PCT

Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

10-74465

DELEGATURA DE PROPIEDAD INDUSTRIAL

DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES

SOLICITUD DE PATENTE DE INVENCIÓN

INVENTARIO

TITULO: DERIVADOS DE TIAZOL USADOS COMO INHIBIDORES DE PI-3 CINASA

SOLICITANTE: NOVARTIS AG

DIRECCIÓN: Lichtstrasse 35, CH- 4056 Basel, Suiza

APODERADO: CARLOS R. OLARTE

BOGOTÁ: 10 de Junio de 2010

ADJUNTO

30-07-2010

OLARTERAISBECK
OLARTE RAISBECK MOURE & CASTRO LTDA

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
No. 10-074465- -00000-0000
Fecha: 2010-06-21 17:03:28 Dep: 2020 DIR.NULVASCR
Tra: 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act: 411 PRESENTACION Folios: 589

PETITORIO - FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD
PATENTE PCT
ENTRADA EN FASE NACIONAL **P2010/000085**

SOLICITUD DE:

(1) [X] Patente de Invención. [ ] Patente de Modelo de Utilidad.

[X] Capítulo I. [ ] Capítulo II.

(2) **SOLICITANTE (71)**

Nombre: NOVARTIS AG
Dirección: Lichtstrasse 35, CH-4056 Basel
Nacionalidad o Domicilio: Suiza
Lugar de Constitución: Suiza
Teléfono: **Fax:**
E-mail:

IDENTIFICACIÓN
C.C. [ ] **NIT** [ ]
C.E. [ ] **Otro** [ ]
Cual
Número

REPRESENTANTE O APODERADO

Nombre: CARLOS R. OLARTE
Dirección: Diagonal 34 No 5-28 Bogotá D.C.
Teléfono: 601-7700 **Fax:** 601-7799
E-mail: office@olarteraisbeck.com

IDENTIFICACIÓN
C.C. [X] **NIT** [ ]
C.E. [ ] **Otro** [ ]
Cual
Número 79782747Bta
TP 74.295

INVENTOR (ES) (72)

Nombre: VER PAGINA ADJUNTA
Dirección: VER PAGINA ADJUNTA
Nacionalidad o Domicilio: VER PAGINA ADJUNTA

(5) **PCT (86)**

Solicitud Internacional No. PCT/EP2008/067859 Fecha Diciembre 18 2008

Publicación Internacional No. WO 2009/080694 Fecha Julio 2 2009

(6) **Título (54)** **DERIVADOS DE TIAZOL USADOS COMO INHIBIDORES DE PI 3-CINASA**

Clasificación Internacional (51) C07D 417/12, C07D 41714, A61K 31/4168, A61P 7/00, A61P 35/00, A61P 35/02

Prioridad
SI [X] **NO** [ ]

(33) País de Origen	(32) Fecha	(31) Número de Solicitud
EP	Diciembre 20, 2007	07150228.0

(9) **Comprobante de pago No.** 10- **Fecha** Junio de 2010

ANEXOS

2

- [x] Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud.
- [x] Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.
- [x] Poderes, si fuere el caso. Adjunto copia simple ver expediente No. 08 - 102. 832
- [ ] Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante.
- [ ] Declaraciones.
- [x] Copia de la solicitud internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos).
- [x] Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos).
- [ ] Copia del examen preliminar internacional efectuado por la Autoridad Internacional de Examen Preliminar (IPEA).
- [ ] Traducción del examen preliminar internacional efectuado por la IPEA.
- [ ] De ser el caso, copia del contrato de acceso.
- [ ] De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas.
- [ ] De ser el caso, certificado de depósito del material biológico.
- [ ] Arte final 12 x 12.
- [ ] De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.
- [ ] De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud internacional.
- [x] Otros. Búsqueda Internacional

(11) **FIGURA CARACTERÍSTICA:**

(12) Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: CARLOS R. OLARTE FIRMA:

C.C. 79.782.747 Btá T.P. 74.295

Instrucciones para el diligenciamiento del presente formulario, ver reverso de esta página.

LISTA DE INVENTORES

PCT/EP2008/067859

Giorgio CARAVATTI,
Fuchshagweg 28,
CH-4103 Bottmingen
Suiza
Nacionalidad: Suiza

Robin Alec FAIRHURST,
Novartis Hosham Research Centre,
Wimblehurts Road,
Horsham Research Sussex RH12 5AB
Gran Bretaña
Nacionalidad: Britanica

Pascal FURET,
19 rue de la Forêt,
F-68800 Thann
Francia
Nacionalidad: Francesa

Vito GUAGNANO,
Thannerstrasse 66,
CH-4054 Basel
Suiza
Nacionalidad: Italiana

Patricia IMBACH,
Mattenweg 7,
CH-4303 Kaiseraugst
Suiza
Nacionalidad: Suiza

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

No. 10-074465- -00000-0000

Fecha: 2010-06-21 17:03:28 Dep. 2020 DIR NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 589

SUPERINTENDENTIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 10 - 49,666
FECHA : JUNIO 21 DE 2010

**** C O N S I G N A C I O N ****

CONSIGNANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAG	VR. PAGO
JAIME RATCHEV	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	AHO754787	0716892884	21/06/2010	1,850,000.00

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

ITEM	REFERENCIA	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	800089-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	664,000.00
		TOTAL :	664,000.00

SON: SEISCIENTOS SESENTA Y CUATRO MIL PESOS

RECIBIDO : _____

ARQUEO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No._____

5

TRADUCCIÓN OFICIAL DE UN DOCUMENTO QUE ESTÁ ORIGINALMENTE EN INGLÉS

Nota del traductor:

El documento adjunto de poder de Novartis AG a Carlos R. Olarte y/o J. Ian Raisbeck y/o Ana Maria Frieri y/o Juan Guillermo Moure y/o Natalia Castro lleva los siguientes datos en inglés.

CERTIFICACIÓN NOTARIAL

1. En esta fecha, día 30 de Agosto de 2006, yo, el suscrito Notario Público certifico por medio del presente la autenticidad de las firmas del señor Arthur Canonica, ciudadano de Corticiasca, Suiza, residente en Wisen/SO, Suiza, y del Sr. Pascal Traub, ciudadano de Riehen, Suiza, residente en Basilea, Suiza, ambos personas mayores de edad y con dirección comercial en Lichstrasse 35, 4056, Basilea, Suiza. La autenticidad de la firmas fue establecida por medio de la comparación.
2. Además, yo, el Notario Público, certifico por el presente que las anteriores personas han ejecutado el anterior documento como apoderados de Novartis AG.
3. Además, yo, el Notario Público certifico por el presente que Novartis AG, con su principal lugar de negocios en Basilea, Suiza, está debidamente constituida, está actualmente vigente y que los propósitos para los cuales se otorgó el Documento de Poder están dentro del alcance de sus propósitos corporativos.

Traductor Oficial
JORGE E. SIERRA REYES
Licencia 376 - 1993 Minjusti

4. Además, yo, el Notario Público, certifico por el presente que las anteriores personas tienen la autoridad para ejecutar el documento de Poder y que por este instrumento, su representación es legal.

La base para mis certificaciones de los puntos 2, 3 y 4 fue la exhibición de los siguientes documentos auténticos:

- Documento de Poder de Novartis AG fechado el 19 de junio de 2006 y
- Extracto del Registro de Comercio del Cantón de la ciudad de Basilea para Novartis AG, en Basilea, fechado el 25 de enero de 2006.

Basilea, Suiza, este día 30 de Agosto de 2006.

(Firmado) Dr. Matthias Staehelin, Notario Público del Cantón de la ciudad de Basilea, Suiza.

Mi licencia vence el 11 de Marzo de 2009.

Hay una Apostilla de Suiza, firmada por Heidi Fischer, bajo el No. 8049/13584.

Traductor Oficial
JORGE E. SIERRA REYES
Licencia 376 - 1993 Minjusticia

Certificación:

Certifico que la presente es una traducción verdadera y completa del documento adjunto: "Novartis"

Fecha: 12 de Septiembre de 2006.

Traductor: Jorge Enrique Sierra Reyes.

Licencia No. 376 de 1993, del Ministerio de Justicia.

Dirección: Carrera 15 No. 99-13 Oficina 411. Bogotá, Colombia.

Teléfono: (57-1) 2182308, (57-1) 6232925.

E-mail: treseser1@yahoo.com. No. 8346

Traductor Oficial
JORGE E. SIERRA REYES
Licencia 376 - 1993 Miniustic

OLARTERAISBECK
OLARTE RAISBECK & FRIERI LTDA.

Carlos R. Olarte
J. Ian Raisbeck
Ana María Frieri
Juan Guillermo Moure
Natalia Castro

Zayde Chahin
Jacqueline Chaparro
José Luis Londoño
Felipe Mendoza
Simón Salinas

Of Counsel
Guillermo Chahin
Graciela Melo

Power of Attorney

Poder

The undersigned,

El suscrito,

NOVARTIS AG

domiciled in

domiciliado en

Lichtstrasse 35, CH-4056 Basel / Switzerland

by means of these presents hereby grants to **Carlos R. Olarte and/or J. Ian Raisbeck and/or Ana María Frieri and/or Juan Guillermo Moure and/or Natalia Castro** full and sufficient Power of Attorney to file, prosecute, obtain, defend and enforce any and all of the company's **Patents for Inventions, Utility Models, Layout-Designs (topographies) of Integrated Circuits, Industrial Designs, Trademarks, Advertising Slogans, Trade Names, Commercial Emblems, Geographical Indications, Protection of Trade Secrets, Obtainer's Certificates, Copyrights, Registration of Domain Names, Health Registrations, or any other intellectual property right** in the Republic of Colombia, to which end it empowers them to take all steps necessary before any administrative or judicial authority of any class for the objects stated, to file petitions, recourses, replies and oppositions, pay taxes and annuities, request testimonies, receive documents and securities, abandon applications and collect refunds. Sufficient power is hereby granted to receive notifications on behalf of the Company, to confer powers on those who are to represent the company judicially and extrajudicially, to answer in court in the matter of all claims and demands that may be presented in connection with the objects stated, giving them likewise power to substitute these presents and revoke such substitutions.

por medio del presente otorga a **Carlos R. Olarte y/o J. Ian Raisbeck y/o Ana María Frieri y/o Juan Guillermo Moure y/o Natalia Castro** poder especial, amplio y suficiente para presentar, tramitar, obtener, defender y hacer respetar todas y cualquiera de las **Patentes de Invención, Modelos de Utilidad, Esquemas de Trazados de Circuitos Integrados, Diseños Industriales, Marcas, Lemas Comerciales, Nombres Comerciales, Enseñas Comerciales, Denominaciones de Origen, Protección de Secretos Empresariales, Certificados de Obtentor, Derechos de Autor, Registro de Nombres de Dominio, Registros Sanitarios, o cualquier otro bien de propiedad intelectual** de la compañía en la República de Colombia, a cuyo efecto los faculta para dar todos los pasos necesarios ante cualquier autoridad administrativa o judicial de cualquier jerarquía para cumplir con lo encomendado, elevar solicitudes, recursos, respuestas y oposiciones, pagar impuestos y anualidades, solicitar testimonios, recibir documentos y valores, desistir y percibir. Se concede poder bastante para recibir notificaciones a nombre de la compañía, otorgar poderes a quienes vayan a representar a la compañía judicial y extrajudicialmente, responder en juicio a todas las reclamaciones o demandas que por motivo de lo encomendado se presentaren, dándoles asimismo facultad para sustituir el presente y revocar dichas sustituciones.

Signature/Firma:

Arthur Canonica

Pascal Traub

Date/Fecha: June 27, 2006

City,Country/Ciudad,País: Basel, Switzerland

9

Attestation

1 On this date, the 30th (thirtieth) day of August 2006 (two thousand and six), I, the undersigned Notary Public certify herewith the authenticity of the signatures of **Mr. Arthur Canonica**, citizen of Corticiasca, Switzerland, residing in Wisen/SO, Switzerland and of **Mr. Pascal Traub**, citizen of Riehen, Switzerland, residing in Basel, Switzerland, both of legal age and with business address at, Lichtstrasse 35, 4056 Basel, Switzerland. The authenticity of the signatures was established by means of comparison.

2 Further, I, the Notary Public certify herewith that the foregoing persons have executed the foregoing document as proxy holders for Novartis AG.

3 Further, I, the Notary Public certify herewith that Novartis AG, having its principal place of business located in Basel / Switzerland, is duly incorporated, is currently in existence, and that the purposes for which the Power of Attorney is granted are within the scope of its corporate purposes.

4 Further, I, the Notary Public certify herewith that the foregoing persons have the authority to execute the Power of Attorney and that for this instrument their representation is legal.

The foundation for my certifications contained in points 2 (two), 3 (three) and 4 (four) was the exhibition of the following authentic documents:

- Power of Attorney by Novartis AG dated June 19 (nineteen), 2006 (two thousand and six); and
- Extract from the Register of Commerce of the Canton of Basel-City for Novartis AG, in Basel, dated January 25 (twenty-five), 2006 (two thousand and six).

BASEL, Switzerland, this 30th (thirtieth) day of August 2006 (two thousand and six)

M. Staehelin Notar

Dr. Matthias Staehelin, Notary Public
in the Canton of Basel-City, Switzerland

My license expires on March 11 (eleven), 2009 (two thousand and nine).

Leg.Prot.Nr. 975 /2006

APOSTILLE

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. Country: Switzerland / Schweiz / Suisse

This public document

2. has been signed by

3. acting in the capacity of

4. bears the seal/stamp of

Certified

5. at Bern

6. the

7. by the Federal Chancellery

8. under No. 1049/18.3.09

9. Seal/stamp

10. Signature

Heidi Fischer

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

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau

PCT

(43) International Publication Date
2 July 2009 (02.07.2009)

(10) International Publication Number
WO 2009/080694 A1

(51) International Patent Classification:
C07D 417/12 (2006.01) *A61P 7/00* (2006.01)
C07D 417/14 (2006.01) *A61P 35/00* (2006.01)
A61K 31/4168 (2006.01) *A61P 35/02* (2006.01)

(21) International Application Number:
PCT/EP2008/067859

(22) International Filing Date:
18 December 2008 (18.12.2008)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
07150228.0 20 December 2007 (20.12.2007) EP

(71) Applicant *(for all designated States except US)*: **NOVARTIS AG** [CH/CH]; Lichtstrasse 35, CH-4056 Basel (CH).

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants *(for US only)*: **CARAVATTI, Giorgio** [CH/CH]; Fuchshagweg 28, CH-4103 Bottmingen (CH). **FAIRHURST, Robin Alec** [GB/GB]; Novartis Horsham Research Centre, Wimblehurst Road, Horsham Sussex RH12 5AB (GB). **FURET, Pascal** [FR/FR]; 19, rue de la Forêt, F-68800 Thann (FR). **GUAGNANO, Vito** [IT/CH]; Thannerstrasse 66, CH-4054 Basel (CH). **IMBACH, Patricia** [CH/CH]; Mattenweg 7, CH-4303 Kaiseraugst (CH).

(74) Agent: **VÖGELI-LANGE, Regina**; Novartis Pharma Ag, Patent Department, CH-4002 Basel (CH).

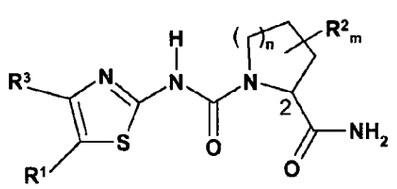
(81) Designated States *(unless otherwise indicated, for every kind of national protection available)*: AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM,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

(84) Designated States *(unless otherwise indicated, for every kind of regional protection available)*: ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MT, NL, NO, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Declaration under Rule 4.17:
— *as to applicant's entitlement to apply for and be granted a patent (Rule 4.17(ii))*

Published:
— *with international search report*
— *with sequence listing part of description published separately in electronic form and available upon request from the International Bureau*

(54) **Title:** THIAZOLE DERIVATIVES USED AS PI 3 KINASE INHIBITORS



(I)

(57) **Abstract:** The present invention relates to compounds of Formula (I): and its salts, wherein the substituents are as defined in the description, to compositions and use of the compounds in the treatment of diseases ameloriated by inhibition of phosphatidylinositol 3-kinase.

WO 2009/080694 A1

THIAZOLE DERIVATIVES USED AS PI 3 KINASE INHIBITORS

The present invention relates to 2-carboxamide cycloamino urea derivatives, as new phosphatidylinositol (PI) 3-kinase inhibitor compounds, their pharmaceutically acceptable salts, prodrugs thereof and processes for their production. This invention also relates to compositions of these compounds, either alone or in combination with at least one additional therapeutic agent, and optionally in combination with a pharmaceutically acceptable carrier. This invention still further relates to methods of use of these compounds, either alone or in combination with at least one additional therapeutic agent, in the prophylaxis or treatment of a number of diseases, in particular, those mediated by one or more of abnormal activity of growth factors, receptor tyrosine kinases, protein serine/heroine kinases, G protein coupled receptors and phospholipid kinases and phosphatases.

Phosphatidylinositol 3-kinases (PI3Ks) comprise a family of lipid kinases that catalyze the transfer of phosphate to the D-3' position of inositol lipids to produce phosphoinositol-3-phosphate (PIP), phosphoinositol-3,4-diphosphate (PIP_2) and phosphoinositol-3,4,5-triphosphate (PIP_3) that, in turn, act as second messengers in signaling cascades by docking proteins containing pleckstrin-homology, FYVE, Phox and other phospholipid-binding domains into a variety of signaling complexes often at the plasma membrane ((Vanhaesebroeck et al., *Annu. Rev. Biochem* 70:535 (2001); Katso et al., *Annu. Rev. Cell Dev. Biol.* 17:615 (2001)). Of the two Class 1 PI3Ks, Class 1A PI3Ks are heterodimers composed of a catalytic p110 subunit (α, β, δ isoforms) constitutively associated with a regulatory subunit that can be p85α, p55α, p50α, p85β or p55γ. The Class 1B sub-class has one family member, a heterodimer composed of a catalytic p110γ subunit associated with one of two regulatory subunits, p101 or p84 (Fruman et al., *Annu Rev. Biochem.* 67:481 (1998); Suire et al., *Curr. Biol.* 15:566 (2005)). The modular domains of the p85/55/50 subunits include Src Homology (SH2) domains that bind phosphotyrosine residues in a specific sequence context on activated receptor and cytoplasmic tyrosine kinases, resulting in activation and localization of Class 1A PI3Ks. Class 1B PI3K is activated directly by G protein-coupled receptors that bind a diverse repertoire of peptide and non-peptide ligands (Stephens et al., *Cell* 89:105 (1997)); Katso et al., *Annu. Rev. Cell Dev. Biol.* 17:615-675 (2001)). Consequently, the resultant phospholipid products of class I

PI3K link upstream receptors with downstream cellular activities including proliferation, survival, chemotaxis, cellular trafficking, motility, metabolism, inflammatory and allergic responses, transcription and translation (Cantley et al., *Cell* 64:281 (1991); Escobedo and Williams, *Nature* 335:85 (1988); Fantl et al., *Cell* 69:413 (1992)).

In many cases, PIP2 and PIP3 recruit Akt, the product of the human homologue of the viral oncogene *v-Akt*, to the plasma membrane where it acts as a nodal point for many intracellular signaling pathways important for growth and survival (Fantl et al., *Cell* 69:413-423(1992); Bader et al., *Nature Rev. Cancer* 5:921 (2005); Vivanco and Sawyer, *Nature Rev. Cancer* 2:489 (2002)). Aberrant regulation of PI3K, which often increases survival through Akt activation, is one of the most prevalent events in human cancer and has been shown to occur at multiple levels. The tumor suppressor gene *PTEN*, which dephosphorylates phosphoinositides at the 3' position of the inositol ring and in so doing antagonizes PI3K activity, is functionally deleted in a variety of tumors. In other tumors, the genes for the p110α isoform, *PIK3CA*, and for *Akt* are amplified and increased protein expression of their gene products has been demonstrated in several human cancers. Furthermore, mutations and translocation of p85α that serve to up-regulate the p85-p110 complex have been described in human cancers. Finally, somatic missense mutations in *PIK3CA* that activate downstream signaling pathways have been described at significant frequencies in a wide diversity of human cancers (Kang at el., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 102:802 (2005); Samuels et al., *Science* 304:554 (2004); Samuels et al., *Cancer Cell* 7:561-573 (2005)). These observations show that deregulation of phosphoinositol-3 kinase and the upstream and downstream components of this signaling pathway is one of the most common deregulations associated with human cancers and proliferative diseases (Parsons et al., *Nature* 436:792 (2005); Hennessey at el., *Nature Rev. Drug Disc.* 4:988-1004 (2005)).

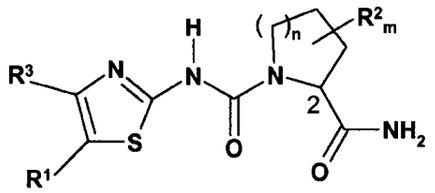
In view of the above, inhibitors of PI3Ks would be of particular value in the treatment of proliferative disease and other disorders.

WO2004/096797 discloses certain thiazole derivatives as inhibitors of PI3 kinase and their use as pharmaceutical.

WO 2005/021519 also discloses certain thiazole derivatives as inhibitors of PI3 kinase and their use as pharmaceutical.

It has now been found that the 2-carboxamide cycloamino urea derivatives of the formula I given below have advantageous pharmacological properties and inhibit, for example, the PI3 kinases (phosphatidylinositol 3-kinase). In particular, preferably these compounds show a high degree of selectivity for PI3K alpha with respect to beta and/or delta and/or gamma subtypes in the biochemical and/or in the cellular assay. Hence, the compounds of formula I are suitable, for example, to be used in the treatment of diseases depending on the PI3 kinase (in particular PI3K alpha), especially proliferative diseases such as tumor diseases, leukaemias, polycythemia vera, essential thrombocythemia, and myelofibrosis with myeloid metaplasia.

In a first aspect, the present invention provides compounds of the formula I



(I)

wherein

n represents 1 and m represents 1, 2, 3 or 4

or

n represents 0 and m represents 0, 1, 2 or 3;

R^1 represents optionally substituted aryl or optionally substituted heterocyclyl;

R^2 represents halo, cyano, nitro, hydroxy, phenyl, lower alkyl, lower alkoxy, lower alkylamino, lower dialkylamino, lower dialkylamino lower alkyl, cycloalkyl, cycloalkoxy wherein each alkyl or cycloalkyl may be mono or poly-substituted by halo, cyano, nitro, hydroxy, phenyl and wherein each phenyl may be mono or poly-substituted by halo, cyano, nitro, hydroxy, lower alkyl

or

two R^2 substituents together form an alkandiyl or alkenediyl, each optionally substituted by hydroxy or halo, to form a cyclic moiety

or

two vicinal R^2 substituents together form a bond to form a double bond;

R^3 represents hydrogen, lower alkyl, mono-, poly- or per-deutero lower alkyl, halo, halo lower alkyl, hydroxy lower alkyl, lower dialkylamino lower alkyl,

or salts thereof.

The invention may be more fully appreciated by reference to the following description, including the following glossary of terms and the concluding examples. For the sake of brevity, the disclosures of the publications cited in this specification are herein incorporated by reference. As used herein, the terms "including", "containing" and "comprising" are used herein in their open, non-limiting sense.

Any formula given herein is intended to represent compounds having structures depicted by the structural formula as well as certain variations or forms. In particular, compounds of any formula given herein may have asymmetric centers and therefore exist in different enantiomeric forms. If at least one asymmetrical carbon atom is present in a compound of the formula I, such a compound may exist in optically active form or in the form of a mixture of optical isomers, e. g. in the form of a racemic mixture. All optical isomers and their mixtures, including the racemic mixtures, are part of the present invention. Thus, any given formula given herein is intended to represent a racemate, one or more enantiomeric forms, one or more diastereomeric forms, one or more atropisomeric forms, and mixtures thereof. Furthermore, certain structures may exist as geometric isomers (i.e. cis and trans isomers), as tautomers, or as atropisomers.

Any formula given herein is intended to represent hydrates, solvates, and polymorphs of such compounds, and mixtures thereof.

Any formula given herein is also intended to represent unlabeled forms as well as isotopically labeled forms of the compounds. Isotopically labeled compounds have structures depicted by the formulas given herein except that one or more atoms are replaced by an atom having a selected atomic mass or mass number. Examples of isotopes that can be incorporated into compounds of the invention include isotopes of hydrogen, carbon, nitrogen, oxygen, phosphorous, fluorine, and chlorine, such as ^{2}H, ^{3}H, ^{11}C, ^{13}C, ^{14}C, ^{15}N, ^{31}P, ^{32}P, ^{18}F ^{35}S, ^{36}Cl, ^{125}I respectively. Various isotopically labeled compounds of the present invention, for example those into which radioactive isotopes such as ^{3}H, ^{13}C, and ^{14}C are incorporated. Such isotopically labelled compounds are useful in metabolic studies

(preferably with ^{14}C), reaction kinetic studies (with, for example ^{2}H or ^{3}H), detection or imaging techniques, such as positron emission tomography (PET) or single-photon emission computed tomography (SPECT) including drug or substrate tissue distribution assays, or in radioactive treatment of patients. In particular, an ^{18}F or labeled compound may be particularly preferred for PET or SPECT studies. Further, substitution with heavier isotopes such as deuterium (i.e., ^{2}H) may afford certain therapeutic advantages resulting from greater metabolic stability, for example increased in vivo half-life or reduced dosage requirements. Isotopically labeled compounds of this invention and prodrugs thereof can generally be prepared by carrying out the procedures disclosed in the schemes or in the examples and preparations described below by substituting a readily available isotopically labeled reagent for a non-isotopically labeled reagent.

Further, substitution with heavier isotopes, particularly deuterium (i.e., ^{2}H or D) may afford certain therapeutic advantages resulting from greater metabolic stability, for example increased in vivo half-life or reduced dosage requirements or an improvement in therapeutic index. It is understood that deuterium in this context is regarded as a substituent in the compound of the formula (I). The concentration of such a heavier isotope, specifically deuterium, may be defined by the isotopic enrichment factor. The term "isotopic enrichment factor" as used herein means the ratio between the isotopic abundance and the natural abundance of a specified isotope. If a substituent in a compound of this invention is denoted deuterium, such compound has an isotopic enrichment factor for each designated deuterium atom of at least 3500 (52.5% deuterium incorporation at each designated deuterium atom), at least 4000 (60% deuterium incorporation), at least 4500 (67.5% deuterium incorporation), at least 5000 (75% deuterium incorporation), at least 5500 (82.5% deuterium incorporation), at least 6000 (90% deuterium incorporation), at least 6333.3 (95% deuterium incorporation), at least 6466.7 (97% deuterium incorporation), at least 6600 (99% deuterium incorporation), or at least 6633.3 (99.5% deuterium incorporation). In the compounds of this invention any atom not specifically designated as a particular isotope is meant to represent any stable isotope of that atom. Unless otherwise stated, when a position is designated specifically as "H" or "hydrogen", the position is understood to have hydrogen at its natural abundance isotopic composition. Accordingly, in the compounds of this invention any atom specifically designated as a deuterium (D) is meant to represent deuterium, for example in the ranges given above.

When referring to any formula given herein, the selection of a particular moiety from a list of possible species for a specified variable is not intended to define the moiety for the variable appearing elsewhere. In other words, where a variable appears more than once, the choice of the species from a specified list is independent of the choice of the species for the same variable elsewhere in the formula (where one or more up to all more general expressions in embodiments characterized as preferred above or below can be replaced with a more specific definition, thus leading to a more preferred embodiment of the invention, respectively).

Where the plural form (e.g. compounds, salts) is used, this includes the singular (e.g. a single compound, a single salt). "A compound" does not exclude that (e.g. in a pharmaceutical formulation) more than one compound of the formula I (or a salt thereof) is present.

The salts of compounds of formula I are preferably pharmaceutically acceptable salts; such salts are known in the field.

The following general definitions shall apply in this specification, unless otherwise specified:

Halogen (or halo) denotes fluorine, bromine, chlorine or iodine, in particular fluorine, chlorine. Halogen-substituted groups and moieties, such as alkyl substituted by halogen (halogenalkyl) can be mono-, poly- or per-halogenated.

Hetero atoms are atoms other than Carbon and Hydrogen, preferably nitrogen (N), oxygen (O) or sulfur (S), in particular nitrogen.

Carbon containing groups, moieties or molecules contain 1 to 7, preferably 1 to 6, more preferably 1 to 4, most preferably 1 or 2, carbon atoms. Any non-cyclic carbon containing group or moiety with more than 1 carbon atom is straight-chain or branched.

The prefix **"lower"** or "C_1-C_7" denotes a radical having up to and including a maximum of 7, especially up to and including a maximum of 4 carbon atoms, the radicals in question being either linear or branched with single or multiple branching.

"**Alkyl**" refers to a straight-chain or branched-chain alkyl group, preferably represents a straight-chain or branched-chain C_{1-12}alkyl, particularly preferably represents a straight-chain or branched-chain C_{1-7}alkyl; for example, methyl, ethyl, n- or iso-propyl, n-, iso-, sec- or tert-butyl, n-pentyl, n-hexyl, n-heptyl, n-octyl, n-nonyl, n-decyl, n-undecyl, n-dodecyl, with particular preference given to methyl, ethyl, n-propyl, iso-propyl and n-butyl and iso-butyl. Alkyl may be unsubstituted or substituted. Exemplary substituents include, but are not limited to hydroxy, alkoxy, halogen and amino. An example of a substituted alkyl is trifluoromethyl. Cycloalkyl may also be a substituent to alkyl. An example of such a case is the moiety (alkyl)-cycloalkyl, such as (alkyl)-cyclopropyl or (alkyl)-cyclobutyl, e.g. methyl-cyclopropyl or methyl-cyclobutyl. A more specific example of an (alkyl)-cycloalkyl moiety includes geminal-type of substitution pattern, e.g. 1-alkyl cycloalkyl, such as 1-methyl cyclopropyl. Another example of cycloalkyl as a substituent to alkyl is alkandiyl-cycloalkyl, such as alkandiyl-cyclopropyl, e.g. $-CH_2$-cyclopropyl. C_1-C_7-alkyl is preferably alkyl with from and including 1 up to and including 7, preferably from and including 1 to and including 4, and is linear or branched; preferably, lower alkyl is butyl, such as n-butyl, sec-butyl, isobutyl, tert-butyl, propyl, such as n-propyl or isopropyl, ethyl or preferably methyl.

Each alkyl part of other groups like "alkoxy", "alkoxyalkyl", "alkoxycarbonyl", "alkoxy-carbonylalkyl", "alkylsulfonyl", "alkylsulfoxyl", "alkylamino", "halogenalkyl" shall have the same meaning as described in the above-mentioned definition of "alkyl".

"**Alkandiyl**" refers to a straight-chain or branched-chain alkandiyl group bound by two different Carbon atoms to the moiety, it preferably represents a straight-chain or branched-chain C_{1-12} alkandiyl, particularly preferably represents a straight-chain or branched-chain C_{1-6} alkandiyl; for example, methandiyl ($-CH_2-$), 1,2-ethanediyl ($-CH_2-CH_2-$), 1,1-ethanediyl ($-CH(CH_3)-$), 1,1-, 1,2-, 1,3-propanediyl and 1,1-, 1,2-, 1,3-, 1,4-butanediyl, with particular preference given to methandiyl, 1,1-ethanediyl, 1,2-ethanediyl, 1,3-propanediyl, 1,4-butanediyl.

"**Alkenediyl**" refers to a straight-chain or branched-chain alkendiyl group bound by two different Carbon atoms to the molecule, it preferably represents a straight-chain or branched-chain C_{2-6} alkenediyl; for example, $-CH=CH-$, $-CH=C(CH_3)-$, $-CH=CH-CH_2-$, $-C(CH_3)=CH-CH_2-$, $-CH=C(CH_3)-CH_2-$, $-CH=CH-C(CH_3)H-$, $-CH=CH-CH=CH-$, $-C(CH_3)=CH-$

CH=CH-, -CH=C(CH_3)-CH=CH-, with particular preference given to -CH=CH-CH_2-, -CH=CH-CH=CH-. Alkendiyl may be substituted or unsubstituted

"Cycloalkyl" refers to a saturated or partially saturated, monocyclic, fused polycyclic, or Spiro polycyclic, carbocycle having from 3 to 12 ring atoms per carbocycle. Illustrative examples of cycloalkyl groups include the following moieties: cyclopropyl, cyclobutyl, cyclpentyl and cylclohexyl. Cycloalkyl may be unsubstituted or substituted; exemplary substituents are provided in the definition for alkyl.

"Aryl" refers to an aromatic homocyclic ring system with 6 or mor carbon atoms; aryl is preferably an aromatic moiety with 6 to 14 ring carbon atoms, more preferably with 6 to 10 ring carbon atoms, such as phenyl or naphthyl, preferably phenyl. Aryl may be unsubstituted or substituted by one or more, preferably up to three, more preferably up to two substituents independently selected from the group consisting of unsubstituted or substituted heterocyclyl as described below, especially pyrrolidinyl, such as pyrrolidino, oxopyrrolidinyl, such as oxopyrrolidino, C_1-C_7-alkyl-pyrrolidinyl, 2,5-di-(C_1-C_7alkyl)pyrrolidinyl, such as 2,5-di-(C_1-C_7alkyl)-pyrrolidino, tetrahydrofuranyl, thiophenyl, C_1-C_7-alkylpyrazolidinyl, pyridinyl, C_1-C_7-alkylpiperidinyl, piperidino, piperidino substituted by amino or N-mono- or N,N-di-[lower alkyl, phenyl, C_1-C_7-alkanoyl and/or phenyl-lower alkyl)-amino, unsubstituted or N-lower alkyl substituted piperidinyl bound via a ring carbon atom, piperazino, lower alkylpiperazino, morpholino, thiomorpholino, S-oxo-thiomorpholino or S,S-dioxothiomorpholino; C_1-C_7-alkyl, amino-C_1-C_7-alkyl, N-C_1-C_7-alkanoylamino-C_1-C_7-alkyl, N-C_1-C_7-alkanesulfonyl-amino-C_1-C_7-alkyl, carbamoyl-C_1-C_7-alkyl, [N-mono- or N,N-di-(C_1-C_7-alkyl)-carbamoyl]-C_1-C_7-alkyl, C_1-C_7-alkanesulfinyl-C_1-C_7-alkyl, C_1-C_7-alkanesulfonyl-C_1-C_7-alkyl, phenyl, naphthyl, mono- to tri-[C_1-C_7-alkyl, halo and/or cyano]-phenyl or mono- to tri-[C_1-C_7-alkyl, halo and/or cyano]-naphthyl; C_3-C_8-cycloalkyl, mono- to tri-[C_1-C_7-alkyl and/or hydroxy]-C_3-C_8-cycloalkyl; halo, hydroxy, lower alkoxy, lower-alkoxy-lower alkoxy, (lower-alkoxy)-lower alkoxy-lower alkoxy, halo-C_1-C_7-alkoxy, phenoxy, naphthyloxy, phenyl- or naphthyl-lower alkoxy; amino-C_1-C_7-alkoxy, lower-alkanoyloxy, benzoyloxy, naphthoyloxy, formyl (CHO), amino, N-mono- or N,N-di-(C_1-C_7-alkyl)-amino, C_1-C_7-alkanoylamino, C_1-C_7-alkanesulfonylamino, carboxy, lower alkoxy carbonyl, e.g.; phenyl- or naphthyl-lower alkoxy-carbonyl, such as benzyloxycarbonyl; C_1-C_7-alkanoyl, such as acetyl, benzoyl, naphthoyl, carbamoyl, N-mono- or N,N-disubstituted carbamoyl, such as N-mono- or N,N-di-substituted carbamoyl wherein the substitutents are selected from lower alkyl, (lower-alkoxy)-lower alkyl

and hydroxy-lower alkyl; amidino, guanidino, ureido, mercapto, lower alkylthio, phenyl- or naphthylthio, phenyl- or naphthyl-lower alkylthio, lower alkyl-phenylthio, lower alkyl-naphthylthio, halogen-lower alkylmercapto, sulfo ($-SO_3H$), lower alkanesulfonyl, phenyl- or naphthyl-sulfonyl, phenyl- or naphthyl-lower alkylsulfonyl, alkylphenylsulfonyl, halogen-lower alkylsulfonyl, such as trifluoromethanesulfonyl; sulfonamido, benzosulfonamido, azido, azido-C_1-C_7-alkyl, especially azidomethyl, C_1-C_7-alkanesulfonyl, sulfamoyl, N-mono- or N,N-di-(C_1-C_7-alkyl)-sulfamoyl, morpholinosulfonyl, thiomorpholinosulfonyl, cyano and nitro; where each phenyl or naphthyl (also in phenoxy or naphthoxy) mentioned above as substituent or part of a substituent of substituted alkyl (or also of substituted aryl, heterocyclyl etc. mentioned herein) is itself unsubstituted or substituted by one or more, e.g. up to three, preferably 1 or 2, substituents independently selected from halo, halo-lower alkyl, such as trifluoromethyl, hydroxy, lower alkoxy, azido, amino, N-mono- or N,N-di-(lower alkyl and/or C_1-C_7-alkanoyl)-amino, nitro, carboxy, lower-alkoxycarbonyl, carbamoyl, cyano and/or sulfamoyl.

"**Heterocyclyl**" refers to a heterocyclic radical that is unsaturated (= carrying the highest possible number of conjugated double bonds in the ring(s)), saturated or partially saturated and is preferably a monocyclic or in a broader aspect of the invention bicyclic, tricyclic or spirocyclic ring; and has 3 to 24, more preferably 4 to 16, most preferably 5 to 10 and most preferably 5 or 6 ring atoms; wherein one or more, preferably one to four, especially one or two carbon ring atoms are replaced by a heteroatom, the bonding ring preferably having 4 to 12, especially 5 to 7 ring atoms. The heterocyclic radical (heterocyclyl) may be unsubstituted or substituted by one or more, especially 1 to 3, substituents independently selected from the group consisting of the substituents defined above for substituted alkyl and / or from one or more of the following substituents: oxo (=O), thiocarbonyl (=S), imino(=NH), imino-lower alkyl. Further, heterocyclyl is especially a heterocyclyl radical selected from the group consisting of oxiranyl, azirinyl, aziridinyl, 1,2-oxathiolanyl, thienyl (= thiophenyl), furanyl, tetrahydrofuryl, pyranyl, thiopyranyl, thianthrenyl, isobenzofuranyl, benzofuranyl, chromenyl, 2H-pyrrolyl, pyrrolyl, pyrrolinyl, pyrrolidinyl, imidazolyl, imidazolidinyl, benzimidazolyl, pyrazolyl, pyrazinyl, pyrazolidinyl, thiazolyl, isothiazolyl, dithiazolyl, oxazolyl, isoxazolyl, pyridyl, pyrazinyl, pyrimidinyl, piperidinyl, piperazinyl, pyridazinyl, morpholinyl, thiomorpholinyl, (S-oxo or S,S-dioxo)-thiomorpholinyl, indolizinyl, azepanyl, diazepanyl, especially 1,4-diazepanyl, isoindolyl, 3H-indolyl, indolyl, benzimidazolyl, cumaryl, indazolyl, triazolyl, tetrazolyl, purinyl, 4H-quinolizinyl, isoquinolyl, quinolyl, te-

trahydroquinolyl, tetrahydroisoquinolyl, decahydroquinolyl, octahydroisoquinolyl, benzofuranyl, dibenzofuranyl, benzothiophenyl, dibenzothiophenyl, phthalazinyl, naphthyridinyl, quinoxalyl, quinazolinyl, quinazolinyl, cinnolinyl, pteridinyl, carbazolyl, beta-carbolinyl, phenanthridinyl, acridinyl, perimidinyl, phenanthrolinyl, furazanyl, phenazinyl, phenothiazinyl, phenoxazinyl, chromenyl, isochromanyl, chromanyl, benzo[1,3]dioxol-5-yl and 2,3-dihydro-benzo[1,4]dioxin-6-yl, each of these radicals being unsubstituted or substituted by one or more, preferably up to three, substituents selected from those mentioned above for substituted aryl and/or from one or more of the following substituents: oxo (=O), thiocarbonyl (=S), imino(=NH), imino-lower alkyl.

"**Arylalkyl**" refers to an aryl group bound to the molecule via an alkyl group, such as a methyl or ethyl group, preferably phenethyl or benzyl, in particular benzyl. Similarly, **cycloalkylalkyl** and **heterocyclyl** represents a cycloalkyl group bound to the molecule via an alkyl group or a heterocyclyl group bound to the molecule via an alkyl group. In each instance, aryl, heterocyclyl, cycloalkyl and alkyl may be substituted as defined above.

"**Treatment**" includes prophylactic (preventive) and therapeutic treatment as well as the delay of progression of a disease or disorter.

"**PI3 kinase mediated diseases**" (especially PI3K alpha mediated diseases) are especially such disorders that respond in a beneficial way (e.g. amelioration of one or more symptoms, delay of the onset of a disease, up to temporary or complete cure from a disease) to the inhibition of a PI3 kinase, especially inhibition of PI3Kalpha (where among the diseases to be treated, especially proliferative diseases such as tumor diseases, leukaemias, polycythemia vera, essential thrombocythemia, and myelofibrosis with myeloid metaplasia may be mentioned).

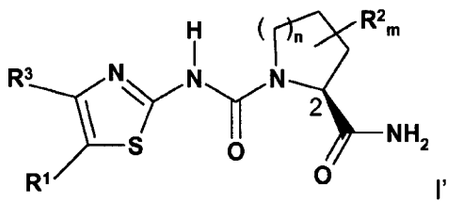
"**Salts**" (which, what is meant by "or salts thereof" or "or a salt thereof"), can be present alone or in mixture with free compound of the formula I and are preferably pharmaceutically acceptable salts. Such salts are formed, for example, as acid addition salts, preferably with organic or inorganic acids, from compounds of formula I with a basic nitrogen atom, especially the pharmaceutically acceptable salts. Suitable inorganic acids are, for example, halogen acids, such as hydrochloric acid, sulfuric acid, or phosphoric acid. Suitable organic

acids are, e.g., carboxylic acids or sulfonic acids, such as fumaric acid or methansulfonic acid. For isolation or purification purposes it is also possible to use pharmaceutically unacceptable salts, for example picrates or perchlorates. For therapeutic use, only pharmaceutically acceptable salts or free compounds are employed (where applicable in the form of pharmaceutical preparations), and these are therefore preferred. In view of the close relationship between the novel compounds in free form and those in the form of their salts, including those salts that can be used as intermediates, for example in the purification or identification of the novel compounds, any reference to the free compounds hereinbefore and hereinafter is to be understood as referring also to the corresponding salts, as appropriate and expedient.

Combination refers to either a fixed combination in one dosage unit form, or a kit of parts for the combined administration where a compound of the formula I and a combination partner (e.g. an other drug as explained below, also referred to as "therapeutic agent" or "co-agent") may be administered independently at the same time or separately within time intervals, especially where these time intervals allow that the combination partners show a cooperative, e.g. synergistic effect. The terms "**co-administration**" or "**combined administration**" or the like as utilized herein are meant to encompass administration of the selected combination partner to a single subject in need thereof (e.g. a patient), and are intended to include treatment regimens in which the agents are not necessarily administered by the same route of administration or at the same time. The term "**pharmaceutical combination**" as used herein means a product that results from the mixing or combining of more than one active ingredient and includes both fixed and non-fixed combinations of the active ingredients. The term "**fixed combination**" means that the active ingredients, e.g. a compound of formula I and a combination partner, are both administered to a patient simultaneously in the form of a single entity or dosage. The term "**non-fixed combination**" means that the active ingredients, e.g. a compound of formula I and a combination partner, are both administered to a patient as separate entities either simultaneously, concurrently or sequentially with no specific time limits, wherein such administration provides therapeutically effective levels of the two compounds in the body of the patient. The latter also applies to cocktail therapy, e.g. the administration of three or more active ingredients.

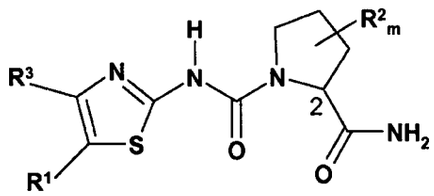
In preferred embodiments, which are preferred independently, collectively or in any combination or sub-combination, the invention relates to a compound of the formula I, in free base form or in acid addition salt form, wherein the substituents are as defined herein.

In an embodiment, the invention relates to a compound of formula I, having the following defined stereochemistry at position-2 of the nitrogen-containing heterocyclic ring, represented by formula I':



I'

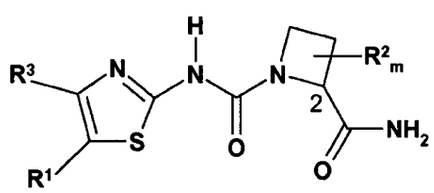
In another embodiment, the invention relates to a compound of formula I, wherein n is 1, and which is represented by formula IA:



IA

wherein the substituents are as defined for a compound of formula I and m represents 1or 2.

In a further embodiment, the invention relates to a compound of formula I, wherein n is 0, and which is represented by formula IB:



IB

wherein the substituents are as defined for a compound of formula I and m represents 0 or 1.

Preferred embodiments of formulae IA and IB include the same stereochemistry at position 2 of the pyrrolidine and azetidine rings respectively as that shown for the pyrrolidine ring in formula I'.

The following preferred features apply to any of the formulas herein, in particular to formulae I, IA, IB, IC and/or (I').

R^1 preferably represents unsubstituted or substituted heterocyclyl or unsubstituted or substituted aryl

wherein said heterocyclyl is selected from unsaturated, saturated or partially saturated heterocycles which are monocyclic, bicyclic, tricyclic or spirocyclic and have 4 to 16, ring atoms wherein one to four heteroatoms are present;

wherein said aryl is selected from aromatic moieties with 6 to 14 ring carbon atoms;

wherein said substiutents are independently selected from one or more, preferably one to four of the following moieties: C_1-C_7-alkyl; mono-, poly-, per-deutero C_1-C_7-alkyl; (phenyl-, C_1-C_7-alkylphenyl-, C_1-C_7-alkoxyphenyl-, halophenyl- or N,N-dialkylamino alkoxyphenyl)C_1-C_7-alkyl; (phenoxy-,C_1-C_7-alkylphenoxy-, C_1-C_7-alkoxyphenoxy- or halophenoxy-)C_1-C_7-alkyl; C_3-C_{12}-cycloalkyl; mono-, poly-, per-deutero C_3-C_{12}-cycloalkyl; (C_1-C_7-alkyl)-C_3-C_{12} cycloalkyl; (mono-, poly-, per-deutero C_1-C_7-alkyl)-C_3-C_{12}-cycloalkyl; (phenyl-, C_1-C_7-alkylphenyl-, C_1-C_7-alkoxyphenyl- or halophenyl-,)C_3-C_{12}-cycloalkyl; (haloC_1-C_7-alkyl)-C_3-C_{12} cycloalkyl; cyano C_3-C_{12}-cycloalkyl; amino-C_1-C_7-alkyl; halo-C_1-C_7-alkyl; N-C_1-C_7-alkanoylamino-C_1-C_7-alkyl; N-C_1-C_7-alkanesulfonyl-amino-C_1-C_7-alkyl; pyrrolidino-C_1-C_7-alkyl; oxo- pyrrolidino-C_1-C_7-alkyl; N-mono- or N,N-di-(C_1-C_7-alkyl)- amino pyrrolidinyl; piperidino-C_1-C_7-alkyl; 4-(C_1-C_7-alkyl)-piperidino; 4-[N-mono- or N,N-di-(C_1-C_7-alkyl)-amino]-piperidino; piperazin-1-yl-C_1-C_7-alkyl; 4-(C_1-C_7-alkyl, C_1-C_7-alkoxy-C_1-C_7-alkyl, halo-C_1-C_7-alkyl or C_3-C_{10}-cycloalkyl)-piperazin-1-yl; 4-(C_1-C_7-alkyl, C_1-C_7-alkoxy-C_1-C_7-alkyl, halo-C_1-C_7-alkyl or C_3-C_{10}-cycloalkyl)-piperazin-1-yl-C_1-C_7-alkyl; 4-(amino-C_1-C_7-alkyl)-piperazin-1-yl-C_1-C_7-alkyl; 4-[N-mono- or N,N-di-(C_1-C_7-alkylamino)-C_1-C_7-alkyl]-piperazin-1-yl-C_1-C_7-alkyl; morpholino-C_1-C_7-alkyl; thiomorpholino-C_1-C_7-alkyl; S-mono- or S,S-dioxo-thiomorpholino-C_1-C_7-alkyl; carbamoyl-C_1-C_7-alkyl; [N-mono- or N,N-di-(C_1-C_7-alkyl)-carbamoyl]-C_1-C_7-alkyl; C_1-C_7-alkanesulfinyl-C_1-C_7-alkyl, C_1-C_7-alkanesulfonyl-C_1-C_7-alkyl, halo, hydroxy, C_1-C_7-alkoxy, amino, N-mono- or N,N-di-(C_1-C_7-alkyl)-amino; N-mono- or N,N-di-(C_1-C_7-cycloalkyl)-amino; N-mono- or N,N-di-[N-mono- or N,N-di-(C_1-

C_7-alkyl)-amino-C_1-C_7-alkyl]-amino; N,N-[N-mono- or N,N-di-(C_1-C_7-alkyl)-amino-C_1-C_7-alkyl] [C_1-C_7-alkyl]-amino; aza-bicyclo[2.2.1]heptan7-yl; C_1-C_7-alkanoylamino; pyridin-amino; imidazolinyl; 2-methyl imidazolinyl; pyrrolidino; oxo-pyrrolidino; piperidino; piperazin-1-yl; 4-(C_1-C_7-alkyl, C_1-C_7-alkoxy-C_1-C_7-alkyl, halo-C_1-C_7-alkyl or C_3-C_{10}-cycloalkyl)-piperazin-1-yl; 4-(amino-C_1-C_7-alkyl)-piperazin-1-yl; 4-[N-mono- or N,N-di-(C_1-C_7-alkylamino)-C_1-C_7-alkyl]-piperazin-1-yl; morpholino; thiomorpholino; S-oxo- or S,S-dioxothiomorpholino; C_1-C_7-alkanesulfonylamino; carbamoyl; N-mono- or N,N-di-(C_1-C_7-alkyl, C_1-C_7-alkoxy-C_1-C_7-alkyl, amino-C_1-C_7-alkyl and/or (N'-mono- or N',N'-di-(C_1-C_7-alkyl)-amino-C_1-C_7-alkyl)-carbamoyl; pyrrolidin-1-carbonyl; piperidin-1-carbonyl; piperazin-1-carbonyl; 4-(C_1-C_7-alkyl)piperazin-1-carbonyl; tetrahydro-pyran-4-yl; C_1-C_7-alkyl-tetrahydro-pyran-4-yl (especially 4-(C_1-C_7-alkyl)-tetrahydro-pyran-4-yl); morpholin-1-carbonyl; thiomorpholin-1-carbonyl; S-oxo- or S,S-dioxothiomorpholin-1-carbonyl; sulfo; C_1-C_7-alkanesulfonyl; C_1-C_7-alkanesulfinyl; sulfamoyl; N-mono- or N,N-di-(C_1-C_7-alkyl)-sulfamoyl; morpholinosulfonyl; thiomorpholinosulfonyl; C_1-C_7-alkyl-sulphanyl; cyano; nitro and thiazolyl.

R^1 further preferably represents unsubstituted or substituted heterocyclyl or unsubstituted or substituted aryl

wherein said heterocyclyl or aryl is selected from the group consisting of phenyl, naphthyl, indanyl, pyrrole, pyrroline, pyrrolidine, pyrazole, pyrazoline, pyrazolidine, imidazole, imidazoline, imidazolidine, triazole, triazoline, triazolidine, tetrazole, furane, dihydrofurane, tetrahydrofurane, furazane (oxadiazole), dioxolane, thiophene, dihydrothiophene, tetrahydrothiophene, oxazole, oxazoline, oxazolidine, isoxazole, isoxazoline, isoxazolidine, thiazole, thiazoline, thiazolidine, isothiazole, istothiazoline, isothiazolidine, thiadiazole, thiadiazoline, thiadiazolidine, pyridine, piperidine, pyrimidine, pyridazine, pyrazine, piperazine, triazine, pyrane, tetrahydropyrane, thiopyrane, tetrahydrothiopyrane, oxazine, thiazine, dioxine, morpholine, purine, pterine, and the corresponding benz-annelated heterocycles, e.g. indole, isoindole, cumarine, cumaronecinoline, isochinoline, cinnoline, benzoimidazol and

wherein said heterocyclyl or aryl is substituted by one or more, preferably one to three moieties independently selected from the group consisting of halogen, hydroxy, cyano, nitro, C_1-C_7-alkyl, per-deutero C_1-C_7-alkyl, C_3-C_{12}-cycloalkyl, amino-C_1-C_7-alkyl, halo-C_1-C_7-alkyl, N-C_1-C_7-alkanoylamino-C_1-C_7-alkyl, N-C_1-C_7-alkanesulfonyl-amino-C_1-C_7-alkyl, pyrrolidino-C_1-C_7-alkyl, oxo- pyrrolidino-C_1-C_7-alkyl,

C_1-C_7-alkanesulfinyl, C_1-C_7-alkanesulfonyl, C_1-C_7-alkoxy, amino, N-mono- or N,N-di-(C_1-C_7-alkyl)-amino, N-mono- or N,N-di-(C_1-C_7-cycloalkyl)-amino C_1-C_7-alkanoylamino, pyrrolidino, oxo-pyrrolidino, piperidino, piperazin-1-yl, 4-(C_1-C_7-alkyl, C_1-C_7-alkoxy-C_1-C_7-alkyl, halo-C_1-C_7-alkyl or C_3-C_{10}-cycloalkyl)-piperazin-1-yl, 4-(amino-C_1-C_7-alkyl)-piperazin-1-yl, 4-[N-mono- or N,N-di-(C_1-C_7-alkylamino)-C_1-C_7-alkyl]-piperazin-1-yl, morpholino, thiomorpholino, S-oxo- or S,S-dioxothiomorpholino, C_1-C_7-alkanesulfonylamino, carbamoyl, N-mono- or N,N-di-(C_1-C_7-alkyl, C_1-C_7-alkoxy-C_1-C_7-alkyl, amino-C_1-C_7-alkyl and/or (N'-mono- or N',N'-di-(C_1-C_7-alkyl)-amino-C_1-C_7-alkyl)-carbamoyl, pyrrolidin-1-carbonyl, piperidin-1-carbonyl, piperazin-1-carbonyl, 4-(C_1-C_7-alkyl)piperazin-1-carbonyl, morpholin-1-carbonyl, thiomorpholin-1-carbonyl, S-oxo- or S,S-dioxothiomorpholin-1-carbonyl, sulfo, C_1-C_7-alkanesulfonyl, C_1-C_7-alkanesulfinyl, sulfamoyl, N-mono- or N,N-di-(C_1-C_7-alkyl)-sulfamoyl, morpholinosulfonyl, thiomorpholinosulfonyl, thiazolyl.

R^1 very preferably represents heterocyclyl or aryl in each case unsubstituted or substituted by one or more (preferably 0, 1, 2 or 3 substituents),
wherein said heterocyclyl or aryl is selected from the group consisting of phenyl, 2-, 3-, 4-pyridyl (especially 2- or 4-, particularly, 4-pyridyl), 2-, 4-, 5-pyrimidinyl (especially 4-pyrimidinyl), pyrazinyl, 3-, 4-pyridazinyl, benzoimidazol (e.g. alkyl-3H-benzoimidazol-5-yl, such as 3-methyl-, 3-ethyl, 3-tert-butyl-3H-benzoimidazol-5-yl), thiazol-4-yl and
wherein said substituent(s) is (are) selected from the group consisting of fluoro, chloro, cyano, C_1-C_4-alkyl (in particular methyl, ethyl, iso-propyl, sec-butyl, tert.-butyl, 1,1,2-trimethyl-propyl, 1,1-dimethyl-propyl), per-deutero C_1-C_7-alkyl (in particular $-CD_3$, d_9-tert-butyl), C_3-C_6-cycloalkyl (in particular cyclopropyl, cyclobutyl, cyclopentyl), C_3-C_6-cycloalkyl-C_1-C_4-alkyl (in particular cyclopropylmethyl, cyclobutylmethyl), 1-(C_1-C_4-alkyl)-C_3-C_6-cycloalkyl (in particular 1-methyl-cyclopropyl, 2-methyl-cyclopropyl, 1-methyl-cyclobutyl), 1-(halo-C_1-C_4-alkyl)-C_3-C_6-cycloalkyl (in particular 1-trifluoromethyl-cyclopropyl, 1-trifluoromethyl-cyclobutyl), 1-(per-deutero-C_1-C_4-alkyl)-C_3-C_6-cycloalkyl (in particular 1-d_3-methyl-cyclopropyl, 1-d_3-methyl-cyclobutyl), 1-cyano-C_3-C_6-cycloalkyl (in particular 1-cyano-cyclopropyl, 1-cyano-cyclobutyl), C_1-C_4-alkyloxy (in particular methoxy, ethoxy), hydroxy-C_1-C_4-alkyl (in particular 2-hydroxyethyl), halo-C_1-C_4-alkyl (in particular CF_3, 2-fluoro-1,1-dimethyl-ethyl, 2,2,2-trifluoro-1,1-dimethyl-ethyl), C_1-C_4-alkyloxy-C_1-C_4-alkyl (in particular methoxymethyl), cyclopropyl, cyclobutyl, cyclopentyl, cyclopropyloxy, cyclopentyloxy, C_1-C_4-

alkylsulfonyl (in particular methylsulfonyl), C_1-C_4-alkylsulfanyl (in particular methylsulfanyl); amino-substituents such as, in particular, dimethylamino, diethylamino, ethyl-methyl-amino, ethyl-propyl-amino, cyclopropyl amino, 2-methoxy-ethyl-amino, 4-dimethylamino-piperidin-1-yl, methyl-(1-methyl-piperidin-4-yl)-amino, 4-methyl-piperazin-1-yl, 3-dimethylamino-pyrrolidin-1-yl (specifically (R)- or (S)-3-dimethylamino-pyrrolidin-1-yl, isopropyl-methyl-amino, 2-dimethylamino-ethyl)-methyl-amino, 2-azetidin-1-yl, 7-aza-bicyclo[2.2.1]hept-7-yl, 3-aza-bicyclo[3.2.2]non-3-yl, benzyl-ethyl-amino,1-(4-C_1-C_4-alkyloxy-phenyl)-C_3-C_6-cycloalkyl (in particular 1-(4-methoxy-phenyl)-cyclopropyl), (4-C_1-C_4-alkyloxy-phenyl)-C_1-C_4-alkyl (in particular 1-(4-methoxy-phenyl)-1-methyl-ethyl), 1-phenyl-C_3-C_6-cycloalkyl (in particular 1-phenyl-cyclopentyl), C_1-C_7-alkylphenyl (in particular 1,1-dimethyl-2-p-tolyl-ethyl), C_1-C_7-alkoxyphenyl C_1-C_7-alkyl (in particular (4-methoxy-phenyl)-1,1-dimethyl-ethyl), C_1-C_7-alkoxyphenoxy (in particular 4-methoxy-phenoxymethyl), N,N-dialkylamino alkoxy phenyl (in particular 1-[4-(3-dimethylamino-propoxy)-phenyl]-1-methyl-ethyl), 4-(C_1-C_7-alkyl)-tetrahydro-pyran-4-yl (in particular 4-ethyl-tetrahydro-pyran-4-yl), benzyl, phenyl or an aromatic heterocycle with 5 or 6 ring atoms (in particular pyrrole, pyrazole, imidazole (in particular imidazol-1-yl), triazole, pyridine, pyrazine, pyridazine, thiazol-4-yl) which benzyl, phenyl or aromatic heterocycle is optionally substituted (preferably, for benzyl, on the phenyl ring) by one or two substituents selected from the group consisting of halogen (in particular chloro or fluoro), C_1-C_4-alkyl (in particular methyl, ethyl, n-propyl, tert.-butyl), C_1-C_4-alkyloxy (in particular methoxy), halo-C_1-C_4-alkyl (in particular CF_3), in particular, 2-methyl-imidazol-1-yl, 2-propyl-imidazol-1-yl, 2-fluorophenyl, 2,6-dichlorophenylmethyl.

It is preferred that when R^1 is substituted pyridyl, e.g. 4-pyridyl, substituted by at least one substituent (as defined herein above), said substituent is at least at the 2-position of the pyridyl group.

It is preferred that when R^1 is substituted pyrimidinyl, e.g. 4-pyrimidinyl, substituted by at least one substituent (as defined herein above), said substituent is at least at the 2-position of the pyrimidinyl group.

R^2 preferably represents halo, cyano, nitro, hydroxy, C_1-C_7-alkyl, C_1-C_7-alkyloxy, C_3-C_6-cycloalkyl, C_3-C_6-cycloalkyloxy, C_1-C_7-alkylamino, di- C_1-C_7-alkylamino, di-C_1-C_7-

alkylamino C_1-C_7-alkyl, phenyl wherein each alkyl, cycloalkyl or phenyl may be mono or disubstituted by fluoro, chloro, cyano, hydroxy, phenyl. In this aspect R^2 in particular represents hydroxy, methyl, fluoro, chloro.

R^2 preferably represents, together with a further substituent R^2, a group $-CH_2-$; $-CH(CH_3)-$, $-C(CH_3)_2-$; $-CH_2-CH_2-$, -CH=CH- thereby forming a cyclic moiety, and thus, together with the nitrogen-containing ring, a bicyclic moiety.

R^2 preferably represents, together with a further substituent R^2, a bond, particularly when n is 1, to form a double bond. Thus the nitrogen-containing ring is then an unsaturated moiety.

The R^2 may be substituted at the 2-and/or 3- and/or 4-position of the nitrogen-containing heterocycle to which it is attached (e.g. the pyrrolidine ring of formula IA (n=1 in formula I) or the azetidine ring of formula IB (n=0 in formula I)). Most preferably, when n=1 and m=1, the R^2 substituent is substituted at the 2-postion of the pyrrolidine ring, i.e. on the same carbon which is simultaneously substituted by the carboxamide group.

In formula I, preferably, when n=1, m=1 or 2; and when n=0, m=0 or 1, most preferably, when n=0, m=0.
Typically, when n=1 and m=2, the two R^2 substituents together form an alkandiyl or alkenediyl (especially an alkandiyl, most especially a methano group, e.g. a 2,3-methano group). Alternatively when n=1 and m=2, the two R^2 groups may be separate and substituted at the 2- and 4- positions respectively of the pyrrolidine ring, or both at a single position (i.e. geminal): 2,2-, 3,3- or 4,4- (especially 4,4-), e.g. when R^2 is halo, such as fluoro).
Most preferably, when n=1 then m=1.

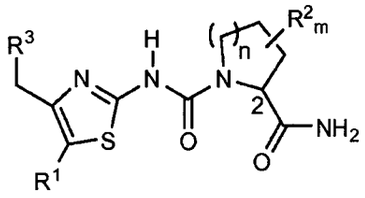
R^3 preferably represents hydrogen, lower alkyl, mono-, poly- or per-deutero lower alkyl, halo, fluoro lower alkyl, hydroxy lower alkyl, lower dialkylamino lower alkyl.

R^3 preferably represents hydrogen, methyl, mono-, di- or tri-deutero methyl, chloro, fluoromethyl, hydroxymethyl, dimethylamino lower alkyl, lower dialkylamino methyl.

R^3 most preferably represents hydrogen, methyl, d_3-methyl (that is $-CD_3$), chloro, dimethylamino methyl.

R^3 may also represent methyl, fluoromethyl (that is $-CH_2F$), hydroxymethyl (that is $-CH_2OH$).

An embodiment of the present invention includes compounds of the formula IC:



(IC)

wherein

n represents 1 and m represents 1, 2, 3 or 4

or

n represents 0 and m represents 0, 1, 2 or 3;

R^1 represents optionally substituted aryl or optionally substituted heterocyclyl;

R^2 represents halo, cyano, nitro, hydroxy, phenyl, lower alkyl, lower alkoxy, lower alkylamino, lower dialkylamino, cycloalkyl, cycloalkoxy wherein each alkyl or cycloalkyl may be mono or poly-substituted by halo, cyano, nitro, hydroxy, phenyl and wherein each phenyl may be mono or poly-substituted by halo, cyano, nitro, hydroxy, lower alkyl

or

two substituents together form an alkandiyl or alkenediyl, each optionally substituted by hydroxy or halo, to form a bicyclic moiety

or

two substituents together form a bond to form a unsaturated moiety;

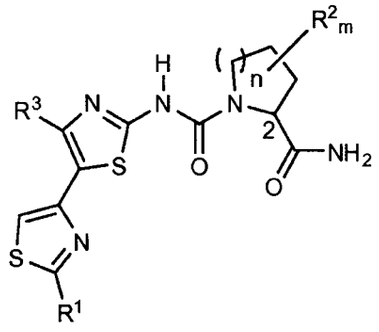
R^3 represents hydrogen, fluoro, hydroxy

or salts thereof.

Another embodiment of the present invention relates to compounds of formula (I) or (IC), excluding one or more of the specific compounds according to formula (ID) listed in table 2.

Another embodiment of the present invention relates to compounds of formula (I) or (IC), excluding one or more of the specific compounds according to formula (ID) listed in table 2A.

Another embodiment of the present invention relates to compounds of formula (I) or (IC), excluding compounds according to formula ID:



(ID)

wherein R^1 is as defined herein, R^3 represents methyl, n represents1, m represents 0, 1 or 2, chirality at Pos. 2 is *S*.

Another embodiment of the present invention relates to compounds of formula (I), (I') and/or (IC), excluding compounds wherein R^1 is thiazol-4-yl.

The invention further relates to pharmaceutically acceptable prodrugs of a compound of formula (I), (IA), (IB), (IC) and/or (I').

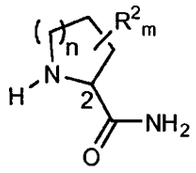
The invention further relates to pharmaceutically acceptable metabolites of a compound of formula (I), (IA), (IB), (IC) and/or (I').

The invention relates especially to the compounds of the formula (I), (IA), (IB), (IC) and/or (I') given in the Examples, as well as the methods of manufacture described therein.

The present invention also relates to processes for the production of a compound of formula (I), (IA), (IB), (IC) and/or (I'). In principle all known processes which convert two different amines into a corresponding urea derivative are suitable and may be applied by using the respective starting material.

