# Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

Organizacion CSA Ltda

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
INVENTARIO

TRASPASO

SOLICITUD

# PATENTE DE INVENCION

21. EXPEDIENTE No. 00-25852

54. TITULO COMPUESTOS HETEROAROMATICOS BICICLICOS MOD Resol

CLASIFICACION INTERNACIONAL A 61 K 31/41 // 31/435 // 31/495
31/16 // 31/185 // 31/21

SOLICITANTE AKZO NOBEL N.V.

DOMICILIO Velerweg, Holanda.

74. APODERADO EMILIO FERRERO

Código No. 1092

22. SANTAFE DE BOGOTA, D.C. 07-04-2000

FORMA P 10)

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Folios: 81

SOLICITUD PATENTE DE INVENCION

Radicacion : 00025852 00000000
Fecha (AMD): 2000-04-07 17:41:29
Tramite : 002 PATENTES D 1 REGISTRO/ 411 PRESENTAC
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

**TRAMITE: 02 EVENTO: 01 ACTUACION: 01**

DATOS DEL SOLICITANTE

(71) Nombres y Apellidos o Razón Social: **AKZO NOBEL N.V.**

No. de Identificación:

Representante Legal (Persona Jurídica):

País de Domicilio: **Holanda**

Departamento o Estado:

Dirección: **6824 BM ARNHEM**

Ciudad: **Velperweg 76**

(74) DATOS DEL APODERADO

Nombre: **EMILIO FERRERO**

Dirección y Domicilio: **Carrera 4 No. 72-35 Piso 4o.**

Ciudad: **BOGOTA, COLOMBIA**

DATOS DEL INVENTOR

(72) Nombre del Inventor (es):
**1- Gerrildina Geziena GERRITSMA**
**2- Nicole Corine Reneé STRATEN VAN**
**3- Anton Egbert Peter ADANG.**

Identificación / Dirección:
**1- Vezelstraat 20, 5345 XD Oss, Holanda.**
**2- De Bongerd 132, 5345 JW Oss, Holanda**
**3- Le Sage ten Broeklaan 77, 5615 CR Eindhoven. Holanda**

Ciudad:

DATOS DE LA PATENTE DE INVENCION

(54) Titulo de la Invención:

**COMPUESTOS HETEROAROMATICOS BICICLICOS**

PRIORIDAD REIVINDICADA SI [X] NO [ ] TIPO DE PRIORIDAD ANDINA [ ] UNIONISTA [X]

| (33) País | Fecha | No. Solicitud |
|---|---|---|
| **EP. Convención de París.** | **08 de Abril de 1999** | **99201152.8** |

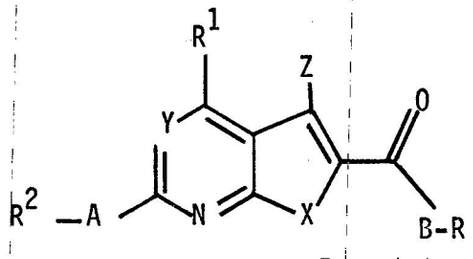
Para Publicar a los [ ] 6 meses [ ] 12 meses [X] 18 meses a partir de la fecha de la presente solicitud

Colo: 11214-801-012-8
ATM/mrm. Id-65

(51) CLASIFICACION INTERNACIONAL A61K 31/41 // 31/435 // 31/495-7 ... 31/16 // 31/185 // 31/21

## RESUMEN CON EL OBJETO Y LA FINALIDAD DE LA INVENCION

La presente invención se refiere a compuestos derivados heteroaromáticos bicíclicos de acuerdo a la fórmula general I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,



Formula I

en donde $R^1$ es $NR^5R^6$, $OR^5$, $SR^5$ o $R^7$; $R^5$ y $R^6$ se seleccionan independientemente de H, alquilo(1-8C), alquenilo (2-8C), alquinilo(2-8C), cicloalquilo(3-8C), heterocicloalquilo(2-7C), alquil(1-8C)carbonilo, arilcarbonilo(2-14C), arilo(2-14C) o heteroarilo(4-13C), o $R^5$ y $R^6$ juntos se unen en un anillo de heterocicloalquilo(2-7C); $R^7$ es cicloalquilo(3-8C), heterocicloalquilo(2-7C) arilo2-14C) o heteroarilo(4-13C), $R^2$ es alquilo (1-8C), alquenilo(2-8C), alquinilo(2-8C), o arilo(2-14C) o heteroarilo(4-13C), ambos opcionalmente sustituidos con uno o más substituyentes seleccionados de alquilo (1-8C), alquiltio(1-8C), (d)alquilamino(1-8C), alcoxi(1-8C),alquenilo(2-8C), o alquinilo(2-8C); $R^3$ es alquilo (1-8C), alquenilo(2-8C), alquinilo(2-8C), cicloalquilo(3-8C), heterocicloalquilo(2-7C), o arilo(2-14C) o

Continuación:....

## ANEXOS DE LA SOLICITUD

| | |
|---|---|
| Certificado de Existencia y Representación Legal cuando el solicitante sea Persona Jurídica | ☒ |
| Los poderes debidamente otorgados, o mención de su protocolización ante la SIC | ☒ |
| Recibo de la tasa respectiva por v/r de $608.000 c | ☒ |
| Recibo de la tasa por concepto de excedente de palabras en la publicación | ☐ |
| Si se reivindica prioridad Andina: | |
| Copia de la primera solicitud | ☐ |
| Traducción oficial | ☐ |
| Si se reivindica prioridad Unionista: | |
| Copia certificada de la primera solicitud: | ☐ |
| Nota: Debe presentarse dentro de los tres (3) meses, contados a partir de la fecha de radicación de la solicitud posterior | |
| Traducción simple | ☐ |
| Capítulo descriptivo | ☒ |
| Dibujos, planos necesarios | ☐ |
| Capítulo reivindicatorio | ☒ |
| Tarjeta archivo propietarios según formato | ☒ |
| Tarjeta archivo temático según formato | ☒ |
| Extracto para publicación según formato | ☒ |
| Arte final 12 x 12 cms Y 6x6 cms | ☐ |
| Otros Documentos | ☐ |

SOLICITO LA CONCESION DE LA PATENTE DE INVENCION Y DECLARO QUE LA INVENCION ES NUEVA Y DE MI PROPIEDAD

FIRMA

NOMBRE EMILIO FERRERO CC. 438.019 de Usaquén T.P.No. 31.929

# COMPUESTOS HETEROAROMATICOS BICICLICOS

## MEMORIA DESCRIPTIVA

La invención se relaciona con compuestos que tienen actividad agonística o antagonística de hormona de glicoproteína, en particular con compuestos que tiene actividad agonística de Hormona Luteinizante (LH). La invención se relaciona además con compuestos de derivado heteroaromático bicíclico, con composiciones farmacéuticas que contienen la misma así como también con el uso de estos compuestos en terapia médica, particularmente para uso como control de la fertilidad.

Las gonadotropinas sirven a importantes funciones en una variedad de funciones corporales que incluyen el metabolismo, regulación de la temperatura y el proceso reproductivo. La gonadotropina hipofisaria FSH por ejemplo juega un rol central en la estimulación del desarrollo y maduración de los folículos mientras que la LH induce a la ovulación (Sharp, R. M. Clin. Endocrinol. 33:787-807, 1990; Dorrington y Armstrong, Recent Prog. Horm. Res. 35:301-342, 1979). En la actualidad, la LH se aplica clínicamente, en combinación con FSH, para la estimulación ovárica es decir hiperestimulación ovárica para fertilización in vitro (IVF)e inducción de la ovulación en mujeres anovulatorias infértiles (Insler, V., Int. J. Fertility 33:85-97, 1998, Navot and Rosenwaks, J. Vitro Fert. Embryo Transfer 5:3-13, 1988), así como también para el hipergonadismo e infertilidad masculina.

Las gonadotropinas actúan sobre tipos de células de gónadas específicos para iniciar la diferenciación y esteroidogénesis ovárica y testicular. Las acciones de estas hormonas de la pituitaria y placenta son mediadas por receptores de membrana de plasma que son miembros de la gran familia de receptores empalmados de proteína G. Estos consisten en un solo polipéptido con siete dominios de transmembrana y son capaces de interactuar con la proteína Gs, llevando a la activación de ciclasa de adenilo.

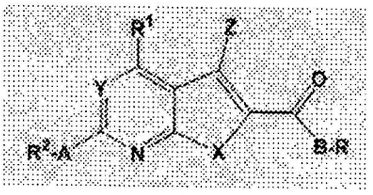
Las gonadotropinas destinadas a propósitos terapéuticos pueden aislarse de fuentes de orina humana y son de baja pureza (Morse y otros, Amer. J. Reproduct. Immunol. and Microbiology 17:143, 1988). Alternativamente, pueden prepararse como gonadotropinas recombinantes.

Al igual que con otras proteínas terapéuticas, es necesario administrar las gonadotropinas ya sea de manera subcutánea o intra-muscular. Sin embargo, sería ventajoso

activar el receptor con una molécula pequeña que podría administrarse a través de, por ejemplo, la vía oral o transdérmica.

La presente invención describe la preparación de tales análogos de hormonas de bajo peso molecular que activan selectivamente uno de los receptores de gonadotropina. Esto debe considerarse como una de las principales ventajas de la presente invención.

De esta manera, la invención reside en derivados heteroaromáticos bicíclicos de acuerdo a la fórmula general I, o una sal farmacéuticamente aceptable de ellos,




Fórmula I

en donde

$R^1$ es $NR^5R^6$, $OR^5$, $SR^5$ o $R^7$, preferentemente $R^1$ es $R^7$;

$R^5$ y $R^6$ se seleccionan independientemente de H, alquilo (1-8C), alquenilo(2-8C), alquinilo(2-8C), cicloalquilo(3-8C), heterocicloalquilo(2-7C), alquilcarbonilo(1-8C), arilcarbonilo(6-14C), arilo(6-14C) o heteroarilo(4-13C), o $R^5$ y $R^6$ juntos se unen en un anillo de heterocicloalquilo(2-7C);

$R^7$ es cicloalquilo(3-8C), heterocicloalquilo(2-7C), arilo(6-14C) o heteroarilo(4-13C); preferentemente $R^7$ es arilo(6-14C) o heteroarilo(4-13C);

$R^2$ es alquilo (1-8C), alquenilo(2-8C), alquinilo(2-8C), o arilo(6-14C) o heteroarilo(4-13C), ambos opcionalmente substituidos con uno o más substitutos seleccionados de alquilo (1-8C), alquiltio(1-8C), (di)alquilamino(1-8C), alcoxi(1-8C), alquenilo(2-8C), o alquinilo(2-8C);

$R^3$ es alquilo (1-8C), alquenilo(2-8C), alquinilo(2-8C), cicloalquilo(3-8C), heterocicloalquilo(2-7C), o arilo(6-14C) o heteroarilo(4-13C), ambos opcionalmente substituidos con uno o más substitutos seleccionados desde alquilo (1-8C), (di)alquilamino(1-8C) o alcoxi(1-8C); preferentemente $R^3$ es alquilo (1-8C), más preferentemente alquilo (1-4C), aún más preferentemente $R^3$ es isopropilo o tert-butilo;

X es S, O, o $N(R^4)$;

$R^4$ es H, alquilo (1-8C), alquilcarbonilo(1-8C), arilcarbonilo(6-14C) o arilo(6-14C)alquilo (1-8C);

Y es CH o N, preferentemente Y es N;

Z es $NH_2$ o OH;

A es S, N(H), N($R^9$), O o un enlace y

$R^9$ puede seleccionarse de los mismos grupos como se describió para $R^2$ y B es N(H), O, o un enlace.

El grupo alquilo, grupo alquenilo o grupo alquinilo, si están presentes en $R^5$ y/o $R^6$ en la fórmula anteriormente mencionada puede substituirse opcionalmente con uno o más substitutos seleccionados de hidroxilo, arilo(6-14C), alcoxi(1-8C), alquilcarboniloxi(1-8C), arilcarboniloxi(6-14C), alcoxicarbonilo(1-8C), ariloxicarbonilo(6-14C), alquilcarbonilo(1-8C), arilcarbonilo(6-14C), amina, alquilaminocarbonilo(1-8C), arilaminocarbonilo(6-14C), alquilcarbonilamino(1-8C), arilcarbonilamino(6-14C), (di)arilamino(6-14C) y/o (di)alquilamino(1-8C).

Si $R^7$ es arilo(6-14C) o heteroarilo(4-13C), el arilo puede substituirse opcionalmente en la posición orto y/o meta con uno o más substitutos seleccionados desde $R^8$, arilo(6-14C), heteroarilo(4-13C), heterocicloalquilo(2-7C), cicloalquilo(3-8C), $NHR^8$, $OR^8$ y/o $SR^8$ en el cual $R^8$ es arilo(6-14C), heteroarilo(4-13C), alquilcarbonilo(1-8C), arilcarbonilo(6-14C), alquilo (1-8C), alquenilo(2-8C), alquinilo(2-8C), cuyo grupo alquilo puede substituirse opcionalmente con uno o más substitutos seleccionados de hidroxilo, alcoxi(1-8C), heterocicloalquilo(2-7C)((1-8C)alc)oxi, cicloalquilo(3-8C)((1-8C)alc)oxi, arilo(6-14C)((1-8C)alc)oxi, heteroarilo(4-13C)((1-8C)alc)oxi, heterocicloalquilo(2-7C), cicloalquilo(3-8C), arilo(6-14C), heteroarilo(4-13C), alcoxicarbonilo(1-8C), ariloxicarbonilo(6-14C), alquilcarboniloxi(1-8C), arilcarboniloxi(6-14C), alquilcarbonilo(1-8C), arilcarbonilo(6-14C), amina, alquilaminocarbonilo(1-8C), arilaminocarbonilo(6-14C), alquilcarbonilamino(1-8C), arilcarbonilamino(6-14C), (di)arilamino(6-14C), y/o (di)alquilamino(1-8C). Preferentemente, los substitutos en arilo en $R^7$ se eligen desde $NHR^8$ o $OR^8$. $R^8$ es preferentemente alquilcarbonilo(1-8C), arilcarbonilo(6-14C), alquilo(1-8C). Los substitutos más preferidos en el grupo alquilo son heterocicloalquilo(2-7C), (di)alquilamino(1-6C) y amina.

El grupo alquilo, grupo alquenilo o grupo alquinilo, si se encuentran presentes en $R^9$ o $R^2$ en la fórmula anteriormente mencionada, pueden substituirse opcionalmente con uno o más substitutos seleccionados de arilo(6-14C), heteroarilo(4-13C), alquilcarbonilo(1-8C), arilcarbonilo(6-14C), alquilcarboniloxi(1-8C), arilcarboniloxi(6-14C), ariloxicarbonilo(6-14C) y/o alcoxicarbonilo(1-8C).

El grupo alquilo, grupo alquenilo o grupo alquinilo, si se encuentran presentes en $R^3$ en la fórmula anteriormente mencionada, puede substituirse opcionalmente con uno o más

substitutos seleccionados de hidroxilo, alcoxi(1-8C), ariloxi(6-14C), cicloalquilo(3-8C)((1-8C)alc)oxi, heterocicloalquilo(2-7C)((1-8C)alc)oxi, arilo(6-14C)((1-8C)alc)oxi, heteroarilo(4-13C)((1-8C)alc)oxi, heterocicloalquilo(2-7C), arilo(6-14C), heteroarilo(4-13C) alcoxicarbonilo(1-8C), ariloxicarbonilo(6-14C), alquilcarboniloxi(1-8C), arilcarboniloxi(6-14C), alquilcarbonilo(1-8C), arilcarbonilo(6-14C), amina, alquilaminocarbonilo(1-8C), arilaminocarbonilo(6-14C), alquilcarbonilamino(1-8C), arilcarbonilamino(6-14C), (di)arilamino(6-14C) o (di)alquilamino(1-8C).

Algunos compuestos preferidos de acuerdo a la presente invención son compuestos de acuerdo a la fórmula general I en donde X es S y/o Z es $NH_2$. Entre estos compuestos preferidos, se prefieren especialmente aquellos en donde X es S y Z es $NH_2$, aún más preferidos con aquellos compuestos en donde además Y es N. Se prefieren más los compuestos que aparte de las definiciones anteriormente mencionadas de X, Z e Y se definen a través de $R^1$ siendo arilo(6-14C) o heteroarilo(4-13C). Más preferentemente, A es S.

Algunos compuestos altamente preferidos de la invención son los compuestos de derivado heteroaromático bicíclico que tiene la fórmula general I en donde

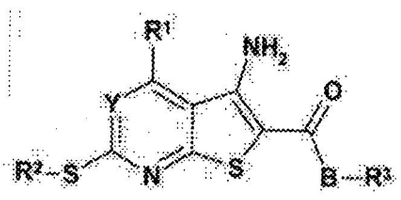
$R^1$ es arilo(6-14C) o heteroarilo(4-13C),

$R^2$ es alquilo(1-8C), alquenilo(2-8C), alquinilo(2-8C), o arilo(6-14C) o heteroarilo(4-13C), ambos opcionalmente substituidos con uno o más substitutos seleccionados desde alquilo(1-8C), alquiltio(1-8C), alcoxi(1-8C), alquenilo(2-8C), o alquinilo(2-8C),

$R^3$ es alquilo(1-8C), alquenilo(2-8C), alquinilo(2-8C), cicloalquilo(3-8C), heterocicloalquilo(2-7C), o arilo(6-14C) o heteroarilo(4-13C), ambos opcionalmente substituidos con uno o más substitutos seleccionados desde alquilo(1-8C), (di)alquilamino(1-8C) o alcoxi(1-8C),

X es S, Z es $NH_2$, A es S y B es N(H), O, o un enlace.

Estos compuestos tienen la estructura general:




Fórmula II

en donde $R^1$, $R^2$, $R^3$ y B tienen las definiciones anteriormente mencionadas incluyendo las substituciones en los grupos alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo o heteroarilo en $R^2$, $R^3$. Las substituciones de los grupos arilo o heteroarilo en $R^1$ se definieron anteriormente para $R^7$.

6.
7

Los compuestos más preferidos son los compuestos de la fórmula general I, más preferentemente fórmula II, en donde B es N o O, siendo el más preferido B es N. $R^2$ y/o $R^3$ son preferentemente alquilo(1-8C), más preferentemente alquilo(1-4C) e Y es preferentemente N.

Los compuestos particularmente preferidos de acuerdo a la invención son aquellos en donde $R^3$ es isopropilo o tert-butilo, siendo tert-butilo el más preferido.

Quedan excluidos de la invención los compuestos 5-amino-4-fenil-2-etoxicarbonilmetiltio-tieno[2,3-*d*]pirimidina-6-carboxilato de etilo, 5-amino-4-fenil-2-metiltio-tieno[2,3-*d*]pirimidina-6-carboxilato de metilo, 5-amino-4-fenil-2-metiltio-tieno[2,3-*d*]pirimidina-6-carboxilato de etilo, 6-acetil-5-amino-4-fenil-2-(2-oxopropiltio)-tieno[2,3-*d*]pirimidina, 5-amino-6-benzoil-4-fenil-2-fenilcarbonilmetiltio-tieno[2,3-*d*]pirimidina o 5-amino-6-(4-clorobenzoil)-4-fenil-2-[(4-clorofenil)carbonilmetiltio]-tieno[2,3-*d*]pirimidina.

El desmentido se relaciona con las descripciones en Phosph. Sulf. Sil. Rel. Chem: 60, 223-231, 1991; J. Chem. Res., Synop. (6):290-291, 1998 y Sulfur Lett. 9:101-108, 1989.

El término alquilo(1-8C) como se usa en las definiciones de las fórmulas I y II quiere decir un grupo alquilo ramificado o no ramificado que tiene 1-8 átomos de carbono, por ejemplo metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, sec-butilo, tert-butilo, hexilo y octilo. Se prefieren los grupos alquilo (1-6C), siendo alquilo(1-4C) el más preferido.

El término alquenilo(2-8C) quiere decir un grupo alquenilo ramificado o no ramificado que tiene 2-8 átomos de carbono, como por ejemplo etenilo, 2-butenilo, etc.

El término alquinilo(2-8C) quiere decir un grupo alquinilo ramificado o no ramificado que tiene 2-8 átomos de carbono, como por ejemplo etinilo y propinilo.

El término cicloalquilo(3-8C) quiere decir un grupo cicloalquilo que tiene 3-8 átomos de carbono, siendo ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo o ciclo-octilo.

El término heterocicloalquilo(2-7C) quiere decir un grupo heterocicloalquilo que tiene 3-8 átomos de carbono, preferentemente 3-5 átomos de carbono, e incluyendo al menos un heteroátomo seleccionado de N, O o S. Se prefieren N u O. Los más preferidos son piperidina, morfolina y pirrolidina.

El término alcoxi(1-8C) quiere decir un grupo alcoxi que tiene 1-8 átomos de carbono, la parte de alquilo tiene el mismo significado como se definió anteriormente. Se prefieren los grupos alcoxi(1-6C), siendo alcoxi(1-3C) el más preferido.

El término alcoxicarbonilo(1-8C) quiere decir un grupo alcoxicarbonilo, del cual el grupo alquilo contiene 1-8 átomos de carbono y tiene el mismo significado como se definió anteriormente.

El término (di)alquilamino(1-8C) quiere decir un grupo (di)alquilamino con 1-8 átomos de carbono, la parte de alquilo tiene el mismo significado como se definió anteriormente.

El término (di)arilamino(6-14C) quiere decir un grupo (di)arilamino que tiene 6-14 átomos de carbono, la parte de arilo tiene el mismo significado como se definió anteriormente.

El término alquiltio(1-8C) quiere decir un grupo alquiltio que tiene 1-8 átomos de carbono, la parte de alquilo tiene el mismo significado como se definió anteriormente.

El término arilo(6-14C) quiere decir un grupo de hidrocarburo aromático que tiene 6-14 átomos de carbono, como por ejemplo fenilo, naftilo, tetrahidronaftilo, indenilo, antracilo, los cuales pueden substituirse opcionalmente con uno o más substitutos tales como –pero no limitados a-- hidroxi, halógeno, nitro, trifluorometilo, ciano, alquilcarbonilamino(1-8C), alquilaminocarbonilo(1-8C) o (di)alquilamino(1-8C), las partes de alquilo tienen el mismo significado como se definió anteriormente. El grupo hidrocarburo aromático preferido es fenilo.

El termino ariloxicarbonilo(6-14C) quiere decir un grupo ariloxicarbonilo, del cual el grupo arilo contiene 6-14 átomos de carbono y tiene el mismo significado como se definió anteriormente.

El término arilo(6-14C)alquilo(1-8C) significa un grupo arilalquilo que tiene 7-22 átomos de carbono, en donde el grupo alquilo es un grupo alquilo(1-8C) y el grupo arilo es un arilo(6-14C) como se definió anteriormente. Los grupos fenil(1-8C)alquilo son grupos arilalquilo preferidos, como por ejemplo bencilo.

El término heteroarilo(4-13C) quiere decir un grupo aromático substituido o no substituido que tiene 3-13 átomos de carbono, preferentemente 4-9, incluyendo al menos un heteroátomo seleccionado desde N, O y/o S, como imidazolilo, tienilo, benztienilo, quinolilo, tetrahidroquinolilo, isoquinolilo, tetrahidroisoquinolilo, indolilo, acridinolilo, furilo o piridilo. Los substitutos en el grupo heteroarilo pueden seleccionarse del grupo de substitutos enlistados para el grupo arilo. Los grupo heteroarilo preferidos son tienilo, furilo y piridilo.

El término unido en un anillo de heterocicloalquilo(2-7C) en la definición de $NR^5R^6$, donde $R^5$ y $R^6$ junto con el átomo de nitrógeno al cual se enlazan son un anillo, quiere decir un

anillo que contiene el átomo de nitrógeno y que además tiene a lo más 2-7 átomos de carbono, y que puede contener enlaces saturados o uno o más heteroátomos seleccionados desde N, O y/o S. Algunos ejemplos de tales anillo son azetidina, pirrolidina, piperidina, piperazina, morfolina y tiomorfolina.

El término halógeno quiere decir flúor, cloro, bromo o yodo.

El término heterocicloalquilo(2-7C)alcoxi(1-8C) quiere decir un grupo heterocicloalquilo que contiene 3-8 átomos de carbono como se definió anteriormente, adheridos a un grupo alcoxi(1-8C), la parte de alcoxi tiene el significado como se definió anteriormente.

El término cicloalquilo(3-8C)alcoxi(1-8C) quiere decir un grupo cicloalquilo que contiene 3-8 átomos de carbono como se definió anteriormente, adheridos a un alcoxi(1-8C), la parte de alcoxi tiene el significado como se definió anteriormente.

El término arilo(6-14C)alcoxi(1-8C) quiere decir un grupo arilo que contiene 6-14 átomos de carbono como se definió anteriormente, adheridos a un grupo alcoxi(1-8C), la parte de alcoxi tiene el significado como se definió anteriormente. Los grupos heteroarilalcoxi(4-13C) son análogos de los grupos arilalcoxi(6-14C), incluyendo al menos un heteroátomo seleccionado de N, O y S.

El término alquilcarbonilo(1-8C) quiere decir un grupo alquilcarbonilo, cuyo grupo alquilo contiene 1-8 átomos de carbono y tiene el mismo significado como se definió anteriormente.

El término arilcarbonilo(6-14C) quiere decir un grupo arilcarbonilo, cuyo grupo arilo contiene 6-14 átomos de carbono y tiene el mismo significado como se definió anteriormente.

El término alquilcarboniloxi(1-8C) significa un grupo alquilcarboniloxi, cuyo grupo alquilo contiene 1-8 átomos de carbono y tiene el mismo significado como se definió anteriormente.

