

EC



Organización y
Distribución

DA



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

INVENTARIO
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

OK
PCT

P.C.T.

SOLICITUD

PATENTE DE INVENCION

09-22856

21. EXPEDIENTE No.

54. TÍTULO "NUEVOS DERIVADOS 5,7-DISUSTITUIDOS DE [1,3] TIAZOLO [4,5-D] PIRIMIDIN-2(3H)-ONA Y SU USO EN TERAPIA"

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL C07D 513/04

71. SOLICITANTE ASTRAZENECA AB

DOMICILIO SÖDERTÄLJE, SUECIA

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

22. BOGOTÁ, D.C.

11-02-2009

(FORMA P 10)

No pag. Excedido
Fu. 29-04-2009

11-02-2009

11-02-2009



No. 09-022856- -00000-0000

Fecha: 2009-03-05 16:29:22 Dep. 2020 NUECREACIONI
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 89

**FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD DE PATENTE
PCT
ENTRADA EN FASE NACIONAL**

①

SOLICITUD DE:☒ Patente de Invención☐ Patente de Modelo de Utilidad☒ Capítulo I.☐ Capítulo II.

②

**SOLICITANTE
(71)**Nombre: **ASTRAZENECA AB**

Dirección: SE-151 85 Södertälje, Suecia.

Nacionalidad o Domicilio: Södertälje,
Suecia.

Lugar de Constitución: Suecia.

Teléfono: 3264270 Fax: 6069701

E-mail: jllcco@lloredacamacho.com

IDENTIFICACIONC.C. ☐ NIT ☐C.E. ☐ Otro ☐

Cual _____

Número _____

③

**REPRESENTANTE
O APODERADO**Nombre: **ALICIA LLOREDA RICAURTE**Dirección: Calle 72 No. 5-83 Piso 5º,
Bogotá, Colombia

Teléfono: 3264270 Fax: 6069701

E-mail: jllcco@lloredacamacho.com

C.C. ☒ NIT ☐C.E. ☐ Otro ☐

Cual _____

Número 39.690.713 TP 53.215

④

**INVENTOR(ES)
(72)**Nombre: JOHANSSON, Rolf; KARLSTRÖM, Sofia; KERS, Annika;
NORDVALL, Gunnar; REIN, Tobias y SLIVO, Can.

Dirección: AstraZeneca R & D Södertälje, S-151 85 Södertälje.

Nacionalidad o Domicilio: Suecia.

⑤

PCT (86)Solicitud Internacional No. PCT/SE2007/000857Fecha: 27/09/07Publicación Internacional No. WO 2008/039138 A1Fecha: 03/04/08

⑥

Título (54) **"NUEVOS DERIVADOS 5,7-DISUSTITUIDOS DE [1,3] TIAZOLO [4,5-D] PIRIMIDIN-2
(3H)-ONA Y SU USO EN TERAPIA"**

⑦

Clasificación Internacional (51) C07D 513/04

⑧

PrioridadSI ☒ NO ☐

(33) País de Origen

US

US

(32) Fecha

29/09/06

04/10/06

(31) Número de Solicitud

60/827,460

60/828,125

⑨

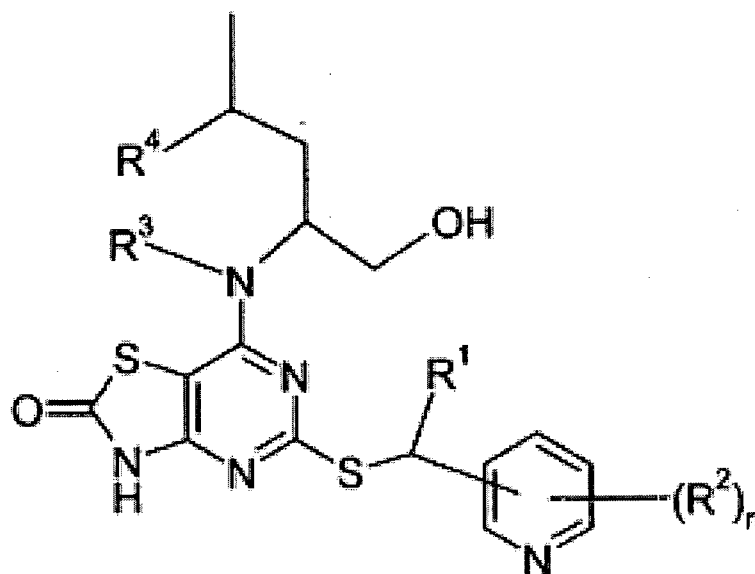
Comprobante de Pago No. 09-17,024Fecha: 3 de Marzo de 2009

⑩

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud.
- ☒ Documentos que acreditan la existencia y representación legal cuando los solicitantes sean personas jurídicas.
- ☒ Documentos de Representación Legal.
- ☐ Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante.
- ☐ Declaraciones
- ☐ Copia de la solicitud internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☒ Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones)
- ☐ Copia del examen preliminar internacional efectuado por la Autoridad Internacional de Examen Preliminar (IPEA).
- ☐ Traducción del examen preliminar internacional efectuado por la IPEA.
- ☐ De ser el caso, copia del contrato de acceso.
- ☐ De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas.
- ☒ Arte Final 12X12.
- ☐ De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionados parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.
- ☐ De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud internacional.
- ☒ Otros: reporte de búsqueda internacional, publicación y carta a la WIPO solicitando la corrección del título de la invención con su traducción.

⑪

FIGURA CARACTERISTICA:



(I)

⑫

Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: ALICIA LLOREDA RICAURTE

FIRMA:

C.C. 39.690.713

T.P. 53.215

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 09-022856- -00000-0000

Fecha: 2009-03-05 16:29:22 Dep. 2020 NUECREACIONE
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 89

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 900176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 09 - 17,024
FECHA : MARZO 3 DE 2009

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	Vr. PAGO
LLOREDA Y CIA S. A	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	97134951	03/03/2009	14,564,760.00

***** CONCEPTO *****

CANT. RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1 50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	540,000.00
	TOTAL :	\$ 540,000.00

SON: QUINIENTOS CUARENTA MIL PESOS

RESPONSABLE :

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

ANEXO

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


ALICIA LLOREDA RICAURTE
T. P. 53.215

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

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

Firmado por:

SIMON RICHARD REEVES

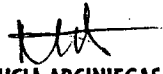
Certificación Notarial

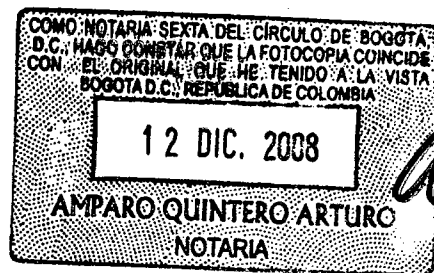
Certificación de la firma precedente, debidamente legalizada por Notario Público,
John Haig Ekserdjian

[Sello Lacrado de Notario Público]

JOHN HAIG EKSERDJIAN

Notario Público de Wilmslow, Cheshire, Inglaterra


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



APOSTILLA

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

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

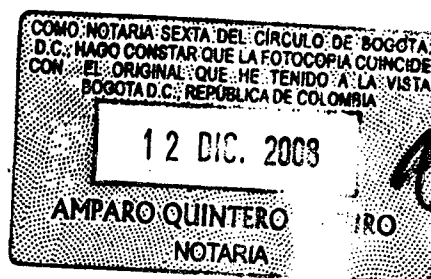
Certificado

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

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

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

2



BOGOTÁ D.C.

12 06

INTERMEDIACIONES
BOGOTÁ D.C.

750168
Alba Acosta
MAESTRO EN EL
MUNDO DE SEMPERA
ACCIONES INDICADAS

COMO NOTARIA-SEXTA DEL CIRCULO DE BOGOTÁ
D.C. HAGO CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA COINCIDE
CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA
BOGOTÁ D.C. REPUBLICA DE COLOMBIA

12 DIC. 2008

AMPARO QUINTERO ARTURO
NOTARIA

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

con domicilio en

SE-15185 Sodertalje, Suecia,

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

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

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

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

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

domiciled at

SE-15185 Sodertalje
Sweden

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

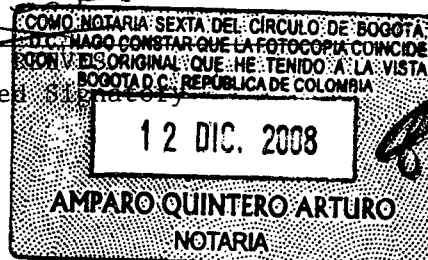
Doctors ALICIA LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE ALVAREZ, or the agents by any one of them appointed, are especially empowered to represent us before the administrative, judicial or police authorities of Colombia, in all proceedings pertaining to industrial property, for which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

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

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

SIMON RICHARD

Duly Authorised Signatory



46716

6

CERTIFICADO NOTARIAL (SOCIEDAD)

{ss

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

de, AstraZeneca AB,

la compañía nombrada en el documento que duly authorised signatory of, AstraZeneca AB,
antecede, una sociedad debidamente organizada y
existente conforme a las leyes de Suecia

, domiciliada en la
ciudad de Vastra Malarehamnen 9, SE-151
85 Sodertalje, Suecia,
legalmente constituida para un periodo de duración
que aún no ha terminado, que ejerce su objeto social
conforme a las leyes de Suecia

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

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

Notary Public (Notario Público).

NOTARIAL CERTIFICATE (CORPORATION)

{ss

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

to me known, and known to me to be the person who
signed the foregoing instrument, who being by me
duly sworn did depose and say that he is the a

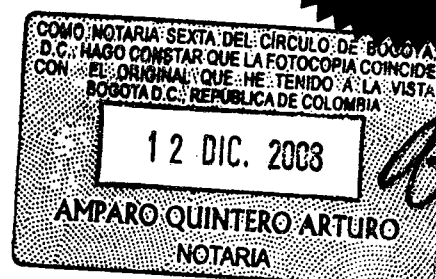
duly authorised signatory of, AstraZeneca AB,
the company named within, a Corporation organized
and existing under the laws of Sweden

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

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

The undersigned Notary Public has seen the articles
of Incorporation of said Corporation executed at
STOCKHOLM
under date of 31 October 1913
and hereby certifies that under the laws of said State
the foregoing acknowledgment is sufficient proof that
the facts therein contained are true, which he attests.

J. H. Hsiao
Notary Public
Wilkesbarre
Cheshire
England



UNITED KINGDOM OF GREAT BRITAIN AND NORTHERN IRELAND

1. Country: United Kingdom of Great Britain and Northern Ireland
Pays: Royaume-Uni de Grande-Bretagne et d'Irlande du Nord

This public document / Le présent acte public

2. Has been signed by **John Haig Ekserdjian**
a été signé par
3. Acting in the capacity of **Notary Public**
agissant en qualité de
4. Bears the seal/stamp of **The Said Notary Public**
est revêtu du sceau/timbre de

5. at London/à Londres

Certified/Attesté
6. the/le 02 August 2004

7. by Her Majesty's Principal Secretary of State for Foreign and Commonwealth Affairs /
par le Secrétaire d'Etat Principal de Sa Majesté aux Affaires Etrangères et du Commonwealth.

8. Number/sous No **G479981**

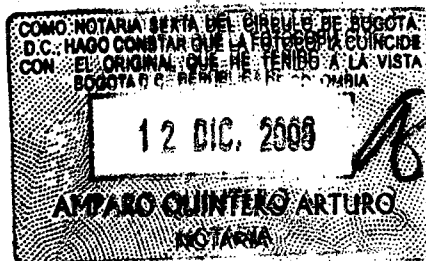
9. Stamp:
timbre:

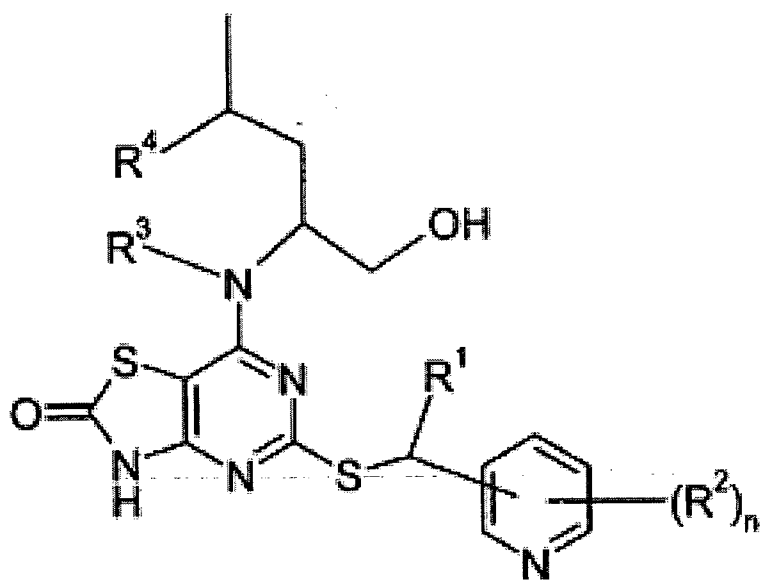
10. Signature: **E. M. Fitzgerald**



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

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





(I)

LLOREDA & CIA. S.A.
ABOGADOS

CALLE 72 No. 5 - 83 PISO 5o.
APARTADO AEREO 12304
TELEFAX: 606 9701 - 606 9702 - 606 9703 - 606 9704
BOGOTA, D.C. - COLOMBIA

ASTRAZENECA AB

SOLICITUD DE PATENTE PCT
SOLICITUD INTERNACIONAL No. PCT/SE2007/000857

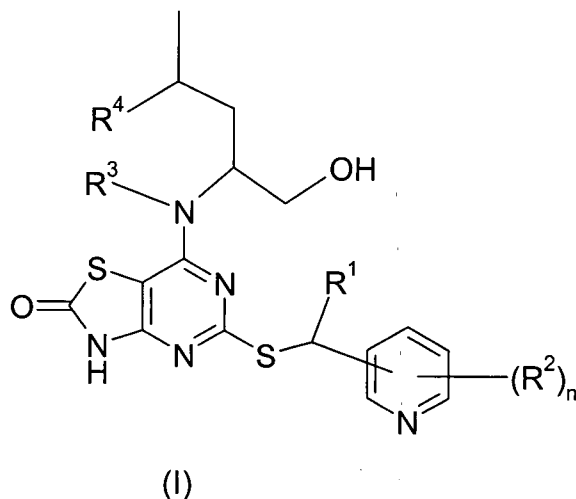
ARTE FINAL (1)

(21) N° de solicitud:				(51) Int Cl: C07D 513/04	
(22) Fecha de solicitud: 05-03-09				(71) Solicitante(s): ASTRAZENECA AB	
(30) Prioridad	(31) No. Prioridad	(32) Fecha	(33) País	(72) Inventor(es): JOHANSSON, Rolf; KARLSTRÖM, Sofia; KERS, Annika; NORDVALL, Gunnar; REIN, Tobias y SLIVO, Can.	
	60/827,460	29-09-06	US		
	60/828,125	04-10-06	US		
				(74) Apoderado: ALICIA LLOREDA RICAURTE	
(85)	Fecha límite inicio fase nacional: 29-04-09			(87) Publicación internacional	
(86)	Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT			Fecha: 03-04-08	
	Fecha de presentación de la solicitud: 27-09-07			N° publicación: WO 2008/039138 A1	
	No. de solicitud: PCT/SE2007/000857				
(54) Título: NUEVOS DERIVADOS 5,7-DISUSTITUIDOS DE [1,3] TIAZOLO [4,5-D] PIRIMIDIN-2(3H)-ONA Y SU USO EN TERAPIA					

Resumen - Reivindicación(es):

Reivindicación número 1.-

Un compuesto de fórmula (I)



donde:

R¹ representa CH₃ o CF₃;

R² representa halo, CN o alquilo C₁₋₆;

R³ representa H o CH₃;

R⁴ representa H o CH₃;

n representa 0, 1 ó 2;

como una base libre o una sal farmacéuticamente aceptable, solvatos o solvatos de una sal del mismo.



Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

TARJETA ARCHIVO PROPIETARIOS

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

(21) N° de solicitud:

(22) Fecha de solicitud: 05-03-09

(51) Clasificación Internacional: C07D 513/04

(71) Solicitante(s): **ASTRAZENECA AB**

(72) Inventor(es): JOHANSSON, Rolf; KARLSTRÖM, Sofia; KERS, Annika; NORDVALL, Gunnar; REIN, Tobias y SLIVO, Can.

(74) Apoderado: **ALICIA LLOREDA RICAURTE**

(30) Prioridad	(31) No. Prioridad	(32) Fecha	(33) País
	60/827,460	29-09-06	US
	60/828,125	04-10-06	US

(85) Fecha límite inicio fase nacional: 29-04-09

(87) Publicación internacional

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

Fecha: **03-04-08**

Fecha de presentación de la solicitud: 27-09-07

N° publicación: **WO 2008/039138 A1**

No. de solicitud: **PCT/SE2007/000857**

(54) Título: **NUEVOS DERIVADOS 5,7-DISUSTITUIDOS DE [1,3] TIAZOLO [4,5-D] PIRIMIDIN-2(3H)-ONA Y SU USO EN TERAPIA**

10

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

TARJETA ARCHIVO TEMÁTICO

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

(21) N° de solicitud: (22) Fecha de solicitud: 05-03-09

(51) Clasificación Internacional: C07D 513/04

(71) Solicitante(s): **ASTRAZENECA AB**

(72) Inventor(es): JOHANSSON, Rolf; KARLSTRÖM, Sofia; KERS, Annika; NORDVALL, Gunnar; REIN, Tobias y SLIVO, Can.

(74) Apoderado: **ALICIA LLOREDA RICAURTE**

(30) Prioridad	(31) No. Prioridad	(32) Fecha	(33) País
	60/827,460	29-09-06	US
	60/828,125	04-10-06	US

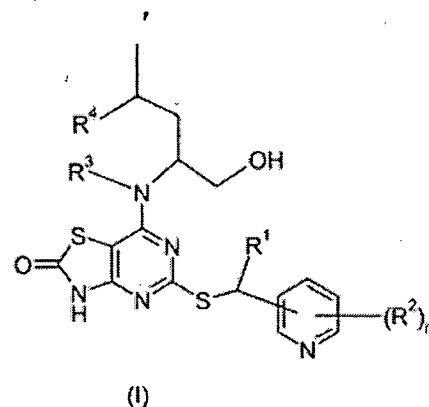
(85) Fecha límite inicio fase nacional: 29-04-09

(86) Datos relativos a la presentación de la solíc. PCT
 Fecha de presentación de la solicitud: 27-09-07
 No. de solicitud: **PCT/SE2007/000857**

(87) Publicación internacional:

Fecha: **03-04-08**

No. Publicación : **WO 2008/039138 A1**



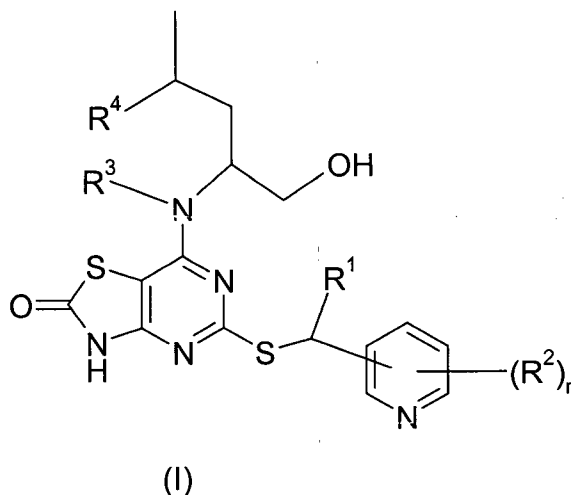
(54) Título:

NUEVOS DERIVADOS 5,7-DISUSTITUIDOS DE [1,3] TIAZOLO [4,5-D] PIRIMIDIN-2(3H)-ONA Y SU USO EN TERAPIA

(57) Resumen:

Reivindicación número 1.-

Un compuesto de fórmula (I)



donde:

R¹ representa CH₃ o CF₃;

R² representa halo, CN o alquilo C₁₋₆;

R³ representa H o CH₃;

R⁴ representa H o CH₃;

n representa 0, 1 ó 2;

como una base libre o una sal farmacéuticamente aceptable, solvatos o solvatos de una sal del mismo.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/SE2007/000857

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC: see extra sheet

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)

IPC: 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)

EPO-INTERNAL, WPI DATA, PAJ, CHEM ABS DATA

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 2005033115 A1 (ASTRAZENECA AB), 14 April 2005 (14.04.2005), claims, examples --	1-29
A	WO 0125242 A1 (ASTRAZENECA UK LIMITED), 12 April 2001 (12.04.2001), claims, examples --	1-29
P,X	WO 2006107257 A1 (ASTRAZENECA AB), 12 October 2006 (12.10.2006), claims, examples --	1-29
A	WO 2006064228 A2 (ASTRAZENECA AB), 22 June 2006 (22.06.2006) --	1-29

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

* Special categories of cited documents:

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

"E" earlier 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 when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

18 January 2008

Date of mailing of the international search report

23 -01- 2008

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

Solveig Gustavsson/EÖ

Telephone No. +46 8 782 25 00

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/SE2007/000857

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 2004026880 A1 (ASTRAZENECA AB), 1 April 2004 (01.04.2004) --	1-29
A	WO 2004026835 A1 (ASTRAZENECA AB), 1 April 2004 (01.04.2004) --	1-29
A	WO 0158906 A1 (ASTRAZENECA AB), 16 August 2001 (16.08.2001) -- -----	1-29

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/SE2007/000857**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.: 19-23
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
Claims 19-23 relate to a method of treatment of the human or animal body by surgery or by therapy /Rule 39.1(iv). Nevertheless, a search has been made for these claims, based on the alleged effects of the compounds.
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 and, where applicable, the payment of a protest fee.
- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.
- ☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

International patent classification (IPC)

C07D 513/04 (2006.01)

A61K 31/519 (2006.01)

A61P 11/06 (2006.01)

A61P 25/00 (2006.01)

A61P 9/10 (2006.01)

Download your patent documents at www.prv.seThe cited patent documents can be downloaded at www.prv.se by following the links:

- In English/Searches and advisory services/Cited documents (service in English) or
- e-tjänster/anförda dokument (service in Swedish).

Use the application number as username.

The password is BOOBRVZJIU.

Paper copies can be ordered at a cost of 50 SEK per copy from PRV InterPat (telephone number 08-782 28 85).

