

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

P.C.T

SOLICITUD
PATENTE DE INVENCION

09-22859

21. EXPEDIENTE No.

54. TÍTULO : **"NUEVOS DERIVADOS DE [1,3]TIAZOLO [4,5-D]
PIRIMIDIN-2-(3H)-AMINA 5,7-DISUSTITUIDOS 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.

5 MAR 2009

(FORMA P 10)

no pago Excedente

24-09-2009

PETITORIO



SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 09-022859- -00000-0000

Fecha: 2009-03-05 16:32:22
Tra. 11 PATENTE IYI
Act. 411 PRESENTACION

Dep. 2020 NUECREACIONE
Eve: 378 FASENACIONAL
Folios: 80

FORMULARIO UNICO 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

IDENTIFICACION

C.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/SE2007/000858

Fecha: 27/09/07

Publicación Internacional No. WO 2008/039139 A1

Fecha: 03/04/08

⑥

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

⑦

Clasificación Internacional (51) C07D 513/04

⑧

Prioridad

SI ☒ NO ☐

(33) País de Origen

(32) Fecha

(31) Número de Solicitud

US
US

29/09/06
04/10/06

60/827,442
60/828,122

⑨

Comprobante de Pago No. 09 - 17.026

Fecha: Marzo 3 de 2009

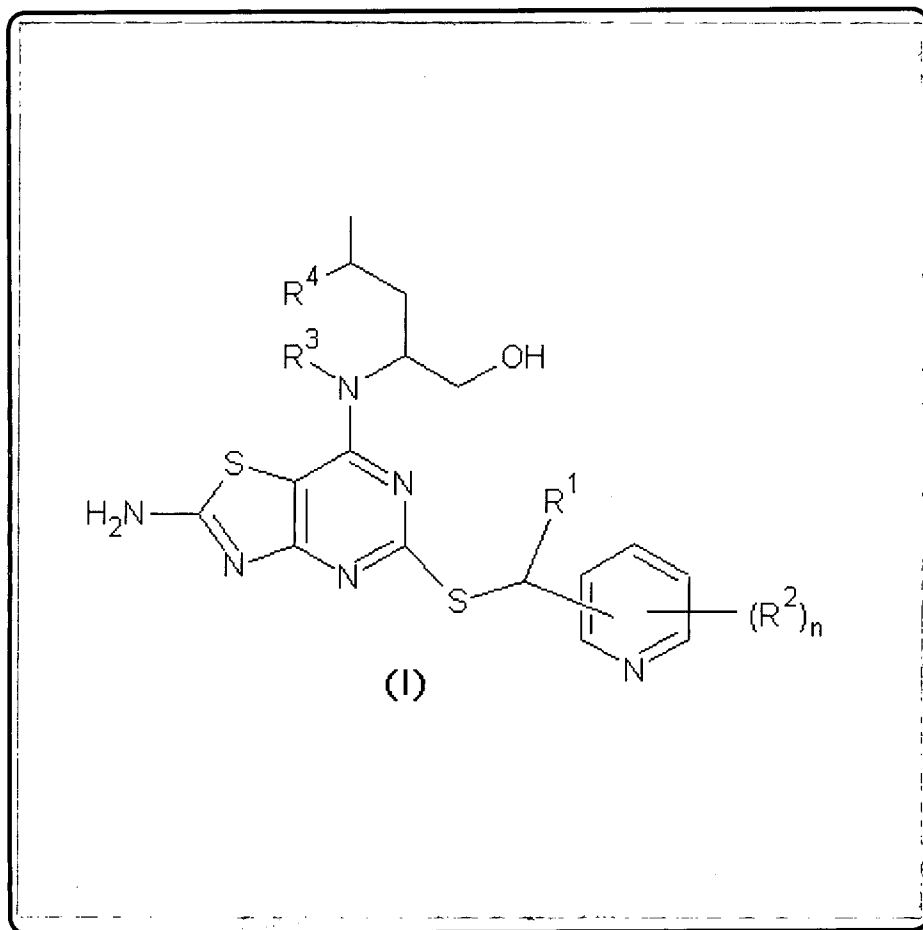
10

ANEXOS

- ☒ 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:



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. 09-022859- -00000-0000

Fecha: 2009-03-05 16:32:22
Tra. 11 PATENTEIYII
Act. 411 PRESENTACION

Dep. 2020 NUECREACIONE
Eve: 378 FASENACIONALI
Folios: 80

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 09 - 17,026
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

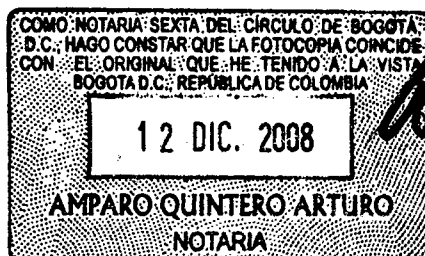
Certificación Notarial

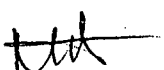
Certificación de la firma precedente, debidamente legalizada por Notario Público,
John Haig Ekserdjian

[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**

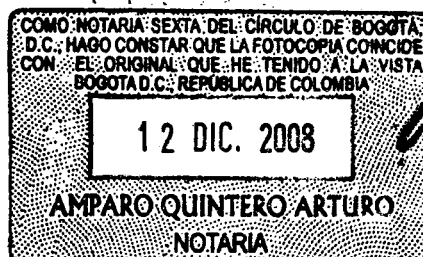
Certificado

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



ASUNTO: ...

12/06/08

NOTARIAS
BOGOTÁ D.C.

250168

Arturo Arango

BYA FIRMAS PARA EL
DOCUMENTO QUE SE EMPLEA
LAS FUNCIONES 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 párrafo 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 árbitros, 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

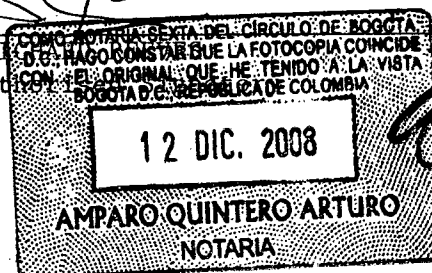
hereby appoint, ALICIA LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE ALVAREZ, of Bogota, Colombia, with offices in said town, Calle 72 No. 5-83, Sixth Floor, our true and legal representatives in Bogotá, with power to receive notifications and to appoint judicial or extrajudicial agents, 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 R.
Duly Authorized



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
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 período 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

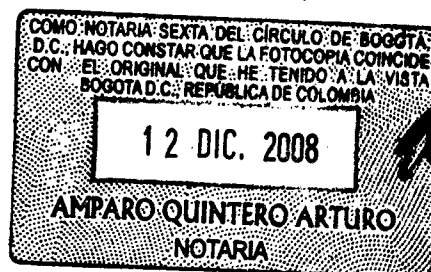
that the deponent is authorized by said Company to
confer this power of attorney; that the seal affixed
hereunto by the deponent in the name and on behalf
of said Corporation is the corporate seal thereof; and
that the purpose for which this instrument is granted
is included within the corporate purposes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

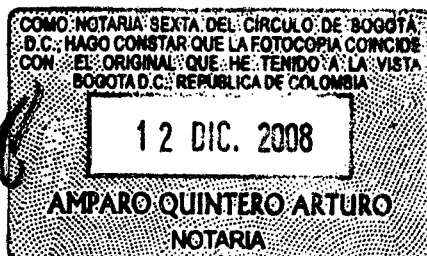
9. Stamp:
timbre:

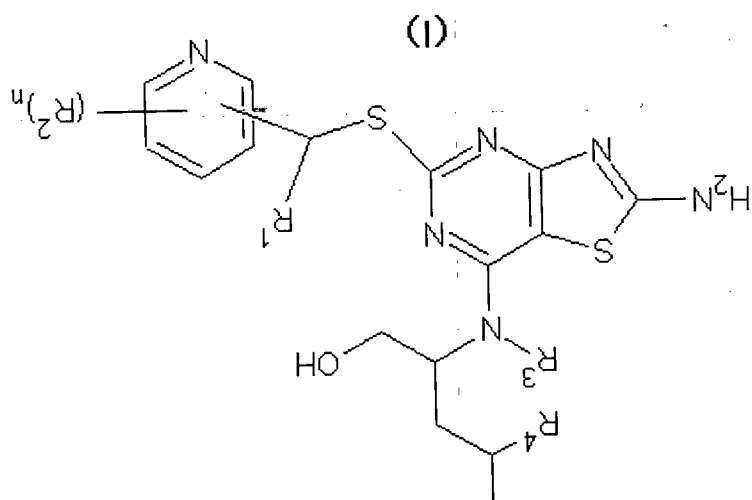
10. Signature: **E. M. Fitzgerald**



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.





JOSE LLOREDA CAMACHO & CO. S.A.

ABOGADOS

CALLE 72 No. 5-83 50. PISO

APARTADO AEREO 12304

PBX. 326 4270 - 606 9700

TELEFAX: 606 9701 - 606 9702 - 606 9703 - 606 9704

BOGOTA, D.C. - COLOMBIA

ASTRAZENECA AB

SOLICITUD DE PATENTE PCT

SOLICITUD INTERNACIONAL No.PCT/SE2007/000858

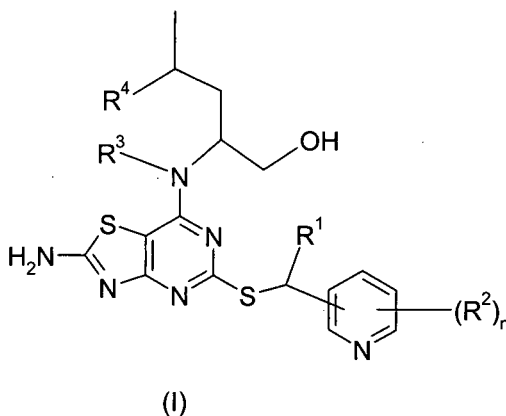
ARTE FINAL (1)

(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.	
	60/827,442	29-09-06	US		
	60/828,122	04-10-06	US		
				(74) Apoderado: ALICIA LLOREDA RICAURTE	
(85) Fecha limite 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 2008/039139 A1	
No. de solicitud PCT/SE2007/000858					
(54) Titulo: “NUEVOS DERIVADOS DE [1,3]TIAZOLO [4,5-D] PIRIMIDIN-2-(3H)-AMINA 5,7-DISUSTITUIDOS Y SU USO EN TERAPIA”					

Resumen - Reivindicación(es):

Reivindicación número 1:

Un compuesto de la 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, un solvato, o un solvato de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.



Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

TARJETA ARCHIVO PROPIETARIOS

SUPERINTENDENCIA

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**

60/827,442

29-09-06

US

60/828,122

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 2008/039139 A1

No. de solicitud PCT/SE2007/000858

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



Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

TARJETA ARCHIVO TEMATICO

SUPERINTENDENCIA

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

60/827,442

29-09-06

US

60/828,122

04-10-06

US

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

(86) Datos relativos a la presentación de la solíc. PCT

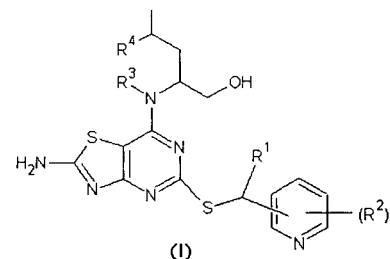
Fecha de presentación de la solicitud: 27/09/07

No. de solicitud **PCT/SE2007/000858**

(87) Publicación internacional:

Fecha: 03/04/08

No. Publicación : **WO 2008/039139 A1**

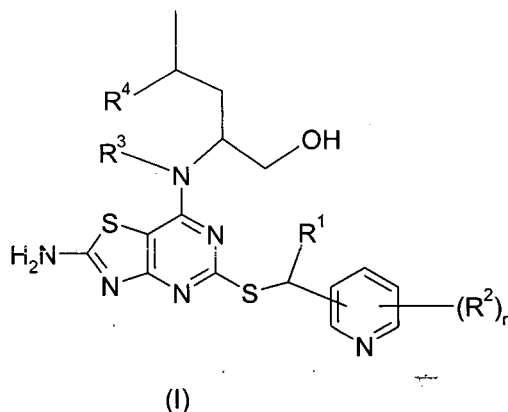


(54) Título: "NUEVOS DERIVADOS DE [1,3]TIAZOLO [4,5-D] PIRIMIDIN-2-(3H)-AMINA 5,7-DISUSTITUIDOS Y SU USO EN TERAPIA"

(57) Resumen:

Reivindicación número 1:

Un compuesto de la 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, un solvato, o un solvato de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/SE2007/000858

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 SEARCH REPORT

International application No.

PCT/SE2007/000858

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 02076990 A1 (ASTRAZENECA AB), 3 October 2002 (03.10.2002), claims, examples --	1-29
P,X	WO 2006107258 A1 (ASTRAZENECA AB), 12 October 2006 (12.10.2006), claims, examples --	1-29
A	WO 0158907 A1 (ASTRAZENECA AB), 16 August 2001 (16.08.2001) --	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/SE2007/000858

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 0009511 A1 (ASTRAZENECA PHARMACEUTICALS LTD.), 24 February 2000 (24.02.2000) --	1-29
A	WO 2006064228 A2 (ASTRAZENECA AB), 22 June 2006 (22.06.2006) --	1-29
A	WO 0158906 A1 (ASTRAZENECA AB), 16 August 2001 (16.08.2001) -- -----	1-29

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.se

The 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 **ZKVHVWURPE**.

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/SE2007/000858

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	02076990	A1	03/10/2002	AT	370147 T	15/09/2007
				AU	6089701 A	26/11/2001
				AU	2002245005 A	08/10/2002
				DE	60221813 D	00/00/0000
				EP	1377590 A,B	07/01/2004
				SE	1377590 T3	
				JP	2004524351 T	12/08/2004
				SE	0101082 D	00/00/0000
				US	6939051 B	06/09/2005
				US	7067657 B	27/06/2006
				US	20040101220 A	27/05/2004
				US	20040106628 A	03/06/2004
WO	2006107258	A1	12/10/2006	AR	055890 A	12/09/2007
				AU	2006231836 A	12/10/2006
				EP	1869056 A	26/12/2007
				UY	29454 A	30/11/2006

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

29/12/2007

International application No.