El término arilcarboniloxi(6-14C) quiere decir un grupo arilcarboniloxi, del cual el grupo arilo contiene 6-14 átomos de carbono y tiene el mismo significado como se definió anteriormente.

El término alquilaminocarbonilo(1-8C) quiere decir un grupo alquilaminocarbonilo, del cual el grupo alquilo contiene 1-8 átomos de carbono y tiene el mismo significado como se definió anteriormente.

El término arilaminocarbonilo(6-14C) quiere decir un grupo arilaminocarbonilo, cuyo grupo arilo contiene 6-14C átomos de carbono y tiene el mismo significado como se definió anteriormente.

El término alquilcarbonilamino(1-8C) quiere decir un grupo alquilcarbonilamino, cuyo grupo alquilo contiene 1-8 átomos de carbono y tiene el mismo significado como se definió anteriormente.

El término arilcarbonilamino(6-14C) quiere decir un grupo arilcarbonilamino, cuyo grupo arilo contiene 6-14 átomos de carbono y tiene el mismo significado como se definió anteriormente.

El término heterocicloalquiloxi(2-7C) quiere decir un grupo heterocicloalquilo que contiene 3-8 átomos de carbono como se definió anteriormente, adheridos a un átomo de oxígeno.

El término cicloalquiloxi(3-8C) quiere decir un grupo cicloalquilo que contiene 3-8 átomos de carbono como se definió anteriormente, adheridos a un átomo de oxígeno.

El término ariloxi(6-14C) quiere decir un grupo arilo que contiene 6-14 átomos de carbono como se definió anteriormente, adheridos a un átomo de oxígeno. Los grupos heteroariloxi(4-13C) son análogos de los grupos ariloxi(6-14C), que incluyen al menos un heteroátomo seleccionado de N, O y S.

Se demostró que los compuestos de la fórmula anteriormente mencionada I son capaces de unirse al receptor de LH y demostrar actividad de LH agonística.

La invención reside además en una composición farmacéutica que comprende un compuesto de derivado heteroaromático bicíclico o sales de él que tiene la fórmula general I.

Las composiciones farmacéuticas que comprenden 5-amino-4-fenil-2-etoxicarbonilmetiltio-tieno[2,3-*d*]pirimidina-6-carboxilato de etilo, 5-amino-4-fenil-2-metiltio-tieno[2,3-*d*]pirimidina-6-carboxilato de metilo o 5-amino-4-fenil-2-metiltio-tieno[2,3-*d*]pirimidina-6-carboxilato de etilo están dentro del ámbito de la presente invención. Así, los compuestos de acuerdo a la invención pueden usarse en terapia. Un aspecto adicional de la invención reside en el uso de un compuesto heteroaromático bicíclico que tiene la fórmula general I para la fabricación de un medicamento para el control de la fertilidad. Preferentemente los presentes compuestos se usan para activar el receptor de LH.

Los compuestos de derivado heteroaromático bicíclico de esta invención pueden poseer uno o más átomos de carbono de quiral. Los compuestos pueden por lo tanto obtenerse como compuestos quiralmente puros o como una mezcla de diaesterómeros y/o enantiómeros. Los métodos para obtener compuestos quiralmente puros son bastante conocidos en el arte, por ejemplo cristalización o cromatografía.

Para el uso terapéutico, las sales de los compuestos de la fórmula I son aquellos en donde el contraión es farmacéuticamente aceptable. Sin embargo, las sales de adición de ácido de bases según la fórmula I pueden encontrar uso también, por ejemplo, en la preparación o purificación de un compuesto farmacéuticamente aceptable. Todas las sales, sean o no farmacéuticamente aceptables, se incluyen dentro del ámbito de la presente invención.

Algunos ejemplos de sales para adición de ácido incluyen las derivadas de ácidos minerales como por ejemplo ácido hidroclórico, ácido fosfórico, ácido sulfúrico, preferentemente ácido hidroclórico, y ácidos orgánicos como ácido cítrico, ácido tartárico, ácido acético, ácido láctico, ácido maleico, ácido malónico, ácido fumárico, ácido glicólico, ácido succínico, y similares.

Algunas vías de administración para los compuestos de la fórmula I o sales farmacéuticamente aceptables de él, también referido aquí como el ingrediente activo son las inyecciones intramusculares, inyecciones subcutáneas, inyecciones intravenosas o inyecciones intraperitoneales, administración oral e intranasal. Preferentemente, los compuestos se pueden administrar de manera oral. La dosis exacta y régimen de administración del ingrediente activo, o una composición farmacéuticamente aceptable de él, dependerá necesariamente del efecto terapéutico a lograr (tratamiento de la infertilidad; anticoncepción), y puede variar con el compuesto en particular, la vía de administración, y la edad y condición del sujeto al cual se le administrará el medicamento.

En general, la administración parenteral requiere dosis inferiores que otros métodos de administración que dependen más de la absorción. Sin embargo, un dosis para el ser humano contiene preferentemente 0,0001-25 mg por kg de peso corporal. La dosis deseada se puede presentar como una dosis o como múltiples sub-dosis administradas a intervalos adecuados durante el día, o, en el caso de receptores mujeres, como dosis a administrarse a intervalos

diarios apropiados a través del ciclo menstrual. La dosis así como también el régimen de administración pueden diferir entre un receptor femenino y uno masculino.

En el caso de aplicaciones *in vitro* o *ex vivo*, como en las aplicaciones de IVF, los compuestos de las invenciones se usarán en el medio de incubación en una concentración de aproximadamente 0,01-5 μg/ml.

La presente invención se relaciona también con composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto heteroaromático bicíclico de acuerdo a la fórmula I, es decir, incluyendo composiciones farmacéuticas que comprenden 5-amino-4-fenil-2-etoxicarbonilmetiltio-tieno[2,3-*d*]pirimidina-6-carboxilato de etilo, 5-amino-4-fenil-2-metiltio-tieno[2,3-*d*]pirimidina-6-carboxilato de metilo o 5-amino-4-fenil-2-metiltio-tieno[2,3-*d*]pirimidina-6-carboxilato de etilo, 6-acetil-5-amino-4-fenil-2-(2-oxopropiltio)-tieno[2,3-*d*]pirimidina, 5-amino-6-benzoil-4-fenil-2-fenilcarbonilmetiltio-tieno[2,3-*d*]pirimidina o 5-amino-6-(4-clorobenzoil)-4-fenil-2-[(4-clorofenil)carbonilmetiltio]-tieno[2,3-*d*]pirimidina en mezcla con auxiliares farmacéuticamente aceptables, y opcionalmente otros agentes terapéuticos. Los auxiliares deben ser "aceptables" en el sentido de ser compatibles con los otros ingredientes de la composición y no perjudiciales para los receptores de ella.

Las composiciones farmacéuticas incluyen aquellas apropiadas para la administración oral, rectal, nasal, tópica (incluyendo transdérmica, bucal y sub-lingual), vaginal o parenteral (incluyendo sub-cutánea, intramuscular, intravenosa e intradérmica). Las composiciones pueden prepararse a través de cualquier método conocido en el arte de la farmacia, por ejemplo, usando métodos tales como los descritos en Gennaro y otros, Remington's Pharmaceutical Sciences (18ª ed. Mack Publishing company, 1990, véase especialmente Parte 8: *Preparaciones Farmacéuticas y su Fabricación*).

Tales métodos incluyen el paso de llevar a asociación el ingrediente activo con cualquier gente auxiliar. El agente(s) auxiliar, también llamados ingredientes accesorios, incluyen los convencionales en el arte (Gennaro, *supra*), como por ejemplo rellenos, aglomerantes, diluyentes, desintegradores, lubricantes, colorantes, agentes saborizantes y agentes humectantes.

Las composiciones farmacéuticas adecuadas para la administración oral se pueden presentar como unidades de dosis discretas tales como píldoras, tabletas o cápsulas, o como

un polvo o gránulos, o como una solución o suspensión. El ingrediente activo puede presentarse también como un bolo o pasta. Las composiciones pueden además procesarse a un supositorio o enema para la administración rectal.

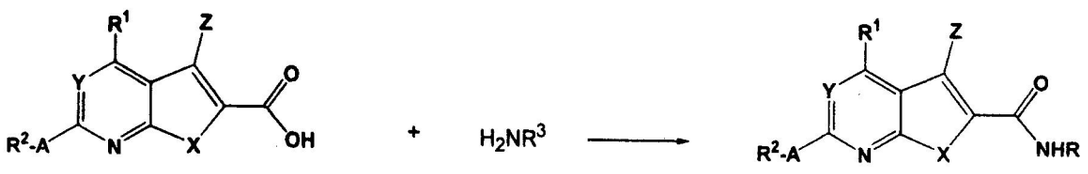
Para la administración parenteral, las composiciones adecuadas incluyen la inyección estéril acuosa y no acuosa. Las composiciones pueden presentarse en envases unidad-dosis o multi-dosis, por ejemplo frascos y ampollas selladas, y pueden almacenarse en una condición congelada-seca (liofilizada) que requiere sólo la adición de un carrier líquido estéril, por ejemplo, agua antes del uso.

Las composiciones, o formulaciones, adecuadas para la administración por inhalación nasal incluye polvos o vapores que pueden generarse por medio de aerosoles presurizados de dosis medidas, nebulizadores o insufladores.

Los compuestos de derivado heteroaromático cíclico de la invención pueden administrarse también en la forma de dispositivos farmacéuticos implantables, que consisten en un núcleo de material activo, encerrado mediante un membrana reguladora de la velocidad de liberación. Tales implantes se aplicarán de manera sub-cutánea o local, y liberarán el ingrediente activo a una velocidad aproximadamente constante durante periodos de tiempo relativamente largos, por ejemplo desde semanas a años. Los métodos para la preparación de dispositivos farmacéuticos implantables como tales se conocen en el arte, por ejemplo como lo describe la Patente Europea 0.303.306 (AKZO N.V.).

De esta manera, los compuestos de acuerdo a la presente invención pueden usarse para los mismos propósitos clínicos como el LH nativo, con la ventaja que ellos muestran propiedades de estabilidad alterados y se pueden administrar de diferente manera.

Los compuestos de la presente invención en donde B=NH, representados por la fórmula (I-a) pueden prepararse generalmente siguiendo la condensación conocida en el arte de un ácido de fórmula (III) con una amina de fórmula (IV).




(III) (IV) (I-a)

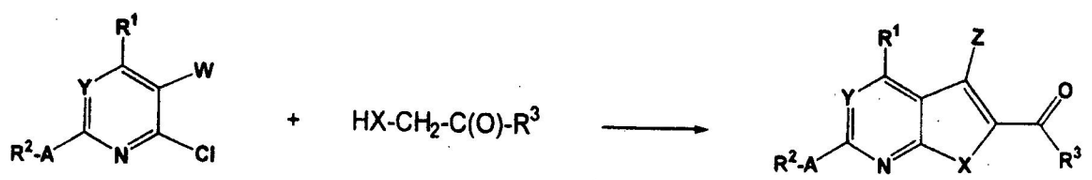
La reacción anterior se conduce típicamente a temperatura ambiente en un solvente apropiado, por ejemplo un solvente aprótico tal como *N,N*-dimetilformamida o diclorometano, usando un reactivo de empalme como por ejemplo tetrafluoroborato de *O*-(benzotriazol-1-il)-*N,N,N',N'*-tetrametiluronio (TBTU) o hexafluorofosfato de bromotripirrolidinofosfonio (PyBrOP) y una base terciaria, por ejemplo *N,N*-diisopropiletilamina.

Similarmente, los compuestos de la fórmula (I) en donde B=O, siendo representados por la fórmula (I-b) se pueden preparar de la misma manera como se describió anteriormente para los compuestos de la fórmula (I-a), empezando desde ácidos con la estructura general (III) y alcoholes de fórmula (V).



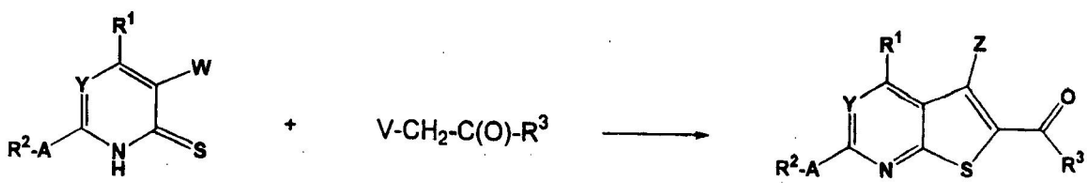

(V) (I-b)

Los compuestos de la fórmula (I) en donde B es un enlace, representado por la fórmula (I-c) pueden prepararse por condensación de cloruros de piridilo (VI) en donde W=CN o C(O)(OEt) con compuestos de estructura general (VII) en solventes apropiados como etanol, metanol o tetrahidrofurano a temperatura elevada (50° C) en presencia de una base, por ejemplo etóxido de sodio, metóxido de sodio, carbonato de potasio o hidróxido de potasio.




(VI) (VII) (I-c)

Alternativamente, los compuestos de fórmula (I-c) en donde X=S, representados por la fórmula (I-d) también se pueden preparar desde tioamidas de estructura (VIII) en donde W es como se definió anteriormente, y los compuestos de fórmula (IX) en donde V=halógeno como por ejemplo bromuro o cloruro, a través del procedimiento anteriormente mencionado.




(VIII) (IX) (I-d)

En la literatura se describen ciclizaciones relacionadas, véase por ejemplo Y.A. Sharanin, A.M. Shestopalov y V.K. Promonenkov, J. Org. Chem. USSR (Traducción en Inglés), 20:1828 1984; Z.H. Khalil y A.A. Geies, Phosph. Sulf. Silic. Relat. Elem. 60:223, 1991.

Un método adecuado para la preparación de ácidos intermedios (III) es la conocida en el arte saponificación mediada por base de etil ésteres de estructura general (X). La saponificación ocurre en presencia de una base como por ejemplo hidróxido de litio, hidróxido de potasio o hidróxido de sodio en una mezcla de dioxano acuoso a temperatura elevada (80° C para reflujo).



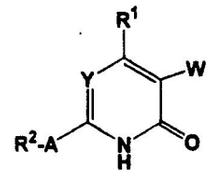

(X) (III)

Los compuestos de fórmula (X) se pueden preparar mediante ciclización de cloruros de piridilo (VI) con $HXCH_2C(O)OEt$ como se describió anteriormente para la síntesis de compuestos (I-c). En determinadas instancias, se puede aislar un producto –no ciclado– intermedio, el cual cicla al momento de un tratamiento repetido con una base. Alternativamente, los compuestos de fórmula (X) en donde X=S también se pueden preparar a través del mismo procedimiento descrito para la síntesis de derivados (I-d), mediante el ciclado de (VIII) con $VCH_2C(O)OEt$ (IX) en donde V es como se definió anteriormente.

En la literatura se pueden encontrar ciclizaciones relacionadas. Por ejemplo, las ciclizaciones de tieno son descritas por A.A. Santilli, D.H. Kim y S.V. Wanser, J. Heterocycl. Chem. 8:445, 1971; S. Kohra, Y. Tominaga y A. Hosomi, J. Heterocycl. Chem. 25:959, 1988; H. Vieweg, U. Krasselt, N. Böhm, J. Prantz y G. Wagner, Pharmazie 45:731, 1990; H. Vieweg y G. Wagner, Pharmazie 46:51, 1991; G. Wagner, H. Vieweg y S. Leitner, Pharmazie 48:558, 1993. Las ciclizaciones de pirrolo son descritas, por ejemplo, por D. H. Kim y A.A. Santilli, J. Heterocycl. Chem. 6:819, 1969.

Los compuestos de la fórmula (VI) en donde W es como se definió anteriormente, pueden sintetizarse siguiendo los procedimientos de la literatura como se describe por ejemplo mediante A.A. Santilli, D.H. Kim y S.V. Wanser, J. Heterocycl. Chem. 8:445, 1971. En un experimento típico, se trata una amida de fórmula estructural (XI) con $POCl_3$ a temperatura

elevada (80° C para reflujo). La adición de un solvente apropiado, por ejemplo dioxano, y/o la adición de ya sea $PCl_5$ o *N,N*-dimetilamino a la mezcla de reacción puede dar como resultado tiempos de reacción más breves y mayores producciones de cloruros (VI).

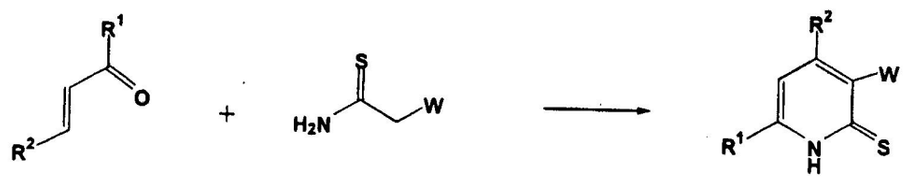


(XI)

En otro enfoque, las amidas (XI) pueden tratarse a temperatura elevada (preferentemente reflujo) con $SOCl_2$ para dar compuestos de fórmula (VI), como lo describieron en la literatura D.H. Kim y A.A. Santilli, J. Heterocycl. Chem. 6:819, 1969.

Los compuestos de fórmula (VIII) en donde W es como se definió anteriormente pueden prepararse mediante tratamiento de derivados (XI) con un agente de sulfurización, por ejemplo $P_2S_5$ o Reactivo de Lawesson en un solvente apropiado como por ejemplo piridina a temperatura elevada (preferentemente reflujo), véase Z. H. Khalil, Phosph. Sulf. Silic. Relat. Elem. 60:223, 1991.

Además, los compuestos de fórmula general (VIII) en donde Y=CH y A es un enlace, representados por la fórmula (VIII-a) pueden sintetizarse por ciclización de acetonas $\alpha,\beta$-insaturadas de fórmula (XII) y tioacetamida (XIII).

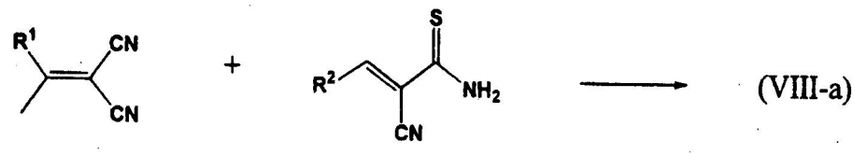


(XII) (XIII) (VIII-a)

En un experimento típico, los compuestos (XII) y (XIII) se reaccionan en un solvente como por ejemplo etanol, metanol o tetrahidrofurano a temperatura elevada (preferentemente reflujo) en presencia de una base, por ejemplo piperidina, trietilamina, metóxido de sodio o etóxido de sodio. En la literatura pueden encontrarse ciclizaciones relacionadas: H. Vieweg, V. Hanfeld, S. Leitner y G. Wagner, Pharmazie 44:639, 1989; H. Vieweg y G. Wagner, Pharmazie 46:51, 1991.

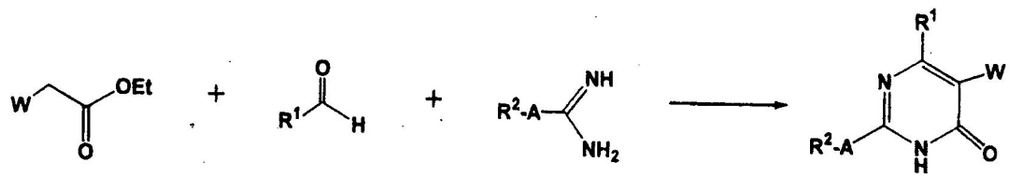
16
17

Alternativamente, los compuestos de fórmula (VIII-a, W=CN) pueden sintetizarse comenzando desde dinitrilo α,β-insaturados de estructura general (XIV) y tioacetamidas (XV) como lo describió G. A. H. Elgemeie, Heterociclos 31:123, 1990.



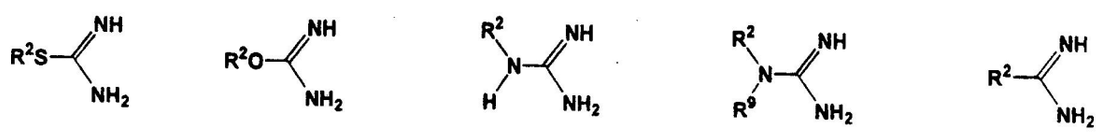
(XIV) (XV) (VIII-a)

Los compuestos de (XI) en donde Y=N, representados por la fórmula (XI-a) pueden prepararse a través de varios enfoques basados en la literatura.



(XVI) (XVII) (XVIIIa-e) (XI-a)

Por ejemplo, los derivados de fórmula (XI-a) en donde $R^1$= arilo(6-14C) o heteroarilo(4-13C) pueden sintetizarse por condensación de etil ésteres (XVI), en donde W es como se definió anteriormente, con aldehídos (XVII) y compuestos (XVIII), los cuales pueden ser isotioúrea (XVIII-a), isoúrea (XVIII-b), guanidinas mono-substituidas (XVII-c), guanidinas di-substituidas (XVIII-d) o amidinas (XVIII-e).

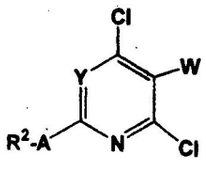


(XVIII-a) (XVIII-b) (XVIII-c) (XVIII-d) (XVIII-e)

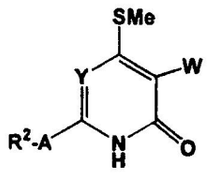
En un experimento típico, los componentes (XVI), (XVII) y (XVIIIa-e) se suspenden en un solvente apropiado, por ejemplo etanol, metanol, *N,N*-dimetilformamida, *N*-metilpirrolidinona, tetrahidrofurano o piridina y se añade una base como por ejemplo carbonato de potasio, acetato de sodio, metóxido de sodio o etóxido de sodio. La reacción ocurre a temperatura elevada (70° C para reflujo). Después del filtrado, los residuos se llevan en agua y se acidifican (pH 2) después de lo cual precipitan productos (XI-a) (S. Kambe, K. Saito y H. Kishi, Synthesis 287 (1979); A. M. Abd-Elfattah, S. M. Hussain y A. M. El.Reedy, tetrahedron 39, 3197 (1983); S. M. Hussain, A. A. El-Barbary y S. A. Mansour, J. Heterocycl. Chem. 22, 169 (1985)). En el caso de W=C(O)OEt, ocurre aromatización en la adición de un oxidante, como por ejemplo DDQ u

oxígeno. También, se pueden realizar ciclizaciones relacionadas sobre un soporte sólido tal como resina Merrifield usando un aglomerante apropiado, véase por ejemplo A. L. Mrzinzik y E. R. Felder, J. Org. Chem. 63, 723 (1998); T. Masquelin, D. Sprenger, R. Baer, F. Gerber e Y. Mercadal, Helv. Chim. Acta 81, 646 (1998).

Alternativamente, los derivados de fórmula (XI-a) en donde $R^1$ no es arilo(6-14C) o heteroarilo(4-13C), se pueden preparar mediante substitución de Cl en derivados de fórmula (VI-a) o substitución de 4-SMe en compuestos de fórmula (XI-b).



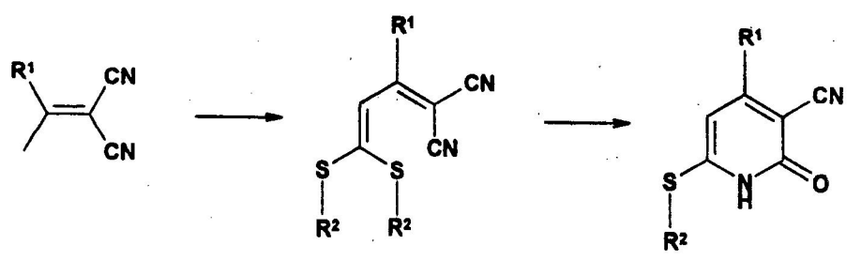

(VI-a)




(XI-b)

En la literatura pueden encontrarse reacciones por substitución relacionadas, por ejemplo S. Kohra, Y. Tominaga y A. Hosomi, J. Heterocycl. Chem. 25:959, 1988; A.A. Santilli, D. H. Kim y S. V. Wanser, J. Heterocycl. Chem. 8:445, 1971; J. Clark, M. S. Shannet, D. Korakas y G. Varvounis, J. Heterocycl. Chem. 30:1065, 1993; S. Tumkevicius, liebigs Ann. Org. Bioorg. Chem. 9:1703, 1995.

Las piridinas de fórmula general (XI) en donde Y=CH, A=S y W=CN, representadas por la fórmula (XX) son accesibles mediante alquilación secuencial de dinitrilos α,β-insaturados de estructura general (XIV) con disulfuro de carbono y yoduro de alquilo $R^2$-I para producir compuestos de fórmula general (XIX), como los describió P. Milart, tetrahedron 54:15643-15656, 1998. La ciclización de compuestos de fórmula (XIX) bajo condiciones ácidas como lo describió K. Peseke, Z. Chem. 29:442-443 (1989) produce piridinas de fórmula general (XX).




(XIV) (XIX) (XX)

Los métodos para determinar la aglomeración de receptores así como también ensayos *in vitro* e *in vivo* para determinar actividad biológica de gonadotropinas son bastante conocidos.

19

En general, el receptor expresado hace contacto con el compuesto a probar y se mide el aglomeración, estimulación o inhibición de una respuesta funcional.

La medición de ADN aislado de una respuesta funcional que codifica el gen receptor de LH, preferentemente el receptor humano, se expresa en células huéspedes apropiadas. Tal célula podría ser una célula de Ovario de Hamster Chino, pero otras células también pueden ser adecuadas. Preferentemente, las células son de origen mamífero (Jia y otros, Mol. Endocrin., 5:759-776, 1991).