Cited literature, if any, will be enclosed in paper form.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

29/12/2007

International application No.
PCT/SE2007/000857

WO	2005033115	A1	14/04/2005	AU	2004278276 A,B	14/04/2005
				BR	PI0415050 A	28/11/2006
				CA	2541533 A	14/04/2005
				CN	1856499 A	01/11/2006
				EP	1675862 A	05/07/2006
				JP	2007507494 T	29/03/2007
				KR	20060120014 A	24/11/2006
				MX	PA06003792 A	14/06/2006
				NO	20062061 A	03/07/2006
				SE	0302666 D	00/00/0000
				US	20070142386 A	21/06/2007
				SE	0302667 D	00/00/0000
WO	0125242	A1	12/04/2001	AT	257838 T	15/01/2004
				AU	777872 B	04/11/2004
				AU	7304900 A	10/05/2001
				BR	0014334 A	11/06/2002
				CA	2385269 A	12/04/2001
				CN	1210279 C	13/07/2005
				CN	1402730 A,T	12/03/2003
				CZ	20021113 A	12/06/2002
				DE	60007768 D,T	02/12/2004
				DK	1222195 T	19/04/2004
				EE	200200174 A	15/04/2003
				EP	1222195 A,B	17/07/2002
				SE	1222195 T3	
				EP	1348709 A	01/10/2003
				ES	2213043 T	16/08/2004
				HK	1052009 A	13/01/2006
				HU	0204246 A	28/04/2003
				IL	148910 D	00/00/0000
				IS	2229 B	15/04/2007
				IS	6306 A	18/03/2002
				JP	2003511384 T	25/03/2003
				MX	PA02003263 A	30/09/2002
				NO	20021448 A	22/05/2002
				NZ	517880 A	26/09/2003
				PL	365778 A	10/01/2005
				PT	1222195 T	31/05/2004
				SE	9903544 D	00/00/0000
				SI	1222195 T	30/06/2004
				TW	260324 B	21/08/2006
				UA	73521 C	17/06/2002
				US	6790850 B	14/09/2004
				US	20040224961 A	11/11/2004
				ZA	200202380 A	04/08/2003
WO	2006107257	A1	12/10/2006	AR	053347 A	02/05/2007
				AU	2006231835 A	12/10/2006
				EP	1869055 A	26/12/2007
				UY	29451 A	30/11/2006
WO	2006064228	A2	22/06/2006	EP	1844054 A	17/10/2007
				GB	0427698 D	00/00/0000
				GB	0502542 D	00/00/0000

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

29/12/2007

International application No.
PCT/SE2007/000857

WO	2004026880	A1	01/04/2004	AU	2003267571 A,B	16/08/2007
				BR	0314844 A	09/08/2005
				CA	2498762 A	01/04/2004
				CN	1315848 C	16/05/2007
				CN	1681826 A	12/10/2005
				EP	1543013 A	22/06/2005
				GB	0221828 D	00/00/0000
				IS	7793 A	11/04/2005
				JP	2006503835 T	02/02/2006
				KR	20050057427 A	16/06/2005
				MX	PA05002935 A	27/05/2005
				NO	20051892 A	17/06/2005
				NZ	538826 A	22/12/2006
				PL	375952 A	12/12/2005
				RU	2005106356 A	20/11/2005
				US	20060100221 A	11/05/2006
				ZA	200502272 A	19/09/2005

WO	2004026835	A1	01/04/2004	AU	2003264765 A	00/00/0000
				BR	0314843 A	09/08/2005
				CA	2498760 A	01/04/2004
				CN	1681787 A	12/10/2005
				EP	1542974 A	22/06/2005
				GB	0221829 D	00/00/0000
				IS	7794 A	11/04/2005
				JP	2006503836 T	02/02/2006
				KR	20050057428 A	16/06/2005
				MX	PA05002936 A	28/07/2005
				NO	20051893 A	17/06/2005
				PL	375931 A	12/12/2005
				RU	2005106355 A	10/01/2006
				US	20050272750 A	08/12/2005
				ZA	200502267 A	19/09/2005

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

29/12/2007

International application No.
PCT/SE2007/000857

WO	0158906	A1	16/08/2001	AT	255584	T	15/12/2003
				AU	3255601	A	20/08/2001
				AU	6456300	A	13/03/2001
				DE	60101372	D,T	14/10/2004
				EP	1203139	A	08/05/2002
				EP	1257555	A,B	20/11/2002
				SE	1257555	T3	
				GB	0003022	D	00/00/0000
				GB	2359079	A	15/08/2001
				JP	2003522191	T	22/07/2003
				NO	20020712	A	12/04/2002
				AU	6306100	A	19/02/2001
				GB	0003023	D	00/00/0000
				GB	2359080	A	15/08/2001
				US	6709388	B	23/03/2004

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
3 April 2008 (03.04.2008)

(10) International Publication Number
WO 2008/039138 A1

(51) International Patent Classification:
C07D 513/04 (2006.01) *A61P 25/00* (2006.01)
A61K 31/519 (2006.01) *A61P 9/10* (2006.01)
A61P 11/06 (2006.01)

Can [SE/SE]; AstraZeneca R & D Södertälje, S-151 85 Södertälje (SE).

(21) International Application Number:
PCT/SE2007/000857

(22) International Filing Date:
27 September 2007 (27.09.2007)

(25) Filing Language: English

(26) **Publication Language:** English

(30) Priority Data:

60/827,460	29 September 2006 (29.09.2006)	US
60/828,125	4 October 2006 (04.10.2006)	US

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

(72) Inventors; and

(75) **Inventors/Applicants (for US only): JOHANSSON, Rolf** [SE/SE]; AstraZeneca R & D Södertälje, S-151 85 Södertälje (SE). **KARLSTRÖM, Sofia** [SE/SE]; AstraZeneca R & D Södertälje, S-151 85 Södertälje (SE). **KERS, Annika** [SE/SE]; AstraZeneca R & D Södertälje, S-151 85 Södertälje (SE). **NORDVALL, Gunnar** [SE/SE]; AstraZeneca R & D Södertälje, S-151 85 Södertälje (SE). **REIN, Tobias** [SE/SE]; AstraZeneca R & D Södertälje, S-151 85 Södertälje (SE). **SLIVO,**

(74) Agent: **ASTRAZENECA AB**; Global Intellectual Property, S-151 85 Södertälje (SE).

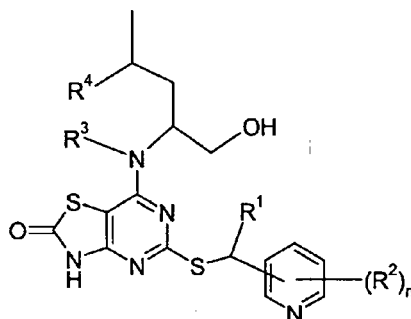
(81) **Designated States** (*unless otherwise indicated, for every kind of national protection available*): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SV, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

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

Published:

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

(54) Title: NOVEL 5, 7-DISUBSTITUTED [1, 3] THIAZOLO [4, 5-D] PYRIMIDIN-2 (3H)-ONE DERIVATIVES AND THEIR USE IN THERAPY



(1)

(S7) Abstract: There are disclosed novel 5,7-disubstituted [1,3]thiazolo[4,5-d]pyrimidin-2(3H)-one derivatives of formula (I) wherein R₁, R₂, R₃, R₄ and n are as defined in the specification, and pharmaceutically acceptable salts thereof, together with processes for their preparation, pharmaceutical compositions comprising them and their use in therapy. The compounds of formula (I) are CX3#191CR1 receptor antagonists and are thereby particularly useful in the treatment or prophylaxis of neurodegenerative disorders, demyelinating disease, cardio- and cerebrovascular atherosclerotic disorders, peripheral artery disease, rheumatoid arthritis, pulmonary diseases such as COPD, asthma or pain.

WO 2008/039138 A1

TRADUCCION OFICIAL No. 2009-03-03-120
DE UN DOCUMENTO ESCRITO EN INGLES

Astrazeneca

WIPO – World Intellectual Property Organization
34, Chemin des Colombettes
CH-1211 GENEVE 20
Suiza

10 de febrero de 2009

Nuestra Ref

102480-1P WO

Su Ref

PCT/SE2007/00857

POR FAX – ORIGINAL POR MAIL

Re: Solicitud de Patente Internacional No. PCT/SE2007/000857

Publicación No. WO2008/039138 A1

Estimados Señores,

Después de revisar la publicación PCT No. WO2008/039138 A1, hemos observado ciertas discrepancias respecto al título expresado en la columna (54).

El título lee:

NUEVOS DEREVADOS 5,7-DISUSTITUIDOS DE [1,3] TIAZOLO [4,5-D]
PIRIMIDIN-2 (3H)- ONA Y SU USO EN TERAPIA

Y debe leer:

NUEVOS DERIVADOS 5,7-DISUSTITUIDOS DE [1,3] TIAZOLO [4,5-D]
PIRIMIDIN-2 (3H)- ONA Y SU USO EN TERAPIA

Amablemente le solicitamos corregir este error de ortografía y darnos una página corregida de la Publicación.

Cordialmente,

AstraZeneca

Propiedad Intelectual, Patentes

(firma: ilegible)

Ellen Setéus

Apoderado Patentes Europeas

Traducido según mi mejor saber y entender, este día 3 de marzo de 2009, en la ciudad de Bogotá, D.C., por Anita Escobar de Tamayo, Traductora Oficial, Res. 2177 de 1989, Ministerio de Justicia, República de Colombia.

TRADUCTORA OFICIAL
RES. 2177/89 MINJUSTICIA

ANITA ESCOBAR DE TAMAYO

WIPO - World Intellectual Property Organization
34, Chemin des Colombettes
CH-1211 GENEVE 20
Switzerland

10 February 2009

Our Ref
102480-1P WO

Your Ref
PCT/SE2007/00857

BY FAX - ORIGINAL BY MAIL

Re: International Patent Application no. PCT/SE2007/000857
Publication no. WO2008/039138 A1

Dear Sirs,

Upon proofreading PCT publication no. WO2008/039138 A1, we have noticed some discrepancies in respect of the title stated in column (54).

The title stated reads:

NOVEL 5.7-DISUBSTITUTED [1.3] THIAZOLO [4,5-D] PYRIMIDIN-2 (3H)-ONE
DERIVATIVES AND THEIR USE IN THERAPY

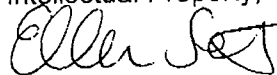
It should read:

NOVEL 5.7-DISUBSTITUTED [1.3] THIAZOLO [4,5-D] PYRIMIDIN-2 (3H)-ONE
DERIVATIVES AND THEIR USE IN THERAPY

We kindly ask you to correct these misspellings and provide us with a corrected page of the Publication.

Yours truly,

AstraZeneca
Intellectual Property, Patents



Ellen Setéus
European Patent Attorney

/cka

NUEVOS DERIVADOS 5,7-DISUSTITUIDOS DE [1,3] TIAZOLO [4,5-D]PIRIMIDIN-
2(3H)-ONA Y SU USO EN TERAPIA

RESUMEN-OBJETO Y FINALIDAD DE LA INVENCION

5

Se revelan novedosos derivados de [1,3]tiazolo[4,5-d]pirimidin-2(3H)-ona 5,7
disustituídos de fórmula (I) en donde R₁, R₂, R₃, R₄ y n son las definidas en la descripción,
y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, junto con procesos para su
preparación, composiciones farmacéuticas que los comprenden y su uso en terapia. Los
10 compuestos de fórmula (I) son antagonistas del receptor CX3#191CR1 y son por lo tanto
particularmente útiles en el tratamiento o profilaxis de desórdenes neurodegenerativos,
enfermedad desmielinizadora, enfermedades cardio- y cerebrovascular arterioesclerótica,
enfermedad arterial periférica, artritis reumatoide, enfermedades pulmonares tales como
EPOC, asma o dolor.

15

NUEVOS DERIVADOS 5,7-DISUSTITUIDOS DE [1,3] TIAZOLO [4,5-D]PIRIMIDIN-2(3H)-ONA Y SU USO EN TERAPIA

Campo de la invención

- 5 La presente invención divulga nuevos derivados 5,7-disustituidos de [1,3]tiazolo[4,5-d]pirimidin-2(3H)-ona junto con los procesos para su preparación, las formulaciones farmacéuticas que los contienen y su uso en terapia.

Fundamentos de la invención

- 10 Las quimioquinas desempeñan un papel importante en la respuesta inmune e inflamatoria en varias enfermedades y trastornos, incluidas el asma, aterosclerosis y enfermedades alérgicas, así como patologías autoinmunes, tales como artritis reumatoide y esclerosis múltiple. Estas pequeñas moléculas secretadas son una superfamilia creciente de proteínas 8-14 KDa caracterizadas por un motivo cisteína conservado. A día de hoy, la superfamilia
- 15 de quimioquinas comprende cuatro grupos que exhiben motivos estructurales característicos, las familias C-X-C, C-C, C-X₃-C y XC. Las familias C-X-C y C-C tienen similitud secuencial y se distinguen una de otra basándose en una única inserción de aminoácido entre el par de residuos de cisteína contiguo a NH. La familia C-X₃-C se distingue de las otras dos familias basándose en que tiene una triple inserción de
- 20 aminoácido entre el par de residuos de cisteína contiguo a NH. Por el contrario, los miembros de la familia XC carecen de uno de los dos primeros residuos de cisteína.

Las quimioquinas C-X-C incluyen varios quimioattractantes y activadores de neutrófilos potentes, tales como interleuquina-8 (IL-8) y péptido activador de neutrófilos 2 (NAP-2).

25

- Las quimioquinas C-C incluyen quimioattractantes de monocitos, linfocitos y neutrófilos potentes. Los ejemplos incluyen proteínas quimiotácticas monocíticas 1-3 humanas (MCP-1, MCP-2 y MCP-3, por sus siglas en inglés), RANTES (citoquina expresada y secretada por el linfocito T normal en función de su grado de activación), eotaxina y las proteínas
- 30 inflamatorias macrófagos 1 α y 1 β (MIP-1 α y MIP-1 β).

La quimioquina C-X₃-C (también conocida como fractalquina) es un quimioattractante y activador potente de microglía en el sistema nervioso central (SNC), así como monocitos, linfocitos T, células NK y mastocitos.

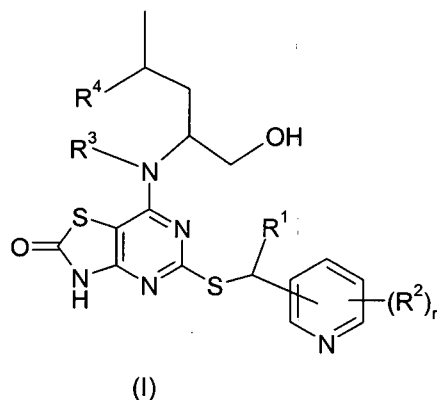
- 5 Los estudios han demostrado que las acciones de las quimioquinas están mediadas por las superfamilias de proteínas G acopladas a receptores, entre los cuales se encuentran los receptores denominados CCR1, CCR2, CCR2A, CCR2B, CCR3, CCR4, CCR5, CCR6, CCR7, CCR8, CCR9, CCR10 y CCR11 (para la familia C-C); CXCR1, CXCR2, CXCR3, CXCR4 y CXCR5 (para la familia C-X-C) y CX₃CR1 para la familia C-X₃-C. Estos
10 receptores representan objetivos buenos para el desarrollo de fármacos, ya que los agentes que modulan estos receptores podrían ser útiles en el tratamiento de trastornos y enfermedades tales como las mencionadas anteriormente.

- WO 01/25242 divulga ciertos derivados de tiazolo[4,5-*d*]pirimidina que son útiles como
15 antagonistas de receptores relacionados con las familias C-X-C y C-C de quimioquinas, particularmente como antagonistas del receptor CXCR2.

- La presente invención se refiere a un grupo de compuestos relacionados con los compuestos divulgados en el documento WO 01/25242, pero son de un tipo estructural no
20 ejemplificados específicamente en dicho documento. Al comprarlos con los Ejemplos divulgados en WO 01/58907, los compuestos de la presente invención exhiben propiedades sorprendentemente útiles como antagonistas del receptor CX₃CR1.

Descripción de la invención

- 25 La presente invención provee compuestos de fórmula (I)



donde:

R^1 representa CH_3 o CF_3 ;

R^2 representa halo, CN o alquilo C_{1-6} ;

R^3 representa H o CH_3 ;

5 R^4 representa H o CH_3 ;

n representa 0, 1 ó 2;

como una base libre o una sal farmacéuticamente aceptable, solvatos o solvatos de una sal del mismo.

10 En una realización de la invención, se estipulan compuestos de fórmula (I), donde n representa 1.

En otra realización de la invención, se estipulan compuestos de fórmula (I), donde R^1 representa CH_3 .

15

En otra realización más de la invención, se estipulan compuestos de fórmula (I), donde R^2 representa halo o CN.

20

En otra realización más de la invención, se estipulan compuestos de fórmula (I), donde R^2 representa F o Cl.

En otra realización más de la invención, se estipulan compuestos de fórmula (I), donde R^2 representa CN.

25 En otra realización más de la invención, se estipulan compuestos de fórmula (I), donde n representa 1; R^1 representa CH_3 ; y R^2 representa F, Cl o CN.

En otra realización más de la invención, se estipulan compuestos de fórmula (I), donde la piridina está enlazada en su posición 5 y tiene Cl en la posición 2.

30

En otra realización más de la invención, se estipulan compuestos de fórmula (I), donde la piridina está enlazada en su posición 2 y tiene CN en la posición 4.

En otra realización más de la invención, se estipulan compuestos de fórmula (I), donde la piridina está enlazada en su posición 2 y tiene F en la posición 5.

En otra realización más de la invención, se estipulan compuestos de fórmula (I), donde la piridina está enlazada en su posición 2 y tiene Cl en la posición 5.

En otra realización más de la invención, se estipulan compuestos de fórmula (I), donde la piridina está enlazada en su posición 2 y tiene F en la posición 3.

En otra realización más de la invención, se estipulan compuestos de fórmula (I), donde la piridina está enlazada en su posición 4 y tiene F en la posición 3.

En otra realización más de la invención, se estipulan compuestos de fórmula (I), donde R³ representa H.

En otra realización más de la invención, se estipulan compuestos de fórmula (I), donde R⁴ representa CH₃.

En otra realización más de la invención, se estipulan compuestos de fórmula (I), seleccionados de:

- 5- {[(1*S*)-1-(5-cloropiridin-2-il)etil]tio }-7- {[(1*R*)-1-(hidroximetil)-3-metilbutil]amino } [1,3]tiazolo[4,5-*d*]pirimidin-2(3*H*)-ona;
- 5- {[(1*S*)-1-(5-fluoropiridin-2-il)etil]tio }-7- {[(1*R*)-1-(hidroximetil)-3-metilbutil]amino } [1,3]tiazolo[4,5-*d*]pirimidin-2(3*H*)-ona;
- 5- {[1-(3-fluoropiridin-4-il)etil]tio }-7- {[(1*R*)-1-(hidroximetil)-3-metilbutil]amino } [1,3]tiazolo[4,5-*d*]pirimidin-2(3*H*)-ona;
- 5- {[(1*S*)-1-(3-fluoropiridin-4-il)etil]tio }-7- {[(1*R*)-1-(hidroximetil)-3-metilbutil]amino } [1,3]tiazolo[4,5-*d*]pirimidin-2(3*H*)-ona;

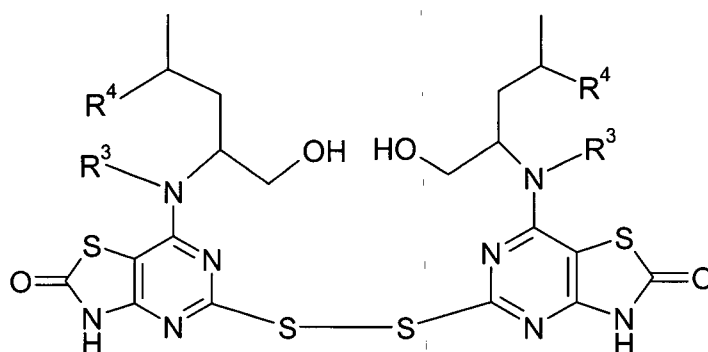
- 5- {[(1R)-1-(3-fluoropiridin-4-il)etil]tio }-7- {[(1R)-1-(hidroximetil)-3-metilbutil]amino } [1,3]tiazolo[4,5-d]pirimidin-2(3H)-ona;
5- {[(1S)-1-(3-fluoropiridin-2-il)etil]tio }-7- {[(1R)-1-(hidroximetil)-3-metilbutil]amino } [1,3]tiazolo[4,5-d]pirimidin-2(3H)-ona;
5 2- {[(1S)-1-[(7- {[(1R)-1-(hidroximetil)-3-metilbutil]amino }-2-oxo-2,3-dihidro[1,3]tiazolo[4,5-d]pirimidin-5-il)tio]etil} isonicotinonitrilo;
5- {[(1S)-1-(6-cloropiridin-3-il)etil]tio }-7- {[(1R)-1-(hidroximetil)butil]amino } [1,3]tiazolo[4,5-d]pirimidin-2(3H)-ona; y
5- {[(1S)-1-(6-cloropiridin-3-il)etil]tio }-7- {[(1R)-1-(hidroximetil)butil](metil)amino } [1,3]tiazolo[4,5-d]pirimidin-2(3H)-ona;
10 como una base libre o una sal farmacéuticamente aceptable, solvatos o solvatos de una sal del mismo.

- Los compuestos de fórmula (I) pueden presentarse en formas estereoisoméricas y/o
15 tautoméricas. Se debe entender que todos los enantiómeros, diastereoisómeros, racematos, tautómeros y sus mezclas están incluidos dentro del alcance de la invención.

- Al compararlos con los compuestos divulgados en WO 01/25242, los compuestos de la presente invención se caracterizan por la presencia de grupos tioalquilpiridilo ramificados
20 en la posición 5 del sistema de anillo tiazolopirimidina. Es decir, los compuestos de la presente invención incorporan un grupo R^1 que no es hidrógeno.

- Según la invención, los inventores estipulan además un proceso para la preparación de un compuesto de fórmula (I), o de una sale farmacéuticamente aceptable del mismo, que
25 comprende:

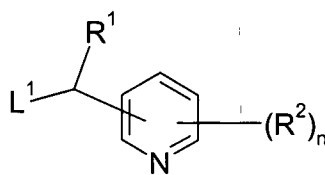
a) reaccionar un compuesto de fórmula (II):



(II)

donde R^3 y R^4 son como se definieron para la fórmula (I);

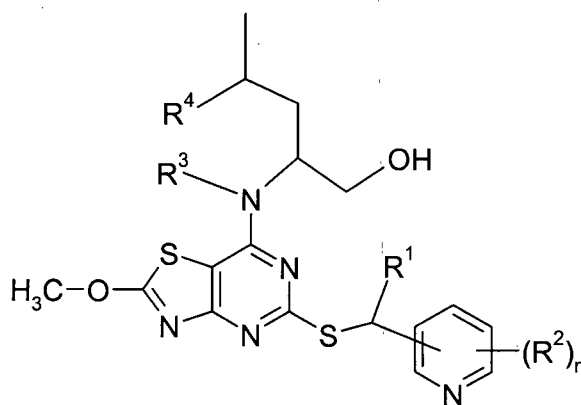
con un compuesto de fórmula (III):



(III)

donde R^1 , R^2 y n son como se definieron para la fórmula (I) y L^1 representa un grupo saliente; o

- 10 b) hidrolizar un compuesto de fórmula (IV)



(IV)

donde R^1 , R^2 , R^3 , R^4 y n son como se definieron para la fórmula (I);

y, cuando sea necesario, convertir el compuesto de fórmula (I) resultante, u otra de sus sales, en una sal farmacéuticamente aceptable de éste; o convertir el compuesto de fórmula (I) resultante en un compuesto adicional de fórmula (I); y, cuando se desee, convertir el compuesto de fórmula (I) resultante en uno de sus isómeros ópticos.

En el proceso (a), los reactivos (II) y (III) se unen en un solvente orgánico adecuado, tal como dimetilsulfóxido (DMSO), acetonitrilo o 1-metil-2-pirrolidinona (NMP). La reacción se lleva a cabo opcionalmente en presencia de una base orgánica o inorgánica añadida, tal como trietilamina, *N,N*-diisopropiletilamina (DIPEA) o hidruro de sodio. La reacción se lleva a cabo en presencia de un agente reductor moderado, tal como borohidruro de sodio. La reacción se lleva a cabo a una temperatura adecuada, normalmente entre temperatura ambiente y el punto de ebullición del solvente. La reacción continúa, generalmente, durante un periodo de aproximadamente una hora a una semana, o hasta que un análisis indique que la formación del producto requerido ha finalizado. Un grupo saliente adecuado L^1 es halógeno, particularmente cloro o bromo. En una realización, L^1 representa cloro.