PCT/SE2007/000858

WO	0158907	A1	16/08/2001	AT	269340	T	15/07/2004
				AU	779579	B	27/01/2005
				AU	3427301	A	20/08/2001
				AU	6456500	A	13/03/2001
				CA	2378708	A	22/02/2001
				DE	60103856	D,T	14/07/2005
				EP	1206284	A,B	22/05/2002
				EP	1257556	A,B	20/11/2002
				SE	1257556	T3	
				GB	0003025	D	00/00/0000
				GB	2359081	A	15/08/2001
				IL	147500	D	00/00/0000
				JP	2003507345	T	25/02/2003
				JP	2003522192	T	22/07/2003
				MX	PA02001472	A	02/07/2002
				NO	20020604	A	07/02/2002
				NZ	516777	A	24/12/2004
				US	6958343	B	25/10/2005
				US	20030032642	A	13/02/2003
WO	0009511	A1	24/02/2000	AT	231872	T	15/02/2003
				AU	768004	B	27/11/2003
				AU	5662599	A	06/03/2000
				CA	2338600	A	24/02/2000
				DE	69905170	D,T	15/01/2004
				DK	1104425	T	23/06/2003
				EP	1104425	A,B	06/06/2001
				SE	1104425	T3	
				ES	2190246	T	16/07/2003
				JP	2002522544	T	23/07/2002
				NZ	509457	A	26/07/2002
				SE	9802729	D	00/00/0000
				US	6806273	B	19/10/2004
WO	2006064228	A2	22/06/2006	EP	1844054	A	17/10/2007
				GB	0427698	D	00/00/0000
				GB	0502542	D	00/00/0000

7

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

29/12/2007

International application No.
PCT/SE2007/000858

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)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2008/039139 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/SE2007/000858

(22) International Filing Date:

27 September 2007 (27.09.2007)

(25) Filing Language:

English

(26) Publication Language:

English

(30) Priority Data:

60/827,442 29 September 2006 (29.09.2006) US
60/828,122 4 October 2006 (04.10.2006) US

(71) Applicant (for all designated States except US): AS-
TRAZENECA 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 Prop-
erty, S-151 85 Södertälje (SE).

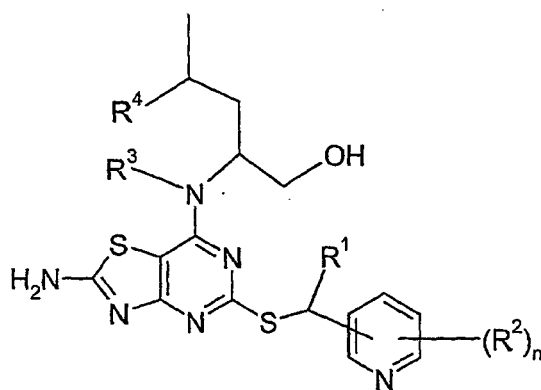
(81) Designated States (unless otherwise indicated, for every
kind of national protection available): AE, AG, AL, AM,
AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH,
CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG,
ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL,
IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, 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] PYRIMIDIN-2 (3H)-AMINE DERIVATIVES AND THEIR
USE IN THERAPY



(I)

(57) Abstract: There are disclosed novel 5-substituted 7-amino-[1,3]thiazolo[4,5-d]pyrimidine derivatives of formula (I) [Chemical formula should be inserted here. Please see paper copy] 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 CX73#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 2008/039139 A1

TRADUCCION OFICIAL No. 2009-03-05-128
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/SE2007/00858

POR FAX – ORIGINAL POR MAIL

Re: Solicitud de Patente Internacional No. PCT/SE2007/000858

Publicación No. WO2008/039139 A1

Estimados Señores,

Después de revisar la publicación PCT No. WO2008/039139 A1, hemos observado ciertas discrepancias respecto al título expresado en la columna (54).

El título lee:

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

Y debe leer:

NUEVOS DERIVADOS DE [1,3] TIAZOLO [4,5-D] PIRIMIDIN-2-(3H)-AMINA 5,7-DISUSTITUIDOS 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 5 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
102479-1P WO

Your Ref
PCT/SE2007/00858

BY FAX - ORIGINAL BY MAIL

**Re: International Patent Application no. PCT/SE2007/000858
Publication no. WO2008/039139 A1**

Dear Sirs,

Upon proofreading PCT publication no. WO2008/039139 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] PYRIMIDIN-2 (3H)-AMINE
DEIRVATIVES AND THEIR USE IN THERAPY

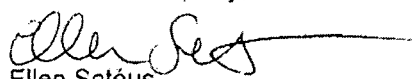
It should read:

NOVEL 5.7-DISUBSTITUTED (1.3) THIAZOLO [4,5-D] PYRIMIDIN-2 (3H)-AMINE
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

AstraZeneca
Global Intellectual Property
Patents
SE-151 85 Södertälje
Sweden

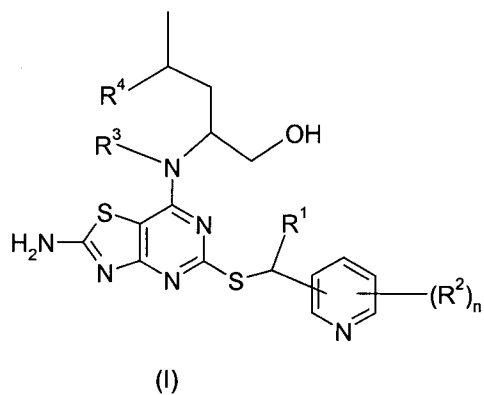
Tel +46 8 553 260 00
Fax +46 8 553 288 20
www.astrazeneca.com

Reg Office AstraZeneca AB (publ)
SE-151 85 Södertälje Sweden
Reg No 556011-7482
VAT No SE556011748201

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

RESUMEN-OBJETO Y FINALIDAD DE LA INVENCION

Se revelan novedosos derivados de 7-amino-[1,3]tiazolo[4,5-d]pirimidina 5-sustituídos de fórmula (I)



en donde R_1 , R_2 , R_3 , R_4 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 compuestos de fórmula (I) son antagonistas del receptor CX₃CR1 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.

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

5 Campo de la invención

La presente invención divulga nuevos derivados de 7-amino-[1,3]tiazolo[4,5-d]pirimidina 5-sustituidos junto con los procesos para su preparación, formulaciones farmacéuticas que los comprenden y su uso en terapia.

10 Antecedentes de la invención

Las quimoquinas desempeñan una función importante en las respuestas inmunes e inflamatorias en varias enfermedades y trastornos, incluyendo asma, aterosclerosis y enfermedades alérgicas, así como patologías autoinmunes tales como la artritis reumatoide y la esclerosis múltiple. Estas moléculas secretadas, pequeñas, son una
15 superfamilia creciente de proteínas de 8-14 kDa caracterizadas por un motivo cisteína conservado. En la actualidad, la superfamilia de quimoquina comprende cuatro grupos que exhiben motivos estructurales característicos, las familias C-X-C, C-C y C-X₃-C y XC. Las familias C-X-C y C-C tienen similitud de secuencia y se distinguen una de otra en base a una simple inserción de
20 aminoácidos entre el par NH-proximal de los residuos de cisteína. La familia C-X₃-C se distingue de las otras dos familias en base a que tiene una triple inserción de aminoácidos entre el par NH-proximal de los residuos de cisteína. En contraste, los miembros de la familia XC carecen de uno de los dos primeros residuos de cisteína.

25

Las quimoquinas C-X-C incluyen varios activadores y quimioatrayentes potentes de neutrófilos tales como la interleucina-8 (IL-8) y el péptido activador de neutrófilos 2 (NAP-2).

30 Las quimoquinas C-C incluyen quimioatrayentes potentes de monocitos, linfocitos y neutrófilos. Ejemplos incluyen las proteínas quimotácticas de monocitos humanos 1-3 (MCP-1, MCP-2 y MCP-3), RANTES (célula T normal Expresada

y Secretada Regulada con Activación), eotaxina y las proteínas inflamatorias de macrófagos 1α y 1β (MIP- 1α y MIP- 1β).

La quimoquina C- X_3 -C (también conocida como fractalcina) es un activador y
5 quimoatrayente potente de microglia en el sistema nervioso central (CNS) así como de monocitos, células T, células NK y mastocitos.

Los estudios han demostrado que las acciones de las quimoquinas son mediadas por subfamilias de los receptores acoplados a la proteína G, entre los que se
10 encuentran los receptores designados 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- X_3 -C. Estos receptores representan buenos blancos para el desarrollo del fármaco ya que los agentes que modulan estos receptores
15 podrían ser útiles en el tratamiento de trastornos y enfermedades tales como aquellas mencionadas anteriormente.

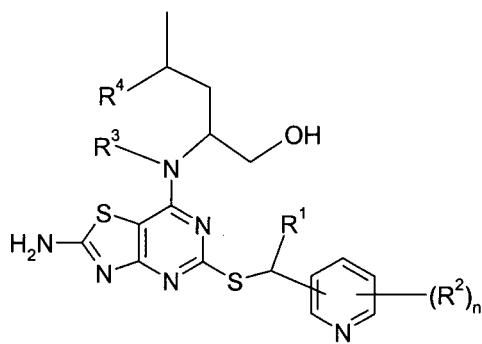
WO 01/58907 divulga ciertos derivados de 4-amino-tiazolopirimidina 2-sustituídos que son útiles como antagonistas de los receptores unidos a las familias
20 de la quimoquina C-X-C y C-C, particularmente como antagonistas del receptor CXCR2.

La presente invención se relaciona con un grupo de compuestos que están relacionados con los compuestos divulgados en WO 01/58907 pero son de un tipo
25 estructural no específicamente ejemplificado aquí. Cuando se comparan con los Ejemplos divulgados en WO 01/58907, los compuestos de la presente invención exhiben sorprendentemente útiles propiedades como antagonistas del receptor CX₃CR1.

30 Divulgación de la invención

La presente invención proporciona compuestos de la fórmula (I)

3



(I)

donde:

R^1 representa CH_3 o CF_3 ;

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

5 R^3 representa H o CH_3 ;

R^4 representa H o CH_3 ;

n representa 0, 1 ó 2;

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

10

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

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

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

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

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

25

En aún otra realización de la invención, se proporcionan compuestos de la fórmula (I), donde n representa 1; R¹ representa CH₃; y R² representa F, Cl o CN.

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

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

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

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

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

En aún otra realización de la invención, se proporcionan compuestos de la fórmula (I), donde la piridina está unida en su posición 4 y tiene Cl en la posición 3.

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

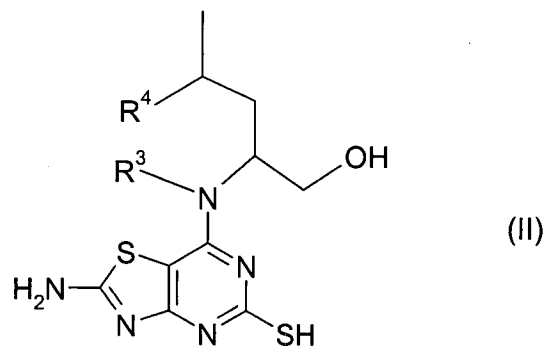
En aún otra realización de la invención, se proporcionan compuestos de la fórmula (I), donde R⁴ representa CH₃.

En aún otra realización de la invención, se proporcionan compuestos de la fórmula (I), seleccionados de:

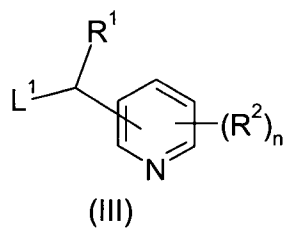
(2R)-2-[(2-amino-5-{[1-(5-fluoropiridin-2-il)etil]tio}[1,3]tiazolo[4,5-d]pirimidin-7-il)amino]-4-metilpentan-1-ol;
(2R)-2-[(2-amino-5-{[(1S)-1-(5-cloropiridin-2-il)etil]tio}[1,3]tiazolo[4,5-d]pirimidin-7-il)amino]-4-metilpentan-1-ol;

- (2*R*)-2-[(2-amino-5-{[(1*S*)-1-(5-fluoropiridin-2-il)etil]tio}[1,3]tiazolo[4,5-
d]pirimidin-7-il)amino]-4-metilpentan-1-ol;
(2*R*)-2-[(2-amino-5-{[1-(3-cloropiridin-4-il)etil]tio}[1,3]tiazolo[4,5-
d]pirimidin-7-il)amino]-4-metilpentan-1-ol;
5 (2*R*)-2-[(2-amino-5-{[(1*S*)-1-(3-cloropiridin-4-il)etil]tio}[1,3]tiazolo[4,5-
d]pirimidin-7-il)amino]-4-metilpentan-1-ol;
(2*R*)-2-[(2-amino-5-{[(1*R*)-1-(3-cloropiridin-4-il)etil]tio}[1,3]tiazolo[4,5-
d]pirimidin-7-il)amino]-4-metilpentan-1-ol;
(2*R*)-2-[(2-amino-5-{[(1*S*)-1-(3-fluoropiridin-2-il)etil]tio}[1,3]tiazolo[4,5-
10 d]pirimidin-7-il)amino]-4-metilpentan-1-ol;
(2*R*)-2-[(2-amino-5-{[(1*S*)-1-(6-cloropiridin-3-il)etil]tio}[1,3]tiazolo[4,5-
d]pirimidin-7-il)(metil)amino]pentan-1-ol;
(2*R*)-2-[(2-amino-5-{[(1*S*)-1-(6-cloropiridin-3-il)etil]tio}[1,3]tiazolo[4,5-
d]pirimidin-7-il)amino]pentan-1-ol; y
15 2-{(1*S*)-1-[(2-amino-7-{[(1*R*)-1-(hidroximetil)-3-
metilbutil]amino}[1,3]tiazolo[4,5-d]pirimidin-5-il)tio]etil}isonicotinonitrilo;
como una base libre o una sal, un solvato, o un solvato de una sal
farmacéuticamente aceptable de los mismos.
- 20 Los compuestos de la fórmula (I) pueden existir en formas estereoisoméricas y/o
tautoméricas. Se debe entender que todos los enantiómeros, diastereómeros,
racematos, tautómeros y mezclas de los mismos están incluidos dentro del alcance
de la invención.
- 25 Cuando se comparan con los compuestos divulgados en WO 01/58907, los
compuestos de la presente invención están caracterizados por la presencia del
tioalquilpiridil ramificado en la posición 5 del sistema de anillos de
tiazolopirimidina. Es decir, los compuestos de la presente invención incorporan un
grupo R¹ que no es hidrógeno.
- 30 De acuerdo con la invención, se proporciona adicionalmente un proceso para la
preparación de un compuesto de la fórmula (I), o una sal farmacéuticamente
aceptable del mismo el cual comprende:

a) reaccionar un compuesto de la fórmula (II):

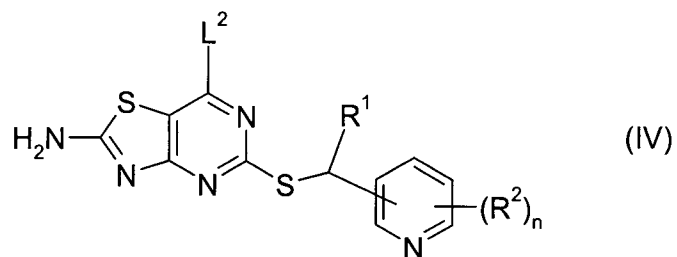


5 donde R^3 y R^4 son como los definidos en la fórmula (I);
con un compuesto de la fórmula (III):

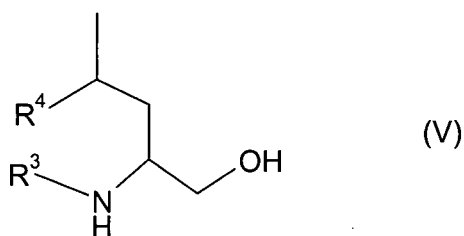


10 donde R^1 , R^2 , y n son como los definidos en la fórmula (I) y L^1 representa un
grupo de salida; o

b) reaccionar un compuesto de la fórmula (IV)



15 donde R^1 , R^2 y n son como los definidos en la fórmula (I) y L^2 representa un grupo
de salida;
con un compuesto de la fórmula (V)



donde R^3 y R^4 son como los definidos en la fórmula (I);

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

10

En el proceso (a), los reactivos (II) y (III) son acoplados juntos en un solvente orgánico adecuado tales como dimetilsulfóxido (DMSO), acetonitrilo o 1-metil-2-pirrolidinona (NMP). La reacción es opcionalmente realizada en presencia de una base orgánica o inorgánica añadida tales como trietilamina, *N,N*-diisopropiletilamina (DIPEA) o hidruro de sodio. La reacción es opcionalmente
15 realizada en presencia de un agente de reducción moderado tal como un borohidruro de sodio. La reacción es conducida a una temperatura adecuada, normalmente entre la temperatura ambiente y el punto de ebullición del solvente. La reacción es generalmente continuada durante un periodo de alrededor de una
20 hora hasta una semana, o hasta que el análisis indique que la formación del producto requerido está completa.