Los métodos para construir LH recombinante que expresa líneas celulares son bastante conocidos en el arte (Sambrook y otros, Clonación Molecular; Manual de Laboratorio, Cold Spring Harbor Laboratory Press, Cold Spring Harbor, última edición). La expresión de receptor se logra mediante la expresión del ADN que codifica la proteína deseada. Las técnicas para una mutagénesis dirigida en el sitio, ligación de secuencias adicionales, PCR, y construcción de sistemas de expresión adecuados son todos, por ahora, muy conocidos en el arte. Se pueden construir porciones de o todo el ADN que codifica la proteína deseada de manera sintética usando técnicas de fase sólida estándar, preferentemente para incluir sitios de restricción para facilidad de ligación. Pueden proveerse elementos de control para la transcripción y traslado de la secuencia de codificación incluida a las secuencias de codificación de ADN. Como bien se sabe, los sistemas de expresión se encuentran ahora disponibles con una amplia variedad de huéspedes, incluyendo huéspedes procarióticos tales como bacterias y huéspedes eucarióticos tales como levadura, células de plantas, células de insectos, células de mamíferos, células de aves y similares.

Las células que expresan el receptor se ponen posteriormente en contacto con el compuesto de prueba para observar la aglomeración, estimulación o inhibición de una respuesta funcional.

Alternativamente, las membranas de células aisladas que contienen el receptor expresado puede usarse para medir la aglomeración de compuestos.

Para la medición del aglomeramiento, se pueden usar compuestos rotulados de manera radioactiva o fluorescente.. Como referencia, se puede usar LH recombinante humano de compuesto. En la alternativa, puede realizarse también ensayos de aglomeración de competencia.

19
20

Otro ensayo involucra explorar en busca de compuestos agonistas receptores de LH determinando la estimulación de receptores acumulación de cAMP mediado por receptores. De esta manera, tal método involucra la expresión del receptor en la superficie de la célula de una célula huésped y exposición de la célula al compuesto de prueba. Posteriormente se mide la cantidad de cAMP. El nivel de cAMP se reducirá o aumentará, dependiendo del efecto inhibitorio o estimulante del compuesto de prueba al momento de unirse al receptor.

Aparte de la medición directa de por ejemplo niveles de cAMP en la célula expuesta, se pueden usar las líneas de célula que además de la transfección con ADN codificador de recepto son también transfectadas con un segundo ADN que codifica un gen informador cuya expresión responde al nivel de cAMP. Tales genes informadores podrían ser inducibles por cAMP o podrían construirse de manera tal que se conectan a elementos sensibles a cAMP. En general, la expresión del gen informador puede controlarse a través de cualquier elemento de respuesta que reacciona a niveles cambiantes de cAMP. Algunos genes informadores apropiados con por ejemplo LacZ, fosfatasa alcalina, luciferasa de luciérnaga y proteína de fluorescencia verde. Los principios de tales ensayos de transactivación son bastante conocidos en el arte y son descritos por ejemplo en Stratowa, Ch, Himmler, A y Czernilofsky, A. P. (1995) Curr. Opin. Biotechnol. 6:574.

Para seleccionar compuestos activos, la prueba en $10^{-5}$ M debe dar como resultado una actividad de más del 20% de la actividad máxima cuando se usa LH como referencia. Otro criterio podría ser el valor de $EC_{50}$ el cual debe ser < $10^{-5}$ M, preferentemente < $10^{-7}$ M.

El especialista reconocerá que los valores de $EC_{50}$ deseables dependen del compuesto probado. Por ejemplo, un compuesto con un $EC_{50}$ que es menos de $10^{-5}$ M se considera generalmente una candidato para selección de drogas. Preferentemente, este valor es menor que $10^{-7}$ M. Sin embargo, un compuesto que tiene un $EC_{50}$ mayor, pero que es selectivo para el receptor en particular, puede ser un candidato aún mejor.

La exploración en busca de compuestos agonísticos receptores de LH puede realizarse también usando un bioensayo celular de ratón Leydig (Van Damme, M., Robersen, D. y Diczfalusy, E. (1974). Acta Endocrinol. 77:655-671 Mannaerts, B., Kloosterboer, H. y Schuurs, A. (1987). Neuroendocrinología de la reproducción. R. Roland y otros Eds., Elsevier Sience

Publishers B. V. 49-58). En este ensayo, la estimulación de la producción de testosterona mediada por el receptor de LH puede medirse en células Leydig aisladas de ratones machos.

Para medir actividad *in vivo* de compuestos agonísticos receptores de LH, se puede estudiar la inducción de ovulación en ratones maduros. En este ensayo, se pueden preparar ratones hembra con FSH urinario y aproximadamente 48 horas después tratarse con un compuesto agonístico de LH. Los animales son sacrificados después del tratamiento agonista de LH pudiéndose estimar microscópicamente el número de huevos en el oviducto.

Los compuestos de la presente invención pueden aplicarse clínicamente en aquellos regímenes donde ahora se usa LH o hCG. Estos incluyen substitución de LH entre sujetos con hipogonadismo hipogonadal ya sean masculinos o femeninos, administración de medio ciclo para inducir la ovulación (inducción de ovulación (OI) o hiperestimulación controlada (COH) o estimulación del cuerpo lúteo.

Los siguientes ejemplos son ilustrativos para la invención y de ninguna manera deben interpretarse como limitantes del ámbito de la invención.

## EJEMPLOS

**Ejemplo 1**

5-amino-4-(3-metoxifenil)-2-metiltio-tieno[2,3-*d*]pirimidina-6-carboxilato de etilo

(a). 5-ciano-4-(3-metoxifenil)-2-metiltio-6-oxopirimidina

Se agitó una mezcla de sulfato de S-metilisotiourea (139 mg), 3-metoxibenzaldehído (243 µl), cianoacetato de etilo (112 µl) y carbonato de potasio (145 mg) en etanol abs. (2 ml) a 60° C por 5 horas. La mezcla de reacción se enfrió a 0° C en un baño de hielo, filtró y el residuo se calentó en agua hasta que se obtuvo una solución transparente. La solución se acidificó con 2N HCl a pH de 2 y se enfrió a 0° C en una baño de hielo. Los cristales resultantes se filtraron y secaron en vacío.

Producción: 186 mg.

MS-ESI: $[M+H]^+$=274,2.

TLC: Rf= 0,50, gel de sílice, diclorometano/metanol=9/1 v/v.

(a). 6-cloro-5-ciano-4-(3-metoxifenil)-2-metiltiopirimidina

Se añadió $POCl_3$ (0,75 ml) a una solución agitada de 5-ciano-4-(3-metoxifenil)-2-metiltio-6-oxopirimidina (305 mg) en dioxano seco (1 ml). Después de 3 horas a 80° C, la mezcla se

21
22

enfrió a 0º C en baño de hielo y se añadió lentamente hielo molido. Después del término de la reacción exotérmica, se añadió agua (3 ml), los sólidos se filtraron y se secaron en vacío.

Producción: 244 mg.

MS-ESI: $[M+H]^+$= 292,2.

TLC: Rf= 0,86, gel de sílice, diclorometano.

(c). 5-amino-4-(3-metoxifenil)-2-metiltio-tieno[2,3-*d*]pirimidina-6-carboxilato

Se añadió etóxido de sodio (1,4N, 957 µl) a una solución agitada de 2-mercaptoacetato de etilo 92 µl) y 6-cloro-5-ciano-4-(3-metoxifenil)-2-metiltiopirimidina (244 mg) en etanol seco (4 ml). Después de 3 horas a 50º C, la mezcla se enfrió a 0º C en un baño de hielo, se diluyó con agua (5 ml) y se recolectaron los sólidos mediante filtrado y se secaron en vacío.

Producción: 260 mg.

MS-ESI: $[M+H]^+$= 376,2.

TLC: Rf= 0,44, gel de sílice, diclorometano.

**Ejemplo 2**

5-amino-2-etiltio-4-fenil-tieno[2,3-*d*]pirimidina-6-carboxilato de etilo

La ciclización de S-etilisotiourea.HBr (185 mg), benzaldehído (203 µl) y cianoacetato de etilo (117 µl), tratamiento del producto con $POCl_3$ y posterior reacción con 2-mercaptoacetato de etilo se realizaron de acuerdo a los métodos descritos en el ejemplo 1.

Producción: 49 mg.

MS-ESI: $[M+H]^+$= 360,2.

TLC: Rf= 0,46, gel de sílice, diclorometano.

**Ejemplo 3**

5-amino-2-*n*-pentiltio-4-fenil-tieno[2,3-*d*]pirimidina-6-carboxilato de etilo

La ciclización de S-*n*-pentilisotiourea (146 mg), benzaldehído (203 µl) y cianoacetato de etilo (112 µl), tratamiento del producto con $POCl_3$ y posterior reacción con 2-mercaptoacetato de etilo se realizaron de acuerdo a los métodos descritos en el ejemplo 1.

Producción: 45 mg.

MS-ESI: $[M+H]^+$= 402,2.

TLC: Rf= 0,57, gel de sílice, diclorometano.

22
23

**Ejemplo 4**

5-amino-2-*n*-pentiltio-4-(3-tienil)-tieno[2,3-*d*]pirimidina-6-carboxilato de etilo

La ciclización de *S*-*n*-pentilisotiourea (146 mg), tiofeno-3-carboxaldehído (183 µl) y cianoacetato de etilo (112 µl), tratamiento del producto con $POCl_3$ y posterior reacción con 2-mercaptoacetato de etilo se realizaron de acuerdo a los métodos descritos en el ejemplo 1.

Producción: 4 mg.

MS-ESI: $[M+H]^+$= 408,2.

TLC: Rf= 0,65, gel de sílice, diclorometano.

**Ejemplo 5**

5-amino-4-(3-furil)-2-*n*-pentiltio-tieno[2,3-*d*]pirimidina-6-carboxilato de etilo

La ciclización de *S*-*n*-pentilisotiourea (146 mg), 3-furaldehído (129 µl) y cianoacetato de etilo (112 µl), tratamiento del producto con $POCl_3$ y posterior reacción con 2-mercaptoacetato de etilo se realizaron de acuerdo a los métodos descritos en el ejemplo 1.

Producción: 18 mg.

MS-ESI: $[M+H]^+$= 392,2.

TLC: $R_f$= 0,60, gel de sílice, diclorometano.

**Ejemplo 6**

5-amino-2-benciltio-4-fenil-tieno[2,3-*d*]pirimidina-6-carboxilato de etilo

La ciclización de *S*-bencilisotiourea (203 mg), benzaldehído (203 µl) y cianoacetato de etilo (112 µl), tratamiento del producto con $POCl_3$ y posterior reacción con 2-mercaptoacetato de etilo se realizaron de acuerdo a los métodos descritos en el ejemplo 1.

Producción: 114 mg.

MS-ESI: $[M+H]^+$= 422,0.

TLC: $R_f$= 0,70, gel de sílice, diclorometano.

**Ejemplo 7**

5-amino-2-benciltio-4-(3-tienil)-tieno[2,3-*d*]pirimidina-6-carboxilato de etilo

La ciclización de *S*-bencilisotiourea (203 mg), tiofeno-3-carboxaldehído (183 µl) y cianoacetato de etilo (112 µl), tratamiento del producto con $POCl_3$ y posterior reacción con 2-mercaptoacetato de etilo se realizaron de acuerdo a los métodos descritos en el ejemplo 1.

Producción: 34 mg.

23
24

MS-ESI: $[M+H]^+$= 428,3.

TLC: $R_f$= 0,65, gel de sílice, diclorometano.

**Ejemplo 8**

5-amino-2-benciltio-4-(3-furil)-tieno[2,3-*d*]pirimidina-6-carboxilato de etilo

La ciclización de *S*-bencilisotiourea (203 mg), 3-furaldehído (129 µl) y cianoacetato de etilo (112 µl), tratamiento del producto con $POCl_3$ y posterior reacción con 2-mercaptoacetato de etilo se realizaron de acuerdo a los métodos descritos en el ejemplo 1.

Producción: 38 mg.

MS-ESI: $[M+H]^+$= 412,2.

TLC: $R_f$= 0,60, gel de sílice, diclorometano.

**Ejemplo 9**

5-amino-2-benciltio-4-(3-metoxifenil)-tieno[2,3-*d*]pirimidina-6-carboxilato de etilo

La ciclización de *S*-bencilisotiourea (203 mg), 3-metoxibenzaldehído (243 µl) y cianoacetato de etilo (112 µl), tratamiento del producto con $POCl_3$ y posterior reacción con 2-mercaptoacetato de etilo se realizaron de acuerdo a los métodos descritos en el ejemplo 1.

Producción: 31 mg.

MS-ESI: $[M+H]^+$= 452,2.

TLC: $R_f$= 0,52, gel de sílice, diclorometano.

**Ejemplo 10**

5-amino-2-(4-clorobenciltio)-4-fenil-tieno[2,3-*d*]pirimidina-6-carboxilato de etilo

La ciclización de *S*-*p*-clorobencilisotiourea (237 mg), benzaldehído (203 µl) y cianoacetato de etilo (117 µl), tratamiento del producto con $POCl_3$ y posterior reacción con 2-mercaptoacetato de etilo se realizaron de acuerdo a los métodos descritos en el ejemplo 1.

Producción: 34 mg.

MS-ESI: $[M+H]^+$= 456,2.

TLC: $R_f$= 0,74, gel de sílice, diclorometano.

**Ejemplo 11**

5-amino-2-etoxicarbonilmetiltio-4-(3-metoxifenil)-tieno[2,3-*d*]pirimidina-6-carboxilato de etilo

La ciclización de sulfato de *S*-metilisotiourea (139 mg), 3-metoxibenzaldehído (243 µl) y cianoacetato de etilo (112 µl), tratamiento del producto con $POCl_3$ y posterior reacción con 2-mercaptoacetato de etilo se realizaron de acuerdo a los métodos descritos en el ejemplo 1.

Producción: 37 mg.

MS-ESI: $[M+H]^+$= 448,2.

TLC: $R_f$= 0,12, gel de sílice, diclorometano.

**Ejemplo 12**

5-amino-2-metiltio-4-(3-tienil)-tieno[2,3-*d*]pirimidina-6-carboxilato de etilo

La ciclización de sulfato de *S*-metilisotiourea (695 mg), tiofeno-3-carboxialdehído (910 µl) y cianoacetato de etilo (580 µl), tratamiento del producto con $POCl_3$ y posterior reacción con 2-mercaptoacetato de etilo se realizaron de acuerdo a los métodos descritos en el ejemplo 1.

Producción: 176 mg.

MS-ESI: $[M+H]^+$= 352,2.

TLC: $R_f$= 0,52, gel de sílice, diclorometano.

**Ejemplo 13**

5-amino-4-(3-furil)-2-metiltio-tieno[2,3-*d*]pirimidina-6-carboxilato de etilo

La ciclización de sulfato de *S*-metilisotiourea (139 mg), 3-furaldehído (129 µl) y cianoacetato de etilo (112 µl), tratamiento del producto con $POCl_3$ y posterior reacción con 2-mercaptoacetato de etilo se realizaron de acuerdo a los métodos descritos en el ejemplo 1.

Producción: 32 mg.

MS-ESI: $[M+H]^+$= 336,2.

TLC: $R_f$= 0,38, gel de sílice, diclorometano.

**Ejemplo 14**

5-amino-4-(2-fluorofenil)-2-metiltio-tieno[2,3-*d*]pirimidina-6-carboxilato de etilo

La ciclización de sulfato de *S*-metilisotiourea (139 mg), 2-fluorobenzaldehído (211 µl) y cianoacetato de etilo (112 µl), tratamiento del producto con $POCl_3$ y posterior reacción con 2-mercaptoacetato de etilo se realizaron de acuerdo a los métodos descritos en el ejemplo 1.

Producción: 91 mg.

MS-ESI: $[M+H]^+$= 364,0.

TLC: $R_f$= 0,51, gel de sílice, diclorometano.

25
26

**Ejemplo 15**

5-amino-4-(3-bromofenil)-2-metiltio-tieno[2,3-*d*]pirimidina-6-carboxilato de etilo

La ciclización de sulfato de *S*-metilisotiourea (139 mg), 3-bromobenzaldehído (233 µl) y cianoacetato de etilo (112 µl), tratamiento del producto con $POCl_3$ y posterior reacción con 2-mercaptoacetato de etilo se realizaron de acuerdo a los métodos descritos en el ejemplo 1.

Producción: 170 mg.

MS-ESI: $[M+H]^+$= 426,2.

TLC: $R_f$= 0,70, gel de sílice, diclorometano.

**Ejemplo 16**

5-amino-2-metiltio-4-(4-piridil)-tieno[2,3-*d*]pirimidina-6-carboxilato de etilo

La ciclización de sulfato de *S*-metilisotiourea (139 mg), 4-piridinocarboxaldehído (191 µl) y cianoacetato de etilo (112 µl), tratamiento del producto con $POCl_3$ y posterior reacción con 2-mercaptoacetato de etilo se realizaron de acuerdo a los métodos descritos en el ejemplo 1.

Producción: 29 mg.

MS-ESI: $[M+H]^+$= 347,2.

TLC: $R_f$= 0,54, gel de sílice, diclorometano.

**Ejemplo 17**

5-amino-2-metiltio-4-(2-piridil)-tieno[2,3-*d*]pirimidina-6-carboxilato de etilo

La ciclización de sulfato de *S*-metilisotiourea (139 mg), 2-piridinocarboxaldehído (190 µl) y cianoacetato de etilo (112 µl), tratamiento del producto con $POCl_3$ y posterior reacción con 2-mercaptoacetato de etilo se realizaron de acuerdo a los métodos descritos en el ejemplo 1.

Producción: 73 mg.

MS-ESI: $[M+H]^+$= 347,2.

TLC: $R_f$= 0,50, gel de sílice, diclorometano.

**Ejemplo 18**

5-amino-2-metiltio-4-(2-piridil)-tieno[2,3-*d*]pirimidina-6-carboxilato de etilo

La ciclización de sulfato de *S*-metilisotiourea (139 mg), 2-piridinocarboxaldehído (190 µl) y cianoacetato de etilo (112 µl), tratamiento del producto con $POCl_3$ y posterior reacción con 2-mercaptoacetato de etilo se realizaron de acuerdo a los métodos descritos en el ejemplo 1.

Producción: 73 mg.

26
27

MS-ESI: $[M+H]^+$= 347,2.

TLC: $R_f$= 0,50, gel de sílice, diclorometano.

**Ejemplo 19**

5-amino-2,4-difenil-tieno[2,3-*d*]pirimidina-6-carboxilato de etilo

La ciclización de benzamidina.HCl (156 mg), benzaldehído (203 µl) y cianoacetato de etilo (112 µl), tratamiento del producto con $POCl_3$ y posterior reacción con 2-mercaptoacetato de etilo se realizaron de acuerdo a los métodos descritos en el ejemplo 1.

Producción: 101 mg.

MS-ESI: $[M+H]^+$= 376,2.

TLC: $R_f$= 0,60, gel de sílice, diclorometano.

**Ejemplo 20**

5-amino-2-fenil-(3-tienil)-tieno[2,3-*d*]pirimidina-6-carboxilato de etilo

La ciclización de benzamidina.HCl (156 mg), tiofeno-3-carboxaldehído (183 µl) y cianoacetato de etilo (117 µl), tratamiento del producto con $POCl_3$ y posterior reacción con 2-mercaptoacetato de etilo se realizaron de acuerdo a los métodos descritos en el ejemplo 1.

Producción: 203 mg.

MS-ESI: $[M+H]^+$= 382,0.

TLC: $R_f$= 0,65, gel de sílice, diclorometano.

**Ejemplo 21**

5-amino-4-(3-furil)-2-fenil-tieno[2,3-*d*]pirimidina-6-carboxilato de etilo

La ciclización de benzamidina.HCl (156 mg), 3-furaldehído (129 µl) y cianoacetato de etilo (117 µl), tratamiento del producto con $POCl_3$ y posterior reacción con 2-mercaptoacetato de etilo se realizaron de acuerdo a los métodos descritos en el ejemplo 1.

Producción: 157 mg.

MS-ESI: $[M+H]^+$= 366,2.

TLC: $R_f$= 0,55, gel de sílice, diclorometano.

**Ejemplo 22**

5-amino-4-(3-metoxifenil)-2-fenil-tieno[2,3-*d*]pirimidina-6-carboxilato de etilo

La ciclización de benzamidina.HCl (157 mg), 3-metoxibenzaldehído (243 µl) y cianoacetato de etilo (112 µl), tratamiento del producto con $POCl_3$ y posterior reacción con 2-mercaptoacetato de etilo se realizaron de acuerdo a los métodos descritos en el ejemplo 1.

Producción: 164 mg.

MS-ESI: $[M+H]^+$= 406,2.

TLC: $R_f$= 0,66, gel de sílice, diclorometano.

**Ejemplo 23**

5-amino-2-(4-clorofenil)-4-fenil-tieno[2,3-*d*]pirimidina-6-carboxilato de etilo

La ciclización de 4-clorobenzamidina.HCl (772 mg), benzaldehído (1,0 µl) y cianoacetato de etilo (1,07 µl), tratamiento del producto con $POCl_3$ y posterior reacción con 2-mercaptoacetato de etilo se realizaron de acuerdo a los métodos descritos en el ejemplo 1.

Producción: 300 mg.

MS-ESI: $[M+H]^+$= 410,0.

TLC: $R_f$= 0,77, gel de sílice, diclorometano/heptano=3/1 v/v.

**Ejemplo 24**

5-amino-4-fenil-2-(2-tienil)-tieno[2,3-*d*]pirimidina-6-carboxilato de etilo

La ciclización de 2-amidinotiofeno.HCl (162 mg), benzaldehído (203 µl) y cianoacetato de etilo (117 µl), tratamiento del producto con $POCl_3$ y posterior reacción con 2-mercaptoacetato de etilo se realizaron de acuerdo a los métodos descritos en el ejemplo 1.

Producción: 159 mg.

MS-ESI: $[M+H]^+$= 382,0.

TLC: $R_f$= 0,80, gel de sílice, diclorometano.

**Ejemplo 25**

5-amino-2-(2-tienil)-4-(3-tienil)-tieno[2,3-*d*]pirimidina-6-carboxilato de etilo

La ciclización de 2-amidinotiofeno.HCl (162 mg), tiofeno-2-carboxaldehído (183 µl) y cianoacetato de etilo (117 µl), tratamiento del producto con $POCl_3$ y posterior reacción con 2-mercaptoacetato de etilo se realizaron de acuerdo a los métodos descritos en el ejemplo 1.

Producción: 139 mg.

MS-ESI: $[M+H]^+$= 388,2.

TLC: $R_f$= 0,60, gel de sílice, diclorometano.

28
29

**Ejemplo 26**

5-amino-4-(3-furil)-2-(2-tienil)-tieno[2,3-*d*]pirimidina-6-carboxilato de etilo

La ciclización de 2-amidinotiofeno.HCl (162 mg), 3-furaldehído (129 µl) y cianoacetato de etilo (117 µl), tratamiento del producto con $POCl_3$ y posterior reacción con 2-mercaptoacetato de etilo se realizaron de acuerdo a los métodos descritos en el ejemplo 1.

Producción: 131 mg.

MS-ESI: $[M+H]^+$= 372,0.

TLC: $R_f$= 0,90, gel de sílice, diclorometano.

**Ejemplo 27**

5-amino-4-(3-metoxifenil)-2-(2-tienil)-tieno[2,3-*d*]pirimidina-6-carboxilato de etilo

La ciclización de 2-amidinotiofeno.HCl (162 mg), 3-metoxibenzaldehído (243 µl) y cianoacetato de etilo (112 µl), tratamiento del producto con $POCl_3$ y posterior reacción con 2-mercaptoacetato de etilo se realizaron de acuerdo a los métodos descritos en el ejemplo 1.

Producción: 186 mg.

MS-ESI: $[M+H]^+$= 412,0.

TLC: $R_f$= 0,61, gel de sílice, diclorometano.

**Ejemplo 28**

5-amino-4-fenil-2-(4-piridil)-tieno[2,3-*d*]pirimidina-6-carboxilato de etilo

La ciclización de 4-amidinopiridina.HCl (157 mg), benzaldehído (203 µl) y cianoacetato de etilo (117 µl), tratamiento del producto con $POCl_3$ y posterior reacción con 2-mercaptoacetato de etilo se realizaron de acuerdo a los métodos descritos en el ejemplo 1.

Producción: 121 mg.

MS-ESI: $[M+H]^+$= 377,2.

TLC: $R_f$= 0, gel de sílice, diclorometano.

**Ejemplo 29**

5-amino-2-(4-piridil)-4-(3-tienil)-tieno[2,3-*d*]pirimidina-6-carboxilato de etilo

La ciclización de 4-amidinopiridina.HCl (157 mg), tiofeno-3-carboxaldehído (183 µl) y cianoacetato de etilo (117 µl), tratamiento del producto con $POCl_3$ y posterior reacción con 2-mercaptoacetato de etilo se realizaron de acuerdo a los métodos descritos en el ejemplo 1.

Producción: 12 mg.

29-30

MS-ESI: $[M+H]^+$= 283,0.

TLC: $R_f$= 0,85, gel de sílice, diclorometano.

**Ejemplo 30**

5-amino-4-(3-furil)-2-(4-piridil)-tieno[2,3-*d*]pirimidina-6-carboxilato de etilo

La ciclización de 4-amidinopiridina.HCl (157 mg), 3-furaldehído (129 µl) y cianoacetato de etilo (117 µl), tratamiento del producto con $POCl_3$ y posterior reacción con 2-mercaptoacetato de etilo se realizaron de acuerdo a los métodos descritos en el ejemplo 1.

Producción: 51 mg.

MS-ESI: $[M+H]^+$= 367,0.

TLC: $R_f$= 0,05, gel de sílice, diclorometano.