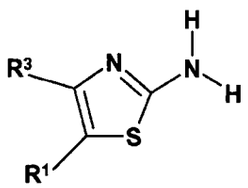
30

Thus, the invention in particular relates to a process which comprises reacting a compound of formula II



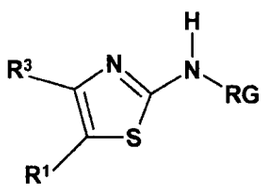
(II)

wherein the substituents are as defined above, either with a compound of formula IIIA



(IIIA)

wherein the substituents are as defined above and R^3 may additionally represent halomethyl, e.g. bromomethyl or chloromethyl, in the presence of an activating agent ("method A") or with a compound of formula IIIB



(IIIB)

wherein R^1 is as defined above; RG represents a reactive group (such as imidazolylcarbonyl) and R^3 is as defined above and may additionally represent , halomethyl, e.g. bromomethyl or chloromethyl ("method B"),

in each case optionally in the presence of a diluent and optionally in the presence of a reaction aid and

recovering the resulting compound of formula I in free form or in form of a salt and, optionally converting a compound of the formula I obtainable according to method A or method B into a different compound of the formula I, and/or converting an obtainable salt of a compound of the formula I into a different salt thereof, and/or converting an obtainable free compound of the formula I into a salt thereof, and/or separating an obtainable isomer of a compound of the formula I from one or more different obtainable isomers of the formula I.

Reaction conditions

The process may be performed according to methods known in the art, or as disclosed below in the Examples. For example a compound of formula II may be reacted with a compound of formula III in a solvent, e.g. dimethylformamide, in the presence of a base e.g. an organic amine, e.g. triethylamine.

Where temperatures are given hereinbefore or hereinafter, "about" has to be added, as minor deviations from the numeric values given, e.g. variations of ±10 %, are tolerable.

All reactions may take place in the presence of one or more diluents and/or solvents. The starting materials may be used in equimolar amounts; alternatively, a compound may be used in excess, e.g. to function as a solvent or to shift equilibrium or to generally accelerate reaction rates.

Reaction aids, such as acids, bases or catalysts may be added in suitable amounts, as known in the field, required by a reaction and in line with generally known procedures.

Protecting groups

If one or more other functional groups, for example carboxy, hydroxy, amino, sulfhydryl or the like are or need to be protected in a starting material as described herein or any other precursor, because they should not take part in the reaction or disturb the reaction, these are such groups as are usually used in the synthesis of peptide compounds, and also of cephalosporins and penicillins, as well as nucleic acid derivatives and sugars. Protecting groups are such groups that are no longer present in the final compounds once they are removed, while groups that remain as substituents are not protecting groups in the sense used here which are groups that are added at a starting material or intermediate stage and removed to obtain a final compound. Also in the case of conversions of a compound of the formula (I), (IA), (IB), (IC) and/or (I') into a different compound of the formula (I), (IA), (IB), (IC) and/or (I'), protecting groups may be introduced and removed, if useful or required.

The protecting groups may already be present in precursors and should protect the functional groups concerned against unwanted secondary reactions, such as acylations, etherifications, esterifications, oxidations, solvolysis, and similar reactions. It is a characteristic of protecting groups that they lend themselves readily, i.e. without undesired secondary reactions, to removal, typically by acetolysis, protonolysis, solvolysis, reduction, photolysis or also by enzyme activity, for example under conditions analogous to physiological conditions, and that they are not present in the end-products. The specialist knows, or can

easily establish, which protecting groups are suitable with the reactions mentioned above and below.

The protection of such functional groups by such protecting groups, the protecting groups themselves, and their removal reactions are described for example in standard reference works, such as J. F. W. McOmie, "Protective Groups in Organic Chemistry", Plenum Press, London and New York 1973, in T. W. Greene, "Protective Groups in Organic Synthesis", Third edition, Wiley, New York 1999, in "The Peptides"; Volume 3 (editors: E. Gross and J. Meienhofer), Academic Press, London and New York 1981, in "Methoden der organischen Chemie" (*Methods of organic chemistry*), Houben Weyl, 4th edition, Volume 15/I, Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1974, in H.-D. Jakubke and H. Jescheit, "Aminosäuren, Peptide, Proteine" (*Amino acids, peptides, proteins*), Verlag Chemie, Weinheim, Deerfield Beach, and Basel 1982, and in Jochen Lehmann, "Chemie der Kohlenhydrate: Monosaccharide und Derivate" (*Chemistry of carbohydrates: monosaccharides and derivatives*), Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1974.

Optional Reactions and Conversions

A compound of the formula (I), (IA), (IB), (IC) and/or (I') may be converted into a different compound of the formula (I), (IA), (IB), (IC) and/or (I').

In a compound of the formula (I), (IA), (IB), (IC) and/or (I') wherein R^3 represents fluoromethyl or hydroxymethyl; such compound may be obtained by converting the corresponding chlorine derivative into the hydroxy or fluoro compound. Such reactions are known and referred to as substitution reactions. This conversion may take place at the step of the starting material of formula (IIIA or B) or by converting a corresponding compound of formula (I), (IA), (IB), (IC) and/or (I').

In a compound of the formula (I), (IA), (IB), (IC) and/or (I') wherein a substituent carries an amino or amino-C_1-C_7-alkyl substituent, the amino can be converted into acylamino, e.g. C_1-C_7-alkanoylamino or C_1-C_7-alkanesulfonylamino, by reaction with a corresponding C_1-C_7-alkanoylhalogenide or C_1-C_7-alkanesulfonylhalogenide, e.g. a corresponding chloride, in the presence of a tertiary nitrogen base, such as triethylamine or pyridine, in the absence or presence of an appropriate solvent, such a methylene chloride, for example at temperatures in the range from –20 to 50 °C, e.g. at

about room temperature.

In a compound of the formula (I), (IA), (IB), (IC) and/or (I') wherein a substituent carries a cyano substituent, the cyano may be converted to an aminomethyl group, e.g. by hydrogenation in the presence of an appropriate metal catalyst, such as Raney Nickel or Raney Cobalt, in an appropriate solvent, e.g. a lower alkanol, such as methanol and/or ethanol, for example at temperatures in the range from –20 to 50 °C, e.g. at about room temperature.

Salts of a compound of formula (I), (IA), (IB), (IC) and/or (I') with a salt-forming group may be prepared in a manner known *per se*. Acid addition salts of compounds of formula (I), (IA), (IB), (IC) and/or (I') may thus be obtained by treatment with an acid or with a suitable anion exchange reagent. A salt with two acid molecules (for example a dihalogenide of a compound of formula (I), (IA), (IB), (IC) and/or (I')) may also be converted into a salt with one acid molecule per compound (for example a monohalogenide); this may be done by heating to a melt, or for example by heating as a solid under a high vacuum at elevated temperature, for example from 130 to 170°C, one molecule of the acid being expelled per molecule of a compound of formula (I), (IA), (IB), (IC) and/or (I'). Salts can usually be converted to free compounds, e.g. by treating with suitable basic compounds, for example with alkali metal carbonates, alkali metal hydrogencarbonates, or alkali metal hydroxides, typically potassium carbonate or sodium hydroxide.

Stereoisomeric mixtures, e.g. mixtures of diastereomers, can be separated into their corresponding isomers in a manner known *per se* by means of suitable separation methods. Diastereomeric mixtures for example may be separated into their individual diastereomers by means of fractionated crystallization, chromatography, solvent distribution, and similar procedures. This separation may take place either at the level of a starting compound or in a compound of formula (I), (IA), (IB), (IC) and/or (I') itself. Enantiomers may be separated through the formation of diastereomeric salts, for example by salt formation with an enantiomer-pure chiral acid, or by means of chromatography, for example by HPLC, using chromatographic substrates with chiral ligands.

It should be emphasized that reactions analogous to the conversions mentioned in this

chapter may also take place at the level of appropriate intermediates (and are thus useful in the preparation of corresponding starting materials).

Starting materials:

The starting materials of the formulae II and III, as well as other starting materials mentioned herein, e.g. below, can be prepared according to or in analogy to methods that are known in the art, are known in the art and/or are commercially available. Insofar as the production of the starting materials is not particularly described, the compounds are either known or may be prepared analogously to methods known in the art, e.g. in WO 05/021519 or WO04/096797, or as disclosed hereinafter. Novel starting materials, as well as processes for the preparation thereof, are likewise an embodiment of the present invention. In the preferred embodiments, such starting materials are used and the reaction chosen are selected so as to enable the preferred compounds to be obtained.

In the starting materials (including intermediates), which may also be used and/or obtained as salts where appropriate and expedient, the substituents are preferably as defined for a compound of the formula (I), (IA), (IB), (IC) and/or (I').

The compounds of formula (I), (IA), (IB), (IC) and/or (I') as disclosed herein are useful as pharmaceuticals. The invention therefore relates in one embodiment to compositions for human or veterinary use where inhibition of PI3K is indicated.

In one embodiment, the invention relates to the treatment of cellular proliferative diseases such as tumor and/or cancerous cell growth mediated by PI3K. In particular, the compounds are useful in the treatment of human or animal (e.g., murine) cancers, including, for example, lung and bronchus; prostate; breast; pancreas; colon and rectum; thyroid; liver and intrahepatic bile duct; hepatocellular; gastric; glioma/glioblastoma; endometrial; melanoma; kidney and renal pelvis; urinary bladder; uterine corpus; uterine cervix; ovary; multiple myeloma; esophagus; acute myelogenous leukemia; chronic myelogenous leukemia; lymphocytic leukemia; myeloid leukemia; brain; oral cavity and pharynx; larynx; small intestine; non-Hodgkin lymphoma; melanoma; and villous colon adenoma.

In other embodiments, the PI3K-mediated condition or disorder is selected from the group consisting of: asthma, COPD, ARDS, Loffler's syndrome, eosinophilic pneumonia, parasitic (in particular metazoan) infestation (including tropical eosinophilia), bronchopulmonary aspergillosis, polyarteritis nodosa (including Churg-Strauss syndrome), eosinophilic granuloma, eosinophil-related disorders affecting the airways occasioned by drug-reaction, psoriasis, contact dermatitis, atopic dermatitis, alopecia areata, erythema multiforme, dermatitis herpetiformis, scleroderma, vitiligo, hypersensitivity angiitis, urticaria, bullous pemphigoid, lupus erythematosus, pemphisus, epidermolysis bullosa acquisita, autoimmune haematogical disorders (e.g. haemolytic anaemia, aplastic anaemia, pure red cell anaemia and idiopathic thrombocytopenia), systemic lupus erythematosus, polychondritis, scleroderma, Wegener granulomatosis, dermatomyositis, chronic active hepatitis, myasthenia gravis, Steven-Johnson syndrome, idiopathic sprue, autoimmune inflammatory bowel disease (e.g. ulcerative colitis and Crohn's disease), endocrine opthalmopathy, Grave's disease, sarcoidosis, alveolitis, chronic hypersensitivity pneumonitis, multiple sclerosis, primary biliary cirrhosis, uveitis (anterior and posterior), interstitial lung fibrosis, psoriatic arthritis, glomerulonephritis, cardiovascular diseases, atherosclerosis, hypertension, deep venous thrombosis, stroke, myocardial infarction, unstable angina, thromboembolism, pulmonary embolism, thrombolytic diseases, acute arterial ischemia, peripheral thrombotic occlusions, and coronary artery disease, reperfusion injuries, retinopathy, such as diabetic retinopathy or hyperbaric oxygen-induced retinopathy, and conditions characterized by elevated intraocular pressure or secretion of ocular aqueous humor, such as glaucoma.

For the above uses the required dosage will of course vary depending on the mode of administration, the particular condition to be treated and the effect desired. In general, satisfactory results are indicated to be obtained systemically at daily dosages of from about 0.03 to 10.0 mg/kg per body weight. An indicated daily dosage in the larger mammal, e.g. humans, is in the range from about 0.5 mg to about 1 g, conveniently administered, for example, in divided doses up to four times a day or in retard form. Suitable unit dosage forms for oral administration comprise from ca. 0.1 to 500 mg active ingredient.

The compounds of formula (I), (IA), (IB), (IC) and/or (I') may be administered by any conventional route, in particular enterally, e.g. orally, e.g. in the form of tablets or capsules, or parenterally, e.g. in the form of injectable solutions or suspensions, topically, e.g. in the

form of lotions, gels, ointments or creams, by inhalation, intranasally, or in a suppository form.

The compounds of formula (I), (IA), (IB), (IC) and/or (I') may be administered in free form or in pharmaceutically acceptable salt form e.g. as indicated above. Such salts may be prepared in conventional manner and exhibit the same order of activity as the free compounds.

Consequently, the invention also provides:

- a method for preventing or treating conditions, disorders or diseases mediated by the activation of the PI3 kinase alpha enzyme e.g. such as indicated above, in a subject in need of such treatment, which method comprises administering to said subject an effective amount of a compound of formula (I), (IA), (IB), (IC) and/or (I') or a pharmaceutically acceptable salt thereof
- a compound of formula (I), (IA), (IB), (IC) and/or (I'), in free form or in a pharmaceutically acceptable salt form as a pharmaceutical, e.g. in any of the methods as indicated herein.
- a compound of the formula (I), (IA), (IB), (IC) and/or (I') in free form or in pharmaceutically acceptable salt form for use as pharmaceutical, e.g. in any of the methods as indicated herein, in particular for the use in one or more phosphatidylinositol 3-kinase mediated diseases.
- the use of a compound of formula (I), (IA), (IB), (IC) and/or (I') in free form or in pharmaceutically acceptable salt form in any of the methods as indicated herein, in particular for the treatment of one or more phosphatidylinositol 3-kinase mediated diseases.
- the use of a compound of formula (I), (IA), (IB), (IC) and/or (I') in free form or in pharmaceutically acceptable salt form in any of the methods as indicated herein, in particular for the manufacture of a medicament for the treatment of one or more phosphatidylinositol 3-kinase mediated diseases.

PI3K serves as a second messenger node that integrates parallel signaling pathways, evidence is emerging that the combination of a PI3K inhibitor with inhibitors of other pathways will be useful in treating cancer and proliferative diseases in humans.

Approximately 20-30% of human breast cancers overexpress Her-2/neu-ErbB2, the target for the drug trastuzumab. Although trastuzumab has demonstrated durable responses in some patients expressing Her2/neu-ErbB2, only a subset of these patients respond. Recent work has indicated that this limited response rate can be substantially improved by the combination of trastuzumab with inhibitors of PI3K or the PI3K/AKT pathway (Chan et al., Breast Can. Res. Treat. 91:187 (2005), Woods Ignatoski et al., Brit. J. Cancer 82:666 (2000), Nagata et al., Cancer Cell 6:117 (2004)).

A variety of human malignancies express activitating mutations or increased levels of Her1/EGFR and a number of antibody and small molecule inhibitors have been developed against this receptor tyrosine kinase including tarceva, gefitinib and erbitux. However, while EGFR inhibitors demonstrate anti-tumor activity in certain human tumors (e.g., NSCLC), they fail to increase overall patient survival in all patients with EGFR-expressing tumors. This may be rationalized by the fact that many downstream targets of Her1/EGFR are mutated or deregulated at high frequencies in a variety of malignancies, including the PI3K/Akt pathway. For example, gefitinib inhibits the growth of an adenocarcinoma cell line in in vitro assays. Nonetheless, sub-clones of these cell lines can be selected that are resistant to gefitinib that demonstrate increased activation of the PI3/Akt pathway. Down-regulation or inhibition of this pathway renders the resistant sub-clones sensitive to gefitinib (Kokubo et al., Brit. J. Cancer 92:1711 (2005)). Furthermore, in an in vitro model of breast cancer with a cell line that harbors a PTEN mutation and over-expresses EGFR inhibition of both the PI3K/Akt pathway and EGFR produced a synergistic effect (She et al., Cancer Cell 8:287-297(2005)). These results indicate that the combination of gefitinib and PI3K/Akt pathway inhibitors would be an attractive therapeutic strategy in cancer.

The combination of AEE778 (an inhibitor of Her-2/neu/ErbB2, VEGFR and EGFR) and RAD001 (an inhibitor of mTOR, a downstream target of Akt) produced greater combined efficacy that either agent alone in a glioblastoma xenograft model (Goudar et al., Mol. Cancer. Ther. 4:101-112 (2005)).

Anti-estrogens, such as tamoxifen, inhibit breast cancer growth through induction of cell cycle arrest that requires the action of the cell cycle inhibitor p27Kip. Recently, it has been shown that activation of the Ras-Raf-MAP Kinase pathway alters the phosphorylation status of p27Kip such that its inhibitory activity in arresting the cell cycle is attenuated, thereby contributing to anti-estrogen resistance (Donovan, et al, J. Biol. Chem. 276:40888, (2001)). As reported by Donovan et al., inhibition of MAPK signaling through treatment with MEK inhibitor reversed the aberrant phosphorylation status of p27 in hormone refractory breast

cancer cell lines and in so doing restored hormone sensitivity. Similarly, phosphorylation of p27Kip by Akt also abrogates its role to arrest the cell cycle (Viglietto et al., Nat Med. 8:1145 (2002)).

Accordingly, in a further aspect, the compounds of formulas (I), (IA), (IB), (IC) and/or (I') are used in the treatment of hormone dependent cancers, such as breast and prostate cancers. By this use, it is aimed to reverse hormone resistance commonly seen in these cancers with conventional anticancer agents.

In hematological cancers, such as chronic myelogenous leukemia (CML), chromosomal translocation is responsible for the constitutively activated BCR-Abl tyrosine kinase. The afflicted patients are responsive to imatinib, a small molecule tyrosine kinase inhibitor, as a result of inhibition of Abl kinase activity. However, many patients with advanced stage disease respond to imatinib initially, but then relapse later due to resistance-conferring mutations in the Abl kinase domain. In vitro studies have demonstrated that BCR-Ab1 employs the Ras-Raf kinase pathway to elicit its effects. In addition, inhibiting more than one kinase in the same pathway provides additional protection against resistance-conferring mutations.
Accordingly, in another aspect, the compounds of formulas (I), (IA), (IB), (IC) and/or (I') are used in combination with at least one additional agent selected from the group of kinase inhibitors, such as Gleevec®, in the treatment of hematological cancers, such as chronic myelogenous leukemia (CML). By this use, it is aimed to reverse or prevent resistance to said at least one additional agent.

Because activation of the PI3K/Akt pathway drives cell survival, inhibition of the pathway in combination with therapies that drive apoptosis in cancer cells, including radiotherapy and chemotherapy, will result in improved responses (Ghobrial et al., CA Cancer J. Clin 55:178-194 (2005)). As an example, combination of PI3 kinase inhibitor with carboplatin demonstrated synergistic effects in both in vitro proliferation and apoptosis assays as well as in in vivo tumor efficacy in a xenograft model of ovarian cancer (Westfall and Skinner, Mol. Cancer Ther. 4:1764-1771 (2005)).

In addition to cancer and proliferative diseases, there is accumulating evidence that inhibitors of Class 1A and 1B PI3 kinases would be therapeutically useful in others disease

areas. The inhibition of p110β, the PI3K isoform product of the PIK3CB gene, has been shown to be involved in shear-induced platelet activation (Jackson et al., Nature Medicine 11:507-514 (2005)). Thus, a PI3K inhibitor that inhibits p110β would be useful as a single agent or in combination in anti-thrombotic therapy. The isoform p110δ, the product of the PIK3CD gene, is important in B cell function and differentiation (Clayton et al., J. Exp. Med. 196:753-763 (2002)), T-cell dependent and independent antigen responses (Jou et al., Mol. Cell. Biol. 22:8580-8590 (2002)) and mast cell differentiation (Ali et al., Nature 431:1007-1011 (2004)). Thus, it is expected that p110δ-inhibitors would be useful in the treatment of B-cell driven autoimmune diseases and asthma. Finally, the inhibition of p110γ, the isoform product of the PI3KCG gene, results in reduced T, but not B cell, response (Reif et al., J. Immunol. 173:2236-2240 (2004)) and its inhibition demonstrates efficacy in animal models of autoimmune diseases (Camps et al., Nature Medicine 11:936-943 (2005), Barber et al., Nature Medicine 11:933-935 (2005)).

The invention further provides pharmaceutical compositions comprising at least one compound of formula (I), (IA), (IB), (IC) and/or (I'), together with a pharmaceutically acceptable excepient suitable for administration to a human or animal subject, either alone or together with other anticancer agents.

The invention further provides methods of treating human or animal subjects suffering from a cellular proliferative disease, such as cancer. The invention thus provides methods of treating a human or animal subject in need of such treatment, comprising administering to the subject a therapeutically effective amount of a compound of formula (I), (IA), (IB), (IC) and/or (I') either alone or in combination with one or more other anticancer agents. In particular, compositions will either be formulated together as a combination therapeutic or administered separately. Suitable anticancer agents for use with a compound of formula I include, but are not limited to, one or more compounds selected from the group consisting of kinase inhibitors, anti-estrogens, anti androgens, other inhibitors, cancer chemotherapeutic drugs, alkylating agents, chelating agents , biological response modifiers, cancer vaccines, agents for antisense therapy as set forth below:

A. Kinase Inhibitors: Kinase inhibitors for use as anticancer agents in conjunction with the compound of the formula (I), (IA), (IB), (IC) and/or (I') include inhibitors of Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR) kinases such as small molecule quinazolines, for example gefitinib

(US 5457105, US 5616582, and US 5770599), ZD-6474 (WO 01/32651), erlotinib (Tarceva®, US 5,747,498 and WO 96/30347), and lapatinib (US 6,727,256 and WO 02/02552); Vascular Endothelial Growth Factor Receptor (VEGFR) kinase inhibitors, including SU-11248 (WO 01/60814), SU 5416 (US 5,883,113 and WO 99/61422), SU 6668 (US 5,883,113 and WO 99/61422), CHIR-258 (US 6,605,617 and US 6,774,237), vatalanib or PTK-787 (US 6,258,812), VEGF-Trap (WO 02/57423), B43-Genistein (WO-09606116), fenretinide (retinoic acid p-hydroxyphenylamine) (US 4,323,581), IM-862 (WO 02/62826), bevacizumab or Avastin® (WO 94/10202), KRN-951, 3-[5-(methylsulfonylpiperadine methyl)-indolyl]-quinolone, AG-13736 and AG-13925, pyrrolo[2,1-f][1,2,4]triazines, ZK-304709, Veglin®, VMDA-3601, EG-004, CEP-701 (US 5,621,100), Cand5 (WO 04/09769); Erb2 tyrosine kinase inhibitors such as pertuzumab (WO 01/00245), trastuzumab, and rituximab; Akt protein kinase inhibitors, such as RX-0201; Protein Kinase C (PKC) inhibitors, such as LY-317615 (WO 95/17182), and perifosine (US 2003171303); Raf/Map/MEK/Ras kinase inhibitors including sorafenib (BAY 43-9006), ARQ-350RP, LErafAON, BMS-354825 AMG-548, and others disclosed in WO 03/82272; Fibroblast Growth Factor Receptor (FGFR) kinase inhibitors; Cell Dependent Kinase (CDK) inhibitors, including CYC-202 or roscovitine (WO 97/20842 and WO 99/02162); Platelet-Derived Growth Factor Receptor (PDGFR) kinase inhibitors such as CHIR-258, 3G3 mAb, AG-13736, SU-11248 and SU6668; and Bcr-Abl kinase inhibitors and fusion proteins such as STI-571 or Gleevec® (imatinib).

B. Anti-Estrogens: Estrogen-targeting agents for use in anticancer therapy in conjunction with the compoound of formula (I), (IA), (IB), (IC) and/or (I') include Selective Estrogen Receptor Modulators (SERMs) including tamoxifen, toremifene, raloxifene; aromatase inhibitors including Arimidex® or anastrozole; Estrogen Receptor Downregulators (ERDs) including Faslodex® or fulvestrant.

C. Anti-Androgens: Androgen-targeting agents for use in anticancer therapy in conjunction with the compound of formula (I), (IA), (IB), (IC) and/or (I') include flutamide, bicalutamide, finasteride, aminoglutethamide, ketoconazole, and corticosteroids.

D. Other Inhibitors: Other inhibitors for use as anticancer agents in conjunction with the compound of formula (I), (IA), (IB), (IC) and/or (I') include protein farnesyl transferase inhibitors including tipifarnib or R-115777 (US 2003134846 and WO 97/21701), BMS-214662, AZD-3409, and FTI-277; topoisomerase inhibitors including merbarone and diflomotecan (BN-80915); mitotic kinesin spindle protein (KSP) inhibitors including SB-

743921 and MKI-833; proteasome modulators such as bortezomib or Velcade® (US 5,780,454), XL-784; and cyclooxygenase 2 (COX-2) inhibitors including non-steroidal antiinflammatory drugs I (NSAIDs).

E. Cancer Chemotherapeutic Drugs: Particular cancer chemotherapeutic agents for use as anticancer agents in conjunction with the compound of formula (I), (IA), (IB), (IC) and/or (I') include anastrozole (Arimidex®), bicalutamide (Casodex®), bleomycin sulfate (Blenoxane®), busulfan (Myleran®), busulfan injection (Busulfex®), capecitabine (Xeloda®), N4-pentoxycarbonyl-5-deoxy-5-fluorocytidine, carboplatin (Paraplatin®), carmustine (BiCNU®), chlorambucil (Leukeran®), cisplatin (Platinol®), cladribine (Leustatin®), cyclophosphamide (Cytoxan® or Neosar®), cytarabine, cytosine arabinoside (Cytosar-U®), cytarabine liposome injection (DepoCyt®), dacarbazine (DTIC-Dome®), dactinomycin (Actinomycin D, Cosmegan), daunorubicin hydrochloride (Cerubidine®), daunorubicin citrate liposome injection (DaunoXome®), dexamethasone, docetaxel (Taxotere®, US 2004073044), doxorubicin hydrochloride (Adriamycin®, Rubex®), etoposide (Vepesid®), fludarabine phosphate (Fludara®), 5-fluorouracil (Adrucil®, Efudex®), flutamide (Eulexin®), tezacitibine, Gemcitabine (difluorodeoxycitidine), hydroxyurea (Hydrea®), Idarubicin (Idamycin®), ifosfamide (IFEX®), irinotecan (Camptosar®), L-asparaginase (ELSPAR®), leucovorin calcium, melphalan (Alkeran®), 6-mercaptopurine (Purinethol®), methotrexate (Folex®), mitoxantrone (Novantrone®), mylotarg, paclitaxel (Taxol®), phoenix (Yttrium90/MX-DTPA), pentostatin, polifeprosan 20 with carmustine implant (Gliadel®), tamoxifen citrate (Nolvadex®), teniposide (Vumon®), 6-thioguanine, thiotepa, tirapazamine (Tirazone®), topotecan hydrochloride for injection (Hycamptin®), vinblastine (Velban®), vincristine (Oncovin®), and vinorelbine (Navelbine®).

F. Alkylating Agents: Alkylating agents for use in conjunction with the compound of formula (I), (IA), (IB), (IC) and/or (I') include VNP-40101M or cloretizine, oxaliplatin (US 4,169,846, WO 03/24978 and WO 03/04505), glufosfamide, mafosfamide, etopophos (US 5,041,424), prednimustine; treosulfan; busulfan; irofluven (acylfulvene); penclomedine; pyrazoloacridine (PD-115934); O6-benzylguanine; decitabine (5-aza-2-deoxycytidine); brostallicin; mitomycin C (MitoExtra); TLK-286 (Telcyta®); temozolomide; trabectedin (US 5,478,932); AP-5280 (Platinate formulation of Cisplatin); porfiromycin; and clearazide (meclorethamine).

G. Chelating Agents: Chelating agents for use in conjunction with the compound of formula (I), (IA), (IB), (IC) and/or (I') include tetrathiomolybdate (WO 01/60814); RP-697; Chimeric T84.66 (cT84.66); gadofosveset (Vasovist®); deferoxamine; and bleomycin optionally in combination with electorporation (EPT).

H. Biological Response Modifiers: Biological response modifiers, such as immune modulators, for use in conjunction with the compound of formula (I), (IA), (IB), (IC) and/or (I') include staurosprine and macrocyclic analogs thereof, including UCN-01, CEP-701 and midostaurin (see WO 02/30941, WO 97/07081, WO 89/07105, US 5,621,100, WO 93/07153, WO 01/04125, WO 02/30941, WO 93/08809, WO 94/06799, WO 00/27422, WO 96/13506 and WO 88/07045); squalamine (WO 01/79255); DA-9601 (WO 98/04541 and US 6,025,387); alemtuzumab; interferons (e.g. IFN-a, IFN-b etc.); interleukins, specifically IL-2 or aldesleukin as well as IL-1, IL-3, IL-4, IL-5, IL-6, IL-7, IL-8, IL-9, IL-10, IL-11, IL-12, and active biological variants thereof having amino acid sequences greater than 70% of the native human sequence; altretamine (Hexalen®); SU 101 or leflunomide (WO 04/06834 and US 6,331,555); imidazoquinolines such as resiquimod and imiquimod (US 4,689,338, 5,389,640, 5,268,376, 4,929,624, 5,266,575, 5,352,784, 5,494,916, 5,482,936, 5,346,905, 5,395,937, 5,238,944, and 5,525,612); and SMIPs, including benzazoles, anthraquinones, thiosemicarbazones, and tryptanthrins (WO 04/87153, WO 04/64759, and WO 04/60308).

I. Cancer Vaccines: Anticancer vaccines for use in conjunction with the compound of formula (I), (IA), (IB), (IC) and/or (I') include Avicine® (Tetrahedron Lett. 26:2269-70 (1974)); oregovomab (OvaRex®); Theratope® (STn-KLH); Melanoma Vaccines; GI-4000 series (GI-4014, GI-4015, and GI-4016), which are directed to five mutations in the Ras protein; GlioVax-1; MelaVax; Advexin® or INGN-201 (WO 95/12660); Sig/E7/LAMP-1, encoding HPV-16 E7; MAGE-3 Vaccine or M3TK (WO 94/05304); HER-2VAX; ACTIVE, which stimulates T-cells specific for tumors; GM-CSF cancer vaccine; and Listeria monocytogenes-based vaccines.

J. Antisense Therapy: Anticancer agents for use in conjunction with the compound of formula (I), (IA), (IB), (IC) and/or (I') also include antisense compositions, such as AEG-35156 (GEM-640); AP-12009 and AP-11014 (TGF-beta2-specific antisense oligonucleotides); AVI-4126; AVI-4557; AVI-4472; oblimersen (Genasense®); JFS2; aprinocarsen (WO 97/29780); GTI-2040 (R2 ribonucleotide reductase mRNA antisense oligo) (WO 98/05769); GTI-2501 (WO 98/05769); liposome-encapsulated c-Raf antisense

oligodeoxynucleotides (LErafAON) (WO 98/43095); and Sirna-027 (RNAi-based therapeutic targeting VEGFR-1 mRNA).

A compound of formula (I), (IA), (IB), (IC) and/or (I') can also be combined in a pharmaceutical composition with bronchiodilatory or antihistamine drugs substances. Such bronchiodilatory drugs include anticholinergic or antimuscarinic agents, in particular glycopyrrolate, ipratropium bromide, oxitropium bromide, and tiotropium bromide, OrM3, aclidinium, CHF5407, GSK233705 and β-2- adrenoreceptor agonists such as salbutamol, terbutaline, salmeterol, carmoterol, milveterol and, especially, indacaterol and formoterol. Co-therapeutic antihistamine drug substances include cetirizine hydrochloride, clemastine fumarate, promethazine, loratadine, desloratadine diphenhydramine and fexofenadine hydrochloride.

The invention provides in a further aspect a combination comprising a compound of formula (I), (IA), (IB), (IC) and/or (I') and one or more compounds that are useful for the treatment of a thrombolytic disease, heart disease, stroke, etc. Such compounds include aspirin, a streptokinase, a tissue plasminogen activator, a urokinase, a anticoagulant, antiplatelet drugs (e.g, PLAVIX; clopidogrel bisulfate), a statin (e.g., LIPITOR or Atorvastatin calcium), ZOCOR (Simvastatin), CRESTOR (Rosuvastatin), etc.), a Beta blocker (e.g., Atenolol), NORVASC (amlodipine besylate), and an ACE inhibitor (e.g., lisinopril).

The invention provides in a further aspect a combination comprising a compound of formula (I), (IA), (IB), (IC) and/or (I') and one or more compounds that are useful for the treatment of antihypertension. Such compounds include ACE inhibitors, lipid lowering agents such as statins, LIPITOR (Atorvastatin calcium), calcium channel blockers such as NORVASC (amlodipine besylate).

The invention provides in a further aspect a combination comprising a compound of formula (I), (IA), (IB), (IC) and/or (I') and one or more compounds selected from the group consisting of fibrates, beta-blockers, NEPI inhibitors, Angiotensin-2 receptor antagonists and platelet aggregation inhibitors.

The invention provides in a further aspect a combination comprising a compound of formula (I), (IA), (IB), (IC) and/or (I') and a compound suitable for the treatment of inflammatory

diseases, including rheumatoid arthritis. Such compound may be selected from the group consisting of TNF-α inhibitors such as anti-TNF-α monoclonal antibodies (such as REMICADE, CDP-870) and D2E7 (HUMIRA) and TNF receptor immunoglobulin fusion molecules (such as ENBREL), IL-1 inhibitors, receptor antagonists or soluble IL-1Rα(e.g. KINERET or ICE inhibitors), nonsterodial anti-inflammatory agents (NSAIDS), piroxicam, diclofenac, naproxen, flurbiprofen, fenoprofen, ketoprofen ibuprofen, fenamates, mefenamic acid, indomethacin, sulindac, apazone, pyrazolones, phenylbutazone, aspirin, COX-2 inhibitors (such as CELEBREX (celecoxib), PREXIGE (lumiracoxib)), metalloprotease inhibitors (preferably MMP-13 selective inhibitors), p2x7 inhibitors, α2αinhibitors, NEUROTIN, pregabalin, low dose methotrexate, leflunomide, hydroxyxchloroquine, d-penicillamine, auranofin or parenteral or oral gold.

The invention provides in a further aspect a combination comprising a compound of formula (I), (IA), (IB), (IC) and/or (I') and a compound suitable for the treatment of osteoarthritis. Such compound may be selected from the group consisting of standard non-steroidal anti-inflammatory agents (hereinafter NSAID's) such as piroxicam, diclofenac, propionic acids such as naproxen, flurbiprofen, fenoprofen, ketoprofen and ibuprofen, fenamates such as mefenamic acid, indomethacin, sulindac, apazone, pyrazolones such as phenylbutazone, salicylates such as aspirin, COX-2 inhibitors such as celecoxib, valdecoxib, lumiracoxib and etoricoxib, analgesics and intraarticular therapies such as corticosteroids and hyaluronic acids such as hyalgan and synvisc.

The invention provides in a further aspect a combination comprising a compound of formula (I), (IA), (IB), (IC) and/or (I') and an antiviral agent and/or an antisepsis compound. Such antiviral agent may be selected from the group consisting of Viracept, AZT, acyclovir and famciclovir. Such antisepsis compound may be selected from the group consisting of Valant.

The invention provides in a further aspect a combination comprising a compound of formula (I), (IA), (IB), (IC) and/or (I') and one or more agents selected from the group consisting of CNS agents such as antidepressants (sertraline), anti-Parkinsonian drugs (such as deprenyl, L-dopa, Requip, Mirapex; MAOB inhibitors (such as selegine and rasagiline); comP inhibitors (such as Tasmar); A-2 inhibitors; dopamine reuptake inhibitors; NMDA

antagonists; Nicotine agonists; Dopamine agonists; and inhibitors of neuronal nitric oxide synthase).

The invention provides in a further aspect a combination comprising a compound of formula (I), (IA), (IB), (IC) and/or (I') and one or more anti-Alzheimer's drugs. Such anti-Alzheimer Drug may be selected from the group consisting of donepezil, tacrine, α2δinhibitors, NEUROTIN, pregabalin, COX-2 inhibitors, propentofylline or metryfonate.

The invention provides in a further aspect a combination comprising a compound of formula (I), (IA), (IB), (IC) and/or (I') and anosteoporosis agents and/or an immunosuppressant agent. Such osteoporosis agents ma be selected from the group consisting of EVISTA (raloxifene hydrochloride), droloxifene, lasofoxifene or fosomax. Such immunosuppressant agents may be selected from the group consisting of FK-506 and rapamycin.

In another aspect of the preferred embodiments, kits that include one or more compound of formula (I), (IA), (IB), (IC) and/or (I') an a combination partner as disclosed herein are provided. Representative kits include a PI3K inhibitor compound (e.g., a compound of formula (I), (IA), (IB), (IC) and/or (I')) and a package insert or other labeling including directions for treating a cellular proliferative disease by administering a PI3K inhibitory amount of the compound(s).

In general, the compounds of formula (I), (IA), (IB), (IC) and/or (I') will be administered in a therapeutically effective amount by any of the accepted modes of administration for agents that serve similar utilities. The actual amount of the compound of formula (I), (IA), (IB), (IC) and/or (I'), i.e., the active ingredient, will depend upon numerous factors such as the severity of the disease to be treated, the age and relative health of the subject, the potency of the compound used, the route and form of administration, and other factors. The drug can be administered more than once a day, preferably once or twice a day. All of these factors are within the skill of the attending clinician. Therapeutically effective amounts of compounds of formulas I may range from about 0.05 to about 50 mg per kilogram body weight of the recipient per day; preferably about 0.1-25 mg/kg/day, more preferably from about 0.5 to 10 mg/kg/day. Thus, for administration to a 70 kg person, the dosage range would most preferably be about 35-70 mg per day.

In general, compounds of formula (I), (IA), (IB), (IC) and/or (I') will be administered as pharmaceutical compositions by any one of the following routes: oral, systemic (e.g., transdermal, intranasal or by suppository), or parenteral (e.g., intramuscular, intravenous or subcutaneous) administration. The preferred manner of administration is oral using a convenient daily dosage regimen that can be adjusted according to the degree of affliction. Compositions can take the form of tablets, pills, capsules, semisolids, powders, sustained release formulations, solutions, suspensions, elixirs, aerosols, or any other appropriate compositions. Another preferred manner for administering compounds of the formula I is inhalation. This is an effective method for delivering a therapeutic agent directly to the respiratory tract.

The choice of formulation depends on various factors such as the mode of drug administration and bioavailability of the drug substance. For delivery via inhalation the compound can be formulated as liquid solution, suspensions, aerosol propellants or dry powder and loaded into a suitable dispenser for administration. There are several types of pharmaceutical inhalation devices-nebulizer inhalers, metered dose inhalers (MDI) and dry powder inhalers (DPI). Nebulizer devices produce a stream of high velocity air that causes the therapeutic agents (which are formulated in a liquid form) to spray as a mist that is carried into the patient's respiratory tract. MDI's typically are formulation packaged with a compressed gas. Upon actuation, the device discharges a measured amount of therapeutic agent by compressed gas, thus affording a reliable method of administering a set amount of agent. DPI dispenses therapeutic agents in the form of a free flowing powder that can be dispersed in the patient's inspiratory air-stream during breathing by the device. In order to achieve a free flowing powder, the therapeutic agent is formulated with an excipient such as lactose. A measured amount of the therapeutic agent is stored in a capsule form and is dispensed with each actuation.

The inventions also relates to formulations wherein the particle size of a compound of formula I between 10 – 1000 nm, preferably 10 – 400 nm. Such pharmaceutical formulations have been developed especially for drugs that show poor bioavailability based upon the principle that bioavailability can be increased by increasing the surface area i.e., decreasing particle size. For example, U.S. 4,107,288 describes a pharmaceutical formulation having particles in the size range from 10 to 1,000 nm in which the active material is supported on a crosslinked matrix of macromolecules. U.S. 5,145,684 describes

the production of a pharmaceutical formulation in which the drug substance is pulverized to nanoparticles (average particle size of 400 nm) in the presence of a surface modifier and then dispersed in a liquid medium to give a pharmaceutical formulation that exhibits remarkably high bioavailability. Both documents are included by reference.

In a further aspect, the invention provides pharmaceutical compositions comprising a (therapeutically effective amount) of a compound of formula (I), (IA), (IB), (IC) and/or (I'), and at least one pharmaceutically acceptable excipient. Acceptable excipients are non-toxic, aid administration, and do not adversely affect the therapeutic benefit of the compound of formula (I), (IA), (IB), (IC) and/or (I'). Such excipient may be any solid, liquid, semi-solid or, in the case of an aerosol composition, gaseous excipient that is generally available to one of skill in the art.

Solid pharmaceutical excipients include starch, cellulose, talc, glucose, lactose, sucrose, gelatin, malt, rice, flour, chalk, silica gel, magnesium stearate, sodium stearate, glycerol monostearate, sodium chloride, dried skim milk and the like.

Liquid and semisolid excipients may be selected from glycerol, propylene glycol, water, ethanol and various oils, including those of petroleum, animal, vegetable or synthetic origin, e.g., peanut oil, soybean oil, mineral oil, sesame oil, etc. Preferred liquid carriers, particularly for injectable solutions, include water, saline, aqueous dextrose, and glycols.

Compressed gases may be used to disperse a compound of the formula I in aerosol form. Inert gases suitable for this purpose are nitrogen, carbon dioxide, etc. Other suitable pharmaceutical excipients and their formulations are described in Remington's Pharmaceutical Sciences, edited by E. W. Martin (Mack Publishing Company, 18th ed., 1990).

The amount of the compound in a formulation can vary within the full range employed by those skilled in the art. Typically, the formulation will contain, on a weight percent (wt%) basis, from about 0.01-99.99 wt% of a compound of formula I based on the total formulation, with the balance being one or more suitable pharmaceutical excipients. Preferably, the compound is present at a level of about 1-80 wt%.

The invention further relates to pharmaceutical compositions comprising (i.e. containing or consisting of) at least one compound of formula (I), (IA), (IB), (IC) and/or (I') and at least one pharmaceutically acceptable excipient.

Pharmaceutical compositions comprising a compound of formula (I), (IA), (IB), (IC) and/or (I') in free form or in pharmaceutically acceptable salt form in association with at least one pharmaceutical acceptable excipient (such as a carrier and/or diluent) may be manufactured in conventional manner by mixing the components.

Combined pharmaceutical compositions comprising a compound of formula (I), (IA), (IB), (IC) and/or (I') in free form or in pharmaceutically acceptable salt form and further comprising a combination partner (either in one dosage unit form or as a kit of parts) in association with at least one pharmaceutical acceptable carrier and/or diluent may be manufactured in conventional manner by mixing with a pharmaceutically acceptable carrier and/or diluent with said active ingredients.

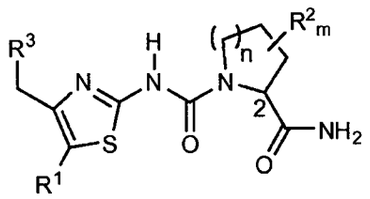
Consequently, the invention provides in further aspects

- a combined pharmaceutical composition, e.g. for use in any of the methods described herein, comprising a compound of formula (I), (IA), (IB), (IC) and/or (I') in free form or pharmaceutically acceptable salt form in association with a pharmaceutically acceptable diluent and/or carrier.
- a combined pharmaceutical composition comprising a compound of formula (I), (IA), (IB), (IC) and/or (I') in free form or in pharmaceutically acceptable salt form as active ingredient; one or more pharmaceutically acceptable carrier material(s) and / or diluents and optionally one or more further drug substances. Such combined pharmaceutical composition may be in the form of one dosage unit form or as a kit of parts.
- a combined pharmaceutical composition comprising a therapeutically effective amount of a compound of formula (I), (IA), (IB), (IC) and/or (I') in free form or in pharmaceutically acceptable salt form and a second drug substance, for simultaneous or sequential administration.
- a method as defined above comprising co-administration, e.g. concomitantly or in sequence, of a therapeutically effective non-toxic amount of a compound of formula (I), (IA), (IB), (IC) and/or (I') or a pharmaceutically acceptable salt thereof, and at least a second drug substance, e.g. as indicated above.
- a pharmaceutical combination, e.g. a kit, comprising a) a first agent which is a compound of formula (I), (IA), (IB), (IC) and/or (I') as disclosed herein, in free form or

in pharmaceutically acceptable salt form, and b) at least one co-agent, e.g. as indicated above; whereby such kit may comprise instructions for its administration.

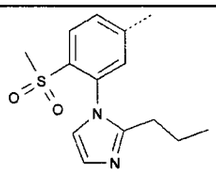
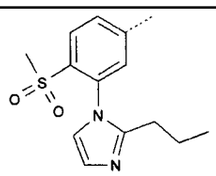
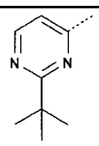
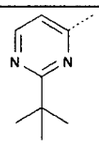
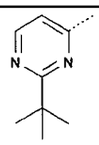
The following examples of compounds formula (I), (IA), (IB), (IC) and/or (I') illustrate the invention without limiting the scope thereof and are shown in Table 1 and Table 2. Methods for preparing such compounds are described hereinafter.

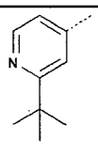
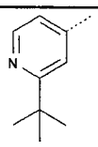
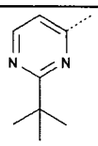
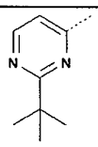
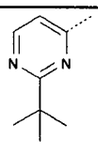
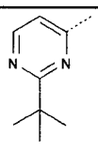
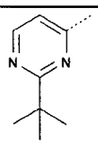
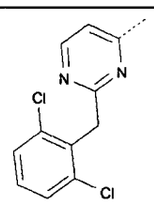
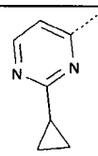
Table 1 relates to compounds of formula (IC)

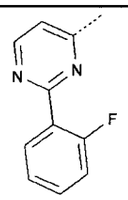
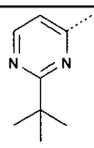
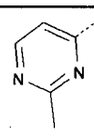
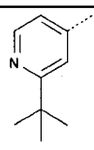
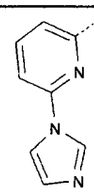
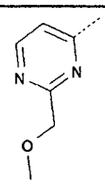
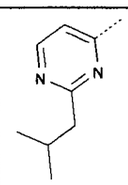
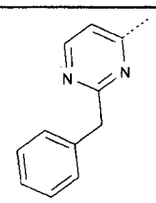


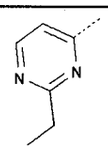
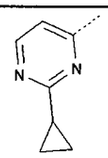
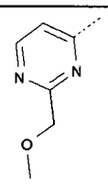
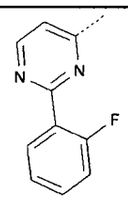
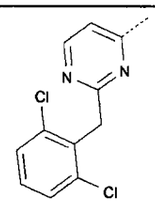
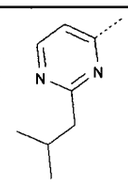
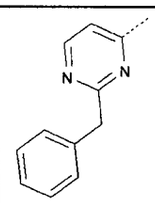
(IC)

Table 1

Example	R^1	R^2	m	R^3	n	Chirality at position 2
1		α-4-hydroxy	1	H	1	*S*
2		β-4-hydroxy	1	H	1	*S*
3		α-4-hydroxy	1	H	1	*S*
4		β-4-hydroxy	1	H	1	*S*
5		3,4-dehydro	2	H	1	*S*

Example	R^1	R^2	m	R^3	n	Chirality at position 2
6		α-4-hydroxy	1	H	1	*S*
7		β-4-hydroxy	1	H	1	*S*
8		α-4-fluoro	1	H	1	*S*
9		α-3-hydroxy	1	H	1	*S*
10		α-3-methyl	1	H	1	*S*
11		β-3,4-methano	2	H	1	*S*
12		α-2-methyl	1	H	1	*S*
13		α-3-methyl	1	H	1	*S*
14		α-3-methyl	1	H	1	*S*

Example	R^1	R^2	m	R^3	n	Chirality at position 2
15		α-3-methyl	1	H	1	*S*
16		-	0	H	0	*R,S*
17		α-2-methyl	1	H	1	*S*
18		α-2-methyl	1	H	1	*S*
19		α-2-methyl	1	H	1	*S*
20		α-3-methyl	1	H	1	*S*
21		α-3-methyl	1	H	1	*S*
22		α-2-methyl	1	H	1	*S*

Example	R^1	R^2	m	R^3	n	Chirality at position 2
23		α-2-methyl	1	H	1	*S*
24		α-2-methyl	1	H	1	*S*
25		α-2-methyl	1	H	1	*S*
26		α-2-methyl	1	H	1	*S*
27		α-2-methyl	1	H	1	*S*
28		α-2-methyl	1	H	1	*S*
29		α-3-methyl	1	H	1	*S*

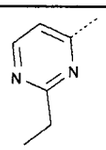
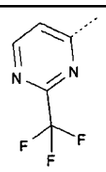
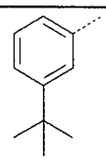
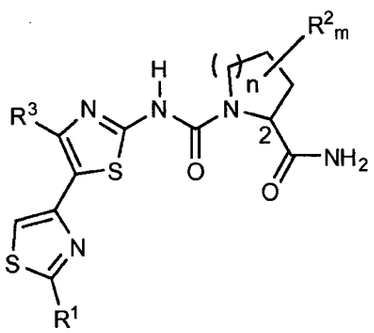
Example	R^1	R^2	m	R^3	n	Chirality at position 2
30		α-3-methyl	1	H	1	*S*
31		α-3-methyl	1	H	1	*S*
32		α-2-methyl	1	H	1	*S*

Table 2 relates to compounds of formula ID wherein R^3 represents methyl, n represents1, chirality at Pos. 2 is *S*



(ID)

Table 2

Example	R^1	R^2	m
33		α-4-hydroxy	1
34		β-4-hydroxy	1
35		α-3-hydroxy	1
36		α-2-methyl	1

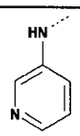
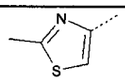
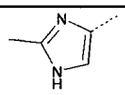
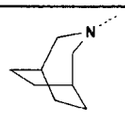
Example	R^1	R^2	m
37		α-3-methyl	1
38		α-4-fluoro	1
39		α-2-methyl	1

Table 2A

Table 2A relates to further compounds of formula (ID) wherein R^3 represents methyl, n represents1, chirality at Pos. 2 is *S*

Example	R^1	R^2	m
130		α-2-methyl	1
131		α-2-methyl	1
132		α-2-methyl	1
133		α-2-methyl	1
134		α-2-methyl	1
135		α-2-methyl	1
136		α-2-methyl	1
137		α-2-methyl	1
138		α-4-hydroxy	1
139		β-4-hydroxy	1

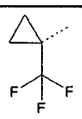
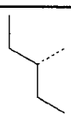
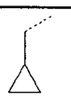
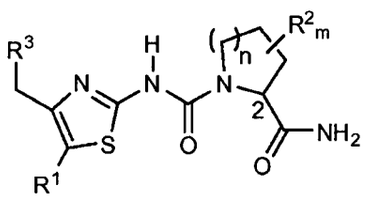
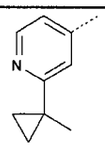
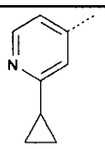
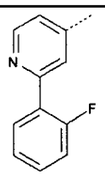
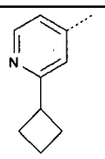
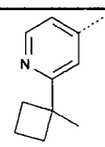
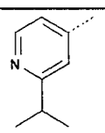
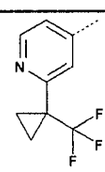
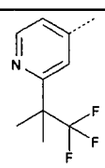
140		α-4-*N,N*-dimethylamino	1
141		α-4-*N,N*-dimethylamino	1
142		β-4-*N,N*-dimethylamino	1
143		β–4-*N,N*-dimethylamino	1
144		α-2-methyl	1
145		α-2-methyl	1
146		α-2,3-methano	2
147		α-2,3-methano	2
148		α-2-methyl	1
149		α-2,3-methano	2
150		α-2-methyl	1
151		α-2-methyl	1

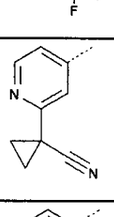
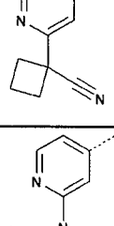
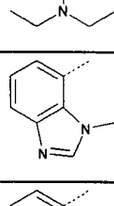
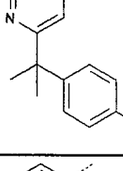
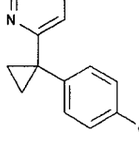
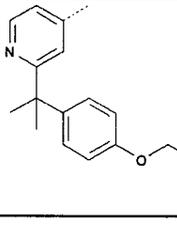
Table 3 relates to further compounds of formula (IC)

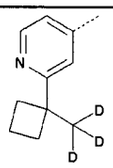
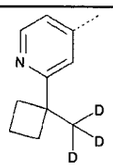
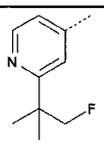
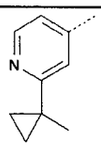
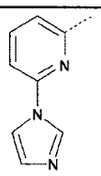
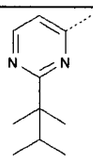
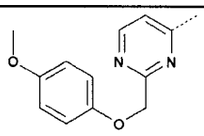
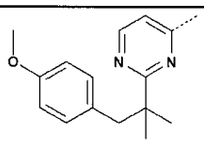
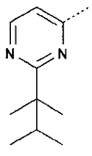


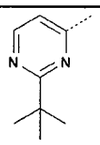
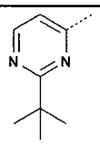
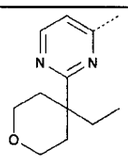
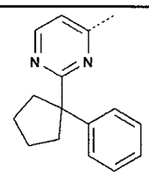
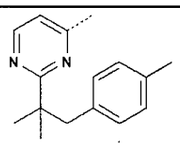
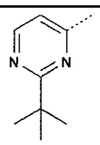
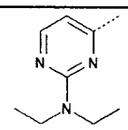
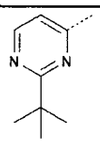
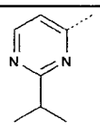
(IC)

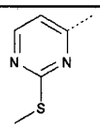
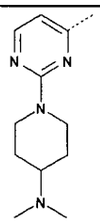
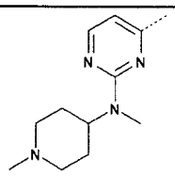
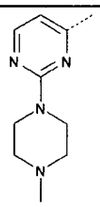
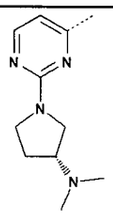
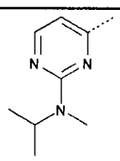
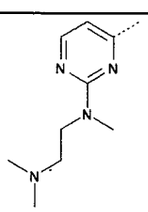
Table 3

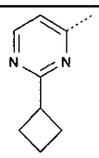
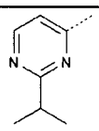
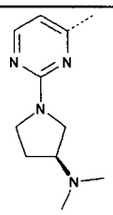
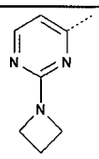
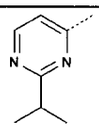
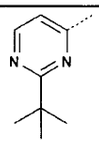
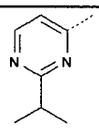
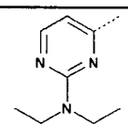
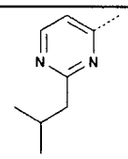
Example	R^1	R^2	m	R^3	n	Chirality at position 2
40		α-2-methyl	1	H	1	*S*
41		α-2-methyl	1	H	1	*S*
42		α-2-methyl	1	H	1	*S*
43		α-2-methyl	1	H	1	*S*
44		α-2-methyl	1	H	1	*S*
45		α-2-methyl	1	H	1	*S*
46		α-2-methyl	1	H	1	*S*
47		α-2-methyl	1	H	1	*S*

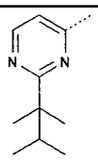
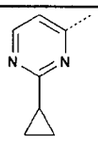
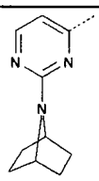
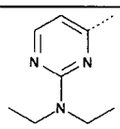
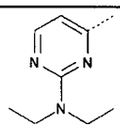
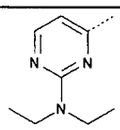
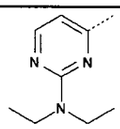
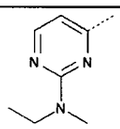
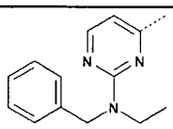
Example	R^1	R^2	m	R^3	n	Chirality at position 2
48		α-2-methyl	1	H	1	*S*
49		α-2-methyl	1	H	1	*S*
50		α-2-methyl	1	H	1	*S*
51		α-2-methyl	1	H	1	*S*
52		α-2-methyl	1	H	1	*S*
53		α-2-methyl	1	H	1	*S*
54		α-2-methyl	1	H	1	*S*
55		α-2-methyl	1	H	1	*S*

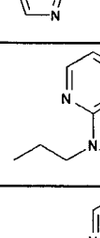
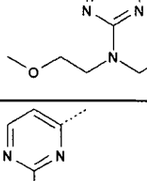
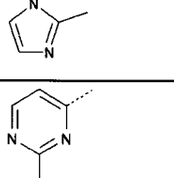
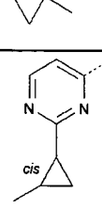
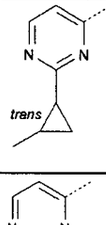
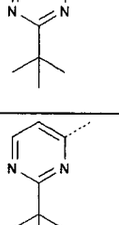
Example	R^1	R^2	m	R^3	n	Chirality at position 2
56		α-2-methyl	1	H	1	*S*
57		α-2-methyl	1	NMe2	1	*S*
58		α-2-methyl	1	H	1	*S*
59		4,4-difluoro	2	H	1	*S*
60		α-2-methyl	1	H	1	*S*
61		α-3-methyl	1	H	1	*S*
62		α-2-methyl	1	H	1	*S*
63		α-2-methyl	1	H	1	*S*
64		α-2-methyl	1	H	1	*S*

Example	R^1	R^2	m	R^3	n	Chirality at position 2
65		α-2-methyl and α-4-hydroxy	2	H	1	*S*
66		β-4-fluoro	1	H	1	*S*
67		α-2-methyl	1	H	1	*S*
68		α-2-methyl	1	H	1	*S*
69		α-2-methyl	1	H	1	*S*
70		α-4-N,N-dimethylamino	1	H	1	*S*
71		α-2-methyl	1	H	1	*S*
72		β-4-N,N-dimethylamino	1	H	1	*S*
73		α-2-methyl	1	H	1	*S*

Example	R^1	R^2	m	R^3	n	Chirality at position 2
74		α-2-methyl	1	H	1	*S*
75		α-2-methyl	1	H	1	*S*
76		α-2-methyl	1	H	1	*S*
77		α-2-methyl	1	H	1	*S*
78		α-2-methyl	1	H	1	*S*
79		α-2-methyl	1	H	1	*S*
80		α-2-methyl	1	H	1	*S*

Example	R^1	R^2	m	R^3	n	Chirality at position 2
81		α-2-methyl	1	H	1	*S*
82		α-4-N,N-dimethylamino	1	H	1	*S*
83		α-2-methyl	1	H	1	*S*
84		α-2-methyl	1	H	1	*S*
85		β-4-fluoro	1	H	1	*S*
86		α-2,3-methano	2	H	1	*S*
87		α-2,3-methano	2	H	1	*S*
88		α-2,3-methano	2	H	1	*S*
89		α-2,3-methano	2	H	1	*S*

Example	R^1	R^2	m	R^3	n	Chirality at position 2
90		α-2,3-methano	2	H	1	*S*
91		α-2,3-methano	2	H	1	*S*
92		α-2-methyl	1	H	1	*S*
93		β-4-hydroxy	1	H	1	*S*
94		α-4-hydroxy	1	H	1	*S*
95		β-4-fluoro	1	H	1	*S*
96		α-4-fluoro	1	H	1	*S*
97		α-2-methyl	1	H	1	*S*
98		α-2-methyl	1	H	1	*S*

Example	R^1	R^2	m	R^3	n	Chirality at position 2
99		α-2-methyl	1	H	1	*S*
100		α-2-methyl	1	H	1	*S*
101		α-2-methyl	1	H	1	*S*
102		α-2-methyl	1	H	1	*S*
103		α-2-methyl	1	H	1	*S*
104		α-2-methyl	1	H	1	*S*
105		α-2-methyl	1	H	1	*S*
106		α-2-benzyl	1	H	1	*R*
107		α-2-(N,N-dimethyl-amino)-methyl	1	H	1	*R*

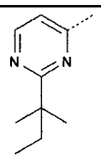
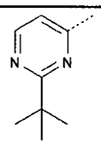
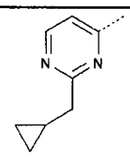
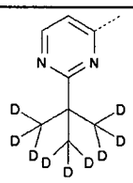
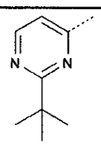
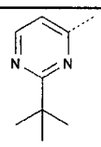
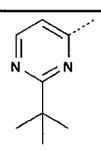
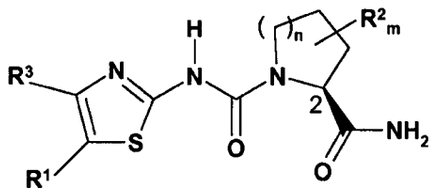
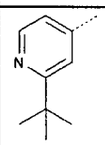
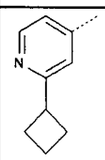
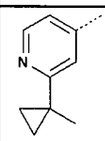
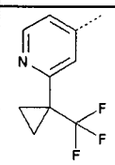
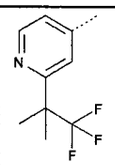
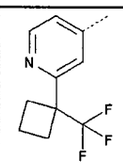
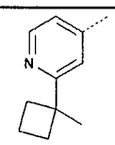
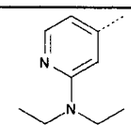
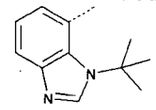
Example	R^1	R^2	m	R^3	n	Chirality at position 2
108		α-2-methyl	1	H	1	*S*
109		α-4-cyano	1	H	1	*S*
110		α-2-methyl	1	H	1	*S*
111		α-2-methyl	1	H	1	*S*
112		α-2-methoxy-methyl	1	H	1	*R*
113		-	0	H	0	*S*
114		α-2-difluoro-methyl	1	H	1	*S*

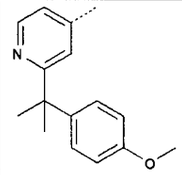
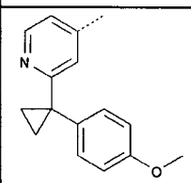
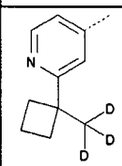
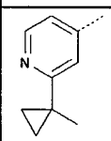
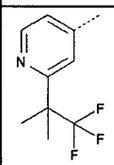
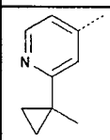
Table 4 relates to compounds of formula (I')



(I')

Table 4

Example	R^1	R^2	m	R^3	n
115		α-2-methyl	1	H	1
116		α-2-methyl	1	H	1
117		α-2-methyl	1	H	1
118		α-2-methyl	1	H	1
119		α-2-methyl	1	H	1
120		α-2-methyl	1	H	1
121		α-2-methyl	1	H	1
122		α-2-methyl	1	H	1
123		α-2-methyl	1	H	1

Example	R^1	R^2	m	R^3	n
124		α-2-methyl	1	H	1
125		α-2-methyl	1	H	1
126		α-2-methyl	1	H	1
127		α-2-methyl	1	CD_3	1
128		α-2-methyl	1	CD_3	1
129		α-2-methyl	1	Cl	1

Temperatures are measured in degrees Celsius. Unless otherwise indicated, the reactions take place at rt. The following Hplc/MS and MS methods are used in the preparation of the Intermediates and Examples:

Method A (analytical Hplc/MS) Instrument: Hewlett Packard Agilent 1100 series, column: XBridge™ C18 2.5 microm 3.0 X 30 mm, temperature: 50 °C, eluent, 2 channel system: Channel A 5% acetonitrile in water, Channel B acetonitrile containing 0.2% formic acid

Time (minutes)	% channel B	Flow (ml/minute)

Time (minutes)	% channel B	Flow (ml/minute)
0	1	0.6
0.5	1	0.6
2.5	30	0.6
3.5	95	0.7
4.0	95	0.7
4.5	95	0.8

detection: Agilent 1100 DAD 210-350 nm and Waters Micromass ZQ 2000 ESI+ and ESI-.

Method B (preparative Hplc/MS) Instrument: Gilson preparative HPLC system, column: Sunfire™ Prep C18 OBD™ 5 microm 30 X 100 mm, temperature: 25 °C, eluent: gradient from 5 - 100% acetonitrile in 0.05% aqueous trifluoroacetic acid over 20 minutes, flow rate: 30 ml/minute, detection: UV 254 nm.

Method C (analytical Hplc/MS) Instrument: Hewlett Packard Agilent 1100 series, column: XBridge™ C18 2.5 microm 3.0 X 30 mm, temperature: 50 °C, eluent: 2 channel system: Channel A 5% acetonitrile in water, Channel B acetonitrile containing 0.2% formic acid

Time (minutes)	% channel B	Flow (ml/minute)
0	1	0.6
3.5	95	0.7
4.0	95	0.7
4.5	95	0.8

detection: Agilent 1100 DAD 210-350 nm and Waters Micromass ZQ 2000 ESI+ and ESI-.

Method D (analytical MS) Instrument: Micromass Platform II, eluent: 15% methanol in water containing 0.2% of a 25% ammonium hydroxide solution

Method E (analytical Hplc/MS) Instrument: Hewlett Packard Agilent 1100 series, column: XBridge™ C18 2.5 microm 3.0 X 30 mm, temperature: 50 °C, eluent: 2 channel system: Channel A 5% acetonitrile in water, Channel B acetonitrile containing 1.0% formic acid

Time (minutes)	% channel B	Flow (ml/minute)
0	5	1.4

Time (minutes)	% channel B	Flow (ml/minute)
3.7	95	1.6
4.4	95	2.4
4.45	95	2.4

detection: Agilent 1100 DAD 210-350 nm and Waters Micromass ZQ 2000 ESI+ and ESI-.

Method F (analytical HPLC) Instrument: Shimadzu LC-10AD System; RF-10 spectrofluorometric detector; Column: Nucleosil OD-5-100 C18 (150 x 4.6 mm); detection at 215 nm, flow rate 2 mL/min at RT; Linear gradient 2-100% CH_3CN (0.1%TFA) and H_2O (0.1% TFA) in 4min + 2min 100% CH_3CN (0.1%TFA); back to -100% CH_3CN (0.1%TFA) in 3min.

Analytical HPLC conditions:

System 1

Linear gradient 20-100% solvent A in 5 min + 1.5 min 100% solvent A; detection at 215 nm, flow rate 1 mL/min at 30°C. Column: Nucleosil 100-3 C18 (70 x 4.0 mm). Solvent A = CH_3CN + 0.1% TFA; Solvent B = H_2O + 0.1% TFA.