En el proceso (b), los reactivos (IV) y (V) son acoplados juntos en un solvente orgánico adecuado tales como tetrahidrofurano, acetonitrilo, dimetilsulfóxido o 1-
25 metil-2-pirrolidinona. La reacción es opcionalmente realizada en presencia de una base añadida. Esta base puede ser una base orgánica tales como trietilamina o *N,N*-diisopropiletilamina, o una base inorgánica tal como carbonato de potasio. La reacción es conducida a una temperatura adecuada, normalmente entre la temperatura ambiente y el punto de ebullición del solvente, pero opcionalmente a

temperaturas superiores si es usado un recipiente de reacción sellado. La reacción es generalmente continuada durante un periodo de alrededor de una hora hasta una semana, o hasta que el análisis indique que la formación del producto requerido está completa.

5

Los grupos de salida adecuados L^1 y L^2 son halógeno, particularmente cloro o bromo. En una realización, L^1 y L^2 cada uno representan cloro.

Será evidente para una persona versada en el arte que en los procesos anteriores puede ser deseable o necesario proteger una amina, hidroxilo u otro grupo potencialmente reactivo. Los grupos de protección adecuados y detalles de los procesos para añadir y eliminar tales grupos son, en general, bien conocidos en el arte. Véase, por ejemplo, "Protective Groups in Organic Synthesis", 3.^a Edición (1999) de Greene y Wuts.

15

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

Las sales de compuestos de la fórmula (I) pueden ser formadas reaccionando el compuesto libre, o una sal, enantiómero o racemato del mismo, con uno o más equivalentes del ácido o base apropiado. La reacción puede ser llevada 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, el cual puede ser eliminado *al vacío* o secando por congelación. La reacción también puede ser un proceso metatético o puede ser llevada a cabo en una resina de intercambio iónico.

25
30

Los compuestos de la fórmula (II) son conocidos a partir de por ejemplo WO 01/58907, WO01/25242, o WO 02/76990, o pueden ser preparados usando

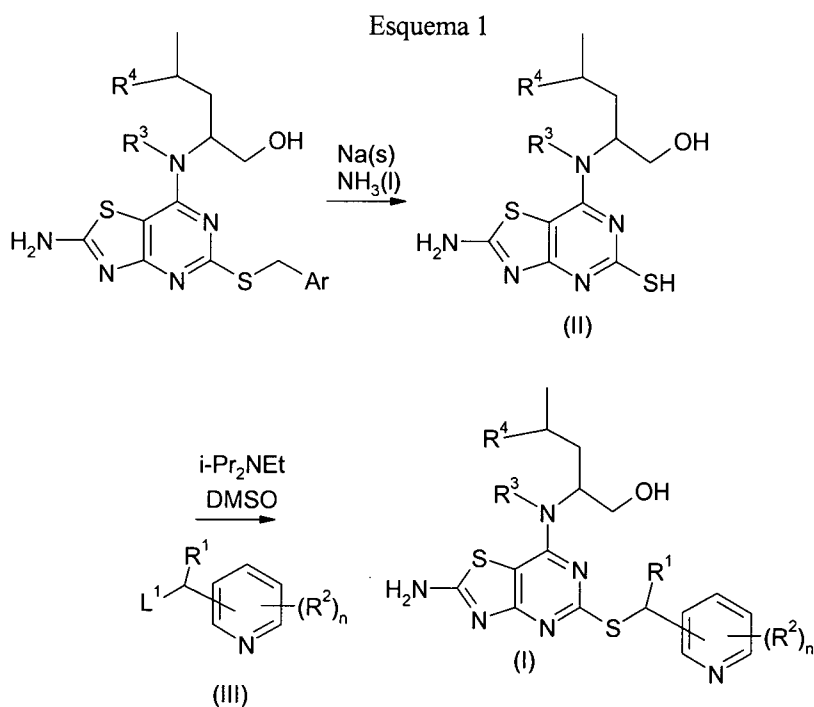
métodos conocidos que serán fácilmente evidentes para el hombre versado en el arte.

Los compuestos de la fórmula (IV) pueden ser preparados usando métodos
5 análogos a aquellos divulgados en por ejemplo WO 00/09511, o usando otros
métodos conocidos que serán fácilmente evidentes para el hombre versado en el
arte.

Los compuestos de la fórmula (III) y (V) están comercialmente disponibles, o son
10 conocidos en la literatura, o pueden ser preparados usando métodos conocidos que
serán fácilmente evidentes para el hombre versado en el arte.

Los métodos específicos adecuados para la preparación de los compuestos de las
fórmulas (II), (III), (IV) y (V) son detallados en la sección de Ejemplos de la
15 presente solicitud y tales métodos representan realizaciones específicas de los
procesos de la invención.

Por ejemplo, los compuestos de la fórmula (II), y por tanto aquellos de la fórmula
(I), pueden ser preparados como se muestra en el Esquema 1:

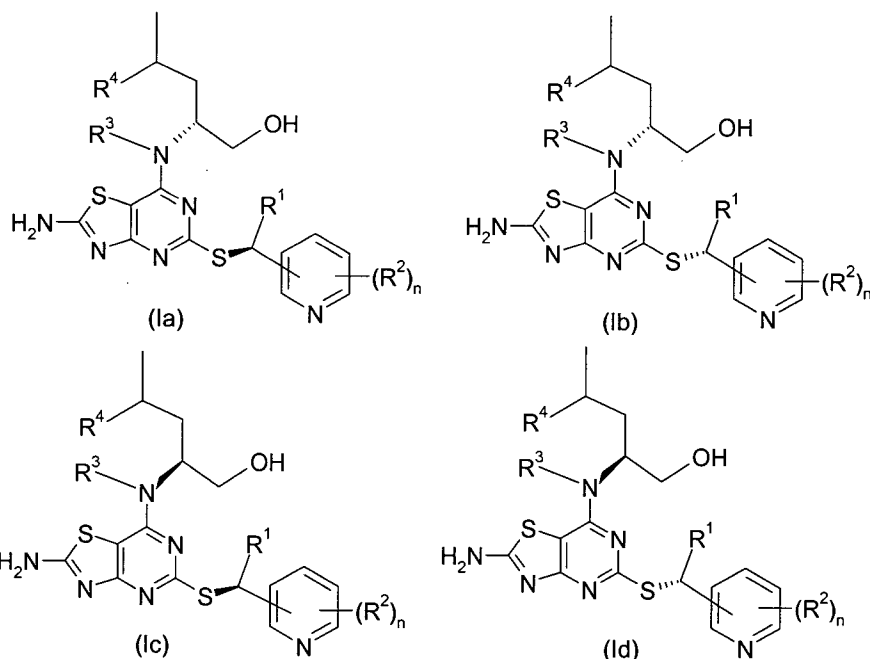


Los compuestos intermedios pueden ser usados como tal o en forma protegida. Los grupos de protección adecuados y detalles de los procesos para añadir y eliminar tales grupos son, en general, bien conocidos en el arte. Véase, por ejemplo, "Protective Groups in Organic Synthesis", 3.^a Edición (1999) de Greene y Wuts.

Los compuestos de la invención y los productos intermedios de estos pueden ser aislados de sus mezclas de reacción y, si es necesario purificados adicionalmente, usando técnicas estándares.

Los compuestos de la fórmula (I) pueden existir en formas estereoisoméricas. Por lo tanto, todos los enantiómeros, diastereómeros, racematos y mezclas de los mismos están incluidos en el alcance de la invención. Los diferentes isómeros ópticos pueden ser aislados por separación de una mezcla estereoisomérica de los compuestos usando técnicas convencionales, por ejemplo, cristalización fraccional o HPLC. Por otra parte, los diferentes isómeros ópticos pueden ser preparados directamente usando materiales de partida ópticamente activos.

Los compuestos de la fórmula (I) contienen dos centros estereogénicos y pueden de esta forma existir en cuatro formas estereoisoméricas discretas como es mostrado en las fórmulas (Ia) a (Id)



5

Los cuatro estereoisómeros y cualquier mezcla de los mismos están incluidos en el alcance de la invención. En una realización, los compuestos de la fórmula (I) tienen la estereoquímica mostrada en la fórmula (Ia). En otra realización, los compuestos de la fórmula (I) tienen la estereoquímica mostrada en la fórmula (Ib).

Los compuestos intermedios también pueden existir en formas estereoisoméricas y pueden ser usados como enantiómeros, diastereómeros, racematos o mezclas purificados.

En esta descripción el término “alquilo C₁₋₆” incluye cadenas lineales y ramificadas así como grupos alquilo cíclicos. Alquilo C₁₋₆ que tiene de 1 a 6 átomos de carbono y pueden ser, pero no están limitados a, metil, etil, *n*-propil, *i*-propil, *n*-butil, *i*-butil, *s*-butil, *t*-butil, *n*-pentil, *i*-pentil, *t*-pentil, *neo*-pentil, *n*-hexil, *i*-hexil o ciclohexil.

20

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

5 Los compuestos de la fórmula (I), y sus sales farmacéuticamente aceptables son útiles ya que las mismas poseen actividad farmacológica como antagonistas del receptor CX₃CR1. En particular, cuando se comparan con los compuestos específicamente ejemplificados en WO 01/58907, los compuestos de la fórmula (I) de la presente invención poseen potencias significativamente mejoradas para la inhibición del
10 receptor CX₃CR1 y/o potencias disminuidas para la inhibición del receptor CXCR2. Los compuestos preferidos de la presente invención exhiben una potencia mejorada para la inhibición de CX₃CR1 y una potencia disminuida para la inhibición de CXCR2.

15 En un aspecto la presente invención proporciona un compuesto de la 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 la
20 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 la
25 fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la fabricación de un medicamento, para el tratamiento o profilaxis de los trastornos neurodegenerativos, enfermedad desmielinizante, trastornos ateroscleróticos cardio y cerebrovasculares, enfermedad de la arteria periférica, artritis reumatoide, enfermedades pulmonares tal como EPOC, asma o dolor.

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

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

10

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

15 ruptura de la placa.

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

20 daño cerebral transitorio (TBI).

De acuerdo con la invención, también se proporciona un método de tratar, o reducir el riesgo de, enfermedades o afecciones en las cuales el antagonismo del receptor CX₃CR1 es beneficioso el cual comprende administrar a una persona que

25 sufre de o en riesgo de, dicha enfermedad o afección, una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

También se proporciona un método de tratar, o reducir el riesgo de, trastornos

30 neurodegenerativos, enfermedad desmielinizante, trastornos ateroscleróticos cardio y cerebrovasculares, enfermedad de la arteria periférica, artritis reumatoide,

enfermedades pulmonares tal como EPOC, asma o dolor en una persona que sufre de o en riesgo de, dicha enfermedad o afección, donde el método comprende administrar a la persona una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

5

También se proporciona un método de tratar, o reducir el riesgo de, esclerosis múltiple (MS) en una persona que sufre de o en riesgo de, dicha enfermedad o afección, donde el método comprende administrar a la persona una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la fórmula (I) o una sal

10 farmacéuticamente aceptable del mismo.

También se proporciona un método de tratar, o reducir el riesgo de aterosclerosis evitando y/o reduciendo la formación de nuevas lesiones ateroscleróticas o placas y /o previniendo o retardando la progresión de lesiones y placas existentes en una

15 persona que sufre de o en riesgo de, dicha enfermedad o afección, donde el método comprende administrar a la persona una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

También se proporciona un método de tratar, o reducir el riesgo de aterosclerosis cambiando la composición de las placas de manera de reducir el riesgo de episodios

20 aterotrombóticos y ruptura de la placa en una persona que sufre de o en riesgo de, dicha enfermedad o afección, donde el método comprende administrar a la persona una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

25

También se proporciona un método de tratar, o reducir el riesgo del derrame cerebral o daño cerebral transitorio (TBI) en una persona que sufre de o en riesgo de, dicha enfermedad o afección, donde el método comprende administrar a la

30 persona una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Los compuestos pueden ser usados como terapia única, o en combinaciones, como tratamiento profiláctico o terapéutico de afecciones inflamatorias y enfermedades del sistema nervioso central tal como el accidente cerebrovascular y el daño cerebral transitorio (TBI). (Soriano y otros. *J. Neuroimmunology* **2002**, 125, 59–
5 65).

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

En otro aspecto la invención proporciona una formulación farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en mezcla con un portador,
15 diluyente o adyuvante farmacéuticamente aceptable, para su uso en el tratamiento o profilaxis de trastornos neurodegenerativos, enfermedad desmielinizante, trastornos ateroscleróticos cardíaco y cerebrovasculares, enfermedad de la arteria periférica, artritis reumatoide, EPOC, asma o dolor.

20

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

En otro aspecto la presente invención proporciona una formulación farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en mezcla con un
30 portador, diluyente o adyuvante farmacéuticamente aceptable, para su uso en el tratamiento o profilaxis de la aterosclerosis previniendo y reduciendo la formación

de nuevas lesiones ateroscleróticas y/o placas y/o previniendo o retardando la progresión de lesiones y placas existentes.

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

10

Los compuestos de la fórmula (I) y sus sales farmacéuticamente aceptables son indicados para el uso en el tratamiento o profilaxis de enfermedades o afecciones en las cuales la modulación de la actividad en el receptor CX₃CR1 es deseable. En particular, los compuestos son indicados para su uso en el tratamiento de trastornos neurodegenerativos o enfermedad desmielinizante en mamíferos incluyendo el hombre. Más particularmente, los compuestos son indicados para su uso en el tratamiento de la esclerosis múltiple. Los compuestos son también útiles en el tratamiento del dolor, artritis reumatoide, osteoartritis, trastornos ateroscleróticos cardio y cerebrovasculares, enfermedad de la arteria periférica e hipertensión arterial pulmonar.