**Ejemplo 31**

5-amino-4-(3-metoxifenil)-2-(4-piridil)-tieno[2,3-*d*]pirimidina-6-carboxilato de etilo

La ciclización de 4-amidinopiridina.HCl (157 mg), 3-metoxibenzaldehído (243 µl) y cianoacetato de etilo (112 µl), tratamiento del producto con $POCl_3$ y posterior reacción con 2-mercaptoacetato de etilo se realizaron de acuerdo a los métodos descritos en el ejemplo 1.

Producción: 153 mg.

MS-ESI: $[M+H]^+$= 407,2.

TLC: $R_f$= 0,42, gel de sílice, diclorometano/metanol 95/5 v/v.

**Ejemplo 32**

5-amino-2-metilamino-4-fenil-tieno[2,3-*d*]pirimidina-6-carboxilato de etilo

La ciclización de 1-metilguanidina.HCl (110 mg), benzaldehído (203 µl) y cianoacetato de etilo (117 µl), tratamiento del producto con $POCl_3$ y posterior reacción con 2-mercaptoacetato de etilo se realizaron de acuerdo a los métodos descritos en el ejemplo 1.

Producción: 48 mg.

MS-ESI: $[M+H]^+$= 329,2.

TLC: $R_f$= 0,85, gel de sílice, diclorometano/metanol 95/5 v/v.

**Ejemplo 33**

5-amino-2-metiltio-4-fenil-tieno[2,3-*d*]pirimidina-6-carboxilato de etilo

30
31

La ciclización de sulfato de *S*-metilisotiourea (8,35 g), benzaldehído (12,2 ml) y cianoacetato de etilo (6,70 ml), tratamiento del producto con $POCl_3$ y posterior reacción con 2-mercaptoacetato de etilo se realizaron de acuerdo a los métodos descritos en el ejemplo 1.

Producción: 7,98 mg.

MS-ESI: $[M+H]^+$= 346,2.

TLC: $R_f$= 0,92, gel de sílice, diclorometano.

**Ejemplo 34**

Acido 5-amino-2-metiltio-4-fenil-tieno[2,3-*d*]pirimidina-6-carboxílico

Se añadió hidróxido de litio (923 mg) a una solución agitada de 760 mg de 5-amino-2-metiltio-4-fenil-tieno[2,3-*d*]pirimidina-6-carboxilato de etilo (véase ejemplo 33) en dioxano/agua = 9/1 (v/v) y la mezcla se calentó a 80° C por 24 horas. La mezcla de reacción se vertió en agua y se extrajo con acetato de etilo a un pH de 2. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera y se secó sobre sulfato de sodio. El filtrado se evaporó hasta la sequedad.

Producción: 7,66 mg.

MS-ESI: $[M+H]^+$= 318,0.

TLC: $R_f$= 0,49, gel de sílice, diclorometano/metanol = 9/1 v/v.

**Ejemplo 35**

5-amino-2-metiltio-4-fenil-tieno[2,3-*d*]pirimidina-6-carboxilato de fenilo

A una solución agitada de 40 mg de ácido 5-amino-2-metiltio-4-fenil-tieno[2,3-*d*]pirimidina-6-carboxílico, la cual se sintetizó a través del método descrito en el ejemplo 34, en diclorometano (2 ml) se le añadió *N,N*-diisopropiletilamina (100 µl), fenol (13 mg) y bromotripirrolidinofosfonio hexafluorofosfato (79 mg). Después de 20 horas se añadió agua (2 ml) y la mezcla se agitó vigorosamente filtrándose posteriormente sobre un filtro PE. La fase orgánica se concentró en vacío y el residuo se cromatografió en gel de sílice Isolute, 2 g) en diclorometano como eluyente.

Producción: 16 mg.

MS-ESI: $[M+H]^+$= 394,2.

TLC: $R_f$= 0,32, gel de sílice, diclorometano.

**Ejemplo 36**

5-amino-2-metiltio-4-fenil-tieno[2,3-*d*]pirimidina-6-carboxilato de *n*-butilo

La esterificación del ácido 5-amino-2-metiltio-4-fenil-tieno[2,3-*d*]pirimidina-6-carboxílico (49 mg) con *n*-butanol (13 µl) se llevó a cabo de acuerdo al procedimiento descrito en el ejemplo 35. El residuo se cromatografió en gel de sílice Isolute, 2 g) en diclorometano como eluyente.

Producción: 7 mg.

MS-ESI: $[M+H]^+$= 374,2.

TLC: $R_f$= 0,66, gel de sílice, diclorometano.

**Ejemplo 37**

5-amino-2-metiltio-4-fenil-tieno[2,3-*d*]pirimidina-6-carboxilato de ciclohexilo

La esterificación del ácido 5-amino-2-metiltio-4-fenil-tieno[2,3-*d*]pirimidina-6-carboxílico (40 mg) con ciclohexanol (14 µl) se llevó a cabo de acuerdo al procedimiento descrito en el ejemplo 35. El residuo se cromatografió en gel de sílice Isolute, 2 g) en diclorometano como eluyente.

Producción: 14 mg.

MS-ESI: $[M+H]^+$= 400,2.

TLC: $R_f$= 0,66, gel de sílice, diclorometano.

**Ejemplo 38**

5-amino-2-metiltio-4-fenil-tieno[2,3-*d*]pirimidina-6-carboxilato de bencilo

La esterificación del ácido 5-amino-2-metiltio-4-fenil-tieno[2,3-*d*]pirimidina-6-carboxílico (40 mg) con bencil alcohol (14 µl) se llevó a cabo de acuerdo al procedimiento descrito en el ejemplo 35. El residuo se cromatografió en gel de sílice Isolute, 2 g) en diclorometano como eluyente.

Producción: 10 mg.

MS-ESI: $[M+H]^+$= 408,2.

TLC: $R_f$= 0,66, gel de sílice, diclorometano.

**Ejemplo 39**

3-bromo-2-*R*-metil-1-propil 5-amino-2-metiltio-4-fenil-tieno[2,3-*d*]pirimidina-6-carboxilato

La esterificación del ácido 5-amino-2-metiltio-4-fenil-tieno[2,3-*d*]pirimidina-6-carboxílico (40 mg) con 3-bromo-2-*R*-metilpropan-1-ol (14 µl) se llevó a cabo de acuerdo al procedimiento

descrito en el ejemplo 35. El residuo se cromatografió en gel de sílice Isolute, 2 g) en diclorometano como eluyente.

Producción: 5 mg.

MS-ESI: $[M+H]^+$= 454,2.

TLC: $R_f$= 0,66, gel de sílice, diclorometano.

**Ejemplo 40**

4-metoxifenil 5-amino-2-metiltio-4-fenil-tieno[2,3-*d*]pirimidina-6-carboxilato

La esterificación del ácido 5-amino-2-metiltio-4-fenil-tieno[2,3-*d*]pirimidina-6-carboxílico (40 mg) con 4-metoxifenol (17 mg) se llevó a cabo de acuerdo al procedimiento descrito en el ejemplo 35. El residuo se cromatografió en gel de sílice Isolute, 2 g) en heptano/diclorometano 1/1 (v/v) como eluyente.

Producción: 26 mg.

MS-ESI: $[M+H]^+$= 424,2.

TLC: $R_f$= 0,64, gel de sílice, diclorometano.

**Ejemplo 41**

3-metoxifenil 5-amino-2-metiltio-4-fenil-tieno[2,3-*d*]pirimidina-6-carboxilato

La esterificación del ácido 5-amino-2-metiltio-4-fenil-tieno[2,3-*d*]pirimidina-6-carboxílico (40 mg) con 3-metoxifenol (17 mg) se llevó a cabo de acuerdo al procedimiento descrito en el ejemplo 35. El residuo se cromatografió en gel de sílice Isolute, 2 g) en heptano/diclorometano 1/1 (v/v) como eluyente.

Producción: 29 mg.

MS-ESI: $[M+H]^+$= 424,2.

TLC: $R_f$= 0,60, gel de sílice, diclorometano.

**Ejemplo 42**

2-metoxifenil 5-amino-2-metiltio-4-fenil-tieno[2,3-*d*]pirimidina-6-carboxilato

La esterificación del ácido 5-amino-2-metiltio-4-fenil-tieno[2,3-*d*]pirimidina-6-carboxílico (40 mg) con 2-metoxifenol (17 mg) se llevó a cabo de acuerdo al procedimiento descrito en el ejemplo 35. El residuo se cromatografió en gel de sílice (Isolute, 2 g) en heptano/diclorometano 1/1 (v/v) como eluyente.

Producción: 19 mg.

MS-ESI: $[M+H]^+$= 424,2.

TLC: $R_f$= 0,60, gel de sílice, diclorometano.

**Ejemplo 43**

2,3-dimetoxifenil 5-amino-2-metiltio-4-fenil-tieno[2,3-*d*]pirimidina-6-carboxilato

La esterificación del ácido 5-amino-2-metiltio-4-fenil-tieno[2,3-*d*]pirimidina-6-carboxílico (40 mg) con 2,3-dimetoxifenol (21 mg) se llevó a cabo de acuerdo al procedimiento descrito en el ejemplo 35. El residuo se cromatografió en gel de sílice (Isolute, 2 g) en heptano/diclorometano 1/1 (v/v) como eluyente.

Producción: 12 mg.

MS-ESI: $[M+H]^+$= 454,2.

TLC: $R_f$= 0,36, gel de sílice, diclorometano.

**Ejemplo 44**

2,4-dimetoxifenil 5-amino-2-metiltio-4-fenil-tieno[2,3-*d*]pirimidina-6-carboxilato

La esterificación del ácido 5-amino-2-metiltio-4-fenil-tieno[2,3-*d*]pirimidina-6-carboxílico (40 mg) con 2,4-dimetoxifenol (21 mg) se llevó a cabo de acuerdo al procedimiento descrito en el ejemplo 35. El residuo se cromatografió en gel de sílice (Isolute, 2 g) en heptano/diclorometano 1/1 (v/v) como eluyente.

Producción: 20 mg.

MS-ESI: $[M+H]^+$= 454,2.

TLC: $R_f$= 0,38, gel de sílice, diclorometano.

**Ejemplo 45**

3,5-dimetoxifenil 5-amino-2-metiltio-4-fenil-tieno[2,3-*d*]pirimidina-6-carboxilato

La esterificación del ácido 5-amino-2-metiltio-4-fenil-tieno[2,3-*d*]pirimidina-6-carboxílico (40 mg) con 3,5-dimetoxifenol (21 mg) se llevó a cabo de acuerdo al procedimiento descrito en el ejemplo 35. El residuo se cromatografió en gel de sílice (Isolute, 2 g) en heptano/diclorometano 1/1 (v/v) como eluyente.

Producción: 18 mg.

MS-ESI: $[M+H]^+$= 454,2.

TLC: $R_f$= 0,60, gel de sílice, diclorometano.

34
35

**Ejemplo 46**

5-amino-2-metiltio-4-fenil-tieno[2,3-*d*]pirimidina-6-carboxilato de isopropilo

La esterificación del ácido 5-amino-2-metiltio-4-fenil-tieno[2,3-*d*]pirimidina-6-carboxílico (40 mg) con 2-propanol (10 µl) se llevó a cabo de acuerdo al procedimiento descrito en el ejemplo 35. El residuo se cromatografió en gel de sílice (Isolute, 2 g) en heptano/diclorometano 1/1 (v/v) como eluyente.

Producción: 12 mg.

MS-ESI: $[M+H]^+$= 360,2.

TLC: $R_f$= 0,66, gel de sílice, diclorometano.

**Ejemplo 47**

2-tienilmetil 5-amino-2-metiltio-4-fenil-tieno[2,3-*d*]pirimidina-6-carboxilato

La esterificación del ácido 5-amino-2-metiltio-4-fenil-tieno[2,3-*d*]pirimidina-6-carboxílico (40 mg) con 2-tiofenometanol (17 µl) se llevó a cabo de acuerdo al procedimiento descrito en el ejemplo 35. El residuo se cromatografió en gel de sílice (Isolute, 2 g) en heptano/diclorometano 1/1 (v/v) como eluyente.

Producción: 18 mg.

MS-ESI: $[M+H]^+$= 414,2.

TLC: $R_f$= 0,74, gel de sílice, diclorometano.

**Ejemplo 48**

3-tienilmetil 5-amino-2-metiltio-4-fenil-tieno[2,3-*d*]pirimidina-6-carboxilato

La esterificación del ácido 5-amino-2-metiltio-4-fenil-tieno[2,3-*d*]pirimidina-6-carboxílico (40 mg) con 3-tiofenometanol (15 mg) se llevó a cabo de acuerdo al procedimiento descrito en el ejemplo 35. El residuo se cromatografió en gel de sílice (Isolute, 2 g) en heptano/diclorometano 1/1 (v/v) como eluyente.

Producción: 12 mg.

MS-ESI: $[M+H]^+$= 414,2.

TLC: $R_f$= 0,74, gel de sílice, diclorometano.

**Ejemplo 49**

2-adamantilmetil 5-amino-2-metiltio-4-fenil-tieno[2,3-*d*]pirimidina-6-carboxilato

La esterificación del ácido 5-amino-2-metiltio-4-fenil-tieno[2,3-*d*]pirimidina-6-carboxílico (40 mg) con 1-adamantanometanol (22 mg) se llevó a cabo de acuerdo al procedimiento descrito en el ejemplo 35. El residuo se cromatografió en gel de sílice (Isolute, 2 g) en heptano/diclorometano 1/1 (v/v) como eluyente.

Producción: 15 mg.

MS-ESI: $[M+H]^+$= 462,2.

TLC: $R_f$= 0,81, gel de sílice, diclorometano.

**Ejemplo 50**

2-*N*-pirrolidino-1-etil 5-amino-2-metiltio-4-fenil-tieno[2,3-*d*]pirimidina-6-carboxilato

A una solución agitada de 40 mg de ácido 5-amino-2-metiltio-4-fenil-tieno[2,3-*d*]pirimidina-6-carboxílico, el cual se sintetizó mediante el método descrito en el ejemplo 34, en diclorometano (2 ml) se le añadió *N,N*-diisopropiletilamina (40 µl), 1-(2-hidroexietil)pirrolidina (20 µl) y tetrafluoroborato de O-(benzotriazol-1-il)-*N,N,N',N'*-tetrametiluronio (40 mg). Después de 20 horas se evaporó el solvente y el residuo se cromatografió en gel de sílice (Isolute, 2 g) en heptano/diclorometano 100/0 (v/v) => =/100 (v/v) como eluyente.

Producción: 13 mg.

MS-ESI: $[M+H]^+$= 415,0.

TLC: $R_f$= 0,07, gel de sílice, diclorometano/metanol = 98/2 v/v.

**Ejemplo 51**

5-amino-4-(3-metoxifenil)-2-fenil-tieno[2,3-*d*]pirimidina-6-carboxilato de isopropilo

Se hidrolizó primeramente 5-amino-4-(3-metoxifenil)-2-fenil-tieno[2,3-*d*]pirimidina-6-carboxilato de etilo (véase ejemplo 22) al correspondiente ácido (52 mg) usando el método descrito en el ejemplo 34 y posteriormente esterificado con 2-propanol (12 µl) al éster correspondiente de acuerdo al ejemplo 35. El residuo se cromatografió en gel de sílice (Isolute, 2 g) en heptano/diclorometano 1/1 (v/v) como eluyente.

Producción: 18 mg.

MS-ESI: $[M+H]^+$= 420,2.

TLC: $R_f$= 0,66, gel de sílice, diclorometano.

**Ejemplo 52**

5-amino-4-(3-metoxifenil)-2-fenil-tieno[2,3-*d*]pirimidina-6-carboxilato de fenilo

36
37

La esterificación del ácido 5-amino-4-(metoxifenil)-2-fenil-tieno[2,3-*d*]pirimidina-6-carboxílico (52 mg) con fenol (15 mg) se llevó a cabo de acuerdo a los procedimientos descritos en el ejemplo 51. El residuo se cromatografió en gel de sílice (Isolute, 2 g) en heptano/diclorometano 1/1 (v/v) como eluyente.

Producción: 36 mg.

MS-ESI: $[M+H]^+$= 454,4.

TLC: $R_f$= 0,73, gel de sílice, diclorometano.

**Ejemplo 53**

5-amino-2-(2-tienil)-4-(3-tienil)-tieno[2,3-*d*]pirimidina-6-carboxilato de isopropilo

Se hidrolizó primeramente 5-amino-2-(2-tienil)-4-(3-tienil)-tieno[2,3-*d*]pirimidina-6-carboxilato de etilo (véase ejemplo 25) al correspondiente ácido (45 mg) usando los métodos descritos en el ejemplo 34 y posteriormente esterificado con 2-propanol (11 µl) al éster correspondiente de acuerdo al ejemplo 35. El residuo se cromatografió en gel de sílice (Isolute, 2 g) en heptano/diclorometano 1/1 (v/v) como eluyente.

Producción: 11 mg.

MS-ESI: $[M+H]^+$= 402,2.

TLC: $R_f$= 0,66, gel de sílice, diclorometano.

**Ejemplo 54**

5-amino-2-(2-tienil)-4-(3-tienil)-tieno[2,3-*d*]pirimidina-6-carboxilato de fenilo

La esterificación del ácido 5-amino-2-(2-tienil)-4-(3-tienil)-tieno[2,3-*d*]pirimidina-6-carboxílico (45 mg) con fenol (13 mg) se llevó a cabo de acuerdo a los procedimientos descritos en el ejemplo 53. El residuo se cromatografió en gel de sílice (Isolute, 2 g) en heptano/diclorometano 1/1 (v/v) como eluyente.

Producción: 13 mg.

MS-ESI: $[M+H]^+$= 436,4.

TLC: $R_f$= 0,73, gel de sílice, diclorometano.

**Ejemplo 55**

5-amino-2-metiltio-4-fenil-tieno[2,3-*d*]pirimidina-6-carboxamida de isopropilo

La reacción del ácido 5-amino-2-metiltio-4-fenil-tieno[2,3-*d*]pirimidina-6-carboxílico (40 mg) con 2-aminopropano (12 µl) se llevó a cabo de acuerdo al procedimiento descrito en el

ejemplo 35. El residuo se cromatografió en gel de sílice (Isolute, 2 g) en diclorometano como eluyente.

Producción: 7 mg.

MS-ESI: $[M+H]^+$= 359,2.

TLC: $R_f$= 0,23, gel de sílice, diclorometano.

**Ejemplo 56**

5-amino-2-metiltio-4-fenil-tieno[2,3-*d*]pirimidina-6-carboxamida de bencilo

La reacción del ácido 5-amino-2-metiltio-4-fenil-tieno[2,3-*d*]pirimidina-6-carboxílico (40 mg) con bencilamina (15 µl) se llevó a cabo de acuerdo al procedimiento descrito en el ejemplo 35. El residuo se cromatografió en gel de sílice (Isolute, 2 g) en diclorometano como eluyente.

Producción: 32 mg.

MS-ESI: $[M+H]^+$= 407,2.

TLC: $R_f$= 0,24, gel de sílice, diclorometano.

**Ejemplo 57**

5-amino-2-metiltio-4-fenil-tieno[2,3-*d*]pirimidina-6-carboxamida de *n*-butilo

La reacción del ácido 5-amino-2-metiltio-4-fenil-tieno[2,3-*d*]pirimidina-6-carboxílico (40 mg) con 1-aminobutano (13 µl) se llevó a cabo de acuerdo al procedimiento descrito en el ejemplo 35. El residuo se cromatografió en gel de sílice (Isolute, 2 g) en diclorometano como eluyente.

Producción: 18 mg.

MS-ESI: $[M+H]^+$= 373,2.

TLC: $R_f$= 0,25, gel de sílice, diclorometano.

**Ejemplo 58**

5-amino-2-metiltio-4-fenil-tieno[2,3-*d*]pirimidina-6-carboxamida de ciclopropilo

La reacción del ácido 5-amino-2-metiltio-4-fenil-tieno[2,3-*d*]pirimidina-6-carboxílico (40 mg) con ciclopropilamina (9 µl) se llevó a cabo de acuerdo al procedimiento descrito en el ejemplo 35. El residuo se cromatografió en gel de sílice (Isolute, 2 g) en diclorometano como eluyente.

Producción: 9 mg.

MS-ESI: $[M+H]^+$= 357,2.

38
39

TLC: $R_f$= 0,14, gel de sílice, diclorometano.

**Ejemplo 59**

5-amino-2-metiltio-4-fenil-tieno[2,3-*d*]pirimidina-6-carboxamida de ciclohexilo

La reacción del ácido 5-amino-2-metiltio-4-fenil-tieno[2,3-*d*]pirimidina-6-carboxílico (40 mg) con ciclohexilamina (16 µl) se llevó a cabo de acuerdo al procedimiento descrito en el ejemplo 35. El residuo se cromatografió en gel de sílice (Isolute, 2 g) en diclorometano como eluyente.

Producción: 11 mg.

MS-ESI: $[M+H]^+$= 399,2.

TLC: $R_f$= 0,32, gel de sílice, diclorometano.

**Ejemplo 60**

5-amino-2-metiltio-4-fenil-tieno[2,3-*d*]pirimidina-6-carboxamida de 4-metoxibencilo

La reacción del ácido 5-amino-2-metiltio-4-fenil-tieno[2,3-*d*]pirimidina-6-carboxílico (40 mg) con 4-metoxibencilamina (18 µl) se llevó a cabo de acuerdo al procedimiento descrito en el ejemplo 35. El residuo se cromatografió en gel de sílice (Isolute, 2 g) en diclorometano como eluyente.

Producción: 25 mg.

MS-ESI: $[M+H]^+$= 437,2.

TLC: $R_f$= 0,20, gel de sílice, diclorometano.

**Ejemplo 61**

5-amino-2-metiltio-4-fenil-tieno[2,3-*d*]pirimidina-6-carboxamida de 1-naftilmetilo

La reacción del ácido 5-amino-2-metiltio-4-fenil-tieno[2,3-*d*]pirimidina-6-carboxílico (40 mg) con 1-naftilmetilamina (20 µl) se llevó a cabo de acuerdo al procedimiento descrito en el ejemplo 35. El residuo se cromatografió en gel de sílice (Isolute, 2 g) en diclorometano como eluyente.

Producción: 20 mg.

MS-ESI: $[M+H]^+$= 457,2.

TLC: $R_f$= 0,32, gel de sílice, diclorometano.

**Ejemplo 62**

5-amino-2-metiltio-4-fenil-tieno[2,3-*d*]pirimidina-6-carboxamida de fenilo

39
40

La reacción del ácido 5-amino-2-metiltio-4-fenil-tieno[2,3-*d*]pirimidina-6-carboxílico (39 mg) con anilina (909 µl) se llevó a cabo de acuerdo al procedimiento descrito en el ejemplo 35. El residuo se cromatografió en gel de sílice (Isolute, 2 g) en diclorometano como eluyente.

Producción: 37 mg.

MS-ESI: $[M+H]^+$= 393,0.

TLC: $R_f$= 0,95, gel de sílice, etil acetato/piridina/ácido acético/agua = 363/20/6/11 v/v/v/v.

**Ejemplo 63**

5-amino-2-metiltio-4-fenil-tieno[2,3-*d*]pirimidina-6-carboxamida de 2-tienilmetilo

La reacción del ácido 5-amino-2-metiltio-4-fenil-tieno[2,3-*d*]pirimidina-6-carboxílico (40 mg) con 2-tiofenometilamina (14 µl) se llevó a cabo de acuerdo al procedimiento descrito en el ejemplo 35 y el producto crudo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (Isolute, 2 g) en heptano/diclorometano = 1/1 (v/v) como eluyente.

Producción: 12 mg.

MS-ESI: $[M+H]^+$= 413,2.

TLC: $R_f$= 0,23, gel de sílice, diclorometano.

**Ejemplo 64**

5-amino-2-metiltio-4-fenil-tieno[2,3-*d*]pirimidina-6-carboxamida de 1-adamantilmetilo

La reacción del ácido 5-amino-2-metiltio-4-fenil-tieno[2,3-*d*]pirimidina-6-carboxílico (40 mg) con 1-adamantanometilamina (22 µl) se llevó a cabo de acuerdo al procedimiento descrito en el ejemplo 35 y el producto crudo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (Isolute, 2 g) en heptano/diclorometano = 1/1 (v/v) como eluyente.

Producción: 29 mg.

MS-ESI: $[M+H]^+$= 465,4.

TLC: $R_f$= 0,33, gel de sílice, diclorometano.

**Ejemplo 65**

5-amino-2-metiltio-4-fenil-tieno[2,3-*d*]pirimidina-6-carboxamida de *n*-heptilo

La reacción del ácido 5-amino-2-metiltio-4-fenil-tieno[2,3-*d*]pirimidina-6-carboxílico (40 mg) con 1-aminoheptano (25 µl) se llevó a cabo de acuerdo al procedimiento descrito en el ejemplo 50. El residuo se cromatografió en gel de sílice (Isolute, 2 g) en heptano/diclorometano 1/1 (v/v) como eluyente.

Producción: 37 mg.

MS-ESI: $[M+H]^+$= 415,2.

TLC: $R_f$= 0,87, gel de sílice, diclorometano/metanol = 98/2 v/v.

**Ejemplo 66**

5-amino-2-metiltio-4-fenil-tieno[2,3-*d*]pirimidina-6-carboxamida de 3-fenil-1-propilo

La reacción del ácido 5-amino-2-metiltio-4-fenil-tieno[2,3-*d*]pirimidina-6-carboxílico (40 mg) con 3-fenil-1-propilamina (24 µl) se llevó a cabo de acuerdo al procedimiento descrito en el ejemplo 50. El residuo se cromatografió en gel de sílice (Isolute, 2 g) en heptano/diclorometano 1/1 (v/v) como eluyente.

Producción: 32 mg.

MS-ESI: $[M+H]^+$= 435,2.