En el proceso (b), el reactivo (IV) se somete a hidrólisis ácida catalizada en un solvente orgánico adecuado, tal como 1,4-dioxano, tetrahidrofurano (THF), dimetilsulfóxido (DMSO) o 1-metil-2-pirrolidinona (NMP). Los ácidos adecuados incluyen ácidos inorgánicos, tales como ácido clorhídrico o ácido bromhídrico, o ácidos orgánicos fuertes, tales como ácido trifluoroacético. La reacción se lleva a cabo a una temperatura adecuada, normalmente entre temperatura ambiente y el punto de ebullición del solvente. La reacción continúa, generalmente, durante un periodo de aproximadamente una hora a un día, o hasta que un análisis indique que la formación del producto requerido ha finalizado.

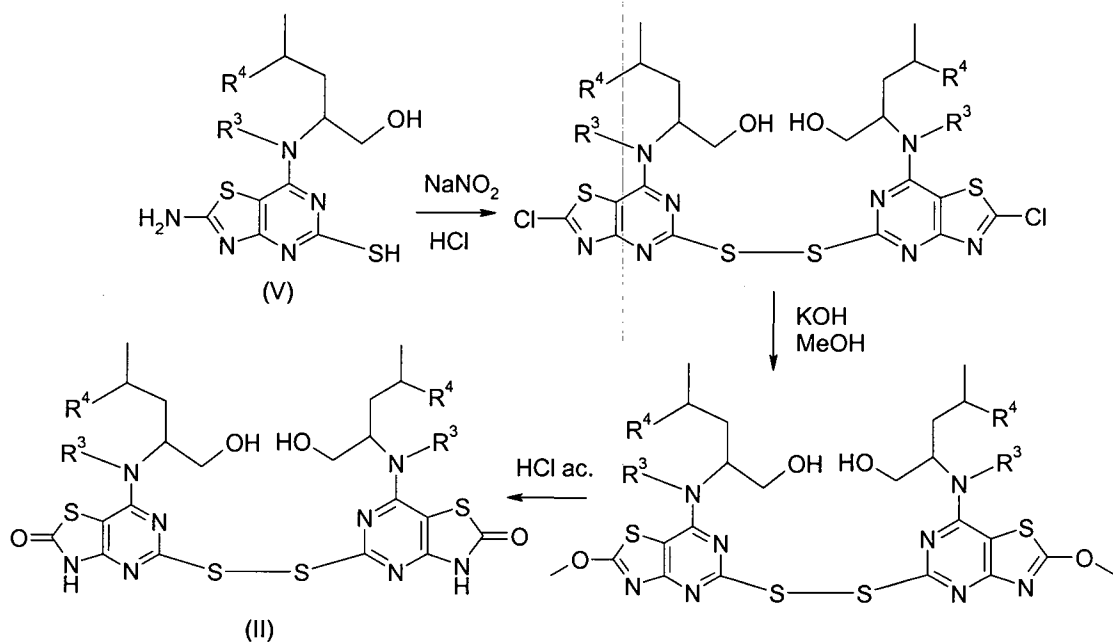
Será evidente para un experto en la materia que en los procesos anteriores puede ser conveniente o necesario proteger una amina, hidroxilo u otro grupo potencialmente reactivo. Los grupos protectores adecuados y los detalles de los procesos para añadir o eliminar tales grupos son, en general, conocidos en la materia. Véase, por ejemplo, "Protective Groups in Organic Synthesis", 3.^a edición (1999) de Greene y Wuts.

La presente invención incluye compuestos de fórmula (I) en forma de sales. Las sales adecuadas incluyen las que se forman con ácidos orgánicos o inorgánicos, o con bases orgánicas o inorgánicas. Tales sales serán normalmente farmacéuticamente aceptables, aunque las sales de ácidos o bases que no son farmacéuticamente aceptables pueden ser de utilidad en la preparación y purificación del compuesto en cuestión.

Las sales de los compuestos de fórmula (I) se pueden formar al reaccionar el compuesto libre, o una sal, enantiómero o racemato de éste, con uno o más equivalentes del ácido o de la base adecuada. La reacción puede llevarse a cabo en un solvente o medio en el cual la sal es insoluble o en un solvente en el cual la sal es soluble, por ejemplo, agua, dioxano, etanol, tetrahidrofurano o dietil éter, o una mezcla de solventes, los cuales se pueden eliminar al vacío o mediante liofilización. La reacción también puede ser un proceso metatético o puede llevarse a cabo sobre una resina de intercambio iónico.

Los compuestos de fórmula (II) pueden, en general, prepararse utilizando métodos conocidos que serán fácilmente reconocidos por los expertos en la materia. Se muestra en el Esquema 1 una de tales rutas adecuadas.

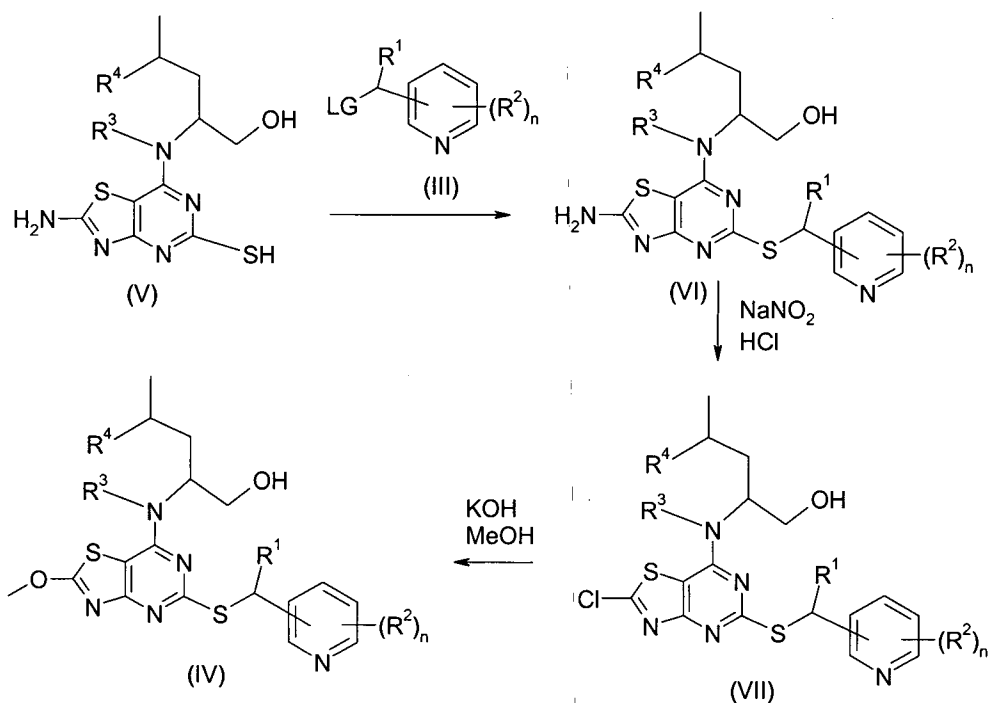
Esquema 1



Los compuestos de fórmula (III) están disponibles comercialmente, o se conocen por medio de la bibliografía, o se pueden preparar utilizando técnicas conocidas que serán fácilmente reconocidas por los expertos en la materia.

- 5 Los compuestos de fórmula (IV) se conocen por, por ejemplo, WO 01/25242 ó WO 05/33115, o se pueden preparar utilizando métodos conocidos que serán fácilmente reconocidos por los expertos en la materia. Se muestra en el Esquema 2 una de tales vías adecuadas.

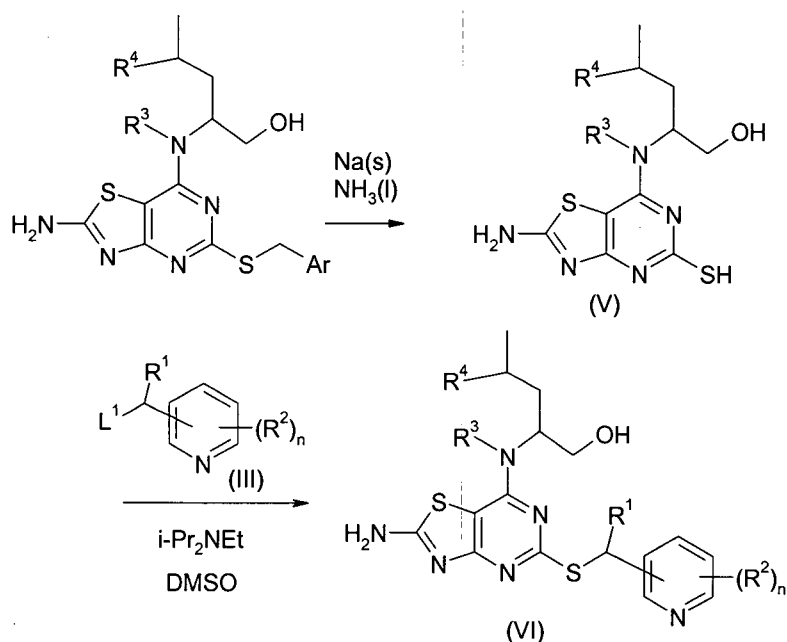
Esquema 2



Los compuestos de fórmula (V) se conocen por WO 01/58907, WO 01/25242 ó WO 02/76990, o se pueden preparar utilizando métodos conocidos que serán fácilmente reconocidos por los expertos en la materia.

Por ejemplo, los compuestos de fórmula (V) y, por consiguiente, los de fórmula (VI) pueden prepararse como se muestra en el Esquema 3:

Esquema 3



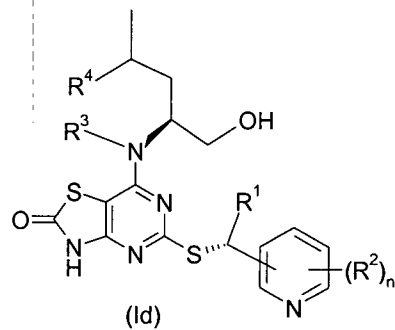
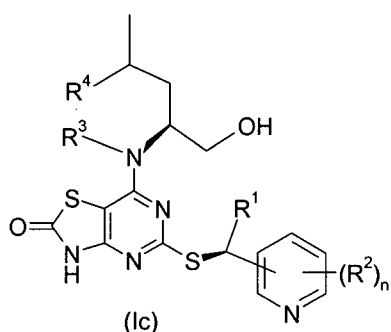
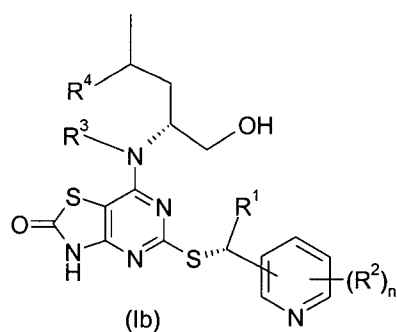
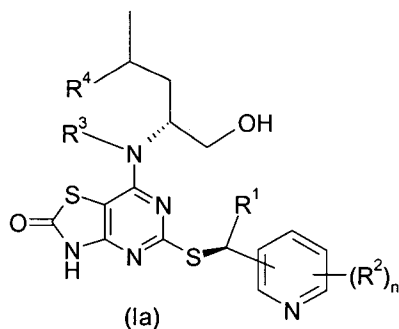
- 5 Los métodos específicos adecuados para la preparación de los compuestos de las fórmulas (II), (III), (IV), (V) y (VI) se exponen con detalle en la sección de los ejemplos de la presente solicitud y tales métodos representan realizaciones específicas de los procesos de la invención.
- 10 Se pueden utilizar los compuestos intermedios como tales o en forma protegida. Los grupos protectores adecuados y los detalles de los procesos para añadir o eliminar tales grupos son, en general, conocidos en la materia. Véase, por ejemplo, "Protective Groups in Organic Synthesis", 3.^a edición (1999) de Greene y Wuts.
- 15 Los compuestos de la invención y sus intermedios pueden aislarse de sus mezclas de reacción y, si fuera necesario, purificarse utilizando técnicas estándares.

Los compuestos de fórmula (I) pueden existir en formas estereoisoméricas. Por lo tanto, todos los enantiómeros, diastereoisómeros, racematos y sus mezclas están incluidos dentro del

20 alcance de la invención. Los diferentes isómeros ópticos se pueden aislar separando una mezcla estereoisomérica de los compuestos utilizando técnicas convencionales, por ejemplo,

cristalización fraccionada o HPLC. Como alternativa, los diferentes isómeros ópticos pueden prepararse directamente utilizando materiales de partida ópticamente activos.

Los compuestos de fórmula (I) contienen dos centros estereogénicos y pueden, por lo tanto, existir en cuatro formas estereoisoméricas discretas como se muestra en las fórmulas de (Ia) a (Id):



Por lo tanto, tales cuatro estereoisómeros y cualquiera de sus mezclas están incluidos dentro del alcance de la invención. En una realización, los compuestos de fórmula (I) tienen la estereoquímica que se muestra en la fórmula (Ia). En otra realización, los compuestos de fórmula (I) tienen la estereoquímica que se muestra en la fórmula (Ib).

Los compuestos intermedios también pueden presentarse en formas estereoisoméricas y se pueden utilizar como enantiómeros purificados, diastereoisómeros, racematos o mezclas.

En esta descripción, el término “alquilo C₁₋₆” incluye tanto cadenas lineales como ramificadas, así como grupos alquilo cíclicos. Alquilo C₁₋₆ que tiene de 1 a 6 átomos de carbono y puede ser, pero no se limita a, metilo, etilo, *n*-propilo, *i*-propilo, *n*-butilo, *i*-

butilo, *s*-butilo, *t*-butilo, *n*-pentilo, *i*-pentilo, *t*-pentilo, neopentilo, *n*-hexilo, *i*-hexilo o ciclohexilo.

En esta descripción, el término “halo” o “halógeno” se refiere a fluoro, cloro, bromo y yodo.

Los compuestos de fórmula (I) y las sales farmacéuticamente aceptables del mismo son útiles porque poseen actividad farmacológica como antagonistas del receptor CX₃CR1. En particular, cuando se comparan con los compuestos especialmente ejemplificados en WO 01/25242, los compuestos de fórmula (I) de la presente invención poseen potencias de inhibición del receptor CX₃CR1 significativamente mayores y/o potencias de inhibición del receptor CXCR2 menores. Los compuestos preferidos de la presente invención exhiben tanto una mayor potencia de inhibición de CX₃CR1 como una potencia de inhibición de CXCR2 menor.

En un aspecto, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso como un medicamento.

En otro aspecto, la presente invención proporciona el uso de un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la fabricación de un medicamento para el tratamiento o profilaxis de enfermedades o afecciones en las cuales el antagonismo del receptor CX₃CR1 es beneficioso.

En otro aspecto, la presente invención proporciona el uso de un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la fabricación de un medicamento para el tratamiento o profilaxis de trastornos neurodegenerativos, desmielinización, trastornos ateroscleróticos cardio y cerebrovasculares, enfermedad de las arterias periféricas, artritis reumatoide, enfermedades pulmonares, tales como EPOC, asma o dolor.

En otro aspecto, la presente invención proporciona el uso de un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la fabricación de un medicamento para el tratamiento o profilaxis de esclerosis múltiple (EM).

En otro aspecto, la presente invención proporciona el uso de un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la fabricación de un medicamento para el tratamiento o profilaxis de aterosclerosis mediante la prevención y/o reducción de la formación de nuevas lesiones o placas ateroscleróticas y/o la prevención o ralentización de la progresión de lesiones o placas existentes.

En otro aspecto, la presente invención proporciona el uso de un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la fabricación de un medicamento para el tratamiento o profilaxis de aterosclerosis mediante un cambio de la composición de las placas para reducir el riesgo de ruptura de las placas y de episodios aterotrombóticos.

En otro aspecto, la presente invención proporciona el uso de un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la fabricación de un medicamento para el tratamiento o profilaxis del accidente cerebrovascular o la lesión cerebral transitoria (TBI, por sus siglas en inglés).

Según la invención, también se proporciona un método para tratar, o reducir el riesgo de, enfermedades o afecciones en las cuales el antagonismo del receptor CX₃CR1 es beneficioso, que comprende administrar a una persona que padece, o en riesgo de, dicha enfermedad o afección una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Se proporciona también un método para tratar, o reducir el riesgo de, trastornos neurodegenerativos, desmielinización, trastornos ateroscleróticos cardio y cerebrovasculares, enfermedad de las arterias periféricas, artritis reumatoide, enfermedades pulmonares, tales como EPOC, asma o dolor, en una persona que padece, o en riesgo de, dicha enfermedad o afección, donde el método comprende administrar a la persona una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

También se proporciona un método para tratar, o reducir el riesgo de, esclerosis múltiple (EM) en una persona que padece, o en riesgo de, dicha enfermedad o afección, donde el método comprende administrar a la persona una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

5

También se proporciona un método para tratar, o reducir el riesgo de, aterosclerosis mediante la prevención y/o reducción de la formación de nuevas lesiones o placas ateroscleróticas y/o la prevención o ralentización de la progresión de lesiones o placas existentes en una persona que padece, o en riesgo de, dicha enfermedad o afección, donde el método comprende administrar a la persona una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

10

También se proporciona un método para tratar, o reducir el riesgo de, aterosclerosis mediante un cambio de la composición de las placas para reducir el riesgo de ruptura de las placas y de episodios aterotrombóticos en una persona que padece, o en riesgo de, dicha enfermedad o afección, donde el método comprende administrar a la persona una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

15

En otro aspecto, la invención proporciona una formulación farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, mezclado con un adyuvante, diluyente o portador farmacéuticamente aceptable, para su uso en el tratamiento o profilaxis de enfermedades o afecciones en las cuales el antagonismo del receptor CX₃CR1 es beneficioso.

20

25

En otro aspecto, la invención proporciona una formulación farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, mezclado con un adyuvante, diluyente o portador farmacéuticamente aceptable, para su uso en el tratamiento o profilaxis de trastornos neurodegenerativos, desmielinización, trastornos ateroscleróticos cardio y

30

cerebrovasculares, enfermedad de las arterias periféricas, artritis reumatoide, EPOC, asma o dolor.

En otro aspecto, la invención proporciona una formulación farmacéutica que comprende
5 una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (I), o una sal
farmacéuticamente aceptable del mismo, mezclado con un adyuvante, diluyente o portador
farmacéuticamente aceptable, para su uso en el tratamiento o profilaxis de esclerosis
múltiple.

10 En otro aspecto, la presente invención proporciona una formulación farmacéutica que
comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (I), o una sal
farmacéuticamente aceptable del mismo, mezclado con un adyuvante, diluyente o portador
farmacéuticamente aceptable, para su uso en el tratamiento o profilaxis de aterosclerosis
mediante la prevención y reducción de la formación de nuevas lesiones y/o placas
15 ateroscleróticas y/o la prevención o ralentización de la progresión de lesiones o placas
existentes.

Los compuestos se pueden utilizar en monoterapia, o en terapia combinada, bien como
tratamiento profiláctico o terapéutico de afecciones y enfermedades inflamatorias del
20 sistema nervioso central, tales como accidente cerebrovascular y lesión cerebral transitoria
(TBI). (Soriano et al. *J. Neuroimmunology* **2002**, 125, 59-65).

En otro aspecto, la presente invención proporciona una formulación farmacéutica que
comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (I), o una sal
25 farmacéuticamente aceptable del mismo, mezclado con un adyuvante, diluyente o portador
farmacéuticamente aceptable, para su uso en el tratamiento o profilaxis de aterosclerosis
mediante un cambio de la composición de las placas para reducir el riesgo de ruptura de las
placas y de episodios aterotrombóticos.

30 Los compuestos de fórmula (I) y sus sales farmacéuticamente aceptables están indicados para
su uso en el tratamiento o profilaxis de enfermedades o afecciones en las cuales la

modulación de la actividad del receptor CX₃CR1 es deseable. En particular, los compuestos están indicados para su uso en el tratamiento de trastornos neurodegenerativos o desmielinización en mamíferos, incluido el ser humano. Más particularmente, los compuestos se indican para su uso en el tratamiento de esclerosis múltiple. Los compuestos también se indican como útiles en el tratamiento de dolor, artritis reumatoide, osteoartritis, trastornos ateroscleróticos cardíaco y cerebrovasculares, enfermedad de las arterias periféricas y hipertensión arterial pulmonar.

Las afecciones que se pueden mencionar específicamente son: enfermedades neurodegenerativas y demencias, por ejemplo, enfermedad de Alzheimer, esclerosis lateral amiotrófica y otras enfermedades neuromotoras, enfermedad de Creutzfeldt-Jacob y otras enfermedades priónicas, encefalopatía por VIH, enfermedad de Huntington, demencia frontotemporal, demencia con cuerpos de Lewy y demencia vascular; polineuropatías, por ejemplo, síndrome de Guillain-Barré, polirradiculoneuropatía desmielinizante inflamatoria crónica, neuropatía multifocal motora y plexopatías; desmielinización del SNC, por ejemplo, encefalomielitis diseminada/hemorrágica aguda y panencefalitis esclerosante subaguda; trastornos neuromusculares, por ejemplo, miastenia grave y síndrome de Lambert-Eaton; trastornos medulares, por ejemplo, paraparesia espástica tropical y síndrome de stiff-man; síndromes paraneoplásicos, por ejemplo, degeneración del cerebelo y encefalomielitis; lesión cerebral traumática; migraña; cáncer; rechazo de aloinjerto; esclerosis sistémica; infecciones víricas; enfermedades transmitidas por parásitos, por ejemplo, malaria; enfermedad periodontal; infarto de miocardio; accidente cerebrovascular; enfermedad coronaria cardíaca; enfermedad cardíaca isquémica; y restenosis; artritis reumatoide; enfermedades pulmonares, tales como EPOC; asma o dolor.

25

Los compuestos de la invención también están indicados para su uso en el tratamiento de aterosclerosis mediante la prevención y/o reducción de la formación de nuevas lesiones o placas ateroscleróticas y/o la prevención o ralentización de la progresión de lesiones o placas existentes.

30

Los compuestos de la invención también están indicados para su uso en el tratamiento de aterosclerosis mediante un cambio de la composición de las placas para reducir el riesgo de ruptura de las placas y de episodios aterotrombóticos.

- 5 Los compuestos de la invención también están indicados para su uso en el tratamiento de enfermedades inflamatorias del intestino (IBD, por sus siglas en inglés), por ejemplo, enfermedad de Crohn y colitis ulcerativa, mediante la inducción de la remisión y/o la conservación de la remisión de IBD.
- 10 Se espera que la profilaxis sea particularmente importante para el tratamiento de personas que han padecido episodios previos de, o bien se considera que corren un gran riesgo de padecer, la enfermedad o afección en cuestión. Las personas que corren riesgo de padecer una enfermedad o afección particular generalmente incluyen aquellas que tienen antecedentes familiares de la enfermedad o afección, o las que han sido identificadas por
- 15 pruebas genéticas o de detección sistemática como particularmente propensas a padecer la enfermedad o afección.

Para las indicaciones terapéuticas mencionadas precedentemente, la dosificación administrada variará, por supuesto, con el compuesto empleado, el modo de administración y el tratamiento

20 deseado.