Las afecciones que pueden ser específicamente mencionadas son: enfermedades neurodegenerativas y trastornos de demencia, por ejemplo, enfermedad de Alzheimer, esclerosis lateral amiotrófica y otras enfermedades neuromotoras, enfermedad de Creutzfeldt–Jakob y otras enfermedades priónicas, encefalopatía por VIH, enfermedad de Huntington, demencia frontotemporal, demencia por los cuerpos de Lewy y demencia vascular; polineuropatías, por ejemplo, síndrome de Guillain–Barré, poliradiculoneuropatía desmielinizante inflamatoria crónica, neuropatía y plexopatías motoras multifocales; desmielinización del CNS, por ejemplo, encefalomiелitis diseminada/hemorrágica aguda y panencefalitis esclerotizante subaguda; trastornos neuromusculares, por ejemplo, miastenia grave y síndrome de Lambert–Eaton; trastornos espinales, por ejemplo, paraparesis espástica tropical y

síndrome de la persona rígida; síndromes paraneoplásicos, por ejemplo, degeneración cerebelar y encefalomiелitis; daño cerebral traumático; migraña; cáncer; rechazo al aloinjerto; esclerosis sistémica; infecciones virales; enfermedades transmitidas por parásitos, por ejemplo, malaria; enfermedad periodontal; infarto al miocardio; 5 accidente cerebrovascular; enfermedad cardíaca coronaria; enfermedad cardíaca isquémica; restenosis; artritis reumatoide; enfermedades pulmonares tal como EPOC; asma o dolor.

Los compuestos de la invención también son indicados para su uso en el tratamiento 10 de la aterosclerosis evitando y/o reduciendo la formación de nuevas lesiones ateroscleróticas o placas y/o previniendo o retardando la progresión de lesiones y placas existentes.

Los compuestos de la invención también son indicados para su uso en el tratamiento 15 de la aterosclerosis cambiando la composición de las placas de manera de reducir el riesgo de episodios aterotrombóticos y ruptura de la placa.

Los compuestos de la invención también son indicados para su uso en el tratamiento de la enfermedad inflamatoria del intestino (IBD), por ejemplo, 20 enfermedad de Crohn y colitis ulcerativa, induciendo la remisión y/o manteniendo la remisión de IBD.

Se espera que la profilaxis sea particularmente relevante para el tratamiento de personas que han sufrido un episodio previo de, o son de otra manera consideradas 25 de riesgo aumentado de, la enfermedad o afección en cuestión. Las personas con riesgo de desarrollar una enfermedad o afección particular generalmente incluyen aquellos que tienen una historia familiar de la enfermedad o afección, o aquellos que han sido identificados por selección o prueba genética ser particularmente susceptibles de desarrollar la enfermedad o afección.

30

Para las indicaciones terapéuticas mencionadas anteriormente, la dosificación administrada, por supuesto, variará con el compuesto empleado, el modo de

administración y el tratamiento deseado. Sin embargo, en general, resultados satisfactorios son obtenidos cuando los compuestos son administrados a una dosificación de la forma sólida de entre 1 mg y 2000 mg por día.

- 5 Los compuestos de la fórmula (I) y derivados farmacéuticamente aceptables de los mismos, pueden ser usados en sí mismos, o en forma de composiciones farmacéuticas apropiadas en las cuales el compuesto o derivado está en mezcla con un portador, diluyente o adyuvante farmacéuticamente aceptable. La administración puede ser por, pero no esta limitada a, la vía enteral (incluyendo oral, sublingual o rectal),
10 intranasal, intravenosa, tópica u otras rutas parenterales. Los procedimientos convencionales para la selección y preparación de formulaciones farmacéuticas adecuadas son descritos en, por ejemplo, "Pharmaceuticals – The Science of Dosage Form Designs", M. E. Aulton, Churchill Livingstone, 1988. La composición farmacéutica preferiblemente comprende menos de 80% y más
15 preferiblemente menos de 50% de un compuesto de la fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

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

20

- La invención se relaciona además con terapias de combinación donde un compuesto de la fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o una formulación o composición farmacéutica que comprende un compuesto de la fórmula (I), es administrado al mismo tiempo o de manera secuencial con la terapia
25 y/o un agente para el tratamiento de uno cualquiera de los trastornos ateroscleróticos cardíaco y cerebrovasculares y enfermedad de la arteria periférica.

- En particular, un compuesto de la fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo puede ser administrado en asociación con compuestos de uno
30 o más de los siguientes grupos:

1) agentes antiinflamatorios, por ejemplo,

- a) NSAID (por ejemplo ácido acetilsalicílico, ibuprofeno, naproxeno, flurbiprofeno, diclofenaco, indometacina);
 - b) inhibidores de la síntesis de los leucotrienos (inhibidores 5-LO, por ejemplo AZD4407, Zileuton, licofelona, CJ13610, CJ13454; inhibidores FLAP, por ejemplo BAY-Y-1015, DG-031, MK591, MK886, A81834; inhibidores de hidrolasa LTA4 por ejemplo SC56938, SC57461A);
 - c) antagonistas del receptor de leucotrienos (por ejemplo CP195543, amelubant, LY293111, accolato, MK571);
- 2) agentes antihipertensivos, por ejemplo,
- a) beta-bloqueadores (por ejemplo metoprolol, atenolol, sotalol);
 - b) inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina (por ejemplo captopril, ramipril, quinapril, enalapril);
 - c) bloqueadores del canal de calcio (por ejemplo verapamilo, diltiazem, felodipina, amlodipina);
 - d) antagonistas del receptor de la angiotensina II (por ejemplo irbesartán, candesartán, telmisartán, losartán);
- 3) anticoagulantes, por ejemplo,
- a) inhibidores de trombina (por ejemplo ximelagatrán), heparinas, inhibidores del factor Xa;
 - b) inhibidores de agregación plaquetaria (por ejemplo clopidogrel, ticlopidina, prasugel, AZ4160);
- 4) moduladores del metabolismo de los lípidos, por ejemplo,
- a) sensibilizadores de la insulina como los agonistas de PPAR (por ejemplo pioglitazona, rosiglitazona, Galida, muraglitazaar, gefemrozil, fenofibrato);
 - b) inhibidores de la reductasa HMG-CoA, estatinas (por ejemplo simvastatina, pravastatina, atorvastatina, rosuvastatina, fluvastatina, pitavastatina);
 - c) inhibidores de absorción de colesterol (por ejemplo ezetimiba);
 - d) inhibidores de IBAT (por ejemplo AZD-7806);
 - e) agonistas de LXR (por ejemplo GW-683965A, T-0901317);

- f) moduladores del receptor FXR;
- g) inhibidores de la fosfolipasa;
- 5) agentes antianginales, por ejemplo, nitratos y nitritos;
- 6) moduladores del estrés oxidativo, por ejemplo, antioxidantes (probucol,),
- 5 inhibidores de mieloperoxidasa.

La invención es ilustrada, pero en ningún caso limitada, por los siguientes ejemplos:

10 **Métodos Generales**

Todos los solventes usados fueron de grado analítico y los solventes anhidros comercialmente disponibles fueron rutinariamente usados para las reacciones. Las reacciones fueron típicamente corridas bajo una atmósfera inerte de nitrógeno o argón.

- 15 Los espectros NMR ^1H y ^{13}C fueron registrados a 400 MHz para el protón y 100 MHz para el carbono-13 en un Espectrómetro Varian Unity+ 400 NMR equipado con una sonda BBO de 5mm con gradientes Z, o un Espectrómetro Bruker Avance 400 NMR equipado con una sonda de flujo inverso dual de 60 μl con gradientes Z, o un Espectrómetro Bruker DPX400 NMR equipado con una sonda de 4 núcleos
- 20 equipado con gradientes Z. Los espectros NMR ^1H 600 MHz fueron registrados en un Espectrómetro Bruker av600 NMR equipado con un cabezal de sonda BBI de 5mm con gradientes Z. Los espectros NMR ^1H 300 MHz fueron registrados en un Varian Gemini 300 NMR equipado con un cabezal de sonda BBI de 5mm. A menos que se haga notar específicamente en los ejemplos, los espectros fueron
- 25 registrados a 400 MHz para el protón y 100 MHz para el carbono-13. Las siguientes señales de referencia fueron usadas: la línea media de DMSO- d_6 δ 2.50 (^1H), δ 39.51 (^{13}C); la línea media 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 línea media de CDCl_3 δ 77.16 (^{13}C) (a menos que se indique otra cosa).

El exceso enantiomérico (ee) fue determinado by GC en una columna Ciclodex B (elusión isotérmica 100 °C) o en una columna Ciclosil B (gradiente de temperatura 110–130 °C). El exceso diastereomérico (de) fue determinado por HPLC.

5

Los espectros de masa fueron registrados en un LCMS Waters que consiste de un Alliance 2795 (LC) y un espectrómetro de masa ZQ simple cuadrupolo. El espectrómetro de masa fue equipado con una fuente de iones por electrospray (ESI) operada en un modo de ion positivo o negativo. El voltaje capilar fue de 3 kV y el espectrómetro de masa fue explorado desde m/z 100–700 con un tiempo de exploración de 0.3 o 0.8 s. Las separaciones fueron realizadas en columnas C8, X–Terra MS Waters (3.5 μm , 50 ó 100 mm x 2.1 mm i.d.), o una columna ACE 3 AQ de ScantecLab (100 mm x 2.1 mm i.d.). La temperatura de la columna fue fijada a 40 °C. Un gradiente lineal fue aplicado usando un sistema de fase móvil neutra o ácida, corriendo de 0% a 100% la fase orgánica en 4–5 minutos, tasa de flujo 0.3 ml/min. Sistema de fase móvil neutra: acetonitrilo / [10 mM NH_4OAc (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: [133 mM HCOOH (ac.) / MeCN (5/95)] / [8 mM HCOOH (ac.) / MeCN (98/2)].

20

Por otra parte, los espectros de masa fueron registrados en un GC–MS (GC 6890, 5973N MSD, Agilent Technologies) usando una columna VF–5 MS (ID 0.25 mm x 30m, 0.25 μm (Varian Inc.)). Un gradiente lineal de temperatura fue aplicado (40 °C – 300 °C), 25 °C/minuto. El MS fue equipado con una fuente de iones CI y el gas reactivo fue metano. El MS fue explorado entre m/z 50–500 y la velocidad de exploración fue fijada a 3.25 barrido/s. Los análisis HPLC fueron realizados en un sistema Agilent HP1000 que consiste de un Desgasificador de Micro Vacío G1379A, Bomba Binaria G1312A, Automuestreador de placa de pocillos G1367A, Compartimiento de Columna Termostatado G1316A y Detector con Arreglo de Diodos G1315B. Columna: X–Terra MS, Waters, 4.6 x 50 mm, 3.5 μm . La temperatura de la columna fue fijada a 40 °C y la tasa de flujo a 1.5 ml/min. El Detector con Arreglo de Diodos fue explorado desde 210–300 nm, la amplitud del paso y del pico fueron fijados a 2 nm y 0.05 min, respectivamente. Un gradiente

30

lineal fue aplicado, corrido desde 0% a 100% acetonitrilo, en 4 min. Fase móvil: acetonitrilo/10 mM acetato de amonio en 5 % acetonitrilo en Agua MilliQ.

Un procedimiento de preparación típico después de una reacción consistió en la extracción del producto con un solvente tal como etil acetato, lavando con agua seguido del secado de la fase orgánica sobre MgSO_4 o Na_2SO_4 , y concentración de la solución *al vacío*.

La cromatografía en capa delgada (TLC) fue realizada en placas TLC Merck (Gel de sílice 60 F₂₅₄) y UV fue usada para visualizar las manchas. La cromatografía flash fue realizada en un Combi Flash[®] Companion[™] usando columnas flash de fase normal RediSep[™] o en Gel de sílice 60 Merck (0.040–0.063 mm). Los solventes típicos usados para la cromatografía flash fueron mezclas de cloroformo/metanol, tolueno/etil acetato y etil acetato/hexanos.

La cromatografía preparativa fue corrida en una HPLC autopreparativa Gilson con un detector con arreglo de diodos usando una columna XTerra MS (C8, 19 x 300mm, 7 μm), y un gradiente con acetonitrilo/0.1M acetato de amonio en 5% acetonitrilo en Agua MilliQ, corrida desde 20% a 60% acetonitrilo, en 13 min, y una tasa de flujo de 20 ml/min., a menos que sea declarado de otra manera en los ejemplos. Como alternativa, la purificación fue alcanzada en una HPLC semipreparativa Shimadzu LC-8A con un detector Shimadzu SPD-10A UV-vis. equipado con una columna Waters Symmetry[®] (C18, 5 μm , 100 mm x 19 mm). Gradiente con acetonitrilo/0.1% ácido trifluoroacético en Agua MilliQ, corrida desde 35% a 60% acetonitrilo en 20 min. Tasa de flujo: 10ml/min.

La recristalización fue típicamente realizada en solventes o mezclas de solventes tales como éter, etil acetato/heptanos y metanol/agua.

Las siguientes abreviaturas han sido usadas: DCM = diclorometano; de = exceso diastereomérico; DIPCl = β -clorodiisopinocanfenilborano (DIP-Cloruro[™]); DIPEA = *N,N*-diisopropiletilamina; DMF = *N,N*-dimetilformamida; DMSO = dimetilsulfóxido; ee = exceso enantiomérico; NCS = *N*-clorosuccinimida; NMP =

1-metil-2-pirrolidinona; THF = tetrahidrofurano; ac = acuoso; conc = concentrado.

Los materiales de partida usados estaban disponibles de fuentes comerciales o fueron preparados de acuerdo a los procedimientos de la literatura y tenían datos experimentales de acuerdo a aquellos reportados. Los siguientes son ejemplos de materiales de partida que fueron preparados:

(2*R*)-2-[(2-amino-5-mercapto[1,3]tiazolo[4,5-*d*]pirimidin-7-il)amino]-4-metilpentan-1-ol: WO 02/076990 (Ejemplos 1-5 y 8);

5-(benciltio)-7-cloro[1,3]tiazolo[4,5-*d*]pirimidin-2-amina: WO 00/09511 (Ejemplo 8);

5-fluoro-2-formilpiridina: WO 2005/066155 (Ejemplo 1);

5-Fluoro-piridina-2-carbonitrilo WO 2005/066155 (Ejemplo 3);

1-(3-Cloropiridin-4-il)etanona: Marsais, F. y otros *J. Organometal. Chem.* **1981**, 216, 139-147 (Ejemplo 4);

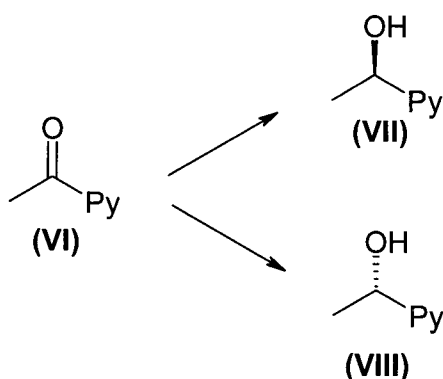
2-acetil-isonicotinonitrilo: Citterio y otros *J. Chem. Res. Synopses* **1982**, 10, 272-273 (Ejemplo 8); y

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

En los Métodos Generales que siguen, Py representa un piridil opcionalmente sustituido.