System 2

Linear gradient 2-100% CH_3CN (0.1%TFA) and H_2O (0.1% TFA) in 7min + 2min 100% CH_3CN (0.1%TFA); detection at 215 nm, flow rate 1 mL/min at 30°C. Column: Nucleosil 100-3 C18HD (125 x 4mm)

Intermediate A 5-[4-methanesulfonyl-3-(2-propyl-imidazol-1-yl)-phenyl]-4-methyl-thiazol-2-ylamine hydrochloride

Trimethylsilylchloride (1 ml) is added at room temperature to a suspension of *N*-{5-[4-methanesulfonyl-3-(2-propyl-imidazol-1-yl)-phenyl]-4-methyl-thiazol-2-yl}-acetamide (0.1 g, prepared as described in WO 03/072557) in ethanol (5 ml) at room temperature. The mixture is stood at room temperature for 3.5 hours and is then heated at 65 °C for 18 hours. Following cooing the mixture is stood at 4 °C for 4 hours and the title compound isolated as an off-white solid by filtration. Hplc/MS (Method A) RT 1.62 minutes, M+H 377.1.

Intermediate B (2*S*,4*R*)-4-hydroxy-pyrrolidine-2-carboxylic acid amide

A solution of (2*S*,4*R*)-4-hydroxy-pyrrolidine-2-carboxylic acid benzyl ester (1 g) in 880 ammonia (5 ml) is stirred for 18 hours then evaporated and triturated with diethyl ether to give the title compound as a white solid. ^{1}H nmr (d_6-DMSO, 400 MHz) 9.15 (s, br, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.63 (s, 1H), 5.56 (s, 1H), 4.40 (s, 1H), 4.27-4.16 (m, 1H), 3.27 (d, J = 7 Hz, 1H), 3.02 (d, J = 7 Hz, 1H), 2.33-2.19 (m, 1H), 1.89-1.76 (m, 1H).

Intermediate C (2*S*,4*S*)-4-hydroxy-pyrrolidine-2-carboxylic acid amide

A solution of (2*S*,4*S*)-4-hydroxy-pyrrolidine-2-carboxylic acid methyl ester hydrochloride (1 g) in a 7M solution of ammonia in methanol (10 ml) is stirred for 18 hours then evaporated and triturated with diethyl ether. The residue is dissolved in the minimum volume of hot methanol and stood at 4 °C for 4 hours. The title compound is isolated by filtration as a white solid.

Intermediate D imidazole-1-carboxylic acid [5-(2-tert-butyl-pyridin-4-yl)-4-methyl-thiazol-2-yl]-amide

To a solution of the hydrobromide salt of 2-amino-4-methyl-5-(2-tert-butyl-4-pyridyl)-1,3-thiazole (2.62 g) in triethylamine (1.07 ml) and DMF (100 ml) at room temperature is added carbonyl diimidazole (2.38 g) and the reaction mixture is heated at 70 °C for 2.5 hours. Cooling of the reaction mixture, filtration and washing with acetonitrile gives the title compound.

Intermediate D1 2-amino-4-methyl-5-(2-tert-butyl-4-pyridyl)-1,3-thiazole

N-[4-methyl-5-(2-tert.butyl-4-pyridyl)-1,3-thiazol-2-yl] acetamide (90 mg) in ethanol (4.5 ml) and 6N hydrochloric acid (0.5 ml) is heated in a Emrys Optimiser personal chemistry microwave at 100 °C for 90 minutes. Cooling of the reaction mixture and filtration gives the title compound.

Intermediate D2 *N*-[4-methyl-5-(2-tert.butyl-4-pyridyl)-1,3-thiazol-2-yl] acetamide

A mixture of 2-acetamido-4-methylthiazole (92 mg), 4-chloro-2-tert.butylpyridine (83 mg), palladium acetate (10.4 mg), tri-tert-butylphosphonium tetrafluoroborate (28.3 mg) and cesium carbonate (319 mg) in DMF under an argon atmosphere is heated for 3 hours at

150 °C. The reaction mixture is cooled, filtered through celite, evaporated and purified by normal and then reversed phase chromatography to give the title compound

Intermediate D3 4-chloro-2-tert-butylpyridine

Phosphorous oxychloride (21.8 ml) and 2-tert.butylpyridin-4-one (2.36 g) is heated at reflux in chloroform (15 ml) for 24 hours and then stood at room temperature for 48 hours before pouring onto ice (100 g). Extraction with CH2Cl2 (3 times 250 ml) is followed by drying of the combined organic layers over magnesium sulphate. Evaporation of the organic layers gives the title compound.

Intermediate D4 2-tert-butylpyridin-4-one

2-tert.butyl gama-pyrone, (3.02 g, prepared by the procedure of Koreeda and Akagi Tetrahedron Letters 1980, 21, 1197-1200.) is heated for 18 hours at 80 °C in 35% aqueous ammonia (50 ml). The reaction mixture is cooled to room temperature, partitioned with CH2Cl2, and the organic layer washed with water. Drying of the organic layer over magnesium sulphate followed by evaporation gives the title compound.

Intermediate E (2*S*,4*R*)-4-fluoro-pyrrolidine-2-carboxylic acid amide

A 1.25 M solution of HCl in ethanol (2.3 ml) is added to a suspension of (2*S*,4*R*)-4-fluoro-pyrrolidine-2-carboxylic acid (0.25 g) in ethanol (2 ml) at room temperature and the mixture heated for 62 hours at 55 °C. The reaction mixture is evaporated and a 7 M solution of ammonia in methanol (5.6 ml) added. The reaction mixture is stood at room temperature for 36 hours then evaporated, the residue triturated with methanol (0.5 ml) and filtered to give the title compound as a white solid. ^{1}H nmr (d_6-DMSO, 400 MHz) 7.68 (s, 1H), 7.37 (s, 1H), 5.30 (d, J = 50 Hz, 1H), 3.96 (t, J = 8 Hz, 1H), 3.40-3.12 (m, 2H), 2.48-2.31 (m, 1H), 2.02-1.81 (m, 1H).

Intermediate F (2*S*,3*S*)-3-hydroxy-pyrrolidine-2-carboxylic acid amide

A 4 M solution of HCl in 1,4-dioxan (3 ml) is added to a suspension of (2*S*,3*S*)-3-hydroxypyrrolidine-2-carboxylic acid (1 g) in ethanol (10 ml) at room temperature and the mixture heated at reflux for 21 hours. The reaction mixture is evaporated and a 7 M solution of ammonia in methanol (10.5 ml) added. The reaction mixture is stood at room temperature for 2 days then evaporated, the residue triturated with ethanol (2 ml) and filtered and washed cold mixture of 9:1 ethanol/methanol (2 ml) to give the title compound as a pale

pink solid. ^{1}H nmr (d_6-DMSO, 400 MHz) 8.27 (s, 1H), 7.76 (s, 1H), 5.85 (d, J = 4 Hz, 1H), 4.38-4.32 (m, 1H), 3.97 (d, J = 2 Hz, 1H), 3.36-3.15 (m, 3H), 1.90-1.80 (m, 2H).

Intermediate G (2*S*,3*S*)-3-methyl-pyrrolidine-2-carboxylic acid amide

A 4 M solution of HCl in 1,4-dioxan (1.5 ml) is added to a suspension of (2*S*,3*S*)-3-methylpyrrolidine-2-carboxylic acid (0.5 g) in ethanol (5 ml) at room temperature and the mixture heated at reflux for 20 hours. The reaction mixture is evaporated and a 7 M solution of ammonia in methanol (5.6 ml) added. The reaction mixture is stood at room temperature for 6 days then evaporated, the residue triturated with methanol (0.5 ml) and filtered and washed with cold methanol (2 ml) to give the title compound as a white solid. ^{1}H nmr (d_6-DMSO, 400 MHz) 8.06 (s, 1H), 7.67 (s, 1H), 3.60 (d, J = 10 Hz, 1H), 3.25-3.14 (m, 2H), 2.24-2.15 (m, 1H), 2.09-1.98 (m, 1H), 1.57-1.45 (m, 1H), 1.13 (d, J = 8 Hz, 3H).

Intermediate H (1*R*,2*S*,5*S*)-3-aza-bicyclo[3.1.0]hexane-2-carboxylic acid amide

Thionyl chloride (0.70 ml) is added dropwise over 1 minute to a suspension of (1*R*,2*S*,5*S*)-3-aza-bicyclo[3.1.0]hexane-2-carboxylic acid (0.7 g) in ethanol (7 ml) at 60 °C. After the initial vigorous reaction heating is continued at 60 °C for a further 50 minutes and the cooled reaction then partitioned between CH2Cl2 and aqueous ammonia, extracting twice with CH2Cl2, the organic extracts are dried over Na2SO4 and evaporated. The isolated oil is taken up in a 7 M solution of ammonia in methanol (8 ml) and stood at room temperature for 18 hours. Evaporation and crystallization from CHCl3 / methanol gives the title compound as a white solid. ^{1}H nmr (d_6-DMSO, 400 MHz) 7.36 (s, 1H), 6.96 (s, 1H), 3.44 (d, J = 4 Hz, 1H), 2.88 (d, J = 10 Hz, 1H), 2.75 (dd, J = 4 and 10 Hz, 1H), 1.58-1.51 (m, 1H), 1.36-1.28 (m, 1H), 0.33-0.20 (m, 2H).

Intermediate I (*S*)-2-methyl-pyrrolidine-2-carboxylic acid amide

A solution of (*S*)-2-methyl-pyrrolidine-2-carboxylic acid butyl ester (2.3 g) in a 7 M solution of ammonia in methanol (22.2 ml) is heated in a bomb at 70 °C for 10 days. Evaporation of the reaction mixture and trituration with hexanes (20 ml) gives the title compound as an off-white solid. ^{1}H nmr (d_6-DMSO, 400 MHz) 7.40 (s, 1H), 6.89 (s, 1H), 2.95-2.84 (m, 1H), 2.72-2.60 (m, 1H), 2.06-1.95 (m, 1H), 1.66-1.44 (m, 2H), 1.42-1.30 (m, 1H), 1.22 (s, 3H).

Intermediate I1 (*S*)-2-methyl-pyrrolidine-2-carboxylic acid butyl ester

Concentrated HCl (2 ml) is added to a suspension of (*S*)-2-methyl-pyrrolidine-2-carboxylic acid (2 g) in butan-1-ol (50 ml) which is heated at 60 °C for 18 hours then at reflux for 4 days. The reaction mixture is evaporated, partitioned between saturated aqueous NaHCO3 and CH2Cl2, extracted 3X CH2Cl2, dried over Na2SO4 and evaporated. The isolated oil is then kugelrohr distilled at 10 mbar to give the title compound as a clear colorless oil from the fraction distilling at an oven temperature of 100-120 °C.

Intermediate J *N'*-[5-((E)-3-dimethylamino-acryloyl)-4-methyl-thiazol-2-yl]-*N,N*-dimethyl-formamidine

A mixture of 5-acetyl-2-amino-4-methylthiazole (12.5 g) and *N,N*-dimethylformamide-dimethylacetal (35.4 ml) is heated for 15 hours at 100 °C. After cooling to room temperature the reaction mixture is evaporated, triturated with ethyl acetate, and filtered to give the title compound as an orange solid. MS (Method D) M+H 267.

Intermediate K imidazole-1-carboxylic acid {5-[2-(2,6-dichloro-benzyl)-pyrimidin-4-yl]-4-methyl-thiazol-2-yl}-amide

Carbonyl diimidazole (0.63 g) is added to a solution of 5-[2-(2,6-dichloro-benzyl)-pyrimidin-4-yl]-4-methyl-thiazol-2-ylamine (0.68 g) in a mixture of triethylamine (0.30 ml) and DMF (2 ml) and heated at 80 °C for 18 hours. The reaction mixture is then evaporated at room temperature, suspended in CHCl3 and stood at 4 °C for 2 hours and then filtered to give the title compound as a yellow solid.

Intermediate K1 5-[2-(2,6-dichloro-benzyl)-pyrimidin-4-yl]-4-methyl-thiazol-2-ylamine

A mixture of *N'*-[5-((E)-3-dimethylamino-acryloyl)-4-methyl-thiazol-2-yl]-*N,N*-dimethyl-formamidine (1 g), 2,6-dichlorophenylacetamidine (0.90 g) and 2-methoxyethanol (3.8 ml) is stirred at room temperature for 30 minutes. NaOH (0.3 g) is added and the mixture stirred at 125 °C for 1hr. After cooling to room temperature water is added and the mixture evaporated to dryness and then purified by normal phase chromatography on silica gel eluting with a gradient from CH2Cl2 to EtOAc to give the title compound as a beige solid.

Intermediate L imidazole-1-carboxylic acid [5-(2-cyclopropyl-pyrimidin-4-yl)-4-methyl-thiazol-2-yl]-amide

The tile compound is prepared in an analogous manner to Intermediate K except cyclopropanecarboxamidine is used in place of 2,6-dichlorophenylacetamidine. The title compound is obtained as a yellow solid.

Intermediate M imidazole-1-carboxylic acid {5-[2-(2-fluoro-phenyl)-pyrimidin-4-yl]-4-methyl-thiazol-2-yl}-amide

The tile compound is prepared in an analogous manner to Intermediate K except 2-flouro-benzamidine hydrochloride is used in place of 2,6-dichlorophenylacetamidine. The title compound is obtained as a yellow solid.

Intermediate N imidazole-1-carboxylic acid [4-methyl-5-(2-methyl-pyrimidin-4-yl)-thiazol-2-yl]-amide

Carbonyl diimidazole (22 mg) is added to a solution of 4-methyl-5-(2-methyl-pyrimidin-4-yl)-thiazol-2-ylamine (24 mg) in DMF (1 ml) at room temperature. After standing 18 hours at room temperature the reaction mixture is diluted with CH2Cl2 (2 ml) and the title compound isolated by filtration as a brown amorphous solid.

Intermediate N1 4-methyl-5-(2-methyl-pyrimidin-4-yl)-thiazol-2-ylamine

Trimethylsilylchloride (0.3 ml) is added at room temperature to a suspension of *N*-[4-methyl-5-(2-methyl-pyrimidin-4-yl)-thiazol-2-yl]-acetamide (29 mg, prepared as described in WO 04/096797) in ethanol (2 ml) at room temperature. The mixture is heated at 50 °C for 18 hours, conc. HCl (0.2 ml) is added and the heating at 50 °C is continued for a further 46 hours. Following cooing the mixture is partitioned between saturated aqueous NaHCO3 and CH2Cl2 containing 10% methanol and extracted a further 2X CH2Cl2. Evaporation of the organic layers gives the title compound as a beige solid. ^{1}H nmr (d_4-methanol, 400 MHz) 8.44 (d, J = 7 hz, 1H), 7.33 (d, J = 7 Hz, 1H), 2.58 (s, 3H), 2.51 (s, 3H).

Intermediate O *N*-(5-iodo-4-methyl-thiazol-2-yl)-acetamide

N-Iodosuccinimide (4.75 g) is added portion wise to a solution of *N*-(4-methyl-thiazol-2-yl)-acetamide (3 g) in acetonitrile (60 ml) at room temperature. After 5 minutes a precipitate forms which is collected by filtration and washed with cold acetonitrile to give the title compound as a white solid.

Intermediate P imidazole-1-carboxylic acid [5-(6-imidazol-1-yl-pyridin-2-yl)-4-methyl-thiazol-2-yl]-amide

Carbonyl diimidazole (17 mg) is added to a solution of 5-(6-imidazol-1-yl-pyridin-2-yl)-4-methyl-thiazol-2-ylamine (24 mg) in DMF (1 ml) at room temperature. After standing 18 hours at room temperature the reaction mixture is evaporated, CH2Cl2 (2 ml) added, and the title compound isolated by filtration as an off-white solid.

Intermediate P1 5-(6-imidazol-1-yl-pyridin-2-yl)-4-methyl-thiazol-2-ylamine

Conc. HCl (0.3 ml) is added to a suspension of *N*-[5-(6-imidazol-1-yl-pyridin-2-yl)-4-methyl-thiazol-2-yl]-acetamide (30 mg) in ethanol (2 ml) at room temperature. The mixture is heated at reflux for 7 hours. Following cooing the mixture is partitioned between saturated aqueous NaHCO3 and CH2Cl2 containing 10% methanol and extracted a further 4X CH2Cl2 containing 10% methanol. Evaporation of the organic layers gives the title compound as a beige solid. ^{1}H nmr (d_4-methanol, 400 MHz) 8.50 (s, 1H), 7.94-7.86 (m, 2H), 7.45-7.37 (m, 2H), 7.16 (s, 1H), 2.51 (s, 3H).

Intermediate P2 *N*-[5-(6-imidazol-1-yl-pyridin-2-yl)-4-methyl-thiazol-2-yl]-acetamide

A mixture of *N*-(5-iodo-4-methyl-thiazol-2-yl)-acetamide (312 mg), 6-(imidazol-1-yl)pyridine-2-boronic acid pinacol ester (600 mg), 1,1'-bis(diphenylphosphino)ferrocene-dichloropalladium (II) (45 mg) and sodium carbonate (594 mg) in DME (3.1 ml) and water (3.1 ml) is heated in a Emrys Optimiser personal chemistry microwave at 85 °C for 45 minutes. Water is added (5 ml) and the mixture extracted with 3X 10% methanol in CH2Cl2, the combined organic layers evaporated and purified by reversed phase chromatography (Method B) collecting the 12.8 minute retention time component. Partial evaporation of the fractions, neutralization with NaHCO3, extraction with 10% methanol in CH2Cl2 (5X) and evaporation gives a white solid. Further purification of this material by normal phase chromatography on silica gel eluting with a gradient from EtOAc to 10% methanol in EtOAc gives the title compound as a white solid. Hplc/MS (Method C) RT 1.31 minutes, M+H 299.9 and M-H 298.0.

Intermediate Q imidazole-1-carboxylic acid [5-(2-methoxymethyl-pyrimidin-4-yl)-4-methyl-thiazol-2-yl]-amide

The tile compound is prepared in an analogous manner to Intermediate K except 2-methoxy-acetamidine hydrochloride is used in place of 2,6-dichlorophenylacetamidine. The title compound is obtained as a beige solid.

Intermediate R imidazole-1-carboxylic acid [5-(2-isobutyl-pyrimidin-4-yl)-4-methyl-thiazol-2-yl]-amide

The tile compound is prepared in an analogous manner to Intermediate K except 3-methylbutyramidine is used in place of 2,6-dichlorophenylacetamidine. The title compound is obtained as a beige solid.

Intermediate S imidazole-1-carboxylic acid [5-(2-benzyl-pyrimidin-4-yl)-4-methyl-thiazol-2-yl]-amide

The tile compound is prepared in an analogous manner to Intermediate K except 2-phenyl acetamidine acetate is used in place of 2,6-dichlorophenylacetamidine. The title compound is obtained as a yellow solid.

Intermediate T imidazole-1-carboxylic acid [5-(2-ethyl-pyrimidin-4-yl)-4-methyl-thiazol-2-yl]-amide

The tile compound is prepared in an analogous manner to Intermediate K except propionamidine is used in place of 2,6-dichlorophenylacetamidine. The title compound is obtained as a yellow solid.

Intermediate U imidazole-1-carboxylic acid [5-(2-triflouromethyl-pyrimidin-4-yl)-4-methyl-thiazol-2-yl]-amide

The tile compound is prepared in an analogous manner to Intermediate K except triflouroacetamidine is used in place of 2,6-dichlorophenylacetamidine. The title compound is obtained as a yellow solid.

Intermediate V imidazole-1-carboxylic acid [5-(3-tert-butyl-phenyl)-4-methyl-thiazol-2-yl]-amide

Carbonyl diimidazole (11 mg) is added to a solution of 5-(3-tert-butyl-phenyl)-4-methyl-thiazol-2-ylamine (20 mg) in CH_2Cl_2 (1 ml) at room temperature. After standing 18 hours at room temperature the reaction mixture is filtered, washing with cold CH_2Cl_2 (2 ml) to give the title compound as a white solid.

Intermediate V1 5-(3-tert-butyl-phenyl)-4-methyl-thiazol-2-ylamine

Trimethylsilylchloride (0.3 ml) is added at room temperature to a suspension of N-[4-methyl-5-(2-methyl-pyrimidin-4-yl)-thiazol-2-yl]-acetamide (19 mg) in ethanol (2 ml) at room temperature. The mixture is heated at 50 °C for 18 hours, conc. HCl (0.1 ml) is added and the heating at 50 °C is continued for a further 48 hours. Following cooing the mixture is partitioned between saturated aqueous NaHCO3 and CH2Cl2 and extracted a further 4X CH2Cl2. Evaporation of the organic layers gives the title compound as a clear pale brown glass. ^{1}H nmr (d_4-methanol, 400 MHz) 7.37-7.24 (m, 3H), 7.26-7.22 (m, 1H), 2.21 (s, 3H), 1.34 (s, 9H).

Intermediate W Imidazole-1-carboxylic acid {4-methyl-5-[2-(1,1,2-trimethyl-propyl)-pyrimidin-4-yl]-thiazol-2-yl}-amide

The tile compound is prepared in an analogous manner to Intermediate K except 2,2,3-trimethylbutyramidine is used in place of 2,6-dichlorophenyllacetamidine. The title compound is obtained as a white solid.

Intermediate X Imidazole-1-carboxylic acid {5-[2-(4-methoxy-phenoxymethyl)-pyrimidin-4-yl]-4-methyl-thiazol-2-yl}-amide

The tile compound is prepared in an analogous manner to Intermediate K except 2-(4-methoxyphenoxy)-acetamidine is used in place of 2,6-dichlorophenyllacetamidine. The title compound is obtained as a beige solid.

Intermediate Y Imidazole-1-carboxylic acid (5-{2-[2-(4-methoxy-phenyl)-1,1-dimethyl-ethyl]-pyrimidin-4-yl}-4-methyl-thiazol-2-yl)-amide

The tile compound is prepared in an analogous manner to Intermediate K except 3-(4-methoxyphenyl)-2,2-dimethylpropionamidine is used in place of 2,6-dichlorophenyllacetamidine. The title compound is obtained as a white solid.

Intermediate Z (2*S*,4*R*)-4-hydroxy-2 -methyl-pyrrolidine-2-carboxylic acid amide

A solution of (2S,4R)-4-hydroxy-2-methyl-pyrrolidine-1,2-dicarboxylic acid 1-tert-butyl ester 2-methyl ester (400 mg) in 1.25 M hydrogen chloride in ethanol (2 ml) is stood for 18 hours at room temperature. The mixture is then evaporated and the residue taken up in methanol (5 ml) and a solution of 7M ammonia in methanol (5 ml) is added and the mixture heated for 10 days at 65 °C in a sealed vessel. After evaporation the isolated material is used directly in the following reactions.

Intermediate AA (2*S*,4*S*)-4-Fluoro-pyrrolidine-2-carboxylic acid amide

A mixture of (2S,4S)-2-carbamoyl-4-fluoro-pyrrolidine-1-carboxylic acid tert-butyl ester (1.0 g), conc. Hydrochoric acid (0.6 ml) and 1-butanol (10 ml) is heated for 48 hours at 50 °C. The reaction mixture is evaporated and partitioned dichloromethane and aqueous sodium bicarbonate, the dichloromethane layers are dried over sodium sulphate and evaporated. A solution of 7M ammonia in methanol (10 ml) is added to the residue and the mixture is stood for 60 hours at room temperature in a sealed vessel. Evaporation and trituration with ethanol gives the title compound as a white solid.

Intermediate AB Imidazole-1-carboxylic acid {5-[2-(4-ethyl-tetrahydro-pyran-4-yl)-pyrimidin-4-yl]-4-methyl-thiazol-2-yl}-amide

The tile compound is prepared in an analogous manner to Intermediate K except 4-ethyltetrahydro-pyran-4-carboxamidine is used in place of 2,6-dichlorophenyllacetamidine.

Intermediate AC Imidazole-1-carboxylic acid {4-methyl-5-[2-(1-phenyl-cyclopentyl)-pyrimidin-4-yl]-thiazol-2-yl}-amide

The tile compound is prepared in an analogous manner to Intermediate K except 1-phenyl-cyclopentanecarboxamidine is used in place of 2,6-dichlorophenyllacetamidine. The title compound is obtained as a beige solid.

Intermediate AD Imidazole-1-carboxylic acid {5-[2-(1,1-dimethyl-2-p-tolyl-ethyl)-pyrimidin-4-yl]-4-methyl-thiazol-2-yl}-amide

The tile compound is prepared in an analogous manner to Intermediate K except 2,2-dimethyl-3-p-tolyl-propionamidine is used in place of 2,6-dichlorophenyllacetamidine. The title compound is obtained as a white solid.

Intermediate AE (2S,4R)-4-Dimethylamino-pyrrolidine-2-carboxylic acid amide

A solution of (2S,4R)-4-Dimethylamino-pyrrolidine-2-carboxylic acid methyl ester (225 mg) and 7M ammonia in methanol (7 ml) is stood for 18 hours at room temperature in a sealed vessel. Evaporation and trituration with diethyl ether gives the title compound as a white solid.

Intermediate AE1 (2S,4R)-4-Dimethylamino-pyrrolidine-2-carboxylic acid methyl ester

A mixture of (2S,4R)-4-dimethylamino-pyrrolidine-1,2-dicarboxylic acid 1-benzyl ester 2-methyl ester (420 mg), 10% palladium on carbon (80 mg) and methanol (10 ml) is stirred for 16 hours under an atmosphere of hydrogen. Filtration and evaporation gives the title compound which is used without purification in the following steps.

Intermediate AE2 (2S,4R)-4-Dimethylamino-pyrrolidine-1,2-dicarboxylic acid 1-benzyl ester 2-methyl ester

Sodium cyanoborohydride (200 mg) is added to a mixture of (2S,4R)-4-amino-pyrrolidine-1,2-dicarboxylic acid 1-benzyl ester 2-methyl ester (400 mg), formalin (0.68 ml), acetic acid (0.72 ml), triethylamine (0.2 ml) and methanol (2 ml) and the mixture is stirred for 2 hours at room temperature. The reaction mixture is then partitioned between dicloromethane and aqueous sodium bicarbonate solution, the dichloromethane layers evaporated and purified by normal phase chromatography, eluent; gradient from ethyl acetate to 20% ethanol in ethyl acetate, to give the predominant UV-active component. The chromatographed material is taken up 1M hydrochloric acid, washed 2X with diethyl ether, the aqueos layer basified with sodium bicarbonate, 3X extracted with diethyl ether, dried over sodium sulphate and evaporated to give the title compound as a pale yellow oil.

Intermedite AF Imidazole-1-carboxylic acid [5-(2-diethylamino-pyrimidin-4-yl)-4-methyl-thiazol-2-yl]-amide

Carbonyl diimidazole (437 mg) is added to a solution of [4-(2-Amino-4-methyl-thiazol-5-yl)-pyrimidin-2-yl]-diethyl-amine (355 mg) and triethylamine (207 µl) in DMF (1.4 ml) at room temperature and then heated for 18 hours at 80 °C. The reaction mixture is evaporated and triturated with chloroform. The title compound is isolated by filtration.

Intermediate AF1 [4-(2-Amino-4-methyl-thiazol-5-yl)-pyrimidin-2-yl]-diethyl-amine

Powdered sodium hydroxide (150 mg) is added to a solution of N'-[5-(3-dimethylamino-acryloyl)-4-methyl-thiazol-2-yl]-N,N-dimethyl-formamidine (0.5 g, prepared as described by S. Wang et al J. Med. Chem. 2004, 47, 1662-1675.) and 1,1-diethylguanidine (259 mg) in 2-methoxyethanol (1.9 ml) and the mixture heated at 125 °C for 1 hour with stirring. The reaction mixture is concentrated under vacuum and purified by normal phase chromatography, eluent; DCM/EtOAc, to give the title compound. ESI-MS: M+H 264 and M-H 262.

Intermediate AG (2S,4S)-4-Dimethylamino-pyrrolidine-2-carboxylic acid amide

A solution of (2S,4S)-4-Dimethylamino-pyrrolidine-2-carboxylic acid butyl ester (326 mg) and 7M ammonia in methanol (8 ml) is stood for 18 hours at room temperature in a sealed vessel. Filtration, evaporation and trituration with diethyl ether / methanol gives the title compound as a beige solid.

Intermediate AG1 (2S,4S)-4-Dimethylamino-pyrrolidine-2-carboxylic acid butyl ester

Concentrated hydrochloric acid (0.3 ml) is added to a mixture of (2S,4S)-4-dimethylamino-pyrrolidine-2-carboxylic acid methyl ester dihydrochloride (400 mg) and 1-butanol (4 ml) and heated for 18 hours at 115 °C. After cooling the reaction mixture is evaporated then partitioned between dicloromethane and aqueous sodium bicarbonate solution and the dichloromethane layers dried and evaporated to give the title compound as a brown oil which is used without further purification.

Intermediate AH Imidazole-1-carboxylic acid {5-[2-isopropyl-pyrimidin-4-yl]-4-methyl-thiazol-2-yl}-amide

The tile compound is prepared in an analogous manner to Intermediate K except 2-methylpropionamidine is used in place of 2,6-dichlorophenyllacetamidine. The title compound is obtained as a beige solid.

Intermediate Al Imidazole-1-carboxylic acid {4-methyl-5-[2-methylsulphanyl -pyrimidin-4-yl]-thiazol-2-yl}-amide

Carbonyl diimidazole (1.77 g) is added to a solution of 4-methyl-5-(2-methylsulphanyl-pyrimidin-4-yl)-thiazol-2-ylamine (1.3 g) in triethylamine (0.84 ml) and DMF (5.5 ml) at room temperature and stirred for 2 hours at 80 °C. After cooling the title compound is isolated by filtration.

Intermediate Al1 4-Methyl-5-(2-methylsulphanyl-pyrimidin-4-yl)-thiazol-2-ylamine

Powdered sodium hydroxide (1.09 g) is added to a solution of N'-[5-(3-dimethylamino-acryloyl)-4-methyl-thiazol-2-yl]-N,N-dimethyl-formamidine (2.0 g, prepared as described by S. Wang et al J. Med. Chem. 2004, 47, 1662-1675.) and thiourea (0.57 g) in ethanol (25 ml) and the mixture is heated at reflux for 3 hour with stirring. The reaction mixture is cooled to room temperature and water then methyliodide (0.47 ml) is added. After 1 hour at room temperature the ethanol is removed by evaporation and water is added and the pH is adjusted to 7 with 2N aqueous hydrochloric acid. The title compound is then obtained by filtration. ESI-MS: M+H 239 and M-H 237.

Intermediate AJ (S)-2-Methyl-pyrrolidine-1,2-dicarboxylic acid 2-amide 1-{[5-(2-methanesulphinyl-pyrimidin-4-yl)-4-methyl-thiazol-2-yl]-amide}

meta-Chloroperoxybenzoic acid (0.78 g) was added to a solution of (S)-2-methyl-pyrrolidine-1,2-dicarboxylic acid 2-amide 1-{[4-methyl-5-(2-methylsulphanyl-pyrimidin-4-yl)-thiazol-2-yl]-amide} (1.7 g) in dichloromethane (10 ml) at 0 °C. After 10 minutes the reaction mixture is evaporated and purified by normal phase chromatography, eluting with a dichloromethane / methanol gradient, to give the title compound as a orange solid. ESI-MS: M+H 409 and M-H 407.

Intermediate AK Imidazole-1-carboxylic acid [5-(2-cyclobutyl-pyrimidin-4-yl)-4-methyl-thiazol-2-yl]-amide

The tile compound is prepared in an analogous manner to Intermediate K except cyclobutanecarboxamidine is used in place of 2,6-dichlorophenyllacetamidine. The title compound is obtained as a beige solid.

Intermediate AL (1S,5R)-2-Aza-bicyclo[3.1.0]hexane-1-carboxylic acid amide

A mixture of (1S,5R)-2-aza-bicyclo[3.1.0]hexane-1-carboxylic acid ethyl ester (2.5 g, prepared by the procedure of Hercouet Tetrahedron Assymmetry 1996, 7, 1267-1268.) and 7M ammonia in methanol (20 ml) are heated in a sealed vessel at 80 °C for 5 days. The cooled reaction mixture is evaporated and triturated with hexanes / dichloromethane to give the title compound as a beige solid.

Intermediate AM Imidazole-1-carboxylic acid {4-methyl-5-[2-(1-methyl-cyclopropyl)-pyrimidin-4-yl]-thiazol-2-yl}-amide

Carbonyl diimidazole (4.56 g) is added to a solution of 4-methyl-5-[2-(1-methyl-cyclopropyl)-pyrimidin-4-yl]-thiazol-2-ylamine (10.5 g) and triethylamine (4.28 ml) in DMF (26 ml) at room temperature and then heated for 2 hours at 80 °C. After cooling the title compound is isolated by filtration.

Intermediate AM1 4-Methyl-5-[2-(1-methyl-cyclopropyl)-pyrimidin-4-yl]-thiazol-2-ylamine

Powdered sodium hydroxide (5.86 g) is added to a solution of N'-[5-(3-dimethylamino-acryloyl)-4-methyl-thiazol-2-yl]-N,N-dimethyl-formamidine (13 g, prepared as described by S. Wang et al J. Med. Chem. 2004, 47, 1662-1675.) and 1-methyl-cyclopropanecarboxamidine hydrochloride (7.2 g, prepared as described in EP0227415) in 2-methoxyethanol (98 ml) and the mixture heated at 125 °C for 1 hour with stirring. The reaction mixture is cooled, water is added, and the title compound isolated by filtration. ESI-MS: M+H 247 and M-H 245.

Intermediate AN (R)-2-Benzyl-pyrrolidine-2-carboxylic acid amide

A mixture of (3R,7aR)-7a-benzyl-3-trichloromethyl-tetrahydro-pyrrolo[1,2-c]oxazol-1one (1.40 g, prepared as described by Wang and Germanas Synlett 1999, 33-36.) and 7M ammonia in methanol (15 ml) is heated at 50 °C for 3 days in a sealed vessel. The cooled reaction mixture is then evaporated and triturated with chloroform to give the title compound as a white solid.

Intermediate AO (R)-2-Dimethylaminomethyl-pyrrolidine-2-carboxylic acid amide

A mixture of (3R,7aR)-7a-dimethylaminomethyl-3-trichloromethyl-tetrahydro-pyrrolo[1,2-c]oxazol-1-one (0.26 g) and 7M ammonia in methanol (4 ml) is heated at 50 °C for 3 days in a sealed vessel. The cooled reaction mixture is then evaporated to give the title compound as a brown oil which is used without further purification.

Intermediate AO1 (3R,7aR)-7a-Dimethylaminomethyl-3-trichloromethyl-tetrahydro-pyrrolo[1,2-c]oxazol-1-one

A 1M of solution of lithium diisopropylamide in a 3:5 mixture of hexanes / THF (8.25 ml) is added dropwise to (3R,7aS)-3-trichloromethyl-tetrahydro-pyrrolo[1,2-c]oxazol-1-one (1.51 g, prepared as described by Wang and Germanas Synlett 1999, 33-36.) in THF (5 ml) at -78 °C. After stirring 30 minutes at -78 °C Eschenmoser's salt (2.78 g) is added. The reaction mixture is then allowed to warm to -40 °C with vigorous stirring over 1 hour and maintained for 2 hours at -40 °C. Water is then added and the aqueous layer extracted with dichloromethane, the combined organic layers dried over sodium sulphate and evaporated. The residue is then purified by mormal phase chromatography eluting with a gradient from dichloromethane to 20% ethyl acetate in dichloromethane to give the title compound as a pale yellow oil.

Intermediate AP Imidazole-1-carboxylic acid {4-methyl-5-[2-(1,1-dimethyl-propyl)-pyrimidin-4-yl]-thiazol-2-yl}-amide

The tile compound is prepared in an analogous manner to Intermediate AM except 2,2-dimethyl-butyramidine is used in place of 1-methyl-cyclopropanecarboxamidine. The title compound is obtained as a white solid.

Intermediate AQ (2S,4R)-4-Cyano-pyrrolidine-2-carboxylic acid amide

A mixture of (2S,4R)-4-cyano-pyrrolidine-2-carboxylic acid methyl ester (22 mg) and 7M ammonia in methanol (0.24 ml) is stirred at room temperature for 1 hour. The reaction mixture is then evaporated to give the title compound which is used without further purification. MS (Method D) M+H 140.

Intermediate AR Imidazole-1-carboxylic acid [5-(2-cyclopropylmethyl-pyrimidin-4-yl)-4-methyl-thiazol-2-yl]-amide

The title compound is prepared in analogy to the procedure described for Intermediate AM, but using 5-(2-cyclopropylmethyl-pyrimidin-4-yl)-4-methyl-thiazol-2-ylamine in place of 4-methyl-5-[2-(1-methyl-cyclopropyl)-pyrimidin-4-yl]-thiazol-2-ylamine and the reaction is stirred for 15 h. M.p. 240-243 °C, ESI-MS $[M+H]^+$ 305.1, TLC: R_f = 0.35 (DCM/EtOH 95:5).

Intermediate AR1 5-(2-Cyclopropylmethyl-pyrimidin-4-yl)-4-methyl-thiazol-2-ylamine

The title compound is prepared in analogy to the procedure described for Intermediate AM1, but using 2-cyclopropyl-acetamidine hydrochloride in place of 1-methyl-cyclopropanecarboxamidine hydrochloride. M.p. 198-200 °C, ESI-MS $[M+H]^+$ 247.1, TLC: R_f = 0.25 (DCM/EtOH 95:5).

Intermediate AS Imidazole-1-carboxylic acid [5-(2-d_9-tert-butyl-pyrimidin-4-yl)-4-methyl-thiazol-2-yl]-amide

Carbonyl diimidazole (0.77 g) is added to a stirred solution of 5-(2-d_9-tert-butyl-pyrimidin-4-yl)-4-methyl-thiazol-2-ylamine (1.11 g) in DMF (4.3 ml) at room temperature. The reaction mixture is then stood for 18 hours at 25 °C after which time the title compound is isolated by filtration.

Intermediate AS1 5-(2-d_9-tert-Butyl-pyrimidin-4-yl)-4-methyl-thiazol-2-ylamine

Powdered sodium hydroxide (3.71 g) is added to a solution of N'-[5-(3-dimethylamino-acryloyl)-4-methyl-thiazol-2-yl]-N,N-dimethyl-formamidine (5.51 g) and d_9-2,2-dimethyl-propionamidine hydrochloride (4.50 g) in 2-methoxyethanol (41 ml) and the mixture is heated at 125 °C for 1 hour with stirring. The reaction mixture is cooled, water is added, and the crude product is isolated by filtration. The crude product is purified by preparative HPLC and the fractions containing the title compound partitioned between dichloromethane and aqueous sodium bicarbonate. The title compound is obtained as a yellow solid after evaporation of the dried dichloromethane layers. HPLC/MS (Method C): retention time 1.12 minutes, M+H 258.4.

Intermediate AS2 d_9-2,2-Dimethyl-propionamidine hydrochloride

A 2M solution of trimethylaluminium in toluene (61 ml) is added dropwise to a suspension of ammonium chloride (6.53 g) in toluene (46 ml) cooled with an ice bath. The reaction mixture is stirred for 4 hours at room temperature and d_9-2,2-dimethyl-propionic acid butyl ester (6.3 g) is added. After heating at 80 °C for 4 days the reaction mixture is cooled to 0 °C and methanol (200 ml) is added drop wise. After stirring and sonication for 1 hour at room temperature the reaction mixture is filtered through Hyflo, washing with methanol, and the filtrate is evaporated to give the title compound as an off-white solid.

Intermediate AS3 d_9-2,2-Dimethyl-propionic acid butyl ester

d_9-tert-Butylchloride (5.0 g) is added portion wise to a suspension of magnesium (1.50 g) in tetrahydrofuran (20 ml), activated with a catalytic amount of iodine, over 1 hour with heating as required to maintain a steady reflux. The reaction mixture is then heated for a further one hour to ensure complete Grignard formation. The above Grignard solution is then added dropwise to a solution of imidazole-1-carboxylic acid butyl ester (7.5 g, prepared as described by T. Werner and A.G.M. Barrett J. Org. Chem. 2006, 71, 4302-4304.) in tetrahydrofuran (40 ml) cooled with an ice bath. The reaction mixture is stirred for 18 hours at room temperature, water (200 ml) is added, the mixture is filtered through Hyflo, the filtrate is extracted with diethyl ether and the diethyl ether layers dried over sodium sulphate and evaporated to give the tile compound.

Intermediate AT (R)-2-Methoxymethyl-pyrrolidine-2-carboxylic acid amide

A mixture of (3R,7aR)-7a-methoxymethyl-3-trichloromethyl-tetrahydro-pyrrolo[1,2-c]oxazol-1-one (0.6 g) and 7M ammonia in methanol (6 ml) is stood at room temperature for 2 days in a sealed vessel. The reaction mixture is then evaporated to give the title compound as a pale yellow oil which is used without further purification.

Intermediate AT1 (3R,7aR)-7a-Methoxymethyl-3-trichloromethyl-tetrahydro-pyrrolo[1,2-c]oxazol-1-one

A 1M of solution of lithium diisopropylamide in a 3:5 mixture of hexanes / THF (8.25 ml) is added dropwise to (3R,7aS)-3-trichloromethyl-tetrahydro-pyrrolo[1,2-c]oxazol-1-one (1.51 g, prepared as described by Wang and Germanas Synlett 1999, 33-36.) in THF (5 ml) at -78 °C. After stirring 30 minutes at -78 °C methoxymethylchloride (1.14 ml) is added. The reaction mixture is then allowed to warm to -30 °C over 3 hours and water is added. The aqueous layer is extracted with dichloromethane, the combined organic layers evaporated and the residue is then purified by normal phase chromatography, eluting with dichloromethane, to give the title compound as a pale yellow oil.

Intermediate AU (S)-Azetidine-2-carboxylic acid amide

A mixture of (S)-2-carbamoyl-azetidine-1-carboxylic acid benzyl ester (1.8 g), 10% palladium on carbon (0.2 g) and methanol (25 ml) was stirred under a hydrogen atmosphere at room temperature for 5 hours. Filtration and evaporation gives the title compound which is used without further purification.

Intermediate AU1 (S)-2-Carbamoyl-azetidine-1-carboxylic acid benzyl ester

A mixture of (S)-azetidine-1,2-dicarboxylic acid 1-benzyl ester 2-methyl ester (2.5 g) and 7M ammonia in methanol (10 ml) is stood at room temperature for 18 hours in a sealed vessel. The reaction mixture is then evaporated to give the title compound as a white solid which is used without further purification. MS M+H 235.1 and M-H 233.1.

Intermediate AV (S)-2-Difluoromethyl-pyrrolidine-2-carboxylic acid amide

A mixture of (3R,7aS)-7a-difluoromethyl-3-trichloromethyl-tetrahydro-pyrrolo[1,2-c]oxazol-1-one (0.19 g) and 7M ammonia in methanol (4 ml) is stood at room temperature for 3 days in a sealed vessel. The reaction mixture is then filtered and evaporated to give the title compound as a pale brown oil which is used without further purification. MS (Method D) M+H 165.

Intermediate AV1 (3R,7aS)-7a-Difluoromethyl-3-trichloromethyl-tetrahydro-pyrrolo[1,2-c]oxazol-1-one

DAST (0.36 ml) is added dropwise to a solution of (3R,7aR)-1-oxo-3-trichloromethyl-dihydro-pyrrolo[1,2-c]oxazole-7a-carbaldehyde (0.25 g, prepared as described by Davis et al J. Org. Chem. 1993, 58, 6843-6850.) in dichloromethane (1 ml) at 0 °C. The reaction mixture is stirred for 18 hours at room temperature, partitioned between aqueous sodium bicarbonate solution and dichloromethane and the dichloromethane extracts evaporated. The residue is then purified by normal phase chromatography, eluting with a gradient from dichloromethane to 20% ethyl acetate in dichloromethane to give the title compound as a pale yellow oil.

Intermediate AW (R)-Thiazolidine-4-carboxylic acid amide

Ethyl chloroformate (2.26 ml) is added dropwise to a mixture of (S)-N-(tert.butoxycarbonyl)-thiazolidine-4-carboxylic acid (5 g), triethylamine (3.14 ml) and THF (75 ml) cooled at -15 °C. After 15 minutes 25% ammonium hydroxide solution is added (7.5 ml) and the mixture stirred for 2 hours at 0 °C. Saturated aqueous ammonium chloride is then added, extracted with THF, the combined organic layers dried over magnesium sulphate and evaporated. The residue is triturated with diethyl ether to remove a white solid and the solution evaporated. 4M Hydrochloric acid in dioxane is added at room temperature. After 1 hour the mixture is evaporated to give the title compound which is used without further purification.

Intermediate AX imidazole-1-carboxylic acid (2-tert-butyl-4'-methyl-[4,5']bithiazolyl-2'-yl)-amide

Carbonyl diimidazole (337 mg) is added to a solution of 2-tert-butyl-4'-methyl-[4,5']bithiazolyl-2'-ylamine (480 mg) in triethylamine (0.66 ml) and CH2Cl2 (19 ml) at room

temperature. After standing for 7 hours at room temperature the reaction mixture is filtered to give the title compound as a white needles.

Intermediate AX1 2-tert-butyl-4'-methyl-[4,5']bithiazolyl-2'-ylamine

A mixture of 1-(2-amino-4-methyl-thiazol-5-yl)-2-bromo-ethanone (7.0 g, prepared as described in WO 2006/125805), 2,2-dimethylpropanethioamide (2.25 g, prepared as described by Boys and Downs in Synthetic Communications 2006, 36, 295-298.), triethylamine (7.2 ml) and ethanol (173 ml) are heated at reflux for 3.5 hours. On cooling to room temperature the reaction mixture is filtered, the filtrate evaporated and then partitioned between aqueous NaHCO3 and CH2Cl2, extracting 3X CH2Cl2. The organic layers are dried and evaporated then triturated 4X with diethyl ether (50 ml), the diethyl ether layers combined and extracted with 1M HCl (100 ml). The HCl layer is then washed 3X diethyl ether, basified with aqueous NaOH and extracted 4X diethyl ether and 2X CH2Cl2. The organic layers dried over Na2SO4 and evaporated to give the title compound as a red solid. Hplc/MS (Method B) RT 1.95 minutes, M+H 253.9.

Intermediate AY Imidazole-1-carboxylic acid (2,4''-dimethyl-[4,2';4',5'']terthiazol-2''-yl)-amide

The title compound is prepared as described for Intermediate BO using 2-methyl-1,3-thiazol-4-carbonylthiamide in place of 3-pyridylthiourea. Title compound: HPLC (Method F) RT 5.86 minutes; MS (Method D) M+H 389.0.

Intermediate AZ Imidazole-1-carboxylic acid [4'-methyl-2-(2-methyl-1H-imidazol-4-yl)-[4,5']bithiazolyl-2'-yl]-amide

The title compound is prepared as described for Intermediate BO using 2-methyl-1H-imidazol-4-carbonylthioamide in place of 3-pyridylthiourea. Title compound: HPLC (Method F) RT 3.55 minutes; MS (Method D) M+H 372.1 and M-H 370.1.

Intermediate BA Imidazole-1-carboxylic acid (2-cyclopropylamino-4'-methyl-[4,5']bithiazolyl-2'-yl)-amide

The title compound is prepared as described for Intermediate BO using cyclopropyl-thiourea in place of 3-pyridylthiourea. Title compound: HPLC: (Method F) RT 4.13 minutes; MS (Method D) M+H 347.1

Intermediate BB Imidazole-1-carboxylic acid (2-dimethylamino-4'-methyl-[4,5']bithiazolyl-2'-yl)-amide

The title compound is prepared as described for Intermediate BO using 1,1-dimethyl-thiourea in place of 3-pyridylthiourea. Title compound: HPLC (Method F) RT 4.20 minutes; MS (Method D) sample prepared in methanol leads to detection of the corresponding urethane only (NH-CO-OCH3): M+H 299.1.

Intermediate BC Imidazole-1-carboxylic acid [2-(3-aza-bicyclo[3.2.2]non-3-yl)-4'-methyl-[4,5']bithiazolyl-2'-yl]-amide

The title compound is prepared as described for Intermediate BO using 3-aza-bicyclo[3.2.2]nonane-3-carbothioic acid amide in place of 3-pyridylthiourea. Title compound: HPLC (Method F) RT 5.43 minutes; MS (Method D) sample prepared in methanol leads to detection of the corresponding urethane only (NH-CO-OCH3): M+H 379.1.

Intermediate BD Imidazole-1-carboxylic acid (2-ethyl-4'-methyl-[4,5']bithiazolyl-2'-yl)-amide

The title compound is prepared as described for Intermediate BO using N-(2-ethyl-4'-methyl-[4,5']bithiazolyl-2'-yl)-acetamide in place of *N*-[4'-methyl-2-(pyridin-3-ylamino)-[4,5']bithiazolyl-2'-yl]-acetamide. Title compound: HPLC (Method F) RT 5.05 minutes; MS (Method D) sample prepared in methanol leads to detection of the corresponding urethane only (NH-CO-OCH3): M+H 283.8.

Intermediate BD1 N-(2-Ethyl-4'-methyl-[4,5']bithiazolyl-2'-yl)-acetamide

N-[5-(2-Bromo-acetyl)-4-methyl-thiazol-2-yl]-acetamide (71.6 mg) (prepared by the procedure of WO 2005/068444) is dissolved in CH_3OH (5 mL) at RT, followed by addition of thiopropionamide (21.4 mg) and ammonium phosphomolybdate x H_2O (37.5 mg). After completion of the reaction, water is added (25 mL) and the precipitate is filtered off to obtain the title compound as a dark green powder. Title compound: HPLC (Method F) RT 4.86 minutes; MS (Method D) M+H 268.2 and M-H 266.2.

Intermediate BE Imidazole-1-carboxylic acid (4'-methyl-2-pyridin-3-yl-[4,5']bithiazolyl-2'-yl)-amide

The title compound is prepared as described for Intermediate BO using thionicotinamide in place of 3-pyridylthiourea. Title compound: HPLC (Method F) RT 4.13 minutes; MS (Method

D) sample prepared in methanol leads to detection of the corresponding urethane only (NH-CO-OCH3): M+H 382.8.

Intermediate BF Imidazole-1-carboxylic acid [4'-methyl-2-(1-methyl-cyclopropyl)-[4,5']bithiazolyl-2'-yl]-amide

The title compound is prepared as described for Intermediate BD using 1-methyl-cyclopropanecarbothioic acid amide in place of thiopropionamide. Title compound: HPLC (Method F) RT 5.80 minutes; MS (Method D) sample prepared in methanol leads to detection of the corresponding urethane only (NH-CO-OCH3): M+H 309.8.

Intermediate BG (2*S*,4*R*)- 4-Dimethylamino-pyrrolidine-2-carboxylic acid amide

A solution of (2S,4R)-4-Dimethylamino-pyrrolidine-2-carboxylic acid methyl ester (225 mg) and 7M ammonia in methanol (7 ml) is stood for 18 hours at room temperature in a sealed vessel. Evaporation and trituration with diethyl ether gives the title compound as a white solid.

Intermediate BG1 (2S,4R)-4-Dimethylamino-pyrrolidine-2-carboxylic acid methyl ester

A mixture of (2S,4R)-4-dimethylamino-pyrrolidine-1,2-dicarboxylic acid 1-benzyl ester 2-methyl ester (420 mg), 10% palladium on carbon (80 mg) and methanol (10 ml) is stirred for 16 hours under an atmosphere of hydrogen. Filtration and evaporation gives the title compound which is used without purification in the following steps.

Intermediate BG2 (2S,4R)-4-Dimethylamino-pyrrolidine-1,2-dicarboxylic acid 1-benzyl ester 2-methyl ester

Sodium cyanoborohydride (200 mg) is added to a mixture of (2S,4R)-4-amino-pyrrolidine-1,2-dicarboxylic acid 1-benzyl ester 2-methyl ester (400 mg), formalin (0.68 ml), acetic acid (0.72 ml), triethylamine (0.2 ml) and methanol (2 ml) and the mixture is stirred for 2 hours at room temperature. The reaction mixture is then partitioned between dicloromethane and aqueous sodium bicarbonate solution, the dichloromethane layers evaporated and purified by normal phase chromatography, eluent; gradient from ethyl acetate to 20% ethanol in ethyl acetate, to give the predominant UV-active component. The chromatographed material is taken up 1M hydrochloric acid, washed 2X with diethyl ether, the aqueos layer basified with sodium bicarbonate, 3X extracted with diethyl ether, dried over sodium sulphate and evaporated to give the title compound as a pale yellow oil.

Intermediate BH (2S,4S)- 4-Dimethylamino-pyrrolidine-2-carboxylic acid amide
A solution of (2S,4S)-4-Dimethylamino-pyrrolidine-2-carboxylic acid butyl ester (326 mg) and 7M ammonia in methanol (8 ml) is stood for 18 hours at room temperature in a sealed vessel. Filtration, evaporation and trituration with diethyl ether / methanol gives the title compound as a beige solid.

Intermediate BH1 (2S,4S)-4-Dimethylamino-pyrrolidine-2-carboxylic acid butyl ester
Concentrated hydrochloric acid (0.3 ml) is added to a mixture of (2S,4S)-4-dimethylamino-pyrrolidine-2-carboxylic acid methyl ester dihydrochloride (400 mg) and 1-butanol (4 ml) and heated for 18 hours at 115 °C. After cooling the reaction mixture is evaporated then partitioned between dicloromethane and aqueous sodium bicarbonate solution and the dichloromethane layers dried and evaporated to give the title compound as a brown oil which is used without further purification.

Intermediate BI Imidazole-1-carboxylic acid (2-cyclobutyl-4'-methyl-[4,5']bithiazolyl-2'-yl)-amide
The title compound is prepared as described for Intermediate BD using cyclobutanecarbothioic acid amide in place of thiopropionamide. Title compound: HPLC (Method F) RT 5.58 minutes; MS (Method D) sample prepared in methanol leads to detection of the corresponding urethane only (NH-CO-OCH3): M+H 310.1 and M-H 308.1.

Intermediate BJ Imidazole-1-carboxylic acid [4'-methyl-2-(1-trifluoromethyl-cyclopropyl)-[4,5']bithiazolyl-2'-yl]-amide
The title compound is prepared as described for Intermediate BD using 1-trifluoromethyl-cyclopropanecarbothioic acid amide in place of thiopropionamide. Title compound: HPLC (Method F) RT 3.533 minutes; MS (Method D) sample prepared in methanol leads to detection of the corresponding urethane only (NH-CO-OCH3): M+H 364.0 and M-H 362.1.

Intermediate BK (1S,5R)-2-Aza-bicyclo[3.1.0]hexane-1-carboxylic acid amide
A mixture of (1S,5R)-2-aza-bicyclo[3.1.0]hexane-1-carboxylic acid ethyl ester (2.5 g, prepared by the procedure of Hercouet Tetrahedron Assymmetry 1996, 7, 1267-1268.) and 7M ammonia in methanol (20 ml) are heated in a sealed vessel at 80 °C for 5 days. The

cooled reaction mixture is evaporated and triturated with hexanes / dichloromethane to give the title compound as a beige solid.

Intermediate BL Imidazole-1-carboxylic acid [2-(1-ethyl-propyl)-4'-methyl-[4,5']bithiazolyl-2'-yl]-amide

The title compound is prepared as described for Intermediate BD using 2-ethyl-thiobutyramide in place of thiopropionamide. HPLC (Method F) RT 5.892 minutes; MS (Method D) sample prepared in methanol leads to detection of the corresponding urethane only (NH-CO-OCH3): M+H 326.1 and M-H 324.2.

Intermediate BM Imidazole-1-carboxylic acid (2-dimethylaminomethyl-4'-methyl-[4,5']bithiazolyl-2'-yl)-amide

The title compound is prepared as described for Intermediate BD using 2-ethyl-thiobutyramide in place of thiopropionamide. HPLC (Method F) RT 3.433 minutes; MS (Method D) sample prepared in methanol leads to detection of the corresponding urethane only (NH-CO-OCH3): M+H 313.1 and M-H 311.2.

Intermediate BN Imidazole-1-carboxylic acid (2-cyclopropylmethyl-4'-methyl-[4,5']bithiazolyl-2'-yl)-amide

The title compound is prepared as described for Intermediate BD using 2-cyclopropanethanethioamide in place of thiopropionamide. Title compound: HPLC: (Method F) RT 5.17 minutes; MS (Method D) M+H 294.2 and M-H 292.2.

Intermediate BO imidazole-1-carboxylic acid [4'-methyl-2-(pyridin-3-ylamino)-[4,5']bithiazolyl-2'-yl]-amide

Carbonyl diimidazole (506 mg) is added to 4'-methyl-*N**2*-pyridin-3-yl-[4,5']bithiazolyl-2,2'-diamine (740 mg) in DMF (10 ml) at room temperature. After standing for 18 hours at room temperature the reaction mixture is filtered and the solid washed with CH2Cl2 to give the title compound as a gray powder.

Intermediate BO1 4'-methyl-*N**2*-pyridin-3-yl-[4,5']bithiazolyl-2,2'-diamine

N-[4'-Methyl-2-(pyridin-3-ylamino)-[4,5']bithiazolyl-2'-yl]-acetamide (0.9 g) is refluxed in a mixture of ethanol (30 ml) and concentrated hydrochloric acid (3 ml) for 18 hours then additional hydrochloric acid is added (1.5 ml). After a further 24 hours at reflux the reaction

mixture is cooled and the pH adjusted to 8-9 by the addition of 5% aqueous NaHCO3. The title compound is collected by filtration, washed with water and dried to give a light brown solid.

Intermediate BO2 *N*-[4'-methyl-2-(pyridin-3-ylamino)-[4,5']bithiazolyl-2'-yl]-acetamide

3-Pyridylthiourea (0.62 g) is added to *N*-[5-(2-bromo-acetyl)-4-methyl-thiazol-2-yl]-acetamide (1.1 g, prepared as described in WO 2005/068444) and triethylamine (1.68 ml) in ethanol (10 ml) at -10 °C. After 30 minutes stirring at room temperature water is added (50 ml) and the title compound is collected by filtration, washed with water and dried to give an orange solid.

Example 1 (2*S*,4*R*)-4-hydroxy-pyrrolidine-1,2-dicarboxylic acid 2-amide 1-({5-[4-methanesulfonyl-3-(2-propyl-imidazol-1-yl)-phenyl]-4-methyl-thiazol-2-yl}-amide) triflouroacetate

Carbonyldiimidazole (35 mg) is added to a solution of Intermediate A (80 mg) in a mixture of triethylamine (0.054 ml) and DMF (3 ml) at room temperature. The reaction mixture is allowed to stand overnight at room temperature and then one third by volume is added to a mixture of triethylamine (0.01 ml) and (2*S*,4*R*)-4-hydroxy-pyrrolidine-2-carboxylic acid amide (10 mg) at room temperature. After 18 hours standing at room temperature the reaction mixture is evaporated then absorbed onto silica gel and purified by flash column chromatography eluting with a gradient from CH2Cl2 to 12% methanol in CH2Cl2. The fraction containing the predominant UV-active component (254 nm) is then further purified by reverse phase chromatography (Method B) to give the title compound as a white foam. Hplc/MS (Method C) RT 1.18 minutes, M+H 533.2.

Example 2 (2*S*,4*S*)-4-hydroxy-pyrrolidine-1,2-dicarboxylic acid 2-amide 1-({5-[4-methanesulfonyl-3-(2-propyl-imidazol-1-yl)-phenyl]-4-methyl-thiazol-2-yl}-amide) triflouroacetate

The tile compound is prepared in an analogous manner to Example 1 except (2*S*,4*S*)-4-hydroxy-pyrrolidine-2-carboxylic acid amide is used in place of (2*S*,4*R*)-4-hydroxy-pyrrolidine-2-carboxylic acid amide. The title compound is obtained as a colorless glass. Hplc/MS (Method C) RT 1.28 minutes, M+H 533.2 and M-H 531.3.

Example 3 (2*S*,4*R*)-4-hydroxy-pyrrolidine-1,2-dicarboxylic acid 2-amide 1-{[5-(2-tert-butyl-pyrimidin-4-yl)-4-methyl-thiazol-2-yl]-amide} triflouroacetate

A mixture of imidazole-1-carboxylic acid [5-(2-tert-butyl-pyrimidin-4-yl)-4-methylthiazol-2-yl]-amide (100 mg, prepared as described in WO 04/096797), (2*S*,4*R*)-4-hydroxy-pyrrolidine-2-carboxylic acid amide (49 mg) and triethylamine (0.049 ml) in DMF (1 ml) is allowed to stand at room temperature for 18 hours. Following evaporation of the reaction mixture purification by reversed phase chromatography (Method B) gives the title compound as a yellow solid. Hplc/MS (Method C) RT 1.68 minutes, M+H 405.1 and M-H 403.3.

Example 4 (2*S*,4*S*)-4-hydroxy-pyrrolidine-1,2-dicarboxylic acid 2-amide 1-{[5-(2-tert-butyl-pyrimidin-4-yl)-4-methyl-thiazol-2-yl]-amide} triflouroacetate

The tile compound is prepared in an analogous manner to Example 3 except (2*S*,4*S*)-4-hydroxy-pyrrolidine-2-carboxylic acid amide is used in place of (2*S*,4*R*)-4-hydroxy-pyrrolidine-2-carboxylic acid amide. The title compound is obtained as a colorless glass. Hplc/MS (Method C) RT 1.82 minutes, M+H 405.2 and M-H 403.4.

Example 5 (*S*)-2,5-dihydro-pyrrole-1,2-dicarboxylic acid 2-amide 1-{[5-(2-tert-butyl-pyrimidin-4-yl)-4-methyl-thiazol-2-yl]-amide}

A mixture of imidazole-1-carboxylic acid [5-(2-tert-butyl-pyrimidin-4-yl)-4-methylthiazol-2-yl]-amide (100 mg), (*S*)-2,5-dihydro-1H-pyrrole-2-carboxylic acid amide (43 mg) and triethylamine (0.049 ml) in DMF (1 ml) is allowed to stand at room temperature for 18 hours. Following evaporation of the reaction mixture purification by recrystallisation from aqueous methanol gives the title compound as a white solid. Hplc/MS (Method C) RT 1.99 minutes, M+H 386.9 and M-H 385.1.

Example 6 (2*S*,4*R*)-4-hydroxy-pyrrolidine-1,2-dicarboxylic acid 2-amide 1-{[5-(2-tert-butyl-pyridin-4-yl)-4-methyl-thiazol-2-yl]-amide}

A mixture of imidazole-1-carboxylic acid [5-(2-tert-butyl-pyridin-4-yl)-4-methyl-thiazol-2-yl]-amide (50 mg), (2*S*,4*R*)-4-hydroxy-pyrrolidine-2-carboxylic acid amide (27 mg) and triethylamine (0.051 ml) in DMA (3 ml) is allowed to stand at room temperature for 18 hours. The reaction mixture is partitioned between water / CH2Cl2, extracted 2X CH2Cl2, dried over Na2SO4, and evaporated. Purification of the isolated material by reversed phase chromatography (Method B) with neutralization of the fractions with NaHCO3 prior to

evaporation gives a residue which is taken up in DMF, filtered and the filtrate evaporated to give the title compound as a white solid. MS (Method D) M+H 404 and M-H 402.

Example 7 (2*S*,4*S*)-4-hydroxy-pyrrolidine-1,2-dicarboxylic acid 2-amide 1-{[5-(2-tert-butyl-pyridin-4-yl)-4-methyl-thiazol-2-yl]-amide}

A mixture of imidazole-1-carboxylic acid [5-(2-tert-butyl-pyridin-4-yl)-4-methyl-thiazol-2-yl]-amide (55 mg), (2*S*,4*S*)-4-hydroxy-pyrrolidine-2-carboxylic acid amide (30 mg) and triethylamine (0.056 ml) in DMA (3 ml) is allowed to stand at room temperature for 18 hours. The reaction mixture is evaporated and purified by normal phase chromatography on silica gel eluting with a gradient from CH2Cl2 to 70:24:6 CH2Cl2/EtOAc/CH3OH to give the title compound as a white solid. MS (Method D) M+H 404 and M-H 402.

Example 8 (2*S*,4*R*)-4-fluoro-pyrrolidine-1,2-dicarboxylic acid 2-amide 1-{[5-(2-tert-butyl-pyrimidin-4-yl)-4-methyl-thiazol-2-yl]-amide}

A mixture of imidazole-1-carboxylic acid [5-(2-tert-butyl-pyrimidin-4-yl)-4-methylthiazol-2-yl]-amide (45 mg), (2*S*,4*R*)-4-fluoro-pyrrolidine-2-carboxylic acid amide (19 mg) and triethylamine (0.022 ml) in DMF (1 ml) is allowed to stand at room temperature for 18 hours. The reaction mixture is filtered through an Acrodisc™ 0.45 microm PTFE membrane filter, evaporated and then purification by recrystallisation from aqueous methanol gives the title compound as a white solid. Hplc/MS (Method C) RT 2.01 minutes, M+H 407.1 and M-H 405.3.

Example 9 (2*S*,3*S*)-3-hydroxy-pyrrolidine-1,2-dicarboxylic acid 2-amide 1-{[5-(2-tert-butyl-pyrimidin-4-yl)-4-methyl-thiazol-2-yl]-amide} triflouroacetate

A mixture of imidazole-1-carboxylic acid [5-(2-tert-butyl-pyrimidin-4-yl)-4-methylthiazol-2-yl]-amide (50 mg), (2*S*,3*S*)-3-hydroxy-pyrrolidine-2-carboxylic acid amide (19 mg) and triethylamine (0.025 ml) in DMF (1 ml) is allowed to stand at room temperature for 18 hours. The reaction mixture is filtered through an Acrodisc™ 0.45 microm PTFE membrane filter, evaporated and then purification by reversed phase chromatography (Method B) gives the title compound as a yellow solid. Hplc/MS (Method C) RT 1.76 minutes, M+H 405.2 and M-H 403.3.

Example 10 (2*S*,3*S*)-3-methyl-pyrrolidine-1,2-dicarboxylic acid 2-amide 1-{[5-(2-tert-butyl-pyrimidin-4-yl)-4-methyl-thiazol-2-yl]-amide}

A mixture of imidazole-1-carboxylic acid [5-(2-tert-butyl-pyrimidin-4-yl)-4-methylthiazol-2-yl]-amide (50 mg), (2*S*,3*S*)-3-methyl-pyrrolidine-2-carboxylic acid amide (19 mg) and triethylamine (0.025 ml) in DMF (1 ml) is allowed to stand at room temperature for 18 hours. The reaction mixture is filtered through an Acrodisc™ 0.45 µm PTFE membrane filter, evaporated and then purification by recrystallisation from aqueous methanol gives the title compound as a white solid. Hplc/MS (Method C) RT 2.07 minutes, M+H 403.2 and M-H 401.3.