Sin embargo, en general, se obtienen resultados satisfactorios cuando los compuestos se administran en dosificaciones de la forma sólida de entre 1 mg y 2000 mg por día.

- Los compuestos de fórmula (I) y derivados farmacéuticamente aceptables del mismo, pueden
- 25 utilizarse por sí solos, o en forma de composiciones farmacéuticas apropiadas en las cuales el compuesto o derivado está mezclado con un adyuvante, diluyente o portador farmacéuticamente aceptable. La administración puede ser, pero no se limita a, entérica (incluida oral, sublingual o rectal), intranasal, intravenosa, tópica o por otras vías parenterales. Los procedimientos convencionales para la selección y preparación de
- 30 formulaciones farmacéuticas adecuadas se describen en, por ejemplo, "Pharmaceuticals - The Science of Dosage Form Designs", M. E. Aulton, Churchill Livingstone, 1988. La composición farmacéutica comprende, preferentemente, menos del 80% y más

preferentemente menos del 50% de un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

También se proporciona un proceso para la preparación de una composición farmacéutica tal que comprende mezclar los ingredientes.

También se proporciona un proceso para la preparación de una composición farmacéutica tal que comprende mezclar los ingredientes.

La invención se refiere además a terapias combinadas donde un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o una composición o formulación farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I), se administra al mismo tiempo que o secuencialmente con terapia y/o un agente para el tratamiento de cualquiera de los trastornos ateroscleróticos cardio y cerebrovasculares y la enfermedad de las arterias periféricas.

En particular, un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo puede administrarse asociado a compuestos de uno o más de los siguientes grupos:

- 1) agentes antiinflamatorios, por ejemplo,
 - a) AINE (p.ej., ácido acetilsalicílico, ibuprofeno, naproxeno, flurbiprofeno, diclofenaco, indometacina);
 - b) inhibidores de la síntesis de leucotrienos (inhibidores de 5-LO, p. ej., AZD4407, zileutón, licofelona, CJ13610 y CJ13454; inhibidores de FLAP, p. ej., BAY-Y-1015, DG-031, MK591, MK886 y A81834; inhibidores de LTA4 hidrolasa, p. ej., SC56938 y SC57461A);
 - c) antagonistas de receptores de leucotrienos; (p. ej., CP195543, amelubant, LY293111, accolat y MK571);
- 2) agentes antihipertensivos, por ejemplo,
 - a) bloqueadores beta (p. ej., metoprolol, atenolol y sotalol);
 - b) inhibidores de enzima convertidora de angiotensina (p. ej., captopril, ramipril, quinapril y enalapril);

- c) bloqueadores de canales de calcio (p. ej., verapamilo, diltiazem, felodipina y amlodipina);
- d) antagonistas de receptores de angiotensina II (p. ej., irbesartán, candesartán, telemisartán y losartán);
- 5 3) anticoagulantes, por ejemplo,
 - a) inhibidores de trombina (p. ej., ximelagatrán), heparinas, inhibidores del factor Xa;
 - b) inhibidores de la agregación plaquetaria (p. ej., clopidrogrel, ticlopidina, prasugel y AZ4160);
- 4) moduladores del metabolismo lipídico, por ejemplo,
 - 10 a) sensibilizadores de insulina, tales como agonistas de PPAR (p. ej., pioglitazona, rosiglitazona, galida, muraglitazar, gefemrozil y fenofibrato);
 - b) inhibidores de HMG-CoA reductasa, estatinas (p. ej., simvastatina, pravastatina, atorvastatina, rosuvastatina, fluvastatina y pitavastatina);
 - c) inhibidores de la absorción de colesterol (p. ej., ezetimiba);
 - 15 d) inhibidores de IBAT (p. ej., AZD-7806);
 - e) agonistas de LXR (p. ej., GW-683965A y T-0901317);
 - f) moduladores de receptores FXR;
 - g) inhibidores de fosfolipasas;
- 5) agentes antianginales, por ejemplo, nitratos y nitritos;
- 20 6) moduladores del estrés oxidativo, por ejemplo, antioxidantes (probucol), inhibidores de mieloperoxidasa.

La invención se ilustra, pero no de manera limitante, mediante los siguientes ejemplos:

25

Métodos Generales

Todos los solventes utilizados eran de grado analítico, y se utilizaron rutinariamente en las reacciones solventes anhidros comercialmente disponibles. Las reacciones se llevaron a cabo típicamente en atmósfera inerte de nitrógeno o argón.

30 Los espectros de RMN ^1H y ^{13}C se registraron a 400 MHz para el protón y a 100 MHz para el carbono-13 en un espectrómetro Varian Unity+ 400 RMN equipado con una sonda BBO

de 5 mm con gradientes Z, o un espectrómetro Bruker Avance 400 RMN equipado con una sonda dual de flujo inverso de 60 µl con gradientes Z, o un espectrómetro Bruker DPX 400 RMN equipado con una sonda de 4 núcleos con gradientes Z. Los espectros de ^1H RMN a 600 MHz se registraron en un espectrómetro Bruker av 600 RMN equipado con un cabezal de sonda BBI de 5 mm. Los espectros de ^1H RMN a 300 MHz se registraron en un espectrómetro Varian Gemini 300 RMN equipado con un cabezal de sonda BBI de 5 mm con gradientes Z. Los espectros de ^1H NMR a 500 MHz se registraron en un espectrómetro Varian Inova 500 MHz operando a un campo magnético de 11.74 T, equipado con una sonda de gradiente con un núcleo de 5 mm. A no ser que se indique específicamente en los ejemplos, los espectros se registraron a 400 MHz para el protón y a 100 MHz para el carbono-13. Se utilizaron las siguientes señales de referencia: la señal residual de DMSO- d_6 δ 2.50 (^1H), δ 39.51 (^{13}C); la señal residual de CD_3OD δ 3.31 (^1H) o δ 49.15 (^{13}C); acetona- d_6 2.04 (^1H), 206.5 (^{13}C); y CDCl_3 δ 7.26 (^1H), la señal residual de CDCl_3 δ 77.16 (^{13}C) (a no ser que se indique lo contrario).

15

El exceso enantiomérico (e.e.) se determinó mediante CG en una columna Cyclodex B (elución isotérmica a 100 °C) o en una columna Cyclosil B (gradiente de temperatura 110-130 °C). El exceso diastereoisomérico (e.d.) se determinó mediante HPLC.

Los espectros de masas se registraron en un LCMS Waters que constaba de un Alliance 2795 (CL) y un espectrómetro de masas cuadrupolar simple ZQ. El espectrómetro de masas se equipó con una fuente de ionización por electronebulización (ESI) operada en modo de ionización positivo o negativo. El voltaje capilar era de 3 kV y se realizó un barrido del espectrómetro de masas de m/z 100-700 con un tiempo de barrido de 0.3 ó 0.8 s. Las separaciones se llevaron a cabo con Waters X-Terra MS, en columnas C8, (3.5 µm, 50 ó 100 mm x 2.1 mm de diámetro interno), o en una columna ACE 3 AQ de ScantecLab (100 mm x 2.1 mm de diámetro interno). La temperatura de la columna se fijó a 40 °C. Se aplicó un gradiente lineal utilizando un sistema de fase móvil neutra o ácida, pasando de 0% a 100% de fase orgánica en 4-5 minutos, velocidad de flujo 0.3 ml/min. Sistema de fase móvil neutra: acetonitrilo/[NH_4OAc 10 mM (ac.)/MeCN (95:5)] o [10 mM NH_4OAc (ac.) / MeCN (1/9)] / [10 mM NH_4OAc (ac.) / MeCN (9/1)]. Sistema de fase móvil ácida:

30

[133 mM HCOOH (ac.) / MeCN (5/95)] / [8 mM HCOOH (ac.) / MeCN (98/2)]. Como alternativa, los espectros de masas se registraron en un espectrómetro Micromass LCT equipado con una fuente de ionización por electronebulización (ESI) operada en modo de ionización positivo.

5

La identificación del compuesto se realizó en un sistema GC-MS (GC 6890, 5973N MSD) provisto por Agilent Technologies. La columna que se utilizó fue una VF-5 MS, 0.25 mm x 30 m, 0.25 μ m de diámetro interno (Varian Inc.). Se aplicó un gradiente lineal de temperatura de 25 °C/minuto comenzando a 40 °C (mantenida durante 1 min) y terminando a 300 °C (mantenida durante 1 min). El MS se equipó con una fuente de ionización EI. Se realizó un barrido de MS de m/z 50-500 y se fijó la velocidad de barrido a 3.25 barridos/s. El voltaje electrónico se fijó a 70 eV.

10

Los análisis HPLC se llevaron a cabo en un sistema Agilent HP1000 que constaba de un desgasificador a microvacío G1379A, una bomba binaria G1312A, un automuestreador de placa de pocillos G1367A, un compartimiento de columna termostático G1316A y un detector de haz de diodos G1315B. Columna: X-Terra MS, Waters, 4.6 x 50 mm, 3.5 μ m. La temperatura de la columna se fijó a 40 °C y la velocidad de flujo en 1.5 ml/min. Se realizó un barrido del detector de haz de diodos de 210-300 nm, la amplitud del paso y de la señal se fijaron a 2 nm y 0.05 min, respectivamente. Se aplicó un gradiente lineal, pasando de 0% a 100% de acetonitrilo, en 4 min. Fase móvil: acetonitrilo/10 mM acetato amónico en 5 % de acetonitrilo en agua MilliQ.

15

20

Un procedimiento de tratamiento típico después de una reacción consistía en la extracción del producto con un solvente, tal como acetato de etilo, el lavado con agua, seguido por el secado de la fase orgánica con MgSO₄ o Na₂SO₄ y la concentración de la solución al vacío. La cromatografía en capa fina (TLC) se realizó en placas de TLC de Merck (gel de sílice 60 F₂₅₄) y se utilizó una lámpara UV para visualizar las manchas. La cromatografía ultrarrápida (flash) se llevó a cabo en un Combi Flash[®] Companion[™] utilizando columnas ultrarrápidas de fase normal RediSep[™] o utilizando gel de sílice 60 de Merck (0.040-

25

30

0.063 mm). Los solventes típicos utilizados para la cromatografía ultrarrápida eran mezclas de cloroformo/metanol, tolueno/acetato de etilo y acetato de etilo/hexanos.

La cromatografía preparativa se realizó en un HPLC Gilson autopreparativo con un
5 detector de haz de diodos utilizando una columna XTerra MS (C8, 19 x 300 mm, 7 μ m), y
un gradiente con acetonitrilo/acetato de amonio 0.1M en 5% de acetonitrilo en agua
MilliQ, pasando de 20% a 60% de acetonitrilo en 13 min, y una velocidad de flujo de 20
ml/min, a no ser que se indique lo contrario en los ejemplos. Como alternativa, la
purificación se llevó a cabo en un HPLC Shimadzu LC-8A semipreparativo con un
10 detector vis-UV Shimadzu SPD-10A equipado con una columna Waters Symmetry[®] (C18,
5 μ m, 100 mm x 19 mm). Gradiente con acetonitrilo/0.1% de ácido trifluoroacético en
agua MilliQ, pasando de 35% a 60% de acetonitrilo en 20 min. Velocidad de flujo:
10ml/min. Como alternativa, la HPLC preparativa se realizó en un instrumento Agilent
1100 con detección UV. Columna: Kromasil-C18, 20 x 250 mm, 10 μ m. Elución isocrática
15 con fase móvil acetonitrilo/agua MilliQ/ácido fórmico (46/54/0.1). Velocidad de flujo: 19
ml/min.

La recristalización se llevó a cabo, típicamente, en solventes o mezclas de solventes, tales
como éter, acetato de etilo/heptanos y metanol/agua.

20

Se han utilizado las siguientes abreviaturas: DCM = diclorometano; e.d.= exceso
diastereoisomérico; DIPCl = β -clorodiisopinocampenilborano (DIP-Chloride[™]); DIPEA =
N,N-diisopropiletilamina; DMF = *N,N*-dimetilformamida; DMSO = dimetilsulfóxido; e.e.
= exceso enantiomérico; NCS = *N*-clorosuccinimida; NMP = 1-metil-2-pirrolidinona; THF
25 = tetrahidrofurano; ac. = acuoso; conc. = concentrado.

Los materiales de partida utilizados estaban disponibles de fuentes comerciales o se
prepararon según los procedimientos de la bibliografía y presentaban datos experimentales
de acuerdo con los reportados. Los siguientes son ejemplos de materiales de partida que se
30 prepararon:

(2R)-2-[(2-Amino-5-mercapto[1,3]tiazolo[4,5-d]pirimidin-7-il)amino]-4-metilpentan-1-ol:
WO 02/076990 (Ejemplos 1-4);

5-(Benciltio)-7-cloro[1,3]tiazolo[4,5-d]pirimidin-2-amina: WO 00/09511 (Ejemplos 6 y 7);

5-Fluoropiridina-2-carbonitrilo: WO 2005/066155 (Ejemplo 2);

5 1-(3-Fluoropiridin-4-il)etanol: Marsais, F. et al. *Tetrahedron* **1983**, 39, 2009-2021
(Ejemplo 3);

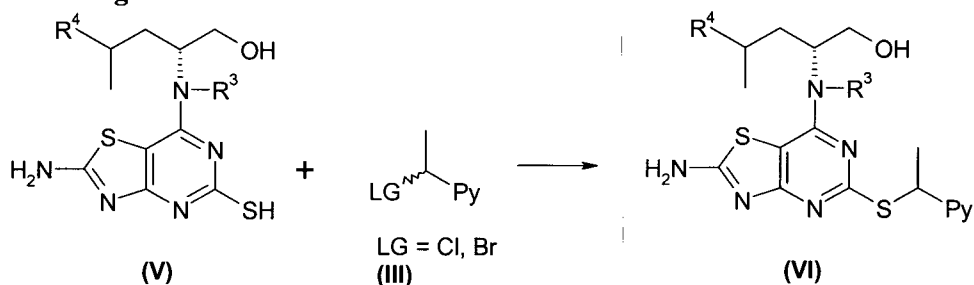
2-Acetil-isonicotinonitrilo: Citterio et al. *J. Chem. Res. Synopses* **1982**, 10, 272-273

(Ejemplo 5);

10 1-(6-Cloropiridin-3-il)etanona: Lee, C. et al. *J. Med. Chem.* **2001**, 44, 2133 (Ejemplos 6 y
7).

En los siguientes métodos generales, R^3 y R^4 son como se definieron en la fórmula (I); Py
representa un piridilo opcionalmente sustituido, y LG representa un grupo saliente.

Método general A

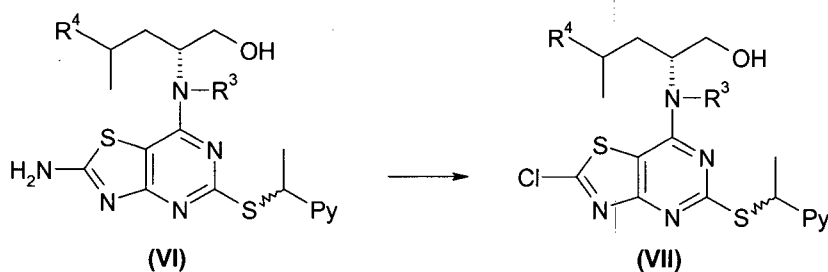


15

Se añadió (V) (1.0 equiv.) en DMSO a borohidruro sódico (0.1 equiv.), DIPEA (1.5 equiv.)
y (III) (1.2 equiv.) en atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción resultante se agitó a
40 °C hasta que la reacción finalizó (monitorizada mediante LC-MS, HPLC o TLC). La
20 mezcla se vertió sobre agua helada y el producto se extrajo con DCM o EtOAc. Las fases
orgánicas combinadas se secaron y se concentraron al vacío. El producto crudo se purificó,
si se requería, utilizando HPLC preparativa o cromatografía ultrarrápida en columna.

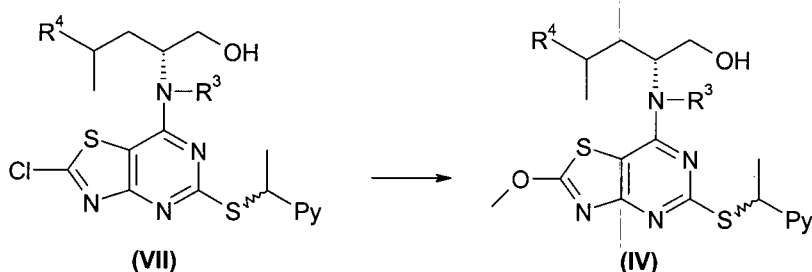
Método general B

25



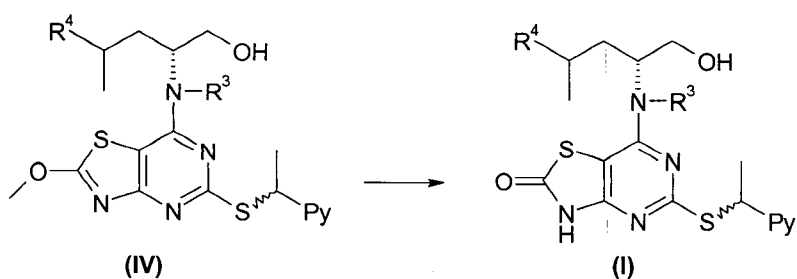
Se añadió HCl conc. (2.5 mL/mmol (VI)) a (VI) (1.0 equiv.) en CH₃CN. La mezcla de reacción se enfrió en un baño de hielo, y se añadió nitrato de sodio (2.0 equiv.) disuelto en una cantidad mínima de agua gota a gota. La reacción se agitó a 0 °C hasta que la reacción finalizó (monitorizada mediante LC-MS, HPLC o TLC) y, posteriormente, se vertió sobre agua helada, se neutralizó con bicarbonato sódico y se extrajo con DCM o EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se secaron y se concentraron al vacío para dar el producto.

10 Método general C



Se añadió gota a gota hidróxido de potasio (2.0 equiv.) disuelto en metanol a una solución enfriada a (0 °C) de (VII) (1.0 equiv.) en metanol. La mezcla resultante se agitó a 0 °C hasta que la reacción finalizó (monitorizada mediante LC-MS, HPLC o TLC). El solvente se evaporó y el producto se utilizó en el siguiente paso sin purificación adicional.

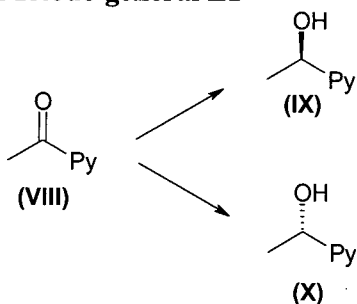
Método general D



Se añadió una solución de HCl conc. (1.0 equiv.) a una solución enfriada (0 °C) de **(IV)** (1.0 equiv.) en 1,4-dioxano. La mezcla resultante se agitó a 40 °C hasta que la reacción finalizó (monitorizada mediante LC-MS, HPLC o TLC). La mezcla de reacción se neutralizó con NaHCO₃ (ac.) y se evaporó el dioxano. El residuo se disolvió en DCM o EtOAc, se lavó con solución acuosa saturada de cloruro sódico, se secó y concentró al vacío. El producto crudo se purificó, si se requería, utilizando HPLC o cromatografía ultrarrápida en columna.

10

Método general E1



Se añadió **(VIII)** (1.0 equiv.) en THF a 0 °C a (+)-DIPCl (para dar **(IX)**) o (-)-DIPCl (para dar **(X)**) (1.5 equiv.) en THF en atmósfera de argón. Se dejó que la mezcla de reacción alcanzara lentamente temperatura ambiente durante la noche. El solvente se evaporó, seguido de la adición de Et₂O y dietanolamina (2.2 equiv.). La mezcla se agitó hasta que la reacción finalizó (monitorizada mediante LC-MS, HPLC o TLC). El precipitado que se formó se filtró y lavó con Et₂O, y el filtrado se concentró al vacío. El producto crudo se purificó, si se requería, utilizando HPLC preparativa o cromatografía ultrarrápida en columna.

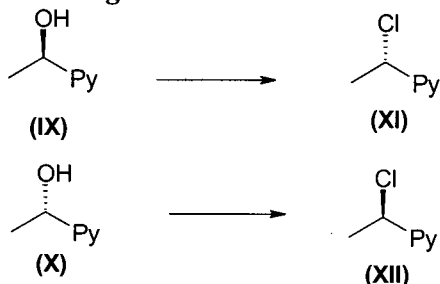
20

Método general E2

Se disolvió (R)-(+)-2-metil-CBS-oxazaborolidina (1M en tolueno, 0.1-1 equiv.) en THF y se enfrió a 0 °C. El complejo borano-sulfuro de metilo (2M en THF, 1 equiv.) se añadió

gota a gota y la mezcla de reacción se agitó durante 1 h. La mezcla de reacción se enfrió a 10 °C y se añadió (VIII) (1 equiv.) disuelto en THF gota a gota en el transcurso de 0.5 h. La mezcla resultante se agitó durante 1 h, o hasta que la reacción finalizó, y la temperatura se aumentó lentamente a 10 °C. Se añadió HCl ac. 1M para detener la reacción. Se añadió NaHCO₃ ac. saturado hasta que el pH fue aproximadamente 8. El producto se extrajo con DCM. Los extractos orgánicos combinados se secaron con Na₂SO₄ y se concentraron al vacío para dar (X). El producto se purificó opcionalmente mediante cromatografía en columna.

10 **Método general F1**

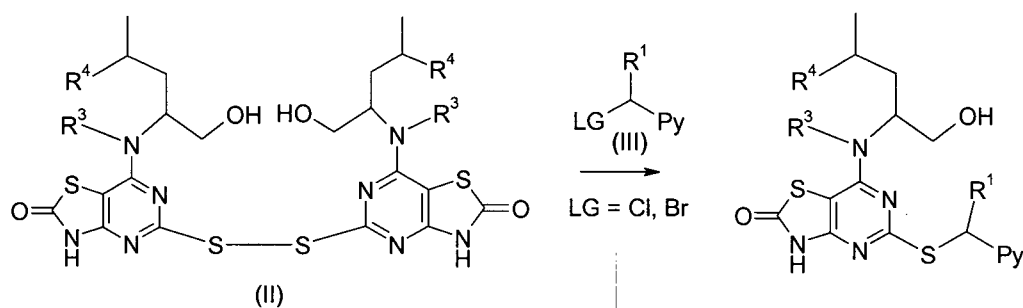


Se añadió trifenilfosfina (1.3 equiv.) en THF a 0 °C a NCS (1.3 equiv.) en THF en atmósfera de argón. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. Se añadieron (IX) o (X) (1 equiv.) a 0 °C y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente hasta que la reacción finalizó (monitorizada mediante LC-MS, HPLC o TLC). El solvente se evaporó, seguido de la adición de hexano y la eliminación del precipitado por filtración. El filtrado se concentró al vacío, y el producto crudo se purificó, si se requería, utilizando HPLC preparativa o cromatografía ultrarrápida en columna.

20

Método general F2

Se disolvió cloruro cianúrico (0.6 equiv.) en acetato de etilo. Se añadió DMF (1.5 equiv.) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 10 min. La mezcla de reacción se enfrió a 0 °C. Se disolvió (IX) o (X) (1 equiv.) en acetato de etilo y se añadió gota a gota en el transcurso de 10 min. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Se añadió isopropanol (ca. 0.25 mL / mmol (IX) o (X)). El precipitado se filtró y se lavó con EtOAc. El filtrado se concentró para dar (XI) o (XII).