Método General A

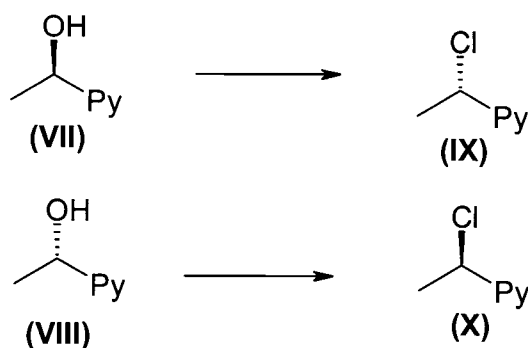
Borohidruro de sodio (0.1 equiv.), DIPEA (1.5 equiv.) y un compuesto de la fórmula general (III) (1.2 equiv.) fueron añadidos a un compuesto de la fórmula general (II) (1.0 equiv.) en DMSO bajo una atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción resultante fue agitada a 40 °C hasta que la reacción se completó (monitoreada por LC-MS, HPLC o TLC). La mezcla fue vertida en agua helada y el producto fue extraído con DCM o EtOAc. Las fases orgánicas combinadas fueron secadas y concentradas *al vacío*. El producto crudo fue, en caso necesario, purificado usando HPLC preparativa o por cromatografía flash de columna.

Método General B1

(VI) (1.0 equiv.) en THF fue añadido a 0 °C a (+)-DIPCl (para dar (VII)) o (-)-DIPCl (para dar (VIII)) (1.5 equiv.) en THF bajo una atmósfera de argón. La mezcla de reacción se dejó alcanzar lentamente la temperatura ambiente durante la noche. El solvente fue evaporado seguido por la adición de Et₂O y dietanolamina (2.2 equiv.). La mezcla fue agitada hasta que la reacción se completó (monitoreada por LC-MS, HPLC o TLC). El precipitado que se formó fue filtrado, lavado con Et₂O y el filtrado fue concentrado *al vacío*. El producto crudo fue, en caso necesario, purificado usando HPLC preparativa o por cromatografía flash de columna.

Método General B2

(R)-(+)-2-metil-CBS-oxazaborolidina (1M en tolueno, 0.1–1 equiv.) fue disuelto en THF y enfriado hasta 0 °C. Un complejo de borano-metil sulfuro (2M en THF, 1 equiv.) fue añadido en forma de gotas y la mezcla de reacción fue agitada durante 1 h. La mezcla de reacción fue enfriada hasta -10 °C y (VI) (1 equiv.), disuelta en THF y fue añadida en forma de gotas durante 0.5 h. La mezcla resultante fue agitada durante 1 h, o hasta que la reacción se completó, y la temperatura fue elevada lentamente hasta 10 °C. HCl ac. 1M fue añadido para apagar la reacción. NaHCO₃ ac. saturado fue añadido hasta que el pH fue aproximadamente 8. El producto fue extraído con DCM. Los extractos orgánicos combinados fueron secados sobre Na₂SO₄ y concentrados *al vacío* para producir (VIII). El producto fue opcionalmente purificado por cromatografía de columna.

Método General C1

5

Trifenil fosfina (1.3 equiv.) en THF fue añadido a 0 °C a NCS (1.3 equiv.) en THF bajo una atmósfera de argón. La mezcla resultante fue agitada a temperatura ambiente durante 30 min. (VII) o (VIII) (1 equiv.) fue añadido a 0 °C y la mezcla de reacción fue agitada a temperatura ambiente hasta que la reacción se completó (monitoreada por LC-MS, HPLC o TLC). El solvente fue evaporado seguido por la adición de hexano y la eliminación del precipitado por filtración. El filtrado fue concentrado *al vacío* para producir (IX) o (X). El producto crudo fue, en caso necesario, purificado usando HPLC preparativa o por cromatografía flash de columna.

15

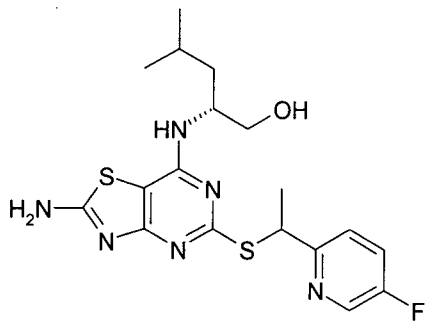
Método General C2

Cloruro cianúrico (0.6 equiv.) fue disuelto en etil acetato. DMF (1.5 equiv.) fue añadido y la mezcla fue agitada a temperatura ambiente durante 10 min. La mezcla de reacción fue enfriada hasta 0 °C. (VII) o (VIII) (1 equiv.) fue disuelto en etil acetato y añadido en forma de gotas durante 10 min. La mezcla resultante fue agitada a temperatura ambiente durante la noche. Isopropanol (ca. 0.25 mL / mmol (VII) o (VIII)) fue añadido. El precipitado fue filtrado y lavado con EtOAc. El filtrado fue concentrado para producir el compuesto del título (IX) o (X).

20

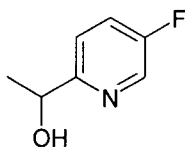
Ejemplo 1

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



5

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

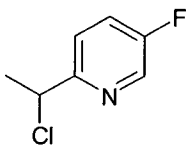


- 10 A una solución de 5-fluoro-2-formilpiridina (0.66 g, 5.3 mmol) -78°C en THF (20 mL) fue añadido metil litio (1.6 M en dietil éter, 4.0 mL) en forma de gotas. Después de agitar durante 1.5 h a -78°C una solución saturada de cloruro de amonio (25 mL) seguido por agua (25 mL) fue añadida. La mezcla fue extraída con cloroformo y la fase orgánica fue secada sobre sulfato de magnesio y concentrada
- 15 *al vacío*. El residuo fue purificado por cromatografía flash de columna (eluyente: cloroformo:metanol 98:2) proporcionando el compuesto del título (0.25 g, 33% de rendimiento).

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ ppm 8.38 (d, 1 H), 7.42 (dt, 1 H), 7.33 (dd, 1 H), 4.90 (q, 1 H), 3.90 (s, 1 H), 1.50 (d, 3 H); MS (ESI) m/z 142 $[\text{M}+1]^+$.

20

b) 2-(1-Cloroetil)-5-fluoropiridina

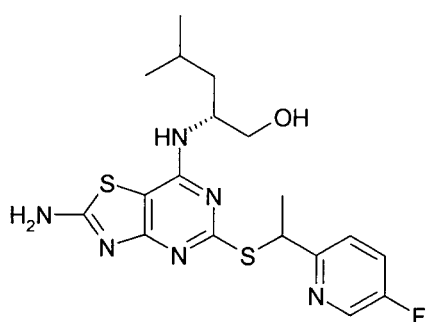


Una mezcla de trietilfosfina (0.92 g, 3.5 mmol) y CCl_4 (4 mL) fue agitada durante 10 min. y luego una solución de 1-(5-fluoropiridin-2-il)etanol (0.25 g, 1.7 mmol) en DCM (2 mL) fue añadida. Después de 18 h, pentano (20 mL) fue añadido, el material sólido fue eliminado por filtración y el filtrado fue concentrado *al vacío*.

5 El residuo fue purificado por cromatografía flash de columna (eluyente: heptano:etil acetato 3:1) proporcionando el compuesto del título (8 mg, 3% de rendimiento).

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ ppm 8.35 (d, 1 H), 7.44 (dd, 1 H), 7.36 (dt, 1 H), 5.09 (q, 1 H), 1.81 (d, 3 H).

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



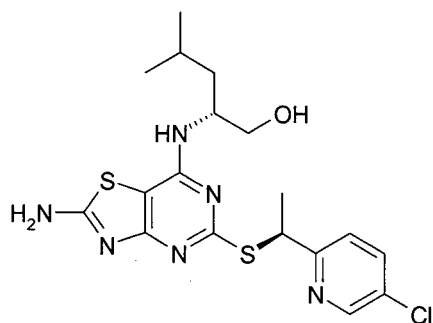
El compuesto del título fue preparado de acuerdo al Método General A

15 comenzando a partir de (2R)-2-[(2-amino-5-mercapto[1,3]tiazolo[4,5-d]pirimidin-7-il)amino]-4-metilpentan-1-ol (21 mg, 0.072 mmol) y 2-(1-cloroetil)-5-fluoropiridina (8 mg, 0.048 mmol). La purificación por HPLC preparativa produjo 4 mg (21% de rendimiento) del compuesto del título como una mezcla de diastereómeros.

20 ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ ppm 8.44 (t, 1H), 7.91 (s, 2H), 7.55–7.64 (m, 1H), 7.47–7.55 (m, 1H), 6.83 (d, 1H), 4.99–5.11 (m, 1H), 4.59 (q, 1H), 3.41–3.28 (m, 2H), 1.60 (dd, 3H), 1.48–1.57 (m, 1H), 1.25–1.42 (m, 2H), 0.72–0.86 (m, 6H); MS (ESI) m/z 423 $[\text{M}+1]^+$.

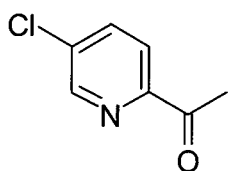
Ejemplo 2

(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



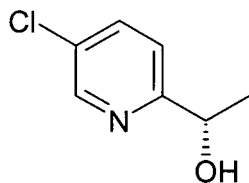
5

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



5-Cloropiridina-2-carbonitrilo (10.7 g, 77 mmol) fue disuelto en dietil éter (65 mL) y THF (35 mL) bajo una atmósfera de nitrógeno. La mezcla fue enfriada hasta que la temperatura interna fue de -63 °C. Bromuro de metil magnesio (3M en THF, 35 mL, 105 mmol) fue añadido en 30 min. La mezcla de reacción fue luego dejada agitar a -60 °C durante 45 min y fue luego calentada a temperatura ambiente. THF (50 mL) fue añadido para disolver cualquier material precipitado y la mezcla de reacción fue agitada durante 1 h. HCl ac. 2M (100 mL) fue añadido y la mezcla de reacción fue agitada durante 4 h. El pH fue luego ajustado a 7 con bicarbonato de sodio. Las fases fueron separadas y el producto extraído de la fase acuosa con DCM. Los extractos orgánicos combinados fueron secados sobre sulfato de sodio y concentrados *al vacío*. El producto fue purificado por cromatografía flash de columna (eluyente: heptano:EtoAc gradiente) para producir 7.9 g (64% de rendimiento) del compuesto del título.

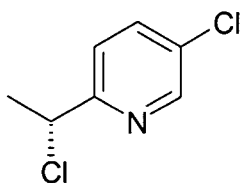
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ ppm 8.62 (m, 1H); 8.00 (m, 1H); 7.80 (m, 1H); 2.70 (s, 3H).

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

El compuesto del título fue preparado por el Método General B2 comenzando a partir de 1-(5-cloropiridin-2-il)etanona (780 mg, 5mmol). La purificación por cromatografía flash de columna produjo 695 mg (88% de rendimiento) del compuesto del título con 92% ee.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): 8.47 (s, 1H); 7.65 (d, 1H); 7.26 (d, 1H); 4.87 (q, 1H); 3.87 (br s, 1H); 1.47 (d, 3H); MS (ESI) *m/z* 140 y 142 [M+1]⁺.

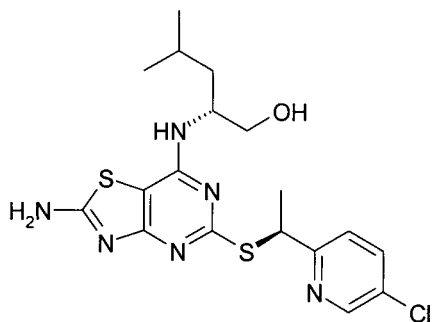
10

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

El compuesto del título fue preparado por el Método General C2 comenzando a partir de (1S)-1-(5-cloropiridin-2-il)etanol (695 mg, 4.41 mmol). El producto crudo fue usado en el próximo paso sin purificación.

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

20 *d) (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*



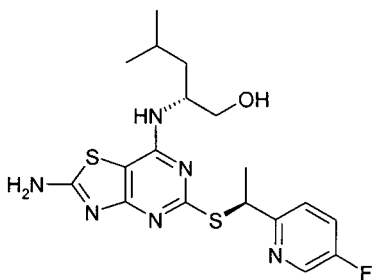
El compuesto del título fue preparado por el Método General A comenzando a partir de (2*R*)-2-[(2-amino-5-mercapto[1,3]tiazolo[4,5-*d*]pirimidin-7-il)amino]-4-metilpentan-1-ol (572 mg, 1.91 mmol) y 5-cloro-2-[(1*R*)-1-cloroetil]piridina
 5 (376 mg, 2.1 mmol). La purificación por HPLC preparativa produjo 99 mg (12% de rendimiento) del compuesto del título.

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

10

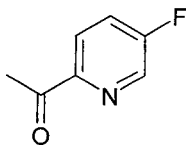
Ejemplo 3

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



15

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

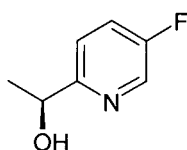


5-Fluoro-piridina-2-carbonitrilo (29 g, 240 mmol) fue disuelto en THF (150 mL)
 20 bajo una atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción fue enfriada hasta una

temperatura interna de $-64\text{ }^{\circ}\text{C}$. Bromuro de metil magnesio (3M en THF, 105 mL, 315 mmol) fue añadido en 40 min. La mezcla de reacción fue agitada a $-65\text{ }^{\circ}\text{C}$ durante 1.5 h, luego calentada a temperatura ambiente. THF (50 mL) fue añadido y la mezcla fue agitada 3 h adicionales. Ácido clorhídrico 2M (ac., 100 mL) fue
5 añadido hasta que la mezcla fue ligeramente ácida y la mezcla de reacción fue agitada a temperatura ambiente durante la noche. Bicarbonato de sodio fue luego añadido para neutralizar la mezcla de reacción. Las fases fueron separadas y la fase acuosa fue extraída con DCM. Los extractos orgánicos combinados fueron lavados con salmuera, secados sobre sulfato de sodio y concentrados *al vacío*. El producto
10 crudo fue purificado por cromatografía flash de columna para producir 18 g (55% de rendimiento) del compuesto del título.

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

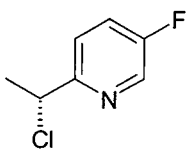
15 b) *(1S)-1-(5-Fluoropiridin-2-il)etanol*



El compuesto del título fue preparado por el Método General B2 comenzando a partir de 1-(5-fluoropiridin-2-il)etanona (2.70 g, 19.4 mmol). La purificación por
20 cromatografía flash de columna produjo 0.85 g (31% de rendimiento) del compuesto del título con 94% ee.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): 8.38 (m, 1H); 7.5–7.2 (m, 2H); 4.89 (q, 1H); 3.9 (br s, 1H); 1.49 (d, 3H).