Example 11 (1*R*,2*S*,5*S*)-3-aza-bicyclo[3.1.0]hexane-2,3-dicarboxylic acid 2-amide 3-{[5-(2-tert-butyl-pyrimidin-4-yl)-4-methyl-thiazol-2-yl]-amide}

A mixture of imidazole-1-carboxylic acid [5-(2-tert-butyl-pyrimidin-4-yl)-4-methylthiazol-2-yl]-amide (37 mg), (1*R*,2*S*,5*S*)-3-aza-bicyclo[3.1.0]hexane-2-carboxylic acid amide (15 mg) and triethylamine (0.018 ml) in DMF (1 ml) is allowed to stand at room temperature for 18 hours. The reaction mixture is evaporated and then purification by recrystallisation from aqueous methanol gives the title compound as a white solid. Hplc/MS (Method C) RT 1.93 minutes, M+H 401.2 and M-H 399.4.

Example 12 (*S*)-2-methyl-pyrrolidine-1,2-dicarboxylic acid 2-amide 1-{[5-(2-tert-butyl-pyrimidin-4-yl)-4-methyl-thiazol-2-yl]-amide}

A mixture of imidazole-1-carboxylic acid [5-(2-tert-butyl-pyrimidin-4-yl)-4-methylthiazol-2-yl]-amide (45 mg), (*S*)-2-methyl-pyrrolidine-2-carboxylic acid amide (19 mg) and triethylamine (0.022 ml) in DMF (1 ml) is allowed to stand at room temperature for 18 hours. The reaction mixture is filtered through an Acrodisc™ 0.45 microm PTFE membrane filter, evaporated and then purification by recrystallisation from aqueous methanol gives the title compound as a white solid. Hplc/MS (Method C) RT 2.09 minutes, M+H 403.0 and M-H 401.1.

Example 13 (2*S*,3*S*)-3-methyl-pyrrolidine-1,2-dicarboxylic acid 2-amide 1-({5-[2-(2,6-dichloro-benzyl)-pyrimidin-4-yl]-4-methyl-thiazol-2-yl}-amide)

A mixture of imidazole-1-carboxylic acid {5-[2-(2,6-dichloro-benzyl)-pyrimidin-4-yl]-4-methyl-thiazol-2-yl}-amide (50 mg), (2*S*,3*S*)-3-methyl-pyrrolidine-2-carboxylic acid amide (15 mg) and triethylamine (0.011 ml) in DMF (0.10 ml) is swirled at 40 °C for 18 hours. The reaction

mixture is evaporated and then purification by recrystallisation from aqueous methanol gives the title compound as a beige solid. MS (Method D): M+H 505 / 507 and M-H 503 / 505.

Example 14 (2*S*,3*S*)-3-methyl-pyrrolidine-1,2-dicarboxylic acid 2-amide 1-{[5-(2-cyclopropyl-pyrimidin-4-yl)-4-methyl-thiazol-2-yl]-amide}

A mixture of imidazole-1-carboxylic acid [5-(2-cyclopropyl-pyrimidin-4-yl)-4-methyl-thiazol-2-yl]-amide (50 mg), (2*S*,3*S*)-3-methyl-pyrrolidine-2-carboxylic acid amide (16 mg) and triethylamine (0.019 ml) in DMF (0.11 ml) is swirled at 40 °C for 18 hours. The reaction mixture is evaporated and then purification by recrystallisation from aqueous methanol gives the title compound as a beige solid. MS (Method D) M+H 387 and M-H 385.

Example 15 (2*S*,3*S*)-3-methyl-pyrrolidine-1,2-dicarboxylic acid 2-amide 1-({5-[2-(2-fluoro-phenyl)-pyrimidin-4-yl]-4-methyl-thiazol-2-yl}-amide)

A mixture of imidazole-1-carboxylic acid {5-[2-(2-fluoro-phenyl)-pyrimidin-4-yl]-4-methyl-thiazol-2-yl}-amide (50 mg), (2*S*,3*S*)-3-methyl-pyrrolidine-2-carboxylic acid amide (19 mg) and triethylamine (0.016 ml) in DMF (0.13 ml) is swirled at 40 °C for 18 hours. The reaction mixture is evaporated and then purification by recrystallisation from aqueous methanol gives the title compound as a beige solid. MS (Method D) M+H 441 and M-H 439.

Example 16 azetidine-1,2-dicarboxylic acid 2-amide 1-{[5-(2-tert-butyl-pyrimidin-4-yl)-4-methyl-thiazol-2-yl]-amide}

A mixture of imidazole-1-carboxylic acid [5-(2-tert-butyl-pyrimidin-4-yl)-4-methylthiazol-2-yl]-amide (75 mg), azetidine-2-carboxylic acid amide (24 mg) and triethylamine (0.037 ml) in DMF (2 ml) is allowed to stand at room temperature for 18 hours. The reaction mixture is evaporated and then purification by recrystallisation from aqueous methanol gives the title compound as a white solid. Hplc/MS (Method C) RT 1.90 minutes, M+H 375.2 and M-H 373.3.

Example 17 (*S*)-2-methyl-pyrrolidine-1,2-dicarboxylic acid 2-amide 1-{[4-methyl-5-(2-methyl-pyrimidin-4-yl)-thiazol-2-yl]-amide}

A mixture of imidazole-1-carboxylic acid [4-methyl-5-(2-methyl-pyrimidin-4-yl)-thiazol-2-yl]-amide (27 mg), (*S*)-2-methyl-pyrrolidine-2-carboxylic acid amide (13 mg) and triethylamine

(0.031 ml) in DMF (1 ml) is allowed to stand at room temperature for 18 hours. The reaction mixture is evaporated and then purification by recrystallisation from aqueous methanol gives the title compound as an off-white solid. Hplc/MS (Method E) RT 0.73 minutes, M+H 360.9 and M-H 359.0.

Example 18 (*S*)-2-methyl-pyrrolidine-1,2-dicarboxylic acid 2-amide 1-{[5-(2-tert-butyl-pyridin-4-yl)-4-methyl-thiazol-2-yl]-amide}

A mixture of imidazole-1-carboxylic acid [5-(2-tert-butyl-pyridin-4-yl)-4-methyl-thiazol-2-yl]-amide (100 mg), (*S*)-2-methyl-pyrrolidine-2-carboxylic acid amide (42 mg) and triethylamine (0.102 ml) in DMF (2 ml) is allowed to stand at room temperature for 18 hours. The reaction mixture is evaporated and then purification by recrystallisation from aqueous methanol gives the title compound as a white solid. Hplc/MS (Method E) RT 0.98 minutes, M+H 401.9 and M-H 400.1.

Example 19 (*S*)-2-methyl-pyrrolidine-1,2-dicarboxylic acid 2-amide 1-{[5-(6-imidazol-1-yl-pyridin-2-yl)-4-methyl-thiazol-2-yl]-amide}

A mixture of imidazole-1-carboxylic acid [5-(6-imidazol-1-yl-pyridin-2-yl)-4-methyl-thiazol-2-yl]-amide (27 mg), (*S*)-2-methyl-pyrrolidine-2-carboxylic acid amide (11 mg) and triethylamine (0.027 ml) in DMF (1 ml) is allowed to stand at room temperature for 18 hours. The reaction mixture is evaporated and then purification by recrystallisation from aqueous methanol gives the title compound as a white solid. Hplc/MS (Method E) RT 0.83 minutes, M+H 411.9 and M-H 409.9.

Example 20 (2*S*,3*S*)-3-methyl-pyrrolidine-1,2-dicarboxylic acid 2-amide 1-{[5-(2-methoxymethyl-pyrimidin-4-yl)-4-methyl-thiazol-2-yl]-amide}

A mixture of imidazole-1-carboxylic acid [5-(2-methoxymethyl-pyrimidin-4-yl)-4-methyl-thiazol-2-yl]-amide (25 mg), (2*S*,3*S*)-3-methyl-pyrrolidine-2-carboxylic acid amide (11 mg) and triethylamine (0.013 ml) in DMF (0.08 ml) is swirled at 40 °C for 18 hours. The reaction mixture is evaporated and then purified by reversed phase chromatography (Method B), the fractions passed through a Varian Bond Elut® SCX 300 mg SPE cartridge followed by elution with 7 M ammonia in methanol. Evaporation of the methanolic ammonia washings gives the title compound as a yellow solid. MS (Method D) M+H 391 and M-H 389.

Example 21 (2*S*,3*S*)-3-methyl-pyrrolidine-1,2-dicarboxylic acid 2-amide 1-{[5-(2-isobutyl-pyrimidin-4-yl)-4-methyl-thiazol-2-yl]-amide}

A mixture of imidazole-1-carboxylic acid [5-(2-isobutyl-pyrimidin-4-yl)-4-methyl-thiazol-2-yl]-amide (30 mg), (2*S*,3*S*)-3-methyl-pyrrolidine-2-carboxylic acid amide (12 mg) and triethylamine (0.015 ml) in DMF (0.09 ml) is swirled at 40 °C for 18 hours. The reaction mixture is evaporated and then purified by reversed phase chromatography (Method B), the fractions passed through a Varian Bond Elut® SCX 300 mg SPE cartridge followed by elution with 7 M ammonia in methanol. Evaporation of the methanolic ammonia washings gives the title compound as a yellow solid. MS (Method D) M+H 403 and M-H 401.

Example 22 (*S*)-2-methyl-pyrrolidine-1,2-dicarboxylic acid 2-amide 1-{[5-(2-benzyl-pyrimidin-4-yl)-4-methyl-thiazol-2-yl]-amide}

A mixture of imidazole-1-carboxylic acid [5-(2-benzyl-pyrimidin-4-yl)-4-methyl-thiazol-2-yl]-amide (30 mg), (*S*)-2-methyl-pyrrolidine-2-carboxylic acid amide (11 mg) and triethylamine (0.013 ml) in DMF (0.08 ml) is swirled at 40 °C for 18 hours. The reaction mixture is evaporated and then purified by reversed phase chromatography (Method B), the fractions passed through a Varian Bond Elut® SCX 300 mg SPE cartridge followed by elution with 7 M ammonia in methanol. Evaporation of the methanolic ammonia washings gives the title compound as a yellow solid. MS (Method D) M+H 437 and M-H 435.

Example 23 (*S*)-2-methyl-pyrrolidine-1,2-dicarboxylic acid 2-amide 1-{[5-(2-ethyl-pyrimidin-4-yl)-4-methyl-thiazol-2-yl]-amide}

A mixture of imidazole-1-carboxylic acid [5-(2-ethyl-pyrimidin-4-yl)-4-methyl-thiazol-2-yl]-amide (25 mg), (*S*)-2-methyl-pyrrolidine-2-carboxylic acid amide (11 mg) and triethylamine (0.013 ml) in DMF (0.08 ml) is swirled at 40 °C for 18 hours. The reaction mixture is evaporated and then purified by reversed phase chromatography (Method B), the fractions passed through a Varian Bond Elut® SCX 300 mg SPE cartridge followed by elution with 7 M ammonia in methanol. Evaporation of the methanolic ammonia washings gives the title compound as a beige solid. MS (Method D) M+H 375 and M-H 373.

Example 24 (*S*)-2-methyl-pyrrolidine-1,2-dicarboxylic acid 2-amide 1-{[5-(2-cyclopropyl-pyrimidin-4-yl)-4-methyl-thiazol-2-yl]-amide}

A mixture of imidazole-1-carboxylic acid [5-(2-cyclopropyl-pyrimidin-4-yl)-4-methyl-thiazol-2-yl]-amide (30 mg), (*S*)-2-methyl-pyrrolidine-2-carboxylic acid amide (13 mg) and triethylamine (0.015 ml) in DMF (0.09 ml) is swirled at 40 °C for 18 hours. The reaction mixture is evaporated and then purified by reversed phase chromatography (Method B), the fractions passed through a Varian Bond Elut® SCX 300 mg SPE cartridge followed by elution with 7 M ammonia in methanol. Evaporation of the methanolic ammonia washings gives the title compound as a beige solid. MS (Method D) M+H 387 and M-H 385.

Example 25 (*S*)-2-methyl-pyrrolidine-1,2-dicarboxylic acid 2-amide 1-{[5-(2-methoxymethyl-pyrimidin-4-yl)-4-methyl-thiazol-2-yl]-amide}

A mixture of imidazole-1-carboxylic acid [5-(2-methoxymethyl-pyrimidin-4-yl)-4-methyl-thiazol-2-yl]-amide (30 mg), (*S*)-2-methyl-pyrrolidine-2-carboxylic acid amide (13 mg) and triethylamine (0.015 ml) in DMF (0.09 ml) is swirled at 40 °C for 18 hours. The reaction mixture is evaporated and then purified by reversed phase chromatography (Method B), the fractions passed through a Varian Bond Elut® SCX 300 mg SPE cartridge followed by elution with 7 M ammonia in methanol. Evaporation of the methanolic ammonia washings gives the title compound as a beige solid. MS (Method D) M+H 391 and M-H 389.

Example 26 (*S*)-2-methyl-pyrrolidine-1,2-dicarboxylic acid 2-amide 1-({5-[2-(2-fluoro-phenyl)-pyrimidin-4-yl]-4-methyl-thiazol-2-yl}-amide)

A mixture of imidazole-1-carboxylic acid {5-[2-(2-fluoro-phenyl)-pyrimidin-4-yl]-4-methyl-thiazol-2-yl}-amide (30 mg), (*S*)-2-methyl-pyrrolidine-2-carboxylic acid amide (11 mg) and triethylamine (0.013 ml) in DMF (0.08 ml) is swirled at 40 °C for 18 hours. The reaction mixture is evaporated and then purified by reversed phase chromatography (Method B), the fractions passed through a Varian Bond Elut® SCX 300 mg SPE cartridge followed by elution with 7 M ammonia in methanol. Evaporation of the methanolic ammonia washings gives the title compound as a beige solid. MS (Method D) M+H 441 and M-H 439.

Example 27 (*S*)-2-methyl-pyrrolidine-1,2-dicarboxylic acid 2-amide 1-({5-[2-(2,6-dichloro-benzyl)-pyrimidin-4-yl]-4-methyl-thiazol-2-yl}-amide)

A mixture of imidazole-1-carboxylic acid {5-[2-(2,6-dichloro-benzyl)-pyrimidin-4-yl]-4-methyl-thiazol-2-yl}-amide (30 mg), (*S*)-2-methyl-pyrrolidine-2-carboxylic acid amide (10 mg) and triethylamine (0.011 ml) in DMF (0.07 ml) is swirled at 40 °C for 18 hours. The reaction

mixture is evaporated and then purified by reversed phase chromatography (Method B), the fractions passed through a Varian Bond Elut® SCX 300 mg SPE cartridge followed by elution with 7 M ammonia in methanol. Evaporation of the methanolic ammonia washings gives the title compound as a beige solid. MS (Method D) M+H 505 and M-H 503.

Example 28 (*S*)-2-methyl-pyrrolidine-1,2-dicarboxylic acid 2-amide 1-{[5-(2-isobutyl-pyrimidin-4-yl)-4-methyl-thiazol-2-yl]-amide}

A mixture of imidazole-1-carboxylic acid [5-(2-isobutyl-pyrimidin-4-yl)-4-methyl-thiazol-2-yl]-amide (30 mg), (*S*)-2-methyl-pyrrolidine-2-carboxylic acid amide (10 mg) and triethylamine (0.015 ml) in DMF (0.09 ml) is swirled at 40 °C for 18 hours. The reaction mixture is evaporated and then purified by reversed phase chromatography (Method B), the fractions passed through a Varian Bond Elut® SCX 300 mg SPE cartridge followed by elution with 7 M ammonia in methanol. Evaporation of the methanolic ammonia washings gives the title compound as a beige solid. MS (Method D) M+H 403 and M-H 401.

Example 29 (2*S*,3*S*)-3-methyl-pyrrolidine-1,2-dicarboxylic acid 2-amide 1-{[5-(2-benzyl-pyrimidin-4-yl)-4-methyl-thiazol-2-yl]-amide}

A mixture of imidazole-1-carboxylic acid [5-(2-benzyl-pyrimidin-4-yl)-4-methyl-thiazol-2-yl]-amide (30 mg), (2*S*,3*S*)-3-methyl-pyrrolidine-2-carboxylic acid amide (11 mg) and triethylamine (0.013 ml) in DMF (0.08 ml) is swirled at 40 °C for 18 hours. The reaction mixture is evaporated and then purified by reversed phase chromatography (Method B), the fractions passed through a Varian Bond Elut® SCX 300 mg SPE cartridge followed by elution with 7 M ammonia in methanol. Evaporation of the methanolic ammonia washings gives the title compound as a yellow solid. MS (Method D) M+H 437 and M-H 435.

Example 30 (2*S*,3*S*)-3-methyl-pyrrolidine-1,2-dicarboxylic acid 2-amide 1-{[5-(2-ethyl-pyrimidin-4-yl)-4-methyl-thiazol-2-yl]-amide}

A mixture of imidazole-1-carboxylic acid [5-(2-ethyl-pyrimidin-4-yl)-4-methyl-thiazol-2-yl]-amide (30 mg), (2*S*,3*S*)-3-methyl-pyrrolidine-2-carboxylic acid amide (13 mg) and triethylamine (0.016 ml) in DMF (0.10 ml) is swirled at 40 °C for 18 hours. The reaction mixture is evaporated and then purified by reversed phase chromatography (Method B), the fractions passed through a Varian Bond Elut® SCX 300 mg SPE cartridge followed by

elution with 7 M ammonia in methanol. Evaporation of the methanolic ammonia washings gives the title compound as a yellow solid. MS (Method D) M+H 375 and M-H 373.

Example 31 (2*S*,3*S*)-3-methyl-pyrrolidine-1,2-dicarboxylic acid 2-amide 1-{[4-methyl-5-(2-trifluoromethyl-pyrimidin-4-yl)-thiazol-2-yl]-amide}

A mixture of imidazole-1-carboxylic acid [5-(2-trifluoromethyl-pyrimidin-4-yl)-4-methyl-thiazol-2-yl]-amide (25 mg), (2*S*,3*S*)-3-methyl-pyrrolidine-2-carboxylic acid amide (10 mg) and triethylamine (0.012 ml) in DMF (0.07 ml) is swirled at 40 °C for 18 hours. The reaction mixture is evaporated and then purified by reversed phase chromatography (Method B), the fractions passed through a Varian Bond Elut® SCX 300 mg SPE cartridge followed by elution with 7 M ammonia in methanol. Evaporation of the methanolic ammonia washings gives the title compound as a yellow solid. MS (Method D) M+H 415 and M-H 413.

Example 32 (*S*)-2-methyl-pyrrolidine-1,2-dicarboxylic acid 2-amide 1-{[5-(3-tert-butyl-phenyl)-4-methyl-thiazol-2-yl]-amide}

A mixture of imidazole-1-carboxylic acid [5-(3-tert-butyl-phenyl)-4-methyl-thiazol-2-yl]-amide (13 mg), (*S*)-2-methyl-pyrrolidine-2-carboxylic acid amide (5 mg) and triethylamine (0.013 ml) in DMF (1.0 ml) is stood at room temperature for 18 hours. The reaction mixture is evaporated and then purified by reversed phase chromatography (Method B), partial evaporation of the fractions containing the 15.0 minute retention time component, neutralization with NaHCO3, extraction with CH2Cl2 (5X) and evaporation gives the title compound as a colourless glass. MS (Method E) RT 2.11 minutes, M+H 401.0 and M-H 399.0.

Example 33 (2*S*,4*R*)-4-hydroxy-pyrrolidine-1,2-dicarboxylic acid 2-amide 1-[(2-tert-butyl-4'-methyl-[4,5']bithiazolyl-2'-yl)-amide]

A mixture of imidazole-1-carboxylic acid (2-tert-butyl-4'-methyl-[4,5']bithiazolyl-2'-yl)-amide (139 mg), (2*S*,4*R*)-4-hydroxy-pyrrolidine-2-carboxylic acid amide (73 mg) and triethylamine (0.14 ml) in DMF (2 ml) is allowed to stand at room temperature for 18 hours. The reaction mixture is evaporated and the residue purified by reversed phase chromatography (Method A). Fractions containing the 12.3 minute retention component are evaporated, aqueous NaHCO3 added, and the solid formed is collected by filtration washing with CH2Cl2 and

water. Crystallisation from aqueous ethanol gives the title compound as an off-white solid. Hplc/MS (Method E) RT 1.59 minutes, M+H 409.8 and M-H 408.0.

Example 34 (2*S*,4*S*)-4-hydroxy-pyrrolidine-1,2-dicarboxylic acid 2-amide 1-[(2-tert-butyl-4'-methyl-[4,5']bithiazolyl-2'-yl)-amide]

A mixture of imidazole-1-carboxylic acid (2-tert-butyl-4'-methyl-[4,5']bithiazolyl-2'-yl)-amide (139 mg), (2*S*,4*S*)-4-hydroxy-pyrrolidine-2-carboxylic acid amide (73 mg) and triethylamine (0.14 ml) in DMF (2 ml) is allowed to stand at room temperature for 18 hours. The reaction mixture is evaporated and the residue purified by reversed phase chromatography (Method A). Fractions containing the 12.9 minute retention component are evaporated, partitioned between aqueous NaHCO3 and CH2Cl2, extracted 4X CH2Cl2, the combined organic layer evaporated and crystallised from aqueous ethanol to give the title compound as an white solid. Hplc/MS (Method E) RT 1.65 minutes, M+H 409.8 and M-H 408.0.

Example 35 (2*S*,3*S*)-3-hydroxy-pyrrolidine-1,2-dicarboxylic acid 2-amide 1-[(2-tert-butyl-4'-methyl-[4,5']bithiazolyl-2'-yl)-amide] triflouroacetate

A mixture of imidazole-1-carboxylic acid (2-tert-butyl-4'-methyl-[4,5']bithiazolyl-2'-yl)-amide (37 mg), (2*S*,3*S*)-3-hydroxy-pyrrolidine-2-carboxylic acid amide (15 mg) and triethylamine (0.037 ml) in DMF (1 ml) is allowed to stand at room temperature for 18 hours. Following filtration and evaporation of the reaction mixture purification by crystallisation from aqueous methanol gives the title compound as a beige solid. Hplc/MS (Method C) RT 2.21 minutes, M+H 409.9 and M-H 408.1.

Example 36 (*S*)-2-methyl-pyrrolidine-1,2-dicarboxylic acid 2-amide 1-[(2-tert-butyl-4'-methyl-[4,5']bithiazolyl-2'-yl)-amide]

A mixture of imidazole-1-carboxylic acid (2-tert-butyl-4'-methyl-[4,5']bithiazolyl-2'-yl)-amide (70 mg), (*S*)-2-methyl-pyrrolidine-2-carboxylic acid amide (28 mg) and triethylamine (0.07 ml) in DMF (1 ml) is allowed to stand at room temperature for 18 hours. The reaction mixture evaporated and the residue purified by crystallisation from aqueous methanol to give the title compound as an white solid. Hplc/MS (Method C) RT 2.57 minutes, M+H 407.9 and M-H 406.0.

Example 37 (2*S*,3*S*)-3-methyl-pyrrolidine-1,2-dicarboxylic acid 2-amide 1-[(2-tert-butyl-4'-methyl-[4,5']bithiazolyl-2'-yl)-amide]

A mixture of imidazole-1-carboxylic acid (2-tert-butyl-4'-methyl-[4,5']bithiazolyl-2'-yl)-amide (60 mg), (2*S*,3*S*)-3-methyl-pyrrolidine-2-carboxylic acid amide (24 mg) and triethylamine (0.06 ml) in DMF (1 ml) is allowed to stand at room temperature for 18 hours. The reaction mixture is filtered and evaporated and the residue purified by reversed phase chromatography (Method A). Fractions containing the 15.3 minute retention component are evaporated, partitioned between aqueous NaHCO3 and CH2Cl2, extracted 4X CH2Cl2, the combined organic layer evaporated and crystallised from aqueous methanol to give the title compound as an white solid. Hplc/MS (Method C) RT 2.48 minutes, M+H 407.9 and M-H 406.0.

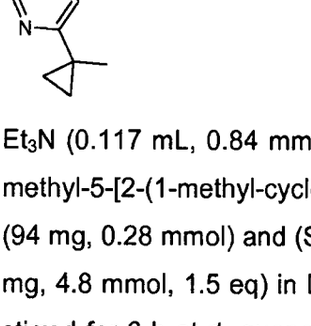
Example 38 (2*S*,4*R*)-4-fluoro-pyrrolidine-1,2-dicarboxylic acid 2-amide 1-[(2-tert-butyl-4'-methyl-[4,5']bithiazolyl-2'-yl)-amide]

A mixture of imidazole-1-carboxylic acid (2-tert-butyl-4'-methyl-[4,5']bithiazolyl-2'-yl)-amide (60 mg), (2*S*,4*R*)-4-fluoro-pyrrolidine-2-carboxylic acid amide (25 mg) and triethylamine (0.06 ml) in DMF (1 ml) is allowed to stand at room temperature for 18 hours. The reaction mixture is filtered and evaporated and the residue purified by reversed phase chromatography (Method A). Fractions containing the 15.2 minute retention component are evaporated, partitioned between aqueous NaHCO3 and CH2Cl2, extracted 3X CH2Cl2, the combined organic layer evaporated and crystallised from aqueous methanol with a hot filtration to give the title compound as an white solid. Hplc/MS (Method C) RT 2.42 minutes, M+H 411.8 and M-H 410.0.

Example 39 (*S*)-2-methyl-pyrrolidine-1,2-dicarboxylic acid 2-amide 1-{[4'-methyl-2-(pyridin-3-ylamino)-[4,5']bithiazolyl-2'-yl]-amide}

A mixture of imidazole-1-carboxylic acid [4'-methyl-2-(pyridin-3-ylamino)-[4,5']bithiazolyl-2'-yl]-amide (115 mg), (*S*)-2-methyl-pyrrolidine-2-carboxylic acid amide (42 mg) and triethylamine (0.10 ml) in DMF (1.5 ml) is stirred at room temperature for 3.5 hours. The reaction mixture is then evaporated and the title compound precipitated from methanol and water to give a grey powder. MS (Method D) M+H 444.1 and M-H 442.2.

Example 40 (S)-2-Methyl-pyrrolidine-1,2-dicarboxylic acid 2-amide 1-({4-methyl-5-[2-(1-methyl-cyclopropyl)-pyridin-4-yl]-thiazol-2-yl}-amide)



Et_3N (0.117 mL, 0.84 mmol, 3 eq) is added to a solution of imidazole-1-carboxylic acid {4-methyl-5-[2-(1-methyl-cyclopropyl)-1,2-dihydro-pyridin-4-yl]-thiazol-2-yl}-amide (Step 40.1) (94 mg, 0.28 mmol) and (S)-2-methyl-pyrrolidine-2-carboxylic acid amide (Intermediate I) (54 mg, 4.8 mmol, 1.5 eq) in DMF (2 mL), under an argon atmosphere. The reaction mixture is stirred for 6 h at rt, quenched by addition of a saturated solution of $NaHCO_3$ and extracted with EtOAc. The organic phase is washed with a saturated solution of $NaHCO_3$, dried (Na_2SO_4), filtered and concentrated. The residue is purified by silica gel column chromatography (DCM/MeOH, 1:0 → 94:6), followed by trituration in Et_2O to afford 73 mg of the title compound as a white solid: ESI-MS: 400.1 $[M+H]^+$; TLC: R_f = 0.45 (DCM/MeOH, 9:1).

Step 40.1: Imidazole-1-carboxylic acid {4-methyl-5-[2-(1-methyl-cyclopropyl)-pyridin-4-yl]-thiazol-2-yl}-amide

A mixture of 4-methyl-5-[2-(1-methyl-cyclopropyl)-pyridin-4-yl]-thiazol-2-ylamine (Step 40.2) (211 mg, 0.86 mmol) and 1,1'-carbonyldiimidazole (210 mg, 1.3 mmol, 1.5 eq) in DCM (10 mL) is stirred for 14 h at reflux and allowed to cool. The resulting precipitate is collected by filtration to provide 275 mg of the title compound as white solid: ESI-MS: 338.2 $[M-H]^-$.

Step 40.2: 4-Methyl-5-[2-(1-methyl-cyclopropyl)-pyridin-4-yl]-thiazol-2-ylamine

A mixture of N-{4-methyl-5-[2-(1-methyl-cyclopropyl)-pyridin-4-yl]-thiazol-2-yl}-acetamide (Step 401.3) (565 mg, 7 mmol), a 6N aqueous solution of HCl (3 mL) and EtOH (15 mL) is stirred for 3.5 h at 85°C, allowed to cool, quenched by addition of a saturated solution of $NaHCO_3$ and extracted with DCM. The organic phase is washed with a saturated solution of $NaHCO_3$, dried (Na_2SO_4), filtered and concentrated. The residue is purified by silica gel

column chromatography (DCM/MeOH, 1:0 → 98:2) to afford 366 mg of the title compound as a yellow solid: ESI-MS: 246.1 $[M+H]^+$; TLC: R_f = 0.40 (DCM/MeOH, 9:1).

Step 40.3: N-{4-Methyl-5-[2-(1-methyl-cyclopropyl)-pyridin-4-yl]-thiazol-2-yl}-acetamide

A mixture of 2-acetamido-4-methylthiazole (405 mg, 2.6 mmol, 1.1 eq), cesium carbonate (1.54 g, 4.72 mmol, 2 eq), tri-*tert*-butylphosphinium tetrafluoroborate (137 mg, 0.47 mmol, 0.2 eq), palladium (II) acetate (51 mg, 0.24 mmol, 0.1 eq) and 4-bromo-2-(1-methyl-cyclopropyl)-pyridine (Step 40.4) (500 mg, 2.36 mmol) in DMF (10 mL) is stirred for 3.5 h at 100°C under an argon atmosphere, allowed to cool, quenched by addition of a saturated solution of $NaHCO_3$ and filtered through a pad of celite. The filtrate is extracted with EtOAc. The organic phase is washed with a saturated solution of $NaHCO_3$, dried (Na_2SO_4), filtered and concentrated. The residue is purified by silica gel column chromatography (DCM/MeOH, 1:0 → 99:1) to afford 569 mg of the title compound as a yellow solid: ESI-MS: 288.1 $[M+H]^+$; TLC: R_f = 0.40 (DCM/MeOH, 9:1).

Step 40.4: 4-Bromo-2-(1-methyl-cyclopropyl)-pyridine

A mixture of 2-(1-methyl-cyclopropyl)l-1H-pyridin-4-one (Step 40.5) (330 mg, 2.21 mmol) and $POBr_3$ (700 mg, 2.44 mmol, 1.1 eq) is heated to 120°C, stirred for 15 min, allowed to cool, quenched by addition of a saturated solution of $NaHCO_3$ and extracted with DCM/MeOH (9:1, v/v). The organic phase is washed with a saturated solution of $NaHCO_3$, dried (Na_2SO_4), filtered and concentrated. The residue is purified by silica gel column chromatography (Hex/EtOAc, 95:5) to afford 335 mg of the title compound as a yellow oil: ESI-MS: 212.0 / 214.0 $[M+H]^+$; t_R= 2.39 min (System 1); TLC: R_f = 0.23 (Hex/EtOAc, 9:1).

Step 40.5: 2-(1-Methyl-cyclopropyl)-1H-pyridin-4-one

A mixture of 2-(1-methyl-cyclopropyl)-pyran-4-one (Step 40.6) (440 mg, 2.93 mmol) and a 30% aqueous solution of ammonium hydroxide (100 mL) is stirred for 1 h at reflux, allowed to cool and concentrated. The residue is purified by silica gel column chromatography (DCM/MeOH/NH_3^{aq}, 94:5:1 → 92:7:1) to afford 333 mg of the title compound as a yellow solid: ESI-MS: 150.0 $[M+H]^+$; t_R= 1.25 min (System 1).

Step 40.6: 2-(1-Methyl-cyclopropyl)-pyran-4-one

A mixture of 1-hydroxy-5-methoxy-1-(1-methyl-cyclopropyl)-penta-1,4-dien-3-one (Step 40.7) (1.07 g, 5.9 mmol) and TFA (0.9 mL, 11.7 mmol, 2 eq) in toluene (50 mL) is stirred for 14 h at rt and concentrated. Purification of the residue by silica gel column chromatography (Hex/EtOAc, 1:0 → 3:7) provides 442 mg of the title compound as a red solid: ESI-MS: 151.1 $[M+H]^+$; t_R= 2.89 min (System 1); TLC: R_f = 0.19 (Hex/EtOAc, 1:1).

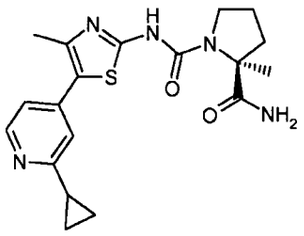
Step 40.7: 1-Hydroxy-5-methoxy-1-(1-methyl-cyclopropyl)-penta-1,4-dien-3-one

LiHMDS (1M in THF, 88 mL, 2 eq) is added dropwise to a cold (-78°C) solution of 4-methoxy-3-buten-2-one (8.8 mL, 88 mmol, 2 eq) in THF (300 mL). After a 30 min stirring at -78°C, a solution of 1-methyl-cyclopropanecarbonyl chloride (Step 40.8) (5.19 g, 44 mmol) in THF (100 mL) is added. The resulting mixture is allowed to warm to rt over 2 h and quenched by addition of a saturated solution of NH_4Cl. THF is removed under vacuum. The concentrated mixture is extracted with Et_2O. The organic phase is washed with brine (2 x 150 mL), dried (Na_2SO_4), filtered and concentrated. The residue is purified by silica gel column chromatography (Hex/EtOAc, 1:0 → 95:5) to afford 5.68 g of the title compound as a yellow oil: ESI-MS: 183.1 $[M+H]^+$; TLC: R_f = 0.32 (Hex/EtOAc, 9:1).

Step 40.8: 1-Methyl-cyclopropanecarbonyl chloride

A mixture of 1-methyl-cyclopropanecarboxylic acid (10 g, 100 mmol) and oxalyl chloride (10.49 ml, 120 mmol, 1.2 eq) in $CHCl_3$ (80 ml) is stirred for 4 h at 70 °C. The reaction mixture is concentrated to afford 11.8 g of the title compound as a yellow oil which is used without further purification.

Example 41 (S)-2-Methyl-pyrrolidine-1,2-dicarboxylic acid 2-amide 1-{[5-(2-cyclopropyl-pyridin-4-yl)-4-methyl-thiazol-2-yl]-amide}



The title compound is prepared in analogy to the procedure described in Example 40 but with the following modifications. In Example 40, the reaction mixture is stirred for 14 h at rt. In Step 40.1, the reaction mixture is stirred for 4 h at reflux. In Step 1.2, the reaction mixture is stirred for 2 h at 85°C. In Step 1.3, 4-chloro-2-(1-methyl-cyclopropyl)-pyridine (Step 41.1) is used and the reaction mixture is stirred for 2 h at 150°C. Title compound: ESI-MS: 386.1 $[M+H]^+$; TLC: R_f = 0.33 (DCM/MeOH, 9:1).

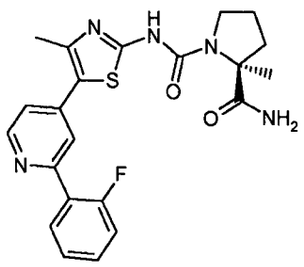
Step 41.1: 4-Chloro-2-cyclopropyl-pyridine

The title compound is prepared according to a modification of a procedure described in the literature [Comins, D. L.; Mantlo, N. B., Journal of Organic Chemistry, (1985), 50, 4410-4411].

Cyclopropylmagnesium bromide (0.5M in THF, 100 mL, 50 mmol, 2.2 eq) is added in one portion to a cold (-78°C) suspesion of 4-chloropyridine hydrochloride (3.4 g, 22 mmol) in THF (68 mL). After a 10 min stirring at -78°C, phenyl chloroformate (2.76 mL, 22 mmol) is added dropwise. The reaction mixture is stirred at -78°C for 15 min, allowed to warm to rt, quenched by addition of a 20% aqueous solution of NH_4Cl and extracted with Et_2O (2 x 100 mL). The organic phase is washed with a saturated solution of $NaHCO_3$ (50 mL), dried (Na_2SO_4), filtered and concentrated. To the residue dissolved in toluene (100 mL), a solution of *o*-chloranil (6 g, 24.2 mmol, 1.1 eq) in glacial AcOH (50 mL) is added. The reaction mixture is stirred for 14 h at rt, cooled to 0°C, basified by addition of a 10% aqueous solution of NaOH and filtered through a pad of celite. The organic layer from the filtrate is washed with H_2O (20 mL) and extracted with a 10% aqueous solution of HCl (3 x 25 mL). The combined acidic layers are basified by addition of 20% aqueous solution of NaOH and extracted with DCM (3 x 25 mL). The organic phase is washed with H_2O (50 mL), dried (Na_2SO_4), filtered and concentrated. The residue purified by silica gel column chromatography (DCM/MeOH, 1:0 → 99:1) to afford 0.951 g of the title compound as a

colorless oil: ESI-MS: 154.1 $[M+H]^+$; t_R= 1.41 min (System 1); TLC: R_f = 0.85 (DCM/MeOH, 9:1).

Example 42 (S)-2-Methyl-pyrrolidine-1,2-dicarboxylic acid 2-amide 1-({5-[2-(2-fluoro-phenyl)-pyridin-4-yl]-4-methyl-thiazol-2-yl}-amide)

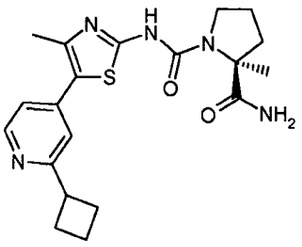


The title compound is prepared in analogy to the procedure described in Example 40 but with the following modifications. In Example 40, the reaction mixture is stirred for 2 h at rt. In Step 40.1, the reaction mixture is stirred for 3 h at reflux. In Step 40.3, 4-chloro-2-(2-fluoro-phenyl)-pyridine (Step 42.1) is used and the reaction mixture is stirred for 2 h at 150°C. Title compound: ESI-MS: 440.1 $[M+H]^+$; t_R= 2.85 min (System 1); TLC: R_f = 0.36 (DCM/MeOH, 9:1).

Step 42.1: 4-Chloro-2-(2-fluoro-phenyl)-pyridine

A mixture of 2-fluorophenylboronic acid (141 mg, 1 mmol, 1.2 eq) in EtOH (1 mL) is added to a mixture of 4-chloro-2-iodo-pyridine [Choppin, S.; Gros, P.; Fort, Y., European Journal of Organic Chemistry (2001), (3), 603-606] (200 mg, 0.84 mmol), $PdCl_2$(dppf) (18 mg, 0.025 mmol, 0.03 equiv) and Na_2CO_3 (2 M solution in H_2O, 1.68 mL, 3.36 mmol, 4 equiv) in toluene (2 mL) at 105°C, under an argon atmosphere. The reaction mixture is stirred at 105 °C for 1 h, allowed to cool to rt, quenched by addition of a saturated solution of $NaHCO_3$ and extracted with EtOAc. The organic phase is washed with a saturated solution of $NaHCO_3$, dried (Na_2SO_4), filtered and concentrated. The residue is purified by silica gel column chromatography (Hex/EtOAc, 1:0 → 97:3) to afford 127 mg of the title compound as a white solid: ESI-MS: 208.1 $[M+H]^+$; t_R= 4.66 min (System 1); TLC: R_f = 0.27 (Hex/EtOAc, 9:1).

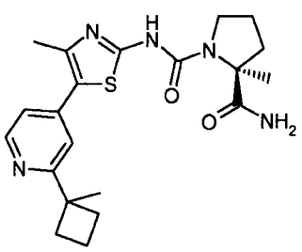
Example 43 (S)-2-Methyl-pyrrolidine-1,2-dicarboxylic acid 2-amide 1-{[5-(2-cyclobutyl-pyridin-4-yl)-4-methyl-thiazol-2-yl]-amide}



The title compound is prepared in analogy to the procedure described in Example 40 but with the following modifications. In Example 40, the reaction mixture is stirred for 18 h at rt, diluted with EtOAc and H_2O, and extracted with EtOAc. In Step 40.3, the reaction mixture is stirred for 2 h at 120°C, cooled, diluted with EtOAc and H_2O, filtered through a pad of celite and extracted with EtOAc. After drying and concentration of the organic phase, the residue is purified by trituration in Et_2O. In Step 40.5, the reaction mixture is stirred for 1 h at 80°C. In Step 40.7, 4-methoxy-3-buten-2-one in THF is added to a cold (-78°C) solution of LiHMDS in THF. After 30 min, cyclobutylcarbonyl chloride in THF is added and the reaction mixture is allowed to reach rt over 18 h.

Title compound: ESI-MS: 400.1 $[M+H]^+$; t_R= 2.55 min (System 1); TLC: R_f = 0.37 (DCM/MeOH/NH_3^{aq}, 89:10:1).

Example 44 (S)-2-Methyl-pyrrolidine-1,2-dicarboxylic acid 2-amide 1-({4-methyl-5-[2-(1-methyl-cyclobutyl)-pyridin-4-yl]-thiazol-2-yl}-amide)



The title compound is prepared in analogy to the procedure described in Example 40 but with the following modifications. In Example 40, the reaction mixture is stirred for 18 h at rt, quenched by dilution with EtOAc and H_2O, and extracted with EtOAc. In Step 40.1, the reaction mixture is stirred for 4 h at reflux. In Step 40.2, the reaction mixture is stirred for 2 h at 100°C. In Step 40.3, the reaction mixture is stirred for 3 h at 100°C, diluted with EtOAc/H_2O, and extracted with EtOAc. After drying and concentration of the organic phase,

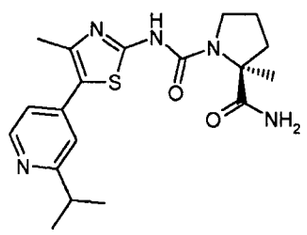
the residue is purified by silica gel column chromatography (Hex/EtOAc, 1:4). In Step 40.5, the reaction mixture is stirred for 2 h at 80°C. In Step 40.7, 4-methoxy-3-buten-2-one (50 mmol) in THF (100 mL) is added to a cold (-78°C) solution of LiHMDS (1M in THF, 100 mL) in THF (200 mL). After 30 min, 1-methyl-cyclobutane chloride (Step 44.1) is added and the reaction mixture is allowed to reach rt over 18 h.

Title compound: ESI-MS: 414.1 $[M+H]^+$; t_R= 2.72 min (System 1); TLC: R_f = 0.13 (DCM/MeOH/NH_3^{aq}, 94:5:1).

Step 44.1: 1-Methyl-cyclobutanecarbonyl chloride

The title compound is prepared in analogy to the procedure described in Step 40.8 but using 1-methyl-cyclobutanecarboxylic acid [Cowling, S. J.; Goodby, J. W., Chemical Communications, (2006), (39), 4107-4109].

Example 45 (S)-2-Methyl-pyrrolidine-1,2-dicarboxylic acid 2-amide 1-{[5-(2-isopropyl-pyridin-4-yl)-4-methyl-thiazol-2-yl]-amide}



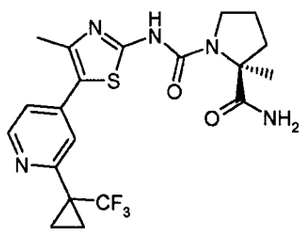
The title compound is prepared in analogy to the procedure described in Example 40 but with the following modifications. In Example 40, the reaction mixture is stirred for 16 h at rt, quenched by dilution with EtOAc/H_2O, and extracted with EtOAc. In Step 40.1, the reaction mixture is stirred for 4 h at reflux. In Step 40.2, the reaction mixture is stirred for 2 h at 100°C. In Step 1.3, 4-chloro-2-isopropyl-pyridine (Step 45.1) is used. The reaction mixture is stirred for 3 h at 150°C, diluted with EtOAc/H_2O, and extracted with EtOAc. After drying and concentration of the organic phase, the residue is purified by silica gel column chromatography (Hex/EtOAc, 25:75).

Title compound: ESI-MS: 388.1 $[M+H]^+$; t_R= 2.39 min (System 1); TLC: R_f = 0.15 (DCM/MeOH/NH_3^{aq}, 94:5:1).

Step 45.1: 4-Chloro-2-isopropyl-pyridine

The title compound is prepared in analogy to the procedure described in Step 41.1 but using isopropylmagnesium chloride (2M in THF): ESI-MS: 156.0 $[M+H]^+$; TLC: R_f = 0.32 (DCM).

Example 46 (S)-2-Methyl-pyrrolidine-1,2-dicarboxylic acid 2-amide 1-({4-methyl-5-[2-(1-trifluoromethyl-cyclopropyl)-pyridin-4-yl]-thiazol-2-yl}-amide)

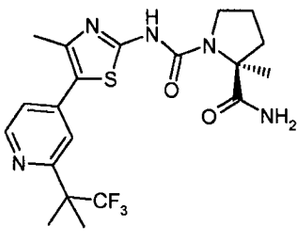


The title compound is prepared in analogy to the procedure described in Example 40 but with the following modifications. In Example 40, the reaction mixture is stirred for 14 h at rt. In Step 40.2, the reaction mixture is stirred for 1 h at 85°C and extracted with EtOAc after being quenched. In Step 40.3, the reaction mixture is stirred for 2 h at 120°C. In Step 40.4, 1,2-dichloroethane (2.55 mL per mmol of pyridin-4-one) is used as the solvent. The reaction mixture is stirred for 1 h at 83°C and extracted with EtOAc after being quenched. In Step 40.5, the reaction mixture is stirred for 1 h at 65°C. In Step 40.7, 1-trifluoromethyl-cyclopropanecarbonyl chloride (Step 46.1) is used.
Title compound: ESI-MS: 453.9 $[M+H]^+$; t_R= 2.89 min (System 1); TLC: R_f = 0.30 (DCM/MeOH, 9:1).

Step 46.1: 1-Trifluoromethyl-cyclopropanecarbonyl chloride

The title compound is prepared in analogy to the procedure described in Step 40.8 but using 1-trifluoromethyl-cyclopropanecarboxylic acid.

Example 47 (S)-2-Methyl-pyrrolidine-1,2-dicarboxylic acid 2-amide 1-({4-methyl-5-[2-(2,2,2-trifluoro-1,1-dimethyl-ethyl)-pyridin-4-yl]-thiazol-2-yl}-amide)



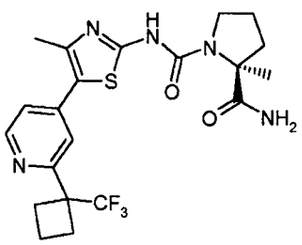
The title compound is prepared in analogy to the procedure described in Example 40 but with the following modifications. In Example 40, the reaction mixture is stirred for 14 h at rt. In Step 40.2, the reaction mixture is stirred for 1 h at 85°C and extracted with EtOAc after being quenched. In Step 40.3, N-thiazol-2-yl-acetamide is used. The reaction mixture is stirred for 2.5 h at 120°C. In Step 40.4, the reaction mixture is stirred for 1 h at 83°C and extracted with EtOAc after being quenched. In Step 40.5, the reaction mixture is stirred for 1 h at 65°C. In Step 40.6, the crude product is not purified. In Step 40.7, 3,3,3-trifluoro-2,2-dimethyl-propionyl chloride (Step 47.1) is used.

Title compound: ESI-MS: 456.1 $[M+H]^+$; t_R= 3.25 min (System 1); TLC: R_f = 0.31 (DCM/MeOH, 9:1).

Step 47.1: 3,3,3-Trifluoro-2,2-dimethyl-propionyl chloride

The title compound is prepared in analogy to the procedure described in Step 40.8 but using 3,3,3-trifluoro-2,2-dimethyl-propionic acid.

Example 48 (S)-2-Methyl-pyrrolidine-1,2-dicarboxylic acid 2-amide 1-({4-methyl-5-[2-(1-trifluoromethyl-cyclobutyl)-pyridin-4-yl]-thiazol-2-yl}-amide)



The title compound is prepared in analogy to the procedure described in Example 40 but with the following modifications. In Example 40, the reaction mixture is stirred for 18 h at rt, quenched by dilution with DCM/H_2O and extracted with DCM. In Step 40.1, the reaction mixture is stirred for 1 h at reflux. In Step 40.2, the reacton mixture is stirred for 2 h at 100°C and extracted with DCM after being quenched. In Step 40.3, the reaction mixture is stirred

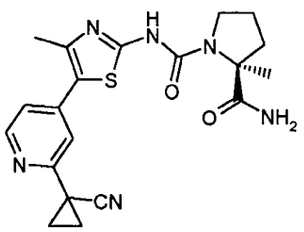
for 6 h at 120°C, quenched by dilution with EtOAc/H_2O, filtered through a pad of celite and extracted with EtOAc. In Step 40.4, 1,2-dichloroethane (2.26 mL per mmol of pyridin-4-one) is used as the solvent. The reaction mixture is stirred for 1 h at reflux and extracted with DCM after being quenched. In Step 40.5, the reaction mixture is stirred for 1 h at rt. In Step 40.6, the reaction mixture is stirred for 18 h at rt. In Step 1.7, 4-methoxy-3-buten-2-one in THF is added to a cold (-78°C) solution of LiHMDS in THF. After 30 min, 1-trifluoromethyl-cyclobutanecarbonyl chloride (Step 48.1) in THF is added and the reaction mixture is allowed to reach rt over 18 h and extracted with EtOAc after being quenched.

Title compound: ESI-MS: 468.1 $[M+H]^+$; t_R= 3.16 min (System 1); TLC: R_f = 0.21 (DCM/MeOH/ NH_3^{aq}, 91.5:7.5:1).

Step 48.1: 1-Trifluoromethyl-cyclobutanecarbonyl chloride

The title compound is prepared in analogy to the procedure described in Step 1.8 but using 1-trifluoromethyl-cyclobutanecarboxylic acid and stirring the reaction mixture for 2 h at reflux.

Example 49 (S)-2-Methyl-pyrrolidine-1,2-dicarboxylic acid 2-amide 1-({5-[2-(1-cyano-cyclopropyl)-pyridin-4-yl]-4-methyl-thiazol-2-yl}-amide)



The title compound is prepared in analogy to the procedure described in Example 40 but with the following modifications. In Example 40, the reaction mixture is stirred for 18 h at rt, quenched by dilution with EtOAc/H_2O, and extracted with EtOAc. In Step 40.1, 1-[4-(2-amino-4-methyl-thiazol-5-yl)-pyridin-2-yl]-cyclopropanecarbonitrile (Step 49.1) is used and the reaction mixture is stirred for 2 h at reflux.

Title compound: ESI-MS: 411.1 $[M+H]^+$; t_R= 3.16 min (System 1); TLC: R_f = 0.14 (DCM/MeOH/NH_3^{aq}, 94:5:1).

Step 49.1: 1-[4-(2-Amino-4-methyl-thiazol-5-yl)-pyridin-2-yl]-cyclopropanecarbonitrile

A mixture of {5-[2-(1-cyano-cyclopropyl)-pyridin-4-yl]-4-methyl-thiazol-2-yl}-carbamic acid *tert*-butyl ester (Step 49.2) (295 mg), DCM (4 mL) and TFA (1 mL) is stirred for 2 h at rt and then concentrated. The residue is purified by silica gel column chromatography (DCM/MeOH/NH_3^{aq}, 94:5:1) to afford 182 mg of the title compound: ESI-MS: 257.1 $[M+H]^+$; t_R= 2.54 min (System 1); TLC: R_f = 0.30 ((DCM/MeOH/NH_3^{aq}, 94:5:1).

Step 49.2: {5-[2-(1-Cyano-cyclopropyl)-pyridin-4-yl]-4-methyl-thiazol-2-yl}-carbamic acid *tert*-butyl ester

The title compound is prepared in analogy to the procedure described in Step 40.3, but using 1-(4-bromo-pyridin-2-yl)-cyclopropanecarbonitrile (Step 49.3) and (4-methyl-thiazol-2-yl)-carbamic acid *tert*-butyl ester (Step 49.4). The reaction mixture is stirred for 2 h at 100°C, quenched by dilution with EtOAc/H_2O, and extracted with EtOAc. The crude product is purified by silica gel column chromatography (Hex/EtOAc, 1:1) to afford 122 mg of the title compound as a white solid: ESI-MS: 357.1 $[M+H]^+$; t_R= 4.86 min (System 1); TLC: R_f = 0.29 (Hex/EtOAc, 1:1).

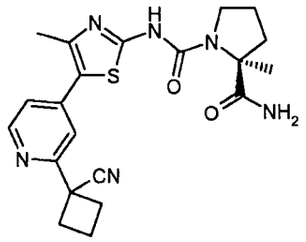
Step 49.3: 1-(4-Bromo-pyridin-2-yl)-cyclopropanecarbonitrile

LiHMDS (1M in toluene, 17.6 mL, 17.6 mmol, 3.1 eq) is added dropwise to a cold (-5°C) mixture of 4-bromo-2-fluoro-pyridine [Marsais, F. et al, Journal of Organic Chemistry, (1992), 57, 565-573] (1 g, 5.7 mmol), cyclopropanecarbonitrile (1.25 mL, 17 mmol, 3 eq), 4 Å molecular sieves and toluene (20 mL). The reaction mixture is allowed to warm to rt, stirred for 16 h, poured into H_2O and filtered. The filtrate is diluted with EtOAc/H_2O and extracted with EtOAc. The organic phase is washed with H_2O and brine, dried (Na_2SO_4), filtered and concentrated. The residue is purified by silica gel column chromatography (Hex/EtOAc, 9:1), to afford 620 mg of the title compound as a white solid: ESI-MS: 223.1/225.1 $[M+H]^+$; t_R= 4.22 min (System 1); TLC: R_f = 0.25 (Hex/EtOAc, 9:1).

Step 49.4: (4-Methyl-thiazol-2-yl)-carbamic acid *tert*-butyl ester

A solution of di-*tert*-butyl-dicarbonate (21 g, 96.5 mmol, 1.1 eq) in *t*-BuOH (50 mL) is added to a solution of 4-methyl-2-aminothiazole (10 g, 87.7 mmol) and DMAP (1.1 g, 8.8 mmol, 0.1 eq) in *t*-BuOH (50 mL). The reaction mixture is stirred for 72 h at rt and concentrated. The residue is diluted with EtOAc/H_2O and extracted with EtOAc. The organic phase is washed with H_2O and brine, dried (Na_2SO_4), filtered and concentrated. The residue is purified by silica gel column chromatography (DCM/MeOH, 98:2), to afford 15.2 g of the title compound as a white solid: ESI-MS: 215.1 $[M+H]^+$; t_R= 3.43 min (System 1); TLC: R_f = 0.30 (DCM/MeOH, 98:2).

Example 50: (S)-2-Methyl-pyrrolidine-1,2-dicarboxylic acid 2-amide 1-({5-[2-(1-cyano-cyclobutyl)-pyridin-4-yl]-4-methyl-thiazol-2-yl}-amide)



The title compound is prepared in analogy to the procedure described in Example 40 but with the following modifications. In Step 40.1, 1-[4-(2-amino-4-methyl-thiazol-5-yl)-pyridin-2-yl]-cyclobutanecarbonitrile (Step 50.1) is used and the reaction mixture is stirred for 3 h at reflux.

Title compound: ESI-MS: 425.1 $[M+H]^+$; TLC: R_f = 0.35 (DCM/MeOH, 9:1).

Step 50.1: 1-[4-(2-Amino-4-methyl-thiazol-5-yl)-pyridin-2-yl]-cyclobutanecarbonitrile

A mixture of {5-[2-(1-cyano-cyclobutyll)-pyridin-4-yl]-4-methyl-thiazol-2-yl}-carbamic acid *tert*-butyl ester (Step 50.2) (300 mg), DCM (5 mL) and TFA (1 mL) is stirred for 4 h at rt, quenched by addition of a saturated solution of $NaHCO_3$, and extracted with DCM. The organic phase is washed with a saturated solution of $NaHCO_3$, dried (Na_2SO_4), filtered and concentrated. The residue is purified by silica gel column chromatography (DCM/MeOH, 1:0 → 96:4) to afford 181 mg of the title compound as a yellow solid: ESI-MS: 271.1 $[M+H]^+$; t_R= 2.48 min (System 1); TLC: R_f = 0.45 (DCM/MeOH, 9:1).

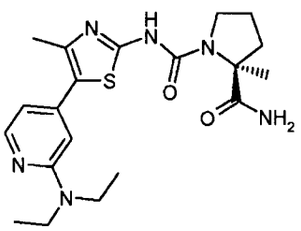
Step 50.2: {5-[2-(1-Cyano-cyclobutyl)-pyridin-4-yl]-4-methyl-thiazol-2-yl}-carbamic acid *tert*-butyl ester

The title compound is prepared in analogy to the procedure described in Step 40.3, but using 1-(4-bromo-pyridin-2-yl)-cyclobutanecarbonitrile (Step 50.3) and (4-methyl-thiazol-2-yl)-carbamic acid *tert*-butyl ester (Step 17.4). The reaction mixture is stirred for 3 h at 100°C. Title compound: ESI-MS: 371.1 $[M+H]^+$; t_R= 4.86 min (System 1); TLC: R_f = 0.66 (Hex/EtOAc, 1:1).

Step 50.3: 1-(4-Bromo-pyridin-2-yl)-cyclobutanecarbonitrile

LiHMDS (1M in toluene, 17.7 mL, 17.7 mmol, 3.1 eq) is added dropwise to a cold (-5°C) solution of 4-bromo-2-fluoro-pyridine [Marsais, F. et al, Journal of Organic Chemistry, (1992), 57, 565-573] (1 g, 5.7 mmol) and cyclobutanecarbonitrile (1.39 g, 17.1 mmol, 3 eq) in toluene (20 mL). The reaction mixture is allowed to warm to rt, stirred for 5 h, quenched by addition of a saturated solution of $NaHCO_3$ and filtered through a pad of celite. The filtrate is extracted with EtOAc. The organic phase is washed with a saturated solution of $NaHCO_3$, dried (Na_2SO_4), filtered and concentrated. The residue is purified by silica gel column chromatography (Hex/EtOAc, 1:0 → 95:5) to afford 933 mg of the title compound as a yellow oil: ESI-MS: 237.0/239.0 $[M+H]^+$; t_R= 4.27 min (System 1); TLC: R_f = 0.30 (Hex/EtOAc, 9:1).

Example 51 (S)-2-Methyl-pyrrolidine-1,2-dicarboxylic acid 2-amide 1-{[5-(2-diethylamino-pyridin-4-yl)-4-methyl-thiazol-2-yl]-amide}



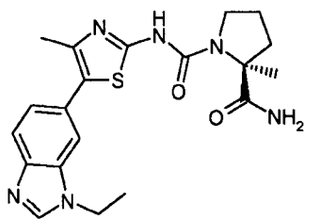
The title compound is prepared in analogy to the procedure described in Example 40 but with the following modifications. In Example 40, the reaction mixture is stirred for 18 h at rt, quenched by dilution with DCM/H_2O and extracted with DCM. In Step 40.1, the reaction mixture is stirred for 1 h at reflux. In Step 40.2, the reaction mixture is stirred for 1 h at 100°C and extracted with DCM after being quenched. In Step 40.3, diethyl-(4-iodo-pyridin-2-yl)-amine (Step 51.1) is used. The reaction mixture is stirred for 16 h at 120°C, quenched by dilution with EtOAc/H_2O, filtered through a pad of celite and extracted with EtOAc.
Title compound: ESI-MS: 417.2 $[M+H]^+$; t_R= 2.66 min (System 1); TLC: R_f = 0.30 (DCM/MeOH/NH_3^{aq}, 91.5:7.5:1).

Step 51.1: Diethyl-(4-iodo-pyridin-2-yl)-amine

A mixture of 2-fluoro-4-iodopyridine (2 g, 8.97 mmol), diethyl amine (2.77 ml, 26.9 mmol, 3 eq) and K_2CO_3 (2.48 g, 17.94 mmol, 2 eq) in DMF (20 mL) is stirred for 18 h at 100°C, allowed to cool to rt, diluted with EtOAc/H_2O and extracted with EtOAc. The organic phase

is washed with H_2O and brine, dried (Na_2SO_4), filtered and concentrated. The residue purified by silica gel column chromatography (Hex/Et_2O, 98:2) to afford 2.3 g of the title compound as a yellow oil: ESI-MS: 277.1 $[M+H]^+$; TLC: R_f = 0.52 (Hex/Et_2O, 98:2).

Example 52 (S)-2-Methyl-pyrrolidine-1,2-dicarboxylic acid 2-amide 1-{[5-(3-ethyl-3H-benzoimidazol-5-yl)-4-methyl-thiazol-2-yl]-amide}



The title compound is prepared in analogy to the procedure described in Example 40 but with the following modifications. In Example 40, the reaction mixture is stirred for 14 h at rt. In Step 40.1, the reaction mixture is stirred for 15 h at reflux. In Step 40.2, the reaction mixture is stirred for 3 h at 85°C and extracted with EtOAc after being quenched. In Step 40.3, 6-bromo-1-ethyl-1H-benzoimidazole (Step 52.1) and the reaction mixture is stirred for 14 h at 120°C.

Title compound: ESI-MS: 413.1 $[M+H]^+$; t_R= 2.23 min (System 1); TLC: R_f = 0.28 (DCM/MeOH, 9:1).

Step 52.1: 6-Bromo-1-ethyl-1H-benzoimidazole

A mixture of 4-bromo-N*2*-ethyl-benzene-1,2-diamine (Step 52.2) (2 g, 9.3 mmol) and triethylortoformate (15.5 mL, 93 mmol, 10 eq) is stirred for 1 h at 148°C, allowed to cool and concentrated. The residue purified by silica gel column chromatography (DCM/MeOH, 1:0 → 98:2) to afford 2.05 g of the title compound as a white solid: ESI-MS: 225.1 / 227.1 $[M+H]^+$; t_R= 2.31 min (System 1); TLC: R_f = 0.58 (DCM/MeOH, 9:1).

Step 52.2: 4-Bromo-N*2*-ethyl-benzene-1,2-diamine

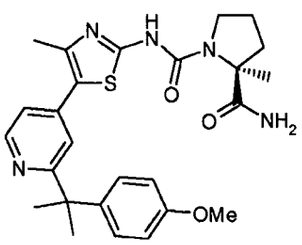
A suspension of (5-bromo-2-nitro-phenyl)-ethyl-amine (Step 52.3) (6 g, 24.48 mmol) and Raney nickel (2 g) in MeOH/THF (1:1 v/v, 600 mL) is stirred for 9 h at rt, under a hydrogen atmosphere. The reaction mixture is filtered through a pad of celite and concentrated. The

residue purified by silica gel column chromatography (Hex/EtOAc, 95:5 → 85:15) to afford 4.51 g of the title compound as a black oil: ESI-MS: 213.1 / 215.1 $[M-H]^-$; t_R= 2.53 min (System 1); TLC: R_f = 0.57 (Hex/EtOAc, 1:1).

Step 52.3: (5-Bromo-2-nitro-phenyl)-ethyl-amine

A mixture of 4-bromo-2-fluoro-nitrobenzene (6 g, 27.3 mmol), methylamine (2M in MeOH, 34.1 mL, 68.2 mmol, 2.5 eq) and EtOH (80 mL) is stirred for 15 h at 85°C, allowed to cool and concentrated. The residue purified by trituration to afford 6 g of the title compound as an yellow solid: t_R= 5.13 min (System 1).

Example 53 (S)-2-Methyl-pyrrolidine-1,2-dicarboxylic acid 2-amide 1-[(5-{2-[1-(4-methoxy-phenyl)-1-methyl-ethyl]-pyridin-4-yl}-4-methyl-thiazol-2-yl)-amide]



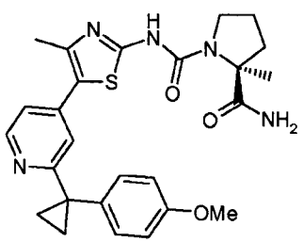
The title compound is prepared in analogy to the procedure described in Example 40 but with the following modifications. In Example 40, the reaction mixture is stirred for 24 h at rt, quenched by dilution with EtOAc/H_2O. In Step 40.1, the reaction mixture is stirred for 4 h at reflux. In Step 40.2, the reaction mixture is stirred for 2 h at 100°C. In Step 40.3, the reaction mixture is stirred for 3 h at 100°C, quenched by dilution with EtOAc/H_2O and extracted with EtOAc. In Step 40.4, 1,2-dichloroethane (4.3 mL per mmol of pyridin-4-one) is used as the solvent. The reaction mixture is stirred for 1 h at reflux and extracted with DCM after being quenched. In Step 40.5, the reaction mixture is stirred for 23 h at 80°C. In Step 40.6, the reaction mixture is stirred for 21 h at rt. In Step 40.7, 4-methoxy-3-buten-2-one in THF is added to a cold (-78°C) solution of LiHMDS in THF. After 30 min, 2-(4-methoxy-phenyl)-2-methyl-propionyl chloride (Step 53.1) in THF is added and the reaction mixture is allowed to reach rt over 16 h.

Title compound: ESI-MS: 494.1 $[M+H]^+$; t_R= 3.32 min (System 1); TLC: R_f = 0.18 (DCM/MeOH/ NH_3^{aq}, 94:5:1).

Step 53.1: 2-(4-Methoxy-phenyl)-2-methyl-propionyl chloride

The title compound is prepared in analogy to the procedure described in Step 40.8 but using 2-(4-methoxy-phenyl)-2-methyl-propionic acid and stirring the reaction mixture for 3 h at reflux.

Example 54 (S)-2-Methyl-pyrrolidine-1,2-dicarboxylic acid 2-amide 1-[(5-{2-[1-(4-methoxy-phenyl)-cyclopropyl]-pyridin-4-yl}-4-methyl-thiazol-2-yl)-amide]



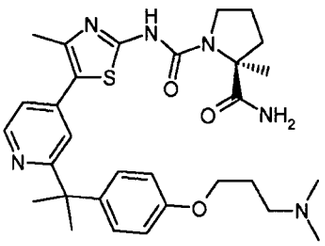
The title compound is prepared in analogy to the procedure described in Example 40 but with the following modifications. In Example 40, the reaction mixture is stirred for 21 h at rt, quenched by dilution with EtOAc/H_2O. In Step 40.1, the reaction mixture is stirred for 5 h at reflux. In Step 40.2, the reaction mixture is stirred for 3 h at 100°C. In Step 40.3, the reaction mixture is stirred for 6 h at 100°C, quenched by dilution with EtOAc/H_2O and extracted with EtOAc. In Step 40.4, 1,2-dichloroethane (4.3 mL per mmol of pyridin-4-one) is used as the solvent. The reaction mixture is stirred for 1 h at reflux, poured into a saturated solution of $NaHCO_3$ and extracted with DCM. In Step 40.5, the reaction mixture is stirred for 18 h at 80°C. In Step 40.6, the reaction mixture is stirred for 18 h at rt. In Step 40.7, 4-methoxy-3-buten-2-one in THF is added to a cold (-78°C) solution of LiHMDS in THF. After 30 min, 1-(4-methoxy-phenyl)-cyclopropanecarbonyl chloride (Step 54.1) in THF is added and the reaction mixture is allowed to reach rt over 16 h.