TLC: $R_f$= 0,83, gel de sílice, diclorometano/metanol = 98/2 v/v.

**Ejemplo 67**

5-amino-2-metiltio-4-fenil-tieno[2,3-*d*]pirimidina-6-carboxamida de 1,1-dietoxi-4-butilo

La reacción del ácido 5-amino-2-metiltio-4-fenil-tieno[2,3-*d*]pirimidina-6-carboxílico (40 mg) con 4,4-dietoxibutilamina (30 µl) se llevó a cabo de acuerdo al procedimiento descrito en el ejemplo 50. El residuo se cromatografió en gel de sílice (Isolute, 2 g) en heptano/diclorometano 1/1 (v/v) como eluyente.

Producción: 47 mg.

MS-ESI: $[M+H]^+$= 461,2.

TLC: $R_f$= 0,38, gel de sílice, diclorometano/metanol = 98/2 v/v.

**Ejemplo 68**

(3R)-(-)-1-bencil-3-pirrolidinilamino 5-amino-2-metiltio-4-fenil-tieno[2,3-*d*]pirimidina-6-carboxamida

La reacción del ácido 5-amino-2-metiltio-4-fenil-tieno[2,3-*d*]pirimidina-6-carboxílico (40 mg) con (3*R*)-(-)-1-bencil-3-aminopirrolidina (29 µl) se llevó a cabo de acuerdo al procedimiento descrito en el ejemplo 50. El residuo se cromatografió en gel de sílice (Isolute, 2 g) en heptano/diclorometano 1/1 (v/v) como eluyente.

Producción: 50 mg.

MS-ESI: $[M+H]^+$= 476,2.

TLC: $R_f$= 0,21, gel de sílice, diclorometano/metanol = 98/2 v/v.

**Ejemplo 69**

5-amino-2-metiltio-4-fenil-tieno[2,3-*d*]pirimidina-6-carboxamida de 3-metoxicarbonil-1-propilo

La reacción del ácido 5-amino-2-metiltio-4-fenil-tieno[2,3-*d*]pirimidina-6-carboxílico (40 mg) con 4-aminobutirato de metilo (26 mg) se llevó a cabo de acuerdo al procedimiento descrito en el ejemplo 50. El residuo se cromatografió en gel de sílice (Isolute, 2 g) en heptano/diclorometano 1/1 (v/v) como eluyente.

Producción: 39 mg.

MS-ESI: $[M+H]^+$= 417,0.

TLC: $R_f$= 0,46, gel de sílice, diclorometano/metanol = 98/2 v/v.

**Ejemplo 70**

5-amino-4-(3-metoxifenil)-2-metiltio-tieno[2,3-*d*]pirimidina-6-carboxamida de isopropilo

Se hidrolizó primeramente 5-amino-4-(3-metoxifenil)-2-metiltio-tieno[2,3-*d*]pirimidina-6-carboxilato de etilo (véase ejemplo 1) al ácido correspondiente (248 mg) usando el método descrito en el ejemplo 34 y posteriormente se reaccionó con 2-aminopropano (111 µl) a la amida correspondiente de acuerdo al ejemplo 50. El compuesto del título se purificó mediante cromatografía en gel de sílice en diclorometano/metanol = 98/2 (v/v) como eluyente seguido de cristalización desde etanol.

Producción: 147 mg.

MS-ESI: $[M+H]^+$= 389,0.

TLC: $R_f$= 0,19, gel de sílice, diclorometano.

**Ejemplo 71**

5-amino-4-(3-metoxifenil)-2-fenil-tieno[2,3-*d*]pirimidina-6-carboxamida de isopropilo

Se hidrolizó primeramente 5-amino-4-(3-metoxifenil)-2-fenil-tieno[2,3-*d*]pirimidina-6-carboxilato de etilo (véase ejemplo 22) al ácido correspondiente (52 mg) usando el método descrito en el ejemplo 34 y posteriormente se reaccionó con 2-aminopropano (13 µl) a la amida correspondiente de acuerdo al ejemplo 35. El residuo se cromatografió en gel de sílice (Isolute, 2 g) en heptano/diclorometano = 1/1 (v/v) como eluyente.

Producción: 12 mg.

MS-ESI: $[M+H]^+$= 419,4.

42
43

TLC: $R_f$= 0,17, gel de sílice, diclorometano.

**Ejemplo 72**

5-amino-4-(3-metoxifenil)-2-(2-tienil)-tieno[2,3-*d*]pirimidina-6-carboxamida de isopropilo

Se hidrolizó primeramente 5-amino-4-(3-metoxifenil)-2-fenil-tieno[2,3-*d*]pirimidina-6-carboxilato de etilo (véase ejemplo 27) al ácido correspondiente (464 mg) usando el método descrito en el ejemplo 34 y posteriormente se reaccionó con 2-aminopropano (190 µl) a la amida correspondiente de acuerdo al ejemplo 50. El compuesto del título se cromatografió en gel de sílice en diclorometano/metanol = 98/2 (v/v) como eluyente.

Producción: 332 mg.

MS-ESI: $[M+H]^+$= 425,2.

TLC: $R_f$= 0,23, gel de sílice, diclorometano.

**Ejemplo 73**

5-amino-2-(2-tienil)-4-(3-tienil)-tieno[2,3-*d*]pirimidina-6-carboxamida de isopropilo

Se hidrolizó primeramente 5-amino-2-(2-tienil)-4-(3-tienil)-tieno[2,3-*d*]pirimidina-6-carboxilato de etilo (véase ejemplo 25) al ácido correspondiente (753 mg) usando el método descrito en el ejemplo 34 y posteriormente se reaccionó con 2-aminopropano (326 µl) a la amida correspondiente de acuerdo al ejemplo 50. El compuesto del título se cromatografió en gel de sílice en diclorometano/metanol = 98/2 (v/v) como eluyente.

Producción: 646 mg.

MS-ESI: $[M+H]^+$= 401,2.

TLC: $R_f$= 0,29, gel de sílice, diclorometano.

**Ejemplo 74**

5-amino-7-metil-2-metiltio-4-fenil-pirrolo[2,3-*d*]pirimidina-6-carboxilato

(a). 5-ciano-6-(etoxicarbonilmetil)(metil)amino-2-metiltio-4-fenilpirimidina

Se calentó bajo reflujo una mezcla de bicarbonato de sodio (160 mg) y *N*-metilglicinato.HCl de etilo (438 mg) en etanol. Después de 2 horas se añadió 6-cloro-5-ciano-2-metiltio-4-fenilpirimidina (100 mg, véase ejemplo 1b) y la mezcla de reacción se refluyó por otras 2,5 horas. Los sólidos se extrajeron mediante filtrado después de lo cual el producto se cristalizó desde el filtrado.

Producción: 65 mg.

MS-ESI: $[M+H]^+$= 343,2.

TLC: $R_f$= 0,52, gel de sílice, diclorometano.

(b). 5-amino-7-metil-2-metiltio-4-fenil-pirrolo[2,3-*d*]pirimidina-6-carboxilato de etilo

Se añadió etóxido de sodio (1,4N, 52 µl) a una solución agitada de 5-ciano-6-(etoxicarbonilmetil)(metil)amino-2-metiltio-4-fenilpirimidina en etanol seco (1 ml). Después de 3 horas a 60° C la mezcla se enfrió a 0° C en un baño de hielo y se recolectaron los sólidos mediante filtrado y se secaron en vacío.

Producción: 40 mg.

MS-ESI: $[M+H]^+$= 343,2.

TLC: $R_f$= 0,53, gel de sílice, diclorometano.

**Ejemplo 75**

5-amino-7-bencil-2-metiltio-4-fenil-pirrolo[2,3-*d*]pirimidina-6-carboxilato

La condensación de 6-cloro-5-ciano-2-metiltio-4-fenilpirimidina (100 mg) con *N*-bencilglicinato de etilo (0,45 ml) y posterior ciclización de 5-ciano-6-N-(etil *N*-bencilglicinato)-2-metiltio-4-fenilaminopirimidina purificado (cromatografiado sobre gel de sílice en heptano/diclorometano = 1/3 (v/v) al producto final se llevó a cabo de acuerdo a los procedimientos descritos en el ejemplo 74.

Producción: 75 mg.

MS-ESI: $[M+H]^+$= 419,2.

TLC: $R_f$= 0,78, gel de sílice, diclorometano.

**Ejemplo 76**

5-amino-2-metiltio-4-(3-fenoxifenil)-tieno[2,3-*d*]pirimidina-6-carboxilato de etilo

La ciclización de sulfato de *S*-metilisotiourea (139 mg), 3-fenoxibenzaldehído (397 mg) y cianoacetato de etilo (112 µl), tratamiento del producto con $POCl_3$ y posterior reacción con 2-mercaptoacetato de etilo se llevaron a cabo de acuerdo a los métodos descritos en el ejemplo 1. El compuesto del título se purificó mediante cromatografía en gel de sílice en heptano/etil acetato = 100/0 (v/v) => 80/20 (v/v) como eluyente.

Producción: 7,0 mg.

MS-ESI: $[M+H]^+$= 438,0.

~~44~~ 45

TLC: $R_f$= 0,61, gel de sílice, diclorometano.

**Ejemplo 77**

5-amino-4-(3-*n*-butoxifenil)-2-metiltio-tieno[2,3-*d*]pirimidina-6-carboxilato de etilo

(a). 3-*n*-butoxibenzaldehído

Se añadió gota a gota azodicarboxilato de dietilo (3,31 ml) a una solución enfriada (0° C) de 3-hidroxibenzaldehído (2,44 g), *n*-butanol (1,83 ml) y trifenilfosfina (5,51 g) en tetrahidrofurano. Después de agitar a temperatura ambiente por 4 horas, se añadió una solución de 2N hidróxido de sodio (150 ml) y la agitación se continuó por 20 minutos. La mezcla de reacción se extrajo con diclorometano (150 ml). La capa orgánica se lavó con agua, ácido cítrico al 1%, agua y salmuera, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró en vacío. Al producto crudo se le añadió etil acetato (3 x 25 ml) y se extrajeron los sólidos mediante filtrado. El residuo se cromatografió sobre gel de sílice en heptano/etil acetato = 100/0 (v/v) => 60/40 (v/v) como eluyente.

Producción: 1,64 mg.

MS-ESI: $[M+H]^+$= 179,2.

TLC: $R_f$= 0,80, gel de sílice, heptano/etil acetato = 1/1 v/v.

(b). 5-amino-4-(3-*n*-butoxifenil)-2-metiltio-tieno[2,3-*d*]pirimidina-6-carboxilato de etilo

La ciclización de sulfato de *S*-metilisotiourea (139 mg), 3-n-butoxibenzaldehído (357 mg) y cianoacetato de etilo (112 µl), tratamiento del producto con $POCl_3$ y posterior reacción con 2-mercaptoacetato de etilo se llevaron a cabo de acuerdo a los métodos descritos en el ejemplo 1. El compuesto del título se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice en heptano/etil acetato = 100/0 (v/v) => 80/20 (v/v) como eluyente y cristalización desde etanol.

Producción: 78 mg.

MS-ESI: $[M+H]^+$= 418,0.

TLC: $R_f$= 0,61, gel de sílice, diclorometano.

**Ejemplo 78**

4-(3-[2-acetoxietoxi]fenil)-5-amino-2-metiltio-tieno[2,3-*d*]pirimidina-6-carboxilato de etilo

(a). 3-(2-acetoxietoxi)benzaldehído

Se añadió una cantidad catalítica de *N,N*-dimetilaminopiridina a una solución agitada de 3-(2-hidroxietoxi)benzaldehído (1,66 g) en anhídrido acético (9 ml) y piridina (3 ml). Después de

2 horas se concentró la mezcla de reacción en vacío, el residuo se disolvió en etil acetato y se lavó con ácido hidroclórico 0,5N, agua, bicarbonato de sodio al 5%, agua y salmuera, se secó sobre sulfato de sodio y se evaporó hasta la sequedad.

Producción: 2,16 mg.

MS-ESI: $[M+H]^+$= 209,2.

TLC: $R_f$= 0,60, gel de sílice, heptano/etil acetato = 1/1 v/v.

(b). 4-(3-[2-acetoxietoxi]fenil)-5-amino-2-metiltio-tieno[2,3-*d*]pirimidina-6-carboxilato de etilo

La ciclización de sulfato de *S*-metilisotiourea (139 mg), 3-(2-acetoxietoxi)benzaldehído (357 mg) y cianoacetato de etilo (112 µl), tratamiento del producto con $POCl_3$ y posterior reacción con 2-mercaptoacetato de etilo se llevaron a cabo de acuerdo a los métodos descritos en el ejemplo 1. La reacetilación del producto crudo (anhídrido acético/piridina = 3/1 (v/v), 4 h), concentración de la mezcla y posterior purificación por cromatografía en gel de sílice en diclorometano produjo el compuesto del título.

Producción: 6,0 mg.

MS-ESI: $[M+H]^+$= 448,5.

TLC: $R_f$= 0,66, gel de sílice, diclorometano/metanol = 98/2 v/v.

**Ejemplo 79**

5-amino-2-metiltio-4-(3-*n*-octiloxifenil)-tieno[2,3-*d*]pirimidina-6-carboxilato de etilo

(a). 3-(*n*-octiloxi)benzaldehído

Se agitó 3-hidroxibenzaldehído (977 mg), 1-clorooctano (1,35 ml) y carbonato de cesio (3,9 g) en dioxano a 80° C. Después de 60 horas la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se extrajeron los sólidos por filtración y se lavaron con diclorometano. Los filtrados combinados se concentraron en vacío, se disolvieron en acetato de etilo y lavaron con agua y salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio, evaporaron hasta la sequedad y se purificaron mediante cromatografía en gel de sílice en diclorometano/metanol = 100/0 (v/v) => 98/2 (v/v).

Producción: 338 mg.

MS-ESI: $[M+H]^+$= 235,2.

TLC: $R_f$= 0,95, gel de sílice, diclorometano/metanol = 95/5 v/v.

(b).5-amino-2-metiltio-4-(3-*n*-octiloxifenil)-tieno[2,3-*d*]pirimidina-6-carboxilato de etilo

46
47

La ciclización de sulfato de *S*-metilisotiourea (139 mg), 3-*n*-octiloxi-benzaldehído (338 mg) y cianoacetato de etilo (112 µl), tratamiento del producto con $POCl_3$ y posterior reacción con 2-mercaptoacetato de etilo se llevaron a cabo de acuerdo a los métodos descritos en el ejemplo 1. El compuesto del título puro se obtuvo después de cromatografía en gel de sílice en diclorometano/metanol = 100/0 (v/v) => 90/10 (v/v) como eluyente.

Producción: 12 mg.

MS-ESI: $[M+H]^+$= 474,2.

TLC: $R_f$= 0,65, gel de sílice, diclorometano.

**Ejemplo 80**

5-amino-4-(3-[2-N-benzoilaminoetoxi]fenil)-2-metiltio-tieno[2,3-*d*]pirimidina-6-carboxilato de etilo

La ciclización de sulfato de *S*-metilisotiourea (278 mg), 3-(2-*N*-benzoilaminoetoxi)benzaldehído (538 mg, sintetizado desde 3-hidroxibenzaldehído (977 mg) y *N*-(2-cloroetil)benzamida (1,47 g) a través del procedimiento descrito en el ejemplo 79a) y cianoacetato de etilo (224 µl), tratamiento del producto con $POCl_3$ y posterior reacción con 2-mercaptoacetato de etilo se llevaron a cabo de acuerdo a los métodos descritos en el ejemplo 1. El compuesto del título puro se obtuvo después de cromatografía en gel de sílice en diclorometano/etil acetato = 100/0 (v/v) => 80/20 (v/v) como eluyente.

Producción: 3,9 mg.

MS-ESI: $[M+H]^+$= 509,2.

TLC: $R_f$= 0,68, gel de sílice, diclorometano/metanol = 95/5 v/v.

**Ejemplo 81**

5-amino-4-(3-{2-[5-metil-2-fenilimidazol-4-il]etoxi}fenil)-2-metiltio-tieno[2,3-*d*]pirimidina-6-carboxilato de etilo

(a). 4-hidroximetil-5-metil-2-fenilimidazola.HCl

Se añadió 2,3-butanodiona (30 ml) y una solución de acetato de sodio (33 g) en agua (80 ml) a una solución de benzamidina.HCl (66 g) en agua (300 ml) a 0° C. Después de 1.5 horas se filtraron los sólidos, se lavaron con agua y calentaron en HCl 4N (750 ml). La solución transparente resultante se enfrió en baño de hielo. Los cristales se filtraron, lavaron con agua y se secaron sobre hidróxido de potasio a 50° C.

Producción: 44 g.

~~47~~ 48

Mp: 164-166° C.

(b). 4-clorometil-5-metil-2-fenilimidazola.HCl

Se añadió lentamente una solución de tionilcloruro (100 ml) en benceno a una suspensión agitada de 4-hidroximetil-5-metil-2-fenilimidazola.HCl (44 g) en benceno (150 ml). Después de 2 horas se añadió dietiléter y los sólidos resultantes se filtraron, lavaron con dietiléter y se secaron en vacío.

Producción: 60 g.

Mp: 164-166° C.

(c). 4-cianometil-5-metil-2-fenilimidazola

Se añadió una solución de 4-clorometil-5-metil-2-fenilimidazola.HCl (40,5 g) en dimetilsulfóxido (400 ml) a una solución agitada de sodio cianuro (80 g) en dimetilsulfóxido (600 ml) por un periodo de 30 min. Después de 20 horas los sólidos se filtraron, lavaron con agua y se secaron en vacío.

Producción: 14 g.

Mp: 97-100° C.

(d). 4-etoxicarbonilmetil-5-metil-2-fenilimidazola

Se añadió ácido hidroclórico en etanol (35%, 150 ml) a 4-cianometil-5-metil-2-fenilimidazola (20,5 g) y se calentó a temperatura de reflujo. Después de 1 hora la mezcla de reacción se vertió en agua (400 ml) y se añadió NaOH (pH>8), seguido de la extracción con diclorometano (3 veces). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio y se evaporaron hasta la sequedad en vacío.

Producción: 17,3 g.

Mp: 164-166° C.

(e). 4-hidroexetil-5-metil-2-fenilimidazola

Se añadió gota a gota una solución de 4-etoxicarbonilmetil-5-metil-2-fenilimidazola (19,7 g) en tetrahidrofurano (100 ml) (en 45 min) a hidruro de litio aluminio (10 g) en tetrahidrofurano (150 ml). Después de 2 horas de reflujo se dejó la mezcla de reacción asentar durante la noche a temperatura ambiente. Se enfrió en un baño de hielo y agua (40 ml) y se añadió tetrahidrofurano (50 ml). Los sólidos se filtraron y lavaron con dietiléter.

Producción: 20 g.

Mp: 164-167° C.

(f). 4-cloroetil-5-metil-2-fenilimidazola.HCl

Se añadió lentamente una solución de tionilcloruro (50 ml) (1 h) a una suspensión agitada de 4-hidroxietil-5-metil-2-fenilimidazola (20 g) en benceno (250 ml) a 70° C. Después de 1,5 horas la mezcla de reacción se concentró en vacío, disolvió en agua (500 ml) y se lavó con dietiléter. El pH se ajustó a >8 con amoníaco y la mezcla se extrajo con dietiléter (2 veces). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio y se evaporaron en vacío. El aceite resultante se disolvió en etanol. Se añadió ácido hidroclórico en etanol (35%, 2 ml) y dietiléter, se recolectaron los sólidos por filtración y recristalizaron desde etanol.

Producción: 7,5 g.

Mp: 188-190° C.

(g). 5-amino-4-(3-{2-[5-metil-2-fenilimidazol-4-il]etoxi}fenil)-2-metiltio-tieno[2,3-*d*]pirimidina-6-carboxilato de etilo

La ciclización de sulfato de *S*-metilisotiourea (139 mg), 3-{2-[5-metil-2-fenilimidazol-4-il]etoxi}benzaldehído (496 mg, sintetizado desde 3-hidroxibenzaldehído (489 mg) y 4-cloroetil-5-metil-2-fenilimidazola (1,03 g) a través del procedimiento descrito en el ejemplo 79a) y cianoacetato de etilo (112 µl), tratamiento del producto con $POCl_3$ y posterior reacción con 2-mercaptoacetato de etilo se llevaron a cabo de acuerdo a los métodos descritos en el ejemplo 1. El compuesto del título puro se obtuvo después de cromatografía en gel de sílice en diclorometano/etil acetato = 100/0 (v/v) => 70/30 (v/v) como eluyente.

Producción: 9,2 mg.

MS-ESI: $[M+H]^+$= 546,2.

TLC: $R_f$= 0,43, gel de sílice, diclorometano/metanol = 95/5 v/v.

**Ejemplo 82**

5-amino-2-metiltio-4-(3-[2-*N*-morfolinoetoxi]fenil)-tieno[2,3-*d*]pirimidina-6-carboxilato de etilo

La ciclización de sulfato de *S*-metilisotiourea (209 mg), 3-(2-*N*-morfolinoetoxibenzaldehído (705 mg, sintetizado desde 3-hidroxibenzaldehído (1,17 g) y *N*-(2-cloroetil)morfolina (1,44 g) a través del procedimiento descrito en el ejemplo 79a) y cianoacetato

de etilo (168 µl), tratamiento del producto con $POCl_3$ y posterior reacción con 2-mercaptoacetato de etilo se llevaron a cabo de acuerdo a los métodos descritos en el ejemplo 1.

Producción: 35,2 mg.

MS-ESI: $[M+H]^+$= 475,2.

TLC: $R_f$= 0,55, gel de sílice, diclorometano/metanol = 95/5 v/v.

**Ejemplo 83**

5-amino-4-(3-[2-cloroetoxi]fenil)-2-metiltio-tieno[2,3-*d*]pirimidina-6-carboxilato de etilo

La ciclización de sulfato de *S*-metilisotiourea (209 mg), 3-(2-hidroxietoxi)benzaldehído (499 mg) y cianoacetato de etilo (168 µl), tratamiento del producto con $POCl_3$ y posterior reacción con 2-mercaptoacetato de etilo se llevaron a cabo de acuerdo a los métodos descritos en el ejemplo 1. el compuesto del título puro se obtuvo después de cromatografía sobre gel de sílice en diclorometano como eluyente.

Producción: 1,7 mg.

MS-ESI: $[M+H]^+$= 424,0.

TLC: $R_f$= 0,45, gel de sílice, diclorometano.

**Ejemplo 84**

5-amino-2-metiltio-4-(3-[2-{etiloxicarbonilmetiltio}etoxi]fenil)-tieno[2,3-*d*]pirimidina-6-carboxilato de etilo

La ciclización de sulfato de *S*-metilisotiourea (209 mg), 3-(2-hidroxietoxi)benzaldehído (499 mg) y cianoacetato de etilo (168 µl), tratamiento del producto con $POCl_3$ y posterior reacción con 2-mercaptoacetato de etilo se llevaron a cabo de acuerdo a los métodos descritos en el ejemplo 1. el compuesto del título puro se obtuvo después de cromatografía sobre gel de sílice en diclorometano como eluyente.

Producción: 2,8 mg.

MS-ESI: $[M+H]^+$= 508,2.

TLC: $R_f$= 0,14, gel de sílice, diclorometano.

**Ejemplo 85**

5-hidroxi-2-metiltio-4-fenil-tieno[2,3-*d*]pirimidina-6-carboxilato de etilo

(a). 5-etiloxicarbonil-2-metiltio-4-fenil-4,5-dihidro-6-oxopirimidina

Se agitó una mezcla de sulfato de *S*-metilisotiourea (418 mg), dietil malonato (478 µl) y carbonato de potasio (435 mg) en etanol abs. (5 ml) a 50° C por 4 horas. La mezcla de reacción se evaporó hasta la sequedad, el residuo se disolvió en etil acetato y se lavó con ácido hidroclórico 0,5N, agua, bicarbonato de sodio al 5%, agua y salmuera, se secó sobre sulfato de sodio y evaporó hasta le sequedad.

Producción: 546 mg.

MS-ESI: $[M+H]^+$= 293,2.

TLC: $R_f$= 0,63, gel de sílice, diclorometano/metanol 95/5 v/v.

(b). 5-etiloxicarbonil-2-metiltio-4-fenil-6-oxopirimidina

Se agitó una mezcla de 5-etiloxicarbonil-2-metiltio-4-fenil-4,5-dihidro-6-oxopirimidina (273 mg) y 2,3-dicloro-5,6-diciano-1,4-benzoquinona (200 mg) en isopropanol (5 ml) por 16 horas. La mezcla de reacción se evaporó hasta la sequedad, el residuo se disolvió en diclorometano y se agitó con tiosulfato de sodio al 5% por 5 minutos. La capa orgánica se lavó con bicarbonato de sodio al 5% y agua (2x), se secó sobre sulfato de sodio y evaporó hasta la sequedad. El compuesto del título puro se obtuvo después de cromatografía sobre gel de sílice en diclorometano/metanol 98/2 (v/v) como eluyente.

Producción: 63 mg.

MS-ESI: $[M+H]^+$= 291,2.

TLC: $R_f$= 0,50, gel de sílice, diclorometano/metanol 95/5 v/v.

(c). 5-hidroxi-2-metiltio-4-fenil-tieno[2,3-d]pirimidina-6-carboxilato de etilo

El tratamiento de 5-etiloxicarbonil-2-metiltio-4-fenil-6-oxopirimidina (63 mg) con $POCl_3$ (304 µl) y posterior reacción del producto con 2-mercaptoacetato de etilo se llevaron a cabo de acuerdo a los métodos descritos en el ejemplo 1. El compuesto del título puro se obtuvo después de cromatografía sobre gel de sílice en heptano/etil acetato 100/0 => 60/40 (v/v) como eluyente.

Producción: 48 mg.