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



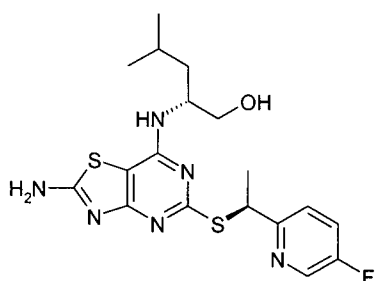
El compuesto del título con 87% ee fue preparado por el Método General C2 comenzando a partir de (1*S*)-1-(5-fluoropiridin-2-il)etanol (407 mg, 2.9 mmol).

El producto crudo fue usado en el próximo paso sin purificación.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): 8.44–8.40 (m, 1H); 7.6–7.4 (m, 2H); 5.16 (q, 1H),

5 1.86 (d, 3H).

d) (2*R*)-2-[(2-Amino-5-{[(1*S*)-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 fue preparado por el Método General A comenzando a partir de (2*R*)-2-[(2-amino-5-mercapto[1,3]tiazolo[4,5-*d*]pirimidin-7-il)amino]-4-metilpentan-1-ol (550 mg, 1.8 mmol) y 2-[(1*R*)-1-cloroetil]-5-fluoropiridina (0.46 g, 2.9 mmol). El producto fue purificado por cromatografía flash de columna
15 seguido por HPLC preparativa (Columna: Reprosil; eluyente isopropanol:heptano 20:80, flujo: 16 mL/min) recogiendo el primer isómero de elusión, para producir 135 mg (18% de rendimiento) del compuesto del título.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 8.51 (d, 1H), 7.98 (s, 2H), 7.65 (dt, 1H);

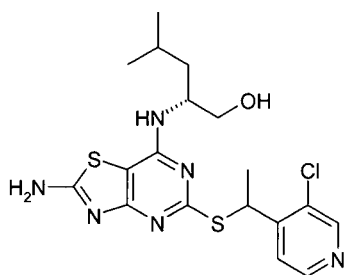
7.58 (dd, 1H), 6.88 (d, 1H); 5.12 (q, 1H); 4.66 (t, 1H); 4.27 (br s, 1H); 3.41–3.27

20 (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 [M+1]⁺.

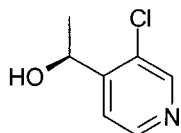
Ejemplo 4

(2*R*)-2-[(2-amino-5-{[1-(3-cloropiridin-4-il)etil]tio}[1,3]tiazolo[4,5-

25 d]pirimidin-7-il)amino]-4-metilpentan-1-ol



a) (1S)-1-(3-Cloropiridin-4-il)etanol



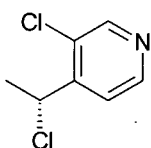
5

El compuesto del título con 90% ee fue preparado usando el Método General B1 comenzando a partir de 1-(3-cloropiridin-4-il)etanona (0.90 g, 5.78 mmol).

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) 8.47 (s, 1H); 7.65 (d, 1H); 7.26 (d, 1H); 4.87 (q, 1H); 3.87 (br s, 1H); 1.47 (d, 3H); MS (ESI) m/z 158 y 160 $[\text{M}+1]^+$.

10

b) 3-Cloro-4-[(1R)-1-cloroetil]piridina



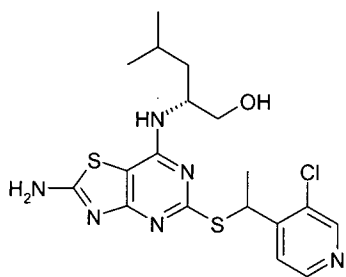
15

El compuesto del título fue preparado usando el Método General C2 comenzando a partir de (1S)-1-(3-cloropiridin-4-il)etanol (570 mg, 3.62 mmol). El producto crudo fue usado en el próximo paso sin purificación.

MS (ESI) m/z 176 y 178 $[\text{M}+1]^+$.

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

20

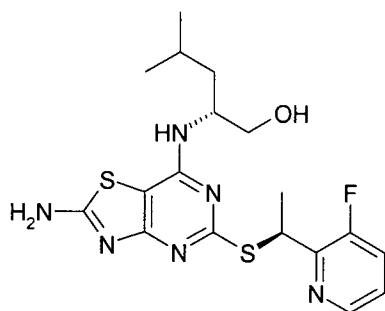


El compuesto del título fue preparado usando el Método General A comenzando a partir de (2*R*)-2-[(2-amino-5-mercapto[1,3]tiazolo[4,5-*d*]pirimidin-7-il)amino]-4-metilpentan-1-ol (860 mg, 2.87 mmol) y 3-cloro-4-[(1*R*)-1-cloroetil]piridina
 5 del paso anterior. La purificación por cromatografía flash produjo el compuesto del título (105 mg, 8% de rendimiento) como una mezcla diastereomérica.

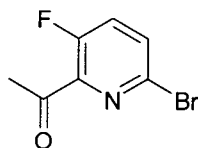
MS (ESI) m/z 439 y 441 $[M+1]^+$.

Ejemplo 5

10 (2*R*)-2-[(2-Amino-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 a) 1-(6-Bromo-3-fluoro-piridin-2-il)etanona



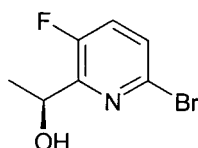
2-Bromo-5-fluoro-piridina (11 g, 62.5 mmol) fue disuelto en dietil éter a temperatura ambiente bajo una atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción fue
 20 enfriada hasta que la temperatura interna fue de -66 °C . Butil litio (2.5 M en

hexanos, 26 mL, 65 mmol) fue añadido en forma de gotas durante 0.5 h. La mezcla de reacción resultante fue dejada a -65°C durante 1 h. *N,N*-Dimetilacetamida (6.5 mL, 70 mmol) fue añadida durante 10 min. y la mezcla de reacción fue agitada a -65°C durante 2 h. Ácido clorhídrico ac. 1M (50 mL) fue añadido y la mezcla fue
5 calentada a temperatura ambiente. El pH fue ajustado a 7 con ácido clorhídrico adicional. La fase acuosa fue extraída con dietil éter tres veces. Las fases orgánicas combinadas fueron lavadas con salmuera, secadas sobre sulfato de sodio, y concentradas *al vacío*. La purificación por cromatografía flash de columna (eluyente: heptano:dietil éter gradiente) produjo 4.6 g (34% de rendimiento) del
10 compuesto del título.

^1H NMR (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-fluoro-piridin-2-il)etanol

15



El compuesto del título fue preparado usando el Método General B2 comenzando a partir de 1-(6-bromo-3-fluoro-piridin-2-il)etanona (1.76 g, 8.19 mmol). El producto fue purificado por cromatografía flash de columna (eluyente: heptano: etil
20 acetato gradiente) para producir 1.31 g (73% de rendimiento) del compuesto del título con 80% ee.

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

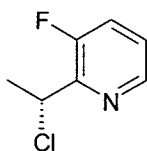
25 c) (1*S*)-1-(3-Fluoro-piridin-2-il)etanol



(1S)-1-(6-Bromo-3-fluoro-piridin-2-il)etanol (1.3 g, 5.9 mmol), trietilamina (1.6 mL, 11.5 mmol) y paladio sobre carbono (0.64 g, 0.34 mmol) fueron mezclados en DCM (25 mL). El frasco fue evacuado/llenado con gas hidrógeno en 4 ciclos y luego dejado el gas hidrógeno a 2.5 atm de presión a temperatura ambiente durante 24 h. La mezcla fue filtrada y el sólido lavado con DCM. El filtrado fue lavado con agua y salmuera y secado sobre sulfato de sodio y concentrado *al vacío*. El producto crudo fue purificado por cromatografía flash de columna (eluyente: DCM:metanol gradiente) para producir 0.54 g (65% de rendimiento) del compuesto del título.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): 8.38 (m, 1H); 7.39 (m, 1H); 7.26 (m, 1H); 5.11 (q, 1H); 4.16 (br s, 1H); 1.49 (d, 3H).

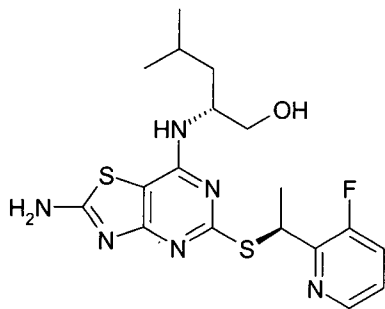
d) 2-((R)-1-Cloroetil)-3-fluoro-piridina



El compuesto del título (0.24 g) fue preparado usando el Método General C2 comenzando a partir de (1S)-1-(3-fluoro-piridin-2-il)etanol (254 mg, 1.8 mmol).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): 8.46 (m, 1H); 7.47 (m, 1H); 7.34 (m, 1H); 5.48 (q, 1H), 1.94 (d, 3H); MS (ESI) *m/z* 160 y 162 [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

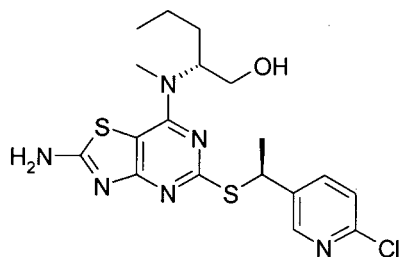


El compuesto del título fue preparado usando el Método General A comenzando a partir de (2*R*)-2-[(2-amino-5-mercapto[1,3]tiazolo[4,5-*d*]pirimidin-7-il)amino]-4-metilpentan-1-ol (348 mg, 1.16 mmol) y 2-((*R*)-1-cloroetil)-3-fluoropiridina (240 mg, 1.5 mmol). La purificación por cromatografía flash de columna
5 (eluente: DCM: metanol gradiente) resultó en 190 mg (47% de rendimiento) del compuesto del título con un exceso diastereomérico de 60%. De este material 55 mg fueron purificados adicionalmente por HPLC preparativa. El último isómero de elusión fue recogido para producir 21 mg del compuesto del título.

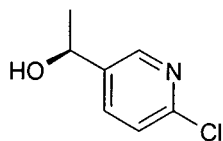
¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 8.40 (dt, 1H), 7.98 (s, 2H), 7.70 (m, 1H),
10 7.40 (m, 1H); 6.92 (d, 1H); 5.45 (q, 1H); 4.65 (t, 1H); 4.27 (br s, 1H); 3.45–3.30 (m, 2H), 1.69 (d, 3H), 1.66–1.58 (m, 1H), 1.50–1.35 (m, 2H), 0.88 (d, 3H), 0.85 (d, 3H); MS (ESI) *m/z* 423 [M+1]⁺.

Ejemplo 6

15 (2*R*)-2-[(2-Amino-5-{[(1*S*)-1-(6-cloropiridin-3-il)etil]tio}[1,3]tiazolo[4,5-*d*]pirimidin-7-il)(metil)amino]pentan-1-ol



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

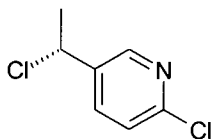


El compuesto del título fue preparado de acuerdo con el Método General B1 usando (-)-DIPCl y 1-(6-cloropiridin-3-il)etanona (0.80 g, 5.14 mmol),
25 proporcionando 0.71 g (88 % de rendimiento) del compuesto del título.

^1H NMR (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 $[\text{M}+1]^+$.

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

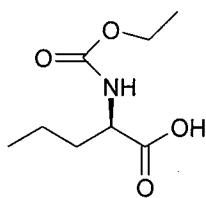
5



El compuesto del título fue preparado de acuerdo con el Método General C1 usando (1S)-1-(6-cloropiridin-3-il)etanol (0.20 g, 1.27 mmol), proporcionando 0.16 g (72 % de rendimiento) del compuesto del título.

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

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

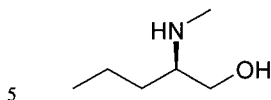


15

D-Norvalina (10.0 g, 85.3 mmol) fue disuelto en hidróxido de sodio acuoso (4M, 25 mL). Etil cloroformato (10.6 mL, 111 mmol) e hidróxido de sodio acuoso (4M, 25 mL) fueron añadidos durante 15 min. a 0 °C. La mezcla de reacción fue calentada a temperatura ambiente y agitada a esta temperatura durante 4 h. La
20 mezcla de reacción fue lavada con dietil éter tres veces y luego acidificada con ácido clorhídrico acuoso (2M). El producto fue extraído con dietil éter tres veces. Las fases orgánicas combinadas fueron secadas sobre sulfato de magnesio y concentradas *al vacío* para producir el compuesto del título en rendimiento cuantitativo.

25 ^1H NMR (CDCl_3) δ ppm 6.43 (br s, 1H), 5.22 (d, 1H), 4.37 (q, 1H), 4.13 (q, 2H), 1.84 (m, 1H), 1.68 (sexteto, 1H), 1.42 (sexteto, 1H), 1.25 (t, 3H), 0.95 (t, 3H); MS (CI) 144 (100%), 190 $[\text{M}+1]^+$.

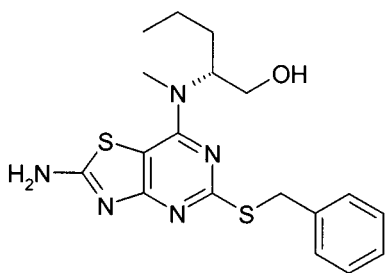
d) (2R)-2-(Metilamino)pentan-1-ol



Hidruro de litio aluminio (6.5 g, 171 mmol) fue suspendido en THF a 0 °C bajo una atmósfera de nitrógeno. *N*-(Etoxicarbonil)-D-norvalina fue disuelto en THF y añadido en forma de gotas a 0 °C. La mezcla de reacción fue refluida durante la noche. Después de enfriar a temperatura ambiente, sulfato de sodio saturado
10 acuoso fue añadido para formar una pasta. La mezcla resultante fue filtrada a través de celita. El sólido fue lavado con DCM hasta que todo el producto había sido extraído. El filtrado combinado fue secado sobre sulfato de sodio y concentrado *al vacío*. La destilación bulbo a bulbo a 0.1 mbar recogiendo la fracción entre 75–85 °C produjo 7.1 g (71% de rendimiento) del compuesto del
15 título.

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

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

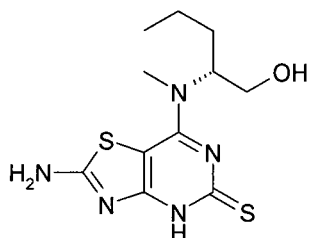


5-(Benciltio)-7-cloro[1,3]tiazolo[4,5-*d*]pirimidin-2-amina (6.0 g, 19.4 mmol) fue disuelto en NMP (25 mL). DIPEA (6.8 mL, 38.8 mmol) y (2R)-2-(metilamino)pentan-1-ol (3.4 g, 29.1 mmol) fueron añadidos y la mezcla fue
25 calentada a 120 °C durante 3 días. (2R)-2-(metilamino)pentan-1-ol adicional (350 mg, 2.99 mmol) y DIPEA (1 mL, 5.74 mmol) fueron añadidos y la mezcla de

reacción fue calentada durante 6 h a 120 °C. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla fue vertida en hielo. El producto precipitado fue recogido por filtración y purificado por cromatografía flash de columna (eluyente: DCM: etil acetato gradiente) para producir el compuesto del título (5.74 g, 76% de rendimiento).