Title compound: ESI-MS: 492.1 $[M+H]^+$; t_R= 3.21 min (System 1); TLC: R_f = 0.24 (DCM/MeOH/ NH_3^{aq}, 94:5:1).

Step 54.1: 1-(4-Methoxy-phenyl)-cyclopropanecarbonyl chloride

The title compound is prepared in analogy to the procedure described in Step 40.8 but using 1-(4-methoxy-phenyl)-cyclopropylcarboxylic acid and stirring the reaction mixture for 3 h at reflux.

Example 55 (S)-2-Methyl-pyrrolidine-1,2-dicarboxylic acid 2-amide 1-{[5-(2-{1-[4-(3-dimethylamino-propoxy)-phenyl]-1-methyl-ethyl}-pyridin-4-yl)-4-methyl-thiazol-2-yl]-amide}



The title compound is prepared in analogy to the procedure described in Example 40 but with the following modifications. In Example 40, the reaction mixture is stirred for 18 h at rt, quenched by dilution with EtOAc/H_2O. In Step 40.1, the reaction mixture is stirred for 4.5 h at reflux. In Step 40.2, the reaction mixture is stirred for 7 h at 100°C. In Step 40.3, (3-{4-[1-(4-bromo-pyridin-2-yl)-1-methyl-ethyl]-phenoxy}-propyl)-dimethyl-amine (Step 55.1) is used. The reaction mixture is stirred for 2 h at 120°C, quenched by dilution with EtOAc/H_2O and extracted with EtOAc.

Title compound: ESI-MS: 565.1 $[M+H]^+$; t_R= 2.55 min (System 1); TLC: R_f = 0.08 (DCM/MeOH/ NH_3^{aq}, 94:5:1).

Step 55.1: (3-{4-[1-(4-Bromo-pyridin-2-yl)-1-methyl-ethyl]-phenoxy}-propyl)-dimethyl-amine

Sodium hydroxyde (pellets are finely grinded, 0.488 g, 12.2 mmol, 5 eq) is added to a solution of 4-[1-(4-bromo-pyridin-2-yl)-1-methyl-ethyl]-phenol (Step 55.2) (0.714 g, 2.44 mmol) in DMF (5 mL). The mixture is stirred for 20 min at rt. 3-Dimethylamino-1-propylchloride hydrochloride (0.611 g, 3.87 mmol, 1.6 eq) is added. The reaction mixture is heated to 90°C, stirred for 10 h, allowed to cool, diluted with EtOAc/H_2O and extracted with EtOAc. The organic phase is washed with H_2O and brine, dried (Na_2SO_4), filtered and concentrated. The residue purified by silica gel column chromatography (DCM/MeOH/ NH_3^{aq}, 94:5:1) to afford 0.398 g of the title compound as an impure brown oil which is used without further purification: ESI-MS: 377.1 / 379.0 $[M+H]^+$; TLC: R_f = 0.22 (DCM/MeOH/ NH_3^{aq}, 94:5:1).

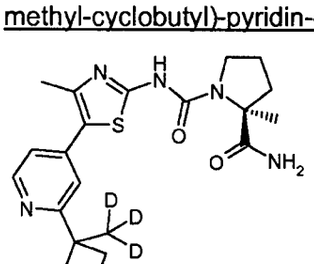
Step 55.2: 4-[1-(4-Bromo-pyridin-2-yl)-1-methyl-ethyl]-phenol

BBr_3 (1M in DCM, 23 mmol, 8 eq) is added dropwise to a cold (0°C) solution of 4-bromo-2-[1-(4-methoxy-phenyl)-1-methyl-ethyl]-pyridine (Step 55.3) (0.878 g, 2.87 mmol) in DCM (42 mL), under an argon atmosphere. The reaction mixture is stirred for 1 h at 0°C, allowed to warm to rt, stitrred for 18 h, cooled to 0°C and quenched by addition of anhydrous MeOH. The mixture is concentrated, diluted with a 6M aqueous solution of HCl, stirred for 1 h, neutralized to pH 7 and extracted with DCM. The organic phase is dried (Na_2SO_4), filtered and concentrated. The residue is used without purification.

Step 55.3: 4-Bromo-2-[1-(4-methoxy-phenyl)-1-methyl-ethyl]-pyridine

The title compound is prepared in analogy to the procedure described in Steps 40.4 to 40.7 but with the following modifications. In Step 40.4, 1,2-dichloroethane (4.3 mL per mmol of pyridin-4-one) is used as the solvent. The reaction mixture is stirred for 1 h at reflux, poured into a saturated aqueous solution of $NaHCO_3$ and extracted with DCM. In Step 40.5, the reaction mixture is stirred for 23 h at 80°C. In Step 40.6, the reaction mixture is stirred for 21 h at rt. In Step 40.7, 4-methoxy-3-buten-2-one in THF is added to a cold (-78°C) solution of LiHMDS in THF. After 30 min, 2-(4-methoxy-phenyl)-2-methyl-propionyl chloride (Step 53.1) in THF is added and the reaction mixture is allowed to reach rt over 16 h.
Title compound: ESI-MS: 306.0 / 308.0 $[M+H]^+$; t_R= 3.94 min (System 1); TLC: R_f = 0.55 (Hex/EtOAc, 7:3).

Example 56 (S)-2-Methyl-pyrrolidine-1,2-dicarboxylic acid 2-amide 1-({4-methyl-5-[2-(1-d_3-methyl-cyclobutyl)-pyridin-4-yl]-thiazol-2-yl}-amide)



The title compound is prepared in analogy to the procedure described in Example 40 but with the following modifications. In Example 40, the reaction mixture is stirred for 18 h at rt, quenched by dilution with DCM/H_2O, and extracted with DCM. In Step 40.1, the reaction mixture is stirred for 1 h at reflux. In Step 40.2, the reaction mixture is stirred for 1 h at 100°C. In Step 40.3, the palladium catalyst is added to the heated mixture of the remaining

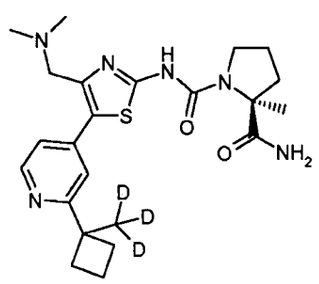
reagents and the resulting mixture is stirred for 1 h at 120°C, diluted with EtOAc/H_2O and extracted with EtOAc. After drying and concentration of the organic phase, the residue is purified by silica gel column chromatography (Hex/EtOAc, 1:4). In Step 40.4, the reaction mixture is stirred for 30 min at 120°C In Step 40.5, the reaction mixture is stirred for 3 h at 80°C. In Step 40.7, In Step 40.7, 4-methoxy-3-buten-2-one in THF is added to a cold (-78°C) solution of LiHMDS in THF. After 30 min, 1-d_3-methyl-cyclobutane chloride (Step 56.1) in THF is added and the reaction mixture is allowed to reach rt over 16 h.

Title compound: ESI-MS: 417.2 $[M+H]^+$; t_R= 2.72 min (System 1); TLC: R_f = 0.21 (DCM/MeOH/NH_3^{aq}, 91.5:7.5:1).

Step 56.1: 1- d_3-Methyl-cyclobutanecarbonyl chloride

The title compound is prepared in analogy to the procedure described in Step 40.8 but using 1-d_3-methyl-cyclobutanecarboxylic acid which is prepared according to a described procedure [Cowling, S. J.; Goodby, J. W., Chemical Communications, (2006), (39), 4107-4109] but using d_3-methyl-iodide.

Example 57 (S)-2-Methyl-pyrrolidine-1,2-dicarboxylic acid 2-amide 1-({4-dimethylaminomethyl-5-[2-(1-d_3-methyl-cyclobutyl)-pyridin-4-yl]-thiazol-2-yl}-amide)



The title compound is prepared in analogy to the procedure described in Example 40 but with the following modifications. In Example 40, the reaction mixture is stirred for 18 h at rt, quenched by dilution with DCM/H_2O and extracted with DCM. In Step 40.1, the reaction mixture is stirred for 2 h at reflux. In Step 40.2, N-{4-dimethylaminomethyl-5-[2-(1-d_3-methyl-cyclobutyl)-pyridin-4-yl]-thiazol-2-yl}-acetamide (Step 57.1) is used. The reaction mixture is stirred for 1 h at 100°C.

Title compound: ESI-MS: 460.1 $[M+H]^+$; TLC: R_f = 0.15 (DCM/MeOH/NH_3^{aq}, 89:10:1).

Step 57.1: N-{4-Dimethylaminomethyl-5-[2-(1-d_3-methyl-cyclobutyl)-pyridin-4-yl]-thiazol-2-yl}-acetamide

A mixture of N-{4-bromomethyl-5-[2-(1-d_3-methyl-cyclobutyl)-pyridin-4-yl]-thiazol-2-yl}-acetamide (Step 57.2) (150 mg, 0.391 mmol), dimethylamine hydrochloride (38.3 mg, 0.470 mmol, 1.2 eq) and cesium carbonate (293 mg, 0.900 mmol, 2.3 eq) in DMF (2 mL) is stirred for 2 h at rt, diluted with EtOAc/H_2O, and extracted with EtOAc. The organic phase is washed with H_2O and brine, dried (Na_2SO_4), filtered and concentrated. The residue purified by trituration in Et_2O to afford 89 mg of the title compound as a white solid: ESI-MS: 348.2 $[M+H]^+$.

Step 57.2: N-{4-Bromomethyl-5-[2-(1-d_3-methyl-cyclobutyl)-pyridin-4-yl]-thiazol-2-yl}-acetamide

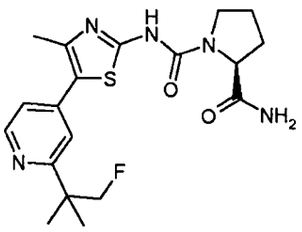
NBS (554 mg, 3.06 mmol, 1.1 eq) is added to a solution of N-{4-methyl-5-[2-(1-d_3-methyl-cyclobutyl)-pyridin-4-yl]-thiazol-2-yl}-acetamide (Step 57.3) (846 mg, 2.78 mmol) in CCl_4 (20 mL) and $CHCl_3$ (16 mL). The reaction mixture is stirred for 1 h at rt, washed with H_2O and brine, dried (Na_2SO_4), filtered and concentrated. The residue purified by silica gel column chromatography (Hex/EtOAc, 1:4) to afford 572 mg of the title compound as a pale yellow solid: ESI-MS: 383.0 / 385.0 $[M+H]^+$; t_R= 3.12 min (System 1); TLC: R_f = 0.45 (Hex/EtOAc, 1:4).

Step 57.3: N-{4-Methyl-5-[2-(1-d_3-methyl-cyclobutyl)-pyridin-4-yl]-thiazol-2-yl}-acetamide

The title compound is prepared in analogy to the procedure described in Steps 40.3 to 40.7 but with the following modifications. In Step 40.3, the reaction mixture is stirred for 1 h at 120°C and quenched by dilution with EtOAc/H_2O. In Step 40.5, the reaction mixture is stirred for 3 h at 80°C and trituration in MeOH is not performed. In Step 40.7, 4-methoxy-3-buten-2-one in THF is added to a cold (-78°C) solution of LiHMDS in THF. After 30 min, 1-d_3-methyl-cyclobutane chloride (Step 56.1) in THF is added and the reaction mixture is allowed to reach rt over 16 h.

Title compound: ESI-MS: 305.2 $[M+H]^+$; TLC: R_f = 0.24 (Hex/EtOAc, 1:4).

Example 58 (S)-Pyrrolidine-1,2-dicarboxylic acid 2-amide 1-({5-[2-(2-fluoro-1,1-dimethyl-ethyl)-pyridin-4-yl]-4-methyl-thiazol-2-yl}-amide)



The title compound is prepared in analogy to the procedure described in Example 40 but with the following modifications. In Step 40.2, the reaction mixture is stirred for 1 h at 100°C and extracted with EtOAc after being quenched. In Step 40.3, the reaction mixture is stirred for 4 h at 120°C. In Step 40.4, the reaction mixture is stirred for 30 min at 85°C and extracted with EtOAc after being quenched. In Step 40.5, the reaction mixture is stirred for 1 h at 70°C. In Step 40.6, the crude product is not purified. In Step 40.7, 3-fluoro-2,2-dimethyl-propionyl chloride (Step 58.1) is used.

Title compound: ESI-MS: 420.1 $[M+H]^+$; t_R= 2.50 min (System 1); TLC: R_f = 0.31 (DCM/MeOH, 9:1).

Step 58.1: 3-Fluoro-2,2-dimethyl-propionyl chloride

The title compound is prepared in analogy to the procedure described in Step 44.1 but using 3-fluoro-2,2-dimethyl-propionic acid (Step 58.2).

Step 58.2: 3-Fluoro-2,2-dimethyl-propionic acid

A solution of 6.9 g (38.6 mmol) 3-fluoro-2,2-dimethyl-propionic acid methyl ester in 30 mL of methanol is treated with 38.6 mL (77 mmol) 2N NaOH and the mixture heated to reflux for 3 hours. The mixture is cooled to RT and the solvent evaporated. The residue is partitioned between water and DCM. The aqueous phase is acidified by the addition of 50 mL of 2N HCl and extracted with ethyl acetate. The organic phase is washed with brine, dried with sodium sulfate and evaporated. The colorless residue is stirred with hexanes, insoluble material is removed by filtration and the filtrate is evaporated to give the title compound as a colorless solid. ESI-MS: 119.0 $[M-H]^-$.

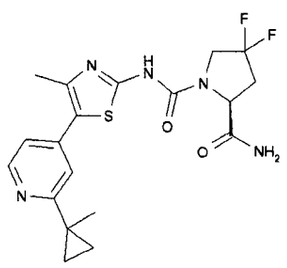
Step 58.3: 3-Fluoro-2,2-dimethyl-propionic acid methyl ester

27 mL of a 1 M solution of tetrabutylammonium fluoride in THF are added slowly and under ice cooling to a solution of 7.25 g (27.4 mmol) 2,2-dimethyl-3-trifluoromethanesulfonyloxy-propionic acid methyl ester in 150 mL of THF. The resulting solution is stirred 6 h at 0 °C and then 10 h at RT. The solvent is evaporated carefully and the residue partitioned between DCM and brine. The organic phase is washed with brine, dried with sodium sulfate and evaporated carefully. The brown oil is distilled in a Kugelrohr-oven (oven temperature 120 to 150 °C) to give the title compound as a colorless liquid.

Step 58.4: 2,2-Dimethyl-3-trifluoromethanesulfonyloxy-propionic acid methyl ester

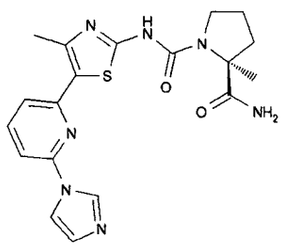
To a solution of 3.64 g (27.5 mmol) 3-hydroxy-2,2-dimethyl-propionic acid methyl ester and (4.82 mL, 41.3 mmol) 2,6-lutidine in 50 mL dry DCM is slowly added trifluoro-methanesulfonic acid anhydride (5.12 mL, 30.3 mmol) at -70 °C and under nitrogen. The yellow solution is stirred 5 min. at -70 °C then the cooling bath is removed and the mixture stirred 3 h at RT. Color change from yellow to orange to brown. DCM (50 mL) is added and the solution is washed twice with 2 N HCl, dried with sodium sulfate and evaporated to dryness. The brown residue is dried under vacuum and the title compound used without further purification. TLC: R_f = 0.72 (EtOAc/hexanes 1:2).

Example 59 (S)-4,4-Difluoro-pyrrolidine-1,2-dicarboxylic acid 2-amide 1-({4-methyl-5-[2-(1-methyl-cyclopropyl)-pyridin-4-yl]-thiazol-2-yl}-amide)



The title compound is prepared in analogy to the procedure described in Example 40 but using (S)-4,4-Difluoro-pyrrolidine-2-carboxylic acid amide. Title compound: yellow powder; ESI-MS: 422.0 $[M+H]^+$; t_R= 4.26 min (System 2); TLC: R_f = 0.26 (EtOAc).

Example 60 (S)-2-Methyl-pyrrolidine-1,2-dicarboxylic acid 2-amide 1-{[5-(6-imidazol-1-yl-pyridin-2-yl)-4-methyl-thiazol-2-yl]-amide}



A mixture of imidazole-1-carboxylic acid [5-(6-imidazol-1-yl-pyridin-2-yl)-4-methyl-thiazol-2-yl]-amide (28 mg), (*S*)-2-methyl-pyrrolidine-2-carboxylic acid amide (11 mg) and triethylamine (0.027 ml) in DMF (1 ml) is allowed to stand at room temperature for 18 hours. The reaction mixture is evaporated and then purification by recrystallisation from aqueous methanol gives the title compound as a white solid. Hplc/MS (Method B) RT 2.09 minutes, M+H 411.9 and M-H 409.9.

Step 60.1: Imidazole-1-carboxylic acid [5-(6-imidazol-1-yl-pyridin-2-yl)-4-methyl-thiazol-2-yl]-amide

Carbonyl diimidazole (17 mg) is added to a solution of 5-(6-imidazol-1-yl-pyridin-2-yl)-4-methyl-thiazol-2-ylamine (26 mg) in DMF (1 ml) and stirred at room temperature for 18 hours. The reaction mixture is then filtered to give the title compound as a white solid.

Step 60.2: 5-(6-Imidazol-1-yl-pyridin-2-yl)-4-methyl-thiazol-2-ylamine

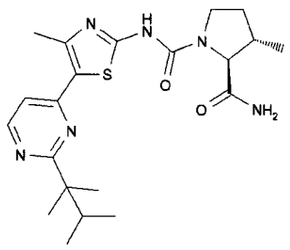
Concentrated hydrochloric acid (0.3 ml) is added to N-[5-(6-imidazol-1-yl-pyridin-2-yl)-4-methyl-thiazol-2-yl]-acetamide (30 mg) in ethanol (2 ml) and heated at reflux for 3 hours and then stood for 18 hours at room temperature. The reaction mixture is evaporated and partitioned between aqueous sodium bicarbonate solution and 10% methanol in dichloromethane, extracting a further 4X with 10% methanol in dichloromethane. Evaporation of the combined organic layers gives the title compound which is used in Step. 60.1 without further purification.

Step 60.3: N-[5-(6-Imidazol-1-yl-pyridin-2-yl)-4-methyl-thiazol-2-yl]-acetamide

Argon is bubbled through a mixture of 5-iodo-2-acetylamino-4-methylthiazole (312 mg), 6-imidazol-1-yl)pyridine-2-boronic acid (600 mg), 1,1'-bis(diphenylphosphino)ferrocenedichloro

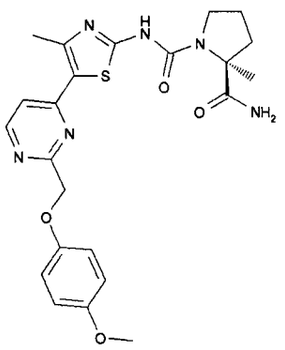
palladium (II) dichloromethane (45 mg), sodium carbonate (594 mg), water (3.1 ml) and dimethoxyethane (3.1 ml) at room temperature for 5 minutes prior to heating for 45 minutes at 85 °C in a Biotage Initiator™ microwave apparatus. The reaction mixture is evaporated and partitioned between aqueous sodium bicarbonate solution and 10% methanol in dichloromethane, extracting a further 2X with 10% methanol in dichloromethane. The combined organic layers are evaporated, purified by preparative reversed phase chromatography and the fractions containing the 12.8 minute component combined and evaporated. Partitioning between aqueous sodium bicarbonate solution and 10% methanol in dichloromethane, extracting a further 2X with 10% methanol in dichloromethane is followed by normal phase chromatography, eluent: 4:1 ethyl acetate : methanol, which gives the title compound as a white solid. Hplc/MS (Method A) RT 1.39 minutes, M+H 300.

Example 61 (2*S*,3*S*)-3-Methyl-pyrrolidine-1,2-dicarboxylic acid 2-amide 1-({4-methyl-5-[2-(1,1,2-trimethyl-propyl)-pyrimidin-4-yl]-thiazol-2-yl}-amide)



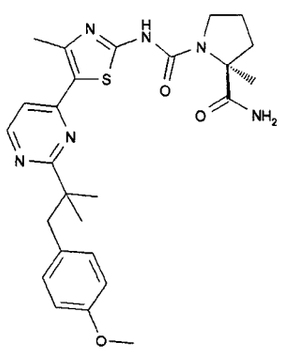
A mixture of imidazole-1-carboxylic acid {4-methyl-5-[2-(1,1,2-trimethyl-propyl)-pyrimidin-4-yl]-thiazol-2-yl}-amide (30 mg), (2*S*,3*S*)-3-methyl-pyrrolidine-2-carboxylic acid amide (11 mg) and triethylamine (0.014 ml) in DMF (0.08 ml) is swirled at 40 °C for 18 hours. The reaction mixture is evaporated and then purified by reversed phase chromatography (Method B), the fractions passed through a Varian Bond Elut® SCX 300 mg SPE cartridge followed by elution with 7 M ammonia in methanol. Evaporation of the methanolic ammonia washings gives the title compound as a yellow solid. MS (Method D) M+H 431 and M-H 429.

Example 62 (*S*)-2-Methyl-pyrrolidine-1,2-dicarboxylic acid 2-amide 1-({5-[2-(4-methoxy-phenoxymethyl)-pyrimidin-4-yl]-4-methyl-thiazol-2-yl}-amide)



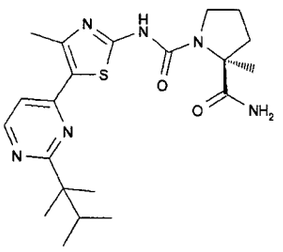
A mixture of imidazole-1-carboxylic acid {5-[2-(4-methoxy-phenoxymethyl)-pyrimidin-4-yl]-4-methyl-thiazol-2-yl}-amide (30 mg), (2*S*)-2-methyl-pyrrolidine-2-carboxylic acid amide (10 mg) and triethylamine (0.012 ml) in DMF (0.07 ml) is swirled at 40 °C for 18 hours. The reaction mixture is evaporated and then purified by reversed phase chromatography (Method B), the fractions passed through a Varian Bond Elut® SCX 300 mg SPE cartridge followed by elution with 7 M ammonia in methanol. Evaporation of the methanolic ammonia washings gives the title compound as a beige solid. MS (Method D) M+H 483 and M-H 481.

Example 63 (*S*)-2-Methyl-pyrrolidine-1,2-dicarboxylic acid 2-amide 1-[(5-{2-[2-(4-methoxy-phenyl)-1,1-dimethyl-ethyl]-pyrimidin-4-yl}-4-methyl-thiazol-2-yl)-amide]



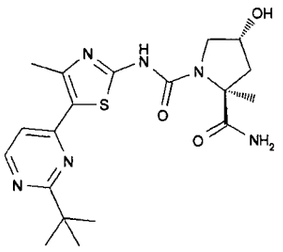
A mixture of imidazole-1-carboxylic acid (5-{2-[2-(4-methoxy-phenyl)-1,1-dimethyl-ethyl]-pyrimidin-4-yl}-4-methyl-thiazol-2-yl)-amide (30 mg), (2*S*)-2-methyl-pyrrolidine-2-carboxylic acid amide (9.4 mg) and triethylamine (0.011 ml) in DMF (0.07 ml) is swirled at 40 °C for 18 hours. The reaction mixture is evaporated and then purified by reversed phase chromatography (Method B), the fractions passed through a Varian Bond Elut® SCX 300 mg SPE cartridge followed by elution with 7 M ammonia in methanol. Evaporation of the methanolic ammonia washings gives the title compound as a beige solid. MS (Method D) M+H 509 and M-H 507.

Example 64 (2*S*)-2-Methyl-pyrrolidine-1,2-dicarboxylic acid 2-amide 1-({4-methyl-5-[2-(1,1,2-trimethyl-propyl)-pyrimidin-4-yl]-thiazol-2-yl}-amide)



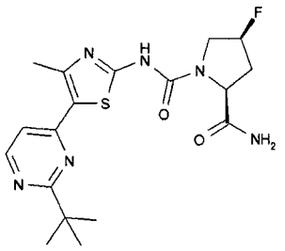
A mixture of imidazole-1-carboxylic acid {4-methyl-5-[2-(1,1,2-trimethyl-propyl)-pyrimidin-4-yl]-thiazol-2-yl}-amide (30 mg), (2*S*)-2 -methyl-pyrrolidine-2-carboxylic acid amide (11 mg) and triethylamine (0.014 ml) in DMF (0.08 ml) is swirled at 40 °C for 18 hours. The reaction mixture is evaporated and then purified by reversed phase chromatography (Method B), the fractions passed through a Varian Bond Elut® SCX 300 mg SPE cartridge followed by elution with 7 M ammonia in methanol. Evaporation of the methanolic ammonia washings gives the title compound as a beige solid. MS (Method D) M+H 431 and M-H 429.

Example 65 (2S,4R)-4-Hydroxy-2-methyl-pyrrolidine-1,2-dicarboxylic acid 2-amide 1-{[5-(2-tert-butyl-pyrimidin-4-yl)-4-methyl-thiazol-2-yl]-amide}



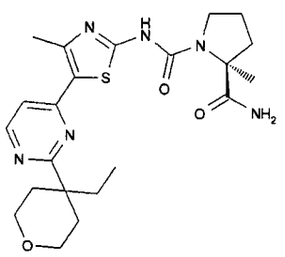
A mixture of imidazole-1-carboxylic acid {4-methyl-5-[2-tert-butyl-pyrimidin-4-yl]-thiazol-2-yl}-amide (153 mg), (2*S*,4*R*)-4-hydroxy-2 -methyl-pyrrolidine-2-carboxylic acid amide (71 mg) and triethylamine (0.156 ml) in DMF (2 ml) is stood at room temperature for 18 hours. The reaction mixture is evaporated and then purified by normal phase chromatography eluting with a gradient from ethyl acetate to 10% ethanol in ethyl acetate and the title compound is obtained as a white solid after a further crystalisation step from aqueous methanol. Hplc/MS (Method C) RT 1.13 minutes, M+H 418.9 and M-H 417.1.

Example 66 (2*S*,4*S*)-4-Fluoro-pyrrolidine-1,2-dicarboxylic acid 2-amide 1-{[5-(2-tert-butyl-pyrimidin-4-yl)-4-methyl-thiazol-2-yl]-amide})



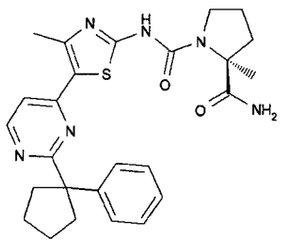
A mixture of imidazole-1-carboxylic acid {4-methyl-5-[2-tert-butyl-pyrimidin-4-yl]-thiazol-2-yl}-amide (34 mg), (2*S*,4*S*)-4-fluoro-2 -methyl-pyrrolidine-2-carboxylic acid amide (14 mg) and triethylamine (0.035 ml) in DMF (1 ml) is stood at room temperature for 18 hours. The reaction mixture is evaporated and crystalisation from aqueous methanol gives the title compound as a yellow / white solid. Hplc/MS (Method C) RT 1.21 minutes, M+H 406.9 and M-H 404.9.

Example 67 (S)-2-Methyl-pyrrolidine-1,2-dicarboxylic acid 2-amide 1-({5-[2-(4-ethyl-tetrahydro-pyran-4-yl)-pyrimidin-4-yl]-4-methyl-thiazol-2-yl}-amide)



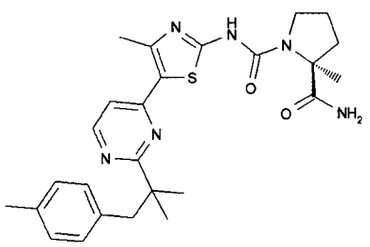
A mixture of imidazole-1-carboxylic acid {5-[2-(4-ethyl-tetrahydro-pyran-4-yl)-pyrimidin-4-yl]-4-methyl-thiazol-2-yl}-amide (50 mg), (2*S*)-2-methyl-pyrrolidine-2-carboxylic acid amide (18 mg) and triethylamine (0.021 ml) in DMF (0.13 ml) is swirled at 40 °C for 18 hours. The reaction mixture is evaporated and then purified by reversed phase chromatography (Method B), the fractions passed through a Varian Bond Elut® SCX 300 mg SPE cartridge followed by elution with 7 M ammonia in methanol. Evaporation of the methanolic ammonia washings gives the title compound as a beige solid. MS (Method D) M+H 459 and M-H 457.

Example 68 (S)-2-Methyl-pyrrolidine-1,2-dicarboxylic acid 2-amide 1-({4-methyl-5-[2-(1-phenyl-cyclopentyl)-pyrimidin-4-yl]-thiazol-2-yl}-amide)



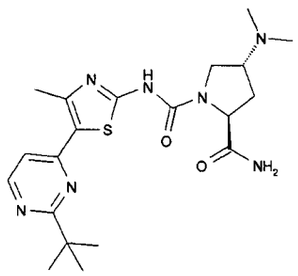
A mixture of imidazole-1-carboxylic acid {4-methyl-5-[2-(1-phenyl-cyclopentyl)-pyrimidin-4-yl]-thiazol-2-yl}-amide (60 mg), (2*S*)-2-methyl-pyrrolidine-2-carboxylic acid amide (13 mg) and triethylamine (0.015 ml) in DMF (0.13 ml) is swirled at 40 °C for 18 hours. The reaction mixture is evaporated and then purified by reversed phase chromatography (Method B), the fractions passed through a Varian Bond Elut® SCX 300 mg SPE cartridge followed by elution with 7 M ammonia in methanol. Evaporation of the methanolic ammonia washings gives the title compound as a solid. MS (Method D) M+H 491 and M-H 489.

Example 69 (S)-2-Methyl-pyrrolidine-1,2-dicarboxylic acid 2-amide 1-({5-[2-(1,1-dimethyl-2-p-tolyl-ethyl)-pyrimidin-4-yl]-4-methyl-thiazol-2-yl}-amide)



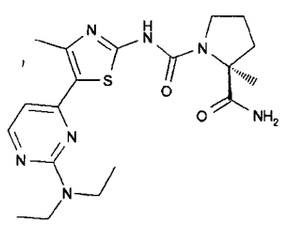
A mixture of imidazole-1-carboxylic acid {5-[2-(1,1-dimethyl-2-p-tolyl-ethyl)-pyrimidin-4-yl]-4-methyl-thiazol-2-yl}-amide (40 mg), (2*S*)-2-methyl-pyrrolidine-2-carboxylic acid amide (13 mg) and triethylamine (0.015 ml) in DMF (0.09ml) is swirled at 40 °C for 4 hours. The reaction mixture is evaporated and then purified by reversed phase chromatography (Method B), the fractions passed through a Varian Bond Elut® SCX 300 mg SPE cartridge followed by elution with 7 M ammonia in methanol. Evaporation of the methanolic ammonia washings gives the title compound as a solid. MS (Method D) M+H 493 and M-H 491.

Example 70 (2S,4R)-4-Dimethylamino-pyrrolidine-1,2-dicarboxylic acid 2-amide 1-{[5-(2-tert-butyl-pyrimidin-4-yl)-4-methyl-thiazol-2-yl]-amide}



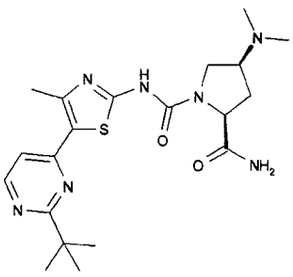
A mixture of imidazole-1-carboxylic acid {4-methyl-5-[2-tert-butyl-pyrimidin-4-yl]-thiazol-2-yl}-amide (50 mg), (2S,4R)-4-dimethylamino-pyrrolidine-2-carboxylic acid amide (25 mg) and triethylamine (0.051 ml) in DMF (1 ml) is stood at room temperature for 18 hours. The reaction mixture is evaporated and crystalisation from aqueous methanol gives the title compound as a yellow / white solid. Hplc/MS (Method C) RT 0.90 minutes, M+H 432.1 and M-H 430.3.

Example 71 (S)-2-Methyl-pyrrolidine-1,2-dicarboxylic acid 2-amide 1-{[5-(2-diethylamino-pyrimidin-4-yl)-4-methyl-thiazol-2-yl]-amide}



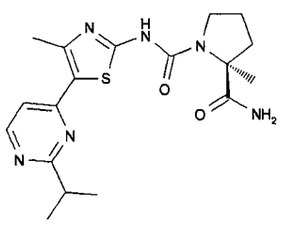
A mixture of imidazole-1-carboxylic acid [5-(2-diethylamino-pyrimidin-4-yl)-4-methyl-thiazol-2-yl]-amide (40 mg), (2S,4R)-4-dimethylamino-pyrrolidine-2-carboxylic acid amide (16 mg) and triethylamine (0.019 ml) in DMF (0.11 ml) is stirred at 40 °C for 2 hours. The reaction mixture is evaporated and then purified by reversed phase chromatography (Method B), the fractions passed through a Varian Bond Elut® SCX 300 mg SPE cartridge followed by elution with 7 M ammonia in methanol. Evaporation of the methanolic ammonia washings gives the title compound as a yellow solid. MS (Method D) M+H 418 and M-H 416.

Example 72 (2S,4S)-4-Dimethylamino-pyrrolidine-1,2-dicarboxylic acid 2-amide 1-{[5-(2-tert-butyl-pyrimidin-4-yl)-4-methyl-thiazol-2-yl]-amide}



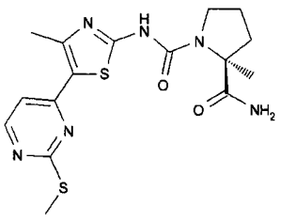
A mixture of imidazole-1-carboxylic acid {4-methyl-5-[2-tert-butyl-pyrimidin-4-yl]-thiazol-2-yl}-amide (50 mg), (2S,4S)-4-dimethylamino-pyrrolidine-2-carboxylic acid amide (25 mg) and triethylamine (0.051 ml) in DMF (1 ml) is stood at room temperature for 18 hours. The reaction mixture is evaporated and then purified by reversed phase chromatography (Method B), the fractions passed through a Varian Bond Elut® SCX 300 mg SPE cartridge followed by elution with 7 M ammonia in methanol. Evaporation of the methanolic ammonia washings gives the title compound as a yellow / white solid.Hplc/MS (Method C) RT 0.93 minutes, M+H 432.1 and M-H 430.2.

Example 73 (S)-2-Methyl-pyrrolidine-1,2-dicarboxylic acid 2-amide 1-{[5-(2-isopropyl-pyrimidin-4-yl)-4-methyl-thiazol-2-yl]-amide}



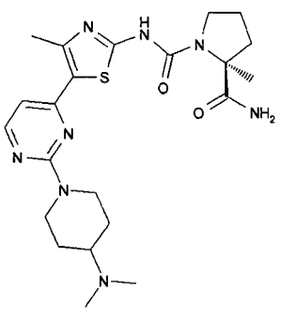
A mixture of imidazole-1-carboxylic acid {4-methyl-5-[2-isopropyl-pyrimidin-4-yl]-thiazol-2-yl}-amide (40 mg), (2*S*)-2-methyl-pyrrolidine-2-carboxylic acid amide (17 mg) and triethylamine (0.015 ml) in DMF (0.12 ml) is swirled at 40 °C for 18 hours. The reaction mixture is evaporated and then purified by reversed phase chromatography (Method B), the fractions passed through a Varian Bond Elut® SCX 300 mg SPE cartridge followed by elution with 7 M ammonia in methanol. Evaporation of the methanolic ammonia washings gives the title compound as a yellow solid. MS (Method D) M+H 389 and M-H 387.

Example 74 (S)-2-Methyl-pyrrolidine-1,2-dicarboxylic acid 2-amide 1-{[4-methyl-5-(2-methylsulphanyl-pyrimidin-4-yl)-thiazol-2-yl]-amide}



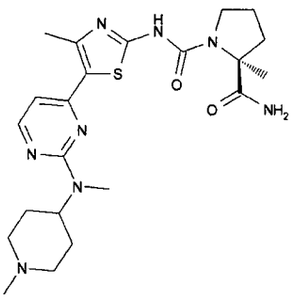
A mixture of imidazole-1-carboxylic acid {4-methyl-5-[2-methylsulphanyl -pyrimidin-4-yl]-thiazol-2-yl}-amide (1.41 g), (2*S*)-2-methyl-pyrrolidine-2-carboxylic acid amide (0.59 g) and triethylamine (0.71 ml) in DMF (4.2 ml) is swirled at 40 °C for 3 hours. The reaction mixture is evaporated and then partitioned between water and 5% methanol in dichloromethane, the organic layers are dried over sodium sulphate and evaporated to give the title compound as an orange solid which is used without further purification. MS (Method D) M+H 393 and M-H 391.

Example 75 (S)-2-Methyl-pyrrolidine-1,2-dicarboxylic acid 2-amide 1-({5-[2-(4-dimethylamino-piperidin-1-yl)-pyrimidin-4-yl]-4-methyl-thiazol-2-yl}-amide)



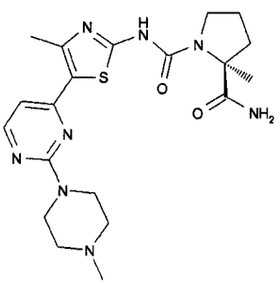
A mixture of (S)-2-methyl-pyrrolidine-1,2-dicarboxylic acid 2-amide 1-{[5-(2-methanesulphinyl-pyrimidin-4-yl)-4-methyl-thiazol-2-yl]-amide} (50 mg), 4-(dimethylamino)-piperidine (78 mg) and 1,4-dioxane are heated at 80° C for 5 hours. The cooled reaction mixture is then purified by reversed phase chromatography (Method B), the fractions passed through a Varian Bond Elut® SCX 300 mg SPE cartridge followed by elution with 7 M ammonia in methanol. Evaporation of the methanolic ammonia washings gives the title compound. MS (Method D) M+H 473 and M-H 471.

Example 76 (S)-2-Methyl-pyrrolidine-1,2-dicarboxylic acid 2-amide 1-[(4-methyl-5-{2-[methyl-(1-methyl-piperidin-4-yl)-amino]-pyrimidin-4-yl}-thiazol-2-yl)-amide]



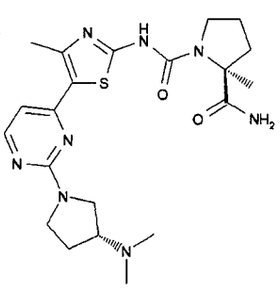
The tile compound is prepared in an analogous manner to Example 75 except 1-methyl-4-(methylamino)-piperidine is used in place of 4-(dimethylamino)-piperidine. The title compound is obtained as a solid. MS (Method D) M+H 473.

Example 77 (S)-2-Methyl-pyrrolidine-1,2-dicarboxylic acid 2-amide 1-({4-methyl-5-[2-(4-methyl-piperazin-1-yl)-pyrimidin-4-yl]-thiazol-2-yl}-amide)



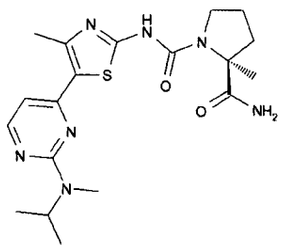
The tile compound is prepared in an analogous manner to Example 75 except N-methylpiperazine is used in place of 4-(dimethylamino)-piperidine. The title compound is obtained as a solid. MS (Method D) M+H 445 and M-H 443.

Example 78 (S)-2-Methyl-pyrrolidine-1,2-dicarboxylic acid 2-amide 1-({5-[2-((R)-3-dimethylamino-pyrrolidin-1-yl)-pyrimidin-4-yl]-4-methyl-thiazol-2-yl}-amide)



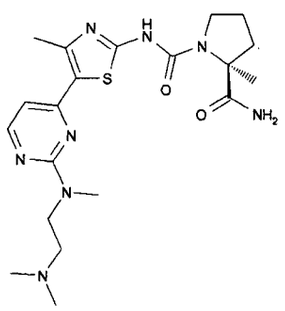
The tile compound is prepared in an analogous manner to Example 75 except (R)-(+)-3-(dimethylamino)-pyrrolidine is used in place of 4-(dimethylamino)-piperidine. The title compound is obtained as a solid. MS (Method D) M+H 459 and M-H 457.

Example 79 (S)-2-Methyl-pyrrolidine-1,2-dicarboxylic acid 2-amide 1-({5-[2-(isopropyl-methyl-amino)-pyrimidin-4-yl]-4-methyl-thiazol-2-yl}-amide)



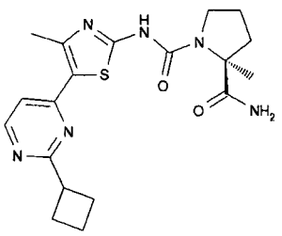
The tile compound is prepared in an analogous manner to Example 75 except (R)-(+)-3-(dimethylamino)-pyrrolidine is used in place of 4-(dimethylamino)-piperidine. The title compound is obtained as a yellow solid. MS (Method D) M+H 418 and M-H 416.

Example 80 (S)-2-Methyl-pyrrolidine-1,2-dicarboxylic acid 2-amide 1-[(5-{2-[(2-dimethylamino-ethyl)-methyl-amino]-pyrimidin-4-yl}-4-methyl-thiazol-2-yl)-amide]



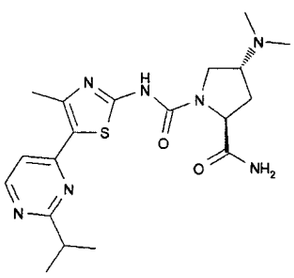
The tile compound is prepared in an analogous manner to Example 75 except (R)-(+)-3-(dimethylamino)-pyrrolidine is used in place of 4-(dimethylamino)-piperidine. The title compound is obtained as a yellow solid. MS (Method D) M+H 447.

Example 81 (S)-2-Methyl-pyrrolidine-1,2-dicarboxylic acid 2-amide 1-{[5-(2-cyclobutyl-pyrimidin-4-yl)-4-methyl-thiazol-2-yl]-amide}



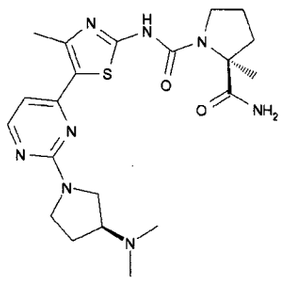
A mixture of imidazole-1-carboxylic acid {4-methyl-5-[2-cyclobutyl-pyrimidin-4-yl]-thiazol-2-yl}-amide (42 mg), (2*S*)-2-methyl-pyrrolidine-2-carboxylic acid amide (17 mg) and triethylamine (0.020 ml) in DMF (0.12 ml) is swirled at 40 °C for 18 hours. The reaction mixture is evaporated and then purified by reversed phase chromatography (Method B), the fractions passed through a Varian Bond Elut® SCX 300 mg SPE cartridge followed by elution with 7 M ammonia in methanol. Evaporation of the methanolic ammonia washings gives the title compound as a yellow solid. MS (Method D) M+H 401 and M-H 399.

Example 82 (2S,4R)-4-Dimethylamino-pyrrolidine-1,2-dicarboxylic acid 2-amide 1-{[5-(2-isopropyl-pyrimidin-4-yl)-4-methyl-thiazol-2-yl]-amide}



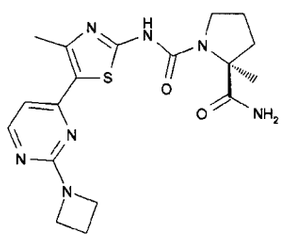
A mixture of imidazole-1-carboxylic acid {4-methyl-5-[2-isopropyl-pyrimidin-4-yl]-thiazol-2-yl}-amide (40 mg), (2S,4R)-4-dimethylamino-pyrrolidine-2-carboxylic acid amide (21 mg) and triethylamine (0.020 ml) in DMF (0.12 ml) is swirled at 40 °C for 18 hours. The reaction mixture is evaporated and then purified by reversed phase chromatography (Method B), the fractions passed through a Varian Bond Elut® SCX 300 mg SPE cartridge followed by elution with 7 M ammonia in methanol. Evaporation of the methanolic ammonia washings gives the title compound as a yellow solid. MS (Method D) M+H 418 and M-H 416.

Example 83 (S)-2-Methyl-pyrrolidine-1,2-dicarboxylic acid 2-amide 1-({5-[2-((S)-3-dimethylamino-pyrrolidin-1-yl)-pyrimidin-4-yl]-4-methyl-thiazol-2-yl}-amide)



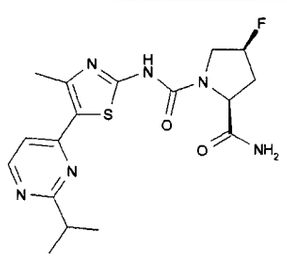
The tile compound is prepared in an analogous manner to Example 75 except (S)-(+)-3-(dimethylamino)-pyrrolidine is used in place of 4-(dimethylamino)-piperidine. The title compound is obtained as a solid. MS (Method D) M+H 459 and M-H 457.

Example 84 (S)-2-Methyl-pyrrolidine-1,2-dicarboxylic acid 2-amide 1-{[5-(2-azetidin-1-yl-pyrimidin-4-yl)-4-methyl-thiazol-2-yl]-amide}



The tile compound is prepared in an analogous manner to Example 75 except azetidine is used in place of 4-(dimethylamino)-piperidine. The title compound is obtained as a solid. MS (Method D) M+H 402.

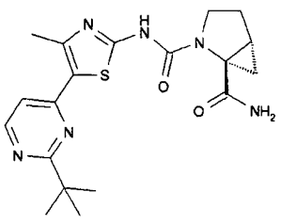
Example 85 (2S,4S)-4-Fluoro-pyrrolidine-1,2-dicarboxylic acid 2-amide 1-{[5-(2-isopropyl-pyrimidin-4-yl)-4-methyl-thiazol-2-yl]-amide}



A mixture of imidazole-1-carboxylic acid {4-methyl-5-[2-isopropyl-pyrimidin-4-yl]-thiazol-2-yl}-amide (50 mg), (2*S*,4*S*)-4-fluoro-pyrrolidine-2-carboxylic acid amide (25 mg) and triethylamine (0.026 ml) in DMF (0.15 ml) is swirled at 40 °C for 2 hours. The reaction mixture is evaporated and then purified by reversed phase chromatography (Method B), the

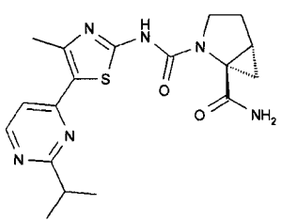
fractions passed through a Varian Bond Elut® SCX 300 mg SPE cartridge followed by elution with 7 M ammonia in methanol. Evaporation of the methanolic ammonia washings gives the title compound as a solid. MS (Method D) M+H 393 and M-H 391.

Example 86 (1S,5R)-2-Aza-bicyclo[3.1.0]hexane-1,2-dicarboxylic acid 1-amide 2-{[5-(2-tert-butyl-pyrimidin-4-yl)-4-methyl-thiazol-2-yl]-amide}



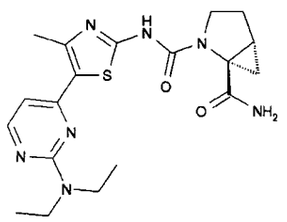
A mixture of imidazole-1-carboxylic acid {4-methyl-5-[2-tert-butyl-pyrimidin-4-yl]-thiazol-2-yl}-amide (50 mg), (1S,5R)-2-aza-bicyclo[3.1.0]hexane-1-carboxylic acid amide (20 mg) and triethylamine (0.051 ml) in DMF (1 ml) is stood at room temperature for 18 hours. The reaction mixture is evaporated and crystalisation from aqueous methanol gives the title compound as a yellow / white solid. Hplc/MS (Method C) RT 1.36 minutes, M+H 401.0 and M-H 399.2.

Example 87 (1S,5R)-2-Aza-bicyclo[3.1.0]hexane-1,2-dicarboxylic acid 1-amide 2-{[5-(2-isopropyl-pyrimidin-4-yl)-4-methyl-thiazol-2-yl]-amide}



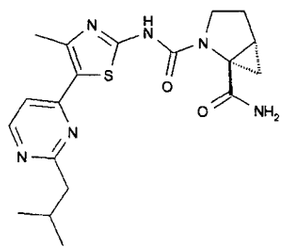
A mixture of imidazole-1-carboxylic acid {4-methyl-5-[2-isopropyl-pyrimidin-4-yl]-thiazol-2-yl}-amide (40 mg), (1S,5R)-2-aza-bicyclo[3.1.0]hexane-1-carboxylic acid amide (17 mg) and triethylamine (0.020 ml) in DMF (0.12 ml) is stood at 40 °C for 1 hours. The reaction mixture is evaporated and then purified by reversed phase chromatography (Method B), the fractions passed through a Varian Bond Elut® SCX 300 mg SPE cartridge followed by elution with 7 M ammonia in methanol. Evaporation of the methanolic ammonia washings gives the title compound as a beige solid. MS (Method D) M+H 387 and M-H 385.

Example 88 (1S,5R)-2-Aza-bicyclo[3.1.0]hexane-1,2-dicarboxylic acid 1-amide 2-{[5-(2-diethylamino-pyrimidin-4-yl)-4-methyl-thiazol-2-yl]-amide}



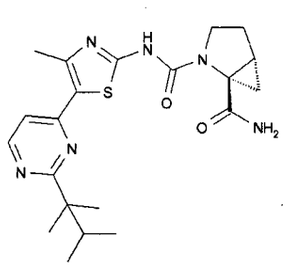
A mixture of imidazole-1-carboxylic acid [5-(2-diethylamino-pyrimidin-4-yl)-4-methyl-thiazol-2-yl]-amide (40 mg), (1S,5R)-2-aza-bicyclo[3.1.0]hexane-1-carboxylic acid amide (16 mg) and triethylamine (0.019 ml) in DMF (0.11 ml) is stood at 40 °C for 1 hours. The reaction mixture is evaporated and then purified by reversed phase chromatography (Method B), the fractions passed through a Varian Bond Elut® SCX 300 mg SPE cartridge followed by elution with 7 M ammonia in methanol. Evaporation of the methanolic ammonia washings gives the title compound as a beige solid. MS (Method D) M+H 416 and M-H 414.

Example 89 (1S,5R)-2-Aza-bicyclo[3.1.0]hexane-1,2-dicarboxylic acid 1-amide 2-{[5-(2-isobutyl-pyrimidin-4-yl)-4-methyl-thiazol-2-yl]-amide}



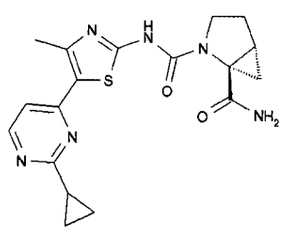
A mixture of imidazole-1-carboxylic acid {4-methyl-5-[2-isobutyl-pyrimidin-4-yl]-thiazol-2-yl}-amide (40 mg), (1S,5R)-2-aza-bicyclo[3.1.0]hexane-1-carboxylic acid amide (16 mg) and triethylamine (0.020 ml) in DMF (0.12 ml) is stood at 40 °C for 1 hours. The reaction mixture is evaporated and then purified by reversed phase chromatography (Method B), the fractions passed through a Varian Bond Elut® SCX 300 mg SPE cartridge followed by elution with 7 M ammonia in methanol. Evaporation of the methanolic ammonia washings gives the title compound as a yellow / beige solid. MS (Method D) M+H 401 and M-H 399.

Example 90 (1S,5R)-2-Aza-bicyclo[3.1.0]hexane-1,2-dicarboxylic acid 1-amide 2-({4-methyl-5-[2-(1,1,2-trimethyl-propyl)-pyrimidin-4-yl]-thiazol-2-yl}-amide)



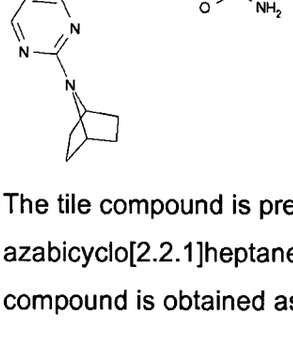
A mixture of imidazole-1-carboxylic acid {4-methyl-5-[2-(1,1,2-trimethyl-propyl)-pyrimidin-4-yl]-thiazol-2-yl}-amide (40 mg), (1S,5R)-2-aza-bicyclo[3.1.0]hexane-1-carboxylic acid amide (15 mg) and triethylamine (0.018 ml) in DMF (0.11 ml) is stood at 40 °C for 1 hours. The reaction mixture is evaporated and then purified by reversed phase chromatography (Method B), the fractions passed through a Varian Bond Elut® SCX 300 mg SPE cartridge followed by elution with 7 M ammonia in methanol. Evaporation of the methanolic ammonia washings gives the title compound as a white solid. MS (Method D) M+H 429 and M-H 427.

Example 91 (1S,5R)-2-Aza-bicyclo[3.1.0]hexane-1,2-dicarboxylic acid 1-amide 2-{[5-(2-cyclopropyl-pyrimidin-4-yl)-4-methyl-thiazol-2-yl]-amide}



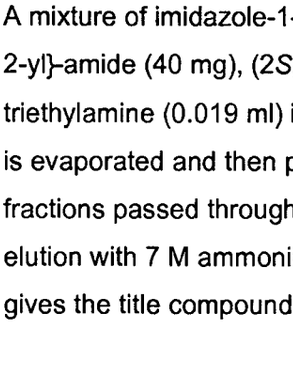
A mixture of imidazole-1-carboxylic acid {4-methyl-5-[2-cyclopropyl-pyrimidin-4-yl]-thiazol-2-yl}-amide (40 mg), (1S,5R)-2-aza-bicyclo[3.1.0]hexane-1-carboxylic acid amide (17 mg) and triethylamine (0.020 ml) in DMF (1 ml) is stood at 40 °C for 1 hours. The reaction mixture is evaporated and then purified by reversed phase chromatography (Method B), the fractions passed through a Varian Bond Elut® SCX 300 mg SPE cartridge followed by elution with 7 M ammonia in methanol. Evaporation of the methanolic ammonia washings gives the title compound as a white solid. MS (Method D) M+H 385 and M-H 383.

Example 92 (S)-2-Methyl-pyrrolidine-1,2-dicarboxylic acid 2-amide 1-({5-[2-(7-aza-bicyclo[2.2.1]hept-7-yl)-pyrimidin-4-yl]-4-methyl-thiazol-2-yl}-amide)



The tile compound is prepared in an analogous manner to Example 75 except 7-azabicyclo[2.2.1]heptane is used in place of 4-(dimethylamino)-piperidine. The title compound is obtained as a white solid. MS (Method D) M+H 442.

Example 93 (2S,4S)-4-Hydroxy-pyrrolidine-1,2-dicarboxylic acid 2-amide 1-{[5-(2-diethylamino-pyrimidin-4-yl)-4-methyl-thiazol-2-yl]-amide}

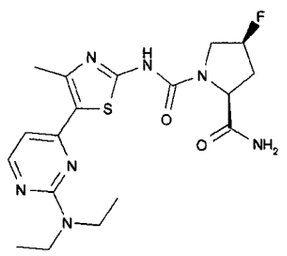


A mixture of imidazole-1-carboxylic acid {4-methyl-5-[2-diethylamino-pyrimidin-4-yl]-thiazol-2-yl}-amide (40 mg), (2*S*,4*S*)-4-hydroxy-pyrrolidine-2-carboxylic acid amide (21 mg) and triethylamine (0.019 ml) in DMF (0.11 ml) is stood at 40 °C for 1 hours. The reaction mixture is evaporated and then purified by reversed phase chromatography (Method B), the fractions passed through a Varian Bond Elut® SCX 300 mg SPE cartridge followed by elution with 7 M ammonia in methanol. Evaporation of the methanolic ammonia washings gives the title compound as a yellow solid. MS (Method D) M+H 420 and M-H 418.

Example 94 (2S,4R)-4-Hydroxy-pyrrolidine-1,2-dicarboxylic acid 2-amide 1-{[5-(2-diethylamino-pyrimidin-4-yl)-4-methyl-thiazol-2-yl]-amide}

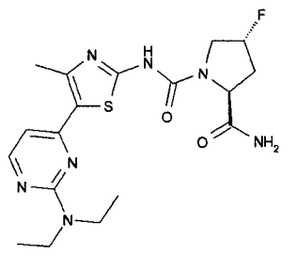
A mixture of imidazole-1-carboxylic acid {4-methyl-5-[2-diethylamino-pyrimidin-4-yl]-thiazol-2-yl}-amide (40 mg), (2*S*,4*R*)-4-hydroxy-pyrrolidine-2-carboxylic acid amide (21 mg) and triethylamine (0.019 ml) in DMF (0.11 ml) is stood at 40 °C for 1 hours. The reaction mixture is evaporated and then purified by reversed phase chromatography (Method B), the fractions passed through a Varian Bond Elut® SCX 300 mg SPE cartridge followed by elution with 7 M ammonia in methanol. Evaporation of the methanolic ammonia washings gives the title compound as a yellow solid. MS (Method D) M+H 420 and M-H 418.

Example 95 (2S,4S)-4-Fluoro-pyrrolidine-1,2-dicarboxylic acid 2-amide 1-{[5-(2-diethylamino-pyrimidin-4-yl)-4-methyl-thiazol-2-yl]-amide}



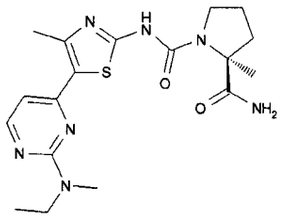
A mixture of imidazole-1-carboxylic acid {4-methyl-5-[2-diethylamino-pyrimidin-4-yl]-thiazol-2-yl}-amide (40 mg), (2*S*,4*S*)-4-fluoro-pyrrolidine-2-carboxylic acid amide (16 mg) and triethylamine (0.019 ml) in DMF (0.11 ml) is stood at 40 °C for 1 hours. The reaction mixture is evaporated and then purified by reversed phase chromatography (Method B), the fractions passed through a Varian Bond Elut® SCX 300 mg SPE cartridge followed by elution with 7 M ammonia in methanol. Evaporation of the methanolic ammonia washings gives the title compound as a yellow solid.

Example 96 (2S,4R)-4-Fluoro-pyrrolidine-1,2-dicarboxylic acid 2-amide 1-{[5-(2-diethylamino-pyrimidin-4-yl)-4-methyl-thiazol-2-yl]-amide}



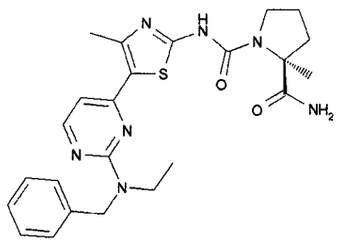
A mixture of imidazole-1-carboxylic acid {4-methyl-5-[2-diethylamino-pyrimidin-4-yl]-thiazol-2-yl}-amide (40 mg), (2*S*,4*R*)-4-fluoro-pyrrolidine-2-carboxylic acid amide (16 mg) and triethylamine (0.019 ml) in DMF (0.11 ml) is stood at 40 °C for 1 hours. The reaction mixture is evaporated and then purified by reversed phase chromatography (Method B), the fractions passed through a Varian Bond Elut® SCX 300 mg SPE cartridge followed by elution with 7 M ammonia in methanol. Evaporation of the methanolic ammonia washings gives the title compound as a white solid. MS (Method D) M+H 422 and M-H 420.

Example 97 (S)-2-Methyl-pyrrolidine-1,2-dicarboxylic acid 2-amide 1-({5-[2-(ethyl-methyl-amino)-pyrimidin-4-yl]-4-methyl-thiazol-2-yl}-amide)



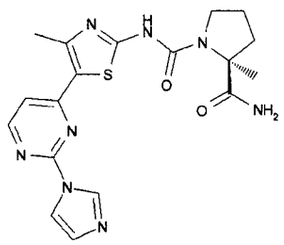
The tile compound is prepared in an analogous manner to Example 75 except N-ethylmethylamine is used in place of 4-(dimethylamino)-piperidine. The title compound is obtained as a solid. MS (Method D) M+H 404.

Example 98 (S)-2-Methyl-pyrrolidine-1,2-dicarboxylic acid 2-amide 1-({5-[2-(benzyl-ethyl-amino)-pyrimidin-4-yl]-4-methyl-thiazol-2-yl}-amide))



The tile compound is prepared in an analogous manner to Example 75 except N-ethylbenzylamine is used in place of 4-(dimethylamino)-piperidine. The title compound is obtained as a solid.

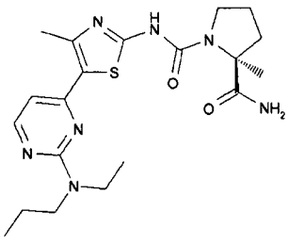
Example 99 (S)-2-Methyl-pyrrolidine-1,2-dicarboxylic acid 2-amide 1-{[5-(2-imidazol-1-yl-pyrimidin-4-yl)-4-methyl-thiazol-2-yl]-amide}



A mixture of (S)-2-methyl-pyrrolidine-1,2-dicarboxylic acid 2-amide 1-{[5-(2-methanesulphinyl-pyrimidin-4-yl)-4-methyl-thiazol-2-yl]-amide} (20 mg), imidazole (17 mg) and 1,4-dioxane (0.5 ml) are heated at 100° C for 10 minutes in an Emrys Optimizer microwave apparatus. The cooled reaction mixture is then purified by reversed phase chromatography (Method B), the fractions passed through a Varian Bond Elut® SCX 300 mg SPE cartridge followed by elution with 7 M ammonia in methanol. Evaporation of the

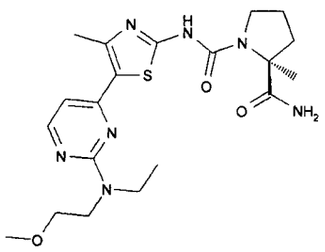
methanolic ammonia washings gives the title compound as a white solid. MS (Method D) M+H 413 and M-H 411.

Example 100 (S)-2-Methyl-pyrrolidine-1,2-dicarboxylic acid 2-amide 1-({5-[2-(ethyl-propyl-amino)-pyrimidin-4-yl]-4-methyl-thiazol-2-yl}-amide)



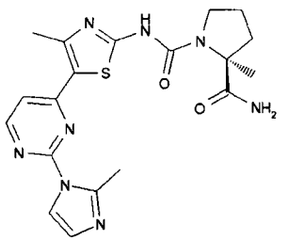
The tile compound is prepared in an analogous manner to Example 75 except N-ethyl-N-propylamine is used in place of 4-(dimethylamino)-piperidine. The title compound is obtained as a solid.

Example 101 (S)-2-Methyl-pyrrolidine-1,2-dicarboxylic acid 2-amide 1-[(5-{2-[ethyl-(2-methoxy-ethyl)-amino]-pyrimidin-4-yl}-4-methyl-thiazol-2-yl)-amide]



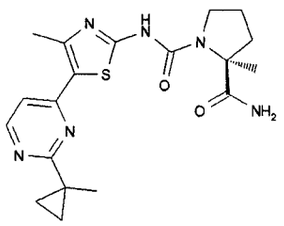
The tile compound is prepared in an analogous manner to Example 75 except N-(2-methoxyethyl)-ethylamine is used in place of 4-(dimethylamino)-piperidine. The title compound is obtained as a yellow solid. MS (Method D) M+H 448 and M-H 446.

Example 102 (S)-2-Methyl-pyrrolidine-1,2-dicarboxylic acid 2-amide 1-({4-methyl-5-[2-(2-methyl-imidazol-1-yl)-pyrimidin-4-yl]-thiazol-2-yl}-amide)



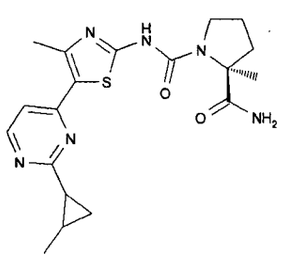
A mixture of (S)-2-methyl-pyrrolidine-1,2-dicarboxylic acid 2-amide 1-{[5-(2-methanesulphinyl-pyrimidin-4-yl)-4-methyl-thiazol-2-yl]-amide} (50 mg), 2-methylimidazole (50 mg) and 1,4-dioxane (0.2 ml) are heated at 100° C for 1 hour in an Emrys Optimizer microwave apparatus. The cooled reaction mixture is then purified by reversed phase chromatography (Method B), the fractions passed through a Varian Bond Elut® SCX 300 mg SPE cartridge followed by elution with 7 M ammonia in methanol. Evaporation of the methanolic ammonia washings gives the title compound as a white solid. MS (Method D) M+H 427 and M-H 425.

Example 103 (S)-2-Methyl-pyrrolidine-1,2-dicarboxylic acid 2-amide 1-({4-methyl-5-[2-(1-methyl-cyclopropyl)-pyrimidin-4-yl]-thiazol-2-yl}-amide)



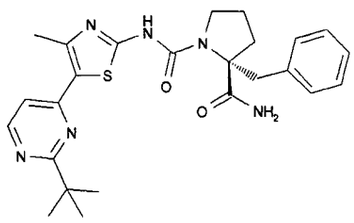
A mixture of imidazole-1-carboxylic acid {4-methyl-5-[2-(1-methyl-cyclopropyl)-pyrimidin-4-yl]-thiazol-2-yl}-amide (80 mg), (2*S*)-2-methyl-pyrrolidine-2-carboxylic acid amide (33 mg) and triethylamine (0.039 ml) in DMF (0.24 ml) is swirled at 40 °C for 1 hour. The reaction mixture is evaporated and then purified by reversed phase chromatography (Method B), the fractions passed through a Varian Bond Elut® SCX 300 mg SPE cartridge followed by elution with 7 M ammonia in methanol. Evaporation of the methanolic ammonia washings gives the title compound as a yellow solid. MS (Method D) M+H 401 and M-H 399.