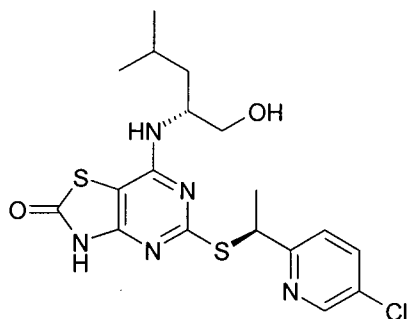
Método general G

Se añadió borohidruro sódico (1 ó 2 equiv.) a (II) (1.0 equiv.) en DMSO. Una vez
 5 finalizada la efervescencia, se añadió (III) (2-2.5 equiv.). La mezcla de reacción resultante
 se agitó a 40 °C hasta que la reacción finalizó (monitorizada mediante LC-MS, HPLC o
 TLC). La purificación, si se requería, se llevó a cabo utilizando HPLC preparativa o
 cromatografía ultrarrápida en columna.

10

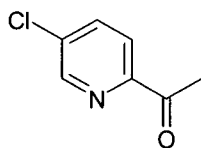
Ejemplo 1

5-{-[(1*S*)-1-(5-Cloropiridin-2-il)etil]tio}-7-{-[(1*R*)-1-(hidroximetil)-3-
 metilbutil]amino}[1,3]tiazolo[4,5-d]pirimidin-2(3H)-ona



15

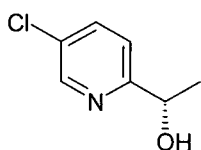
a) 1-(5-Cloropiridin-2-il)etanona



Se disolvió 5-Cloropiridina-2-carbonitrilo (10.71 g, 77 mmol) en dietiléter (65 mL) y THF (35 mL) en atmósfera de nitrógeno. La mezcla se enfrió hasta que la temperatura interna fue -63°C . Se añadió bromuro de metilmagnesio (3M en THF, 35 mL, 105 mmol) en el transcurso de 30 min. Posteriormente, la mezcla de reacción se dejó agitando a -60°C durante 45 min y, después, se calentó hasta temperatura ambiente. Se añadieron 50 mL de THF para disolver cualquier material precipitado. Después de 1 h a temperatura ambiente, se confirmó que la reacción había finalizado mediante HPLC. Se añadió ácido clorhídrico 2M (ac., 100 mL) y la mezcla de reacción se agitó durante 4 h. Se ajustó a pH 7 con bicarbonato sódico. Se separaron las fases y el producto se extrajo de la fase acuosa dos veces con DCM. Los extractos orgánicos combinados se secaron con sulfato de sodio y se concentraron al vacío. El producto se purificó mediante cromatografía en columna (con un gradiente de heptano: acetato de etilo como eluyente) para dar 7.9 g (64% de rendimiento) del compuesto del título.

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ ppm 8.62 (m, 1H); 8.00 (m, 1H); 7.80 (m, 1H); 2.70 (s, 3H).

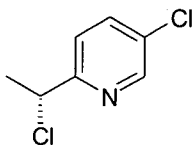
b) (1S)-1-(5-Cloropiridin-2-il)etanol



El compuesto del título se preparó mediante el método general E2, partiendo de 1-(5-cloropiridin-2-il)etanona (780 mg, 5 mmol). La purificación mediante cromatografía ultrarrápida en columna dio 695 mg (88% de rendimiento) del compuesto del título con 92% de e.e.

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3): 8.47 (s, 1H); 7.65 (d, 1H); 7.26 (d, 1H); 4.87 (c, 1H); 3.87 (s ancho, 1H); 1.47 (d, 3H); MS (ESI) m/z 140 y 142 $[\text{M}+1]^+$.

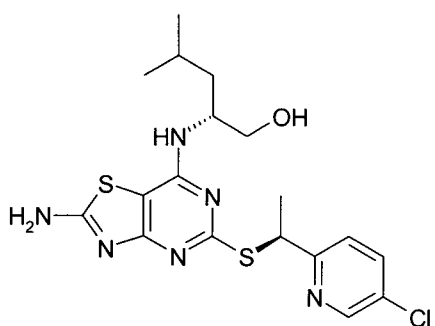
c) 5-Cloro-2-[(1R)-1-cloroetil]piridina



El compuesto del título se preparó mediante el método general F2, partiendo de (1*S*)-1-(5-cloropiridin-2-il)etanol (695 mg, 4.41 mmol). El producto crudo se utilizó en el paso siguiente sin purificación.

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ ppm 8.46 (d, 1 H), 7.64 (dd, 1 H), 7.41 (d, 1 H), 5.08 (c, 1 H), 1.80 (d, 3 H); MS (ESI) *m/z* 176 y 178 [M+1]⁺.

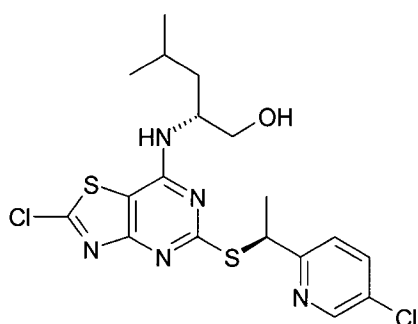
d) (2*R*)-2-[(2-Amino-5-{[(1*S*)-1-(5-cloropiridin-2-il)etil]tio}[1,3]tiazolo[4,5-*d*]pirimidin-7-il)amino]-4-metilpentan-1-ol



El compuesto del título se preparó mediante el método general A, partiendo de (2*R*)-2-[(2-amino-5-mercapto[1,3]tiazolo[4,5-*d*]pirimidin-7-il)amino]-4-metilpentan-1-ol (823 mg, 2.75 mmol) y 5-cloro-2-[(1*R*)-1-cloroetil]piridina (<4.4 mmol). La purificación mediante cromatografía ultrarrápida en columna (con un gradiente de DCM: metanol como eluyente) dio 350 mg (30% de rendimiento) del compuesto del título.

¹H RMN (400 MHz, CD₃OD): δ ppm 8.49 (d, 1 H), 7.79 (dd, 1 H), 7.66 (d, 1 H), 5.22 (c, 1 H), 4.46 (s ancho, 1 H), 3.40 - 3.57 (m, 2 H), 1.66 - 1.78 (m, 4 H), 1.40 - 1.61 (m, 2 H), 0.93 - 1.03 (m, 6 H); MS (ESI) *m/z* 439 y 441 [M+1]⁺.

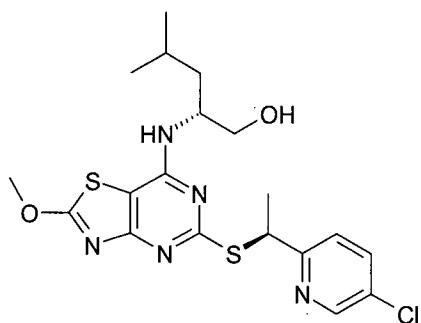
e) (2*R*)-2-[(2-Cloro-5-{[(1*S*)-1-(5-cloropiridin-2-il)etil]tio}[1,3]tiazolo[4,5-*d*]pirimidin-7-il)amino]-4-metilpentan-1-ol



El compuesto del título se preparó mediante el método general B, partiendo de (2R)-2-[(2-amino-5-[(1S)-1-(5-cloropiridin-2-il)etil]tio}[1,3]tiazolo[4,5-d]pirimidin-7-il)amino]-4-metilpentan-1-ol (340 mg, 0.77 mmol).

5 MS (ESI) m/z 458 y 460 $[M+1]^+$.

f) (2R)-2-[(5-[(1S)-1-(5-Cloropiridin-2-il)etil]tio)-2-metoxi[1,3]tiazolo[4,5-d]pirimidin-7-il)amino]-4-metilpentan-1-ol



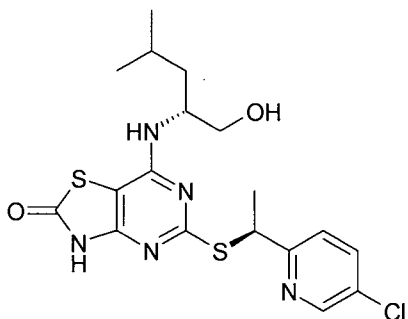
10

El compuesto del título se preparó partiendo de (2R)-2-[(2-cloro-5-[(1S)-1-(5-cloropiridin-2-il)etil]tio}[1,3]tiazolo[4,5-d]pirimidin-7-il)amino]-4-metilpentan-1-ol del paso anterior utilizando el método general C, salvo que la mezcla de reacción se calentó a 50 °C durante 1 h. Una vez la reacción finalizó, la mezcla de reacción se diluyó con agua y el producto se extrajo con DCM (cuatro veces). Los extractos orgánicos combinados se secaron con sulfato sódico y se concentraron al vacío para dar el compuesto del título, el cual se utilizó en el paso siguiente sin purificar.

15

MS (ESI) m/z 453 y 455 $[M+1]^+$.

20 g) 5-[(1S)-1-(5-Cloropiridin-2-il)etil]tio]-7-[(1R)-1-(hidroximetil)-3-metilbutil]amino}[1,3]tiazolo[4,5-d]pirimidin-2(3H)-ona

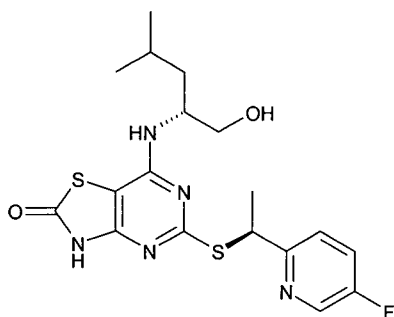


El compuesto del título se preparó partiendo de (2*R*)-2-[(5-[(1*S*)-1-(5-cloropiridin-2-il)etil]tio}-2-metoxi[1,3]tiazolo[4,5-*d*]pirimidin-7-il)amino]-4-metilpentan-1-ol del paso anterior utilizando el método general D, salvo que la mezcla de reacción se agitó a 50 °C durante 2.5 h y, después, a temperatura ambiente durante la noche. Una vez la reacción finalizó, la mezcla de reacción se diluyó con solución acuosa saturada de cloruro sódico y se extrajo con DCM (tres veces). Los extractos orgánicos combinados se secaron con sulfato de sodio y se concentraron al vacío. El producto se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en columna (con un gradiente de DCM: metanol como eluyente) para dar 160 mg. Una purificación adicional mediante HPLC preparativa (columna: Chiralcel OJ, eluyente: etanol/heptano 30/70, flujo: 12 ml/min) dio 82 mg del compuesto del título.

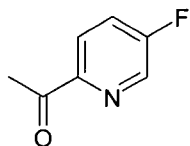
¹H RMN (400 MHz, CD₃OD): δ ppm 8.24 (d, 1 H), 7.56 (dd, 1 H), 7.38 (d, 1 H), 4.90 (c, 1 H), 4.19 (s ancho, 1 H), 3.16 - 3.30 (m, 2 H), 1.39 - 1.51 (m, 4 H), 1.15 - 1.34 (m, 2 H), 0.68 - 0.76 (m, 6 H); ¹H RMN (DMSO-*d*₆) δ ppm 12.36 (s ancho, 1H), 8.57 (d, 1H), 7.86 (dd, 1H); 7.57 (d, 1H); 7.23 (d, 1H); 5.03 (c, 1H); 4.69 (t, 1H); 4.29 (s ancho, 1H); 3.40-3.25 (m, 2H), 1.66 (d, 3H), 1.63-1.52 (m, 1H); 1.48-1.32 (m, 2H), 0.88 (d, 3H), 0.85 (d, 3H); MS (ESI) *m/z* 440 y 442 [M+1]⁺, 438 y 440 [M-1]⁺.

20 **Ejemplo 2**

5-[(1*S*)-1-(5-Fluoropiridin-2-il)etil]tio}-7-[(1*R*)-1-(hidroximetil)-3-metilbutil]amino}[1,3]tiazolo[4,5-*d*]pirimidin-2(3H)-ona



a) 1-(5-Fluoropiridin-2-il)etanona

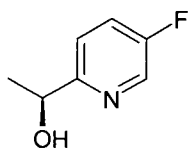


- 5 Se disolvió 5-fluoro-piridina-2-carbonitrilo (29 g, 240 mmol) en THF (150 mL) en atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se enfrió hasta una temperatura interna de -64°C. Se añadió bromuro de metilmagnesio (3M en THF, 105 mL, 315 mmol) en el transcurso de 40 min. La mezcla de reacción se agitó a -65°C durante 1.5 h y, después, se calentó hasta temperatura ambiente. Se añadió THF (50 mL) y la mezcla se agitó 3 h más.
- 10 Se añadió ácido clorhídrico 2M (ac., 100 mL) hasta que la mezcla se hizo ligeramente ácida, y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Después se añadió bicarbonato sódico para neutralizar la mezcla de reacción. Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con DCM. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con solución acuosa saturada de cloruro sódico, se secaron con sulfato de sodio y se
- 15 concentraron al vacío. El producto crudo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en columna para dar 18 g (55% de rendimiento) del compuesto del título.

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3): 8.50 (m, 1H); 8.10 (m, 1H); 7.52 (m, 1H); 2.70 (s, 3H).

b) (1S)-1-(5-Fluoropiridin-2-il)etanol

20



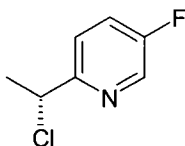
El compuesto del título se preparó mediante el método general E2, partiendo de 1-(5-fluoropiridin-2-il)etanona (3.18 g, 22.9 mmol). La purificación mediante cromatografía

ultrarrápida en columna dio 2.73 g (84% de rendimiento) del compuesto del título con 84% de e.e.

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3): 8.38 (m, 1H); 7.5-7.2 (m, 2H); 4.89 (c, 1H); 3.9 (s ancho, 1H); 1.49 (d, 3H).

5

c) 2-[(1R)-1-Cloroetil]-5-fluoropiridina



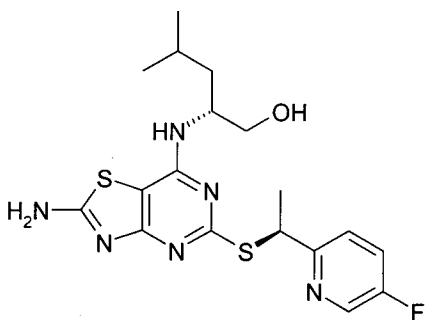
El compuesto del título con 80% de e.e. se preparó mediante el método general F2, partiendo de (1S)-1-(5-fluoropiridin-2-il)etanol (720 mg, 5.1 mmol). El producto crudo se utilizó en el paso siguiente sin purificación.

10

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3): 8.44-8.40 (m, 1H); 7.6-7.4 (m, 2H); 5.16 (c, 1H), 1.86 (d, 3H).

15

d) (2R)-2-[(2-Amino-5-{[(1S)-1-(5-fluoropiridin-2-il)etil]tio}[1,3]tiazolo[4,5-d]pirimidin-7-il)amino]-4-metilpentan-1-ol



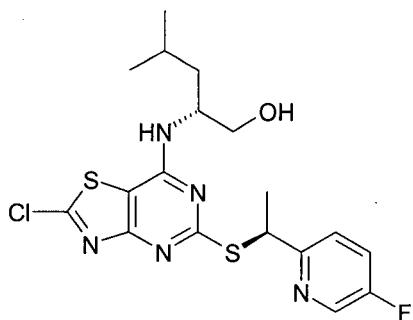
20

El compuesto del título se preparó mediante el método general A, partiendo de (2R)-2-[(2-amino-5-mercapto[1,3]tiazolo[4,5-d]pirimidin-7-il)amino]-4-metilpentan-1-ol (940 mg, 3.1 mmol) y 2-[(1R)-1-cloroetil]-5-fluoropiridina (0.81 g, 5.1 mmol). El producto se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en columna para dar 0.75 g (56% de rendimiento) del compuesto del título.

^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 8.51 (d, 1H), 7.98 (s, 2H), 7.65 (dt, 1H); 7.58 (dd, 1H), 6.88 (d, 1H); 5.12 (c, 1H); 4.66 (t, 1H); 4.27 (s ancho, 1H); 3.41-3.27 (m, 2H), 1.66 (d, 3H), 1.65-1.55 (m, 1H); 1.48-1.35 (m, 2H), 0.88 (d, 3H), 0.85 (d, 3H); MS (ESI) m/z 423 $[\text{M}+1]^+$.

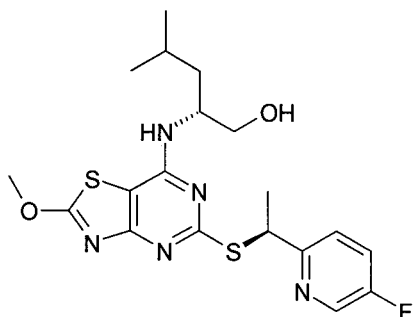
5

e) (2R)-2-[(2-Cloro-5-{[(1S)-1-(5-fluoropiridin-2-il)etil]tio}[1,3]tiazolo[4,5-d]pirimidin-7-il)amino]-4-metilpentan-1-ol



- 10 El compuesto del título se preparó mediante el método general B, partiendo de (2R)-2-[(2-amino-5-{[(1S)-1-(5-fluoropiridin-2-il)etil]tio}[1,3]tiazolo[4,5-d]pirimidin-7-il)amino]-4-metilpentan-1-ol (750 mg, 1.77 mmol).
MS (ESI) m/z 442 y 444 $[\text{M}+1]^+$.

- 15 f) (2R)-2-[(5-{[(1S)-1-(5-Fluoropiridin-2-il)etil]tio}-2-metoxi[1,3]tiazolo[4,5-d]pirimidin-7-il)amino]-4-metilpentan-1-ol



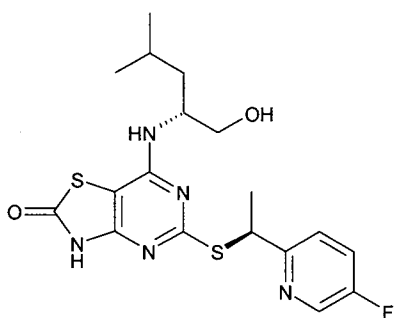
- El compuesto del título se preparó partiendo de (2R)-2-[(2-cloro-5-{[(1S)-1-(5-fluoropiridin-2-il)etil]tio}[1,3]tiazolo[4,5-d]pirimidin-7-il)amino]-4-metilpentan-1-ol del
20 paso anterior utilizando el método general C, salvo que la mezcla de reacción se calentó a

57

50 °C durante 1.5 h. Una vez la reacción finalizó, la mezcla de reacción se diluyó con agua y solución acuosa saturada de cloruro de sodio, y el producto se extrajo con cloroformo (tres veces). Los extractos orgánicos combinados se secaron con sulfato de magnesio y se concentraron al vacío para dar el compuesto del título, el cual se utilizó sin purificar.

5 MS (ESI) m/z 438 $[M+1]^+$.

g) 5- $\{[(1S)$ -1-(5-Fluoropiridin-2-il)etil]tio}-7- $\{[(1R)$ -1-(hidroximetil)-3-metilbutil]amino}[1,3]tiazolo[4,5- d]pirimidin-2(3H)-ona



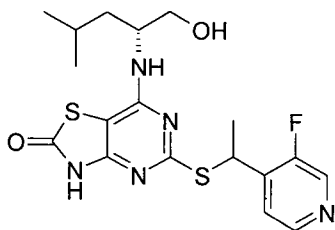
10

El compuesto del título se preparó partiendo de (2R)-2-[(5- $\{[(1S)$ -1-(5-fluoropiridin-2-il)etil]tio}-2-metoxi[1,3]tiazolo[4,5- d]pirimidin-7-il)amino]-4-metilpentan-1-ol del paso anterior utilizando el método general D, salvo que la mezcla de reacción se agitó a 50 °C durante 3 h. Una vez la reacción finalizó, la mezcla de reacción se diluyó con solución
15 acuosa saturada de cloruro de sodio, y el producto se extrajo con DCM (tres veces). Los extractos orgánicos combinados se secaron con sulfato de magnesio y se concentraron al vacío. El producto se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (con un gradiente de DCM: metanol como eluyente). Una purificación adicional mediante HPLC preparativa (columna: Chiralcel OJ, eluyente: etanol, flujo: 8 mL/min) dio 113 mg del compuesto del
20 título.

^1H RMN (CD_3OD): δ ppm 8.19 (d, 1 H), 7.46 (dd, 1 H), 7.36 (dt, 1 H), 4.97 (c, 1 H), 4.26 (s ancho, 1 H), 3.23 - 3.34 (m, 2 H), 1.44 - 1.55 (m, 4 H), 1.19 - 1.37 (m, 2 H), 0.75 (dd, 6 H); ^1H RMN ($\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 12.36 (s ancho, 1H), 8.52 (d, 1H), 7.66 (dt, 1H); 7.60 (dd, 1H), 7.23 (d, 1H); 5.07 (c, 1H); 4.69 (t, 1H); 4.30 (s ancho, 1H); 3.40-3.26 (m, 2H), 1.67
25 (d, 3H), 1.64-1.53 (m, 1H); 1.48-1.33 (m, 2H), 0.88 (d, 3H), 0.85 (d, 3H); MS (ESI) m/z 424 $[M+1]^+$. OK

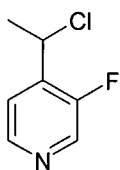
Ejemplo 3

5-{[1-(3-Fluoropiridin-4-il)etil]tio}-7-[[1*R*)-1-(hidroximetil)-3-metilbutil]amino}[1,3]tiazolo[4,5-*d*]pirimidin-2(3*H*)-ona



5

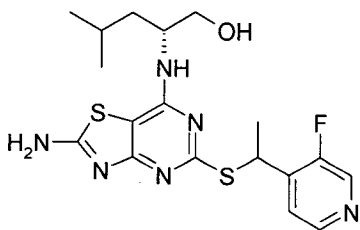
a) 4-(1-Cloroetil)-3-fluoropiridina



- 10 Se trató 1-(3-fluoropiridin-4-il)etanol (0.8 g, 5.7 mmol) con cloruro de tionilo (5 mL) y la mezcla resultante se calentó a 80 °C durante 2 h. Se añadieron agua (10 mL) y bicarbonato sódico sat. (ac., 10 mL). El producto se extrajo con DCM (tres veces). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con solución acuosa saturada de cloruro sódico, se secaron con sulfato de sodio y se concentraron al vacío. El producto crudo se purificó
- 15 mediante cromatografía ultrarrápida en columna (con un gradiente de heptano: acetato de etilo como eluyente) para dar 0.36 g (39% de rendimiento) del compuesto del título.
- ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) 8.45 (m, 2H), 7.50 (m, 1H), 5.34 (c, 1H), 1.83 (d, 3H).

b) (2*R*)-2-[(2-Amino-5-{[1-(3-fluoropiridin-4-il)etil]tio}[1,3]tiazolo[4,5-*d*]pirimidin-7-il)amino]-4-metilpentan-1-ol

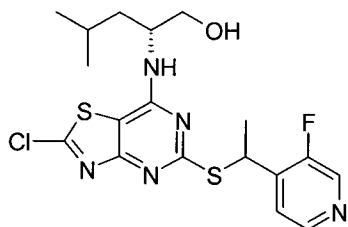
20



El compuesto del título (370 mg, 47% de rendimiento) se preparó mediante el método general A, partiendo de (2*R*)-2-[(2-amino-5-mercapto[1,3]tiazolo[4,5-*d*]pirimidin-7-il)amino]-4-metilpentan-1-ol (560 mg, 1.87 mmol).
MS (ESI) m/z 423 $[M+1]^+$.