¹H NMR (DMSO-d₆) 7.98 (br s, 2H), 7.41 (m, 2H), 7.29 (m, 2H), 7.22 (m, 1H), 4.73 (t, 1H), 4.54 (br s, 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]⁺.

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

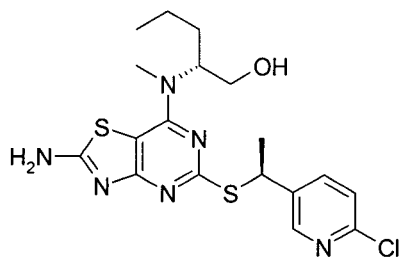


Un frasco de fondo redondo fue equipado con un condensador de hielo seco-etanol y sumergido en un baño de enfriamiento de hielo seco-etanol. Amoníaco (200 mL) fue condensado en el frasco seguido por la adición de (2*R*)-2-[[2-amino-5-(benciltio)[1,3]tiazolo[4,5-*d*]pirimidin-7-il](metil)amino}pentan-1-ol (5.43 g, 13.9 mmol). La mezcla resultante fue dejada calentar a -33 °C y sodio metálico fue añadido en pequeños pedazos hasta que un color azul apareció y persistió durante 30 segundos. La reacción fue luego apagada mediante la adición de una cucharada de cloruro de amonio sólido. El amoníaco fue evaporado y agua (250 mL) fue añadida al residuo. La mezcla resultante fue neutralizada con ácido clorhídrico (ac.) 1M. El producto precipitado fue recogido por filtración, lavado con agua y acetonitrilo y secado *al vacío* para producir 3.38 g (81% de rendimiento) del compuesto del título.

¹H NMR (DMSO-d₆) 12.81 (br s, 1H); 8.45 (br s, 2H), 4.84 (br s, 1H), 3.55–3.40 (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]⁺.

g) (2R)-2-[(2-Amino-5-{[(1S)-1-(6-cloropiridin-3-il)etil]tio}[1,3]tiazolo[4,5-d]pirimidin-7-il)(metil)amino]pentan-1-ol

5



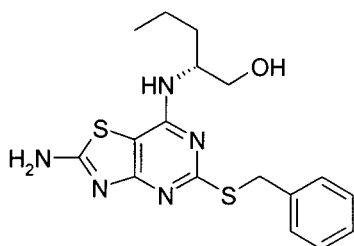
El compuesto del título fue preparado usando el Método General A comenzando a partir de (2R)-2-[(2-amino-5-mercapto[1,3]tiazolo[4,5-d]pirimidin-7-il)(metil)amino]pentan-1-ol (96 mg, 0.32 mmol) y 2-cloro-5-[(1R)-1-cloroetil]piridina (85 mg, 0.48 mmol). La purificación por cromatografía flash de columna (eluente: DCM:etil acetato) produjo 22 mg (16% de rendimiento) del compuesto del título.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 8.51 (d, 1H), 7.99 (br s, 2H), 7.96 (dd, 1H), 7.45 (d, 1H); 4.98 (q, 1H); 4.73 (t, 1H); 4.46 (br s, 1H); 3.53–3.38 (m, 2H), 2.97 (s, 3H), 1.66 (d, 3H), 1.48 (m, 2H), 1.17 (m, 2H), 0.84 (t, 3H); MS (ESI) *m/z* 439 y 441 [M+1]⁺.

Ejemplo 7

(2R)-2-[(2-Amino-5-{[(1S)-1-(6-cloropiridin-3-il)etil]tio}[1,3]tiazolo[4,5-d]pirimidin-7-il)amino]pentan-1-ol

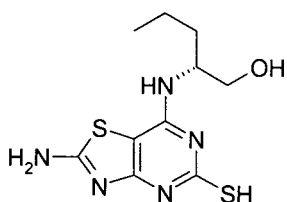
a) (2R)-2-[(2-Amino-5-(benciltio)[1,3]tiazolo[4,5-d]pirimidin-7-il)amino]pentan-1-ol



5-(Benciltio)-7-cloro[1,3]tiazolo[4,5-*d*]pirimidin-2-amina (6.0 g, 19.4 mmol) fue disuelto en NMP (30 mL). DIPEA (8.4 mL, 48.5 mmol) y 2-amino-(2*R*)-1-pentanol (3.5 g, 33.9 mmol) fueron añadidos y la mezcla fue calentada a 110 °C durante 4 días. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla fue vertida en agua (200 mL). El producto precipitado fue recogido por filtración, lavado con agua y usado en el próximo paso sin purificación adicional (7.0 g, 97% de rendimiento).

10 MS (ESI) m/z 376 $[M+1]^+$.

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



15

Un frasco de fondo redondo fue equipado con un condensador de hielo seco-etanol y sumergido en un baño de enfriamiento de hielo seco-etanol. Amoníaco (250 mL) fue condensado en el frasco seguido por 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 fue dejada calentar a -33 °C y sodio metálico fue añadido en pequeños pedazos hasta que un color azul apareció y persistió durante 30 segundos. La reacción fue luego apagada mediante la adición de una cucharada de cloruro de amonio sólido. El amoníaco fue evaporado y agua (250 mL) fue añadida al residuo. La mezcla resultante fue neutralizada con ácido clorhídrico

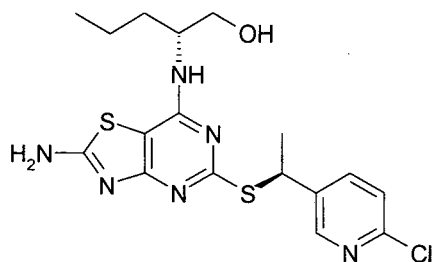
20

25

(ac.) 1M. El producto precipitado fue recogido por filtración, lavado con agua y acetonitrilo y secado *al vacío* para producir 4.15 g (80% de rendimiento) del compuesto del título.

MS (ESI) m/z 286 $[M+1]^+$.

- 5 c) (2R)-2-[(2-Amino-5-[(1S)-1-(6-cloropiridin-3-il)etil]tio)[1,3]tiazolo[4,5-d]pirimidin-7-il)amino]pentan-1-ol

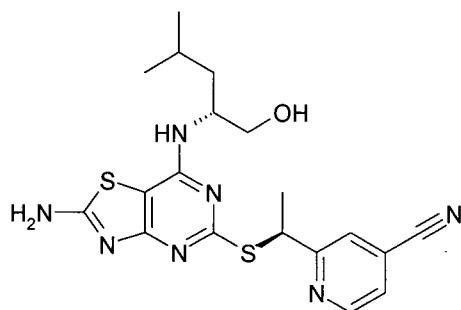


- El compuesto del título fue preparado usando el Método General A comenzando a partir de (2R)-2-[(2-amino-5-mercapto[1,3]tiazolo[4,5-d]pirimidin-7-il)amino]pentan-1-ol (70 mg, 0.245 mmol) y 2-cloro-5-[(1R)-1-cloroetil]piridina (Ejemplo 6b, 52 mg, 0.29 mmol). La purificación por HPLC preparativa produjo 23 mg (22% de rendimiento) del compuesto del título.

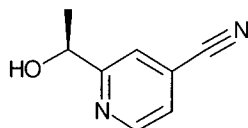
- ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) 8.50 (d, 1H); 7.99 (br s, 2H); 7.95 (dd, 1H); 7.44 (d, 1H); 6.91 (d, 1H); 4.95 (q, 1H); 4.11 (m, 1H); 3.41 (dd, 1H); 3.31 (dd, 1H); 1.64 (d, 3H); 1.56 (m, 1H); 1.41 (m, 1H); 1.4-1.2 (m, 2H); 0.85 (t, 3H); MS (ESI) m/z 425 y 427 $[M+1]^+$.

Ejemplo 8

- 20 2-[(1S)-1-[(2-Amino-7-[(1R)-1-(hidroximetil)-3-metilbutil]amino)[1,3]tiazolo[4,5-d]pirimidin-5-il]tio]etil]isonicotinonitrilo

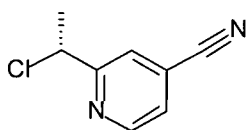


a) 2-((S)-1-Hidroxi-etil)-isonicotinonitrilo



- 5 El compuesto del título fue preparado de acuerdo al Método General B comenzando a partir de 2-acetil-isonicotinonitrilo (2.00 g, 13.7 mmol) y (-)-DIPCl (6.58 g, 20.53 mmol) para producir el compuesto del título (625 mg, 4.22 mmol) con 90% ee.
- ¹H NMR (CDCl₃) δ 8.72 (d, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.44 (dd, 1H), 4.96 (q, 1H), 1.54 (d, 10 3H).

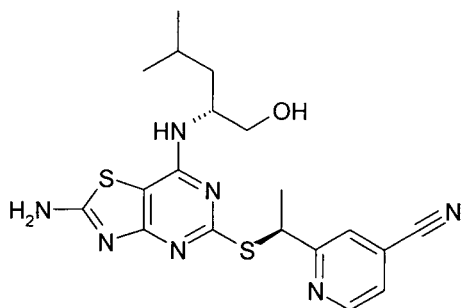
b) 2-((R)-1-Cloro-etil)-isonicotinonitrilo



- 15 El compuesto del título fue preparado a partir de 2-((S)-1-hidroxi-etil)-isonicotinonitrilo (620 mg, 4.18 mmol) de acuerdo al Método General C, excepto que 1.0 equiv. NCS y 1.0 equiv. PPh₃ fueron usados. Después de un tiempo de reacción de 24 hrs otros 0.2 equiv. de cada uno de NCS y PPh₃ fueron añadidos y la temperatura fue aumentada a 30 °C durante 12 h. La preparación y la
- 20 purificación por cromatografía flash de columna produjo el compuesto del título (46 mg, 7% de rendimiento) con 82% ee.

^1H NMR (CDCl_3) δ 8.74 (d, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.46 (dd, 1H), 5.16 (q, 1H), 1.88 (d, 3H).

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



El compuesto del título fue preparado de acuerdo al Método General A comenzando a partir de 2-((R)-1-cloro-etil)-isonicotinonitrilo (46 mg, 0.28 mmol) y (2R)-2-[(2-amino-5-mercapto[1,3]tiazolo[4,5-d]pirimidin-7-il)amino]-4-metilpentan-1-ol (69 mg, 0.23 mmol). La purificación por HPLC quiral (Columna: Chiralpak AD 50x150mm, eluente: heptano:isopropanol 85:15), tasa de flujo 60 ml/min) produjo el compuesto del título (20 mg, 20% de rendimiento). ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 8.78 (d, 1 H) 8.00 (s, 1 H) 7.95 (s, 1 H) 7.72 (m, 1 H) 6.90 (m, 1 H) 5.14 (q, 1 H) 4.64 (t, 1 H) 4.23 (br s, 1 H) 3.23 – 3.41 (m, 2 H) 1.67 (d, 3 H) 1.64 – 1.52 (m, 1 H) 1.32 – 1.48 (m, 2 H) 0.87 (dd, 6 H); MS (ESI) m/z 430 $[\text{M}+1]^+$.

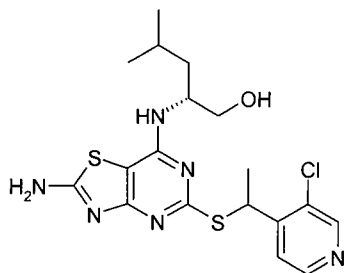
Ejemplo 9

Ejemplo 9a

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

Ejemplo 9b

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



La mezcla distereomérica de (2R)-2-[(2-amino-5-{[1-(3-cloropiridin-4-il)etil]tio}[1,3]tiazolo[4,5-d]pirimidin-7-il)amino]-4-metilpentan-1-ol (105 mg)
 5 del Ejemplo 4 fue separada por HPLC preparativa para producir 14 mg del primer isómero de elusión (Ejemplo 9a):

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 8.59 (s, 1H), 8.48 (d, 1H), 8.00 (s, 2H),
 7.68 (d, 1H); 6.93 (d, 1H); 5.27 (q, 1H); 4.63 (t, 1H); 4.16 (br s, 1H); 3.42–3.30
 (m, 2H), 1.64 (d, 3H), 1.58–1.30 (m, 3H), 0.84 (d, 3H), 0.74 (d, 3H); MS (ESI) m/z
 10 439 y 441 $[\text{M}+1]^+$.

y 15 mg del último isómero de elusión (Ejemplo 9b):

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 8.60 (s, 1H), 8.48 (d, 1H), 8.00 (s, 2H),
 7.67 (d, 1H); 6.92 (d, 1H); 5.28 (q, 1H); 4.56 (t, 1H); 4.22 (br s, 1H); 3.33–3.12
 (m, 2H), 1.62 (d, 3H), 1.60–1.30 (m, 3H), 0.88 (d, 3H), 0.85 (d, 3H); MS (ESI) m/z
 15 439 y 441 $[\text{M}+1]^+$.

Selecciones farmacológicas

Materiales

20 Fractalcina humana recombinante (hCX₃CL1) e interleucina-8 humana recombinante (IL-8 o hCXCL8) fueron compradas a PeproTech Inc., Reino Unido. [^{125}I]-fractalcina (humana) recombinante y [^{125}I] hIL-8 con la actividad específica de 2200 Ci/mmol, fueron compradas a NEN[®] Life Science Products, Inc., Reino Unido. Fluo4-AM fue comprado a Molecular Probes, EE.UU. Todos los otros
 25 productos químicos fueron de grado analítico.

Células

El CX₃CR1 ADNc humano completo (GenBank número de acceso U20350) fue extraído del ARNm de cerebro humano (Superscript, Life Technologies) y ligado en el vector pCR–Blunt II TOPO (InVitrogen). El inserto hCX₃CR1 correspondiente fue aislado y luego subclonado en pcADN3.1zeo. El ADN plásmido fue preparado usando el Kit Plasmid Midi (Qiagen). Usando el Reactivo de Transfección Superfect (Qiagen) de acuerdo al protocolo del fabricante el plásmido de expresión para hCX₃CR1 fue luego introducido en la línea celular 293 de una suspensión de riñón embrionario humano (HEKS) que contiene un vector para la expresión estable de una proteína G quimérica G α_{q15} . Un clon estable fue generado utilizando una selección con zeocina (500 μ g/mL) e higromicina (100 μ g/mL). Para aplicaciones posteriores las células fueron mantenidas en medio de Eagle modificado de Dulbecco/mezcla de nutrientes F12 de Ham (DMEM/F12) conteniendo piridoxina y suplementado con 10% (v/v) suero fetal de ternero, 2mM L–glutamina, 100 U/ml penicilina y 100 mg/ml estreptomina, 250 μ g/mL zeocina y 100 μ g/mL higromicina.