Examples 104 (S)-2-Methyl-pyrrolidine-1,2-dicarboxylic acid 2-amide 1-({4-methyl-5-[2-(cis-2-methyl-cyclopropyl)-pyrimidin-4-yl]-thiazol-2-yl}-amide) and Example 105 (S)-2-Methyl-pyrrolidine-1,2-dicarboxylic acid 2-amide 1-({4-methyl-5-[2-(trans-2-methyl-cyclopropyl)-pyrimidin-4-yl]-thiazol-2-yl}-amide)



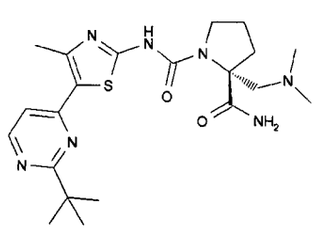
A mixture of imidazole-1-carboxylic acid {4-methyl-5-[2-(2-methyl-cyclopropyl)-pyrimidin-4-yl]-thiazol-2-yl}-amide (50 mg), (2*S*)-2-methyl-pyrrolidine-2-carboxylic acid amide (21 mg) and triethylamine (0.025 ml) in DMF (0.15 ml) is swirled at 40 °C for 2 hours. The reaction mixture is evaporated and then purified by reversed phase chromatography to give two components, the fractions containing each component are passed through a Varian Bond Elut® SCX 300 mg SPE cartridge followed by elution with 7 M ammonia in methanol. Evaporation of the methanolic ammonia washings gives the title compound as a mixture of cis-cyclopropyl diastereoisomers from the first eluting component and as a mixture of trans-cyclopropyl diastereoisomers from the second eluting component. MS (Method D) M+H 401 and M-H 399.

Example 106 (R)-2-Benzyl-pyrrolidine-1,2-dicarboxylic acid 2-amide 1-{[5-(2-tert-butyl-pyrimidin-4-yl)-4-methyl-thiazol-2-yl]-amide}



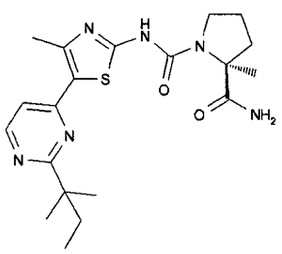
A mixture of imidazole-1-carboxylic acid {4-methyl-5-[2-tert-butyl-pyrimidin-4-yl]-thiazol-2-yl}-amide (50 mg), (R)-2-benzyl-pyrrolidine-2-carboxylic acid amide (33 mg) and triethylamine (0.051 ml) in DMF (1 ml) is stood at room temperature for 18 hours. The reaction mixture is evaporated and then purified by reversed phase chromatography (Method B), the fractions passed through a Varian Bond Elut® SCX 300 mg SPE cartridge followed by elution with 7 M ammonia in methanol. Evaporation of the methanolic ammonia washings gives the title compound as a yellow / white solid. Hplc/MS (Method C) RT 1.94 minutes, M+H 479.1 and M-H 477.2.

Example 107 (R)-2-Dimethylaminomethyl-pyrrolidine-1,2-dicarboxylic acid 2-amide 1-{[5-(2-tert-butyl-pyrimidin-4-yl)-4-methyl-thiazol-2-yl]-amide}



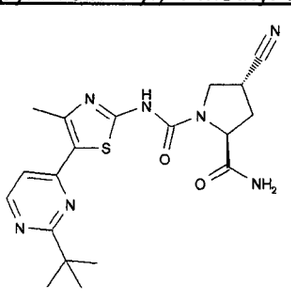
A mixture of imidazole-1-carboxylic acid {4-methyl-5-[2-tert-butyl-pyrimidin-4-yl]-thiazol-2-yl}-amide (50 mg), (R)-2-dimethylaminomethyl-pyrrolidine-2-carboxylic acid amide (28 mg) and triethylamine (0.051 ml) in DMF (1 ml) is stood at room temperature for 18 hours. The reaction mixture is evaporated and then purified by reversed phase chromatography (Method B), the fractions passed through a Varian Bond Elut® SCX 300 mg SPE cartridge followed by elution with 7 M ammonia in methanol. Evaporation of the methanolic ammonia washings gives the title compound as a yellow / white solid. Hplc/MS (Method C) RT 1.94 minutes, M+H 446.1 and M-H 444.2.

Example 108 (S)-2-Methyl-pyrrolidine-1,2-dicarboxylic acid 2-amide 1-({5-[2-(1,1-dimethyl-propyl)-pyrimidin-4-yl]-4-methyl-thiazol-2-yl}-amide)



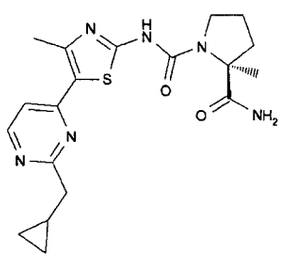
A mixture of imidazole-1-carboxylic acid {4-methyl-5-[2-(1,1-dimethyl-propyl)-pyrimidin-4-yl]-thiazol-2-yl}-amide (50 mg), (2*S*)-2 -methyl-pyrrolidine-2-carboxylic acid amide (20 mg) and triethylamine (0.024 ml) in DMF (0.1 ml) is swirled at 40 °C for 2 hours. The reaction mixture is evaporated and then purified by reversed phase chromatography (Method B), the fractions passed through a Varian Bond Elut® SCX 300 mg SPE cartridge followed by elution with 7 M ammonia in methanol. Evaporation of the methanolic ammonia washings gives the title compound as a beige solid. MS (Method D) M-H 415.

Example 109 (2S,4R)-4-Cyano-pyrrolidine-1,2-dicarboxylic acid 2-amide 1-{[5-(2-tert-butyl-pyrimidin-4-yl)-4-methyl-thiazol-2-yl]-amide}



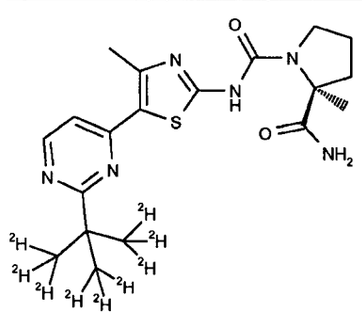
A mixture of imidazole-1-carboxylic acid {4-methyl-5-[2-tert-butyl-pyrimidin-4-yl]-thiazol-2-yl}-amide (40 mg), (2S,4R)-4-cyano-pyrrolidine-2-carboxylic acid amide (18 mg) and triethylamine (0.016 ml) in DMF (0.2 ml) is stood at 40 C° for 2 hours. The reaction mixture is evaporated and then purified by reversed phase chromatography (Method B), the fractions passed through a Varian Bond Elut® SCX 300 mg SPE cartridge followed by elution with 7 M ammonia in methanol. Evaporation of the methanolic ammonia washings gives the title compound as a solid.

Example 110 (S)-2-Methyl-pyrrolidine-1,2-dicarboxylic acid 2-amide 1-{[5-(2-cyclopropylmethyl-pyrimidin-4-yl)-4-methyl-thiazol-2-yl]-amide}



The title compound is prepared in analogy to the procedure described for Example 40, but using imidazole-1-carboxylic acid [5-(2-cyclopropylmethyl-pyrimidin-4-yl)-4-methyl-thiazol-2-yl]-amide in place of imidazole-1-carboxylic acid {4-methyl-5-[2-(1-methyl-cyclopropyl)-pyridin-4-yl]-thiazol-2-yl}-amide. M.p. 168-170 °C.

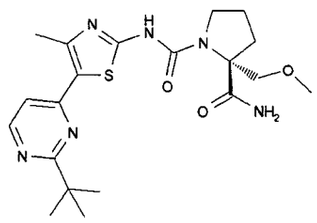
Example 111 (S)-2-methyl-pyrrolidine-1,2-dicarboxylic acid 2-amide 1-{[5-(2-d_9-tert-butyl-pyrimidin-4-yl)-4-methyl-thiazol-2-yl]-amide}



A mixture of imidazole-1-carboxylic acid [5-(2-d_9-tert-butyl-pyrimidin-4-yl)-4-methyl-thiazol-2-yl]-amide (176 mg), (2*S*)-2 -methyl-pyrrolidine-2-carboxylic acid amide (71 mg) and triethylamine (0.17 ml) in DMF (2 ml) is stood at room temperature for 18 hours. The reaction mixture is evaporated and crystalisation from aqueous methanol gives the title

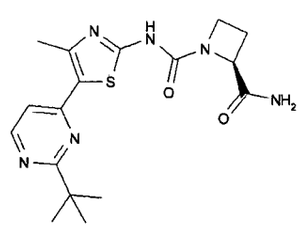
compound as a yellow / white solid. Hplc/MS (Method C) RT 1.44 minutes, M+H 412.2 and M-H 410.3.

Example 112 (R)-2-Methoxymethyl-pyrrolidine-1,2-dicarboxylic acid 2-amide 1-{[5-(2-tert-butyl-pyrimidin-4-yl)-4-methyl-thiazol-2-yl]-amide}



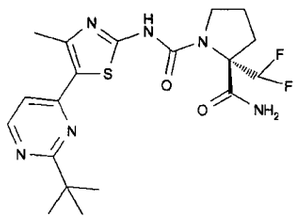
A mixture of imidazole-1-carboxylic acid {4-methyl-5-[2-tert-butyl-pyrimidin-4-yl]-thiazol-2-yl}-amide (100 mg), (R)-2-methoxymethyl-pyrrolidine-2-carboxylic acid amide (51 mg) and triethylamine (0.102 ml) in DMF (1 ml) is stood at room temperature for 18 hours. The reaction mixture is evaporated and then purified by reversed phase chromatography (Method B), the fractions passed through a Varian Bond Elut® SCX 300 mg SPE cartridge followed by elution with 7 M ammonia in methanol. Evaporation of the methanolic ammonia washings gives the title compound as a yellow / white solid. Hplc/MS (Method C) RT 1.56 minutes, M+H 433.2 and M-H 431.3.

Example 113 (S)-Azetidine-1,2-dicarboxylic acid 2-amide 1-{[5-(2-tert-butyl-pyrimidin-4-yl)-4-methyl-thiazol-2-yl]-amide}



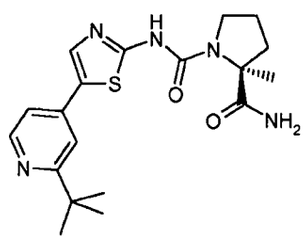
A mixture of imidazole-1-carboxylic acid [5-(2-tert-butyl-pyrimidin-4-yl)-4-methyl-thiazol-2-yl]-amide (300 mg), (S)-azetidine-2-carboxylic acid amide (96 mg) and triethylamine (0.31 ml) in DMF (2.5 ml) is stood at room temperature for 17 hours. The reaction mixture is evaporated and crystalisation from methanol gives the title compound as a yellow solid. MS M+H 375.1 and M-H 373.2.

Example 114 (S)-2-Difluoromethyl-pyrrolidine-1,2-dicarboxylic acid 2-amide 1-{[5-(2-tert-butyl-pyrimidin-4-yl)-4-methyl-thiazol-2-yl]-amide}



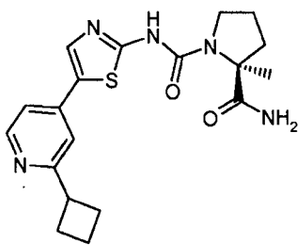
A mixture of imidazole-1-carboxylic acid {4-methyl-5-[2-tert-butyl-pyrimidin-4-yl]-thiazol-2-yl}-amide (156 mg), (S)-2-difluoromethyl-pyrrolidine-2-carboxylic acid amide (100 mg) and triethylamine (0.159 ml) in DMF (1 ml) is stood at room temperature for 36 hours. The reaction mixture is evaporated and then purified by reversed phase chromatography (Method B), the fractions passed through a Varian Bond Elut® SCX 300 mg SPE cartridge followed by elution with 7 M ammonia in methanol. Evaporation of the methanolic ammonia washings gives the title compound as a yellow / white solid. Hplc/MS (Method C) RT 1.71 minutes, M+H 439.1 and M-H 437.2.

Example 115 (S)-2-Methyl-pyrrolidine-1,2-dicarboxylic acid 2-amide 1-{[5-(2-tert-butyl-pyridin-4-yl)-thiazol-2-yl]-amide}



The title compound is prepared in analogy to the procedure described in Example 40 with the following modifications. In Example 40, the reaction mixture is stirred for 3 h at rt, quenched by dilution with EtOAc/H_2O, and extracted with EtOAc. In Step 40.1, the reaction mixture is stirred for 2 h at reflux. In Step 40.2, the reaction mixture is stirred for 1 h at 100°C. In Step 1.3, N-thiazol-2-yl-acetamide is used. The reaction mixture is stirred for 2 h at 120°C, diluted with EtOAc/H_2O and extracted with EtOAc. After drying and concentration of the organic phase, the residue is purified by silica gel column chromatography (Hex/EtOAc, 1:1), followed by trituration in Et_2O. In Step 40.7, pivaloyl chloride is used.
Title compound: ESI-MS: 388.1 $[M+H]^+$; t_R= 2.48 min (System 1); TLC: R_f = 0.15 (DCM/MeOH/NH_3^{aq}, 94:5:1).

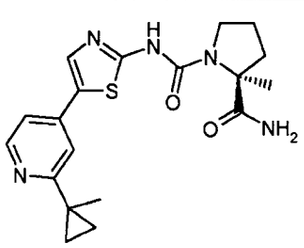
Example 116 (S)-2-Methyl-pyrrolidine-1,2-dicarboxylic acid 2-amide 1-{[5-(2-cyclobutyl-pyridin-4-yl)-thiazol-2-yl]-amide}



The title compound is prepared in analogy to the procedure described in Example 40 but with the following modifications. In Example 40, the reaction mixture is stirred for 16 h at rt, diluted with DCM/H_2O and extracted with DCM. In Step 40.1, the reaction mixture is stirred for 4 h at reflux. In Step 40.2, the reaction mixture is stirred for 2 h at 100°C and the crude product is not purified. In Step 40.3, N-thiazol-2-yl-acetamide is used. The reaction mixture is stirred for 3 h at 120°C, quenched by dilution with EtOAc/H_2O, and extracted with EtOAc. After drying and concentration of the organic phase, the residue is purified by silica gel column chromatography (Hex/EtOAc, 2:3). In Step 40.5, the reaction mixture is stirred for 1 h at 80°C. In Step 40.7, 4-methoxy-3-buten-2-one (50 mmol) in THF (100 mL) is added to a cold (-78°C) solution of LiHMDS (1M in THF, 100 mL) in THF (200 mL). After 30 min, cyclobutylcarbonyl chloride is added and the reaction mixture is allowed to reach rt over 18 h.

Title compound: ESI-MS: 386.1 $[M+H]^+$; t_R= 2.42 min (System 1); TLC: R_f = 0.22 (DCM/MeOH/ NH_3^{aq}, 91.5:7.5:1).

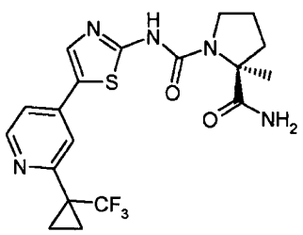
Example 117 (S)-2-Methyl-pyrrolidine-1,2-dicarboxylic acid 2-amide 1-({5-[2-(1-methyl-cyclopropyl)-pyridin-4-yl]-thiazol-2-yl}-amide)



The title compound is prepared in analogy to the procedure described in Example 40 but with the following modifications. In Example 40, the reaction mixture is stirred for 14 h at rt. In Step 40.2, the reaction mixture is stirred for 1 h at 85°C. In Step 1.3, N-thiazol-2-yl-acetamide is used and the reaction mixture is stirred for 4 h at 120°C.

Title compound: ESI-MS: 386.1 $[M+H]^+$; t_R= 2.35 min (System 1); TLC: R_f = 0.28 (DCM/MeOH, 9:1).

Example 118 (S)-2-Methyl-pyrrolidine-1,2-dicarboxylic acid 2-amide 1-({5-[2-(1-trifluoromethyl-cyclopropyl)-pyridin-4-yl]-thiazol-2-yl}-amide)

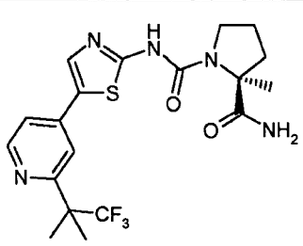


The title compound is prepared in analogy to the procedure described in Example 40 but with the following modifications. In Example 40, the reaction mixture is stirred for 14 h at rt. In Step 40.2, the reaction mixture is stirred for 2 h at 85°C and extracted with EtOAc after being quenched. In Step 40.3, N-thiazol-2-yl-acetamide is used. The reaction mixture is stirred for 2 h at 120°C. In Step 40.4, 1,2-dichloroethane (2.55 mL per mmol of pyridin-4-one) is used as the solvent. The reaction mixture is stirred for 1 h at 83°C and extracted with EtOAc after being quenched. In Step 40.5, the reaction mixture is stirred for 1 h at 65°C. In Step 40.7, 1-trifluoromethyl-cyclopropanecarbonyl chloride (Step 118.1) is used.
Title compound: ESI-MS: 440.0 $[M+H]^+$; t_R= 2.61 min (System 1); TLC: R_f = 0.50 (DCM/MeOH, 9:1).

Step 118.1: 1-Trifluoromethyl-cyclopropanecarbonyl chloride

The title compound is prepared in analogy to the procedure described in Step 40.8 but using 1-trifluoromethyl-cyclopropanecarboxylic acid.

Example 119 (S)-2-Methyl-pyrrolidine-1,2-dicarboxylic acid 2-amide 1-({5-[2-(2,2,2-trifluoro-1,1-dimethyl-ethyl)-pyridin-4-yl]-thiazol-2-yl}-amide)



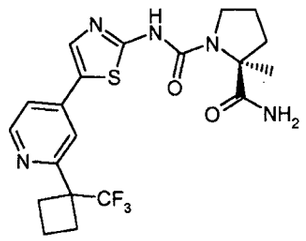
The title compound is prepared in analogy to the procedure described in Example 40 but with the following modifications. In Example 40, the reaction mixture is stirred for 5 h at rt. In Step 40.2, the reaction mixture is stirred for 1 h at 85°C and extracted with EtOAc after being quenched. In Step 40.3, N-thiazol-2-yl-acetamide is used. The reaction mixture is stirred for 2.5 h at 120°C. In Step 40.4, the reaction mixture is stirred for 1 h at 83°C and extracted with EtOAc after being quenched. In Step 40.5, the reaction mixture is stirred for 1 h at 65°C. In Step 40.6, the crude product is not purified. In Step 40.7, 3,3,3-trifluoro-2,2-dimethyl-propionyl chloride (Step 119.1) is used.

Title compound: ESI-MS: 442.0 $[M+H]^+$; t_R= 2.98 min (System 1); TLC: R_f = 0.47 (DCM/MeOH, 9:1).

Step 119.1: 3,3,3-Trifluoro-2,2-dimethyl-propionyl chloride

The title compound is prepared in analogy to the procedure described in Step 40.8 but using 3,3,3-trifluoro-2,2-dimethyl-propionic acid.

Example 120 (S)-2-Methyl-pyrrolidine-1,2-dicarboxylic acid 2-amide 1-({5-[2-(1-trifluoromethyl-cyclobutyl)-pyridin-4-yl]-thiazol-2-yl}-amide)



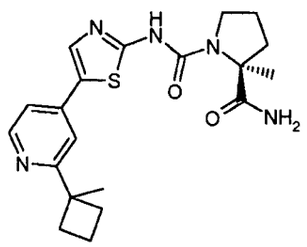
The title compound is prepared in analogy to the procedure described in Example 40 but with the following modifications. In Example 40, the reaction mixture is stirred for 18 h at rt, quenched by dilution with DCM/H_2O and extracted with DCM. In Step 40.1, the reaction mixture is stirred for 1 h at reflux. In Step 40.2, the reaction mixture is stirred for 1 h at 100°C and extracted with DCM after being quenched. In Step 40.3, N-thiazol-2-yl-acetamide is used. The reaction mixture is stirred for 5 h at 120°C, quenched by dilution with EtOAc/H_2O and extracted with EtOAc. In Step 40.4, 1,2-dichloroethane (2.26 mL per mmol of pyridin-4-one) is used as the solvent. The reaction mixture is stirred for 1 h at reflux and extracted with DCM after being quenched. In Step 40.5, the reaction mixture is stirred for 1 h at rt. In Step 40.6, the reaction mixture is stirred for 18 h at rt. In Step 1.7, 4-methoxy-3-

buten-2-one in THF is added to a cold (-78°C) solution of LiHMDS in THF. After 30 min, 1-trifluoromethyl-cyclobutanecarbonyl chloride (Step 120.1) in THF is added. The reaction mixture is allowed to reach rt over 18 h and extracted with EtOAc after being quenched.
Title compound: ESI-MS: 454.1 $[M+H]^+$; t_R= 2.90 min (System 1); TLC: R_f = 0.18 (DCM/MeOH/ NH_3^{aq}, 91.5:7.5:1).

Step 120.1: 1-Trifluoromethyl-cyclobutanecarbonyl chloride

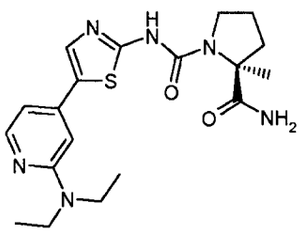
The title compound is prepared in analogy to the procedure described in Step 40.8 but using 1-trifluoromethyl-cyclobutanecarboxylic acid and stirring the reaction mixture for 2 h at reflux.

Example 121 (S)-2-Methyl-pyrrolidine-1,2-dicarboxylic acid 2-amide 1-({5-[2-(1-methyl-cyclobutyl)-pyridin-4-yl]-thiazol-2-yl}-amide)



The title compound is prepared in analogy to the procedure described in Example 40 but with the following modifications. In Example 40, the reaction mixture is stirred for 24 h at rt, quenched by dilution with EtOAc/H_2O, and extracted with EtOAc. In Step 40.1, the reaction mixture is stirred for 4 h at reflux. In Step 40.2, the reaction mixture is stirred for 2 h at 100°C and extracted with DCM after being quenched. In Step 40.3, N-thiazol-2-yl-acetamide is used. The reaction mixture is stirred for 3 h at 100°C, diluted with EtOAc/H_2O, and extracted with EtOAc. After drying and concentration of the organic phase, the residue is purified by silica gel column chromatography (Hex/EtOAc, 25:75). In Step 40.5, the reaction mixture is stirred for 2 h at 80°C. In Step 40.7, 4-methoxy-3-buten-2-one in THF is added to a cold (-78°C) solution of LiHMDS in THF. After 30 min, 1-methyl-cyclobutane chloride (Step 44.1) in THF is added and the reaction mixture is allowed to reach rt over 18 h.
Title compound: ESI-MS: 400.1 $[M+H]^+$; t_R= 2.60 min (System 1); TLC: R_f = 0.08 (DCM/MeOH/NH_3^{aq}, 94:5:1).

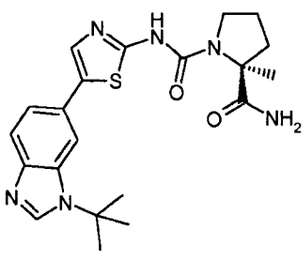
Example 122 (S)-2-Methyl-pyrrolidine-1,2-dicarboxylic acid 2-amide 1-{[5-(2-diethylamino-pyridin-4-yl)-thiazol-2-yl]-amide}



The title compound is prepared in analogy to the procedure described in Example 40 but with the following modifications. In Example 40, the reaction mixture is stirred for 18 h at rt, quenched by dilution with DCM/H_2O and extracted with DCM. In Step 40.1, the reaction mixture is stirred for 1 h at reflux. In Step 40.2, the reaction mixture is stirred for 1 h at 100°C and extracted with DCM after being quenched. In Step 40.3, diethyl-(4-iodo-pyridin-2-yl)-amine (Step 51.1) and N-thiazol-2-yl-acetamide are used. The reaction mixture is stirred for 5 h at 120°C, quenched by dilution with EtOAc/H_2O, filtered through a pad of celite and extracted with EtOAc.

Title compound: ESI-MS: 403.2 $[M+H]^+$; t_R= 2.60 min (System 1); TLC: R_f = 0.37 (DCM/MeOH/NH_3^{aq}, 91.5:7.5:1).

Example 123 (S)-2-Methyl-pyrrolidine-1,2-dicarboxylic acid 2-amide 1-{[5-(3-tert-butyl-3H-benzoimidazol-5-yl)-thiazol-2-yl]-amide}



The title compound is prepared in analogy to the procedure described in Example 40 but with the following modifications. In Example 40, the reaction mixture is stirred for 5 h at rt. In Step 40.2, the reaction mixture is stirred for 1 h at 85°C and extracted with EtOAc after being quenched. In Step 1.3, 6-bromo-1-*tert*-butyl-1H-benzoimidazole (Step 123.1) and N-thiazol-2-yl-acetamide are used. The reaction mixture is stirred for 7 h at 120°C.

Title compound: ESI-MS: 427.1 $[M+H]^+$; t_R= 2.56 min (System 1); TLC: R_f = 0.39 (DCM/MeOH, 9:1).

Step 123.1: 6-Bromo-1-*tert*-butyl-1H-benzoimidazole

A mixture of 4-bromo-N*2*-*tert*-butyl-benzene-1,2-diamine (Step 123.2) (2.14 g, 8.80 mmol) and triethylortoformate (14.7 mL, 88 mmol) is stirred for 1 h at 148°C, allowed to cool and concentrated. The residue purified by silica gel column chromatography (DCM/MeOH, 1:0 → 99:1) to afford 1.74 g of the title compound as a white solid: ESI-MS: 253.0 / 255.0 $[M+H]^+$; t_R= 2.88 min (System 1); TLC: R_f = 0.54 (DCM/MeOH, 9:1).

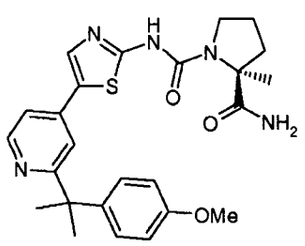
Step 123.2: 4-Bromo-N*2*-*tert*-butyl-benzene-1,2-diamine

A suspension of (5-bromo-2-nitro-phenyl)-*tert*-butyl-amine (Step 123.3) (6 g, 21.97 mmol) and Raney nickel (2 g) in MeOH/THF (1:1 v/v, 600 mL) is stirred for 9 h at rt, under a hydrogen atmosphere. The reaction mixture is filtered through a pad of celite and concentrated. The residue purified by silica gel column chromatography (Hex/EtOAc, 97:3 → 3:1) to afford 4.4 g of the title compound as a black oil: ESI-MS: 243.0 / 245.0 $[M+H]^+$; t_R= 2.75 min (System 1); TLC: R_f = 0.89 (Hex/EtOAc, 1:1).

Step 123.3: (5-Bromo-2-nitro-phenyl)-*tert*-butyl-amine

A mixture of 4-bromo-2-fluoro-nitrobenzene (4 g, 18.2 mmol) and *tert*-butylamine (4.78 mL, 45.5 mmol, 2.5 eq) in EtOH (80 mL) is stirred for 15 h at 85°C, allowed to cool and concentrated. The residue purified by silica gel column chromatography (Hex/EtOAc, 1:0 → 99:1) to afford 4.8 g of the title compound as an orange solid: ESI-MS: 273.0 / 275.0 $[M+H]^+$; t_R= 5.68 min (System 1); TLC: R_f = 0.49 (Hex/EtOAc, 9:1).

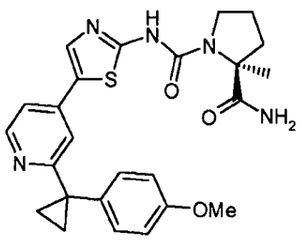
Example 124: (S)-2-Methyl-pyrrolidine-1,2-dicarboxylic acid 2-amide 1-[(5-{2-[1-(4-methoxy-phenyl)-1-methyl-ethyl]-pyridin-4-yl}-thiazol-2-yl)-amide]



The title compound is prepared in analogy to the procedure described in Example 40 but with the following modifications. In Example 40, the reaction mixture is stirred for 16 h at rt,

quenched by dilution with EtOAc/H_2O. In Step 40.1, the reaction mixture is stirred for 4 h at reflux. In Step 40.2, the reaction mixture is stirred for 2 h at 100°C. In Step 40.3, N-thiazol-2-yl-acetamide is used. The reaction mixture is stirred for 5 h at 100°C, quenched by dilution with EtOAc/H_2O and extracted with EtOAc. In Step 1.4, 1,2-dichloroethane (4.3 mL per mmol of pyridin-4-one) is used as the solvent. The reaction mixture is stirred for 1 h at reflux, poured into a saturated solution of $NaHCO_3$ and extracted with DCM. In Step 40.5, the reaction mixture is stirred for 23 h at 80°C. In Step 40.6, the reaction mixture is stirred for 21 h at rt. In Step 40.7, 4-methoxy-3-buten-2-one in THF is added to a cold (-78°C) solution of LiHMDS in THF. After 30 min, 2-(4-methoxy-phenyl)-2-methyl-propionyl chloride (Step 53.1) in THF is added and the reaction mixture is allowed to reach rt over 16 h.
Title compound: ESI-MS: 480.0 $[M+H]^+$; t_R= 3.10 min (System 1); TLC: R_f = 0.06 (DCM/MeOH/ NH_3^{aq}, 94:5:1).

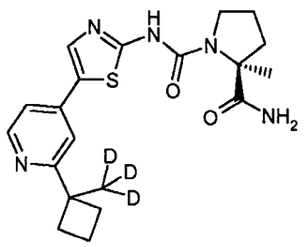
Example 125 (S)-2-Methyl-pyrrolidine-1,2-dicarboxylic acid 2-amide 1-[(5-{2-[1-(4-methoxy-phenyl)-cyclopropyl]-pyridin-4-yl}-thiazol-2-yl)-amide]



The title compound is prepared in analogy to the procedure described in Example 40 but with the following modifications. In Example 40, the reaction mixture is stirred for 16 h at rt, quenched by dilution with EtOAc/H_2O. In Step 40.1, the reaction mixture is stirred for 4.5 h at reflux. In Step 40.2, the reaction mixture is stirred for 3 h at 100°C and extracted with DCM after being quenched. In Step 40.3, N-thiazol-2-yl-acetamide is used. The reaction mixture is stirred for 28 h at 100°C, quenched by dilution with EtOAc/H_2O and extracted with EtOAc. In Step 40.4, 1,2-dichloroethane (4.3 mL per mmol of pyridin-4-one) is used as the solvent. The reaction mixture is stirred for 1 h at reflux, poured into a saturated solution of $NaHCO_3$ and extracted with DCM. In Step 40.5, the reaction mixture is stirred for 18 h at 80°C. In Step 40.6, the reaction mixture is stirred for 18 h at rt. In Step 1.7, 4-methoxy-3-buten-2-one in THF is added to a cold (-78°C) solution of LiHMDS in THF. After 30 min, 1-(4-methoxy-phenyl)-cyclopropanecarbonyl chloride (Step 54.1) in THF is added and the reaction mixture is allowed to reach rt over 16 h.

Title compound: ESI-MS: 478.1 $[M+H]^+$; t_R= 3.11 min (System 1); TLC: R_f = 0.08 (DCM/MeOH/ NH_3^{aq}, 94:5:1).

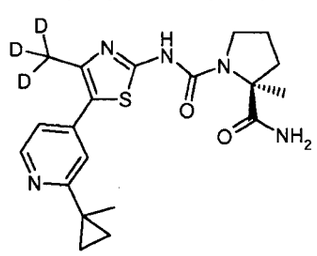
Example 126 (S)-2-Methyl-pyrrolidine-1,2-dicarboxylic acid 2-amide 1-({5-[2-(1-d_3-methyl-cyclobutyl)-pyridin-4-yl]-thiazol-2-yl}-amide)



The title compound is prepared in analogy to the procedure described in Example 40 but with the following modifications. In Example 40, the reaction mixture is stirred for 18 h at rt, quenched by dilution with DCM/H_2O and extracted with DCM. In Step 40.1, the reaction mixture is stirred for 1 h at reflux. In Step 40.2, the reaction mixture is stirred for 1 h at 100°C. In Step 40.3, N-thiazol-2-yl-acetamide is used. The palladium catalyst is added to the heated mixture of the remaining reagents. The resulting mixture is stirred for 7 h at 120°C, diluted with EtOAc/H_2O, filtered through a pad of celite and extracted with EtOAc. After drying and concentration of the organic phase, the residue is purified by silica gel column chromatography (Hex/EtOAc, 1:4). In Step 40.5, the reaction mixture is stirred for 3 h at 80°C. In Step 40.7, 4-methoxy-3-buten-2-one in THF is added to a cold (-78°C) solution of LiHMDS in THF. After 30 min, 1-d_3-methyl-cyclobutane chloride (Step 56.1) in THF is added and the reaction mixture is allowed to reach rt over 16 h.

Title compound: ESI-MS: 403.2 $[M+H]^+$; t_R= 2.60 min (System 1); TLC: R_f = 0.20 (DCM/MeOH/NH_3^{aq}, 91.5:7.5:1).

Example 127 (S)-2-Methyl-pyrrolidine-1,2-dicarboxylic acid 2-amide 1-({4-d_3-methyl-5-[2-(1-methyl-cyclopropyl)-pyridin-4-yl]-thiazol-2-yl}-amide)



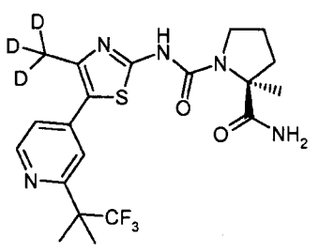
The title compound is prepared in analogy to the procedure described in Example 40 but with the following modifications. In Example 40, the reaction mixture is stirred for 14 h at rt. In Step 40.1, the reaction mixture is stirred for 8 h at reflux. In Step 40.2, the reaction mixture is stirred for 1 h at 85°C and extracted with EtOAc after being quenched. In Step 40.3, 2-acetamido-4-d_3-methyl-thiazole (Step 127.1) is used. The reaction mixture is stirred for 2 h at 120°C.

Title compound: ESI-MS: 403.2 $[M+H]^+$; t_R= 2.40 min (System 1); TLC: R_f = 0.25 (DCM/MeOH, 9:1).

Step 127.1: 2-Acetamido-4-d_3-methyl-thiazole

A mixture of 1-bromo-propan-2-one-d_5 [Challacombe, K. et al, Journal of the Chemical Society Perkin Trans. I, (1988), 2213-2218] (1.25 g, 8.8 mmol) and 1-acetyl-2-thiourea (1 g, 8.8 mmol) in EtOH (20 mL) is stirred for 2 h at 85°C, allowed to cool and concentrated. The residue is purified by silica gel column chromatography (Hex/EtOAc, 85:15 → 1:1) to provide 1.08 g of the title compound as an orange solid: ESI-MS: 160.0 $[M+H]^+$; TLC: R_f = 0.25 (Hex/EtOAc, 1:1).

Example 128 (S)-2-Methyl-pyrrolidine-1,2-dicarboxylic acid 2-amide 1-({4-d_3-methyl-5-[2-(2,2,2-trifluoro-1,1-dimethyl-ethyl)-pyridin-4-yl]-thiazol-2-yl}-amide)

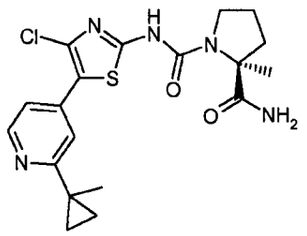


The title compound is prepared in analogy to the procedure described in Example 40 but with the following modifications. In Example 40, the reaction mixture is stirred for 14 h at rt. In Step 40.1, the reaction mixture is stirred for 8 h at reflux. In Step 40.2, the reaction mixture is stirred for 1 h at 85°C and extracted with EtOAc after being quenched. In Step 40.3, 2-acetamido-4-d_3-methyl-thiazole (Step 127.1) is used. The reaction mixture is stirred for 2 h at 120°C. In Step 40.4, the reaction mixture is stirred for 1 h at 83°C and extracted with EtOAc after being quenched. In Step 40.5, the reaction mixture is stirred for 1 h at

65°C. In Step 40.6, the crude product is not purified. In Step 40.7, 3,3,3-trifluoro-2,2-dimethyl-propionyl chloride (Step 119.1) is used.

Title compound: ESI-MS: 459.0 $[M+H]^+$; t_R= 3.21 min (System 1); TLC: R_f = 0.55 (DCM/MeOH, 9:1).

Example 129 (S)-2-Methyl-pyrrolidine-1,2-dicarboxylic acid 2-amide 1-({4-chloro-5-[2-(1-methyl-cyclopropyl)-pyridin-4-yl]-thiazol-2-yl}-amide)



The title compound is prepared in analogy to the procedure described in Example 40 but with the following modifications. In Example 40, the reaction mixture is stirred for 72 h at rt. In Step 40.1, DCM/DMF (3:1, v/v) is used as the solvent system. The reaction mixture is stirred for 28 h at reflux and concentrated. The residue is used without purification. In Step 40.2, the reaction mixture is stirred for 4 h at 85°C and extracted with EtOAc after being quenched. In Step 40.3, N-(4-chloro-thiazol-2-yl)-acetamide (Step 129.1) is used. The reaction mixture is stirred for 2 h at 120°C.

Title compound: ESI-MS: 420.0 $[M+H]^+$; t_R= 2.60 min (System 1); TLC: R_f = 0.39 (DCM/MeOH, 9:1).

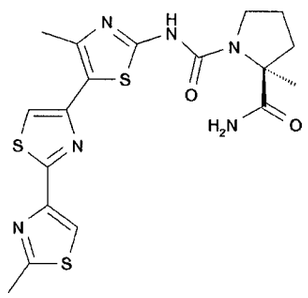
Step 129.1: N-(4-Chloro-thiazol-2-yl)-acetamide

A mixture of N-(4-oxo-4,5-dihydro-thiazol-2-yl)-acetamide (Step 129.2) (14.8 g, 94 mmol) and $POCl_3$ (175 mL, 20 eq) is heated to 105°C, stirred for 15 min, allowed to cool and concentrated. The residue is poured onto ice-H_2O and extracted with EtOAc (2 x 100 mL). The organic phase is washed with a saturated solution of $NaHCO_3$ (2 x 100 mL), dried (Na_2SO_4), filtered and concentrated. The residue is purified by silica gel column chromatography (DCM/MeOH, 99:1) to afford 13.9 g of the title compound as a white solid: ESI-MS: 177.0 $[M+H]^+$; t_R= 2.74 min (System 1); TLC: R_f = 0.66 (DCM/MeOH, 9:1).

Step 129.2: N-(4-Oxo-4,5-dihydro-thiazol-2-yl)-acetamide

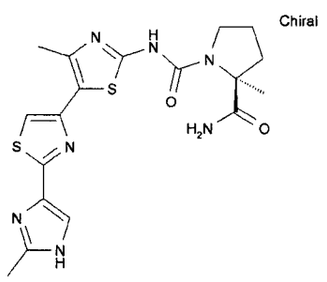
A mixture of pseudothiohydanthoin (16 g, 138 mmol) and acetic anhydride (16.9 mL, 179 mmol, 1.3 eq) in pyridine (150 mL) is heated to 115°C, stirred for 1 h and allowed to cool. The resulting precipitate is collected by filtration to provide 12.64 g of the title compound as a brown solid: ESI-MS: 159.0 $[M+H]^+$.

Example 130 (S)-2-Methyl-pyrrolidine-1,2-dicarboxylic acid 2-amide 1-[(2,4"-dimethyl [4,2';4',5"]terthiazol-2"-yl)-amide]



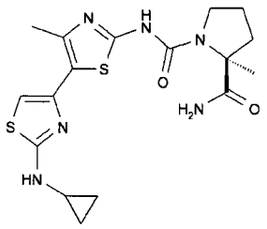
Imidazole-1-carboxylic acid (2,4"-dimethyl-[4,2';4',5"]terthiazol-2"-yl)-amide (25 mg) is suspended in DMF (1 mL), followed by addition of (S)-2-methyl-pyrrolidine-2-carboxylic acid amide (9.1 mg) and triethylamine (0.022 ml) at RT. The reaction mixture is stirred until completion of the reaction (30 min.) EtOAc (50 mL) is added and the mixture is washed with water (2x). The layer is freed from solvent under reduced pressure and the residue is taken up into dioxane and freeze-dried. The title compound is obtained as a as a white powder; HPLC (Method F) RT 4.65 minutes; MS (Method D) M+H 449.0 and M-H 447.1.

Example 131 (S)-2-Methyl-pyrrolidine-1,2-dicarboxylic acid 2-amide 1-{[4'-methyl-2 -(2-methyl-1H-imidazol-4-yl)-[4,5']bithiazolyl-2'-yl]-amide}



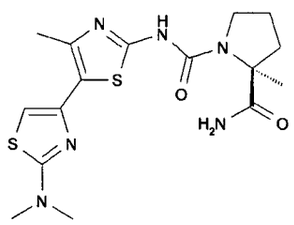
The title compound is prepared as described as in Example 130, using imidazole-1-carboxylic acid [4'-methyl-2-(2-methyl-1H-imidazol-4-yl)-[4,5']bithiazolyl-2'-yl]-amide in place of imidazole-1-carboxylic acid (2,4"-dimethyl-[4,2';4',5"]terthiazol-2"-yl)-amide and (S)-2-methyl-pyrrolidine-2-carboxylic acid amide. Title compound: HPLC (Method F) RT 3.73 minutes; MS (Method D) M+H 432.1 and M-H 430.2

Example 132 (S)-2-Methyl-pyrrolidine-1,2-dicarboxylic acid 2-amide 1-[(2-cyclopropyl amino-4'-methyl-[4,5']bithiazolyl-2'-yl)-amide]



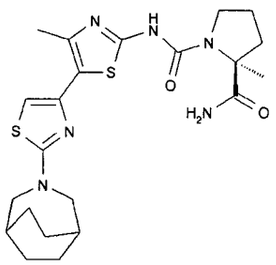
The title compound is prepared as described as in Example 130, using imidazole-1-carboxylic acid (2-cyclopropylamino-4'-methyl-[4,5']bithiazolyl-2'-yl)-amide in place of imidazole-1-carboxylic acid (2,4"-dimethyl-[4,2';4',5"]terthiazol-2"-yl)-amide. Title compound: HPLC (Method F) RT 3.90 minutes; MS (Method D) M+H 407.1 and M-H 405.2.

Example 133 (S)-2-Methyl-pyrrolidine-1,2-dicarboxylic acid 2-amide 1-[(2-dimethylamino-4'-methyl-[4,5']bithiazolyl-2'-yl)-amide]



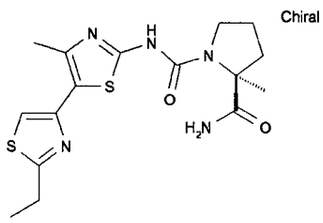
The title compound is prepared as described as in Example 130, using imidazole-1-carboxylic acid (2-dimethylamino-4'-methyl-[4,5']bithiazolyl-2'-yl)-amide in place of imidazole-1-carboxylic acid (2,4"-dimethyl-[4,2';4',5"]terthiazol-2"-yl)-amide. Title compound: HPLC: (Method F) RT 3.87 minutes; MS (Method D) M+H 395.1 and M-H 393.2.

Example 134 (S)-2-Methyl-pyrrolidine-1,2-dicarboxylic acid 2-amide 1-{[2-(3-aza-bicyclo[3.2.2]non-3-yl)-4'-methyl-[4,5']bithiazolyl-2'-yl]-amide}



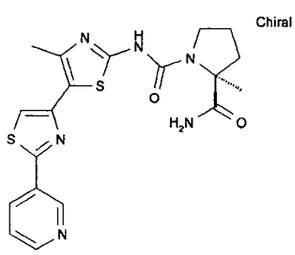
The title compound is prepared as described as in Example16, using imidazole-1-carboxylic acid [2-(3-aza-bicyclo[3.2.2]non-3-yl)-4'-methyl-[4,5']bithiazolyl-2'-yl]-amide in place of imidazole-1-carboxylic acid (2,4"-dimethyl-[4,2';4',5"]terthiazol-2"-yl)-amide . Title compound: HPLC: (Method F) RT 4.78 minutes; MS (Method D) M+H 474.9.

Example 135 (S)-2-Methyl-pyrrolidine-1,2-dicarboxylic acid 2-amide 1-[(2-ethyl-4'-methyl-[4,5']bithiazolyl-2'-yl)-amide]



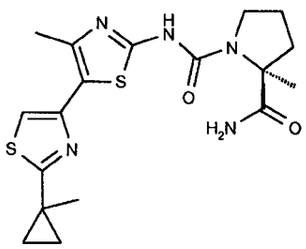
The title compound is prepared as described as in Example 130, using imidazole-1-carboxylic acid (2-ethyl-4'-methyl-[4,5']bithiazolyl-2'-yl)-amide in place of imidazole-1-carboxylic acid (2,4"-dimethyl-[4,2';4',5"]terthiazol-2"-yl)-amide and (S)-2-methyl-pyrrolidine-2-carboxylic acid amide. Title compound: HPLC (Method F) RT 4.27 minutes; MS (Method D) M+H 379.8.

Example 136 (S)-2-Methyl-pyrrolidine-1,2-dicarboxylic acid 2-amide 1-[(4'-methyl-2-pyridin-3-yl-[4,5']bithiazolyl-2'-yl)-amide]



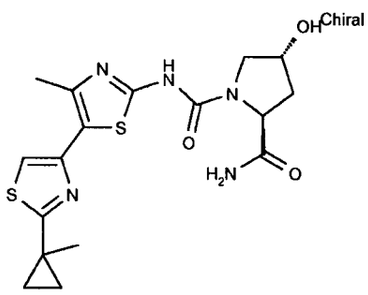
The title compound is prepared as described as in Example16, using imidazole-1-carboxylic acid (4'-methyl-2-pyridin-3-yl-[4,5']bithiazolyl-2'-yl)-amide in place of imidazole-1-carboxylic acid (2,4"-dimethyl-[4,2';4',5"]terthiazol-2"-yl)-amide . Title compound: HPLC: (Method F) RT 3.78 minutes; MS (Method D) M+H 428.8.

Example 137 (S)-2-Methyl-pyrrolidine-1,2-dicarboxylic acid 2-amide 1-{[4'-methyl-2-(1-methyl-cyclopropyl)-[4,5']bithiazolyl-2'-yl]-amide}



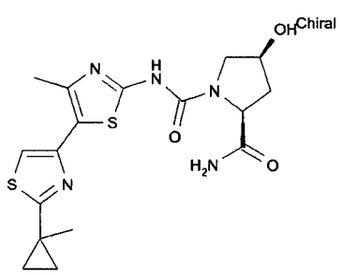
The title compound is prepared as described as in Example 130, using imidazole-1-carboxylic acid [4'-methyl-2-(1-methyl-cyclopropyl)-[4,5']bithiazolyl-2'-yl]-amide in place of imidazole-1-carboxylic acid (2,4''-dimethyl-[4,2';4',5'']terthiazol-2''-yl)-amide. Title compound: HPLC: (Method F) RT 4.83 minutes; MS (Method D) M+H 405.8.

Example 138 (2S,4R)-4-Hydroxy-pyrrolidine-1,2-dicarboxylic acid 2-amide 1-{[4'-methyl-2-(1-methyl-cyclopropyl)-[4,5']bithiazolyl-2'-yl]-amide}



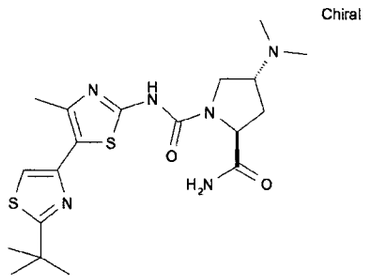
The title compound is prepared as described as in Example 137, using (2S,4R)-4-hydroxy-pyrrolidine-2-carboxylic acid amide in place of (S)-2-methyl-pyrrolidine-2-carboxylic acid amide. Title compound: HPLC (Method F) RT 4.21 minutes; MS (Method D) M+H 407.8.

Example 139 (2S,4S)-4-Hydroxy-pyrrolidine-1,2-dicarboxylic acid 2-amide 1-{[4'-methyl-2-(1-methyl-cyclopropyl)-[4,5']bithiazolyl-2'-yl]-amide}



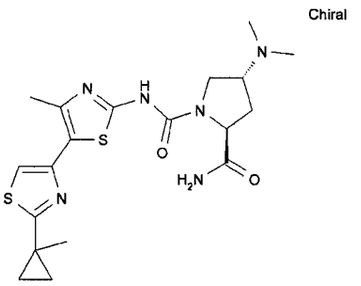
The title compound is prepared as described as in Example 137, using (2S,4S)-4-hydroxy-pyrrolidine-2-carboxylic acid amide in place of (S)-2-methyl-pyrrolidine-2-carboxylic acid amide. Title compound: HPLC: (Method F) RT 4.35 minutes; MS (Method D) M+H 407.8.

Example 140 (2S,4R)-4-Dimethylamino-pyrrolidine-1,2-dicarboxylic acid 2-amide 1-[(2-tert-butyl-4'-methyl-[4,5']bithiazolyl-2'-yl)-amide]



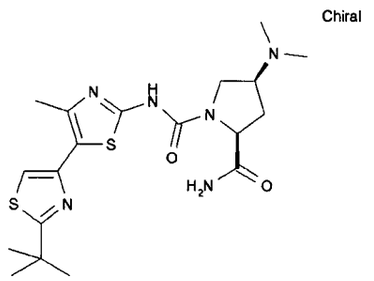
The title compound is prepared as described as in Example 37, using (2S,4R)-4-dimethylamino-pyrrolidine-2-carboxylic acid amide in place of (2*S*,3*S*)-3-methyl-pyrrolidine-2-carboxylic acid amide. Purification is done by chromatography over silica gel, eluting with CH_2Cl_2/ CH_3OH (82/18%). Title compound: HPLC (Method F) RT 4.20 minutes; MS (Method D) M+H 437.1 and M-H 435.2.

Example 141 (2S,4R)-4-Dimethylamino-pyrrolidine-1,2-dicarboxylic acid 2-amide 1-{[4'-methyl-2-(1-methyl-cyclopropyl)-[4,5']bithiazolyl-2'-yl]-amide}



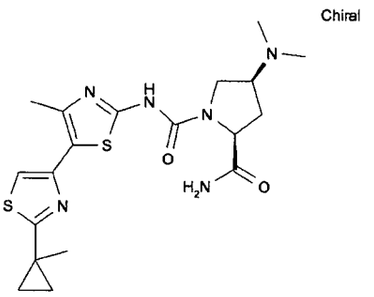
The title compound is prepared as described as in Example 137, using (2S,4R)-4-dimethylamino-pyrrolidine-2-carboxylic acid amide in place of (S)-2-methyl-pyrrolidine-2-carboxylic acid amide. Title compound: HPLC: (Method F) RT 4.13 minutes; MS (Method D) M+H 435.1 and M-H 433.1.

Example 142 (2S,4S)-4-Dimethylamino-pyrrolidine-1,2-dicarboxylic acid 2-amide 1-[(2-tert-butyl-4'-methyl-[4,5']bithiazolyl-2'-yl)-amide]



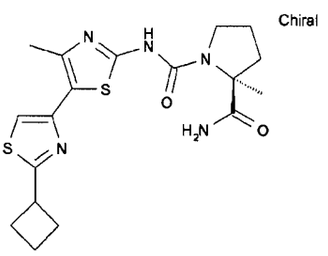
The title compound is prepared as described as in Example 37, using (2S,4S)-4-dimethylamino-pyrrolidine-2-carboxylic acid amide in place of (2*S*,3*S*)-3-methyl-pyrrolidine-2-carboxylic acid amide. Title compound: HPLC: (Method F) RT 4.23 minutes; MS (Method D) M+H 437.2 and M-H 435.2.

Example 143 (2S,4S)-4-Dimethylamino-pyrrolidine-1,2-dicarboxylic acid 2-amide 1-{[4'-methyl-2-(1-methyl-cyclopropyl)-[4,5']bithiazolyl-2'-yl]-amide}



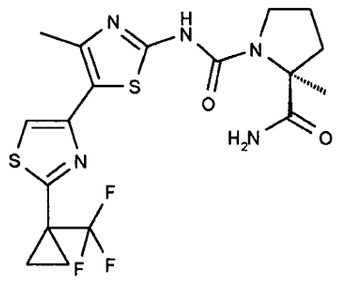
The title compound is prepared as described as in Example 137, using (2S,4S)-4-dimethylamino-pyrrolidine-2-carboxylic acid amide in place of (S)-2-methyl-pyrrolidine-2-carboxylic acid amide. Title compound: HPLC: (Method F) RT 4.17 minutes; MS (Method D) M+H 435.2 and M-H 433.2.

Example 144 (S)-2-Methyl-pyrrolidine-1,2-dicarboxylic acid 2-amide 1-[(2-cyclobutyl-4'-methyl-[4,5']bithiazolyl-2'-yl)-amide]



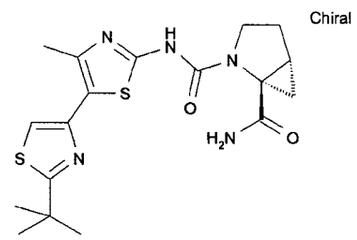
The title compound is prepared as described as in Example 130, using imidazole-1-carboxylic acid (2-cyclobutyl-4'-methyl-[4,5']bithiazolyl-2'-yl)-amide in place of imidazole-1-carboxylic acid (2,4"-dimethyl-[4,2';4',5"]terthiazol-2"-yl)-amide. Title compound: HPLC: (Method F) RT 4.71 minutes; MS (Method D) M+H 406.1 and M-H 404.2.

Example 145 (S)-2-Methyl-pyrrolidine-1,2-dicarboxylic acid 2-amide 1-{[4'-methyl-2-(1-trifluoromethyl-cyclopropyl)-[4,5']bithiazolyl-2'-yl]-amide}



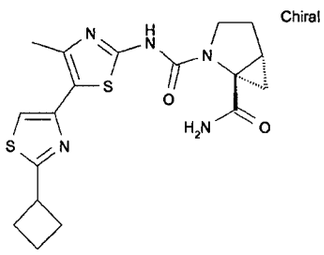
The title compound is prepared as described as in Example 130, using imidazole-1-carboxylic acid [4'-methyl-2-(1-trifluoromethyl-cyclopropyl)-[4,5']bithiazolyl-2'-yl]-amide in place of imidazole-1-carboxylic acid (2,4"-dimethyl-[4,2';4',5"]terthiazol-2"-yl)-amide. Title compound: HPLC: (Method F) RT 4.88 minutes; MS (Method D) M+H 460.0 and M-H 458.0.

Example 146 (1S,5R)-2-Aza-bicyclo[3.1.0]hexane-1,2-dicarboxylic acid 1-amide 2-[(2-tert-butyl-4'-methyl-[4,5']bithiazolyl-2'-yl)-amide]



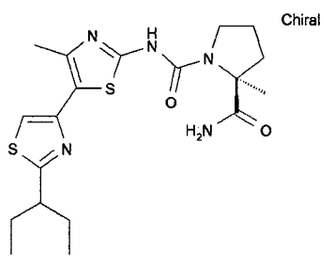
The title compound is prepared as described as in Example 37, using (1S,5R)-2-aza-bicyclo[3.1.0]hexane-1-carboxylic acid amide in place of (2*S*,3*S*)-3-methyl-pyrrolidine-2-carboxylic acid amide. Title compound: HPLC: (Method F) RT 4.90 minutes; MS (Method D) M+H 406.1 and M-H 404.1.

Example 147 (1S,5R)-2-Aza-bicyclo[3.1.0]hexane-1,2-dicarboxylic acid 1-amide 2-[(2-cyclobutyl-4'-methyl-[4,5']bithiazolyl-2'-yl)-amide]



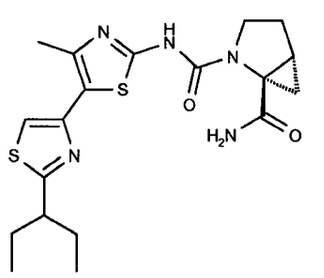
The title compound is prepared as described as in Example 130, using imidazole-1-carboxylic acid (2-cyclobutyl-4'-methyl-[4,5']bithiazolyl-2'-yl)-amide and (1S,5R)-2-aza-bicyclo[3.1.0] hexane-1-carboxylic acid amide in place of imidazole-1-carboxylic acid (2,4"-dimethyl-[4,2';4',5"]terthiazol-2"-yl)-amide and (S)-2-methyl-pyrrolidine-2-carboxylic acid amide. Title compound: HPLC: (Method F) RT 4.68 minutes; MS (Method D) M+H 404.1 and M-H 402.1.

Example 148 (S)-2-Methyl-pyrrolidine-1,2-dicarboxylic acid 2-amide 1-{[2-(1-ethyl-propyl)-4'-methyl-[4,5']bithiazolyl-2'-yl]-amide}



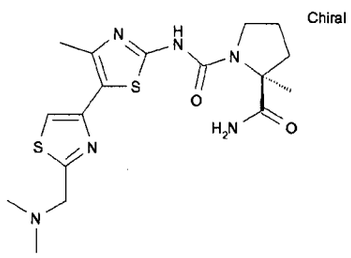
The title compound is prepared as described as in Example16, using imidazole-1-carboxylic acid [2-(1-ethyl-propyl)-4'-methyl-[4,5']bithiazolyl-2'-yl]-amide in place of imidazole-1-carboxylic acid (2,4"-dimethyl-[4,2';4',5"]terthiazol-2"-yl)-amide. Title compound: HPLC: (Method F) RT 5.05 minutes; MS (Method D) M+H 422.1 and M-H 420.2.

Example 149 (1S,5R)-2-Aza-bicyclo[3.1.0]hexane-1,2-dicarboxylic acid 1-amide 2-{[2-(1-ethyl-propyl)-4'-methyl-[4,5']bithiazolyl-2'-yl]-amide}



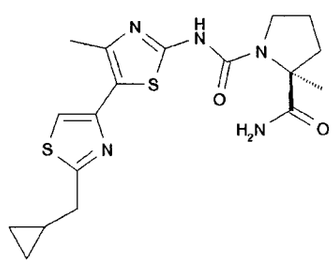
The title compound is prepared as described as in Example 130, using imidazole-1-carboxylic acid [2-(1-ethyl-propyl)-4'-methyl-[4,5']bithiazolyl-2'-yl]-amide and (1S,5R)-2-aza-bicyclo[3.1.0] hexane-1-carboxylic acid amide in place of imidazole-1-carboxylic acid (2,4''-dimethyl-[4,2';4',5'']terthiazol-2''-yl)-amide and (S)-2-methyl-pyrrolidine-2-carboxylic acid amide . Title compound: HPLC: (Method F) RT 5.00 minutes; MS (Method D) M+H 420.1 and M-H 418.1.

Example 150 (S)-2-Methyl-pyrrolidine-1,2-dicarboxylic acid 2-amide 1-[(2-dimethylaminomethyl-4'-methyl-[4,5']bithiazolyl-2'-yl)-amide]



The title compound is prepared as described as in Example 130, using Imidazole-1-carboxylic acid (2-dimethylaminomethyl-4'-methyl-[4,5']bithiazolyl-2'-yl)-amide in place of imidazole-1-carboxylic acid (2,4''-dimethyl-[4,2';4',5'']terthiazol-2''-yl)-amide. Title compound: HPLC: (Method F) RT 3.54 minutes; MS (Method D) M+H 409.1 and M-H 407.2.

Example 151 (S)-2-Methyl-pyrrolidine-1,2-dicarboxylic acid 2-amide 1-[(2-cycloprop ylmethyl-4'-methyl-[4,5']bithiazolyl-2'-yl)-amide]



The title compound is prepared as described as in Example 130, using imidazole-1-carboxylic acid (2-cyclopropylmethyl-4'-methyl-[4,5']bithiazolyl-2'-yl)-amide in place of imidazole-1-carboxylic acid (2,4''-dimethyl-[4,2';4',5'']terthiazol-2''-yl)-amide. Title compound: HPLC: (Method F) RT 4.59 minutes; MS (Method D) M+H 406.1 and M-H 404.2.

Example A: efficiency as PI3 kinase inhibitors

PI3K KinaseGlo assay: 50 nL of compound dilutions were dispensed onto black 384-well low volume Non Binding Styrene (NBS) plates (Costar Cat. No. NBS#3676). L-a-phosphatidylinositol (PI), provided as 10 mg/ml solution in methanol, was transferred into a glass tube and dried under nitrogen beam. It was then resuspended in 3% OctylGlucoside (OG) by vortexing and stored at 4°C. The KinaseGlo Luminescent Kinase Assay (Promega, Madison/WI, USA) is a homogeneous HTS method of measuring kinase activity by quantifying the amount of ATP remaining in solution following a kinase reaction.

5 µL of a mix of PI/OG with the PI3K subtype were added (Table 1). Kinase reactions were started by addition of 5 µl of ATP-mix containing in a final volume 10 µL 10 mM TRIS-HCl pH 7.5, 3mM $MgCl_2$, 50 mM NaCl, 0.05% CHAPS, 1mM DTT and 1 µM ATP, and occurred at room temperature. Reactions were stopped with 10 µl of KinaseGlo and plates were read 10 mins later in a Synergy2 reader using an integration time of 0.1 seconds per well. 2.5 µM of a pan-class 1 PI3 kinase inhibitor (standard) was added to the assay plates to generate the 100% inhibition of the kinase reaction, and the 0% inhibition was given by the solvent vehicle (90% DMSO in water). The standard was used as a reference compound and included in all assay plates in the form of 16 dilution points in duplicate.

Table 1 PI3Ks by KinaseGlo: assay conditions and reagent protocol

Vol (10 µL)	Enzyme (nM)	ATP (µM)	PI/OG (µM/ µg/ml)	NaCl (mM)	Mg^{2+} (mM)	CHAPS (%)	DTT (mM)	time (mins)
PI3Kα	10	1	11/10	50	3	0.05	1	30
PI3Kβ	25	1	11/10	50	3	0.05	1	30
PI3Kγ	150	1	22/20	50	3	0.05	1	90
PI3Kd	10	1	11/10	50	3	0.05	1	30

Cloning of PI3Ks

The PI3Kα, PI3Kβ and PI3Kδ constructs are fusion of p85α iSH2 domain and the respective p110 isoforms. The p85α fragment and p110 isoform genes were generated by PCR from first strand cDNA generated by RT-PCR from commercial

RNA from placenta, testis and brain as described below. The PI3Kγ construct was obtained from Roger Williams lab, MRC Laboratory of Molecular Biology, Cambridge, UK (November, 2003) and is described (Pacold, Michael E.; Suire, Sabine; Perisic, Olga; Lara-Gonzalez, Samuel; Davis, Colin T.; Walker, Edward H.; Hawkins, Phillip T.; Stephens, Len; Eccleston, John F.; Williams, Roger L. Crystal structure and functional analysis of Ras binding to its effector phosphoinositide 3-kinase gamma. Cell (2000), 103(6), 931-943).

PI3Kα constructs and proteins

PI3Kα wt	BV1075	p85iSH2(461-568)-GGGGGGGGGGGG-p110α(21-1068)-His

BV1075: The construct for Baculovirus BV-1075 was generated by a three-part ligation comprised of a p85 fragment and a p110α fragment cloned into vector pBlueBac4.5. The p85 fragment was derived from plasmid p1661-2 digested with Nhe/Spe. The p110α fragment derived from is clone was verified by sequencing and used in a LR410 as a SpeI/HindIII fragment. For the generation of the baculovirus expression vector LR410 the gateway LR reaction to transfer the insert into the Gateway adapted pBlueBac4.5 (Invitrogen) vector was used,. The cloning vector pBlueBac4.5 (Invitrogen) was digested with Nhe/HindIII. This resulted in the construct PED 153.8. The p85 component (iSH2) was generated by PCR using ORF 318 (described above) as a template and one forward primer KAC1028 (5'-GCTAGCATGCGAGAATATGATAGAT-TATATGAAG-AATATACC) and two reverse primers, KAC1029 (5'-GCCTCCACCAC-CTCCGCCTG-GTTTAATGCTGTTCATACGTTTGTC) and KAC1039 (5'- TACTAGTC-CGCCTCCAC-CACCTCCGCCTCCACCACCTCCGCC). The two reverse primers overlap and incorporate the 12x Gly linker and the N-terminal sequence of the p110α gene to the SpeI site. The 12x Gly linker replaces the single Gly linker in the BV1052 construct. The PCR fragment was cloned into pCR2.1 TOPO (Invitrogen). Of the resulting clones, p1661-2 was determined to be correct by sequencing. This plasmid was digested with Nhe and SpeI and the resulting fragment was gel-isolated and purified for sub-cloning.

The p110α cloning fragment was generated by enzymatic digest of clone LR410 (see above) with Spe I and HindIII. The SpeI site is in the coding region of the p110α gene. The resulting fragment was gel-isolated and purified for sub-cloning. The cloning vector, pBlueBac4.5 (Invitrogen) was prepared by enzymatic digestion with Nhe and HindIII. The cut vector was purified with Qiagen column and then dephosphorylated with Calf Intestine alkaline phosphatase (CIP) (BioLabs). After completion of the CIP reaction the cut vector was again column purified to generate the final vector. A three-part ligation was performed using Roche Rapid ligase and the vendor specifications. The final plasmid was verified by sequencing.

Kinase domain.