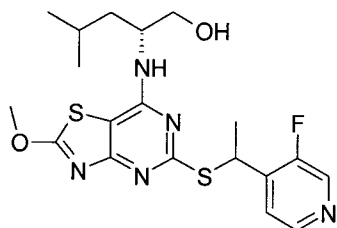
5

c) (2*R*)-2-[(2-Cloro-5-{[1-(3-fluoropiridin-4-il)etil]tio}[1,3]tiazolo[4,5-*d*]pirimidin-7-il)amino]-4-metilpentan-1-ol



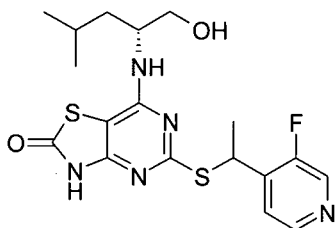
10 El compuesto del título se preparó utilizando el método general B, partiendo de (2*R*)-2-[(2-amino-5-{[1-(3-fluoropiridin-4-il)etil]tio}[1,3]tiazolo[4,5-*d*]pirimidin-7-il)amino]-4-metilpentan-1-ol (370 mg, 0.84 mmol).

15 d) (2*R*)-2-[(5-{[1-(3-Fluoropiridin-4-il)etil]tio}-2-metoxi[1,3]tiazolo[4,5-*d*]pirimidin-7-il)amino]-4-metilpentan-1-ol



El compuesto del título se preparó partiendo de (2*R*)-2-[(2-cloro-5-{[1-(3-fluoropiridin-4-il)etil]tio}[1,3]tiazolo[4,5-*d*]pirimidin-7-il)amino]-4-metilpentan-1-ol del paso anterior
20 utilizando el método general C, salvo que la mezcla de reacción se calentó a 50 °C durante 1.5 h. Una vez la reacción finalizó, la mezcla de reacción se diluyó con agua y solución acuosa saturada de cloruro de sodio (1:1), y el producto se extrajo con DCM (dos veces). Después, el pH de la fase acuosa se ajustó a 7 con cloruro de amonio, y el producto se extrajo con DCM (dos veces). Los extractos orgánicos combinados se secaron con sulfato
25 de sodio y se concentraron al vacío para dar el compuesto del título.

e) 5-{[1-(3-Fluoropiridin-4-il)etil]tio}-7-{[(1R)-1-(hidroximetil)-3-metilbutil]amino}[1,3]tiazolo[4,5-d]pirimidin-2(3H)-ona



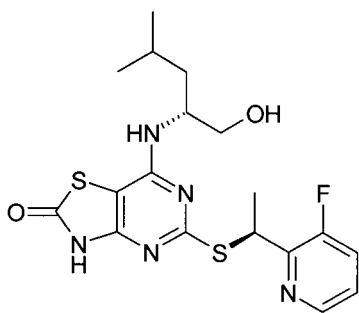
- 5 El compuesto del título se preparó partiendo de (2R)-2-[(5-{[1-(3-fluoropiridin-4-il)etil]tio}-2-metoxi[1,3]tiazolo[4,5-d]pirimidin-7-il)amino]-4-metilpentan-1-ol del paso anterior utilizando el método general D, salvo que la mezcla de reacción se agitó a 50 °C durante 2 h. Una vez la reacción finalizó, la mezcla de reacción se diluyó con bicarbonato de sodio ac. sat. y agua (1:1), y se extrajo con DCM (tres veces). Los extractos orgánicos
- 10 combinados se secaron con sulfato de sodio y se concentraron al vacío. El producto se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en columna (con un gradiente de heptano: acetato de etilo) para dar el compuesto del título como una mezcla de diastereoisómeros (194 mg).

MS (ESI) m/z 424 $[M+1]^+$.

15

Ejemplo 4

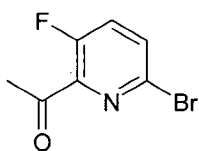
5-{[(1S)-1-(3-Fluoropiridin-2-il)etil]tio}-7-{[(1R)-1-(hidroximetil)-3-metilbutil]amino}[1,3]tiazolo[4,5-d]pirimidin-2(3H)-ona



20

a) 1-(6-Bromo-3-fluoropiridin-2-il)etanona

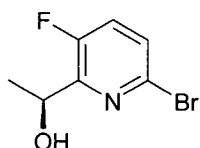
61



Se disolvió 2-bromo-5-fluoropiridina (11 g, 62.5 mmol) en dietiléter a temperatura ambiente en atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se enfrió hasta que la temperatura interna fue -66°C . Se añadió butilitio (2.5 M en hexanos, 26 mL, 65 mmol) gota a gota en el transcurso de 0.5 h. La mezcla de reacción resultante se dejó a -65°C durante 1 h. Se añadió *N,N*-dimetilacetamida (6.5 mL, 70 mmol) en el transcurso de 10 min y la mezcla de reacción se agitó a -65°C durante 2 h. Se añadió ácido clorhídrico ac. 1M (50 mL) y la mezcla se calentó hasta temperatura ambiente. El pH se ajustó a 7 con ácido clorhídrico adicional. La fase acuosa se extrajo con dietiléter tres veces. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con solución acuosa saturada de cloruro sódico, se secaron con sulfato de sodio y se concentraron al vacío. La purificación mediante cromatografía ultrarrápida en columna (con gradiente de heptano: dietiléter como eluyente) dio 4.6 g (34% de rendimiento) del compuesto del título.

^1H RMN (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): 8.0-7.8 (m, 2H); 2.57 (s, 3H); MS (ESI) m/z 218 y 220 $[\text{M}+1]^+$.

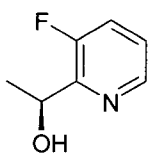
b) (1*S*)-1-(6-Bromo-3-fluoropiridin-2-il)etanol



El compuesto del título se preparó mediante el método general E2, partiendo de 1-(6-bromo-3-fluoropiridin-2-il)etanona (1.76 g, 8.19 mmol). El producto se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en columna (con un gradiente de heptano: acetato de etilo como eluyente) para dar 1.31 g (73% de rendimiento) del compuesto del título con 80% de e.e.

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) 7.38 (m, 1H); 7.26 (m, 1H); 5.06 (c, 1H); 3.38 (s ancho, 1H); 1.47 (d, 3H); MS (ESI) m/z 220 y 222 $[\text{M}+1]^+$, m/z 202 $[\text{M}-\text{H}_2\text{O}]^+$.

c) (1*S*)-1-(3-Fluoropiridin-2-il)etanol



Se mezclaron (1S)-1-(6-bromo-3-fluoropiridin-2-il)etanol (1.3 g, 5.9 mmol), trietilamina (1.6 mL, 11.5 mmol) y paladio sobre carbón (0.64 g, 0.34 mmol) en DCM (25 mL). El matraz se vació/llenó con hidrógeno gaseoso en 4 ciclos y, posteriormente, se dejó a temperatura ambiente a 2.5 atm de presión de hidrógeno gaseoso durante 24 h. La mezcla se filtró y el sólido se lavó con DCM. El filtrado se lavó con agua y solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secó con sulfato sódico y se concentró al vacío. El producto crudo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en columna (con un gradiente de DCM: metanol como eluyente) para dar 0.54 g (65% de rendimiento) del compuesto del título.

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3): 8.38 (m, 1H); 7.39 (m, 1H); 7.26 (m, 1H); 5.11 (c, 1H); 4.16 (s ancho, 1H); 1.49 (d, 3H).

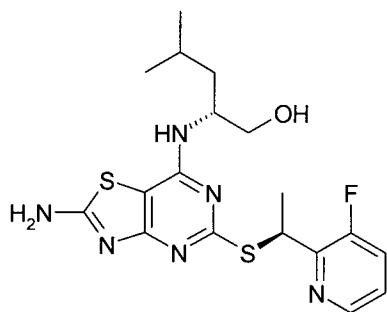
d) 2-((R)-1-Cloroetil)-3-fluoropiridina



El compuesto del título (0.24 g) se preparó mediante el método general F2, partiendo de (1S)-1-(3-fluoropiridin-2-il)etanol (254 mg, 1.8 mmol).

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3): 8.46 (m, 1H); 7.47 (m, 1H); 7.34 (m, 1H); 5.48 (c, 1H), 1.94 (d, 3H); MS (ESI) m/z 160 y 162 $[\text{M}+1]^+$.

e) (2R)-2-[(2-Amino-5-{[(1S)-1-(3-fluoropiridin-2-il)etil]tio}[1,3]tiazolo[4,5-d]pirimidin-7-il)amino]-4-metilpentan-1-ol

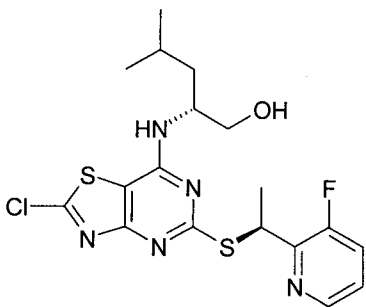


El compuesto del título se preparó utilizando el método general A, partiendo de (2*R*)-2-[(2-amino-5-mercapto[1,3]tiazolo[4,5-*d*]pirimidin-7-il)amino]-4-metilpentan-1-ol (348 mg, 1.16 mmol) y 2-((*R*)-1-cloroetil)-3-fluoropiridina (240 mg, 1.5 mmol). La purificación
5 mediante cromatografía ultrarrápida en columna (con un gradiente de DCM: metanol como eluyente) dio 190 mg (47% de rendimiento) del compuesto del título con un exceso diastereoisomérico del 60%.

¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 8.40 (dt, 1H), 7.98 (s, 2H), 7.70 (m, 1H), 7.40 (m, 1H); 6.92 (d, 1H); 5.45 (c, 1H); 4.65 (t, 1H); 4.27 (s ancho, 1H); 3.45-3.30 (m, 2H), 1.69
10 (d, 3H), 1.66-1.58 (m, 1H), 1.50-1.35 (m, 2H), 0.88 (d, 3H), 0.85 (d, 3H); MS (ESI) *m/z* 423 [M+1]⁺. MS (ESI) *m/z* 423 [M+1]⁺.

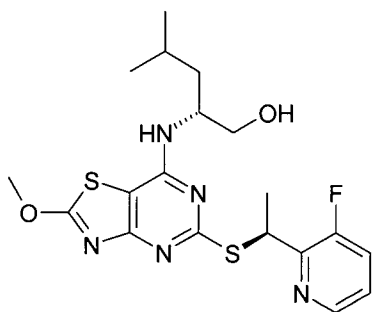
f) (2*R*)-2-[(2-Cloro-5-{[(1*S*)-1-(3-fluoropiridin-2-il)etil]tio}[1,3]tiazolo[4,5-*d*]pirimidin-7-il)amino]-4-metilpentan-1-ol

15



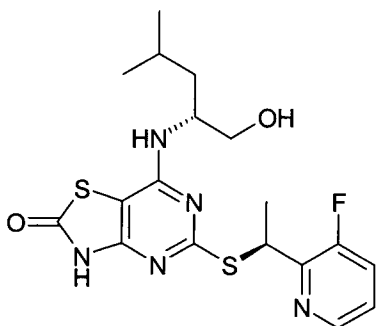
El compuesto del título se preparó utilizando el método general B, partiendo de (2*R*)-2-[(2-amino-5-{[(1*S*)-(3-fluoropiridin-2-il)etil]tio}[1,3]tiazolo[4,5-*d*]pirimidin-7-il)amino]-4-metilpentan-1-ol (135 mg, 0.32 mmol).
20 MS (ESI) *m/z* 442 y 444 [M+1]⁺.

g) (2*R*)-2-[(5-{[(1*S*)-1-(3-Fluoropiridin-2-il)etil]tio}-2-metoxi[1,3]tiazolo[4,5-*d*]pirimidin-7-il)amino]-4-metilpentan-1-ol



- 5 El compuesto del título se preparó partiendo de (2*R*)-2-[(2-cloro-5-{[(1*S*)-1-(3-fluoropiridin-2-il)etil]tio}[1,3]tiazolo[4,5-*d*]pirimidin-7-il)amino]-4-metilpentan-1-ol del paso siguiente utilizando el método general C, salvo que la mezcla de reacción se calentó a 50 °C durante 1.5 h. Una vez la reacción finalizó, la mezcla de reacción se diluyó con agua y solución acuosa saturada de cloruro de sodio (2:1), y el producto se extrajo con
- 10 cloroformo (tres veces). Los extractos orgánicos combinados se secaron con sulfato de magnesio y se concentraron al vacío para dar el compuesto del título.
- MS (ESI) m/z 438 $[M+1]^+$.

- h) 5-{[(1*S*)-1-(3-Fluoropiridin-2-il)etil]tio}-7-{[(1*R*)-1-(hidroximetil)-3-metilbutil]amino}[1,3]tiazolo[4,5-*d*]pirimidin-2(3*H*)-ona
- 15



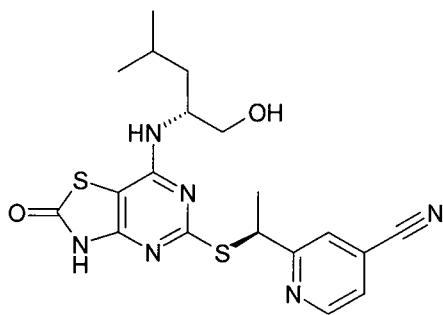
- El compuesto del título se preparó partiendo de (2*R*)-2-[(5-{[(1*S*)-1-(3-fluoropiridin-2-il)etil]tio}-2-metoxi[1,3]tiazolo[4,5-*d*]pirimidin-7-il)amino]-4-metilpentan-1-ol
- 20 utilizando el método general D, salvo que la mezcla de reacción se calentó a 50 °C durante 1.5 h. Una vez la reacción finalizó, la mezcla de reacción se diluyó con solución acuosa

saturada de cloruro sódico y se extrajo con DCM (3 veces). Los extractos orgánicos combinados se secaron con sulfato de magnesio y se concentraron al vacío. El producto se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en columna (con un gradiente de DCM: metanol como eluyente) seguida de HPLC preparativa para dar 20 mg del compuesto del título.

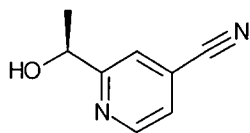
^1H RMN ($\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 12.37 (s ancho, 1H), 8.41 (dt, 1H), 7.72 (m, 1H); 7.42 (m, 1H); 7.27 (s ancho, 1H); 5.43 (c, 1H); 4.67 (t, 1H); 4.30 (s ancho, 1H); 3.44-3.30 (m, 2H), 1.70 (d, 3H), 1.65-1.55 (m, 1H); 1.52-1.32 (m, 2H), 0.89 (d, 3H), 0.86 (d, 3H); MS (ESI) m/z 424 $[\text{M}+1]^+$.

Ejemplo 5

2-((1*S*)-1-[(7-((1*R*)-1-(Hidroximetil)-3-metilbutil)amino]-2-oxo-2,3-dihidro[1,3]tiazolo[4,5-d]pirimidin-5-il)tio)etil}isonicotinonitrilo



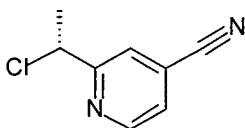
a) 2-((*S*)-1-Hidroxi)etil}isonicotinonitrilo



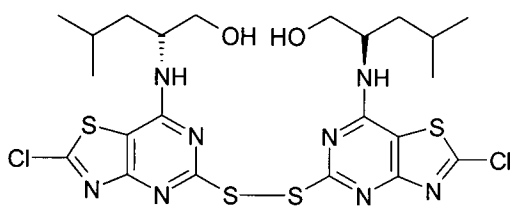
El compuesto del título (1.13 g, 7.63 mmol) se preparó según el método general E1, partiendo de 2-acetilisonicotinonitrilo (1.42 g, 9.72 mmol) y (-)-DIPCl (4.67 g, 14.57 mmol).

^1H RMN (500 MHz, CDCl_3) δ 8.72 (d, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.44 (dd, 1H), 4.96 (c, 1H), 1.54 (d, 3H).

b) 2-((R)-1-Cloroetil)isonicotinonitrilo



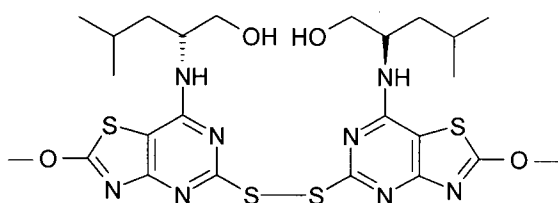
El compuesto del título (32.2 mg, 0.19 mmol) se preparó según el método general F1,
5 partiendo de 2-((S)-1-hidroxiethyl)-isonicotinonitrilo (400 mg, 2.7 mmol).
 ^1H RMN (500 MHz, CDCl_3) δ 8.74 (d, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.46 (dd, 1H), 5.16 (c, 1H), 1.88 (d, 3H).

c) (2R)-2-{2-Cloro-5-[2-cloro-7-((1R)-1-hidroxiethyl-3-metilbutilamino)-tiazolo[4,5-
10 d]pirimidin-5-ildisulfanil]-tiazolo[4,5-d]pirimidin-7-ilamino}-4-metilpentan-1-ol

Se añadió nitrato de sodio (5.19 g, 75 mmol) en agua (25 mL) a 0 °C gota a gota a (2R)-2-
[[2-amino-5-mercapto[1,3]tiazolo[4,5-d]pirimidin-7-il]amino]-4-metilpentan-1-ol (7.50 g,
15 25 mmol) en ácido clorhídrico conc. (150 mL) y acetonitrilo (150 mL). La mezcla de
reacción se agitó durante 18 h a 0 - 5 °C, después se vertió sobre hielo (500 mL) y se
extrajo con acetato de etilo. Cualquier sólido restante se filtró. Las fases orgánicas se
combinaron y se lavaron secuencialmente con solución acuosa saturada de cloruro sódico y
con solución acuosa saturada de bicarbonato sódico. La fase orgánica se secó y se evaporó,
20 y se añadió el sólido filtrado previamente. El sólido total se suspendió en acetato de etilo,
lo cual tras filtración proporcionó el compuesto del título (6.3 g, 80% de rendimiento).
 ^1H RMN ($\text{DMSO}-d_6$) δ 8.25 (d, 2H), 4.19 (m, 2H), 3.35 (m, 4H), 1.40 (m, 4H), 1.21 (m,
2H), 0.68 (d, 6H), 0.51 (d, 6H); MS (ESI) m/z 635 $[\text{M}+1]^+$.

d) (2R)-2-{5-[7-((1R)-1-Hidroxiethyl-3-metilbutilamino)-2-metoxitiazolo[4,5-d]pirimidin-
5-ildisulfanil]-2-metoxitiazolo[4,5-d]pirimidin-7-ilamino}-4-metilpentan-1-ol

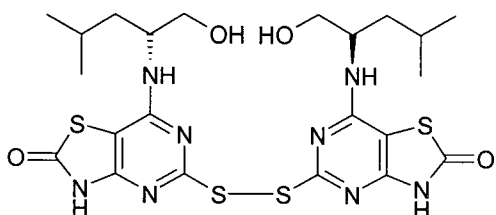
67



Se añadió hidróxido de potasio (0.53 g, 9.4 mmol) en metanol (5 mL) at 0 °C a una solución de (2*R*)-2-{2-cloro-5-[2-cloro-7-((1*R*)-1-hidroximetil-3-metilbutilamino)-tiazolo[4,5-*d*]pirimidin-5-ildisulfanil]-tiazolo[4,5-*d*]pirimidin-7-ilamino}-4-metilpentan-1-ol (3.0 g, 4.7 mmol) en metanol (200 mL). La reacción se mantuvo a 0 - 5 °C durante 18 h. El solvente se evaporó y el residuo se disolvió en metanol/acetato de etilo (1:1). La solución se cromatografió rápidamente (con acetato de etilo como eluyente) para dar el compuesto del título (2.0 g, 68% de rendimiento).

MS (ESI) m/z 627 $[M+1]^+$.

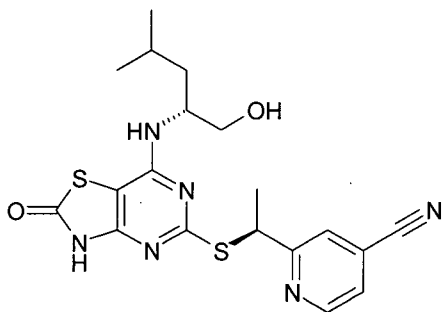
e) 5-[7-[[1*R*]-1-(Hidroximetil)-3-metilbutil]amino]-[1,3]tiazolo[4,5-*d*]pirimidin-2(3*H*)-ona-5-ildisulfanil]-7-[[1*R*]-1-(hidroximetil)-3-metilbutil]amino][1,3]tiazolo[4,5-*d*]pirimidin-2(3*H*)-ona



Se añadió una mezcla de ácido clorhídrico conc. (20 mL) y agua (20 mL) a una solución de (2*R*)-2-{5-[7-((1*R*)-1-hidroximetil-3-metilbutilamino)-2-metoxitiazolo[4,5-*d*]pirimidin-5-ildisulfanil]-2-metoxitiazolo[4,5-*d*]pirimidin-7-ilamino}-4-metilpentan-1-ol (1.5 g, 2.4 mmol) en 1,4-dioxano (20 mL). La solución se agitó posteriormente a 45 °C durante 18 h. El solvente se evaporó y el residuo se disolvió en acetato de etilo. Cualquier residuo sin disolver se recogió por filtración. El filtrado se sometió a cromatografía ultrarrápida en columna (con acetato de etilo: metanol 95:5 como eluyente). El residuo sólido y el producto recogido de la cromatografía se juntaron para dar el compuesto del título (600 mg, 42% de rendimiento).

^1H RMN (DMSO- d_6) δ 12.45 (s, 2H), 7.33 (d, 2H), 4.62 (t, 2H), 4.17 (s ancho, 2H), 1.48-1.31 (m, 4H), 1.25-1.14 (m, 2H), 0.72 (d, 6H), 0.56 (d, 6H); MS (ESI) m/z 599 $[M+1]^+$.

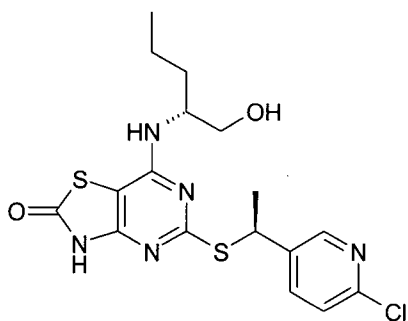
f) 2-{(1*S*)-1-[(7-{[(1*R*)-1-(Hidroximetil)-3-metilbutil]amino}-2-oxo-2,3-dihidro[1,3]tiazolo[4,5-*d*]pirimidin-5-il)tio]etil}isonicotinonitrilo



- 5 El compuesto del título se preparó según el método general G añadiendo DIPEA (2 equiv.). Partiendo de 5,5'-ditiobis[7-{[(1*R*)-1-(hidroximetil)-3-metilbutil]amino}[1,3]tiazolo[4,5-*d*]pirimidin-2(3*H*)-ona] (64 mg, 0.096 mmol) y 2-((*R*)-1-cloro-etil)-isonicotinonitrilo (32 mg, 0.192 mmol) se obtuvo el compuesto del título (39 mg) como una mezcla diastereoisomérica. La purificación mediante HPLC preparativa (columna: Kromasil-C18)
- 10 dio 15 mg (36% de rendimiento) del compuesto del título con 98% de e.d.
- ¹H RMN (500 MHz, CD₃OD) δ 8.71 (d, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.56 (d, 1H), 5.17 (c, 1H), 4.4 (s, 1H), 3.40-3.52 (m, 2H), 1.72 (d 3H), 1.60-1.71 (m 1H), 1.38-1.54 (m, 2H), 0.90-0.98 (m 6H); MS (ESI⁺) *m/z* 431 [M+H]⁺.