Las células que expresan CXCR2 humano obtenidas de AstraZeneca Charnwood son cultivadas en EMEM conteniendo Glutamax y suplementado con 10% FBS (de PAA, Austria), 1% aminoácidos no esenciales (NEAA), 100 U/mL penicilina y 100 μ g/mL estreptomina (PEST) y 500 μ g/mL geneticina/G418.

Preparación de la membrana

Las células fueron cultivadas a 37°C y 5% CO₂ y cosechadas a 60–80% de confluencia en buffer conteniendo 10 mM Tris–HCl pH 7.4, 5 mM EDTA, 0.1 mg/mL bacitracina. Las células son centrifugadas a 300xg durante 10 min y la pellet es resuspendida en el buffer de cosecha (10 mM Tris–HCl, pH 7.4, 5 mM etilenodiamina–ácido tetraacético (EDTA) y 0.1 mg/mL bacitracina), concentradas y homogenizadas usando un homogenizador Dounce. El homogenizado es centrifugado en 48000xg durante 10 min y resuspendido en buffer de cosecha usando Ultra–Turrax T8. Las alícuotas de la membrana son almacenadas a –80°C. La concentración de proteínas fue determinada en placas de microtítulo como es descrito por Harrington (1990, Anal. Biochem. 186, 285 – 287).

Ensayo de Unión del receptor in vitro

Estudios de unión de competencia de [^{125} I]fractalcina fueron realizados en 2 mL
5 de placas de 96 pocillos profundos (Beckman, Alemania) en un volumen total de
1000 μ L/pocillo. Cada pocillo contenía 10 pM [^{125} I]-fractalcina y el equivalente de
membrana para la concentración del receptor de 1 pM en buffer de ensayo (50 mM
Hepes-KOH, pH 7.4, 10 mM $MgCl_2$, 1 mM EDTA, 0.1% (p/v) gelatina). Diez
concentraciones (2 puntos/unidad log) de los compuestos de prueba fueron
10 disueltas previamente en DMSO y añadidas para alcanzar una concentración final
de 1% (v/v) DMSO. El ensayo fue iniciado con la adición de membranas e
incubado a 25 °C durante 24 h. Las reacciones fueron detenidas mediante una
filtración rápida a través de filtros de fibra de vidrio GF/B Whatman tratados
previamente con 0.3% polietilimina y lavando posteriormente con buffer enfriado
15 con hielo (10mM Hepes-KOH pH 7.4, 500mM NaCl) usando un cosechador de
unión al receptor Brandel. Un cocktail de centelleo fue añadido y la radioactividad
fue determinada en un contador líquido de centelleo 2500TR Packard. (Perkin
Elmer, EE.UU.).

20 Los estudios de unión de competencia de la [^{125} I]-hIL-8 son realizados una vez en
isoplacas de 96 pocillos de fondo blanco claro con un volumen final de 200 μ L y
cada pocillo contiene 150 pM [^{125} I]-hIL-8 (actividad específica 2200 Ci/mmol), la
preparación de la membrana-SPA equivalente a los receptores 20 pM y 1.5 mg
perlas-SPA en buffer de ensayo [50 mM HEPES-KOH pH 7.4, 10 mM $MgCl_2$, 1
25 mM EDTA, 0.5% (p/v) gelatina]. Los compuestos de prueba fueron tratados como
anteriormente. La unión no específica es determinada en presencia de 500 nM de
hIL-8 no etiquetada. La hIL-8 agonista (una curva respuesta-concentración desde
3 pM a 30 nM), es usada como compuesto de referencia en cada ocasión de prueba.
La curva del péptido no contiene DMSO. La reacción de unión es comenzada con
30 la adición de 140 μ L de preparación membrana-SPA, y las muestras son incubadas
en la oscuridad a TA durante 4 h. Las placas de ensayo son contadas en un
contador líquido de centelleo (Wallac MicroBeta[®] TriLux 1450 de PerkinElmer,
EE.UU.).

Unión [³⁵S]GTPγS

Los estudios de unión [³⁵S]GTPγS fueron llevados a cabo en placas de microtítulo de fondo claro por duplicado con 10 concentraciones del inhibidor (2 conc/unidades log) diluidos en DMSO (conc final 1%) y a temperatura ambiente. Las membranas que expresan el receptor hCX₃CR1 (concentración final 20 μg proteína/pocillo) fueron añadidas junto con las perlas de SPA (concentración final 1 mg/pocillo) todo suspendido en buffer de unión GTPγS (50 mM Tris-HCl, 100 mM NaCl, 0.1 % gelatina, 15 μg saponina/mL y 3 μM GDP, pH 7.4 a ta). Las membranas, las perlas de SPA y los fármacos fueron incubados previamente 30 min antes de la adición de 310 pM de fractalcina para una máxima estimulación. La actividad basal fue definida como la actividad encontrada sin estimulación de fractalcina (buffer de unión GTPγS). Después de 30 min adicionales la reacción fue comenzada con la adición de [³⁵S]GTPγS a una concentración final de 0.1 nM y un volumen de ensayo final de 0.2 mL. El experimento fue terminado 30 minutos más tarde por centrifugación a 2000 rpm durante 2x5 minutos (diferentes direcciones) y la radioactividad determinada en un contador líquido de centelleo (Wallac MicroBeta® TriLux 1450).

Resultados

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

Tabla 1.

Ejemplo no	K _i (nM)
1	21
2	6.2
3	6.5
4	No probado*
5	23

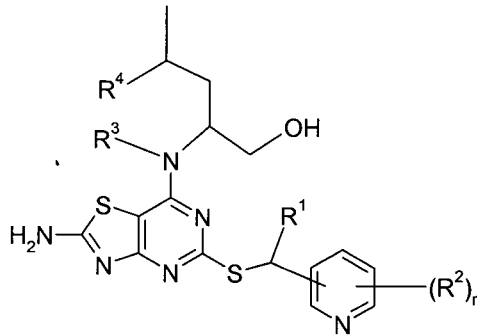
6	203
7	149
8	81
9a	No probado
9b	35

*) Ejemplo 4 representa la mezcla de diastereómeros que son separados en el Ejemplo 9.

- 5 Los compuestos de la presente invención donde R^1 representa Me (conteniendo un grupo tioalquilpiridil ramificado en la posición 5) son ambos antagonistas más potentes en el receptor CX₃CR1 y/o antagonistas menos potentes en el receptor CXCR2 que los compuestos de referencia correspondientes donde R^1 representa H. Esta selectividad mejorada con respecto al antagonismo del receptor CX₃CR1 se
- 10 espera que resulte en un beneficio terapéutico significativo.

Reivindicaciones

1. Un compuesto de la fórmula (I)



(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, un solvato, o un solvato de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

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

3. Un compuesto de la reivindicación 1, donde R¹ representa CH₃.

4. Un compuesto de la reivindicación 1, donde R² representa halo o CN.

5. Un compuesto de la reivindicación 1, donde R² representa F o Cl.

6. Un compuesto de la reivindicación 1, donde R² representa CN.

7. Un compuesto de la reivindicación 1, donde n representa 1; R¹ representa CH₃; y R² representa F, Cl o CN.

8. Un compuesto de la reivindicación 1, donde la piridina está unida en su posición 5 y tiene Cl en la posición 2.
- 5 9. Un compuesto de la reivindicación 1, donde la piridina está unida en su posición 2 y tiene CN en posición 4.
10. Un compuesto de la reivindicación 1, donde la piridina está unida en su posición 2 y tiene F en posición 5.
- 10 11. Un compuesto de la reivindicación 1, donde la piridina está unida en su posición 2 y tiene Cl en posición 5.
12. Un compuesto de la reivindicación 1, donde la piridina está unida en su posición 2 y tiene F en posición 3.
- 15 13. Un compuesto de la reivindicación 1, donde la piridina está unida en su posición 4 y tiene Cl en posición 3.
14. Un compuesto de la reivindicación 1, donde R^3 representa H.
- 20 15. Un compuesto de la reivindicación 1, donde R^4 representa CH_3 .
16. Un compuesto seleccionado de:
- 25 (2R)-2-[(2-amino-5-{[1-(5-fluoropiridin-2-il)etil]tio}[1,3]tiazolo[4,5-d]pirimidin-7-il)amino]-4-metilpentan-1-ol;
- (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;
- (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;
- 30 (2R)-2-[(2-amino-5-{[1-(3-cloropiridin-4-il)etil]tio}[1,3]tiazolo[4,5-d]pirimidin-7-il)amino]-4-metilpentan-1-ol;

- (2R)-2-[(2-amino-5-{{(1S)-1-(3-cloropiridin-4-il)etil}tio}[1,3]tiazolo[4,5-d]pirimidin-7-il)amino]-4-metilpentan-1-ol;
(2R)-2-[(2-amino-5-{{(1R)-1-(3-cloropiridin-4-il)etil}tio}[1,3]tiazolo[4,5-d]pirimidin-7-il)amino]-4-metilpentan-1-ol;
5 (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;
(2R)-2-[(2-amino-5-{{(1S)-1-(6-cloropiridin-3-il)etil}tio}[1,3]tiazolo[4,5-d]pirimidin-7-il)(metil)amino]pentan-1-ol;
(2R)-2-[(2-amino-5-{{(1S)-1-(6-cloropiridin-3-il)etil}tio}[1,3]tiazolo[4,5-d]pirimidin-7-il)amino]pentan-1-ol; y
10 2-{{(1S)-1-[(2-amino-7-{{(1R)-1-(hidroximetil)-3-metilbutil}amino}[1,3]tiazolo[4,5-d]pirimidin-5-il)tio]etil}isonicotinonitrilo;
como una base libre o una sal, un solvato, o un solvato de una sal
farmacéuticamente aceptable de los mismos.
- 15
17. Un compuesto de acuerdo a cualquiera de las reivindicaciones 1 a 16, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso como un medicamento.
18. Un compuesto de acuerdo a cualquiera de las reivindicaciones 1 a 16, o una sal
20 farmacéuticamente aceptable del mismo, en mezcla con un diluyente o portador farmacéuticamente aceptable.
19. Un método de tratar, o reducir el riesgo de trastornos neurodegenerativos, enfermedad desmielinizante, trastornos ateroscleróticos cardio y
25 cerebrovasculares, enfermedad de la arteria periférica, artritis reumatoide, enfermedades pulmonares tal como EPOC, asma o dolor, el cual comprende administrar a una persona que sufre de o es susceptible a tal enfermedad o afección, una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la fórmula (I), como es definido en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 16, o una sal
30 farmacéuticamente aceptable del mismo.
20. Un método de tratar, o reducir el riesgo de esclerosis múltiple, el cual comprende administrar a una persona que sufre de o es susceptible a tal

enfermedad o afección, una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la fórmula (I), como es definido en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 16, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

5 21. Un método de tratamiento o profilaxis de la aterosclerosis cambiando la composición de las placas para reducir el riesgo de episodios aterotrombóticos y ruptura de la placa, el cual comprende administrar a una persona que sufre de o es susceptible a tal enfermedad o afección, una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la fórmula (I), como es definido en cualquiera de las
10 reivindicaciones 1 a 16, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

22. Un método de tratamiento o profilaxis de la aterosclerosis evitando y/o reduciendo la formación de nuevas lesiones ateroescleróticas o placas y/o previniendo o retardando la progresión de lesiones y placas existentes, el cual
15 comprende administrar a una persona que sufre de o es susceptible a tal enfermedad o afección, una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la fórmula (I), como es definido en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 16, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

20 23. Un método de tratamiento o profilaxis del derrame cerebral o daño cerebral transitorio (TBI) el cual comprende administrar a una persona que sufre de o es susceptible a tal enfermedad o afección, una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la fórmula (I), como es definido en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 16, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

25 24. Uso de un compuesto de la fórmula (I) como es definido 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, enfermedad desmielinizante, trastornos ateroescleróticos
30 cardíaco y cerebrovasculares, enfermedad de la arteria periférica, artritis reumatoide, enfermedades pulmonares tal como EPOC, asma o dolor.

25. Uso de un compuesto de la fórmula (I) como es definido 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 la esclerosis múltiple.

5

26. Uso de un compuesto de la fórmula (I) como es definido 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 la aterosclerosis cambiando la composición de las placas para reducir el riesgo de episodios

10 aterotrombóticos y ruptura de la placa.

27. El uso de un compuesto de la fórmula (I) como es definido 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 la aterosclerosis evitando y/o reduciendo la formación de nuevas lesiones ateroscleróticas o placas

15

y/o previniendo o retardando la progresión de lesiones y placas existentes.

28. El uso de un compuesto de la fórmula (I) como es definido 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 daño cerebral transitorio (TBI).

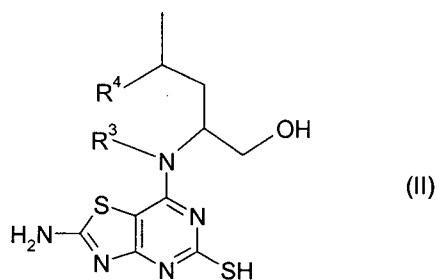
20

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

25

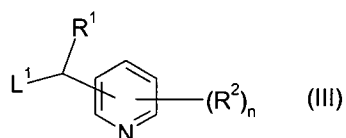
a) reaccionar un compuesto de la fórmula (II):

56



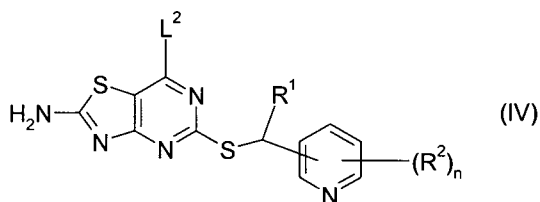
donde R^3 y R^4 son como los definidos en la fórmula (I);
con un compuesto de la fórmula (III):

5



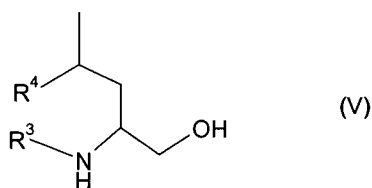
donde R^1 , R^2 y n son como los definidos en la fórmula (I) y L^1 representa un grupo de salida; o

10 b) reaccionar un compuesto de la fórmula (IV)



donde R^1 , R^2 y n son como los definidos en la fórmula (I) y L^2 representa un grupo de salida;
con un compuesto de la fórmula (V)

15



20 donde R^3 y R^4 son como los definidos en la fórmula (I);

y cuando sea necesario convertir el compuesto resultante de la fórmula (I), u otra sal del mismo, en una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; o convertir el compuesto resultante de la fórmula (I) en un compuesto adicional de la fórmula (I); y
5 cuando sea deseado convertir el compuesto resultante de la fórmula (I) 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 []

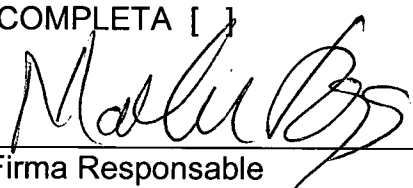
INCOMPLETA []

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

Fecha

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 09-022859- -00000-0000

Fecha: 2009-03-05 16:32:22 Dep. 2020 NUECREACIONE
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 80

tera 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