Protein sequence of BV 1075:

```
   1 MREYDRLYEE YTRTSQEIQM KRTAIEAFNE TIKIFEEQCQ TQERYSKEYI EKFKREGNEK
  61 EIQRIMHNYD KLKSRISEII DSRRRLEEDL KKQAAEYREI DKRMNSIKPG GGGGGGGGGG
 121 GLVECLLPNG MIVTLECLRE ATLITIKHEL FKEARKYPLH QLLQDESSYI FVSVTQEAER
 181 EEFFDETRRL CDLRLFQPFL KVIEPVGNRE EKILNREIGF AIGMPVCEFD MVKDPEVQDF
 241 RRNILNVCKE AVDLRDLNSP HSRAMYVYPP NVESSPELPK HIYNKLDKGQ IIVVIWVIVS
 301 PNNDKQKYTL KINHDCVPEQ VIAEAIRKKT RSMLLSSEQL KLCVLEYQGK YILKVCGCDE
 361 YFLEKYPLSQ YKYIRSCIML GRMPNLMLMA KESLYSQLPM DCFTMPSYSR RISTATPYMN
 421 GETSTKSLWV INSALRIKIL CATYVNVNIR DIDKIYVRTG IYHGGEPLCD NVNTQRVPCS
 481 NPRWNEWLNY DIYIPDLPRA ARLCLSICSV KGRKGAKEEH CPLAWGNINL FDYTDTLVSG
 541 KMALNLWPVP HGLEDLLNPI GVTGSNPNKE TPCLELEFDW FSSVVKFPDM SVIEEHANWS
 601 VSREAGFSYS HAGLSNRLAR DNELRENDKE QLKAISTRDP LSEITEQEKD FLWSHRHYCV
 661 TIPEILPKLL LSVKWNSRDE VAQMYCLVKD WPPIKPEQAM ELLDCNYPDP MVRGFAVRCL
 721 EKYLTDDKLS QYLIQLVQVL KYEQYLDNLL VRFLLKKALT NQRIGHFFFW HLKSEMHNKT
 781 VSQRFGLLLE SYCRACGMYL KHLNRQVEAM EKLINLTDIL KQEKKDETQK VQMKFLVEQM
 841 RRPDFMDALQ GFLSPLNPAH QLGNLRLEEC RIMSSAKRPL WLNWENPDIM SELLFQNNEI
 901 IFKNGDDLRQ DMLTLQIIRI MENIWQNQGL DLRMLPYGCL SIGDCVGLIE VVRNSHTIMQ
 961 IQCKGGLKGA LQFNSHTLHQ WLKDKNKGEI YDAAIDLFTR SCAGYCVATF ILGIGDRHNS
1021 NIMVKDDGQL FHIDFGHFLD HKKKKFGYKR ERVPFVLTQD FLIVISKGAQ ECTKTREFER
1081 FQEMCYKAYL AIRQHANLFI NLFSMMLGSG MPELQSFDDI AYIRKTLALD KTEQEALEYF
1141 MKQMNDAHHG GWTTKMDWIF HTIKQHALNE LGGAHHHHHH
```

PI3Kβ constructs and proteins

PI3Kβ	BV949	p85iSH2(461-N58K-568)-GGGGGG-p110β(2-1070)-His

BV949: PCR products for the inter SH2 domain (iSH2) of the p85 PI3Kα, PI3Kβ and PI3Kδ subunit and for the full-length p110β subunit were generated and fused by overlapping PCR. The iSH2 PCR product was obtained from first strand cDNA generated by RT-PCR from commercial human RNA from placenta, testis and brain (Clontech), initially using primers gwG130-p01 (5'-CGAGAATATGATAGATTATATGAAGAAT-3') and gwG130-p02 (5'-TGGTTT-AATGCTGTTCATACGTTTGTCAAT-3'). Subsequently, in a secondary PCR reaction Gateway recombination AttB1 sites and linker sequences were added at the 5'end and 3'end of the p85 iSH2 fragment respectively, using primers gwG130-p03 (5'-GGGACAAGTT-TGTACAAAAAAGCAGGCTACGAAGGAGATATACATATGCGAGAATATGATAGATT ATATGAAGAAT-3') and gwG130-p05 (5'-ACTGAAGCATCCTCCTC-CTCCTCCT-CCTGGTTTAATGCTGTTCATACGTTTGTC-3'). The p110β fragment was obtained by PCR using as template a p110β clone (from unknown source that was sequence verified) using primers gwG130-p04 (5'-ATTAAACCAGGAGGAGGAGGAGGAGGATGCTT-CAGTTTCATAATGCCTCCTGCT -3')which contains linker sequences and the 5'end of p110β and gwG130-p06 (5'-AGCTCCGTGATGGTGATGGTGATGTGCTCCAGATC-TGTAGTCTTTCCGAA-CTGTGTG-3') which contains sequences of the 3'end of p110-β fused to a Histidine tag. The p85-iSH2/ p110β fusion protein was assembled by an overlapping PCR a reaction of the linkers at the 3'end of the iSH2 fragment and the 5'end of the p110β fragment, using the above mentioned gwG130-p03 primer and a primer containing an overlapping Histidine tag and the AttB2 recombination sequences (5'-GGGACCACTTTGTACAAGAAAGCTGGGTTTAAGCTCCGTGATGGTGATGGTGAT GTGCTCC-3'). This final product was recombined in a Gateway (Invitrogen) OR reaction into the donor vector pDONR201 (Invitrogen) to generate the ORF253 entry clone. This clone was verified by sequencing and used in a Gateway LR reaction (Invitrogen) to transfer the insert into the Gateway adapted pBlueBac4.5 (Invitrogen) vector for generation of the baculovirus expression vector LR280. This LR280 has an amino acid mutation in the p85 sequence.

Kinase domain.

Protein sequence of BV949:

```
   1 MREYDRLYEE YTRTSQEIQM KRTAIEAFNE TIKIFEEQCQ TQERYSKEYI EKFKREGKEK
  61 EIQRIMHNYD KLKSRISEII DSRRRLEEDL KKQAAEYREI DKRMNSIKPG GGGGGCFSFI
 121 MPPAMADILD IWAVDSQIAS DGSIPVDFLL PTGIYIQLEV PREATISYIK QMLWKQVHNY
 181 PMFNLLMDID SYMFACVNQT AVYEELEDET RRLCDVRPFL PVLKLVTRSC DPGEKLDSKI
 241 GVLIGKGLHE FDSLKDPEVN EFRRKMRKFS EEKILSLVGL SWMDWLKQTY PPEHEPSIPE
 301 NLEDKLYGGK LIVAVHFENC QDVFSFQVSP NMNPIKVNEL AIQKRLTIHG KEDEVSPYDY
 361 VLQVSGRVEY VFGDHPLIQF QYIRNCVMNR ALPHFILVEC CKIKKMYEQE MIAIEAAINR
 421 NSSNLPLPLP PKKTRIISHV WENNNPFQIV LVKGNKLNTE ETVKVHVRAG LFHGTELLCK
 481 TIVSSEVSGK NDHIWNEPLE FDINICDLPR MARLCFAVYA VLDKVKTKKS TKTINPSKYQ
 541 TIRKAGKVHY PVAWVNTMVF DFKGQLRTGD IILHSWSSFP DELEEMLNPM GTVQTNPYTE
 601 NATALHVKFP ENKKQPYYYP PFDKIIEKAA EIASSDSANV SSRGGKKFLP VLKEILDRDP
 661 LSQLCENEMD LIWTLRQDCR EIFPQSLPKL LLSIKWNKLE DVAQLQALLQ IWPKLPPREA
 721 LELLDFNYPD QYVREYAVGC LRQMSDEELS QYLLQLVQVL KYEPFLDCAL SRFLLERALG
 781 NRRIGQFLFW HLRSEVHIPA VSVQFGVILE AYCRGSVGHM KVLSKQVEAL NKLKTLNSLI
 841 KLNAVKLNRA KGKEAMHTCL KQSAYREALS DLQSPLNPCV ILSELYVEKC KYMDSKMKPL
 901 WLVYNNKVFG EDSVGVIFKN GDDLRQDMLT LQMLRLMDLL WKEAGLDLRM LPYGCLATGD
 961 RSGLIEVVST SETIADIQLN SSNVAAAAAF NKDALLNWLK EYNSGDDLDR AIEEFTLSCA
1021 GYCVASYVLG IGDRHSDNIM VKKTGQLFHI DFGHILGNFK SKFGIKRERV PFILTYDFIH
1081 VIQQGKTGNT EKFGRFRQCC EDAYLILRRH GNLFITLFAL MLTAGLPELT SVKDIQYLKD
1141 SLALGKSEEE ALKQFKQKFD EALRESWTTK VNWMAHTVRK DYRSGAHHHH HHGA
```

Kinase domain.

PI3Kγ construct and protein

PI3Kγ	BV950	p110γ(Δ143-[Met144-1102])-His

Construct obtained from Roger Williams lab, MRC Laboratory of Molecular Biology, Cambridge, UK (November, 2003). Description of the construct in (Pacold, Michael E.; Suire, Sabine; Perisic, Olga; Lara-Gonzalez, Samuel; Davis, Colin T.; Walker, Edward H.; Hawkins, Phillip T.; Stephens, Len; Eccleston, John F.; Williams, Roger L. Crystal structure and functional analysis of Ras binding to its effector phosphoinositide 3-kinase gamma. Cell (2000), 103(6), 931-943). Constructs lacking the N-terminal 144 aa.

Protein sequence of BV950:

```
   1 MSEESQAFQR QLTALIGYDV TDVSNVHDDE LEFTRRGLVT PRMAEVASRD PKLYAMHPWV
  61 TSKPLPEYLW KKIANNCIFI VIHRSTTSQT IKVSPDDTPG AILQSFFTKM AKKKSLMDIP
```

```
121 ESQS QDFVL RVCGRDEYLV GETPIKNFQW VRHCLKNGEE IHVVLDTPPD PALDEVRKEE
181 WPLV DCTGV TGYHEQLTIH GKDHESVFTV SLWDCDRKFR VKIRGIDIPV LPRNTDLTVF
241 VEAN QHGQQ VLCQRRTSPK PFTEEVLWNV WLEFSIKIKD LPKGALLNLQ IYCGKAPALS
301 SKAS ESPSS ESKGKVRLLY YVNLLLIDHR FLLRRGEYVL HMWQISGKGE DQGSFNADKL
361 TSAT PDKEN SMSISILLDN YCHPIALPKH QPTPDPEGDR VRAEMPNQLR KQLEAIIATD
421 PLNP TAEDK ELLWHFRYES LKHPKAYPKL FSSVKWGQQE IVAKTYQLLA RREVWDQSAL
481 DVGL MQLLD CNFSDENVRA IAVQKLESLE DDDVLHYLLQ LVQAVKFEPY HDSALARFLL
541 KRGL NKRIG HFLFWFLRSE IAQSRHYQQR FAVILEAYLR GCGTAMLHDF TQQVQVIEML
601 QKVT DIKSL SAEKYDVSSQ VISQLKQKLE NLQNSQLPES FRVPYDPGLK AGALAIEKCK
661 VMAS KKPLW LEFKCADPTA LSNETIGIIF KHGDDLRQDM LILQILRIME SIWETESLDL
721 CLLP GCIST GDKIGMIEIV KDATTIAKIQ QSTVGNTGAF KDEVLNHWLK EKSPTEEKFQ
781 AAVE FVYSC AGYCVATFVL GIGDRHNDNI MITETGNLFH IDFGHILGNY KSFLGINKER
841 VPFV TPDFL FVMGTSGKKT SPHFQKFQDI CVKAYLALRH HTNLLIILFS MMLMTGMPQL
901 TSKE IEYIR DALTVGKNEE DAKKYFLDQI EVCRDKGWTV QFNWFLHLVL GIKQGEKHSA
961 HHHH IH
```

PI3Kδ construct and protein

PI3Kδ	BV106	p85iSH2(461-568)-GGGGGG-p110δ(2-1044)-His

BV1060: PCR products for the inter SH2 domain (iSH2) of the p85 subunit and for the full-length p110δ subunit were generated and fused by overlapping PCR. The iSH2 PCR product was generated by using as a template the ORF318 (see above) and the primers gwG130-p03 (5'- GGGACAAG-TTTGTACAAA/ AAGCAGGCTACGAAGGAGATATACATATGC-GAGAATATGA TAGATTATATGAAGAAT-3') and gwG154-p04 (5'-TCCTCCTCCT-CCTCCTCCTG GTTTAATGCTGTTCATACGTTTGTC-3'). The p110δ fragment was obtained from first strand cDNA generated by RT-PCR from commercial human RNA from placenta, testis and brain (Clontech), using initially primers gwG154-p01 (5'-ATGCCCCCTC GGGTGGACTGCCCCAT-3') and gwG154-p02 (5'-CTACTGCCTGT-TGTCTTTGGA CACGT-3'). In a subsequent PCR reaction linker sequences and a Histidine tag was added at the 5'end and 3'end of the p110δ fragment respectively, using primers gw154-p03 (5'-ATTAAACCAG GAGGAGGAGGAGGAGGACCCCCTGGGGTGGAC-TGCCCCATGC A-3') and gwG154-p06 (5'-AGCTCCGTGATGGTGATGGTGAT-GTGCT-CCCT GCCTGTTGTCTTTGGACACGTTGT-3').The p85-iSH2/ p110δ fusion

protein was as embled in a third PCR reaction by the overlapping linkers at the 3'end of the iS H2 fragment and the 5'end of the p110δ fragment, using the above mentioned gwG 130-p03 primer and a primer containing an overlapping Histidine tag and the Gat eway (Invitrogen) AttB2 recombination sequences (5'-GGG-ACCACTTTGT CAAGAAAGCTGGGTTTAA-GCTCCGTGAT GGTGATGGTGAGTGCTCC-3'). This final product was recombined in a Gateway C R reaction into the donor vector pDONR201 (Invitrogen) to generate the ORF319 e try clone. This clone was verified by sequencing and used in a Gateway LR re action (Invitrogen) to transfer the insert into the Gateway adapted pBlueBac4.5 (I vitrogen) vector for generation of the baculovirus expression vector LR415.

Protein sequenc of BV1060:

```
   1 MREY DRLYEE YTRTSQEIQM KRTAIEAFNE TIKIFEEQCQ TQERYSKEYI EKFKREGNEK
  61 EIQF IMHNYD KLKSRISEII DSRRRLEEDL KKQAAEYREI DKRMNSIKPG GGGGGPPGVD
 121 CPME FWTKEE NQSVVVDFLL PTGVYLNFPV SRNANLSTIK QLLWHRAQYE PLFHMLSGPE
 181 AYVF TCINQT AEQQELEDEQ RRLCDVQPFL PVLRLVAREG DRVKKLINSQ ISLLIGKGLH
 241 EFDS LCDPEV NDFRAKMCQF CEEAAARRQQ LGWEAWLQYS FPLQLEPSAQ TWGPGTLRLP
 301 NRAI LVNVKF EGSEESFTFQ VSTKDVPLAL MACALRKKAT VFRQPLVEQP EDYTLQVNGR
 361 HEYI YGSYPL CQFQYICSCL HSGLTPHLTM VHSSSILAMR DEQSNPAPQV QKPRAKPPPI
 421 PAKP PSSVSL WSLEQPFRIE LIQGSKVNAD ERMKLVVQAG LFHGNEMLCK TVSSSEVSVC
 481 SEPV NKQRLE FDINICDLPR MARLCFALYA VIEKAKKARS TKKKSKKADC PIAWANLMLF
 541 DYKI QLKTGE RCLYMWPSVP DEKGELLNPT GTVRSNPNTD SAAALLICLP EVAPHPVYYP
 601 ALEF ILELGR HSECVHVTEE EQLQLREILE RRGSGELYEH EKDLVWKLRH EVQEHFPEAL
 661 ARLI LVTKWN KHEDVAQMLY LLCSWPELPV LSALELLDFS FPDCHVGSFA IKSLRKLTDD
 721 ELFC YLLQLV QVLKYESYLD CELTKFLLDR ALANRKIGHF LFWHLRSEMH VPSVALRFGL
 781 ILEA YCRGST HHMKVLMKQG EALSKLKALN DFVKLSSQKT PKPQTKELMH LCMRQEAYLE
 841 ALSH LQSPLD PSTLLAEVCV EQCTFMDSKM KPLWIMYSNE EAGSGGSVGI IFKNGDDLRQ
 901 DMLT LQMIQL MDVLWKQEGL DLRMTPYGCL PTGDRTGLIE VVLRSDTIAN IQLNKSNMAA
 961 TAAF NKDALL NWLKSKNPGE ALDRAIEEFT LSCAGYCVAT YVLGIGDRHS DNIMIRESGQ
1021 LFHI DFGHFL GNFKTKFGIN RERVPFILTY DFVHVIQQGK TNNSEKFERF RGYCERAYTI
1081 LRRF GLLFLH LFALMRAAGL PELSCSKDIQ YLKDSLALGK TEEEALKHFR VKFNEALRES
1141 WKTF VNWLAH NVSKDNRQEL GGAHHHHHH
```

Purification of PI Kα, PI3Kβ and PI3Kγ constructs

PI3Kα, PI3Kβ a d PI3Kγ were purified in two chromatographic steps: immobilized metal affinity chromato graphy (IMAC) on a Ni sepharose resin (GE Healthcare) and gel filtration

utilizing a Superc ex 200 26/60 column (GE Healthcare). All buffers were chilled to 4°C and lysis was perfo med chilled on ice. Column fractionation was performed at room temperature. All buffers used to purify PI3Kβ contained 0.05% Triton X100 in addition to what is describec below.

Typically frozen ells from 10 L of Tn5 cell culture were resuspended in "Lysis Buffer" 20 mM Tris-Cl, pH .5, 500 mM NaCl, 5% glycerol, 5 mM imidazole, 1 mM NaF, 0.1ug/mL okadaic acid (OA A), 5 mM BME, 1 x Complete protease inhibitor cocktail – EDTA-free (20 tablets/1 L buffer Roche Applied Sciences), benzonase (25U/mL buffer, EMD Biosciences) at a ratio of 1:6 v/v pellet to Lysis Buffer ratio, and mechanically lysed by douncing 20 strokes using a t ght-fitting pestle. The lysate was centrifuged at 45,000 g for 30 minutes, and the superna ant was loaded onto a pre-equilibrated IMAC column (3 mL resin/100 mL lysate). The colu nn was washed with 3-5 column volumes of Lysis Buffer, followed by a second wash of 3-5 column volumes with 20 mM Tris-Cl, pH 7.5, 500 mM NaCl, 5% glycerol, 45 mM midazole, 1 mM NaF, 0.1µg/mL OAA, 5 mM BME, 1x Complete protease inhibitor cocktail - EDTA-free. Protein was eluted with 20 mM Tris-Cl, pH 7.5, 0.5 M NaCl, 5% glycerol, 25(mM imidazole, 1 mM NaF, 0.1µg/mL OAA, 5 mM BME, 1x Complete protease inhibito cocktail – EDTA-free. Pertinent fractions were analyzed by SDS-PAGE and pooled acco dingly. The protein was further purified by gel filtration on a Superdex 200 26/60 column eq ilibrated in 20 mM Tris-Cl, pH 7.5, 0.5 M NaCl, 5% glycerol, 1 mM NaF, 5 mM DTT, 1x Cc mplete protease inhibitor cocktail – EDTA-free. Pertinent fractions were analyzed by SD -PAGE and pooled accordingly. An equal volume of Dialysis Buffer (20 mM Tris-Cl, pH 7 5, 500 mM NaCl, 50% glycerol, 5 mM NaF, 5 mM DTT) was added to the pool and than dia lyzed against Dialysis Buffer two changes (one change overnight). Protein was stored at -2(°C.

Purification of PI Kδ

PI3Kδ was pu rified in three chromatographic steps: immobilized metal affinity chromatography n a Ni Sepharose resin (GE Healthcare), gel filtration utilizing a Superdex 200 26/60 colum (GE Healthcare), and finally a ion exchange step on a Q-HP column (GE Healthcare). All I uffers were chilled to 4°C and lysis was performed chilled on ice. Column fractionation was performed at room temperature.

Typically frozen ells from 10 L of Tn5 cell culture were resuspended in "Lysis Buffer" 20 mM Tris-Cl, pH .5, 500 mM NaCl, 5% glycerol, 5 mM imidazole, 1 mM NaF, 0.1µg/mL

okadaic acid (OAA), 5 mM BME, 1 x Complete protease inhibitor cocktail – EDTA-free (20 tablets/1 L buffer, Roche Applied Sciences), benzonase (25U/mL lysis buffer, EMD Biosciences) at a ratio of 1:10 v/v pellet to Lysis Buffer ratio, and mechanically lysed by douncing 20 strokes using a tight-fitting pestle. The lysate was centrifuged at 45,000 g for 30 minutes, and the supernatant was loaded onto a pre-equilibrated IMAC column (5 mL resin/100 mL lysate). The column was washed with 3-5 column volumes of Lysis Buffer, followed by a second wash of 3-5 column volumes with 20 mM Tris-Cl, pH 7.5, 500 mM NaCl, 5% glycerol, 40 mM imidazole, 1 mM NaF, 0.1ug/mL OAA, 5 mM BME, 1 x Complete protease inhibitor cocktail – EDTA-free. Protein was eluted with 20 mM Tris-Cl, pH 7.5, 500 mM NaCl, 5% glycerol, 250 mM imidazole, 1 mM NaF, 0.1µg/mL OAA, 5 mM BME, 1 x Complete protease inhibitor cocktail – EDTA-free. Pertinent fractions were analyzed by SDS-PAGE and pooled accordingly. The protein was further purified by gel filtration on a Superdex 200 equilibrated in 20 mM Tris-Cl, pH 7.5, 500 mM NaCl, 5% glycerol, 1 mM NaF, 0.1ug/mL OAA, 5 mM DTT, 1 x Complete protease inhibitor cocktail – EDTA-free. Pertinent fractions were analyzed by SDS-PAGE and pooled accordingly. These fractions were diluted 1:10 v/v pool volume to buffer ratio with "Buffer A" 20 mM Tris-Cl, pH 8.2, 5% glycerol, 1 mM NaF, 0.1µg/mL OAA, 5 mM DTT and loaded onto a prepared Q-HP column. After sample loading is completed we wash with Buffer A and 5% "Buffer B" 20 mM Tris-Cl, pH 8.2, 1 M NaCl, 5% glycerol, 1 mM NaF, 0.1ug/mL OAA, 5 mM DTT for 3-5 column volumes. We elute the protein using a 5%-30% gradient of Buffer B. Typically the protein elutes at ~200 mM NaCl. Pertinent fractions were analyzed by SDS-PAGE and pooled accordingly. An equal volume of Dialysis Buffer (20 mM Tris-Cl, pH 7.5, 500 mM NaCl, 50% glycerol, 1 mM NaF, 0.1µg/mL OAA, 5 mM DTT) was added to the pool and then dialyzed against Dialysis Buffer two changes (one change overnight). Protein was stored at -20°C.

The following results were obtained using the above described assays.

Example #	PI3Kalpha IC50 [µM]
117	0.026
124	0.028
107	0.044
88	0.076
122	0.050
46	0.009

47	0.040
102	0.21
48	0.005
119	0.008
40	0.037
49	0.017
65	0.031
80	0.25
110	0.071
114	0.13
74	0.13
54	0.19
98	0.14
111	0.052
112	0.049
129	0.024
101	0.099
11	0.048
66	0.040
1	0.17
7	0.015
3	0.013
59	0.071

The following further results were obtained using the above described assays.

Example no.	PI3Kalpha / IC50 [umol l-1]	PI3Kdelta / IC50 [umol l-1]	Selectivity PI3Kalpha vs. PI3Kdelta
Example 133 WO 2004/096797	0.011	0.099	9-fold
9	0.012	452	38-fold
12	0.015	0.974	65-fold
35	0.024	1.739	72-fold

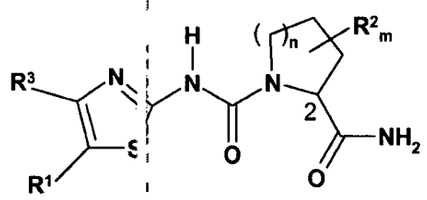
Example no.	PI3Kalpha / IC50 [umol l-1]	PI3Kdelta / IC50 [umol l-1]	Selectivity PI3Kalpha vs. PI3Kdelta
66	0.040	1.273	32-fold
70	0.014	3.450	246-fold

The following further results were also obtained using the above described assays.

Example no.	PI3Kalpha / IC50 [umol l-1]	PI3Kbeta / IC50 [umol l-1]	PI3Kgamma / IC50 [umol l-1]	PI3Kdelta / IC50 [umol l-1]
34	0.083	> 9.1	1.98	2.15
35	0.024	7.15	2.32	1.74
37	0.022	7.10	1.70	0.494
151	0.078	0.885	0.928	1.26

CLAIMS

1. A compound of formula I



(I)

wherein

n represents 1 and m represents 1, 2, 3 or 4 or

n represents 0 and m represents 0, 1, 2 or 3;

R^1 represents optionally substituted aryl or optionally substituted heterocyclyl;

R^2 represents halo, cyano, nitro, hydroxy, phenyl, lower alkyl, lower alkoxy, lower alkylamino, lower dialkylamino, lower dialkylamino lower alkyl, cycloalkyl, cycloalkoxy wherein each alkyl or cycloalkyl may be mono or poly-substituted by halo, cyano, nitro, hydroxy, phenyl and wherein each phenyl may be mono or poly-substituted by halo, cyano, nitro, hydroxy, lower alkyl; or

two substituents R^2 together form an alkandiyl or alkenediyl, each optionally substituted by hydroxy or halo, to form a cyclic moiety; or

two R^2 substituents together form a bond to form a double bond;

R^3 represents hydrogen, lower alkyl, mono-, poly- or per-deutero lower alkyl, halo, halo lower alkyl, hydroxy lower alkyl, lower dialkylamino lower alkyl,

or a salt thereof.

2. A compound according to Claim 1, wherein

R^1 represents unsubstituted or substituted heterocyclyl or unsubstituted or substituted aryl

wherein said heterocyclyl is selected from unsaturated, saturated or partially saturated heterocycles which are monocyclic, bicyclic, tricyclic or spirocyclic and have 4 to 16, ring atoms wherein one to four heteroatoms are present;

wherein said aryl is selected from aromatic moieties with 6 to 14 ring carbon atoms;

wherein said substiutents are independently selected from one or more, preferably one to four of the following moieties: C_1-C_7-alkyl; mono-, poly-, per-deutero C_1-C_7-

alkyl; (phen yl-, C_1-C_7-alkylphenyl-, C_1-C_7-alkoxyphenyl-, halophenyl- or N,N-dialkylamin) alkoxyphenyl)C_1-C_7-alkyl; (phenoxy-,C_1-C_7-alkylphenoxy-, C_1-C_7-alkoxyphen oxy- or halophenoxy-)C_1-C_7-alkyl; C_3-C_{12}-cycloalkyl; mono-, poly-, per-deutero C_3-C_{12}-cycloalkyl; (C_1-C_7-alkyl)-C_3-C_{12} cycloalkyl; (mono-, poly-, per-deutero C_1-C_7-alkyl) C_3-C_{12}-cycloalkyl; (phenyl-, C_1-C_7-alkylphenyl-, C_1-C_7-alkoxyphenyl- or halophenyl-)C_3-C_{12}-cycloalkyl; (haloC_1-C_7-alkyl)-C_3-C_{12} cycloalkyl; cyano C_3-C_{12}-cycloalkyl; imino-C_1-C_7-alkyl; halo-C_1-C_7-alkyl; N-C_1-C_7-alkanoylamino-C_1-C_7-alkyl; N-C_1-C_7-alkanesulfonyl-amino-C_1-C_7-alkyl; pyrrolidino-C_1-C_7-alkyl; oxo- pyrrolidino-C_1-C_7-alkyl; N-mo o- or N,N-di-(C_1-C_7-alkyl)- amino pyrrolidinyl; piperidino-C_1-C_7-alkyl; 4-(C_1-C_7-alkyl)-pi eridino; 4-[N-mono- or N,N-di-(C_1-C_7-alkyl)-amino]-piperidino; piperazin-1-yl-C_1-C_7-alk yl; 4-(C_1-C_7-alkyl, C_1-C_7-alkoxy-C_1-C_7-alkyl, halo-C_1-C_7-alkyl or C_3-C_{10}-cycloalkyl)- piperazin-1-yl; 4-(C_1-C_7-alkyl, C_1-C_7-alkoxy-C_1-C_7-alkyl, halo-C_1-C_7-alkyl or C_3-C_{10}-cycl alkyl)-piperazin-1-yl-C_1-C_7-alkyl; 4-(amino-C_1-C_7-alkyl)-piperazin-1-yl-C_1-C_7-alkyl; 4- N-mono- or N,N-di-(C_1-C_7-alkylamino)-C_1-C_7-alkyl]-piperazin-1-yl-C_1-C_7-alkyl; morp olino-C_1-C_7-alkyl; thiomorpholino-C_1-C_7-alkyl; S-mono- or S,S-dioxo-thiomorpho ino-C_1-C_7-alkyl; carbamoyl-C_1-C_7-alkyl; [N-mono- or N,N-di-(C_1-C_7-alkyl)-carbamoyl] C_1-C_7-alkyl; C_1-C_7-alkanesulfinyl-C_1-C_7-alkyl, C_1-C_7-alkanesulfonyl-C_1-C_7-alkyl, halo, ydroxy, C_1-C_7-alkoxy, amino, N-mono- or N,N-di-(C_1-C_7-alkyl)-amino; N-mono- or N N-di-(C_1-C_7-cycloalkyl)-amino; N-mono- or N,N-di-[N-mono- or N,N-di-(C_1-C_7-alkyl)-ar ino-C_1-C_7-alkyl]-amino; N,N-[N-mono- or N,N-di-(C_1-C_7-alkyl)-amino-C_1-C_7-alkyl] [C_1-C -alkyl]-amino; aza-bicyclo[2.2.1]heptan7-yl; C_1-C_7-alkanoylamino; pyridin-amino; imi azolinyl; 2-methyl imidazolinyl; pyrrolidino; oxo-pyrrolidino; piperidino; piperazin-1 yl; 4-(C_1-C_7-alkyl, C_1-C_7-alkoxy-C_1-C_7-alkyl, halo-C_1-C_7-alkyl or C_3-C_{10}-cycloalkyl)- piperazin-1-yl; 4-(amino-C_1-C_7-alkyl)-piperazin-1-yl; 4-[N-mono- or N,N-di-(C_1-C_7-alky amino)-C_1-C_7-alkyl]-piperazin-1-yl; morpholino; thiomorpholino; S-oxo- or S,S-dioxotl iomorpholino; C_1-C_7-alkanesulfonylamino; carbamoyl; N-mono- or N,N-di-(C_1-C_7-alky C_1-C_7-alkoxy-C_1-C_7-alkyl, amino-C_1-C_7-alkyl and/or (N'-mono- or N',N'-di-(C_1-C_7-alky)-amino-C_1-C_7-alkyl)-carbamoyl; pyrrolidin-1-carbonyl; piperidin-1-carbonyl; piperazin-1 carbonyl; 4-(C_1-C_7-alkyl)piperazin-1-carbonyl; tetrahydro-pyran-4-yl; C_1-C_7-alkyl-tetrah ydro-pyran-4-yl (especially 4-(C_1-C_7-alkyl)-tetrahydro-pyran-4-yl); morpholin- -carbonyl; thiomorpholin-1-carbonyl; S-oxo- or S,S-dioxothiomorpholin-1-carbonyl; s ulfo; C_1-C_7-alkanesulfonyl; C_1-C_7-alkanesulfinyl; sulfamoyl; N-mono- or N,N-di-(C_1-C_7-a kyl)-sulfamoyl; morpholinosulfonyl; thiomorpholinosulfonyl; C_1-C_7-alkyl-sulphanyl; yano, nitro and thiazolyl;

R^2 represents halo, cyano, nitro, hydroxy, C_1-C_7-alkyl, C_1-C_7-alkyloxy, C_3-C_6-cycloalkyl, C_3-C_6-cycloalkyloxy, C_1-C_7-alkylamino, di- C_1-C_7-alkylamino, di-C_1-C_7-alkylamino C_1-C_7-alkyl, phenyl wherein each alkyl, cycloalkyl or phenyl may be monor disubstituted by fluoro, chloro, cyano, hydroxy, phenyl. In this aspect R^2 in particular represents hydroxy, methyl, fluoro or

R^2 represents, together with a further substituent R^2, a group $-CH_2-$; $-CH(CH_3)-$, $-C(CH_3)_2-$; $-CH_2-CH_2-$, -CH=CH- thereby forming a bicyclic moiety or

R^2 represents, together with a further substituent R^2, a bond to form a double bond

or a salt thereof.

3. A compound according to to any preceding claim, wherein R^3 represents hydrogen, methyl, d_3-methyl, chloro, dimethylamino methyl, or a salt thereof.

4. A compound according to any preceding claim, wherein

R^1 represents unsubstituted or substituted heterocyclyl or unsubstituted or substituted aryl

wherein said heterocyclyl or aryl is selected from the group consisting of phenyl, naphthyl, indanyl, pyrrole, pyrroline, pyrrolidine, pyrazole, pyrazoline, pyrazolidine, imidazole, imidazoline, imidazolidine, triazole, triazoline, triazolidine, tetrazole, furane, dihydrofurane, tetrahydrofurane, furazane (oxadiazole), dioxolane, thiophene, dihydrothiophene, tetrahydrothiophene, oxazole, oxazoline, oxazolidine, isoxazole, isoxazoline, isoxazolidine, thiazole, thiazoline, thiazlolidine, isothiazole, istothiazoline, isothiazolidine, thiadiazole, thiadiazoline, thiadiazolidine, pyridine, piperidine, pyridazine, pyrazine, piperazine, triazine, pyrane, tetrahydropyrane, thiopyrane, tetrahydrothiopyrane, oxazine, thiazine, dioxine, morpholine, purine, pterine, and the corresponding benz-annelated heterocycles, and

wherein said heterocyclyl or aryl is substituted by one or more, preferably one to three moieties independently selected from the group consisting of halogen, hydroxy, cyano, nitro C_1-C_7-alkyl, per-deutero C_1-C_7-alkyl, C_3-C_{12}-cycloalkyl, amino-C_1-C_7-alkyl, halo-C_1-C_7-alkyl, N-C_1-C_7-alkanoylamino-C_1-C_7-alkyl, N-C_1-C_7-

alkan sulfonyl-amino-C_1-C_7-alkyl, pyrrolidino-C_1-C_7-alkyl, oxo- pyrrolidino-C_1-C_7-alkyl, C_1-C_7-alkanesulfinyl, C_1-C_7-alkanesulfonyl, C_1-C_7-alkoxy, amino, N-mono- or N,N-di-(C_1-C_7-alkyl)-amino, C_1-C_7-alkanoylamino, pyrrolidino, oxo-pyrrolidino, piperidino, piperazin-1-yl, 4-(C_1-C_7-alkyl, C_1-C_7-alkoxy-C_1-C_7-alkyl, halo-C_1-C_7-alkyl or C_3-C_{10}-cycloalkyl)-piperazin-1-yl, 4-(amino-C_1-C_7-alkyl)-piperazin-1-yl, 4-[N-mono- or N,N-di-(C_1-C_7-alkylamino)-C_1-C_7-alkyl]-piperazin-1-yl, morpholino, thiomorpholino, S-oxo- or S,S-dioxothiomorpholino, C_1-C_7-alkanesulfonylamino, carbamoyl, N-mono- or N,N-di-(C_1-C_7-alkyl, C_1-C_7-alkoxy-C_1-C_7-alkyl, amino-C_1-C_7-alkyl and/or (N'-mono- or N',N'-di-(C_1-C_7-alkyl)-amino-C_1-C_7-alkyl)-carbamoyl, pyrrolidin-1-carbonyl, piperidin-1-carbonyl, piperazin-1-carbonyl, 4-(C_1-C_7-alkyl)-piperazin-1-carbonyl, morpholin-1-carbonyl, thiomorpholin-1-carbonyl, S-oxo- or S,S-dioxothio-morpholin-1-carbonyl, sulfo, C_1-C_7-alkanesulfonyl, C_1-C_7-alkanesulfinyl, sulfamoyl, N-mono- or N,N-di-(C_1-C_7-alkyl)-sulfamoyl, morpholinosulfonyl, thiomorpholinosulfonyl, thiazolyl and

R^2 represents hydroxy, methyl, fluoro, chloro

or a salt thereof.

5. A compound according to any preceding claim, wherein

R^1 represents heterocyclyl or aryl in each case unsubstituted substituted by one or more (preferably 0, 1 ,2 or 3 substituents),

wherein said heterocyclyl or aryl is selected from the group consisting of phenyl, 2-, 3-, 4-pyridyl, 2-, 4-, 5-pyrimidinyl, pyrazinyl, 3-, 4-pyridazinyl, benzoimidazol, thiazol-4-yl, and

wherein said substituent(s) is (are) selected from the group consisting of fluoro, chloro, cyano, C_1-C_4-alkyl, per-deutero C_1-C_7-alkyl, C_3-C_6-cycloalkyl, C_3-C_6-cycloalkyl-C_1-C_4-alkyl, 1-(C_1-C_4-alkyl)-C_3-C_6-cycloalkyl, 1-(halo-C_1-C_4-alkyl)-C_3-C_6-cycloalkyl, 1-(per-deuter)-C_1-C_4-alkyl)-C_3-C_6-cycloalkyl, 1-cyano-C_3-C_6-cycloalkyl, C_1-C_4-alkyloxy, hydroxy-C_1-C_4-alkyl, halo-C_1-C_4-alkyl, C_1-C_4-alkyloxy-C_1-C_4-alkyl, cyclopropyl, cyclobutyl, cyclopentyl, cyclopropyloxy, cyclopentyloxy, C_1-C_4-alkylsulfonyl, C_1-C_4-alkylsulfanyl, dimethylamino, diethylamino, ethyl-methyl-amino, ethyl-propyl-amino, cyclopropyl-amino, 2-methoxy-ethyl-amino, 4-dimethylamino-piperidin-1-yl, methyl-(1-methyl-piperidin-4-yl)-amino, 4-methyl-piperazin-1-yl, 3-dimethylamino-pyrrolidin-1-yl, isopropyl-methyl-amino, 2-dimethylamino-ethyl)-methyl-amino, 2-azetidin-1-yl, 7-aza-bicyclo[2.2.1]hept-7-yl, 3-aza-bicyclo[3.2.2]non-3-yl, benzyl-ethyl-amino;

1-(4-C_1-C_4-alkyloxy-phenyl)-C_3-C_6-cycloalkyl, (4-C_1-C_4-alkyloxy-phenyl)-C_1-C_4-alkyl, 1-phenyl-C_3-C_6-cycloalkyl, C_1-C_7-alkylphenyl, C_1-C_7-alkoxyphenyl C_1-C_7-alkyl, C_1-C_7-alkoxypheroxy, N,N-dialkylamino alkoxy phenyl, 4-(C_1-C_7-alkyl)-tetrahydro-pyran-4-yl, benzyl, phenyl or an aromatic heterocycle with 5 or 6 ring atoms which benzyl, phenyl or aromatic heterocycle is optionally substituted by one or two substituents selected from the group consisting of halogen, C_1-C_4-alkyl, C_1-C_4-alkyloxy, halo-C_1-C_4-alkyl; or a salt thereof.

6. A compound of formula I, selected from,

(2*S*,4*R*)-4-hydroxy-pyrrolidine-1,2-dicarboxylic acid 2-amide 1-({5-[4-methanesulfonyl-3-(2-propyl-imidazol-1-yl)-phenyl]-4-methyl-thiazol-2-yl}-amide) triflouroacetate,

(2*S*,4*S*)-4-hydroxy-pyrrolidine-1,2-dicarboxylic acid 2-amide 1-({5-[4-methanesulfonyl-3-(2-propyl-imidazol-1-yl)-phenyl]-4-methyl-thiazol-2-yl}-amide) triflouroacetate,

(2*S*,4*R*)-4-hydroxy-pyrrolidine-1,2-dicarboxylic acid 2-amide 1-{[5-(2-tert-butyl-pyrimidin-4-yl)-4-methyl-thiazol-2-yl]-amide} triflouroacetate,

(2*S*,4*S*)-4-hydroxy-pyrrolidine-1,2-dicarboxylic acid 2-amide 1-{[5-(2-tert-butyl-pyrimidin-4-yl)-4-methyl-thiazol-2-yl]-amide} triflouroacetate,

(*S*)-2,5-dihydro-pyrrole-1,2-dicarboxylic acid 2-amide 1-{[5-(2-tert-butyl-pyrimidin-4-yl)-4-methyl-thiazol-2-yl]-amide},

(2*S*,4*R*)-4-hydroxy-pyrrolidine-1,2-dicarboxylic acid 2-amide 1-{[5-(2-tert-butyl-pyridin-4-yl)-4-methyl-thiazol-2-yl]-amide},

(2*S*,4*S*)-4-hydroxy-pyrrolidine-1,2-dicarboxylic acid 2-amide 1-{[5-(2-tert-butyl-pyridin-4-yl)-4-methyl-thiazol-2-yl]-amide},

(2*S*,4*R*)-4-fluoro-pyrrolidine-1,2-dicarboxylic acid 2-amide 1-{[5-(2-tert-butyl-pyrimidin-4-yl)-4-methyl-thiazol-2-yl]-amide},

(2*S*,3*S*)-3-hydroxy-pyrrolidine-1,2-dicarboxylic acid 2-amide 1-{[5-(2-tert-butyl-pyrimidin-4-yl)-4-methyl-thiazol-2-yl]-amide} triflouroacetate,

(2*S*,3*S*)-3-methyl-pyrrolidine-1,2-dicarboxylic acid 2-amide 1-{[5-(2-tert-butyl-pyrimidin-4-yl)-4-methyl-thiazol-2-yl]-amide},

(1*R*,2*S*,5*S*)-3-aza-bicyclo[3.1.0]hexane-2,3-dicarboxylic acid 2-amide 3-{[5-(2-tert-butyl-pyrimidin-4-yl)-4-methyl-thiazol-2-yl]-amide},

(*S*)-2-methyl-pyrrolidine-1,2-dicarboxylic acid 2-amide 1-{[5-(2-tert-butyl-pyrimidin-4-yl)-4-methyl-thiazol-2-yl]-amide},

(2*S*,3*S*)-3-methyl-pyrrolidine-1,2-dicarboxylic acid 2-amide 1-({5-[2-(2,6-dichloro-benzyl)-pyrimidin-4-yl]-4-methyl-thiazol-2-yl}-amide),

(2*S*,3*S*)-3-methyl-pyrrolidine-1,2-dicarboxylic acid 2-amide 1-{[5-(2-cyclopropyl-pyrimidin-4-yl)-4-methyl-thiazol-2-yl]-amide},

(2*S*,3*S*)-3-methyl-pyrrolidine-1,2-dicarboxylic acid 2-amide 1-({5-[2-(2-fluoro-phenyl)-pyrimidin-4-yl]-4-methyl-thiazol-2-yl}-amide),

azetidine-1,2-dicarboxylic acid 2-amide 1-{[5-(2-tert-butyl-pyrimidin-4-yl)-4-methyl-thiazol-2-yl]-amide},

(*S*)-2-methyl-pyrrolidine-1,2-dicarboxylic acid 2-amide 1-{[4-methyl-5-(2-methyl-pyrimidin-4-yl)-thiazol-2-yl]-amide},

(*S*)-2-methyl-pyrrolidine-1,2-dicarboxylic acid 2-amide 1-{[5-(2-tert-butyl-pyridin-4-yl)-4-methyl-thiazol-2-yl]-amide},

(*S*)-2-methyl-pyrrolidine-1,2-dicarboxylic acid 2-amide 1-{[5-(6-imidazol-1-yl-pyridin-2-yl)-4-methyl-thiazol-2-yl]-amide},

(2*S*,3*S*)-3-methyl-pyrrolidine-1,2-dicarboxylic acid 2-amide 1-{[5-(2-methoxymethyl-pyrimidin-4-yl)-4-methyl-thiazol-2-yl]-amide},

(2*S*,3*S*)-3-methyl-pyrrolidine-1,2-dicarboxylic acid 2-amide 1-{[5-(2-isobutyl-pyrimidin-4-yl)-4-methyl-thiazol-2-yl]-amide},

(*S*)-2-methyl-pyrrolidine-1,2-dicarboxylic acid 2-amide 1-{[5-(2-benzyl-pyrimidin-4-yl)-4-methyl-thiazol-2-yl]-amide},

(*S*)-2-methyl-pyrrolidine-1,2-dicarboxylic acid 2-amide 1-{[5-(2-ethyl-pyrimidin-4-yl)-4-methyl-thiazol-2-yl]-amide},

(*S*)-2-methyl-pyrrolidine-1,2-dicarboxylic acid 2-amide 1-{[5-(2-cyclopropyl-pyrimidin-4-yl)-4-methyl-thiazol-2-yl]-amide},

(*S*)-2-methyl-pyrrolidine-1,2-dicarboxylic acid 2-amide 1-{[5-(2-methoxymethyl-pyrimidin-4-yl)-4-methyl-thiazol-2-yl]-amide},

(*S*)-2-methyl-pyrrolidine-1,2-dicarboxylic acid 2-amide 1-({5-[2-(2-fluoro-phenyl)-pyrimidin-4-yl]-4-methyl-thiazol-2-yl}-amide),

(*S*)-2-methyl-pyrrolidine-1,2-dicarboxylic acid 2-amide 1-({5-[2-(2,6-dichloro-benzyl)-pyrimidin-4-yl]-4-methyl-thiazol-2-yl}-amide),

(*S*)-2-methyl-pyrrolidine-1,2-dicarboxylic acid 2-amide 1-{[5-(2-isobutyl-pyrimidin-4-yl)-4-methyl-thiazol-2-yl]-amide},

(2*S*,3*S*)-3-r ethyl-pyrrolidine-1,2-dicarboxylic acid 2-amide 1-{[5-(2-benzyl-pyrimidin-4-yl)-4-methy thiazol-2-yl]-amide},

(2*S*,3*S*)-3-r ethyl-pyrrolidine-1,2-dicarboxylic acid 2-amide 1-{[5-(2-ethyl-pyrimidin-4-yl)-4-methy thiazol-2-yl]-amide},

(2*S*,3*S*)-3-r ethyl-pyrrolidine-1,2-dicarboxylic acid 2-amide 1-{[4-methyl-5-(2-trifluoromet yl-pyrimidin-4-yl)-thiazol-2-yl]-amide},

(*S*)-2-meth l-pyrrolidine-1,2-dicarboxylic acid 2-amide 1-{[5-(3-tert-butyl-phenyl)-4-methyl-thia ol-2-yl]-amide},

(S)-2-Meth l-pyrrolidine-1,2-dicarboxylic acid 2-amide 1-({4-methyl-5-[2-(1-methyl-cyclopropyl -pyridin-4-yl]-thiazol-2-yl}-amide),

(S)-2-Meth l-pyrrolidine-1,2-dicarboxylic acid 2-amide 1-{[5-(2-cyclopropyl-pyridin-4-yl)-4-methy thiazol-2-yl]-amide},

(S)-2-Meth l-pyrrolidine-1,2-dicarboxylic acid 2-amide 1-({5-[2-(2-fluoro-phenyl)-pyridin-4-yl -4-methyl-thiazol-2-yl}-amide),

(S)-2-Meth l-pyrrolidine-1,2-dicarboxylic acid 2-amide 1-{[5-(2-cyclobutyl-pyridin-4-yl)-4-methyl-th azol-2-yl]-amide},

(S)-2-Meth l-pyrrolidine-1,2-dicarboxylic acid 2-amide 1-({4-methyl-5-[2-(1-methyl-cyclobutyl)- yridin-4-yl]-thiazol-2-yl}-amide),

(S)-2-Meth l-pyrrolidine-1,2-dicarboxylic acid 2-amide 1-{[5-(2-isopropyl-pyridin-4-yl)-4-methyl-thia ol-2-yl]-amide},

(S)-2-Meth l-pyrrolidine-1,2-dicarboxylic acid 2-amide 1-({4-methyl-5-[2-(1-trifluoromet yl-cyclopropyl)-pyridin-4-yl]-thiazol-2-yl}-amide),

(S)-2-Meth l-pyrrolidine-1,2-dicarboxylic acid 2-amide 1-({4-methyl-5-[2-(2,2,2-trifluoro-1,1-dimeth l-ethyl)-pyridin-4-yl]-thiazol-2-yl}-amide),

(S)-2-Meth l-pyrrolidine-1,2-dicarboxylic acid 2-amide 1-({4-methyl-5-[2-(1-trifluoromet yl-cyclobutyl)-pyridin-4-yl]-thiazol-2-yl}-amide),

(S)-2-Meth l-pyrrolidine-1,2-dicarboxylic acid 2-amide 1-({5-[2-(1-cyano-cyclopropyl)-pyridin-4-yl -4-methyl-thiazol-2-yl}-amide),

(S)-2-Meth l-pyrrolidine-1,2-dicarboxylic acid 2-amide 1-({5-[2-(1-cyano-cyclobutyl)-pyridin-4-yl -4-methyl-thiazol-2-yl}-amide),

(S)-2-Meth l-pyrrolidine-1,2-dicarboxylic acid 2-amide 1-{[5-(2-diethylamino-pyridin-4-yl)-4-methy thiazol-2-yl]-amide},

(S)-2-Meth l-pyrrolidine-1,2-dicarboxylic acid 2-amide 1-{[5-(3-ethyl-3H-benzoimidazol-5-yl)-4-met yl-thiazol-2-yl]-amide},

(S)-2-Meth[illegible]l-pyrrolidine-1,2-dicarboxylic acid 2-amide 1-[(5-{2-[1-(4-methoxy-phenyl)-1-methyl-e[illegible]hyl]-pyridin-4-yl}-4-methyl-thiazol-2-yl)-amide],

(S)-2-Meth[illegible]l-pyrrolidine-1,2-dicarboxylic acid 2-amide 1-[(5-{2-[1-(4-methoxy-phenyl)-cyclopropy[illegible]-pyridin-4-yl}-4-methyl-thiazol-2-yl)-amide],

(S)-2-Meth[illegible]l-pyrrolidine-1,2-dicarboxylic acid 2-amide 1-{[5-(2-{1-[4-(3-dimethylamino-propoxy)-p[illegible]enyl]-1-methyl-ethyl}-pyridin-4-yl)-4-methyl-thiazol-2-yl]-amide},

(S)-2-Meth[illegible]l-pyrrolidine-1,2-dicarboxylic acid 2-amide 1-({4-methyl-5-[2-(1-d_3-methyl-cyclobutyl)[illegible]pyridin-4-yl]-thiazol-2-yl}-amide),

(S)-2-Meth[illegible]l-pyrrolidine-1,2-dicarboxylic acid 2-amide 1-({4-dimethylaminomethyl-5-[2-(1-d_3-meth[illegible]l-cyclobutyl)-pyridin-4-yl]-thiazol-2-yl}-amide),

(S)-Pyrrolic[illegible]ine-1,2-dicarboxylic acid 2-amide 1-({5-[2-(2-fluoro-1,1-dimethyl-ethyl)-pyridin-4-yl[illegible]-4-methyl-thiazol-2-yl}-amide),

(S)-4,4-Difl[illegible]oro-pyrrolidine-1,2-dicarboxylic acid 2-amide 1-({4-methyl-5-[2-(1-methyl-cyclopropy[illegible]-pyridin-4-yl]-thiazol-2-yl}-amide),

(S)-2-Meth[illegible]l-pyrrolidine-1,2-dicarboxylic acid 2-amide 1-{[5-(6-imidazol-1-yl-pyridin-2-yl)-4-methy[illegible]-thiazol-2-yl]-amide},

(2*S*,3*S*)-3-[illegible]ethyl-pyrrolidine-1,2-dicarboxylic acid 2-amide 1-({4-methyl-5-[2-(1,1,2-trimethyl-p[illegible]opyl)-pyrimidin-4-yl]-thiazol-2-yl}-amide),

(*S*)-2-Meth[illegible]l-pyrrolidine-1,2-dicarboxylic acid 2-amide 1-({5-[2-(4-methoxy-phenoxym[illegible]thyl)-pyrimidin-4-yl]-4-methyl-thiazol-2-yl}-amide),

(*S*)-2-Meth[illegible]l-pyrrolidine-1,2-dicarboxylic acid 2-amide 1-[(5-{2-[2-(4-methoxy-phenyl)-1,1-dimeth[illegible]l-ethyl]-pyrimidin-4-yl}-4-methyl-thiazol-2-yl)-amide],

(2*S*)-2-Met[illegible]yl-pyrrolidine-1,2-dicarboxylic acid 2-amide 1-({4-methyl-5-[2-(1,1,2-trimethyl-p[illegible]opyl)-pyrimidin-4-yl]-thiazol-2-yl}-amide),

(2S,4R)-4-[illegible]ydroxy-2-methyl-pyrrolidine-1,2-dicarboxylic acid 2-amide 1-{[5-(2-tert-butyl-pyrim[illegible]din-4-yl)-4-methyl-thiazol-2-yl]-amide},

(2*S*,4*S*)-4-[illegible]luoro-pyrrolidine-1,2-dicarboxylic acid 2-amide 1-{[5-(2-tert-butyl-pyrimidin-4-yl)-4-met[illegible]yl-thiazol-2-yl]-amide}),

(S)-2-Meth[illegible]l-pyrrolidine-1,2-dicarboxylic acid 2-amide 1-({5-[2-(4-ethyl-tetrahydro-pyran-4-yl)[illegible]pyrimidin-4-yl]-4-methyl-thiazol-2-yl}-amide),

(S)-2-Meth[illegible]l-pyrrolidine-1,2-dicarboxylic acid 2-amide 1-({4-methyl-5-[2-(1-phenyl-cyclopenty[illegible]-pyrimidin-4-yl]-thiazol-2-yl}-amide),

(S)-2-Meth l-pyrrolidine-1,2-dicarboxylic acid 2-amide 1-({5-[2-(1,1-dimethyl-2-p-tolyl-ethyl)-pyrim idin-4-yl]-4-methyl-thiazol-2-yl}-amide),

(2S,4R)-4-[imethylamino-pyrrolidine-1,2-dicarboxylic acid 2-amide 1-{[5-(2-tert-butyl-pyrimidin-4- yl)-4-methyl-thiazol-2-yl]-amide},

(S)-2-Meth l-pyrrolidine-1,2-dicarboxylic acid 2-amide 1-{[5-(2-diethylamino-pyrimidin-4-yl)-4-met yl-thiazol-2-yl]-amide,

(2S,4S)-4-[imethylamino-pyrrolidine-1,2-dicarboxylic acid 2-amide 1-{[5-(2-tert-butyl-pyrimidin-4- yl)-4-methyl-thiazol-2-yl]-amide},

(S)-2-Meth l-pyrrolidine-1,2-dicarboxylic acid 2-amide 1-{[5-(2-isopropyl-pyrimidin-4-yl)-4-methy thiazol-2-yl]-amide},

(S)-2-Meth l-pyrrolidine-1,2-dicarboxylic acid 2-amide 1-{[4-methyl-5-(2-methylsulpl anyl-pyrimidin-4-yl)-thiazol-2-yl]-amide},

(S)-2-Meth l-pyrrolidine-1,2-dicarboxylic acid 2-amide 1-({5-[2-(4-dimethylamino-piperidin-1- yl)-pyrimidin-4-yl]-4-methyl-thiazol-2-yl}-amide),

(S)-2-Meth l-pyrrolidine-1,2-dicarboxylic acid 2-amide 1-[(4-methyl-5-{2-[methyl-(1-methyl-pipe ridin-4-yl)-amino]-pyrimidin-4-yl}-thiazol-2-yl)-amide],

(S)-2-Meth l-pyrrolidine-1,2-dicarboxylic acid 2-amide 1-({4-methyl-5-[2-(4-methyl-piperazin-1 yl)-pyrimidin-4-yl]-thiazol-2-yl}-amide),

(S)-2-Meth l-pyrrolidine-1,2-dicarboxylic acid 2-amide 1-({5-[2-((R)-3-dimethylamino-pyrrolidin-1 yl)-pyrimidin-4-yl]-4-methyl-thiazol-2-yl}-amide),

(S)-2-Meth l-pyrrolidine-1,2-dicarboxylic acid 2-amide 1-({5-[2-(isopropyl-methyl-amino)-pyri midin-4-yl]-4-methyl-thiazol-2-yl}-amide),

(S)-2-Meth l-pyrrolidine-1,2-dicarboxylic acid 2-amide 1-[(5-{2-[(2-dimethylamino-ethyl)-meth l-amino]-pyrimidin-4-yl}-4-methyl-thiazol-2-yl)-amide],

(S)-2-Meth l-pyrrolidine-1,2-dicarboxylic acid 2-amide 1-{[5-(2-cyclobutyl-pyrimidin-4-yl)-4-methy thiazol-2-yl]-amide},

(2S,4R)-4-[imethylamino-pyrrolidine-1,2-dicarboxylic acid 2-amide 1-{[5-(2-isopropyl-pyrimidin-4- yl)-4-methyl-thiazol-2-yl]-amide},

(S)-2-Meth l-pyrrolidine-1,2-dicarboxylic acid 2-amide 1-({5-[2-((S)-3-dimethylamino-pyrrolidin-1 yl)-pyrimidin-4-yl]-4-methyl-thiazol-2-yl}-amide),

(S)-2-Meth l-pyrrolidine-1,2-dicarboxylic acid 2-amide 1-{[5-(2-azetidin-1-yl-pyrimidin-4-yl)-4-met yl-thiazol-2-yl]-amide},

(2S,4S)-4-F luoro-pyrrolidine-1,2-dicarboxylic acid 2-amide 1-{[5-(2-isopropyl-pyrimidin-4-yl)-4-met yl-thiazol-2-yl]-amide},

(1S,5R)-2-/ za-bicyclo[3.1.0]hexane-1,2-dicarboxylic acid 1-amide 2-{[5-(2-tert-butyl-pyrimidin-4 yl)-4-methyl-thiazol-2-yl]-amide},

(1S,5R)-2-/ za-bicyclo[3.1.0]hexane-1,2-dicarboxylic acid 1-amide 2-{[5-(2-isopropyl-pyrimidin-4 yl)-4-methyl-thiazol-2-yl]-amide},

(1S,5R)-2-/ za-bicyclo[3.1.0]hexane-1,2-dicarboxylic acid 1-amide 2-{[5-(2-diethylamir o-pyrimidin-4-yl)-4-methyl-thiazol-2-yl]-amide},

(1S,5R)-2-/ za-bicyclo[3.1.0]hexane-1,2-dicarboxylic acid 1-amide 2-{[5-(2-isobutyl-pyrimidin-4 yl)-4-methyl-thiazol-2-yl]-amide},

(1S,5R)-2-/ za-bicyclo[3.1.0]hexane-1,2-dicarboxylic acid 1-amide 2-({4-methyl-5-[2-(1,1,2-trime thyl-propyl)-pyrimidin-4-yl]-thiazol-2-yl}-amide),

(1S,5R)-2-/ za-bicyclo[3.1.0]hexane-1,2-dicarboxylic acid 1-amide 2-{[5-(2-cyclopropyl pyrimidin-4-yl)-4-methyl-thiazol-2-yl]-amide},

(S)-2-Meth l-pyrrolidine-1,2-dicarboxylic acid 2-amide 1-({5-[2-(7-aza-bicyclo[2.2. 1]hept-7-yl)-pyrimidin-4-yl]-4-methyl-thiazol-2-yl}-amide),

(2S,4S)-4-H ydroxy-pyrrolidine-1,2-dicarboxylic acid 2-amide 1-{[5-(2-diethylamino-pyrimidin-4 yl)-4-methyl-thiazol-2-yl]-amide},

(2S,4R)-4-H ydroxy-pyrrolidine-1,2-dicarboxylic acid 2-amide 1-{[5-(2-diethylamino-pyrimidin-4 yl)-4-methyl-thiazol-2-yl]-amide},

(2S,4S)-4-F luoro-pyrrolidine-1,2-dicarboxylic acid 2-amide 1-{[5-(2-diethylamino-pyrimidin-4 yl)-4-methyl-thiazol-2-yl]-amide},

(2S,4R)-4-F luoro-pyrrolidine-1,2-dicarboxylic acid 2-amide 1-{[5-(2-diethylamino-pyrimidin-4 yl)-4-methyl-thiazol-2-yl]-amide},

(S)-2-Meth l-pyrrolidine-1,2-dicarboxylic acid 2-amide 1-({5-[2-(ethyl-methyl-amino)-pyrimidin-4 yl]-4-methyl-thiazol-2-yl}-amide),

(S)-2-Meth l-pyrrolidine-1,2-dicarboxylic acid 2-amide 1-({5-[2-(benzyl-ethyl-amino)-pyrimidin-4 yl]-4-methyl-thiazol-2-yl}-amide)),

(S)-2-Meth l-pyrrolidine-1,2-dicarboxylic acid 2-amide 1-{[5-(2-imidazol-1-yl-pyrimidin-4-yl)-4-metl yl-thiazol-2-yl]-amide},

(S)-2-Meth l-pyrrolidine-1,2-dicarboxylic acid 2-amide 1-({5-[2-(ethyl-propyl-amino)-pyrimidin-4 yl]-4-methyl-thiazol-2-yl}-amide),

(S)-2-Meth l-pyrrolidine-1,2-dicarboxylic acid 2-amide 1-[(5-{2-[ethyl-(2-methoxy-ethyl)-amin]-pyrimidin-4-yl}-4-methyl-thiazol-2-yl)-amide],

(S)-2-Meth l-pyrrolidine-1,2-dicarboxylic acid 2-amide 1-({4-methyl-5-[2-(2-methyl-imidazol-1- l)-pyrimidin-4-yl]-thiazol-2-yl}-amide),

(S)-2-Meth l-pyrrolidine-1,2-dicarboxylic acid 2-amide 1-({4-methyl-5-[2-(1-methyl-cyclopropy -pyrimidin-4-yl]-thiazol-2-yl}-amide),

(S)-2-Meth l-pyrrolidine-1,2-dicarboxylic acid 2-amide 1-({4-methyl-5-[2-(cis-2-methyl-cyclopropy -pyrimidin-4-yl]-thiazol-2-yl}-amide),

(S)-2-Meth l-pyrrolidine-1,2-dicarboxylic acid 2-amide 1-({4-methyl-5-[2-(trans-2-methyl-cyc opropyl)-pyrimidin-4-yl]-thiazol-2-yl}-amide),

(R)-2-Benz l-pyrrolidine-1,2-dicarboxylic acid 2-amide 1-{[5-(2-tert-butyl-pyrimidin-4-yl)-4-methy -thiazol-2-yl]-amide},

(R)-2-Dime hylaminomethyl-pyrrolidine-1,2-dicarboxylic acid 2-amide 1-{[5-(2-tert-butyl-pyrim din-4-yl)-4-methyl-thiazol-2-yl]-amide},

(S)-2-Meth l-pyrrolidine-1,2-dicarboxylic acid 2-amide 1-({5-[2-(1,1-dimethyl-propyl)-pyrimidin-4 yl]-4-methyl-thiazol-2-yl}-amide),

(2S,4R)-4-(yano-pyrrolidine-1,2-dicarboxylic acid 2-amide 1-{[5-(2-tert-butyl-pyrimidin-4-yl)-4-met yl-thiazol-2-yl]-amide},

(S)-2-Meth l-pyrrolidine-1,2-dicarboxylic acid 2-amide 1-{[5-(2-cyclopropylmethyl-pyrimidin-4 yl)-4-methyl-thiazol-2-yl]-amide},

(S)-2-meth l-pyrrolidine-1,2-dicarboxylic acid 2-amide 1-{[5-(2-d_9-tert-butyl-pyrimidin-4-yl)-4-methy -thiazol-2-yl]-amide},

(R)-2-Meth xymethyl-pyrrolidine-1,2-dicarboxylic acid 2-amide 1-{[5-(2-tert-butyl-pyrimidin-4 yl)-4-methyl-thiazol-2-yl]-amide},

(S)-Azetidi e-1,2-dicarboxylic acid 2-amide 1-{[5-(2-tert-butyl-pyrimidin-4-yl)-4-methyl-thiazol-2-yl -amide},

(S)-2-Difluc romethyl-pyrrolidine-1,2-dicarboxylic acid 2-amide 1-{[5-(2-tert-butyl-pyrimidin-4 yl)-4-methyl-thiazol-2-yl]-amide},

(S)-2-Meth l-pyrrolidine-1,2-dicarboxylic acid 2-amide 1-{[5-(2-tert-butyl-pyridin-4-yl)-thiazol-2-yl -amide},

(S)-2-Meth l-pyrrolidine-1,2-dicarboxylic acid 2-amide 1-{[5-(2-cyclobutyl-pyridin-4-yl)-thiazol-2-yl -amide},

(S)-2-Meth l-pyrrolidine-1,2-dicarboxylic acid 2-amide 1-({5-[2-(1-methyl-cyclopropyl)-pyridin-4-yl -thiazol-2-yl}-amide),

(S)-2-Meth l-pyrrolidine-1,2-dicarboxylic acid 2-amide 1-({5-[2-(1-trifluoromethyl-cyclopropy -pyridin-4-yl]-thiazol-2-yl}-amide),

(S)-2-Meth l-pyrrolidine-1,2-dicarboxylic acid 2-amide 1-({5-[2-(2,2,2-trifluoro-1,1-dimethyl-e yl)-pyridin-4-yl]-thiazol-2-yl}-amide),

(S)-2-Methyl-pyrrolidine-1,2-dicarboxylic acid 2-amide 1-({5-[2-(1-trifluoromethyl-cyclobutyl)-pyridin-4-yl]-thiazol-2-yl}-amide),

(S)-2-Methyl-pyrrolidine-1,2-dicarboxylic acid 2-amide 1-({5-[2-(1-methyl-cyclobutyl)-pyridin-4-yl]-thiazol-2-yl}-amide),

(S)-2-Methyl-pyrrolidine-1,2-dicarboxylic acid 2-amide 1-{[5-(2-diethylamino-pyridin-4-yl)-thiazol-2-yl]-amide},

(S)-2-Methyl-pyrrolidine-1,2-dicarboxylic acid 2-amide 1-{[5-(3-tert-butyl-3H-benzoimidazol-5-yl)-thiazol-2-yl]-amide},

(S)-2-Methyl-pyrrolidine-1,2-dicarboxylic acid 2-amide 1-[(5-{2-[1-(4-methoxy-phenyl)-1-methyl-ethyl]-pyridin-4-yl}-thiazol-2-yl)-amide],

(S)-2-Methyl-pyrrolidine-1,2-dicarboxylic acid 2-amide 1-[(5-{2-[1-(4-methoxy-phenyl)-cyclopropyl]-pyridin-4-yl}-thiazol-2-yl)-amide],

(S)-2-Methyl-pyrrolidine-1,2-dicarboxylic acid 2-amide 1-({5-[2-(1-d_3-methyl-cyclobutyl)-pyridin-4-yl]-thiazol-2-yl}-amide),

(S)-2-Methyl-pyrrolidine-1,2-dicarboxylic acid 2-amide 1-({4-d_3-methyl-5-[2-(1-methyl-cyclopropyl)-pyridin-4-yl]-thiazol-2-yl}-amide),

(S)-2-Methyl-pyrrolidine-1,2-dicarboxylic acid 2-amide 1-({4-d_3-methyl-5-[2-(2,2,2-trifluoro-1,1-dimethyl-ethyl)-pyridin-4-yl]-thiazol-2-yl}-amide),

(S)-2-Methyl-pyrrolidine-1,2-dicarboxylic acid 2-amide 1-({4-chloro-5-[2-(1-methyl-cyclopropyl)-pyridin-4-yl]-thiazol-2-yl}-amide).