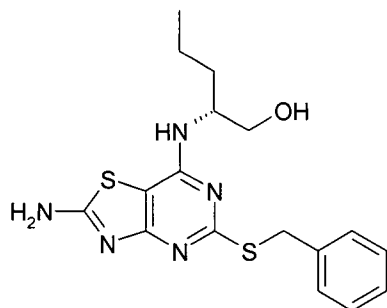
15 **Ejemplo 6**

5-{[(1*S*)-1-(6-Cloropiridin-3-il)etil]tio}-7-{[(1*R*)-1-(hidroximetil)butil]amino}[1,3]tiazolo[4,5-*d*]pirimidin-2(3*H*)-ona



20

a) (2*R*)-2-{[2-Amino-5-(benciltio)[1,3]tiazolo[4,5-*d*]pirimidin-7-il]amino}pentan-1-ol

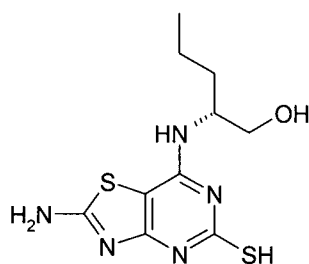


Se disolvió 5-(benciltio)-7-cloro[1,3]tiazolo[4,5-*d*]pirimidin-2-amina (6.0 g, 19.4 mmol) en NMP (30 mL). Se añadieron DIPEA (8.4 mL, 48.5 mmol) y 2-amino-(2*R*)-1-pentanol (3.5 g, 33.9 mmol) y la mezcla se calentó a 110 °C durante 4 días. Después de enfriar la mezcla a temperatura ambiente, se vertió en agua (200 mL). El producto precipitado se recogió mediante filtración, se lavó con agua, y se usó en el siguiente paso sin purificación adicional (7.0 g, 97% de rendimiento).

MS (ESI⁺) *m/z* 376 [M+H]⁺.

10

b) (2R)-2-[(2-Amino-5-mercapto[1,3]tiazolo[4,5-d]pirimidin-7-il)amino]pentan-1-ol



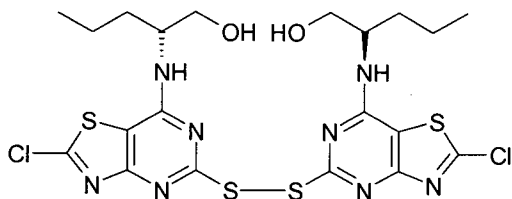
A un matraz aforado se le acopló un condensador de hielo seco-etanol y se sumergió en un baño de enfriamiento de hielo seco-etanol. Se condensó amoníaco (250 mL) en el matraz, seguido de la adición de (2*R*)-2-[[2-amino-5-(benciltio)[1,3]tiazolo[4,5-*d*]pirimidin-7-il]amino}pentan-1-ol (6.8 g, 18.1 mmol). La mezcla resultante se dejó calentar hasta - 33 °C y se añadió sodio metálico en trozos pequeños hasta que apareció un color azul y se mantuvo durante 30 segundos. La reacción se detuvo mediante la adición de una cucharada de cloruro amónico sólido. El amoníaco se evaporó y se añadió agua (250 mL) al residuo. La mezcla resultante se neutralizó con ácido clorhídrico 1M (ac.). El producto

20

precipitado se recogió por filtración, se lavó con agua y se secó al vacío para dar 4.15 g (80% de rendimiento) del compuesto del título.

MS (ESI⁺) m/z 286 [M+H]⁺.

- 5 c) (2R)-2-{2-Cloro-5-[2-cloro-7-((1R)-1-hidroximetilbutilamino)-tiazolo[4,5-d]pirimidin-5-ildisulfanil]-tiazolo[4,5-d]pirimidin-7-ilamino}-pentan-1-ol

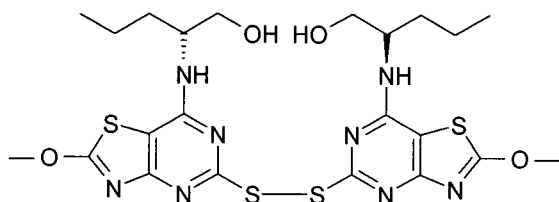


Se disolvió (2R)-2-[(2-amino-5-mercapto[1,3]tiazolo[4,5-d]pirimidin-7-il)amino]pentan-1-ol (4.0 g, 14 mmol) en acetonitrilo (100 ml) y ácido clorhídrico concentrado (150 mL). Se disolvió nitrato sódico (1.93 g, 28 mmol) en agua (10 mL) y se añadió a 0 °C. La mezcla de reacción se dejó a 0 °C durante 2 días hasta que la reacción finalizó por LCMS. La mezcla de reacción se vertió sobre hielo y el producto precipitado se recogió por filtración. El sólido se secó al vacío para dar 3.3 g (78% de rendimiento) del compuesto del título.

15 ¹H RMN (DMSO-*d*₆) δ 8.27 (d, 1H), 4.32–3.81 (m, 2H), 3.50–3.23 (m, 2H), 1.37–1.19 (m, 2H), 1.10–0.93 (m, 1H), 0.94 - 0.78 (m, 1H), 0.49 (t, 3H); MS (ESI) m/z 607 [M+1]⁺.

- d) (2R)-2-{5-[7-((1R)-1-Hidroximetilbutilamino)-2-metoxitiazolo[4,5-d]pirimidin-5-ildisulfanil]-2-metoxitiazolo[4,5-d]pirimidin-7-ilamino}-pentan-1-ol

20



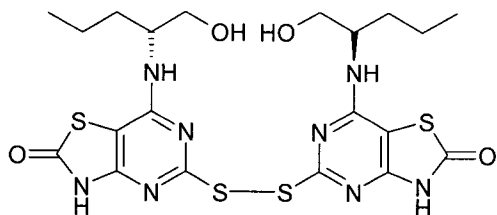
Se añadió hidróxido de potasio (495 mg, 8.8 mmol) a (2R)-2-{2-cloro-5-[2-cloro-7-((1R)-1-hidroximetilbutilamino)-tiazolo[4,5-d]pirimidin-5-ildisulfanil]-tiazolo[4,5-d]pirimidin-7-ilamino}-pentan-1-ol (2.68 g, 4.41 mmol) en metanol (200 mL) a 0 °C. La reacción se agitó a 0 °C durante la noche y después se evaporó el metanol. El residuo se vertió sobre

25

agua y el precipitado resultante se recogió por filtración. El producto crudo húmedo se utilizó en el paso siguiente sin ninguna purificación adicional.

MS (ESI) m/z 599 $[M+1]^+$.

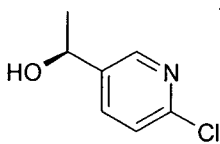
- 5 e) 5-[7-[[*(1R)*-1-(Hidroximetil)]amino]-[1,3]tiazolo[4,5-*d*]pirimidin-2(3*H*)-ona-5-ildisulfanil]-7-[[*(1R)*-1-(hidroximetilbutil)amino][1,3]tiazolo[4,5-*d*]pirimidin-2(3*H*)-ona



- (2*R*)-2-{5-[7-((*1R*)-1-Hidroximetilbutilamino)-2-metoxitiazolo[4,5-*d*]pirimidin-5-ildisulfanil]-2-metoxitiazolo[4,5-*d*]pirimidin-7-ilamino}-pentan-1-ol (4.41 mmol) crudo del paso anterior se disolvió en 1,4-dioxano (100 mL). Se añadieron ácido clorhídrico conc. (2 mL) y agua (2 mL) y la mezcla resultante se agitó a 45 °C durante la noche. El solvente se evaporó al vacío y el producto precipitó mediante la adición de agua. El precipitado se recogió por filtración y se lavó con agua. El producto crudo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en columna (con un gradiente de DCM: acetato de etilo como eluyente) para dar 1.5 g (59% de rendimiento) del compuesto del título.

¹H RMN (DMSO-*d*₆) δ 12.46 (s, 1H), 7.33 (d, 1H), 4.61 (t, 1H), 4.10 (s ancho, 1H), 3.35 (t, 2H), 1.37-1.20 (m, 2H), 1.13-1.10 (m, 1H), 0.96-0.82 (m, 1H), 0.59 (t, 3H); MS (ESI) m/z 571 $[M+1]^+$.

- 20 f) (1*S*)-1-(6-Cloropiridin-3-il)etanol

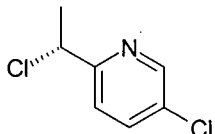


- El compuesto del título se preparó según el método general E1, utilizando 1-(6-cloropiridin-3-il)etanona (0.80 g, 5.14 mmol), par dar 0.71 g (88% de rendimiento) del compuesto del título.

^1H RMN (CDCl_3) δ ppm 8.40-8.28 (m, 1H), 7.75-7.63 (m, 1H), 7.35-7.24 (m, 1H), 5.04-4.79 (m, 1H), 1.63-1.45 (m, 3H); MS (ESI) m/z 158 y 160 $[\text{M}+1]^+$.

g) 2-Cloro-5-[(1R)-1-cloroetil]piridina

5

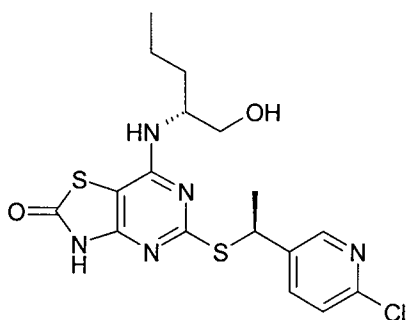


El compuesto del título se preparó según el método general F1 utilizando (1S)-1-(6-cloropiridin-3-il)etanol (0.20 g, 1.27 mmol), para dar 0.16 g (72% de rendimiento) del compuesto del título.

10 ^1H RMN (CDCl_3) δ ppm 8.45-8.35 (m, 1H), 7.79-7.70 (m, 1H), 7.39-7.29 (m, 1H), 5.07 (c, 1H), 1.85-1.78 (m, 3H); MS (ESI) m/z 176 y 178 $[\text{M}+1]^+$.

h) 5-{[(1S)-1-(6-Cloropiridin-3-il)etil]tio}-7-{[(1R)-1-(hidroximetil)butil]amino}[1,3]tiazolo[4,5-d]pirimidin-2(3H)-ona

15

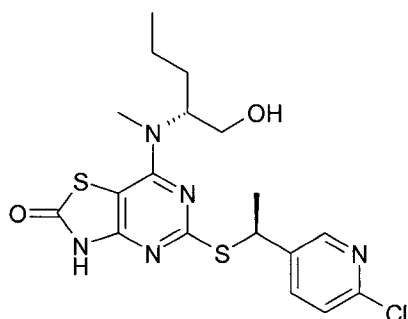


El compuesto del título se preparó según el método general G, utilizando 5-[7-{[(1R)-1-(hidroximetil)]amino}-[1,3]tiazolo[4,5-d]pirimidin-2(3H)-ona-5-ildisulfanil]-7-{[(1R)-1-(hidroximetilbutil]amino}[1,3]tiazolo[4,5-d]pirimidin-2(3H)-ona (0.10 g, 0.175 mmol), 2-cloro-5-[(1R)-1-cloroetil]piridina (0.069 g, 0.39 mmol) y borohidruro sódico (0.040 g, 1.05 mmol), para dar 0.055 g (37% de rendimiento) del compuesto del título.

20 ^1H RMN (CDCl_3) δ ppm 8.52-8.38 (m, 1H), 7.87-7.72 (m, 1H), 7.30-7.26 (m, 1H), 4.91-4.81 (m, 1H), 4.74-4.65 (m, 1H), 4.29-4.17 (m, 1H), 3.68-3.52 (m, 2H), 1.69-1.64 (m, 3H), 1.56-1.46 (m, 2H), 1.46-1.32 (m, 2H), 0.98-0.90 (m, 3H);
25 MS (ESI) m/z 426 y 428 $[\text{M}+1]^+$.

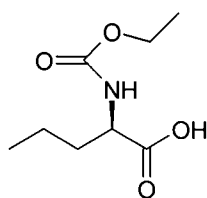
Ejemplo 7

5- -{[(1*S*)-1-(6-Cloropiridin-3-il)etil]tio}-7- -{[(1*R*)-1-(hidroximetil)butil](metil)amino}[1,3]tiazolo[4,5-*d*]pirimidin-2(3*H*)-ona



5

a) *N*-(Etoxicarbonil)-*D*-norvalina



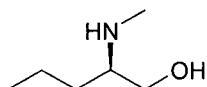
10 Se disolvió *D*-norvalina (10.0 g, 85.3 mmol) en hidróxido sódico acuoso (4M, 25 mL). Se añadieron cloroformiato de etilo (10.6 mL, 111 mmol) e hidróxido sódico acuoso (4M, 25 mL) en el transcurso de 15 min a 0 °C. La mezcla de reacción se calentó a temperatura ambiente y se agitó a esta temperatura durante 4 h. La mezcla de reacción se lavó con dietiléter tres veces y después se acidificó con ácido clorhídrico acuoso (2M). El producto

15 se extrajo con dietiléter tres veces. Las fases orgánicas combinadas se secaron con sulfato de magnesio y se concentraron al vacío para dar el compuesto del título con un rendimiento cuantitativo.

¹H RMN (CDCl₃) δ ppm 6.43 (s ancho, 1H), 5.22 (d, 1H), 4.37 (c, 1H), 4.13 (c, 2H), 1.84 (m, 1H), 1.68 (sext, 1H), 1.42 (sext, 1H), 1.25 (t, 3H), 0.95 (t, 3H); MS (CI) 144 (100%),

20 190 [M+1]⁺.

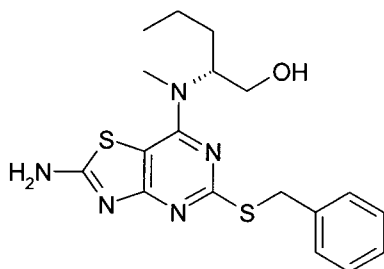
b) (2*R*)-2-(Metilamino)pentan-1-ol



Se suspendió hidruro de litio y aluminio (6.5 g, 171 mmol) en THF a 0 °C en atmósfera de nitrógeno. Se disolvió *N*-(etoxicarbonil)-*D*-norvalina en THF y se añadió gota a gota a 0 °C. La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante la noche. Tras enfriar a temperatura ambiente, se añadió sulfato sódico acuoso saturado para formar una suspensión. La mezcla resultante se filtró a través de celita. El sólido se lavó con DCM hasta que se extrajo todo el producto. Los filtrados combinados se secaron con sulfato de sodio y se concentraron al vacío. La destilación de matraz a matraz a 0.1 mbar recogiendo la fracción de entre 75-85 °C dio 7.1 g (71% de rendimiento) del compuesto del título.

¹H RMN (CDCl₃) 3.63 (dd, 1H); 3.30 (dd, 1H); 2.51 (m, 1H); 2.41 (s, 3H); 2.09 (s ancho, 2H); 1.50-1.28 (m, 4H); 0.93 (t, 3H); MS (CI) 86 (100%), 118 [M+1]⁺.

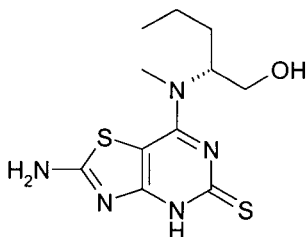
c) (2*R*)-2-{[2-Amino-5-(benciltio)[1,3]tiazolo[4,5-*d*]pirimidin-7-il](metil)amino}pentan-1-ol



Se disolvió 5-(benciltio)-7-cloro[1,3]tiazolo[4,5-*d*]pirimidin-2-amina (6.0 g, 19.4 mmol) en NMP (25 mL). Se añadieron DIPEA (6.8 mL, 38.8 mmol) y (2*R*)-2-(metilamino)pentan-1-ol (3.4 g, 29.1 mmol), y la mezcla se calentó a 120 °C durante 3 días. Se añadieron (2*R*)-2-(metilamino)pentan-1-ol (350 mg, 2.99 mmol) y DIPEA (1 mL, 5.74 mmol) adicionales y la mezcla de reacción se calentó durante 6 h a 120 °C. Tras enfriar hasta temperatura ambiente, la mezcla se vertió sobre hielo. El producto precipitado se recogió por filtración y se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en columna (con un gradiente de DCM: acetato de etilo como eluyente) para dar el compuesto del título (5.74 g, 76% de rendimiento).

¹H RMN (DMSO-d₆) 7.98 (s ancho, 2H), 7.41 (m, 2H), 7.29 (m, 2H), 7.22 (m, 1H), 4.73 (t, 1H), 4.54 (s ancho, 1H), 4.33 (m, 2H), 3.55-3.40 (m, 2H), 3.01 (s, 3H), 1.52-1.44 (m, 2H), 1.25-1.10 (m, 2H), 0.84 (t, 3H); MS (ESI) *m/z* 390 [M+1]⁺.

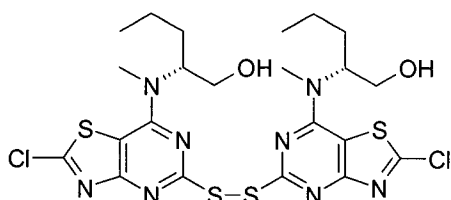
- 5 d) (2*R*)-2-[(2-Amino-5-mercapto[1,3]tiazolo[4,5-*d*]pirimidin-7-il)(metil)amino]pentan-1-ol



A un matraz aforado se le acopló un condensador de hielo seco-etanol y se sumergió en un
10 baño de enfriamiento de hielo seco-etanol. Se condensó amoníaco (200 mL) en el matraz, seguido de la adición de (2*R*)-2-{[2-amino-5-(benciltio)[1,3]tiazolo[4,5-*d*]pirimidin-7-il](metil)amino}pentan-1-ol (5.43 g, 13.9 mmol). La mezcla resultante se dejó calentar hasta -33°C y se añadió sodio metálico en trozos pequeños hasta que apareció un color azul y se mantuvo durante 30 segundos. Después la reacción se detuvo mediante la adición
15 de una cucharada de cloruro amónico sólido. El amoníaco se evaporó y se añadió agua (250 mL) al residuo. La mezcla resultante se neutralizó con ácido clorhídrico 1M (ac.). El producto precipitado se recogió por filtración, se lavó con agua y acetonitrilo, y se secó al vacío para dar 3.38 g (81% de rendimiento) del compuesto del título.

¹H RMN (DMSO-d₆) 12.81 (s ancho, 1H); 8.45 (s ancho, 2H), 4.84 (s ancho, 1H), 3.55-
20 3.40 (m, 2H), 3.02 (s, 3H), 1.48 (m, 2H), 1.21 (m, 2H), 0.87 (t, 3H); MS (ESI) *m/z* 300 [M+1]⁺.

- e) (2*R*,2'*R*)-2,2'-{Ditiobis[(2-cloro[1,3]tiazolo[4,5-*d*]pirimidina-5,7-diil)(metilimino)]}dipentan-1-ol

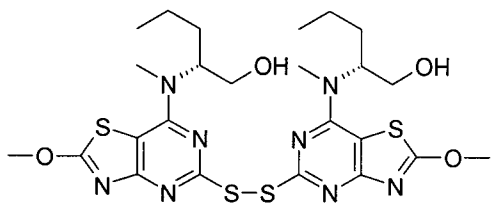


(2R)-2-[(2-Amino-5-mercapto[1,3]thiazolo[4,5-d]pirimidin-7-il) (metil)amino]pentan-1-ol (1.0 g, 3.34 mmol) se disolvió en acetonitrilo (25 ml) y ácido clorhídrico concentrado (40 mL). Se disolvió nitrato sódico (461 mg, 6.67 mmol) en agua (2 mL) y se añadió a 0 °C.

- 5 La mezcla de reacción se dejó a 0 °C durante tres días. La mezcla de reacción se vertió sobre hielo, el producto precipitado se recogió por filtración y se lavó con agua. El secado al vacío dio 800 mg (75% de rendimiento) del compuesto del título.

MS (ESI) m/z 635 y 637 $[M+1]^+$.

- 10 f) (2R,2'R)-2,2'-{Ditiobis[(2-metoxi[1,3]thiazolo[4,5-d]pirimidina-5,7-diil)(metilimino))}dipentan-1-ol

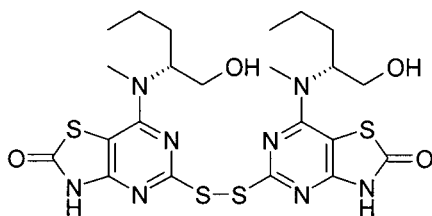


Se añadió hidróxido de potasio (210 mg, 3.75 mmol) disuelto en metanol (20 mL) a

- 15 (2R,2'R)-2,2'-{ditiobis[(2-cloro[1,3]thiazolo[4,5-d]pirimidina-5,7-diil)(metilimino))}dipentan-1-ol (795 mg, 1.25 mmol) en metanol (40 mL) a 0 °C. La reacción se agitó a 0 °C durante la noche y después el metanol se evaporó. El residuo se vertió sobre hielo y el precipitado resultante se recogió por filtración. El filtrado se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se secó con sulfato de sodio y se concentró al vacío y
- 20 el residuo se combinó con el sólido recogido previamente para dar el compuesto del título el cual se utilizó en el siguiente paso sin ninguna purificación adicional.

MS (ESI) m/z 627 $[M+1]^+$.

- g) 5-[7-{[(1R)-1-(Hidroximetil)] (metil)amino}-[1,3]thiazolo[4,5-d]pirimidin-2(3H)-ona-5-ildisulfanil]-7-{[(1R)-1-(hidroximetilbutil)amino][1,3]thiazolo[4,5-d]pirimidin-2(3H)-ona
- 25

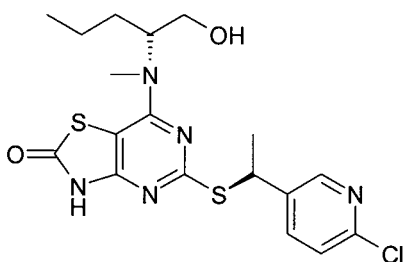


Se disolvió (2*R*,2'*R*)-2,2'-{ditiobis[(2-metoxi[1,3]tiazolo[4,5-*d*]pirimidina-5,7-diil)(metilimino))}dipentán-1-ol crudo (1.25 mmol) del paso anterior en 1,4-dioxano (25 mL). Se añadieron ácido clorhídrico conc. (0.5 mL) y agua (0.5 mL), y la mezcla resultante se agitó a 45 °C durante la noche. El dioxano se evaporó al vacío y el residuo se vertió sobre hielo para precipitar el producto el cual se recogió por filtración. El secado al vacío dio 590 mg (78% de rendimiento de dos pasos) del compuesto del título.

MS (ESI) *m/z* 599 [M+1]⁺.