MS-ESI: $[M+H]^+$= 347,2.

TLC: $R_f$= 0,72, gel de sílice, diclorometano.

**Ejemplo 86**

3-amino-4,6-difenil-tieno[2,3-*b*]piridina-2-carboxilato de etilo

La concentración de aldoles de acetofenona (2,33 ml) y benzaldehído (2,24 ml), ciclización de la acetona α,β-insaturada con 2-cianotioacetamida y posterior reacción con 2-cloroacetato de etilo se realizaron de acuerdo a los métodos descritos en Pharmazie 44:639-640 (1989).

Producción: 65 mg.

MS-ESI: $[M+H]^+$= 375,0.

TLC: $R_f$= 0,6, gel de sílice, diclorometano.

**Ejemplo 87**

3-amino-6-naftil-4-fenil-tieno[2,3-*b*]piridina-2-carboxilato de etilo

La condensación de aldoles de 2-acetonaftona (1,70 g) y benzaldehído (1,12 ml), ciclización de la acetona α,β-insaturada con 2-cianotioacetamida y posterior reacción con 2-cloroacetato de etilo se realizaron de acuerdo a los métodos descritos en el ejemplo 86.

Producción: 1,05 mg.

MS-ESI: $[M+H]^+$= 425,2.

TLC: $R_f$= 0,75, gel de sílice, diclorometano.

**Ejemplo 88**

3-amino-4-fenil-6-(2-tienil)-tieno[2,3-*b*]piridina-2-carboxilato de etilo

La condensación de aldoles de 2-acetiltiofeno (1,08 ml) y benzaldehído (1,12 ml), ciclización de la acetona α,β-insaturada con 2-cianotioacetamida y posterior reacción con 2-cloroacetato de etilo se realizaron de acuerdo a los métodos descritos en el ejemplo 86.

Producción: 767 mg.

MS-ESI: $[M+H]^+$= 381,2.

TLC: $R_f$= 0,70, gel de sílice, diclorometano.

**Ejemplo 89**

3-amino-6-naftil-4-(2-tienil)-tieno[2,3-*b*]piridina-2-carboxilato de etilo

La condensación de aldoles de 2-acetonaftona (1,70 g) y 2-tiofenocarboxaldehído (1,03 ml), ciclización de la acetona α,β-insaturada con 2-cianotioacetamida y posterior reacción con 2-cloroacetato de etilo se realizaron de acuerdo a los métodos descritos en el ejemplo 86.

Producción: 1,58 g.

MS-ESI: $[M+H]^+$= 431,2.

52
53

TLC: $R_f$= 0,75, gel de sílice, diclorometano.

**Ejemplo 90**

3-amino-6-fenil-4-(2-tienil)-tieno[2,3-*b*]piridina-2-carboxilato de etilo

La condensación de aldoles de acetofenona (1,17 g) y 2-tiofenocarboxaldehído (1,03 ml), ciclización de la acetona α,β-insaturada con 2-cianotioacetamida y posterior reacción con 2-cloroacetato de etilo se realizaron de acuerdo a los métodos descritos en el ejemplo 86.

Producción: 1,04 g.

MS-ESI: $[M+H]^+$= 381,2.

TLC: $R_f$= 0,70, gel de sílice, diclorometano.

**Ejemplo 91**

3-amino-6-(2-furil)-4-(2-tienil)-tieno[2,3-*b*]piridina-2-carboxilato de etilo

La condensación de aldoles de 2-furaldehído (1,01 g) y 2-tiofenocarboxaldehído (1,03 ml), ciclización de la acetona α,β-insaturada con 2-cianotioacetamida y posterior reacción con 2-cloroacetato de etilo se realizaron de acuerdo a los métodos descritos en el ejemplo 86.

Producción: 443 mg.

MS-ESI: $[M+H]^+$= 371,2.

TLC: $R_f$= 0,55, gel de sílice, diclorometano.

**Ejemplo 92**

3-amino-4,6-di-(2-tienil)-tieno[2,3-*b*]piridina-2-carboxilato de etilo

La condensación de aldoles de 2-acetiltiofeno (1,08 ml) y 2-tiofenocarboxaldehído (1,03 ml), ciclización de la acetona α,β-insaturada con 2-cianotioacetamida y posterior reacción con 2-cloroacetato de etilo se realizaron de acuerdo a los métodos descritos en el ejemplo 86.

Producción: 1,04 g.

MS-ESI: $[M+H]^+$= 387,0.

TLC: $R_f$= 0,76, gel de sílice, diclorometano.

**Ejemplo 93**

3-amino-4-(3-metoxifenil)-6-fenil-tieno[2,3-*b*]piridina-2-carboxilato de etilo

La condensación de aldoles de acetofenona (1,17 ml) y 3-metoxibenzaldehído (1,4 ml), ciclización de la acetona α,β-insaturada con 2-cianotioacetamida y posterior reacción con 2-cloroacetato de etilo se realizaron de acuerdo a los métodos descritos en el ejemplo 86.

Producción: 164 mg.

MS-ESI: $[M+H]^+$= 405,2.

TLC: $R_f$= 0,65, gel de sílice, diclorometano.

**Ejemplo 94**

3-amino-2-benzoil-4,6-difenil-tieno[2,3-*b*]piridina

La condensación de aldoles de acetofenona (2,33 ml) y benzaldehído (2,24 ml), ciclización de la acetona α,β-insaturada con 2-cianotioacetamida y posterior reacción con 2-cloroacetofenona se realizaron de acuerdo a los métodos descritos en el ejemplo 86.

Producción: 57 mg.

MS-ESI: $[M+H]^+$= 407,4.

TLC: $R_f$= 0,65, gel de sílice, diclorometano.

**Ejemplo 95**

3-amino-2-benzoil-6-naftil-4-fenil-tieno[2,3-*b*]piridina

La condensación de aldoles de 2-acetonaftona (1,70 g) y benzaldehído (1,12 ml), ciclización de la acetona α,β-insaturada con 2-cianotioacetamida y posterior reacción con 2-cloroacetofenona se realizaron de acuerdo a los métodos descritos en el ejemplo 86.

Producción: 50 mg.

MS-ESI: $[M+H]^+$= 457,2.

TLC: $R_f$= 0,69, gel de sílice, diclorometano.

**Ejemplo 96**

3-amino-2-benzoil-4-fenil-6-(2-tienil)-tieno[2,3-*b*]piridina

La condensación de aldoles de 2-acetiltiofeno (1,08 ml) y benzaldehído (1,12 ml), ciclización de la acetona α,β-insaturada con 2-cianotioacetamida y posterior reacción con 2-cloroacetofenona se realizaron de acuerdo a los métodos descritos en el ejemplo 86.

Producción: 57 mg.

MS-ESI: $[M+H]^+$= 413,2.

TLC: $R_f$= 0,69, gel de sílice, diclorometano.

**Ejemplo 97**

3-amino-2-benzoil-6-naftil-4-(2-tienil)-tieno[2,3-*b*]piridina

La condensación de aldoles de 2-acetonaftona (1,70 g) y 2-tiofenocarboxaldehído (1,03 ml), ciclización de la acetona α,β-insaturada con 2-cianotioacetamida y posterior reacción con 2-cloroacetofenona se realizaron de acuerdo a los métodos descritos en el ejemplo 86.

Producción: 66 mg.

MS-ESI: $[M+H]^+$= 463,0.

TLC: $R_f$= 0,67, gel de sílice, diclorometano.

**Ejemplo 98**

3-amino-2-benzoil-6-fenil-4-(2-tienil)-tieno[2,3-*b*]piridina

La condensación de aldoles de acetofenona (1,17 ml) y 2-tiofenocarboxaldehído (1,03 ml), ciclización de la acetona α,β-insaturada con 2-cianotioacetamida y posterior reacción con 2-cloroacetofenona se realizaron de acuerdo a los métodos descritos en el ejemplo 86.

Producción: 67 mg.

MS-ESI: $[M+H]^+$= 413,2.

TLC: $R_f$= 0,71, gel de sílice, diclorometano.

**Ejemplo 99**

3-amino-2-benzoil-6-(2-furil)-4-(2-tienil)-tieno[2,3-*b*]piridina

La condensación de aldoles de 2-acetilfurano (1,01 g) y 2-tiofenocarboxaldehído (1,03 ml), ciclización de la acetona α,β-insaturada con 2-cianotioacetamida y posterior reacción con 2-cloroacetofenona se realizaron de acuerdo a los métodos descritos en el ejemplo 86.

Producción: 65 mg.

MS-ESI: $[M+H]^+$= 403,2.

TLC: $R_f$= 0,65, gel de sílice, diclorometano.

**Ejemplo 100**

3-amino-2-benzoil-4,6-di-(2-tienil)-tieno[2,3-*b*]piridina

La condensación de aldoles de 2-acetiltiofeno (1,08 ml) y 2-tiofenocarboxaldehído (1,03 ml), ciclización de la acetona α,β-insaturada con 2-cianotioacetamida y posterior reacción con 2-cloroacetofenona se realizaron de acuerdo a los métodos descritos en el ejemplo 86.

Producción: 67 mg.

MS-ESI: $[M+H]^+$= 419,0.

TLC: $R_f$= 0,57, gel de sílice, diclorometano.

**Ejemplo 101**

3-amino-2-benzoil-4-(3-metoxifenil)-6-fenil-tieno[2,3-*b*]piridina

La condensación de aldoles de acetofenona (1,17 ml) y 3-metoxibenzaldehído (1,4 ml), ciclización de la acetona α,β-insaturada con 2-cianotioacetamida y posterior reacción con 2-cloroacetofenona se realizaron de acuerdo a los métodos descritos en el ejemplo 86.

Producción: 31 mg.

MS-ESI: $[M+H]^+$= 437,2.

TLC: $R_f$= 0,57, gel de sílice, diclorometano.

**Ejemplo 102**

3-amino-4,6-difenil-tieno[2,3-*b*]piridina-2-carboxamida de isopropilo

(a). Acido 3-amino-4,6-difenil-tieno[2,3-*b*]piridina-2-carboxílico

Se añadió hidróxido de litio (59 mg) a una solución agitada de 53 mg de 3-amino-4,2-difenil-tieno[2,3-*b*]piridina-2-carboxilato de etilo (véase ejemplo 86) en dioxano/agua = 9/1 (v/v) y la mezcla se calentó a 80° C por 72 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y acidificó a un pH de 2. Los cristales se recolectaron por filtración y se secaron en vacío.

Producción: 33 mg.

MS-ESI: $[M+H]^+$= 47,2.

TLC: $R_f$= 0,05, gel de sílice, diclorometano/metanol 97/3 v/v.

(b). 3-amino-4,6-difenil-tieno[2,3-*b*]piridina-2-carboxamida de isopropilo

A una solución agitada de ácido 3-amino-4,6-difenil-tieno[2,3-*b*]piridina-2-carboxílico (33 mg) en diclorometano se le añadió *N,N*-diisopropiletilamina (36 µl), isopropilamina (12 µl) y tetrafluoroborato de *O*-(benzotriazol-1-il)-*N,N,N',N'*-tetrametiluronio (33 mg). Después de 16 horas el solvente se evaporó y el residuo se cromatografió sobre gel de sílice y diclorometano como eluyente.

Producción: 21 mg.

MS-ESI: $[M+H]^+$= 388,2.

TLC: $R_f$= 0,6, gel de sílice, diclorometano/metanol 97/3 v/v.

**Ejemplo 103**

3-amino-6-naftilo-4-fenil-tieno[2,3-*d*]piridina-2-carboxamida de isopropilo

Se hidrolizó primeramente 3-amino-6-naftil-4-fenil-tieno[2,3-*b*]piridina-2-carboxilato de etilo (véase ejemplo 87) al correspondiente ácido (50 mg) y posteriormente se reaccionó con isopropilamina (16 µl) a la amida correspondiente usando los métodos descritos en el ejemplo 102.

Producción: 17 mg.

MS-ESI: $[M+H]^+$= 438,2.

TLC: $R_f$= 0,6, gel de sílice, diclorometano/metanol 97/3 v/v.

**Ejemplo 104**

3-amino-4-fenil-6-(2-tienil)-tieno[2,3-*d*]piridina-2-carboxamida de isopropilo

Se hidrolizó primeramente 3-amino-6-naftil-4-fenil-tieno[2,3-*b*]piridina-2-carboxilato de etilo (véase ejemplo 88) al correspondiente ácido (50 mg) y posteriormente se reaccionó con isopropilamina (18 µl) a la amida correspondiente usando los métodos descritos en el ejemplo 102.

Producción: 6 mg.

MS-ESI: $[M+H]^+$= 394,2.

TLC: $R_f$= 0,6, gel de sílice, diclorometano/metanol 97/3 v/v.

**Ejemplo 105**

3-amino-6-naftil-4-(2-tienil)-tieno[2,3-*d*]piridina-2-carboxamida de isopropilo

Se hidrolizó primeramente 3-amino-6-naftil-4-(2-tienil)-tieno[2,3-*b*]piridina-2-carboxilato de etilo (véase ejemplo 89) al correspondiente ácido (50 mg) y posteriormente se reaccionó con isopropilamina (16 µl) a la amida correspondiente usando los métodos descritos en el ejemplo 102.

Producción: 16 mg.

MS-ESI: $[M+H]^+$= 444,2.

TLC: $R_f$= 0,6, gel de sílice, diclorometano/metanol 97/3 v/v.

**Ejemplo 106**

3-amino-6-fenil-4-(2-tienil)-tieno[2,3-*d*]piridina-2-carboxamida de isopropilo

Se hidrolizó primeramente 3-amino-6-fenil-4-(2-tienil)-tieno[2,3-*b*]piridina-2-carboxilato de etilo (véase ejemplo 89) al correspondiente ácido (50 mg) y posteriormente se reaccionó con

isopropilamina (16 µl) a la amida correspondiente usando los métodos descritos en el ejemplo 102.

Producción: 16 mg.

MS-ESI: $[M+H]^+$= 444,2.

TLC: $R_f$= 0,6, gel de sílice, diclorometano/metanol 97/3 v/v.

**Ejemplo 107**

3-amino-6-(2-furil)-4-(2-tienil)-tieno[2,3-*d*]piridina-2-carboxamida de isopropilo

Se hidrolizó primeramente 3-amino-6-(2-furil)-4-(2-tienil)-tieno[2,3-*b*]piridina-2-carboxilato de etilo (véase ejemplo 91) al correspondiente ácido (50 mg) y posteriormente se reaccionó con isopropilamina (18 µl) a la amida correspondiente usando los métodos descritos en el ejemplo 102.

Producción: 7 mg.

MS-ESI: $[M+H]^+$= 384,0.

TLC: $R_f$= 0,6, gel de sílice, diclorometano/metanol 97/3 v/v.

**Ejemplo 108**

3-amino-4,6-di-(2-tienil)-tieno[2,3-*d*]piridina-2-carboxamida de isopropilo

Se hidrolizó primeramente 3-amino-4,6-di-(2-tienil)-tieno[2,3-*b*]piridina-2-carboxilato de etilo (véase ejemplo 92) al correspondiente ácido (50 mg) y posteriormente se reaccionó con isopropilamina (18 µl) a la amida correspondiente usando los métodos descritos en el ejemplo 102.

Producción: 35 mg.

MS-ESI: $[M+H]^+$= 400,2.

TLC: $R_f$= 0,6, gel de sílice, diclorometano/metanol 97/3 v/v.

**Ejemplo 109**

3-amino-4-(3-metoxifenil)-6-fenil-tieno[2,3-*d*]piridina-2-carboxamida de isopropilo

Se hidrolizó primeramente 3-amino-4-(3-metoxifenil)-6-fenil-tieno[2,3-*b*]piridina-2-carboxilato de etilo (véase ejemplo 93) al correspondiente ácido (50 mg) y posteriormente se reaccionó con isopropilamina (17 µl) a la amida correspondiente usando los métodos descritos en el ejemplo 102.

Producción: 28 mg.

MS-ESI: $[M+H]^+$= 418,2.

TLC: $R_f$= 0,6, gel de sílice, diclorometano/metanol 97/3 v/v.

**Ejemplo 110**

*tert*-butil 3-amino-6-metiltio-4-(3-metoxifenil)-tieno[2,3-*d*]piridina-2-carboxamida de isopropilo

(a). 1,1-diciano-2-metil-2-(3-metoxifenil)-etileno

Se trató una solución de 3'-metoxi-acetofenona (3,46 g) y malonitrilo (6,89 ml) en benceno (40 ml) con AcOH (2,30 ml) y acetato de amonio (1,50 g) y la mezcla de reacción se calentó bajo destilación azeotrópica en una aparato Dean-Stark. Después de 5 horas la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con EtOAc, se lavó con agua y salmuera, se secó ($MgSO_4$) y concentró en vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía flash de gel de sílice usando EtOAc/heptano (3/7 v/v) como eluyente.

Producción: 6,4 g.

MS-ESI: $[M+H]^+$= 199,2.

TLC: $R_f$= 0,6, gel de sílice, EtOAc/heptano 2/3 v/v.

(b). 1,1-di-(metiltio)-3-(3-metoxifenil)-4,4-diciano-butadieno

Se añadió 1,1-diciano-2-metil-2-(3-metoxifenil)-etileno (ejemplo 110a, 6,4 g), disulfuro de carbono (3,85 ml) y yoduro de metilo (9,9 ml) a una suspensión previamente preparada de hidruro de sodio (dispersión al 60% en aceite mineral, 1,60 g) en DMF (200 ml). Después de 7 horas, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida, se redisolvió en EtOAc, se lavó con agua y salmuera, se secó ($MgSO_4$) y concentró en vacío. El residuo se purificó usando cromatografía de gel de sílice (eluyente: EtOAc/heptano 3/7 v/v).

Producción: 3,92 g.

MS-ESI: $[M+H]^+$= 303,1.

TLC: $R_f$= 0,5, gel de sílice, EtOAc/heptano 2/3 v/v.

(c). 2-metiltio-4-(3-metoxifenil)-5-ciano-piridin-6-ona

Se trató una solución de 1,1-di-(metiltio)-3-(3-metoxifenil)-4,4-diciano-butadieno (ejemplo 110b, 3,92 g) en EtOH (50 ml) con HBr acuoso al 48% (39 ml) y la solución se calentó en reflujo por 3 horas. Después de enfriar la mezcla de reacción en un baño de hielo (0° C), se filtró el precipitado, se lavó con agua y se secó en vacío.

Producción: 2,4 g.

MS-ESI: $[M+H]^+$= 273,2.

TLC: $R_f$= 0, 47, gel de sílice, $CH_2Cl_2$/MeOH 9/1 v/v.

(d). *tert*-butil 3-amino-6-metiltio-4-(3-metoxifenil)-tieno[2,3-*b*]piridina-2-carboxamida

El tratamiento de 2-metiltio-4-(3-metoxifenil)-5-ciano-piridin-6-ona (2,4 g, ejemplo 110c) con $POCl_3$ y posterior reacción con 2-mercaptoacetato de etilo se llevaron a cabo de acuerdo a los métodos descritos en el ejemplo 1. El derivado resultante 3-amino-4-(3-metoxifenil)-6-metiltio-tieno[2,3-*b*]pirimidina-2-carboxilato (2,6 g) se hidrolizó primero al ácido correspondiente (2,2 g) usando el método descrito en el ejemplo 34 y se reaccionó posteriormente con *tert*-butil amina (2 ml) para proporcionar la amida correspondiente de acuerdo al ejemplo 50. El compuesto del título se purificó mediante cromatografía en gel de sílice en heptano/EtOAc = 3/1 (v/v) como eluyente.

Producción: 2,11 g.

MS-ESI: $[M+H]^+$= 402,3.

TLC: $R_f$= 0, 37, gel de sílice, heptano/EtOAc = 3/2 (v/v).

**Ejemplo 111**

*tert*-butil 5-amino-2-metiltio-4-(*N*-benzoil-3-aminofenil)-tieno[2,3-*d*]pirimidina-6-carboxamida

(a). 5-amino-2-metiltio-4-(3-nitrofenil)-tieno[2,3-*d*]pirimidina-6-carboxilato de etilo

La ciclización de sulfato de *S*-metilisotiourea (700 mg), 3-nitrobenzaldehído (750 mg) y cianoacetato de etilo (560 µl), tratamiento del producto con $POCl_3$ y posterior reacción con 2-mercaptoacetato de etilo se llevaron a cabo de acuerdo a los métodos descritos en el ejemplo 1. El compuesto del título puro se obtuvo después de cromatografía sobre gel de sílice en heptano/EtOAc = 3/2 (v/v) como eluyente.

Producción: 780 mg.

MS-ESI: $[M+H]^+$= 391,3.

TLC: $R_f$= 0,35, gel de sílice, heptano/EtOAc = 3/2 (v/v).

(b). *tert*-butil 5-amino-2-metiltio-4-(3-aminofenil)-tieno[2,3-*d*]pirimidina-6-carboxamida

Se disolvió 5-amino-2-metiltio-4-(3-nitrofenil)-tieno[2,3-*d*]pirimidina-6-carboxilato de etilo (ejemplo 111a, 780 mg) en 10 ml de dioxano. Posteriormente, se añadieron 10 ml de EtOH y estaño(II)cloruro (1,1 g) y la mezcla de reacción se agitó durante la noche a 90º C. Después de la concentración de la mezcla de reacción en vacío, se redisolvió el residuo en EtOAc (50 ml) y

se lavó con 10 ml de NaOH 4 M, se secó ($MgSO_4$) y se concentró a presión reducida. El etil éster en el derivado resultante 5-amino-2-metiltio-4-(3-aminofenil)-tieno[2,3-*d*]-pirimidina-6-carboxilato de etilo (558 mg) se saponificó al ácido correspondiente (430 mg) usando el método descrito en el ejemplo 34 y posteriormente se reaccionó con *tert*-butil amina (200 µl) para formar la *tert*-butil amida correspondiente (de acuerdo al ejemplo 50). El compuesto del título se purificó mediante cromatografía en gel de sílice en heptano/EtOAc = 3/1 (v/v) como eluyente.

Producción: 391 mg.

MS-ESI: $[M+H]^+$= 388,0.

TLC: $R_f$= 0,43, gel de sílice, heptano/EtOAc = 3/2 (v/v).

(c). *tert*-butil 5-amino-2-metiltio-4-(*N*-benzoil-3-aminofenil)-tieno[2,3-*d*]pirimidina-6-carboxamida

Se disolvió *tert*-butil 5-amino-2-metiltio-4-(3-nitrofenil)-tieno[2,3-*d*]pirimidina-6-carboxilato (ejemplo 111b, 391 mg) en 10 ml de $CH_2Cl_2$. Posteriormente, se añadió *N,N*-diisopropiletilamina (600 µl) y cloruro de benzoilo (210 mg) y la mezcla de reacción se agitó por 2 horas. La mezcla de reacción se diluyó con $CH_2Cl_2$ (50 ml) y se lavó con $NaHCO_3$ acuoso saturado. Se secó la capa orgánica ($MgSO_4$) y se concentró a presión reducida. El compuesto del título se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice en heptano(EtOAc = 3/1 (v/v) como eluyente.

Producción: 348 mg.

MS-ESI: $[M+H]^+$= 492,1.

TLC: $R_f$= 0,50, gel de sílice, heptano/EtOAc = 3/2 (v/v).

**Ejemplo 112**

*tert*-butil 5-amino-2-metiltio-4-(3-metoxifenil)-tieno[2,3-*d*]pirimidina-6-carboxamida

Se hidrolizó primeramente 5-amino-4-(3-metoxifenil)-2-metiltio-tieno[2,3-*d*]pirimidina-6-carboxilato de etilo (véase ejemplo 1, 400 mg) al ácido correspondiente (340 mg) usando el método descrito en el ejemplo 34 y posteriormente se reaccionó con *tert*-butil amina (150 µl) para producir la amida correspondiente de acuerdo al ejemplo 50. El compuesto del título se purificó mediante cromatografía en gel de sílice en heptano/EtOAc = 3/1 (v/v) como eluyente.

Producción: 310 mg.

MS-ESI: $[M+H]^+$= 403,0.

TLC: $R_f$= 0,32, gel de sílice, heptano/EtOAc = 3/2 (v/v).

**Ejemplo 113**

*N*-metil-*N*-isopropil 5-amino-2-metiltio-4-(3-metoxifenil)-tieno[2,3-*d*]pirimidina-6-carboxamida

Se hidrolizó primeramente 5-amino-4-(3-metoxifenil)-2-metiltio-tieno[2,3-*d*]pirimidina-6-carboxilato de etilo (véase ejemplo 1) al ácido correspondiente (340 mg) usando el método descrito en el ejemplo 34 y posteriormente se reaccionó con *N*-metil-*N*-isopropil amina (150 µl) para proporcionar la amida correspondiente de acuerdo al ejemplo 50. El compuesto del título se purificó mediante cromatografía en gel de sílice en heptano/EtOAc = 3/1 (v/v) como eluyente.

Producción: 271 mg.

MS-ESI: $[M+H]^+$= 404,0.

TLC: $R_f$= 0,34, gel de sílice, heptano/EtOAc = 3/2 (v/v).

**Ejemplo 114**

*tert*-butil 5-amino-2-etoxi-4-(3-metoxifenil)-tieno[2,3-*d*]pirimidina-6-carboxamida

Se disolvió *tert*-butil 5-amino-2-metiltio-4-(3-metoxifenil)-tieno[2,3-*d*]pirimidina-6-carboxamida (véase ejemplo 112, 1,1 g) en ácido trifluoroacético (20 ml) y se añadió ácido 3-cloroperbenzóico (mCPBA, 1,23 g). Después de agitar por 2 horas, la mezcla de reacción se concentró en vacío, redisolvió en $CH_2Cl_2$ (50 ml), se lavó con $NaHCO_3$, se secó ($MgSO_4$) y concentró bajo presión reducida. El residuo, que contiene el sulfóxido de 2-metilo correspondiente, se disolvió posteriormente en EtOH (10 ml) y se añadió KOtBu (1 g). Después de calentar el reflujo durante la noche, la mezcla de reacción se acidificó con HCl 1 M, concentró en vacío, se redisolvió en $CH_2Cl_2$ (50 ml), se lavó con $NaHCO_3$ acuoso saturado, se secó ($MgSO_4$) y concentró bajo presión reducida. La purificación del aceite así obtenido se realizó mediante cromatografía sobre gel de sílice usando heptano/EtOAc = 3/1 (v/v) como eluyente.

Producción: 356 mg.

MS-ESI: $[M+H]^+$= 401,6.

TLC: $R_f$= 0,50, gel de sílice, heptano/EtOAc = 3/2 (v/v).

**Ejemplo 115**

5-amino-2-(2-tienil)-4-(3-metoxifenil)-6-(*N*-morfolinocarbonil)-tieno[2,3-*d*]pirimidina-6-carboxamida

62
63

Se hidrolizó primeramente 5-amino-4-(3-metoxifenil)-2-(2-tienil)-tieno[2,3-*d*]pirimidina-6-carboxilato de etilo (561 mg, véase ejemplo 27) al ácido correspondiente (464 mg) usando el método descrito en el ejemplo 34 y posteriormente se reaccionó con morfolina (300 µl) para proporcionar la amida correspondiente de acuerdo al ejemplo 50. El compuesto del título se cromatografió sobre gel de sílice en heptano/EtOAc = 3/2 (v/v) como eluyente.

Producción: 457 mg.

MS-ESI: $[M+H]^+$= 453,2.

TLC: $R_f$= 0,16, gel de sílice, heptano/EtOAc = 3/2 (v/v).

**Ejemplo 116**

*tert*-butil 5-amino-2-metiltio-4-(*N*-(2-(tert-butilamino)-acetil)-3-aminofenil)-tieno[2,3-*d*]pirimidina-6-carboxamida

Se disolvió *tert*-butil 5-amino-2-metiltio-4-(3-aminofenil)-tieno[2,3-*d*]pirimidina-6-carboxamida (ejemplo 111b, 195 mg) en 5 ml de $CH_2Cl_2$. Posteriormente, se añadió *N,N*-diisopropiletilamina (300 µl) y cloruro de bromo acetilo (120 mg) y la mezcla de reacción se agitó por 2 horas. La mezcla de reacción se diluyó con $CH_2Cl_2$ (20 ml) y se lavó con $NaHCO_3$ acuoso saturado, se secó ($MgSO_4$) y concentró en vacío. La purificación del residuo se llevó a cabo usando cromatografía de sílice (eluyente: $CH_2Cl_2$/MeOH = 1/0 a 9/1 (v/v)).

Producción: 155 mg.

MS-ESI: $[M+H]^+$= 501,2.

TLC: $R_f$= 0,64, gel de sílice, $CH_2Cl_2$/MeOH = 9/1 (v/v).

**Ejemplo 117**

*tert*-butil 5-amino-2-metiltio-4-(3-(3-(3-piridil)-propoxi)-fenil)-tieno[2,3-*d*]pirimidina-6-carboxamida

Se disolvió *tert*-butil 5-amino-2-metiltio-4-(3-metoxifenil)-tieno[2,3-*d*]pirimidina-6-carboxamida (400 mg, ejemplo 112) en $CH_2Cl_2$ enfriado (0° C) (10 ml) y se añadió $BBr_3$ gota a gota. Después de agitar durante la noche a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluyó con $CH_2Cl_2$ (50 ml) y se lavó con $NaHCO_3$ acuoso saturado. La capa orgánica se secó ($MgSO_4$) y concentró a casi sequedad completa. El aceite remanente se añadió gota a gota a un matraz con tolueno agitado (50 ml). El precipitado así obtenido (360 mg), que contiene *tert*-butil 5-amino-2-metiltio-4-(3-hidroxifenil)-tieno[2,3-*d*]pirimidina-6-carboxamida se filtró y secó en vacío. el último derivado se disolvió en THF (10 ml) y se añadieron $PPh_3$ (600 mg), 3-(3-piridil)-

propanol (270 mg) y azodicarbonilpiperidina (ADDP, 600 mg). Después de agitar durante la noche, la mezcla de reacción se diluyó con $CH_2Cl_2$ (50 ml), se lavó con $NaHCO_3$ acuoso saturado, se secó ($MgSO_4$) y purificó mediante cromatografía de gel de sílice (eluyente: $CH_2Cl_2$/MeOH = 1/0 a 95/5 (v/v)).

Producción: 275 mg.

MS-ESI: $[M+H]^+$= 508,2.

TLC: $R_f$= 0,56, gel de sílice, $CH_2Cl_2$/MeOH = 96/4 (v/v).

**Ejemplo 118**

Prueba in vitro para bioactividad de LH en células de ratón Leydig

En los ratones machos, la hormona luteinizante (LH) induce la producción de testosterona en células testiculares Leydig. Esta actividad la muestra también la gonadotropina coriónica humana (hCG) que se aglomera al mismo receptor de células objetivo como LH. El ensayo de células Leydig *in vitro* (van Damme y otros, 1974; modificado por Mannaerts y otros, 1987) se usa para determinar la bioactividad de LH de compuestos que se aglomeran al receptor de LH de células Leydig lo cual a su vez provoca la producción de testosterona.

Para este ensayo, se aíslan células Leydig de testículos de ratones maduros, 9 a 13 semanas de edad (cepa: HSD/Cpb: SE, Harlan, Holanda). Por lo tanto, los ratones son sacrificados y los testículos rápidamente extraídos y descapsulados. Cada testículo se transfiere a una cavidad separada de un plato de cultivo de tejidos que contiene 0,75 ml de medio de cultivo por cavidad. Los contenidos de cada cavidad se pasan a través de un tubo de vidrio de 30 cm (diámetro interior 2,5 mm, estrechado a 1,2 mm en cuatro partes en el medio). La suspensión obtenida se filtra a través de una malla de nylon de 30 µm y el filtrado es pre-incubado en un tubo de plástico de 50 ml por 30 minutos a 37° C en una incubadora en una atmósfera saturada de agua de 95% aire/5% CO2. Después de la pre-incubación, el tubo se centrifuga a 1600 N/kg por 5 minutos decantándose el sobrenadante. El pellet resultante se resuspende en medio de cultivo (0,5 mg testículo original/ml) y la suspensión se mantiene homogénea agitándola muy lentamente en una agitador magnético.

Esta suspensión de células Leydig (100 µl) se añade a las cavidades de una placa de microtítulo que contiene 50 µl de compuesto referencia, compuesto o vehículo de prueba (medio de cultivo) por cavidad. Como referencia, se usan estándares locales de LH o hCG los

cuales se calibran en comparación a preparaciones de LH o hCG humanas de Referencia Internacional proporcionadas por el Instituto Nacional de Estándares y Controles Biológicos (NIBSC, Londres, UK). Los compuestos de prueba y referencia se disuelven, diluyen y ensayan en el mismo medio de cultivo. Los platos que contienen compuestos de referencia y prueba se incuban por 4 horas a 37° C en una incubadora en una atmósfera saturada de agua de 95% aire/5% CO2. Posterior a la incubación, los platos se sellan y almacenan a –20° C hasta la medición de testosterona.

Previo a la medición de testosterona, los contenidos de las placas de microtítulo se descongelan a temperatura ambiente y los platos se centrifugan a 150 N/kg por 5 min. Una alícuota de 30 µl de sobrenadante de cada cavidad se diluye con medio de cultivo (60x) para obtener una dilución apropiada para la medición de testosterona. Las alícuotas (12,5 µl) de cada muestra de prueba diluida se ensayan posteriormente usando testosterona directa equipo-RIA. Los resultados se indican en la Tabla 1.

**Ejemplo 118**

Ensayo de inducción de ovulación *in vivo* en busca de bioactividad de LH en ratones hembra inmaduros

En ratones inmaduros hembra que se estimulan con hormonas estimulantes de folículos (FSH), se puede inducir la ovulación mediante hormona luteinizante (LH) o mediante gonadotropina coriónica (hCG) la cual se aglomera al mismo receptor de LH en los folículos de Graaf. La aglomeración al receptor de LH inicia una cascada bioquímica, la cual eventualmente da como resultado una ruptura y extrusión folicular de un oocito maduro. Para medir la actividad *in vivo* de los compuestos agonísticos LH, se preparan ratones de 20 días de edad (cepa B6D2F1, Broekman Instiute, Holanda) con FSh urinario (Humegon; 12,5 UI/1, 0,1 ml s.c.) para iniciar la foliculogénesis. Cuarenta y ocho horas después del tratamiento de FSH del compuesto de prueba, se administra el compuesto o vehículo de referencia (solución cremofor al 10%) a los animales. Se administran los compuestos (50 mg/kg en 0,1 ml) y vehículo (0,1 ml) de prueba p.o., los compuestos de referencia (500 UI/kg en 0,1 ml) se inyectan s.c. Como referencia, se usan los estándares locales de hCG que se calibran en comparación con preparaciones de hCG humana de Referencia Internacional proporcionadas por el Instituto Nacional de Estándares y Controles Biológicos (NIBSC, Londres, UK). Veinte y cuatro horas

después de la administración del compuesto de prueba, compuesto o vehículo de referencia, se sacrifican los animales mediante dislocación cervical. Los oviductos se disectan y recolectan en NaCl al 9%. Posteriormente, los oviductos se colocan entre dos placas de vidrio y se examinan en busca de presencia o ausencia de huevos ovulados bajo un microscopio. El número de huevos ovulados presentes en los oviductos es indicativo para una bioactividad de LH *in vivo*. Los resultados se proporcionan en la Tabla 1.

~~66~~
67

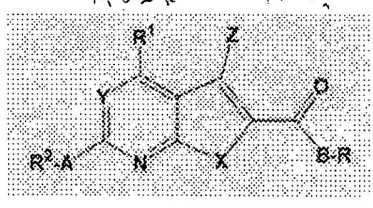
**Tabla 1**

| Compuesto | Ensayo de células Leydig ($EC_{50}$) | Inducción de la ovulación *in vivo* de ratones (*% de animales que ovulan*) |
|---|---|---|
| Control *p.o.* (cremofor 10%) | --- | 0% |
| hCG urinaria *s.c.* (20 UI/kg) | --- | 100% |
| *tert*-butil 5-amino-2-metiltio-4-(*N*-benzoil-3-aminofenil)-tieno[2,3-*d*]pirimidina-6-carboxamida (50 mg/kg *p.o.*) | $2{,}8\ 10^{-7}$ M | 40% |
| *tert*-butil 5-amino-2-metiltio-4-(3-metoxifenil)-tieno[2,3-*d*]pirimidina-6-carboxamida (50 mg/kg *p.o.*) | $4{,}3\ 10^{-7}$ M | 40% |
| *N*-metil-*N*-isopropil 5-amino-2-metiltio-4-(3-metoxifenil)-tieno[2,3-*d*]pirimidina-6-carboxamida (50 mg/kg *p.o.*) | $8{,}7\ 10^{-7}$ M | 50% |
| *tert*-butil 5-amino-2-etoxi-4-(3-metoxifenil)-tieno[2,3-*d*]pirimidina-6-carboxamida (50 mg/kg *p.o.*) | $1{,}9\ 10^{-6}$ M | 30% |
| 5-amino-2-(2-tienil)-4-(3-metoxifenil)-6-(*N*-morfolinocarbonil)-tieno[2,3-*d*]pirimidina (50 mg/kg *p.o.*) | $3{,}1\ 10^{-6}$ M | 20% |
| *tert*-butil 5-amino-2-metiltio-4-(*N*-(2-(tert-butilamino)-acetil)-3-aminofenil)-tieno[2,3-*d*]pirimidina-6-carboxamida (50 mg/kg *p.o.*) | $3{,}2\ 10^{-7}$ M | 13% |
| *tert*-butil 5-amino-2-metiltio-4-(3-(3-(3-piridil)-propoxi)-fenil)-tieno[2,3-*d*]pirimidina-6-carboxamida (50 mg/kg *p.o.*) | $1{,}8\ 10^{-6}$ M | 40% |

67
68

## REIVINDICACIONES

1. Un compuesto derivado heteroaromático bicíclico de acuerdo a la fórmula general I, o una sal farmacéuticamente aceptable de él,




Fórmula I

CARACTERIZADO porque

$R^1$ es $NR^5R^6$, $OR^5$, $SR^5$ o $R^7$;

$R^5$ y $R^6$ se seleccionan independientemente de H, alquilo(1-8C), alquenilo(2-8C), alquinilo(2-8C), cicloalquilo(3-8C), heterocicloalquilo(2-7C), alquil(1-8C)carbonilo, arilcarbonilo(2-14C), arilo(2-14C) o heteroarilo(4-13C), o $R^5$ y $R^6$ juntos se unen en un anillo de heterocicloalquilo(2-7C);

$R^7$ es cicloalquilo(3-8C), heterocicloalquilo(2-7C), arilo(2-14C) o heteroarilo(4-13C);

$R^2$ es alquilo (1-8C), alquenilo(2-8C), alquinilo(2-8C), o arilo(2-14C) o heteroarilo(4-13C), ambos opcionalmente substituidos con uno o más substitutos seleccionados de alquilo (1-8C), alquiltio(1-8C), (di)alquilamino(1-8C), alcoxi(1-8C), alquenilo(2-8C), o alquinilo(2-8C);

$R^3$ es alquilo (1-8C), alquenilo(2-8C), alquinilo(2-8C), cicloalquilo(3-8C), heterocicloalquilo(2-7C), o arilo(2-14C) o heteroarilo(4-13C), ambos opcionalmente substituidos con uno o más substitutos seleccionados desde alquilo(1-8C), (di)alquilamino(1-8C) o alcoxi(1-8C);

X es S, O, o $N(R^4)$;

$R^4$ es H, alquilo (1-8C), alquilcarbonilo(1-8C), arilcarbonilo(2-14C) o arilo(2-14C)alquilo (1-8C);

Y es CH o N;

Z es $NH_2$ o OH;

A es S, N(H), $N(R^9)$, O o un enlace;

$R^9$ puede seleccionarse de los mismos grupos como se describió para $R^2$;

para uso en terapia.

2. Un compuesto derivado de acuerdo a la Reivindicación 1, CARACTERIZADO porque X es S y/o Z es $NH_2$ para uso en terapia.

3. Un compuesto derivado de acuerdo a la Reivindicación 1 o 2, CARACTERIZADO porque X es S, Z es $NH_2$ y $R^1$ es arilo(2-14C) o heteroarilo(4-13C) para uso en terapia.

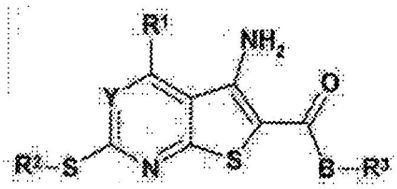
4. Un compuesto derivado de acuerdo a la Reivindicación 1-3, CARACTERIZADO porque B es N u O para uso en terapia.

5. Un compuesto de acuerdo a la Reivindicación 1-4, CARACTERIZADO porque B es N para uso en terapia.

6. Un compuesto de acuerdo a la Reivindicación 1-5, CARACTERIZADO porque $R^3$ es isopropilo o tert-butilo para uso en terapia.

7. Un compuesto de acuerdo a la Reivindicación 1-6, CARACTERIZADO porque Y = N para uso en terapia.

8. Un compuesto derivado heteroaromático bicíclico de acuerdo a la fórmula general II, o una sal farmacéuticamente aceptable de él,




Fórmula II

CARACTERIZADO porque

$R^1$ es arilo(2-14C) o heteroarilo(4-13C);

$R^2$ es alquilo (1-8C), alquenilo(2-8C), alquinilo(2-8C), o arilo(2-14C) o heteroarilo(4-13C), ambos opcionalmente substituidos con uno o más substitutos seleccionados de alquilo (1-8C), alquiltio(1-8C), (di)alquilamino(1-8C), alcoxi(1-8C), alquenilo(2-8C), o alquinilo(2-8C);

$R^3$ es alquilo (1-8C), alquenilo(2-8C), alquinilo(2-8C), cicloalquilo(3-8C), heterocicloalquilo(2-7C), o arilo(2-14C) o heteroarilo(4-13C), ambos opcionalmente substituidos con uno o más substitutos seleccionados desde alquilo(1-8C), (di)alquilamino(1-8C) o alcoxi(1-8C);

B es N(H), O o un enlace e

Y = CH o N,

con la condición que el compuesto no es 5-amino-4-fenil-2-etoxicarbonilmetiltio-tieno[2,3-*d*]pirimidina-6-carboxilato de etilo, 5-amino-4-fenil-2-metiltio-tieno[2,3-*d*]pirimidina-6-carboxilato de metilo, 5-amino-4-fenil-2-metiltio-tieno[2,3-*d*]pirimidina-6-carboxilato de etilo, 6-acetil-5-amino-4-fenil-2-(2-oxopropiltio)-tieno[2,3-*d*]pirimidina, 5-amino-6-benzoil-4-fenil-2-fenilcarbonilmetiltio-tieno[2,3-*d*]pirimidina o 5-amino-6-(4-clorobenzoil)-4-fenil-2-[(4-clorofenil)carbonilmetiltio]-tieno[2,3-*d*]pirimidina.

9. Un compuesto derivado de acuerdo a la Reivindicación 8, CARACTERIZADO porque B es N u O.

10. Un compuesto de acuerdo a la Reivindicación 8 o 9, CARACTERIZADO porque B es N.

11. Un compuesto de acuerdo a la Reivindicación 8-10, CARACTERIZADO porque $R^3$ es isopropilo o tert-butilo.

12. Un compuesto de acuerdo a la Reivindicación 8-10, CARACTERIZADO porque Y = N.

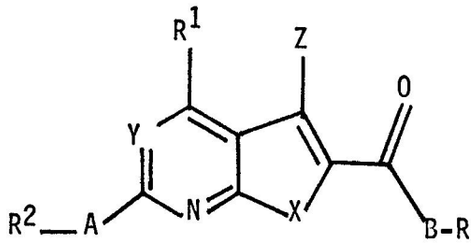
13. Un compuesto de acuerdo a la reivindicaciones 8-12, CARACTERIZADO porque $R^2$ = alquilo(1-4C).

14. Una composición farmacéutica, CARACTERIZADO porque comprende un compuesto derivado heteroaromático de acuerdo a las reivindicaciones 1-13 o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable, en mezcla con auxiliares farmacéuticamente aceptables.

15. Uso de compuestos derivados heteroaromáticos bicíclicos de acuerdo a cualquiera de las reivindicaciones 1-13 o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de ellos, CARACTERIZADO porque se destina a la fabricación de un medicamento para el control de la fertilidad.

## RESUMEN

La invención se relaciona con compuestos derivados heteroaromáticos bicíclicos de acuerdo a la fórmula general I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,




Formula I

en donde $R^1$ es $NR^5R^6$, $OR^5$, $SR^5$ o $R^7$; $R^5$ y $R^6$ se seleccionan independientemente de H, alquilo(1-8C), alquenilo (2-8C), alquinilo(2-8C), cicloalquilo(3-8C), heterocicloalquilo(2-7C), alquil(1-8C)carbonilo, arilcarbonilo(2-14C), arilo(2-14C) o heteroarilo(4-13C), o $R^5$ y $R^6$ juntos se unen en un anillo de heterocicloalquilo(2-7C); $R^7$ es cicloalquilo(3-8C), heterocicloalquilo(2-7C) arilo2-14C) o heteroarilo(4-13C), $R^2$ es alquilo (1-8C), alquenilo(2-8C), alquinilo(2-8C), o arilo(2-14C) o heteroarilo(4-13C), ambos opcionalmente sustituidos con uno o más substituyentes seleccionados de alquilo (1-8C), alquiltio(1-8C), (d)alquilamino(1-8C), alcoxi(1-8C),alquenilo(2-8C), o alquinilo(2-8C); $R^3$ es alquilo (1-8C), alquenilo(2-8C), alquinilo(2-8C), cicloalquilo(3-8C), heterocicloalquilo(2-7C), o arilo(2-14C) o heteroarilo(4-13C), ambos opcionalmente con uno o más substituyentes seleccionados desde alquilo(c1-8C), (di)alquilamino(1-8C) o alcoxi(1-8C); X es S, O, o $N(R^4)$;

$R^4$ es H, alquilo (1-8C), alquilcarbonilo(1-8C), arilcarbonilo(2-14C) o arilo(2-14C)alquilo(1-8C); Y es CH o N; Z es $NH_2$ o OH; A es S, N(H), $N(R^9)$, O o un enlace, $R^9$ puede seleccionarse de los mismos grupos como se describió para $R^2$ y B es N(H), O, o un enlace.

Los compuestos de la invención tienen un receptor LH de actividad agonística y puede ser usado en terapias de control de la fertilidad.

0/97301 CO

CAVELIER
ABOGADOS
EDIFICIO SISKI
CARRERA 4ª Nº 72-35
BOGOTA, 8 - COLOMBIA

**For patents, utility models, industrial designs, trademarks, commercial names, trade emblems, slogans.**

7372

**Para patentes, modelos de utilidad, diseños industriales, marcas de fábrica, nombres comerciales, enseñas, lemas comerciales.**

# REPRESENTACION Y PODER

# REPRESENTATION AND POWER OF ATTORNEY

11214
1538

I (we), the undersigned/Yo (nosotros), abajo firmado (s)

AKZO NOBEL N.V.

of/domiciliado (s) en Velperweg 76, 6824

BM Arnhem, THE NETHERLANDS

por el presente nombramos a EMILIO FERRERO, tpa. 31929; GONZALO PERDOMO, tpa. 831; LUZ CLEMENCIA DE PAEZ, tpa. 23555 y GERMAN CAVELIER, tpa. 832, domiciliados en la Carrera 4ª Nº 72-35, Bogotá, Colombia, en obedecimiento a lo dispuesto en el parágrafo 1º del Artículo 543 del Código de Comercio, el primero como principal y los demás como suplentes, en su orden, como mis (nuestros) representantes en todos los asuntos de propiedad industrial con facultad para recibir notificaciones y nombrar apoderados judiciales o extrajudiciales. El primer representante suplente reemplazará al principal en caso de ausencia o impedimento temporal o definitivo de aquél. La misma regla se aplicará cuando el segundo representante suplente haya de reemplazar al primero, o el tercero al segundo. En tales casos, el representante principal, o el primero, o segundo suplente, en su caso, o ambos, declararán su intención de no ejercer la representación mediante declaración autenticada por Notario Público en Colombia, o por Notario u otro Funcionario Público, o Cónsul de Colombia, en el extranjero; y si se tratare de impedimento, con el certificado respectivo. Si alguno de los nombrados faltare definitivamente, el siguiente tomará su lugar. Cuando cesare la ausencia o impedimento del representante principal, o de su primero o segundo suplentes, en su caso, podrán ejercer la representación, en su orden, uno u otros según el caso, asumiéndola por el solo hecho de ejercerla, cesando en ese momento el ejercicio de la representación por el primero, segundo o tercer suplente en su caso.

Además, confiero (conferimos) poder a los abogados arriba nombrados, para obtener la protección de mi (nuestra) propiedad industrial y contra la competencia desleal, a cuyo efecto autorizo (amos) a los dichos apoderados para que me (nos) representen ante cualesquiera entidades o personas, ejerzan o no jurisdicción, especialmente ante las del orden administrativo, contencioso-administrativo y judicial, así como los tribunales de arbitramento, en todo lo concerniente a los siguientes asuntos: a) Obtención de patentes de invención, modelos de utilidad, y diseños industriales; el registro de marcas de fábrica, colectivas, defensivas, de servicio, lemas comerciales, nombres comerciales, enseñas, variedades vegetales y denominaciones de origen; su renovación, traspaso, cambio de nombre o domicilio, cancelación voluntaria; y el registro de licencias de uso de esos derechos; b) Las acciones de competencia desleal, protección del consumidor, oposiciones u observaciones, cancelación administrativa y judicial, nulidad, medidas cautelares, concesión de licencias, la tutela, la protección de secretos industriales, y en general los juicios civiles, penales, administrativos o contencioso-administrativos relacionados con estos derechos; acciones y procesos que promovamos o se nos promuevan. Y para que en todos los asuntos arriba determinados, puedan sustituir este mandato, transigir, conciliar, admitir los hechos del proceso, desistir, cancelar, recibir, renunciar, y ratificar los actos de agentes oficiosos.

in due compliance with the terms of paragraph 1st. of article 543 of the Commercial Code, do hereby appoint EMILIO FERRERO, tpa. 31929; GONZALO PERDOMO, tpa. 831; LUZ CLEMENCIA DE PAEZ, tpa. 23555 and GERMAN CAVELIER, tpa. 832, domiciled at Carrera 4ª Nº 72-35, Bogotá, Colombia, the first as principal and the others as alternates, in the order of their appointment, as our representatives for all industrial property matters with faculty to receive notifications and to appoint attorneys in and out of Court. The first alternate shall replace the principal in case of his absence or of temporal or definitive impediment. The same rule will apply when the second alternate representative is to replace the first one, or when the third is to replace the first or second alternates in their turn, or both of them, second. In such cases, the principal representative, or the first or second alternates in their turn, or both of them, shall state their intention not to act as representatives through a declaration given before a Notary Public in Colombia, or before a Notary or another Public Official or a Colombian Consul abroad; and in case of impediment, the appropriate certificate shall suffice. If any of the appointees were to be definitely absent, the following alternate shall take his place. When the absence or impediment of the principal representative, or of the first or second alternate in their turn ceases, the representation can be taken again in their sequence, by the principal, the first or second alternate depending on case, and the mere fact or its exercise will suffice. The exercise of the representation by the first, second or third alternates in their turn shall end at such time.