10

h) 5-{[(1*S*)-1-(6-Cloropiridin-3-il)etil]tio}-7-{[(1*R*)-1-(hidroximetil)butil](metil)amino}[1,3]tiazolo[4,5-*d*]pirimidin-2(3*H*)-ona



El compuesto del título se preparó según el método general G, utilizando 5-[7-{[(1*R*)-1-(hidroximetil)](metil)amino}-[1,3]tiazolo[4,5-*d*]pirimidin-2(3*H*)-ona-5-ildisulfanil]-7-{[(1*R*)-1-(hidroximetil)butil]amino}[1,3]tiazolo[4,5-*d*]pirimidin-2(3*H*)-ona (0.10 g, 0.167 mmol), 2-cloro-5-[(1*R*)-1-cloroetil]piridina (Ejemplo 6g, 0.065 g, 0.37 mmol) y borohidruro sódico (0.038 g, 1.00 mmol), para dar 0.060 g (41% de rendimiento) del compuesto del título.

20

¹H RMN (CDCl₃) δ ppm 8.56-8.38 (m, 1H), 7.87-7.73 (m, 1H), 7.28-7.26 (m, 1H), 4.86 (c, 1H), 4.75-4.62 (m, 1H), 3.76-3.55 (m, 3H), 3.03 (s, 3H), 1.70-1.63 (m, 3H), 1.53-1.45 (m, 2H), 1.26-1.21 (m, 2H), 0.95-0.88 (m, 3H);

MS (ESI) *m/z* 440 y 442 [M+1]⁺.

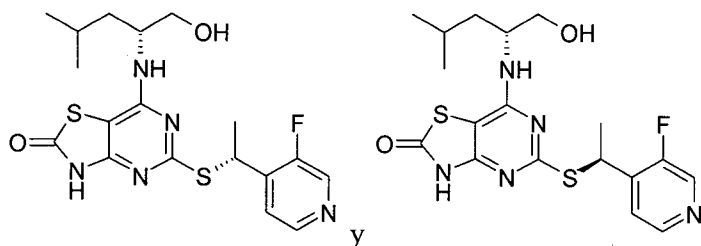
25

Ejemplo 8**Ejemplo 8a**

5- $\{[(1R)$ -1-(3-Fluoropiridin-4-il)etil]tio}-7- $\{[(1R)$ -1-(hidroximetil)-3-metilbutil]amino}[1,3]tiazolo[4,5-*d*]pirimidin-2(3*H*)-ona y

5 **Ejemplo 8b**

5- $\{[(1S)$ -1-(3-Fluoropiridin-4-il)etil]tio}-7- $\{[(1R)$ -1-(hidroximetil)-3-metilbutil]amino}[1,3]tiazolo[4,5-*d*]pirimidin-2(3*H*)-ona



- 10 La mezcla diastereoisomérica de 5- $\{[1$ -(3-fluoropiridin-4-il)etil]tio}-7- $\{[(1R)$ -1-(hidroximetil)-3-metilbutil]amino}[1,3]tiazolo[4,5-*d*]pirimidin-2(3*H*)-ona (179 mg) del Ejemplo 3 se separó mediante HPLC preparativa para dar 25 mg del isómero que se eluyó el primero:

- ^1H RMN ($\text{DMSO-}d_6$) δ ppm 12.31 (s ancho, 1H), 8.51 (m, 1H), 8.38 (d, 1H); 7.62 (m, 1H);
 15 6.97 (s ancho, 1H); 5.16 (c, 1H); 4.66 (t, 1H); 4.12 (m, 1H); 3.44-3.30 (m, 2H, oculto por la señal del agua), 1.66 (d, 3H), 1.61-1.27 (m, 3H), 0.84 (d, 3H), 0.74 (d, 3H); MS (ESI) m/z 424 $[\text{M}+1]^+$.

y 45 mg del isómero que se eluyó el último:

- 20 ^1H RMN ($\text{DMSO-}d_6$) δ ppm 12.35 (s ancho, 1H), 8.52 (d, 1H), 8.38 (d, 1H); 7.62 (dd, 1H); 7.12 (s ancho, 1H); 5.15 (c, 1H); 4.62 (t, 1H); 4.21 (m, 1H); 3.35-3.15 (m, 2H, oculto en parte por la señal del agua), 1.65 (d, 3H), 1.63-1.29 (m, 3H), 0.88 (d, 3H), 0.85 (d, 3H); MS (ESI) m/z 424 $[\text{M}+1]^+$.

25 **Estudios farmacológicos****Materiales**

Se adquirieron fractalquina recombinante humana (hCX₃CL1) e interleuquina-8 recombinante humana (IL-8 o hCXCL8) de PeproTech Inc., Reino Unido. Se adquirieron

[¹²⁵I]-fractalquina recombinante (humana) y [¹²⁵I] hIL-8 con la actividad específica 2200 Ci/mmol de NEN® Life Science Products, Inc., Reino Unido. Se adquirió Fluo4-AM de Molecular Probes, Estados Unidos. Los demás productos químicos eran de grado analítico.

5 *Células*

El ADNc de CX₃CR1 completo humano (número de acceso a GenBank U20350) se extrajo de ARNm de cerebro humano (Superscript, Life Technologies) y se ligó al vector pCR-Blunt II TOPO (Invitrogen). La inserción correspondiente a hCX₃CR1 se aisló y se subclonó adicionalmente en pcDNA3.1zeo. Se preparó ADN plásmido utilizando Plasmid Midi Kit (Qiagen). Utilizando Superfect Transfection Reagent (Qiagen) conforme al protocolo del fabricante, el plásmido de expresión para hCX₃CR1 se introdujo después en una línea celular de una suspensión embrionaria renal humana (HEKS) 293 que contenía un vector para la expresión estable de una proteína G quimérica Gα_{q15}. Se generó un clon estable utilizando una selección de zeocina (500 µg/mL) e higromicina (100 µg/mL). Para aplicaciones adicionales, las células se mantuvieron en medio Eagle modificado por Dulbecco/mezcla de nutrientes Ham F12 (DMEM/F12) con piridoxina y suplementado con suero fetal bovino al 10% (v/v), L-glutamina 2mM, penicilina 100 U/ml y estreptomycin 100 mg/ml, zeocina 250 µg/mL e higromicina 100 µg/mL.

Las células que expresan CXCR2 humana obtenidas de AstraZeneca Charnwood se cultivan en EMEM con Glutamax y se suplementan con FBS al 10% (de PAA, Austria), 1% de aminoácidos no esenciales (NEAA, por sus siglas en inglés), penicilina 100 U/mL y estreptomycin (PEST) 100 µg/mL y geneticina/G418 500 µg/mL.

Preparación de las membranas

Las células se cultivan a 37°C y CO₂ 5%, y se cosechan a 60-80% de confluencia en un tampón que contiene Tris-HCl 10 mM pH 7.4, EDTA 5 mM y bacitracina 0.1 mg/mL. Las células se centrifugan a 300xg durante 10 min y el pellet se resuspende en el tampón de cosecha (Tris-HCl 10 mM, pH 7.4, ácido etilendiaminotetraacético (EDTA) y 0.1 mg/mL bacitracina), se recoge y homogeniza utilizando un homogeneizador Dounce. El homogenizado se centrifuga en 48000xg durante 10 min y se resuspende en el tampón de cosecha utilizando Ultra-Turrax T8. Las alícuotas de membranas se conservan a -80°C. La

concentración proteica se determinó en placas de microtitulación como describió Harrington (1990, Anal. Biochem. 186, 285 – 287).

5 *Ensayo de unión al receptor in vitro*

Los estudios de unión competitiva de [^{125} I]fractalquina se llevaron a cabo en placas con 96 pocillos de 2 mL de profundidad (Beckman, Alemania) en un volumen total de 1000 μ L/pocillo. Cada pocillo contenía [^{125} I]-fractalquina 10 pM y un equivalente de membrana a una concentración de receptor de 1 pM en tampón de ensayo (Hepes-KOH 50 mM, pH 7.4, $MgCl_2$ 10 mM, EDTA 1 mM y gelatina 0.1% (p/v)). Se predisolvieron diez concentraciones (2 puntos/unidad log) de los compuestos de ensayo en DMSO y se añadieron para alcanzar una concentración final de DMSO 1% (v/v). El ensayo se inició con la adición de membranas e incubación a 25 °C durante 24 h. Las reacciones se detuvieron mediante filtración rápida a través de filtros de fibra de vidrio Whatman GF/B pretratados con polietilimina al 0.3% y subsecuentemente lavados con tampón congelado (Hepes-KOH 10mM pH 7.4, NaCl 500mM) utilizando un cosechador de la unión al receptor Brandel. Se añadió el cóctel de centelleo, y se determinó la radioactividad en un contador de centelleo líquido Packard 2500TR (Perkin Elmer, Estados Unidos).

20 Los estudios competitivos de unión de [^{125} I]-hIL-8 se llevan a cabo de forma única en isoplacas con 96 pocillos de fondo blanco transparente con un volumen final de 200 μ L y cada pocillo contiene [^{125} I]-hIL-8 150 pM (actividad específica 2200 Ci/mmol), preparado membrana-SPA equivalente a receptores 20 pM y gotas de SPA 1.5 mg en tampón de ensayo [HEPES-KOH 50 mM pH 7.4, $MgCl_2$ 10 mM, EDTA 1 mM y gelatina 0.5% (p/v)].

25 Los compuestos de ensayo se trataron como se indicó anteriormente. La unión no específica se determina en presencia de hIL-8 no marcado 500 nM. El agonista hIL-8 (una curva de concentración-respuesta de 3 pM a 30 nM) se utiliza como compuesto de referencia para cada ensayo. La curva peptídica no contiene DMSO. La reacción de unión comienza con la adición de 140 μ L del preparado membrana-SPA, y las muestras se

30 incuban en la oscuridad a temperatura ambiente durante 4 h. Las placas de ensayo se cuentan en un contador de centelleo líquido (Wallac MicroBeta[®] TriLux 1450 de PerkinElmer, Estados Unidos).

Unión de [³⁵S]GTPγS

Los estudios de unión de [³⁵S]GTPγS se llevaron a cabo en placas de microtitulación de fondo transparente en forma de duplicados con 10 concentraciones del inhibidor (2 conc/unidad log) diluido en DMSO (conc. final de 1%) y a temperatura ambiente. Las
5 membranas que expresaban el receptor hCX₃CR1 (concentración final de 20 μg proteína/pocillo) se añadieron junto con gotas de SPA (concentración final de 1 mg/pocillo) todas ellas suspendidas en tampón de unión de GTPγS (Tris-HCl 50 mM, NaCl 100 mM, gelatina 0.1 %, saponina 15 μg /mL y GDP 3 μM, pH 7.4 a temperatura ambiente). Se preincubaron membranas, gotas de SPA y fármacos 30 min antes de la
10 adición de fractalquina 310 pM para estimulación máxima. La actividad basal de definió como la actividad encontrada sin estimulación de fractalquina (tampón de unión de GTPγS). Tras 30 min adicionales, la reacción comenzó con la adición de [³⁵S]GTPγS a una concentración final de 0.1 nM y un volumen final de ensayo de 0.2 mL. El experimento se detuvo 30 minutos después mediante centrifugación a 2000 rpm durante 2x5 minutos (en
15 direcciones diferentes) y la radioactividad se determinó en un contador de centelleo líquido (Wallac MicroBeta® TriLux 1450).

Resultados

Los valores K_i CX₃CR1 típicos para los compuestos de la presente invención entran en el
20 rango de aproximadamente 0.1 a aproximadamente 1000 nM. Otros valores para K_i CX₃CR1 entran en el rango de aproximadamente 0.1 nM a aproximadamente 500 nM. Valores adicionales para K_i CX₃CR1 entran en el rango de aproximadamente 0.1 nM a aproximadamente 25 nM. Se muestran los resultados del ensayo de unión a hCX₃CR1 *in*
25 *vitro* para los compuestos finales en la Tabla 1.

Tabla 1

Ejemplo N.º	K _i (nM)
1	5.8
2	20
3	No ensayado*
4	18
5	No ensayado*
6	21.4

7	440
8a	97
8b	1.5

*) mezcla diastereoisomérica de los Ejemplos 8a y 8b.

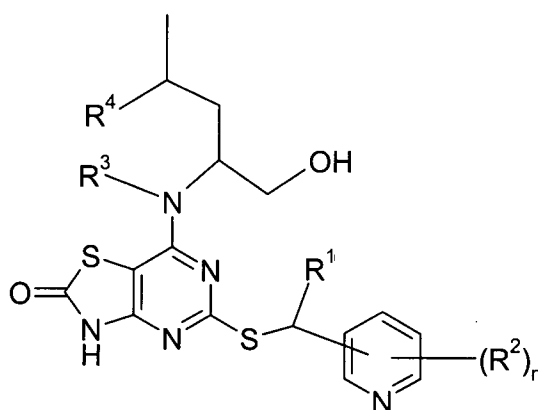
**) cantidad disponible insuficiente para emplear en el ensayo de unión a hCX₃CR1 *in vitro*.

5

Los compuestos de la presente invención donde R¹ representa Me (que contienen un grupo tialquilpiridilo en la posición 5) son tanto antagonistas más potentes del receptor CX₃CR1 y/o como antagonistas menos potentes del receptor CXCR2 que los compuestos de referencia correspondientes donde R¹ representa H. Tal aumento de selectividad con
10 respecto al antagonismo del receptor CX₃CR1 se espera dé lugar a un beneficio terapéutico significativo.

Reivindicaciones

1. Un compuesto de fórmula (I)



(I)

donde:

R^1 representa CH₃ o CF₃;

R^2 representa halo, CN o alquilo C₁₋₆;

R^3 representa H o CH₃;

R^4 representa H o CH₃;

n representa 0, 1 ó 2;

como una base libre o una sal farmacéuticamente aceptable, solvatos o solvatos de una sal del mismo.

2. Un compuesto de la reivindicación 1, donde n representa 1.

3. Un compuesto de la reivindicación 1, donde R^1 representa CH₃.

4. Un compuesto de la reivindicación 1, donde R^2 representa halo o CN.

5. Un compuesto de la reivindicación 1, donde R^2 representa F o Cl.

6. Un compuesto de la reivindicación 1, donde R^2 representa CN.
7. Un compuesto de la reivindicación 1, donde n representa 1; R^1 representa CH_3 ; y R^2 representa F, Cl o CN.
8. Un compuesto de la reivindicación 1, donde la piridina está enlazada en su posición 5 y tiene Cl en la posición 2.
9. Un compuesto de la reivindicación 1, donde la piridina está enlazada en su posición 2 y tiene CN en la posición 4.
10. Un compuesto de la reivindicación 1, donde la piridina está enlazada en su posición 2 y tiene F en la posición 5.
11. Un compuesto de la reivindicación 1, donde la piridina está enlazada en su posición 2 y tiene Cl en la posición 5.
12. Un compuesto de la reivindicación 1, donde la piridina está enlazada en su posición 2 y tiene F en la posición 3.
13. Un compuesto de la reivindicación 1, donde la piridina está enlazada en su posición 4 y tiene F en la posición 3.
14. Un compuesto de la reivindicación 1, donde R^3 representa H.
15. Un compuesto de la reivindicación 1, donde R^4 representa CH_3 .
16. Un compuesto seleccionado de:
- 5- -{[(1*S*)-1-(5-cloropiridin-2-il)etil]tio}-7- -{[(1*R*)-1-(hidroximetil)-3-metilbutil]amino}[1,3]tiazolo[4,5-*d*]pirimidin-2(3*H*)-ona;
- 5- -{[(1*S*)-1-(5-fluoropiridin-2-il)etil]tio}-7- -{[(1*R*)-1-(hidroximetil)-3-metilbutil]amino}[1,3]tiazolo[4,5-*d*]pirimidin-2(3*H*)-ona;

- 5- {[1-(3-fluoropiridin-4-il)etil]tio}-7- {[(1*R*)-1-(hidroximetil)-3-metilbutil]amino} [1,3]tiazolo[4,5-*d*]pirimidin-2(3*H*)-ona;
5- {[(1*S*)-1-(3-fluoropiridin-4-il)etil]tio}-7- {[(1*R*)-1-(hidroximetil)-3-metilbutil]amino} [1,3]tiazolo[4,5-*d*]pirimidin-2(3*H*)-ona;
5 5- {[(1*R*)-1-(3-fluoropiridin-4-il)etil]tio}-7- {[(1*R*)-1-(hidroximetil)-3-metilbutil]amino} [1,3]tiazolo[4,5-*d*]pirimidin-2(3*H*)-ona;
5- {[(1*S*)-1-(3-fluoropiridin-2-il)etil]tio}-7- {[(1*R*)-1-(hidroximetil)-3-metilbutil]amino} [1,3]tiazolo[4,5-*d*]pirimidin-2(3*H*)-ona;
2- {[(1*S*)-1-[(7- {[(1*R*)-1-(hidroximetil)-3-metilbutil]amino}-2-oxo-2,3-
10 dihidro[1,3]tiazolo[4,5-*d*]pirimidin-5-il)tio]etil}isonicotinonitrilo;
5- {[(1*S*)-1-(6-cloropiridin-3-il)etil]tio}-7- {[(1*R*)-1-(hidroximetil)butil]amino} [1,3]tiazolo[4,5-*d*]pirimidin-2(3*H*)-ona; y
5- {[(1*S*)-1-(6-cloropiridin-3-il)etil]tio}-7- {[(1*R*)-1-(hidroximetil)butil](metil)amino} [1,3]tiazolo[4,5-*d*]pirimidin-2(3*H*)-ona;
15 como una base libre o una sal farmacéuticamente aceptable, solvatos o solvatos de una sal del mismo.
17. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 16, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para usar como un medicamento.
- 20 18. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 16, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, mezclado con un diluyente o portador farmacéuticamente aceptable.
- 25 19. Un método para tratar, o reducir el riesgo de trastornos neurodegenerativos, desmielinización, trastornos ateroscleróticos cardio y cerebrovasculares, enfermedad de las arterias periféricas, artritis reumatoide, enfermedades pulmonares, tales como EPOC, asma o dolor, que comprende administrar a una persona que padece o vulnerable a tal enfermedad o afección, una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de
30 fórmula (I), como se definió en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 16, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

20. Un método para tratar, o reducir el riesgo de esclerosis múltiple, que comprende administrar a una persona que padece o es vulnerable a tal enfermedad o afección, una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de fórmula (I), como se definió en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 16, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
21. Un método para el tratamiento o profilaxis de aterosclerosis mediante un cambio en la composición de las placas para reducir el riesgo de ruptura de las placas y de episodios aterotrombóticos, que comprende administrar a una persona que padece o es vulnerable a tal enfermedad o afección, una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (I), como se definió en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 16, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
22. Un método para el tratamiento o profilaxis de aterosclerosis mediante la prevención y/o reducción de la formación de nuevas lesiones o placas ateroscleróticas y/o la prevención o disminución de la progresión de lesiones o placas existentes, que comprende administrar a una persona que padece o es vulnerable a tal enfermedad o afección, una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de fórmula (I), como se definió en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 16, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
23. Un método para el tratamiento o profilaxis del derrame cerebral o la lesión cerebral transitoria (TBI), que comprende administrar a una persona que padece o es vulnerable a tal enfermedad o afección, una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (I), como se definió en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 16, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
24. El uso de un compuesto de fórmula (I) como se definió en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 16, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la fabricación de un medicamento para el tratamiento o profilaxis de trastornos neurodegenerativos, desmielinización, trastornos ateroscleróticos cardio y cerebrovasculares, enfermedad de las arterias periféricas, artritis reumatoide, enfermedades pulmonares, tales como EPOC, asma o dolor.

25. El uso de un compuesto de fórmula (I) como se definió en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 16, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la fabricación de un medicamento para el tratamiento o profilaxis de esclerosis múltiple.

- 5 26. El uso de un compuesto de fórmula (I) como se definió en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 16, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la fabricación de un medicamento para el tratamiento o profilaxis de aterosclerosis mediante un cambio en la composición de las placas para reducir el riesgo de ruptura de las placas y de episodios aterotrombóticos.

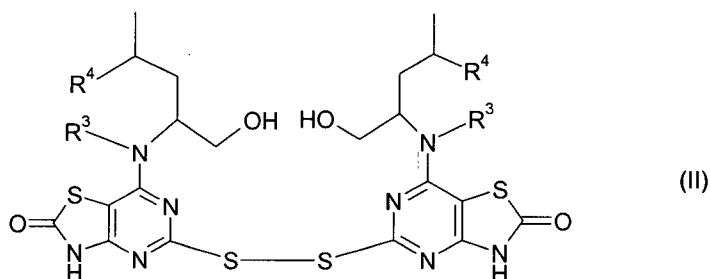
10

27. El uso de un compuesto de fórmula (I) como se definió en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 16, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la fabricación de un medicamento para el tratamiento o profilaxis de aterosclerosis mediante la prevención y/o reducción de la formación de nuevas lesiones o placas ateroscleróticas
15 y/o la prevención o disminución de la progresión de lesiones o placas existentes.

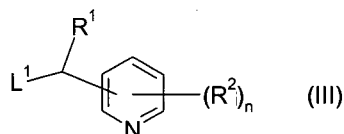
28. El uso de un compuesto de fórmula (I) como se definió en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 16, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la fabricación de un medicamento para el tratamiento o profilaxis del derrame cerebral o la
20 lesión cerebral transitoria (TBI).

29. Un proceso para la preparación de un compuesto de fórmula (I), como se definió en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 16, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, donde el proceso comprende:

- 25 a) reaccionar un compuesto de fórmula (II):

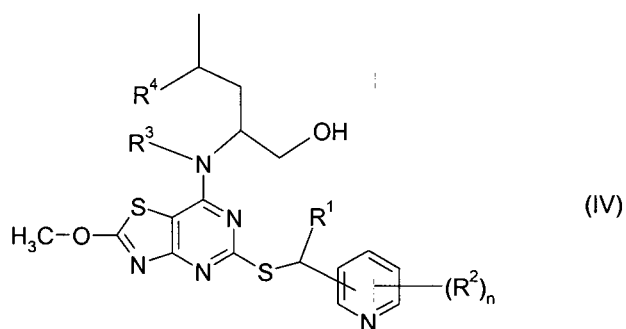


donde R^3 y R^4 son como se definieron para la fórmula (I);
con un compuesto de fórmula (III):



5 donde R^1 , R^2 y n son como se definieron para la fórmula (I) y L^1 representa un grupo saliente; o

b) hidrolizar un compuesto de fórmula (IV)



10

donde R^1 , R^2 , R^3 , R^4 y n son como se definieron para la fórmula (I);

y, cuando sea necesario, convertir el compuesto de fórmula (I) resultante, u otra sal del
15 mismo, en una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; o convertir el compuesto de
fórmula (I) resultante en un compuesto adicional de fórmula (I); y, cuando se desee, convertir
el compuesto de fórmula (I) resultante en un isómero óptico del mismo.

**REQUISITOS MINIMOS PARA ADMISION A TRAMITE
PCT**

PATENTE DE INVENCION [x]

MODELO DE UTILIDAD []

- ◆ Indicación de que se solicita la concesión de una patente [x] 1
- ◆ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud [x] 1
- ◆ Descripción de la invención [x] 23
- ◆ Dibujos de ser estos pertinentes []
- ◆ Comprobante de pago de las tasas establecidas [x] 2

COMPLETA [x]

INCOMPLETA []

DISEÑO INDUSTRIAL []

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

COMPLETA []

INCOMPLETA []

ESQUEMA DE TRAZADO []

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

COMPLETA []

INCOMPLETA []


Firma Responsable

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Fecha



No. 09-022856- -00000-0000

Fecha: 2009-03-05 16:29:22 Dep. 2020 NUECREACIONE
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 89

era 13 No. 27-00 Piso 5, 7 y 10

Conmutador: 3 82 08 40

Fax: 350 52 20

E-mail: info@sic.gov.co

www.sic.gov.co

Bogotá, D.C., Colombia