In addition, we grant a Power of Attorney in favor of the above-named attorneys-at-law so that they may obtain the protection of my (our) industrial property and against the unfair competition, for which purpose I (we) authorize the said attorneys to represent me (us) before any authorities or persons, with or without jurisdiction, specially those administrative, administrative contentious and judicial, as well as before Arbitration Court, in all matters concerning the following: a) Obtainment of patents, utility models and industrial designs; the registration of trademarks, collective, defensive and service marks, slogans, commercial names, trade emblems, vegetal varieties and denominations of origin; its renewal, assignment, change of name or domicile, voluntary cancellation; and the registration of licenses of use of the above rights; b) Actions of unfair competition, protection to the consumer, oppositions or observations, administrative or Court cancellation, nullity, infringement, granting of licenses, the action for writ mandamus, the protection of trade secrets, and in general the civil, penal, and administrative suits relating to those rights; actions and suits instituted by me (us) or against me (us). And that in all the above matters they may substitute this Power of Attorney, compromise, conciliate, admit the facts of the case, desist, cancel, receive, resign, and ratify acts done by representatives without a power of attorney.

21 MAR 2000

Given and signed this/Dado y firmado hoy 6 AUG 1998

F.G.M. Hermans — E.H. Reerink

in/en Director Patents Pharma — Deputy Director

Legal Affairs

Signature AKZO NOBEL N.V. Firma

JUAN MANUEL GUTIERREZ MEDINA
NOTARIO

© CAVELIER ABOGADOS
WPPODERE-179 (MINUTA Nº 12.1.1.2.5)

TRADUCCION No.: 18.11.98
MARIA ELVIRA MAS[illegible]LO
Traductora e Intérprete Oficial
Inglés - Español - Inglés
Res. No. 2879 Min. Justicia

LEGALIZACION

El Señor Cónsul de Colombia debe expedir un *certificado consular* sobre (1) la existencia legal de la compañía que otorga el poder, (2) que ésta ejerce su objeto social, y (3) que las personas que otorgan el poder están autorizadas para darlo. A este efecto les solicitamos que muestren al Señor Cónsul las pruebas que acreditan esos hechos (1), (2) y (3).

LEGALIZATION

The Colombia Consul must issue a *consular certificate*, on (1) the legal existence of the company which grants the Power-of-Attorney, (2) that it is in actual exercise of its company purposes, and (3) that the persons who execute the Power of Attorney is autorized to do so. To this effect, please show the Consul the evidence to prove the above facts (1), (2) and (3).

Seen for legalization of the signatures
of Mr. F.G.M. Hermans and Mr. E.H. Reerink
by me, Mr. Martinus Petrus Maria Philips,
notary public at Oss, the Netherlands,
on this 26th day of August 1998.

Mr M. P. M. PHILIPS
NOTARIS te OSS

TRADUCCION No.: 18.11.98
MARIA ELVIRA MARTELO
Traductora e Interprete Oficial
Inglés - Español - Inglés
Res. No. 2879 Min. Justicia

15499

CHAMBER OF COMMERCE AND INDUSTRY
FOR OOST-BRABANT (NEDERLAND)
EXCLUSIVELY COMPETENT FOR LEGALIZATION OF
THE ABOVE/BELOW MENTIONED SIGNATURE(S)

27 AUG 1998

KAMER VAN KOOPHANDEL
OOST-BRABANT
's-HERTOGENBOSCH

J. Scheltekens

Gezien voor legalisatie van de handtekening
van dhr/mw ..... Scheltekens .....
's-Gravenhage, 09 SEP 1998
De Minister van
Buitenlandse Zaken
voor deze,

Buitenlandse Zaken
4209

Leges f 20,= H.H. van POORTEN

COMO NOTARIO SEXTO DEL CIRCULO DE SANTAFE DE BOGOTA, HAGO CONSTAR QUE ESTA COPIA FOTOSTATICA COINCIDE CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA
21 MAR 2000
JUAN MANUEL BOTERO MEDINA
NOTARIO

NOTA PARA EL SEÑOR CONSUL DE COLOMBIA: Según los artículos 65 del C. de P.C. y 480 del C. de Co., si el poderdante es una sociedad, el Señor Cónsul debe certificar que tuvo a la vista las pruebas de su existencia, que ejerce su objeto social y que quien confiere el poder es su representante.

...lor certificate, on ... which grants th... exercise of its ... to execute the ... effect. Please ... (1), (2)

23
74

MINISTERIO DE RELACIONES EXTERIORES
300803

CUYA FIRMA APARECE EN EL DOCUMENTO DESEMPEÑA LAS FUNCIONES INDICADAS

98 NOV 19 AM 11:56

JEFE DE LEGALIZACIONES
SANTAFE DE BOGOTA D.C.

NO SE ASUME RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

COMO NOTARIO SEXTO DEL CIRCULO DE SANTAFE DE BOGOTA, HAGO CONSTAR QUE ESTA COPIA FOTOSTATICA COINCIDE CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA

21 MAR 2000

JUAN MANUEL BOTERO MEDINA
NOTARIO

# CONSULADO DE COLOMBIA

COLO 1214-801-001-3

El suscrito Cónsul de Colombia en La Haya, Holanda,
vistos los documentos presentados por los interesados,

CERTIFICA:

Que el Señor **Martinus Petrus Maria PHILIPS**, quien como Notario Público de Oss , Países Bajos, autenticó las firmas de los signatarios del poder precedente, ejercía en la fecha las funciones indicadas, y su firma corresponde a la registrada en este Consulado.

Que la Compañía **AKZO NOBEL N.V.** es una Sociedad constituída de acuerdo con las leyes de los Países Bajos, cumple su objeto conforme a las mismas y se halla registrada en la Cámara de Comercio y Fábricas de Centraal Gelderland, Arnhem, bajo el número **09007809;**

Que los Señores **Franciscus Guilielmus Maria HERMANS** y **Engbert Harmen REERINK**. signatarios del presente documento, quienes en su carácter de Apoderados de la Empresa **AKZO NOBEL N.V.,** conjuntamente tienen facultad para ello, y cuyas firmas fueron autenticadas ante el Notario Público de Oss , Señor **Martinus Petrus Maria PHILIPS**, son los representantes legales de la citada Empresa en este País.

El Cónsul de Colombia en La Haya, Países Bajos, no asume responsabilidad alguna por el contenido del documento.

Esta certificación se expide en La Haya, Países Bajos, a los seis (06) días del mes de Noviembre de mil novecientos noventa y ocho (1998).

| | | |
|---|---|---|
| Impuesto de Timbre | US$ | 6.00. |
| Derechos Consulares | US$. | 100.00 |
| Costo Total Pagado | US$. | 106.00 |

Certificación No. 206

**JOSE IGNACIO VILLEGAS CORTES**
**CONSUL DE COLOMBIA**
**LA HAYA**

TRADUCCION No: 18 11 98
MARIA ELVIRA MARTELO
Traductora e Interprete Oficial
Inglés - Español - Inglés
Res. No. 2879 Min. Justicia

COMO NOTARIO SEXTO DEL CIRCULO DE SANTAFE DE BOGOTA, HAGO CONSTAR QUE ESTA COPIA FOTOSTATICA COINCIDE CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA
21 MAR 2000
JUAN MANUEL BOTERO MEDINA
NOTARIO

74
75

**TRADUCCIÓN OFICIAL No. 18.11/98** preparada por María Elvira Martelo, Traductora Oficial debidamente aprobada por el Ministerio de Justicia de Colombia por Resolución 2879 de 1995 y reconocida por el Ministerio de Relaciones Exteriores.

---

(A continuación se traducen los sellos y legalizaciones de un documento escrito en inglés y español, por el cual **AKZO NOBEL N.V.** otorga poder a **EMILIO FERRERO, GONZALO PERDOMO, LUZ CLEMENCIA DE PAEZ Y GERMAN CAVELIER**). Dado y firmado el 6 de agosto de 1998. (Firma ilegible) F.G.M. Hermans, Director de Patentes Farmacéuticas. (Firma ilegible) E.H. Reerink, Subdirector de Asuntos Jurídicos. (Sello Corporativo) AKZO NOBEL N.V.

(Al dorso) Visto por mí, Sr. Martinus Petrus Maria Philips, notario público en Oss, Países Bajos, hoy 26 de agosto de 1998, para legalización de las firmas de F.G.M. Hermans y E.H. Reerink. (Firma ilegible).

(Legalización) CAMARA DE INDUSTRIA Y COMERCIO PARA OOST-BRABANT (PAÍSES BAJOS). Visto exclusivamente para la legalización de la(s) firma(s) que antecede(n). Agosto 27 de 1998. (Firma ilegible) J. Schellenkens.

(Sello en holandés).

COMO NOTARIO SEXTO DEL CIRCULO DE SANTAFE DE BOGOTA, HAGO CONSTAR QUE ESTA COPIA FOTOSTATICA COINCIDE CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA

21 MAR 2000

JUAN MANUEL BOTERO MEJIA
NOTARIO

---

(En español) Certificación de las firmas que anteceden y de la existencia legal de AKZO NOBEL N.V. expedida por el Consulado de Colombia en La Haya el día 6 de noviembre de 1998, bajo el No.

~~75~~
76

206. Firmado JOSE IGNACIO VILLEGAS CORTES, Cónsul de Colombia, La Haya. Pagado impuesto de timbre.

(Al dorso) Legalización de la firma que antecede expedida por el **MINISTERIO DE RELACIONES EXTERIORES** bajo el **No. 300803** del **19 de NOVIEMBRE de 1998**, firmado por el Jefe de Legalizaciones.

---

Es traducción fiel y completa de la cual se deja copia en esta oficina para su confrontación.

COLO 11214-801-001-3

Id. 6

Nov. 20/98

María E. Martelo
TRADUCCION No.: 15/11/98
MARIA ELVIRA MARTELO
Traductora e Interprete Oficial
Inglés - Español - Inglés
Res. No. 2879 Min. Justicia

COMO NOTARIO SEXTO DEL CIRCULO DE SANTAFE DE BOGOTA, HAGO CONSTAR QUE EL(OS) ANTERIOR(ES) FIRMA(S) PUESTA(S) POR 23 NOV 1998
IDENTIFICADOS CON C.C. No.(s)
ES(SON) AUTENTICA(S)
SANTAFE DE BOGOTA, 23 NOV. 1998
Notario Sexto
SANTAFE DE BOGOTA, D.C.

198457
CUYA FIRMA APARECE EN EL DOCUMENTO DESEMPEÑA LAS FUNCIONES INDICADAS
MINISTERIO DE RELACIONES EXTERIORES
98 NOV 24 PM 12:06
JEFE DE LEGALIZACIONES SANTAFE DE BOGOTA D.C.
NO SE ASUME RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

COMO NOTARIO SEXTO DEL CIRCULO DE SANTAFE DE BOGOTA, HAGO CONSTAR QUE ESTA COPIA FOTOSTATICA COINCIDE CON EL ORIGINAL QUE ME FUE PUESTO A LA VISTA
21 MAR 2000
JUAN MANUEL BOTERO MEDINA
NOTARIO

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

# EXTRACTO PARA PUBLICACION
# SOLICITUD DE PATENTE DE INVENCIÓN

(21) **No.SOLICITUD:**

(22) **FECHA DE PRESENTACIÓN:**

(30) **PRIORIDAD:** SI

(31) **No.DE SOLICITUD:** 99201152.8

(32) **FECHA DE PRESENTACIÓN:** 08-IV-1999

(33) **PAÍS:** EP.

(51) **INT.CL.:** C 07G 015/000

(71) **SOLICITANTE:** AKZO NOBEL N.V.

(72) **INVENTOR(ES):** Gerrildina Geziena GERRITSMA
Nicole Corine Reneé STRATEN VAN
Anton Egbert Peter ADANG

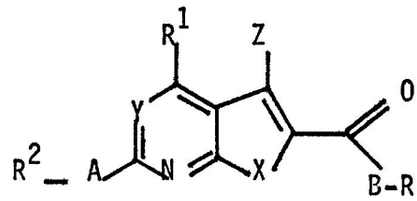
(74) **APODERADO:** EMILIO FERRERO

(54) **TÍTULO:** COMPUESTOS HETEROAROMATICOS BICICLICOS

## REIVINDICACION

(57) **RESUMEN:**

1. Un compuesto derivado heteroaromático bicíclico de acuerdo a la fórmula general I, o una sal farmacéuticamente aceptable de él,




CARACTERIZADO porque
$R^1$ es $NR^5R^6$, $OR^5$, $SR^5$ o $R^7$;
$R^5$ y $R^6$ se seleccionan independientemente de H, alquilo(1-8C), alquenilo (2-8C), alquinilo(2-8C), cicloalquilo(3-8C), heterocicloalquilo(2-7C), alquil(1-8C)carbonilo, arilcarbonilo(2-14C), arilo(2-14C) o heteroarilo(4-13C), o $R^5$ y $R^6$ juntos se unen en un anillo de heterocicloalquilo(2-7C);
$R^7$ es cicloalquilo(3-8C), heterocicloalquilo(2-7C) arilo2-14C) o heteroarilo(4-13C),
$R^2$ es alquilo (1-8C), alquenilo(2-8C), alquinilo(2-8C), o arilo(2-14C) o heteroarilo(4-13C), ambos opcionalmente sustituidos con uno o más substituyentes seleccionados de alquilo (1-8C), alquiltio(1-8C), (d)alquilamino(1-8C), alcoxi(1-8C),alquenilo(2-8C), o alquinilo(2-8C);
$R^3$ es alquilo (1-8C), alquenilo(2-8C), alquinilo(2-8C), cicloalquilo(3-8C), heterocicloalquilo(2-7C), o arilo(2-14C) o heteroarilo(4-13C), ambos opcionalmente con uno o más substituyentes seleccionados desde alquilo(c1-8C), (di)alquilamino(1-8C) o alcoxi(1-8C);
X es S, O, o $N(R^4)$;
$R^4$ es H, alquilo (1-8C), alquilcarbonilo(1-8C), arilcarbonilo(2-14C) o arilo(2-14C)alquilo(1-8C);
Y es CH o N;
Z es $NH_2$ o OH;
A es S, N(H), $N(R^9)$, O o un enlace,
$R^9$ puede seleccionarse de los mismos grupos como se describió para $R^2$;
para uso en terapia.

**NOTA. FAVOR NO PUBLICAR ANTES DE LOS 18 MESES A PARTIR DE LA FECHA DE PRESENTACION DE LA SOLICITUD.**

**CONTINUACIÓN RESUMEN:**

heteroarilo(4-13C), ambos opcionalmente con uno o más substituyentes seleccionados desde alquilo(c1-8C), (di)alquilamino(1-8C) o alcoxi(1-8C); X es S, O, o N($R^4$);
$R^4$ es H, alquilo (1-8C), alquilcarbonilo(1-8C), arilcarbonilo(2-14C) o arilo(2-14C)alquilo(1-8C); Y es CH o N; Z es $NH_2$ o OH; A es S, N(H), N($R^9$), O o un enlace, $R^9$ puede seleccionarse de los mismos grupos como se describió para $R^2$ y B es N(H), O, o un enlace.

Los compuestos de la invención tienen un receptor LH de actividad agonística y puede ser usado en terapias de control de la fertilidad.

Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

81
79

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 18,937
FECHA : MARZO 21 DE 2000

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicacion : 00025852 00000000 Folios: 81
Fecha (AMD): 2000-04-07 17:41:29
Tramite : 002 PATENTES D 1 REGISTRO/ 411 PRESENTAC
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

##### C O N S I G N A C I O N

| DEPOSITANTE | TIPO PAGO | BANCO | SUCURSAL | CUENTA | No. PAGO | Vr. PAGO |
|---|---|---|---|---|---|---|
| CAVELIER ABOGADOS | CONSIGNACION | BANCO POPULAR | BOGOTA | 050-00024-9 | 746752 | 32,225,500.00 |

##### C O N C E P T O #####

| CANT. | RENTISTICO | CONCEPTO | TOTAL CONCEPTO |
|---|---|---|---|
| 1 | 50005-01-01 SOLICITUDES | 1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN | 608,000.00 |
| | | TOTAL : $ | 608,000.00 |

SON: SEISCIENTOS OCHO MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No._____

INDUSTRIA Y COMERCIO

Carrera 13 No. 27-00 Pisos 5 y 10
Conmutador: 334 12 21
Fax: 281 31 25
Santa Fe de Bogotá, D.C., Colombia

72
80

**Industria y Comercio**
SUPERINTENDENCIA

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicacion : 00025852 00000000 Folios: 81
Fecha (AMD): 2000-04-07 17:41:29
Tramite : 002 PATENTES D 1 REGISTRO/ 411 PRESENTAC
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

**REQUISITOS MINIMOS PARA AD**

**PATENTE DE INVENCIÓN [ ✓ ]** **MODELO DE UTILIDAD [ ]**

- ✓ Nombre e identificación del Solicitante [ ]
- ✓ Nombre e identificación del Inventor [ ]
- ✓ Título o nombre de la Invención [ ]
- ✓ Descripción [ ]
- ✓ Reivindicaciones [ ]
- ✓ Resumen [ ]
- ✓ Comprobante de Pago [ ]

COMPLETA [ ✓ ] INCOMPLETA [ ]

**DISEÑO INDUSTRIAL [ ]**

- Nombre e identificación del peticionario [ ]
- Nombre e identificación del inventor o diseñador [ ]
- Indicación del género de productos para los cuales debe utilizarse [ ]
- Representación gráfica [ ]
- Comprobante de pago [ ]

COMPLETA [ ] INCOMPLETA [ ]

_____.
Firma Responsable

Fecha:_____.

Carrera 13 No. 27-00 Piso 5 y 10
Conmutador: 334 12 21-2-3-4
Fax: 281 31 25 e-mail: info@sic.gov.co
Santa Fe de Bogotá D.C. - Colombia

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

383
81

2000-04-10
430

# DIVISION DE NUEVAS CREACIONES
## PRIMER EXAMEN DE FORMA

**EXPEDIENTE 00-025852**
Practicado el examen jurídico de acuerdo con lo establecido en el art. 21 de la Decisión 344 se determinó que esta solicitud de **Patente de Invención:**

**SI [ x ]** **NO [ ]** **NO APLICABLE [ ]** Presentó los poderes necesarios en forma correcta (Decisión 344, art. 14-a).

**SI [ x ]** **NO [ ]** **NO APLICABLE [ ]** Acreditó, en forma correcta, la existencia y representación de la persona jurídica solicitante (art. 14-c de la Decisión 344; literal g) del art. 4 del Decreto 117/94).

**SI [ x ]** **NO [ ]** **NO APLICABLE [ ]** Presentó, en forma correcta el comprobante de pago por la tasa de presentación establecida (art. 13-f de la Decisión 344 y la Resolución 02 del 4 de enero del 2000 ).

**SI [ x ]** **NO [ ]** **EXTEMPORANEAMENTE [ ]** Reivindicó prioridad, dentro del plazo y de acuerdo con lo previsto en el Artículo 4 del Convenio de Paris.

**SI [ ]** **NO [ x ]** **NO APLICABLE [ ]** Presentó copia, certificada su conformidad por la Administración que recibió la solicitud de la cual reivindica prioridad, al momento de radicar la solicitud nacional.

**SI [ ]** **NO [x ]** **NO APLICABLE [ ]** Presentó la traducción del capítulo reivindicatorio de la solicitud de la cual se reivindica prioridad (Art. 4, D-3 Convenio de París; Concepto: 5 de enero de 1999 S.I.C.).

**SI [ ]** **NO [ x]** **CUMPLE LOS REQUISITOS JURIDICOS**

**OBSERVACIONES JURIDICAS CONVENIO DE PARIS:** En todo caso, deberá presentar copia certificada su conformidad por la Administración que recibió la solicitud de la cual reivindica prioridad, **en cualquier momento dentro del plazo de tres (3) meses,** contados a partir de la fecha de depósito de la solicitud posterior. La omisión de esta formalidad implicará la perdida del derecho de prioridad.

En consecuencia, se conceptúa que esta solicitud:

**SI [ ]** **NO [ x ]** Se ajusta a los aspectos **FORMALES** indicados en la Decisión 344 y por tanto,

**SI [ ]** **NO [ x ]** Se recomienda **PUBLICAR** el extracto correspondiente.

Santafé de Bogotá, D.C., 10 de abril del 2000.

**EXAMINADOR JURIDICO**

Carrera 13 N° 27-00 Pisos 5° y 10°
Conmutador 334 1221-2-3-4
Fax 281 3125
Santafé de Bogotá, D.C. - Colombia

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

formode.344

Folio 84 82

# DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

2000-07-04 435

## PRIMER EXAMEN DE FORMA

**CONCEPTO TECNICO** 978
**EXPEDIENTE** 00 025.852
**IPC** A61K 31/41 // 31/435 // 31/495
31/16 // 31/185 // 31/21

Practicado el examen de acuerdo a lo establecido en el Art. 21 de la Decisión 344 se determinó que esta solicitud de **Patente de Invención**:

SI [X] NO [ ] Contiene la identificación correcta del inventor (Art.8, Art.13-a).
SI [X] NO [ ] Contiene la identificación correcta del solicitante (Artículo 13-a).
SI [X] NO [ ] Contiene el resumen con el objeto o finalidad de la invención en forma correcta (Art.13-e).
SI [X] NO [ ] Contiene el título o nombre de la invención en forma correcta (Art.13-b).

SI [X] NO [ ] Contiene la descripción clara y completa de la invención (Art.13-c).
SI [X] NO [ ] Contiene los dibujos correctos (Art.14-c junto con el literal d) del Art. 4 del Dto. 117 /94).
SI [X] NO [ ] Contiene las unidades de medida en el sistema exigido (Art.14-c junto con el Decreto 3464 del 26 de diciembre de 1980).
SI [X] NO [ ] Contiene una o más reivindicaciones, en forma correcta, que precisen la materia para la cual se solicita la protección mediante la patente (Art.13-d).

SI [X] NO [ ] Contiene el extracto y cumple con los requisitos para publicación (Art.14-c junto con el literal c) del artículo 4 del Dto. 117 /94).
SI [ ] NO [X] Contiene el arte final del dibujo característico y cumple con los requisitos (Art.14-c junto con el literal c) del artículo 4 del Dto. 117 /94).
SI [X] NO [ ] Contiene la tarjeta del Archivo Temático [formato P-104] en forma correcta (Art.14-c junto con el literal b) del artículo 4 del Dto. 117 /94).
SI [X] NO [ ] Contiene la tarjeta del Archivo de Propietarios [formato P-105] en forma correcta (Art.14-c junto con el literal b) del artículo 4 del Dto. 117 /94).

SI [ ] NO [X] CUMPLE LOS REQUISITOS TÉCNICOS

OBSERVACIONES Y OTROS: SI [X] NO [ ] ver hoja(s) anexa(s)

Santa Fe de Bogotá, D.C.,
Julio 4, 2000

EXAMINADOR TECNICO DE PATENTES
202007

Carrera 13 N° 27-00 Pisos 5° y 10°
Conmutador 334 1221-2-3-4
Fax 281 3125
Santafé de Bogotá, D.C. - Colombia

## DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

### PRIMER EXAMEN DE FORMA

| | |
|---|---|
| CONCEPTO TECNICO | 978 |
| EXPEDIENTE | 00 025.852 |
| IPC | A 61 K 31/41 31/435 // 31/495 31/16 // 31/185 // 31/21 |

Realizado el primer examen de forma de esta solicitud se hacen las siguientes observaciones:

1. Debe adjuntarse el arte final de la fórmula química característica en papel fotográfico o papel mantequilla, tamaño 12 X 12 cm, por duplicado. Y otro, tamaño 6 X 6 cm, para la tarjeta del archivo temático.

2. La reivindicación 1 no define B ni R. Hacer la aclaración pertinente, y también en el folio 4 de la descripción.

| | | |
|---|---|---|
| EXAMINADOR TECNICO DE PATENTES 202007 | JEFE DIVISIÓN NUEVAS CREACIONES | Santa Fe de Bogotá, D.C. Julio 4, 2000 |

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

86
84
2000-08-03
430

**EXPEDIENTE 00-025852**

**AUTO 1030**

**LA JEFE DE LA DIVISION DE NUEVAS CREACIONES**

**DISPONE**

**ARTICULO PRIMERO:** Reconocer personería al doctor Emilio Ferrero, como apoderado del solicitante, en los términos y para los efectos del poder conferido

**ARTICULO SEGUNDO:** Conforme lo establece el artículo 22 de la Decisión 344 de la Comisión del Acuerdo de Cartagena, requiérese al solicitante, para que dentro del plazo de treinta (30) días hábiles siguientes a la fecha de notificación del auto, presente respuesta a las observaciones o complemente los antecedentes señalados en el examen de forma.

**ARTICULO TERCERO:** Notificar por estado el presente auto, advirtiendo que contra el no procede recurso alguno en la vía gubernativa.

**NOTIFIQUESE Y CUMPLASE**
Dado en Santafé de Bogotá D.C., a los 01 AGO 2000

**LA JEFE DE LA DIVISION DE NUEVAS CREACIONES,**

**ALIX CARMENZA CESPEDES DE VERGEL**

**NOTIFICADO POR ESTADO**

Santafé de Bogotá D.C. 03 AGO 2000 notificado por anotación en estado de esta misma fecha.

VENCIMIENTO NOTIFICACION ESTADO

SOLICITO PRORROGA TERMINO SI____ NO____

VENCIMIENTO TERMINO PRORROGA

Carrera 13 N° 27-00 Pisos 5° y 10°
Conmutador 334 1221-2-3-4
Fax 281 3125
Santafé de Bogotá, D.C. - Colombia