7. A compound of formula I selected from,

(2*S*,4*R*)-4-Hydroxy-pyrrolidine-1,2-dicarboxylic acid 2-amide 1-[(2-tert-butyl-4'-methyl-[4,5']bithiazolyl-2'-yl)-amide],

(2*S*,4*S*)-4-Hydroxy-pyrrolidine-1,2-dicarboxylic acid 2-amide 1-[(2-tert-butyl-4'-methyl-[4,5']bithiazolyl-2'-yl)-amide],

(2*S*,3*S*)-3-Hydroxy-pyrrolidine-1,2-dicarboxylic acid 2-amide 1-[(2-tert-butyl-4'-methyl-[4,5']bithiazolyl-2'-yl)-amide] triflouroacetate,

(*S*)-2-methyl-pyrrolidine-1,2-dicarboxylic acid 2-amide 1-[(2-tert-butyl-4'-methyl-[4,5']bithiazolyl-2'-yl)-amide],

(2*S*,3*S*)-3-methyl-pyrrolidine-1,2-dicarboxylic acid 2-amide 1-[(2-tert-butyl-4'-methyl-[4,5']bithiazolyl-2'-yl)-amide],

(2*S*,4*R*)-4-[illegible]uoro-pyrrolidine-1,2-dicarboxylic acid 2-amide 1-[(2-tert-butyl-4'-methyl-[4,5']bithiaz[illegible]olyl-2'-yl)-amide],

(*S*)-2-meth[illegible]l-pyrrolidine-1,2-dicarboxylic acid 2-amide 1-{[4'-methyl-2-(pyridin-3-ylamino)-[4[illegible]5']bithiazolyl-2'-yl]-amide},

(S)-2-Meth[illegible]l-pyrrolidine-1,2-dicarboxylic acid 2-amide 1-[(2,4''-dimethyl[4,2';4',5'']t[illegible]rthiazol-2''-yl)-amide],

(S)-2-Meth[illegible]l-pyrrolidine-1,2-dicarboxylic acid 2-amide 1-{[4'-methyl-2-(2-methyl-[illegible]H-imidazol-4-yl)-[4,5']bithiazolyl-2'-yl]-amide},

(S)-2-Meth[illegible]l-pyrrolidine-1,2-dicarboxylic acid 2-amide 1-[(2-cyclopropyl amino-4'-methyl-[4,5[illegible]]bithiazolyl-2'-yl)-amide],

(S)-2-Meth[illegible]l-pyrrolidine-1,2-dicarboxylic acid 2-amide 1-[(2-dimethylamino-4'-methyl-[4,5']bithiaz[illegible]olyl-2'-yl)-amide],

(S)-2-Meth[illegible]l-pyrrolidine-1,2-dicarboxylic acid 2-amide 1-{[2-(3-aza-bicyclo[3.2.2]non-3-yl)-4'-meth[illegible]l-[4,5']bithiazolyl-2'-yl]-amide},

(S)-2-Meth[illegible]l-pyrrolidine-1,2-dicarboxylic acid 2-amide 1-[(2-ethyl-4'-methyl-[4,5']bithiaz[illegible]olyl-2'-yl)-amide],

(S)-2-Meth[illegible]l-pyrrolidine-1,2-dicarboxylic acid 2-amide 1-[(4'-methyl-2-pyridin-3-y[illegible]-[4,5']bithiazolyl-2'-yl)-amide],

(S)-2-Meth[illegible]l-pyrrolidine-1,2-dicarboxylic acid 2-amide 1-{[4'-methyl-2-(1-methyl-[illegible]cyclopropyl)-[4,5']bithiazolyl-2'-yl]-amide},

(2S,4R)-4-[illegible]ydroxy-pyrrolidine-1,2-dicarboxylic acid 2-amide 1-{[4'-methyl-2-(1-methyl-cyclopropy[illegible]-[4,5']bithiazolyl-2'-yl]-amide},

(2S,4S)-4-[illegible]ydroxy-pyrrolidine-1,2-dicarboxylic acid 2-amide 1-{[4'-methyl-2-(1-methyl-cyclopropy[illegible]-[4,5']bithiazolyl-2'-yl]-amide},

(2S,4R)-4-[illegible]imethylamino-pyrrolidine-1,2-dicarboxylic acid 2-amide 1-[(2-tert-butyl-4'-methyl-[4,5[illegible]]bithiazolyl-2'-yl)-amide],

(2S,4R)-4-[illegible]imethylamino-pyrrolidine-1,2-dicarboxylic acid 2-amide 1-{[4'-methyl-2-(1-methyl-cyc[illegible]opropyl)-[4,5']bithiazolyl-2'-yl]-amide},

(2S,4S)-4-[illegible]imethylamino-pyrrolidine-1,2-dicarboxylic acid 2-amide 1-[(2-tert-butyl-4'-methyl-[4,5[illegible]]bithiazolyl-2'-yl)-amide],

(2S,4S)-4-[illegible]imethylamino-pyrrolidine-1,2-dicarboxylic acid 2-amide 1-{[4'-methyl-2-(1-methyl-cyc[illegible]opropyl)-[4,5']bithiazolyl-2'-yl]-amide},

(S)-2-Meth[illegible]l-pyrrolidine-1,2-dicarboxylic acid 2-amide 1-[(2-cyclobutyl-4'-methyl-[4,5']bithiaz[illegible]olyl-2'-yl)-amide],

(S)-2-Meth l-pyrrolidine-1,2-dicarboxylic acid 2-amide 1-{[4'-methyl-2
-(1-trifluoro ethyl-cyclopropyl)-[4,5']bithiazolyl-2'-yl]-amide},
(1S,5R)-2-A za-bicyclo[3.1.0]hexane-1,2-dicarboxylic acid 1-amide 2-[(2
-tert-butyl-4 -methyl-[4,5']bithiazolyl-2'-yl)-amide],
(1S,5R)-2-A za-bicyclo[3.1.0]hexane-1,2-dicarboxylic acid 1-amide 2-[(2
-cyclobutyl- '-methyl-[4,5']bithiazolyl-2'-yl)-amide],
(S)-2-Meth l-pyrrolidine-1,2-dicarboxylic acid 2-amide 1-{[2-(1-ethyl-
propyl)-4'-m ethyl-[4,5']bithiazolyl-2'-yl]-amide},
(1S,5R)-2-A za-bicyclo[3.1.0]hexane-1,2-dicarboxylic acid 1-amide 2-{[2
-(1-ethyl-pr pyl)-4'-methyl-[4,5']bithiazolyl-2'-yl]-amide},
(S)-2-Meth l-pyrrolidine-1,2-dicarboxylic acid 2-amide 1-[(2-dimethyla
minomethy 4'-methyl-[4,5']bithiazolyl-2'-yl)-amide],
(S)-2-Meth l-pyrrolidine-1,2-dicarboxylic acid 2-amide 1-[(2-cycloprop
ylmethyl-4'- methyl-[4,5']bithiazolyl-2'-yl)-amide].

8. A compoun of the formula I according to any one of claims 1 to 7, in free form or in pharmaceu ically acceptable salt form, as a pharmaceutical.

9. A compoun of the formula I according to any one of claims 1 to 7, in free form or in pharmaceu ically acceptable salt form, for use as pharmaceutical, in particular for the use in one r more phosphatidylinositol 3-kinase mediated diseases.

10. Use of a co npound of formula I according to any one of claims 1 to 7, in free form or in pharmac utically acceptable salt form, for the treatment of one or more phosphatid linositol 3-kinase mediated diseases.

11. Use of a co npound of formula I according to any one of claims 1 to 7, in free form or in pharmac utically acceptable salt form, for the manufacture of a medicament for the treatment o one or more phosphatidylinositol 3-kinase mediated diseases.

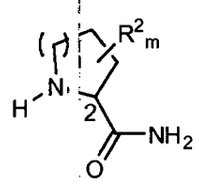
12. A method f r the treatment of a phosphatidylinositol 3-kinase mediated disease comprising he step of administering to a subject in need thereof a therapeutically effective an ount of a compound of formula I according to any one of claims 1 to 7, in free form o in pharmaceutically acceptable salt form.

13. A pharmaceutical composition comprising a therapeutically effective amount of a compound of formula I according to any one of claims 1 to 7, in free form or in pharmaceutically acceptable salt form, as active ingredient; one or more pharmaceutically acceptable excepients.

14. A combined pharmaceutical composition, adapted for simultaneous or sequential administration, comprising a therapeutically effective amount of a compound of formula I according to any one of claims 1 to 7 in free form or in pharmaceutically acceptable salt form; therapeutically effective amount(s) of one or more combination partners; one or more pharmaceutically acceptable excepients.

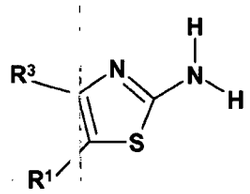
15. A pharmaceutical composition according to claim 13 or a combined pharmaceutical composition according to claim 14 for use in the treatment of a Protein tyrosine kinase mediated disease, in particular a phosphatidylinositol 3-kinase mediated disease.

16. A process for the manufacture of a compound of the formula I according to any one of claims 1 to 7 comprising reacting a compound of formula II



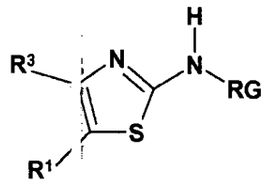
(II)

wherein the substituents are as defined in any one of claims 1 to 5, either with a compound of formula IIIA



(IIIA)

wherein the substituents are as defined any one of claims 1 to 5 and R^3 may additionally represent Chloro, in the presence of an activating agent ("method A") or with a compound of formula IIIB



(IIIB)

wherein R^1 is as defined any one of claims 1 to 5; RG represents a reactive group (such as imidazolylcarbonyl) and R^3 is as defined any one of claims 1 to 5 an may additionally represent Chloro, ("method B"),

in each case optionally in the presence of a diluent and optionally in the presence of a reaction aid and

optionally recovering the resulting compound of formula I in free form or in form of a salt and,

optionally converting a compound of the formula I obtainable according to method A or method B into a different compound of the formula I, and/or converting an obtainable salt of a compound of the formula I into a different salt thereof, and/or converting an obtainable free compound of the formula I into a salt thereof, and/or separating an obtainable isomer of a compound of the formula I from one or more different obtainable isomers of the formula I.

SEQUENCE LISTING

<110> Novartis AG

<120> Organic Compounds

<130> 52407-WO-PCT

<150> EP 07150223.0
<151> 2007-12-20

<160> 20

<170> PatentIn version 3.3

<210> 1
<211> 42
<212> DNA
<213> Artificial

<220>
<223> PCR Primer

<400> 1
gctagcatgc gagaatatga tagattatat gaagaatata cc 42

<210> 2
<211> 45
<212> DNA
<213> Artificial

<220>
<223> PCR primer

<400> 2
gcctccacca cctccgctg gtttaatgct gttcatacgt ttgtc 45

<210> 3
<211> 42
<212> DNA
<213> Artificial

<220>
<223> PCR primer

<400> 3
tactagtccg cctccacac ctccgcctcc accacctccg cc 42

<210> 4
<211> 1180
<212> PRT
<213> Artificial

<220>
<223> PI3K kinase construct

<400> 4

```
Met Arg Glu Tyr Asp Arg Leu Tyr Glu Glu Tyr Thr Arg Thr Ser Gln
1               5                  10                  15

Glu Ile Gln Met Lys Arg Thr Ala Ile Glu Ala Phe Asn Glu Thr Ile
            20                  25                  30

Lys Ile Phe Glu Glu Gln Cys Gln Thr Gln Glu Arg Tyr Ser Lys Glu
        35                  40                  45

Tyr Ile Glu Lys Phe Lys Arg Glu Gly Asn Glu Lys Glu Ile Gln Arg
    50                  55                  60

Ile Met His Asn Tyr Asp Lys Leu Lys Ser Arg Ile Ser Glu Ile Ile
65                  70                  75                  80

Asp Ser Arg Arg Arg Leu Glu Glu Asp Leu Lys Lys Gln Ala Ala Glu
                85                  90                  95

Tyr Arg Glu Ile Asp Lys Arg Met Asn Ser Ile Lys Pro Gly Gly Gly
            100                 105                 110

Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Leu Val Glu Cys Leu Leu Pro
        115                 120                 125

Asn Gly Met Ile Val Thr Leu Glu Cys Leu Arg Glu Ala Thr Leu Ile
    130                 135                 140

Thr Ile Lys His Glu Leu Phe Lys Glu Ala Arg Lys Tyr Pro Leu His
145                 150                 155                 160

Gln Leu Leu Gln Asp Glu Ser Ser Tyr Ile Phe Val Ser Val Thr Gln
                165                 170                 175

Glu Ala Glu Arg Glu Glu Phe Phe Asp Glu Thr Arg Arg Leu Cys Asp
            180                 185                 190

Leu Arg Leu Phe Gln Pro Phe Leu Lys Val Ile Glu Pro Val Gly Asn
        195                 200                 205

Arg Glu Glu Lys Ile Leu Asn Arg Glu Ile Gly Phe Ala Ile Gly Met
    210                 215                 220

Pro Val Cys Glu Phe Asp Met Val Lys Asp Pro Glu Val Gln Asp Phe
225                 230                 235                 240

Arg Arg Asn Ile Leu Asn Val Cys Lys Glu Ala Val Asp Leu Arg Asp
```

```
                245                 250                 255

Leu Asn Ser Pro His Ser Arg Ala Met Tyr Val Tyr Pro Pro Asn Val
            260                 265                 270

Glu Ser Ser Pro Glu Leu Pro Lys His Ile Tyr Asn Lys Leu Asp Lys
        275                 280                 285

Gly Gln Ile Ile Val Val Ile Trp Val Ile Val Ser Pro Asn Asn Asp
    290                 295                 300

Lys Gln Lys Tyr Thr Leu Lys Ile Asn His Asp Cys Val Pro Glu Gln
305                 310                 315                 320

Val Ile Ala Glu Ala Ile Arg Lys Lys Thr Arg Ser Met Leu Leu Ser
                325                 330                 335

Ser Glu Gln Leu Lys Leu Cys Val Leu Glu Tyr Gln Gly Lys Tyr Ile
            340                 345                 350

Leu Lys Val Cys Gly Cys Asp Glu Tyr Phe Leu Glu Lys Tyr Pro Leu
        355                 360                 365

Ser Gln Tyr Lys Tyr Ile Arg Ser Cys Ile Met Leu Gly Arg Met Pro
    370                 375                 380

Asn Leu Met Leu Met Ala Lys Glu Ser Leu Tyr Ser Gln Leu Pro Met
385                 390                 395                 400

Asp Cys Phe Thr Met Pro Ser Tyr Ser Arg Arg Ile Ser Thr Ala Thr
                405                 410                 415

Pro Tyr Met Asn Gly Glu Thr Ser Thr Lys Ser Leu Trp Val Ile Asn
            420                 425                 430

Ser Ala Leu Arg Ile Lys Ile Leu Cys Ala Thr Tyr Val Asn Val Asn
        435                 440                 445

Ile Arg Asp Ile Asp Lys Ile Tyr Val Arg Thr Gly Ile Tyr His Gly
    450                 455                 460

Gly Glu Pro Leu Cys Asp Asn Val Asn Thr Gln Arg Val Pro Cys Ser
465                 470                 475                 480

Asn Pro Arg Trp Asn Glu Trp Leu Asn Tyr Asp Ile Tyr Ile Pro Asp
                485                 490                 495
```

Leu Pro Arg Ala Ala Arg Leu Cys Leu Ser Ile Cys Ser Val Lys Gly
500 505 510

Arg Lys Gly Ala Lys Glu Glu His Cys Pro Leu Ala Trp Gly Asn Ile
515 520 525

Asn Leu Phe Asp Tyr Thr Asp Thr Leu Val Ser Gly Lys Met Ala Leu
530 535 540

Asn Leu Trp Pro Val Pro His Gly Leu Glu Asp Leu Leu Asn Pro Ile
545 550 555 560

Gly Val Thr Gly Ser Asn Pro Asn Lys Glu Thr Pro Cys Leu Glu Leu
565 570 575

Glu Phe Asp Trp Phe Ser Ser Val Val Lys Phe Pro Asp Met Ser Val
580 585 590

Ile Glu Glu His Ala Asn Trp Ser Val Ser Arg Glu Ala Gly Phe Ser
595 600 605

Tyr Ser His Ala Gly Leu Ser Asn Arg Leu Ala Arg Asp Asn Glu Leu
610 615 620

Arg Glu Asn Asp Lys Glu Gln Leu Lys Ala Ile Ser Thr Arg Asp Pro
625 630 635 640

Leu Ser Glu Ile Thr Glu Gln Glu Lys Asp Phe Leu Trp Ser His Arg
645 650 655

His Tyr Cys Val Thr Ile Pro Glu Ile Leu Pro Lys Leu Leu Leu Ser
660 665 670

Val Lys Trp Asn Ser Arg Asp Glu Val Ala Gln Met Tyr Cys Leu Val
675 680 685

Lys Asp Trp Pro Pro Ile Lys Pro Glu Gln Ala Met Glu Leu Leu Asp
690 695 700

Cys Asn Tyr Pro Asp Pro Met Val Arg Gly Phe Ala Val Arg Cys Leu
705 710 715 720

Glu Lys Tyr Leu Thr Asp Asp Lys Leu Ser Gln Tyr Leu Ile Gln Leu
725 730 735

```
Val Gln Val Leu Lys Tyr Glu Gln Tyr Leu Asp Asn Leu Leu Val Arg
            740                 745                 750

Phe Leu Leu Lys Lys Ala Leu Thr Asn Gln Arg Ile Gly His Phe Phe
        755                 760                 765

Phe Trp His Leu Lys Ser Glu Met His Asn Lys Thr Val Ser Gln Arg
    770                 775                 780

Phe Gly Leu Leu Leu Glu Ser Tyr Cys Arg Ala Cys Gly Met Tyr Leu
785                 790                 795                 800

Lys His Leu Asn Arg Gln Val Glu Ala Met Glu Lys Leu Ile Asn Leu
                805                 810                 815

Thr Asp Ile Leu Lys Gln Glu Lys Lys Asp Glu Thr Gln Lys Val Gln
            820                 825                 830

Met Lys Phe Leu Val Glu Gln Met Arg Arg Pro Asp Phe Met Asp Ala
        835                 840                 845

Leu Gln Gly Phe Leu Ser Pro Leu Asn Pro Ala His Gln Leu Gly Asn
    850                 855                 860

Leu Arg Leu Glu Glu Cys Arg Ile Met Ser Ser Ala Lys Arg Pro Leu
865                 870                 875                 880

Trp Leu Asn Trp Glu Asn Pro Asp Ile Met Ser Glu Leu Leu Phe Gln
                885                 890                 895

Asn Asn Glu Ile Ile Phe Lys Asn Gly Asp Asp Leu Arg Gln Asp Met
            900                 905                 910

Leu Thr Leu Gln Ile Ile Arg Ile Met Glu Asn Ile Trp Gln Asn Gln
        915                 920                 925

Gly Leu Asp Leu Arg Met Leu Pro Tyr Gly Cys Leu Ser Ile Gly Asp
    930                 935                 940

Cys Val Gly Leu Ile Glu Val Val Arg Asn Ser His Thr Ile Met Gln
945                 950                 955                 960

Ile Gln Cys Lys Gly Gly Leu Lys Gly Ala Leu Gln Phe Asn Ser His
                965                 970                 975
```

Thr Leu His Gln Trp Leu Lys Asp Lys Asn Lys Gly Glu Ile Tyr Asp
980 985 990

Ala Ala Ile Asp Leu Phe Thr Arg Ser Cys Ala Gly Tyr Cys Val Ala
995 1000 1005

Thr Phe Ile Leu Gly Ile Gly Asp Arg His Asn Ser Asn Ile Met
1010 1015 1020

Val Lys Asp Asp Gly Gln Leu Phe His Ile Asp Phe Gly His Phe
1025 1030 1035

Leu Asp His Lys Lys Lys Lys Phe Gly Tyr Lys Arg Glu Arg Val
1040 1045 1050

Pro Phe Val Leu Thr Gln Asp Phe Leu Ile Val Ile Ser Lys Gly
1055 1060 1065

Ala Gln Glu Cys Thr Lys Thr Arg Glu Phe Glu Arg Phe Gln Glu
1070 1075 1080

Met Cys Tyr Lys Ala Tyr Leu Ala Ile Arg Gln His Ala Asn Leu
1085 1090 1095

Phe Ile Asn Leu Phe Ser Met Met Leu Gly Ser Gly Met Pro Glu
1100 1105 1110

Leu Gln Ser Phe Asp Asp Ile Ala Tyr Ile Arg Lys Thr Leu Ala
1115 1120 1125

Leu Asp Lys Thr Glu Gln Glu Ala Leu Glu Tyr Phe Met Lys Gln
1130 1135 1140

Met Asn Asp Ala His His Gly Gly Trp Thr Thr Lys Met Asp Trp
1145 1150 1155

Ile Phe His Thr Ile Lys Gln His Ala Leu Asn Glu Leu Gly Gly
1160 1165 1170

Ala His His His His His His
1175 1180

<210> 5
<211> 28
<212> DNA
<213> Artificial

<220>
<223> PCR primer

<400> 5
cgagaatatg atagatataa tgaagaat 28

<210> 6
<211> 30
<212> DNA
<213> Artificial

<220>
<223> PCR primer

<400> 6
tggtttaatg ctgttctac gtttgtcaat 30

<210> 7
<211> 76
<212> DNA
<213> Artificial

<220>
<223> PCR primer

<400> 7
gggacaagtt tgtacaaaaa agcaggctac gaaggagata tacatatgcg agaatatgat 60

agattatatg aagaat 76

<210> 8
<211> 54
<212> DNA
<213> Artificial

<220>
<223> PCR primer

<400> 8
actgaagcat cctcctctc ctcctcctgg tttaatgctg ttcatacgtt tgtc 54

<210> 9
<211> 54
<212> DNA
<213> Artificial

<220>
<223> PCR primer

<400> 9
attaaaccag gaggagagg aggaggatgc ttcagtttca taatgcctcc tgct 54

<210> 10
<211> 57
<212> DNA
<213> Artificial

<220>
<223> PCR primer

<400> 10
agctccgtga tggtgaggt gatgtgctcc agatctgtag tctttccgaa ctgtgtg 57

<210> 11
<211> 61
<212> DNA
<213> Artificial

<220>
<223> PCR primer

<400> 11
gggaccactt gtacagaagc agctgggttt aagctccgtg atggtgatgg tgatgtgctc 60
c 61

<210> 12
<211> 1194
<212> PRT
<213> Artificial

<220>
<223> PI3K kinase construct

<400> 12

Met Arg Glu Tyr Asp Arg Leu Tyr Glu Glu Tyr Thr Arg Thr Ser Gln
1 5 10 15

Glu Ile Gln Met Lys Arg Thr Ala Ile Glu Ala Phe Asn Glu Thr Ile
20 25 30

Lys Ile Phe Glu Glu Gln Cys Gln Thr Gln Glu Arg Tyr Ser Lys Glu
35 40 45

Tyr Ile Glu Lys Phe Lys Arg Glu Gly Lys Glu Lys Glu Ile Gln Arg
50 55 60

Ile Met His Asn Tyr Asp Lys Leu Lys Ser Arg Ile Ser Glu Ile Ile
65 70 75 80

Asp Ser Arg Arg Arg Leu Glu Glu Asp Leu Lys Lys Gln Ala Ala Glu
85 90 95

Tyr Arg Glu Ile Asp Lys Arg Met Asn Ser Ile Lys Pro Gly Gly Gly
100 105 110

Gly Gly Gly Cys Phe Ser Phe Ile Met Pro Pro Ala Met Ala Asp Ile

```
        115                 120                 125

Leu Asp Ile Trp Ala Val Asp Ser Gln Ile Ala Ser Asp Gly Ser Ile
    130                 135                 140

Pro Val Asp Phe Leu Leu Pro Thr Gly Ile Tyr Ile Gln Leu Glu Val
145                 150                 155                 160

Pro Arg Glu Ala Tyr Ile Ser Tyr Ile Lys Gln Met Leu Trp Lys Gln
                165                 170                 175

Val His Asn Tyr Pro Met Phe Asn Leu Leu Met Asp Ile Asp Ser Tyr
            180                 185                 190

Met Phe Ala Cys Val Asn Gln Thr Ala Val Tyr Glu Glu Leu Glu Asp
        195                 200                 205

Glu Thr Arg Arg Leu Cys Asp Val Arg Pro Phe Leu Pro Val Leu Lys
    210                 215                 220

Leu Val Thr Arg Ser Cys Asp Pro Gly Glu Lys Leu Asp Ser Lys Ile
225                 230                 235                 240

Gly Val Leu Ile Gly Lys Gly Leu His Glu Phe Asp Ser Leu Lys Asp
                245                 250                 255

Pro Glu Val Asn Glu Phe Arg Arg Lys Met Arg Lys Phe Ser Glu Glu
            260                 265                 270

Lys Ile Leu Ser Leu Val Gly Leu Ser Trp Met Asp Trp Leu Lys Gln
        275                 280                 285

Thr Tyr Pro Pro Glu His Glu Pro Ser Ile Pro Glu Asn Leu Glu Asp
    290                 295                 300

Lys Leu Tyr Gly Gly Lys Leu Ile Val Ala Val His Phe Glu Asn Cys
305                 310                 315                 320

Gln Asp Val Phe Ser Phe Gln Val Ser Pro Asn Met Asn Pro Ile Lys
                325                 330                 335

Val Asn Glu Leu Ala Ile Gln Lys Arg Leu Thr Ile His Gly Lys Glu
            340                 345                 350

Asp Glu Val Ser Pro Tyr Asp Tyr Val Leu Gln Val Ser Gly Arg Val
        355                 360                 365
```

Glu Tyr Val Phe Gly Asp His Pro Leu Ile Gln Phe Gln Tyr Ile Arg
370 375 380

Asn Cys Val Met Asn Arg Ala Leu Pro His Phe Ile Leu Val Glu Cys
385 390 395 400

Cys Lys Ile Lys Lys Met Tyr Glu Gln Glu Met Ile Ala Ile Glu Ala
405 410 415

Ala Ile Asn Arg Asn Ser Ser Asn Leu Pro Leu Pro Leu Pro Pro Lys
420 425 430

Lys Thr Arg Ile Ile Ser His Val Trp Glu Asn Asn Asn Pro Phe Gln
435 440 445

Ile Val Leu Val Lys Gly Asn Lys Leu Asn Thr Glu Glu Thr Val Lys
450 455 460

Val His Val Arg Ala Gly Leu Phe His Gly Thr Glu Leu Leu Cys Lys
465 470 475 480

Thr Ile Val Ser Ser Glu Val Ser Gly Lys Asn Asp His Ile Trp Asn
485 490 495

Glu Pro Leu Glu Pro Asp Ile Asn Ile Cys Asp Leu Pro Arg Met Ala
500 505 510

Arg Leu Cys Phe Ala Val Tyr Ala Val Leu Asp Lys Val Lys Thr Lys
515 520 525

Lys Ser Thr Lys Thr Ile Asn Pro Ser Lys Tyr Gln Thr Ile Arg Lys
530 535 540

Ala Gly Lys Val His Tyr Pro Val Ala Trp Val Asn Thr Met Val Phe
545 550 555 560

Asp Phe Lys Gly Gln Leu Arg Thr Gly Asp Ile Ile Leu His Ser Trp
565 570 575

Ser Ser Phe Pro Asp Glu Leu Glu Glu Met Leu Asn Pro Met Gly Thr
580 585 590

Val Gln Thr Asn Pro Tyr Thr Glu Asn Ala Thr Ala Leu His Val Lys
595 600 605

Phe Pro Glu Asn Lys Lys Gln Pro Tyr Tyr Tyr Pro Pro Phe Asp Lys
610 615 620

Ile Ile Glu Lys Ala Ala Glu Ile Ala Ser Ser Asp Ser Ala Asn Val
625 630 635 640

Ser Ser Arg Gly Gly Lys Lys Phe Leu Pro Val Leu Lys Glu Ile Leu
645 650 655

Asp Arg Asp Pro Leu Ser Gln Leu Cys Glu Asn Glu Met Asp Leu Ile
660 665 670

Trp Thr Leu Arg Gln Asp Cys Arg Glu Ile Phe Pro Gln Ser Leu Pro
675 680 685

Lys Leu Leu Leu Ser Ile Lys Trp Asn Lys Leu Glu Asp Val Ala Gln
690 695 700

Leu Gln Ala Leu Leu Gln Ile Trp Pro Lys Leu Pro Pro Arg Glu Ala
705 710 715 720

Leu Glu Leu Leu Asp Phe Asn Tyr Pro Asp Gln Tyr Val Arg Glu Tyr
725 730 735

Ala Val Gly Cys Leu Arg Gln Met Ser Asp Glu Glu Leu Ser Gln Tyr
740 745 750

Leu Leu Gln Leu Val Gln Val Leu Lys Tyr Glu Pro Phe Leu Asp Cys
755 760 765

Ala Leu Ser Arg Phe Leu Leu Glu Arg Ala Leu Gly Asn Arg Arg Ile
770 775 780

Gly Gln Phe Leu Phe Trp His Leu Arg Ser Glu Val His Ile Pro Ala
785 790 795 800

Val Ser Val Gln Phe Gly Val Ile Leu Glu Ala Tyr Cys Arg Gly Ser
805 810 815

Val Gly His Met Lys Val Leu Ser Lys Gln Val Glu Ala Leu Asn Lys
820 825 830

Leu Lys Thr Leu Asn Ser Leu Ile Lys Leu Asn Ala Val Lys Leu Asn
835 840 845

```
Arg Ala Lys Gly Lys Glu Ala Met His Thr Cys Leu Lys Gln Ser Ala
    850                 855                 860

Tyr Arg Glu Ala Leu Ser Asp Leu Gln Ser Pro Leu Asn Pro Cys Val
865                 870                 875                 880

Ile Leu Ser Glu Leu Tyr Val Glu Lys Cys Lys Tyr Met Asp Ser Lys
                885                 890                 895

Met Lys Pro Leu Trp Leu Val Tyr Asn Asn Lys Val Phe Gly Glu Asp
            900                 905                 910

Ser Val Gly Val Ile Phe Lys Asn Gly Asp Asp Leu Arg Gln Asp Met
        915                 920                 925

Leu Thr Leu Gln Met Leu Arg Leu Met Asp Leu Leu Trp Lys Glu Ala
    930                 935                 940

Gly Leu Asp Leu Arg Met Leu Pro Tyr Gly Cys Leu Ala Thr Gly Asp
945                 950                 955                 960

Arg Ser Gly Leu Ile Glu Val Val Ser Thr Ser Glu Thr Ile Ala Asp
                965                 970                 975

Ile Gln Leu Asn Ser Ser Asn Val Ala Ala Ala Ala Ala Phe Asn Lys
            980                 985                 990

Asp Ala Leu Leu Asn Trp Leu Lys  Glu Tyr Asn Ser Gly  Asp Asp Leu
        995                 1000                1005

Asp Arg  Ala Ile Glu Glu Phe  Thr Leu Ser Cys Ala  Gly Tyr Cys
    1010                1015                1020

Val Ala  Ser Tyr Val Leu Gly  Ile Gly Asp Arg His  Ser Asp Asn
    1025                1030                1035

Ile Met  Val Lys Lys Thr Gly  Gln Leu Phe His Ile  Asp Phe Gly
    1040                1045                1050

His Ile  Leu Gly Asn Phe Lys  Ser Lys Phe Gly Ile  Lys Arg Glu
    1055                1060                1065

Arg Val  Pro Phe Ile Leu Thr  Tyr Asp Phe Ile His  Val Ile Gln
    1070                1075                1080

Gln Gly  Lys Thr Gly Asn Thr  Glu Lys Phe Gly Arg  Phe Arg Gln
```

1085 1090 1095

Cys Cys Glu Asp Ala Tyr Leu Ile Leu Arg Arg His Gly Asn Leu
1100 1105 1110

Phe Ile Thr Leu Phe Ala Leu Met Leu Thr Ala Gly Leu Pro Glu
1115 1120 1125

Leu Thr Ser Val Lys Asp Ile Gln Tyr Leu Lys Asp Ser Leu Ala
1130 1135 1140

Leu Gly Lys Ser Glu Glu Glu Ala Leu Lys Gln Phe Lys Gln Lys
1145 1150 1155

Phe Asp Glu Ala Leu Arg Glu Ser Trp Thr Thr Lys Val Asn Trp
1160 1165 1170

Met Ala His Thr Val Arg Lys Asp Tyr Arg Ser Gly Ala His His
1175 1180 1185

His His His His Gly Ala
1190

<210> 13
<211> 966
<212> PRT
<213> Artificial

<220>
<223> PI3K kinase construct

<400> 13

Met Ser Glu Glu Ser Gln Ala Phe Gln Arg Gln Leu Thr Ala Leu Ile
1 5 10 15

Gly Tyr Asp Val Thr Asp Val Ser Asn Val His Asp Asp Glu Leu Glu
20 25 30

Phe Thr Arg Arg Gly Leu Val Thr Pro Arg Met Ala Glu Val Ala Ser
35 40 45

Arg Asp Pro Lys Leu Tyr Ala Met His Pro Trp Val Thr Ser Lys Pro
50 55 60

Leu Pro Glu Tyr Leu Trp Lys Lys Ile Ala Asn Asn Cys Ile Phe Ile
65 70 75 80

```
Val Ile His Arg Ser Thr Thr Ser Gln Thr Ile Lys Val Ser Pro Asp
                85                  90                  95

Asp Thr Pro Gly Ala Ile Leu Gln Ser Phe Phe Thr Lys Met Ala Lys
            100                 105                 110

Lys Lys Ser Leu Met Asp Ile Pro Glu Ser Gln Ser Glu Gln Asp Phe
        115                 120                 125

Val Leu Arg Val Cys Gly Arg Asp Glu Tyr Leu Val Gly Glu Thr Pro
    130                 135                 140

Ile Lys Asn Phe Gln Trp Val Arg His Cys Leu Lys Asn Gly Glu Glu
145                 150                 155                 160

Ile His Val Val Leu Asp Thr Pro Pro Asp Pro Ala Leu Asp Glu Val
                165                 170                 175

Arg Lys Glu Glu Trp Pro Leu Val Asp Asp Cys Thr Gly Val Thr Gly
            180                 185                 190

Tyr His Glu Gln Leu Thr Ile His Gly Lys Asp His Glu Ser Val Phe
        195                 200                 205

Thr Val Ser Leu Trp Asp Cys Asp Arg Lys Phe Arg Val Lys Ile Arg
    210                 215                 220

Gly Ile Asp Ile Pro Val Leu Pro Arg Asn Thr Asp Leu Thr Val Phe
225                 230                 235                 240

Val Glu Ala Asn Ile Gln His Gly Gln Gln Val Leu Cys Gln Arg Arg
                245                 250                 255

Thr Ser Pro Lys Pro Phe Thr Glu Glu Val Leu Trp Asn Val Trp Leu
            260                 265                 270

Glu Phe Ser Ile Lys Ile Lys Asp Leu Pro Lys Gly Ala Leu Leu Asn
        275                 280                 285

Leu Gln Ile Tyr Cys Gly Lys Ala Pro Ala Leu Ser Ser Lys Ala Ser
    290                 295                 300

Ala Glu Ser Pro Ser Ser Glu Ser Lys Gly Lys Val Arg Leu Leu Tyr
305                 310                 315                 320

Tyr Val Asn Leu Leu Leu Ile Asp His Arg Phe Leu Leu Arg Arg Gly
```

325 330 335

Glu Tyr Val Leu His Met Trp Gln Ile Ser Gly Lys Gly Glu Asp Gln
340 345 350

Gly Ser Phe Asn Ala Asp Lys Leu Thr Ser Ala Thr Asn Pro Asp Lys
355 360 365

Glu Asn Ser Met Ser Ile Ser Ile Leu Leu Asp Asn Tyr Cys His Pro
370 375 380

Ile Ala Leu Pro Lys His Gln Pro Thr Pro Asp Pro Glu Gly Asp Arg
385 390 395 400

Val Arg Ala Glu Met Pro Asn Gln Leu Arg Lys Gln Leu Glu Ala Ile
405 410 415

Ile Ala Thr Asp Pro Leu Asn Pro Leu Thr Ala Glu Asp Lys Glu Leu
420 425 430

Leu Trp His Phe Arg Tyr Glu Ser Leu Lys His Pro Lys Ala Tyr Pro
435 440 445

Lys Leu Phe Ser Ser Val Lys Trp Gly Gln Gln Glu Ile Val Ala Lys
450 455 460

Thr Tyr Gln Leu Leu Ala Arg Arg Glu Val Trp Asp Gln Ser Ala Leu
465 470 475 480

Asp Val Gly Leu Thr Met Gln Leu Leu Asp Cys Asn Phe Ser Asp Glu
485 490 495

Asn Val Arg Ala Ile Ala Val Gln Lys Leu Glu Ser Leu Glu Asp Asp
500 505 510

Asp Val Leu His Tyr Leu Leu Gln Leu Val Gln Ala Val Lys Phe Glu
515 520 525

Pro Tyr His Asp Ser Ala Leu Ala Arg Phe Leu Leu Lys Arg Gly Leu
530 535 540

Arg Asn Lys Arg Ile Gly His Phe Leu Phe Trp Phe Leu Arg Ser Glu
545 550 555 560

Ile Ala Gln Ser Arg His Tyr Gln Gln Arg Phe Ala Val Ile Leu Glu
565 570 575

```
Ala Tyr Leu Arg Gly Cys Gly Thr Ala Met Leu His Asp Phe Thr Gln
            580                 585                 590

Gln Val Gln Val Ile Glu Met Leu Gln Lys Val Thr Leu Asp Ile Lys
        595                 600                 605

Ser Leu Ser Ala Glu Lys Tyr Asp Val Ser Ser Gln Val Ile Ser Gln
    610                 615                 620

Leu Lys Gln Lys Leu Glu Asn Leu Gln Asn Ser Gln Leu Pro Glu Ser
625                 630                 635                 640

Phe Arg Val Pro Tyr Asp Pro Gly Leu Lys Ala Gly Ala Leu Ala Ile
                645                 650                 655

Glu Lys Cys Lys Val Met Ala Ser Lys Lys Lys Pro Leu Trp Leu Glu
            660                 665                 670

Phe Lys Cys Ala Asp Pro Thr Ala Leu Ser Asn Glu Thr Ile Gly Ile
        675                 680                 685

Ile Phe Lys His Gly Asp Asp Leu Arg Gln Asp Met Leu Ile Leu Gln
    690                 695                 700

Ile Leu Arg Ile Met Glu Ser Ile Trp Glu Thr Glu Ser Leu Asp Leu
705                 710                 715                 720

Cys Leu Leu Pro Tyr Gly Cys Ile Ser Thr Gly Asp Lys Ile Gly Met
                725                 730                 735

Ile Glu Ile Val Lys Asp Ala Thr Thr Ile Ala Lys Ile Gln Gln Ser
            740                 745                 750

Thr Val Gly Asn Thr Gly Ala Phe Lys Asp Glu Val Leu Asn His Trp
        755                 760                 765

Leu Lys Glu Lys Ser Pro Thr Glu Glu Lys Phe Gln Ala Ala Val Glu
    770                 775                 780

Arg Phe Val Tyr Ser Cys Ala Gly Tyr Cys Val Ala Thr Phe Val Leu
785                 790                 795                 800

Gly Ile Gly Asp Arg His Asn Asp Asn Ile Met Ile Thr Glu Thr Gly
                805                 810                 815
```

Asn Leu Phe His Ile Asp Phe Gly His Ile Leu Gly Asn Tyr Lys Ser
820 825 830

Phe Leu Gly Ile Asn Lys Glu Arg Val Pro Phe Val Leu Thr Pro Asp
835 840 845

Phe Leu Phe Val Met Gly Thr Ser Gly Lys Lys Thr Ser Pro His Phe
850 855 860

Gln Lys Phe Gln Asp Ile Cys Val Lys Ala Tyr Leu Ala Leu Arg His
865 870 875 880

His Thr Asn Leu Leu Ile Ile Leu Phe Ser Met Met Leu Met Thr Gly
885 890 895

Met Pro Gln Leu Thr Ser Lys Glu Asp Ile Glu Tyr Ile Arg Asp Ala
900 905 910

Leu Thr Val Gly Leu Asn Glu Glu Asp Ala Lys Lys Tyr Phe Leu Asp
915 920 925

Gln Ile Glu Val Cys Arg Asp Lys Gly Trp Thr Val Gln Phe Asn Trp
930 935 940

Phe Leu His Leu Val Leu Gly Ile Lys Gln Gly Glu Lys His Ser Ala
945 950 955 960

His His His His His His
965

<210> 14
<211> 45
<212> DNA
<213> Artificial

<220>
<223> PCR primer

<400> 14
tcctcctcct cctcctctg gtttaatgct gttcatacgt ttgtc 45

<210> 15
<211> 26
<212> DNA
<213> Artificial

<220>
<223> PCR primer

<400> 15
atgccccctg gggtggctg ccccat 26

<210> 16
<211> 26
<212> DNA
<213> Artificial

<220>
<223> PCR primer

<400> 16
ctactgcctg ttgtctgtgg acacgt 26

<210> 17
<211> 53
<212> DNA
<213> Artificial

<220>
<223> PCR primer

<400> 17
attaaaccag gaggaggagg aggaggaccc cctggggtgg actgccccat gga 53

<210> 18
<211> 56
<212> DNA
<213> Artificial

<220>
<223> PCR primer

<400> 18
agctccgtga tggtgatggt gatgtgctcc ctgcctgttg tctttggaca cgttgt 56

<210> 19
<211> 60
<212> DNA
<213> Artificial

<220>
<223> PCR primer

<400> 19
gggaccactt gtacaagaaa agctgggttt aagctccgtg atggtgatgg tgagtgctcc 60

<210> 20
<211> 1169
<212> PRT
<213> Artificial

<220>
<223> PI3K kinase construct

<400> 20

```
Met Arg Glu Tyr Asp Arg Leu Tyr Glu Glu Tyr Thr Arg Thr Ser Gln
1               5                  10                  15

Glu Ile Gln Met Lys Arg Thr Ala Ile Glu Ala Phe Asn Glu Thr Ile
            20                  25                  30

Lys Ile Phe Glu Glu Gln Cys Gln Thr Gln Glu Arg Tyr Ser Lys Glu
        35                  40                  45

Tyr Ile Glu Lys Phe Lys Arg Glu Gly Asn Glu Lys Glu Ile Gln Arg
    50                  55                  60

Ile Met His Asn Thr Asp Lys Leu Lys Ser Arg Ile Ser Glu Ile Ile
65                  70                  75                  80

Asp Ser Arg Arg Arg Leu Glu Glu Asp Leu Lys Lys Gln Ala Ala Glu
                85                  90                  95

Tyr Arg Glu Ile Asp Lys Arg Met Asn Ser Ile Lys Pro Gly Gly Gly
            100                 105                 110

Gly Gly Gly Pro Pro Gly Val Asp Cys Pro Met Glu Phe Trp Thr Lys
        115                 120                 125

Glu Glu Asn Gln Ser Val Val Val Asp Phe Leu Leu Pro Thr Gly Val
    130                 135                 140

Tyr Leu Asn Phe Pro Val Ser Arg Asn Ala Asn Leu Ser Thr Ile Lys
145                 150                 155                 160

Gln Leu Leu Trp His Arg Ala Gln Tyr Glu Pro Leu Phe His Met Leu
                165                 170                 175

Ser Gly Pro Glu Ala Tyr Val Phe Thr Cys Ile Asn Gln Thr Ala Glu
            180                 185                 190

Gln Gln Glu Leu Glu Asp Glu Gln Arg Arg Leu Cys Asp Val Gln Pro
        195                 200                 205

Phe Leu Pro Val Leu Arg Leu Val Ala Arg Glu Gly Asp Arg Val Lys
    210                 215                 220

Lys Leu Ile Asn Ser Gln Ile Ser Leu Leu Ile Gly Lys Gly Leu His
225                 230                 235                 240
```

Glu Phe Asp Ser Leu Cys Asp Pro Glu Val Asn Asp Phe Arg Ala Lys
215 250 255

Met Cys Gln Phe Cys Glu Glu Ala Ala Ala Arg Arg Gln Gln Leu Gly
260 265 270

Trp Glu Ala Trp Leu Gln Tyr Ser Phe Pro Leu Gln Leu Glu Pro Ser
275 280 285

Ala Gln Thr Trp Gly Pro Gly Thr Leu Arg Leu Pro Asn Arg Ala Leu
290 295 300

Leu Val Asn Val Lys Phe Glu Gly Ser Glu Glu Ser Phe Thr Phe Gln
305 310 315 320

Val Ser Thr Lys Asp Val Pro Leu Ala Leu Met Ala Cys Ala Leu Arg
325 330 335

Lys Lys Ala Thr Val Phe Arg Gln Pro Leu Val Glu Gln Pro Glu Asp
340 345 350

Tyr Thr Leu Gln Val Asn Gly Arg His Glu Tyr Leu Tyr Gly Ser Tyr
355 360 365

Pro Leu Cys Gln Phe Gln Tyr Ile Cys Ser Cys Leu His Ser Gly Leu
370 375 380

Thr Pro His Leu Thr Met Val His Ser Ser Ser Ile Leu Ala Met Arg
385 390 395 400

Asp Glu Gln Ser Asp Pro Ala Pro Gln Val Gln Lys Pro Arg Ala Lys
405 410 415

Pro Pro Pro Ile Pro Ala Lys Lys Pro Ser Ser Val Ser Leu Trp Ser
420 425 430

Leu Glu Gln Pro Phe Arg Ile Glu Leu Ile Gln Gly Ser Lys Val Asn
435 440 445

Ala Asp Glu Arg Met Lys Leu Val Val Gln Ala Gly Leu Phe His Gly
450 455 460

Asn Glu Met Leu Cys Lys Thr Val Ser Ser Ser Glu Val Ser Val Cys
465 470 475 480

Ser Glu Pro Val Trp Lys Gln Arg Leu Glu Phe Asp Ile Asn Ile Cys

485 490 495

Asp Leu Pro Arg Met Ala Arg Leu Cys Phe Ala Leu Tyr Ala Val Ile
500 505 510

Glu Lys Ala Lys His Ala Arg Ser Thr Lys Lys Lys Ser Lys Lys Ala
515 520 525

Asp Cys Pro Ile Ala Trp Ala Asn Leu Met Leu Phe Asp Tyr Lys Asp
530 535 540

Gln Leu Lys Thr Gly Glu Arg Cys Leu Tyr Met Trp Pro Ser Val Pro
545 550 555 560

Asp Glu Lys Gly Glu Leu Leu Asn Pro Thr Gly Thr Val Arg Ser Asn
565 570 575

Pro Asn Thr Asp Ser Ala Ala Ala Leu Leu Ile Cys Leu Pro Glu Val
580 585 590

Ala Pro His Pro Val Tyr Tyr Pro Ala Leu Glu Lys Ile Leu Glu Leu
595 600 605

Gly Arg His Ser Gln Cys Val His Val Thr Glu Glu Glu Gln Leu Gln
610 615 620

Leu Arg Glu Ile Leu Glu Arg Arg Gly Ser Gly Glu Leu Tyr Glu His
625 630 635 640

Glu Lys Asp Leu Val Trp Lys Leu Arg His Glu Val Gln Glu His Phe
645 650 655

Pro Glu Ala Leu Ala Arg Leu Leu Leu Val Thr Lys Trp Asn Lys His
660 665 670

Glu Asp Val Ala Gln Met Leu Tyr Leu Leu Cys Ser Trp Pro Glu Leu
675 680 685

Pro Val Leu Ser Ala Leu Glu Leu Leu Asp Phe Ser Phe Pro Asp Cys
690 695 700

His Val Gly Ser Phe Ala Ile Lys Ser Leu Arg Lys Leu Thr Asp Asp
705 710 715 720

Glu Leu Phe Gln Tyr Leu Leu Gln Leu Val Gln Val Leu Lys Tyr Glu
725 730 735

Ser Tyr Leu Asp Cys Glu Leu Thr Lys Phe Leu Leu Asp Arg Ala Leu
740 745 750

Ala Asn Arg Lys Ile Gly His Phe Leu Phe Trp His Leu Arg Ser Glu
755 760 765

Met His Val Pro Ser Val Ala Leu Arg Phe Gly Leu Ile Leu Glu Ala
770 775 780

Tyr Cys Arg Gly Ser Thr His His Met Lys Val Leu Met Lys Gln Gly
785 790 795 800

Glu Ala Leu Ser Lys Leu Lys Ala Leu Asn Asp Phe Val Lys Leu Ser
805 810 815

Ser Gln Lys Thr Pro Lys Pro Gln Thr Lys Glu Leu Met His Leu Cys
820 825 830

Met Arg Gln Glu Ala Tyr Leu Glu Ala Leu Ser His Leu Gln Ser Pro
835 840 845

Leu Asp Pro Ser Thr Leu Leu Ala Glu Val Cys Val Glu Gln Cys Thr
850 855 860

Phe Met Asp Ser Lys Met Lys Pro Leu Trp Ile Met Tyr Ser Asn Glu
865 870 875 880

Glu Ala Gly Ser Gly Gly Ser Val Gly Ile Ile Phe Lys Asn Gly Asp
885 890 895

Asp Leu Arg Gln Asp Met Leu Thr Leu Gln Met Ile Gln Leu Met Asp
900 905 910

Val Leu Trp Lys Gln Glu Gly Leu Asp Leu Arg Met Thr Pro Tyr Gly
915 920 925

Cys Leu Pro Thr Gly Asp Arg Thr Gly Leu Ile Glu Val Val Leu Arg
930 935 940

Ser Asp Thr Ile Ala Asn Ile Gln Leu Asn Lys Ser Asn Met Ala Ala
945 950 955 960

Thr Ala Ala Phe Asn Lys Asp Ala Leu Leu Asn Trp Leu Lys Ser Lys
965 970 975

```
Asn Pro Gly Glu Ala Leu Asp Arg Ala Ile Glu Glu Phe Thr Leu Ser
            980                 985                 990

Cys Ala Gly Tyr Cys Val Ala Thr  Tyr Val Leu Gly Ile  Gly Asp Arg
        995                 1000                1005

His Ser  Asp Asn Ile Met Ile  Arg Glu Ser Gly Gln  Leu Phe His
    1010                1015                1020

Ile Asp  Phe Gly His Phe Leu  Gly Asn Phe Lys Thr  Lys Phe Gly
    1025                1030                1035

Ile Asn  Arg Glu Arg Val Pro  Phe Ile Leu Thr Tyr  Asp Phe Val
    1040                1045                1050

His Val  Ile Gln Gln Gly Lys  Thr Asn Asn Ser Glu  Lys Phe Glu
    1055                1060                1065

Arg Phe  Arg Gly Tyr Cys Glu  Arg Ala Tyr Thr Ile  Leu Arg Arg
    1070                1075                1080

His Gly  Leu Leu Phe Leu His  Leu Phe Ala Leu Met  Arg Ala Ala
    1085                1090                1095

Gly Leu  Pro Glu Leu Ser Cys  Ser Lys Asp Ile Gln  Tyr Leu Lys
    1100                1105                1110

Asp Ser  Leu Ala Leu Gly Lys  Thr Glu Glu Glu Ala  Leu Lys His
    1115                1120                1125

Phe Arg  Val Lys Phe Asn Glu  Ala Leu Arg Glu Ser  Trp Lys Thr
    1130                1135                1140

Lys Val  Asn Trp Leu Ala His  Asn Val Ser Lys Asp  Asn Arg Gln
    1145                1150                1155

Glu Leu  Gly Gly Ala His His  His His His His
    1160                1165
```

DERIVADOS DE TIAZOL USADOS COMO INHIBIDORES DE PI 3-CINASA

La presente invención se refiere a derivados de 2-carboxamida cianoaminourea, como nuevos compuestos inhibidores de la enzima fosfatidilinositol (PI) 3-cinasa, a las sales y profármacos farmacéuticamente aceptables de los mismos, y a procesos para su producción. La presente invención también se refiere a composiciones de estos compuestos, ya sea por sí solas o en combinación con cuando menos un agente terapéutico adicional, y opcionalmente en combinación con un vehículo farmacéuticamente aceptable. Esta invención además se refiere a métodos de uso de estos compuestos, ya sea por sí solos o en combinación con cuando menos un agente terapéutico adicional, en la profilaxis o tratamiento de un número de enfermedades, en particular, aquellas mediadas por una o más actividades anormales de factores de crecimiento, receptores de tirosina cinasas, proteína serina/heroína cinasas, receptores acoplados a la proteína G y fosfolípido cinasas y fosfatasas.

Las fosfatidilinositol 3-cinasas (PI3Ks) comprenden una familia de lípido cinasas que cataliza la transferencia del fosfato a la posición D-3' de lípidos de inositol, para producir fosfoinositol-3-fosfato (PIP), fosfoinositol-3,4-difosfato (PIP_2) y fosfoinositol-3,4,5-trifosfato (PIP_3) lo cuales, a su vez, actúan como segundos mensajeros en las cascadas de señalización mediante el

acoplamiento a proteínas que tienen homología a plextrina, FYVE, Phox y otros dominios de unión a fosfolípidos, en una variedad de complejos de señalización, a menudo en la membrana plasmática (Vanhaesebroeck *et al., Annu. Rev. Biochem* 70:535 (2001); Katso *et al., Annu. Rev. Cell Dev. Biol.* 17:615 (2001)). De las dos PI3Ks Clase 1, las PI3Ks Clase 1A son heterodímeros compuestos por una subunidad catalítica p110 (isoformas α, β, δ) asociada constitutivamente con una subunidad reguladora que puede ser p85α, p55α, p50α, p85β o p55γ. La Clase 1B tiene un solo miembro, un heterodímero compuesto por una subunidad catalítica p110γ asociada con una de las dos subunidades reguladoras p101 o p84 (Fruman *et al., Annu Rev. Biochem.* 67:481 (1998); Suire *et al., Curr. Biol.* 15:566 (2005)). Los dominios modulares de las subunidades p85/55/50 incluyen dominios de homología Src (SH2), que se unen a residuos fosfotirosina en un contexto de secuencia específico, en el receptor activado y la tirosina cinasas citoplasmáticas, dando como resultado la activación y localización de las PI3K Clase 1A. La PI3K Clase 1B es activada directamente por receptores acoplados a la proteína G, que se unen a un amplio repertorio de ligandos peptídicos y no peptídicos (Stephens *et al., Cell* 89:105 (1997)); Katso *et al., Annu. Rev. Cell Dev. Biol.* 17:615-675 (2001)). En consecuencia, los productos fosfolípidos resultantes de la PI3K Clase 1, se unen a receptores cadena arriba (hacia el extremo 5') con actividades celulares cadena abajo (hacia el extremo 3'), incluyendo la proliferación, supervivencia,

quimiotaxis, tráfico celular, movilidad, metabolismo, respuestas inflamatorias y alérgicas, transcripción y traducción (Cantley *et al.*, *Cell* 64:281 (1991); Escobedo y Williams, *Nature* 335:85 (1988); Fantl *et al.*, *Cell* 69:413 (1992)).

En muchos casos, las PIP2 y PIP3 reclutan Akt, que es el producto del homólogo humano del oncogen viral *v-Akt*, a la membrana plasmática, en donde actúa como punto nodal para numerosas rutas de señalización intracelular importantes para el crecimiento y la supervivencia (Fantl *et al.*, *Cell* 69:413-423(1992); Bader *et al.*, *Nature Rev. Cancer* 5:921 (2005); Vivanco y Sawyer, *Nature Rev. Cancer* 2:489 (2002)). La regulación aberrante de PI3K, que a menudo incrementa la supervivencia a través de la activación de Akt, es uno de los eventos más prevalentes en el cáncer humano y se ha demostrado que ocurre a múltiples niveles. El gen supresor tumoral *PTEN*, el cual desfosforila fosfoinositidas en la posición 3' del anillo inositol y al hacerlo, antagoniza la actividad de PI3K, es funcionalmente eliminada en una variedad de tumores. En otros tumores, los genes de la isoforma p110α, *PIK3CA*, y *Akt*, son amplificados y se ha demostrado el incremento de la expresión de sus productos génicos en varios cánceres humanos. Además, las mutaciones y translocación del p85α que sirve para regular ascendentemente el complejo p85-p110, se han descrito en cánceres humanos. Finalmente, se han descrito mutaciones somáticas sin sentido en el gen *PIK3CA*, que activan las rutas de señalización cadena abajo, a frecuencias significativas

en una amplia diversidad de cánceres humanos (Kang *et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 102:802 (2005); Samuels *et al., Science* 304:554 (2004); Samuels *et al., Cancer Cell* 7:561-573 (2005)). Estas observaciones demuestran que la desregulación de la enzima fosfoinositol-3-cinasa y los componentes cadena arriba (hacia el extremo 5') y cadena abajo (hacia el extremo 3') de esta ruta de señalización, es una de la desregulaciones más comunes asociadas con los cánceres humanos y enfermedades proliferativas (Parsons *et al., Nature* 436:792 (2005); Hennessey *et al., Nature Rev. Drug Disc.* 4:988-1004 (2005)).

En vista de lo anterior, los inhibidores de las PI3Ks serían de particular valor en el tratamiento de enfermedades proliferativas y otros trastornos.

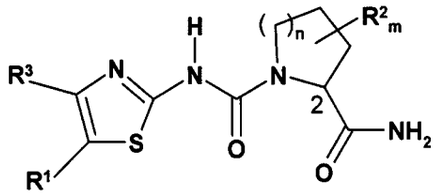
La Publicación Internacional de Patente WO 2004/096797, describe ciertos derivados de tiazol como inhibidores de la PI3 cinasa, y su uso como compuestos farmacéuticos.

La Publicación Internacional de Patente WO 2005/021519, también describe ciertos derivados de tiazol como inhibidores de la PI3 cinasa, y su uso como compuestos farmacéuticos.

Ahora se ha encontrado que los derivados de 2-carboxamida cicloaminourea de la Fórmula I, que se presentan a continuación, tienen propiedades farmacológicas ventajosas e inhiben, por ejemplo, las PI3 cinasas (fosfatidilinositol 3-cinasa). En particular, de preferencia estos compuestos muestran un alto grado de selectividad por la PI3K alfa, con respecto a los subtipos beta y/o

delta y/o gamma, en ensayos bioquímicos y/o ensayos celulares. Así pues, los compuestos de la Fórmula I son adecuados, por ejemplo, para utilizarse en el tratamiento de enfermedades que dependen de la PI3 cinasa (en particular la PI3K alfa), especialmente enfermedades proliferativas tales como enfermedades tumorales, leucemias, policitemia vera, trombocitemia esencial, y mielofibrosis con metaplasia mieloide.

En un primer aspecto, la presente invención proporciona compuestos de la Fórmula I



(I)

en donde

n representa 1 y m representa 1, 2, 3 ó 4

o

n representa 0 y m representa 0, 1, 2 ó 3;

R^1 representa un radical arilo opcionalmente sustituido o heterociclilo opcionalmente sustituido;

R^2 representa un radical halo, ciano, nitro, hidroxi, fenil, alquilo inferior, alcoxi inferior, alquilamino inferior, dialquilamino inferior, dialquilamino inferior-alquilo inferior, cicloalquilo, cicloalcoxi, en donde cada grupo alquilo o cicloalquilo puede estar monosustituido o polisustituido con radical halo, ciano, nitro,

hidroxi, fenilo, y en donde cada fenilo puede estar monosustituido o polisustituido con radicales halo, ciano, nitro, hidroxi, alquilo inferior,

o

dos sustituyentes R^2 juntos forman un radical alcanodiilo o alquenodiilo, cada uno opcionalmente sustituido con radicales hidroxi o halo, para formar una porción cíclica

o

dos sustituyentes R^2 juntos forman un enlace, para formar un doble enlace;

R^3 representa un átomo de hidrógeno, un radical alquilo inferior, mono-, poli- o per deuteroalquilo inferior, halo, haloalquilo inferior, hidroxialquilo inferior, dialquilamino inferior-alquilo inferior, o sales de los mismos.

La invención se puede apreciar de manera más completa, por referencia a la siguiente descripción, incluyendo el siguiente glosario de términos y los ejemplos concluyentes. En aras de la brevedad, las descripciones de las publicaciones citadas en la presente descripción, se incorporan en la presente como referencia. Tal como se utilizan en la presente, los términos "que incluye", "que contiene" y "que comprende" se utilizan en su sentido más abierto y no limitante.

Cualquier fórmula dada en la presente, se pretende que represente compuestos que tienen las estructuras ilustradas por la fórmula estructural, así como ciertas variaciones o formas. En

particular, los compuestos de cualquier fórmula dada en la presente, pueden tener centros asimétricos y, por lo tanto, existen en diferentes formas enantioméricas. Si cuando menos hay presente un átomo de carbono asimétrico en un compuesto de la Fórmula I, tal compuesto podría existir en una forma ópticamente activa, o en forma de una mezcla de isómeros ópticos, por ejemplo en forma de una mezcla racémica. Todos los isómeros ópticos y sus mezclas, incluyendo las mezclas racémicas, son parte de la presente invención. Por lo tanto, cualquier fórmula dada en la presente, se pretende que represente un racemato, una o más formas enantioméricas, una o más formas diastereoisoméricas, una o más formas atropisoméricas, y mezclas de las mismas. Además, ciertas estructuras pueden existir como isómeros geométricos (por ejemplo isómeros cis y trans), como tautómeros o como atropisómeros.

Cualquier fórmula dada en la presente, se pretende que represente los fibratos, solvatos y formas polimórficas de tales compuestos y mezclas de los mismos.

Cualquier fórmula dada en la presente, también se pretende que represente las formas no marcadas, así como las formas isotópicamente marcadas de los compuestos. Los compuestos isotópicamente marcados tienen estructuras ilustradas por las fórmulas que se dan en la presente, excepto que uno o más átomos son reemplazados por un átomo que tiene una masa atómica seleccionada o un número de masa. Ejemplos de isótopos que se

235

pueden incorporar en los compuestos de la invención, incluyen isótopos de hidrógeno, carbono, nitrógeno, oxígeno, fósforo, flúor y cloro, tales como ^{2}H, ^{3}H, ^{11}C, ^{13}C, ^{14}C, ^{15}N, ^{31}P, ^{32}P, ^{18}F ^{35}S, ^{36}Cl, ^{125}I, respectivamente. Varios compuestos isotópicamente marcados de la presente invención, por ejemplo aquellos en los que se incorporan isótopos tales como ^{3}H, ^{13}C, y ^{14}C. Tales compuestos isotópicamente marcados son útiles en estudios metabólicos (preferiblemente con ^{14}C), estudios de cinética de reacción (con, por ejemplo ^{2}H ó ^{3}H), técnicas de detección o imagen, tales como tomografía de emisión de positrones (TEP) o tomografía computarizada de emisión de fotones simples (TCEFS), incluyendo ensayos de distribución tisular de fármacos o sustratos, o en el tratamiento radioactivo de pacientes. En particular, un compuesto marcado con ^{18}F puede ser particularmente preferido para estudios de TEP o TCEFS. Además, la sustitución con isótopos más pesados, tales como deuterio (por ejemplo, ^{2}H), puede proporcionar ciertas ventajas terapéuticas resultantes por la mayor estabilidad metabólica, por ejemplo una incrementada vida media *in vivo*, o requerimientos reducidos de dosificación. Los compuestos isotópicamente marcados de la presente invención y los profármacos de los mismos, generalmente se pueden preparar llevando a cabo los procedimientos descritos en los esquemas o en los ejemplos y preparaciones que se describen más adelante, sustituyendo un reactivo no isotópicamente marcado por un reactivo isotópicamente marcado de fácil adquisición.

236

Además, la sustitución con isótopos más pesados, particularmente deuterio (por ejemplo, ^{2}H o D), puede proporcionar ciertas ventajas terapéuticas, resultantes por la mayor estabilidad metabólica, por ejemplo una incrementada vida media *in vivo* o requerimientos reducidos de dosificación, o una mejoría en el índice terapéutico. Debe entenderse que el deuterio en este contexto, se considera como un sustituyente en el compuesto de la Fórmula I. La concentración de tal isótopo más pesado, específicamente deuterio, se puede definir por el factor de enriquecimiento isotópico. El término "factor de enriquecimiento isotópico" tal como se utiliza en la presente, significa la relación entre la abundancia isotópica y la abundancia natural de un isótopo especificado. Si un sustituyente en un compuesto de la presente invención es denotado como deuterio, tal compuesto tiene un factor de enriquecimiento isotópico por cada átomo de deuterio designado, de cuando menos 3500 (52.5% de incorporación de deuterio en cada átomo de deuterio designado), cuando menos 4000 (60% de incorporación de deuterio), cuando menos 4500 (67.5% de incorporación de deuterio), cuando menos 5000 (75% de incorporación de deuterio), cuando menos 5500 (82.5% de incorporación de deuterio), cuando menos 6000 (90% de incorporación de deuterio), cuando menos 6333.3 (95% de incorporación de deuterio), cuando menos 6466.7 (97% de incorporación de deuterio), cuando menos 6600 (99% de incorporación de deuterio), o cuando menos 6633.3 (99.5% de

237

incorporación de deuterio). En los compuestos de la presente invención, cualquier átomo no específicamente designado como un isótopo particular, representa cualquier isótopo estable de ese átomo. A menos que se establezca de otra manera, cuando una posición es designada específicamente como "H" o "hidrógeno", se entiende que la posición tiene hidrógeno en su composición isotópica de abundancia natural. De acuerdo con lo anterior, en los compuestos de la presente invención, cualquier átomo específicamente designado como deuterio (D) significa que representa deuterio, por ejemplo dentro de los rangos anteriormente dados.

Cuando se hace referencia a una fórmula aquí dada, la selección de una porción particular de una lista de posibles especies para una variable especificada, no se pretende que defina la porción de la variable que aparece en otro lado. En otras palabras, cuando una variable aparece más de una vez, la elección de la especie de una lista especificada, es independiente de la elección de la especie para la misma variable en otro lado de la fórmula (en donde una o más, hasta la totalidad de las expresiones más generales en las modalidades caracterizadas como preferidas, anteriormente o más adelante, pueden ser reemplazadas por una definición más específica, conduciendo de esta manera a una modalidad más preferida de la invención, respectivamente).

Cuando se utiliza la forma plural (por ejemplo, compuestos, sales), éste incluye la forma singular (por ejemplo, un solo

238

compuesto, una sola sal). El término "un compuesto" no excluye que (por ejemplo, en una formulación farmacéutica) haya presente más de un compuesto de la Fórmula I (o una sal del mismo).

Las sales de los compuestos de la Fórmula I de preferencia son sales farmacéuticamente aceptables; tales sales son conocidas en el campo.

Las siguientes definiciones generales se aplicarán en la presente descripción, a menos que se especifique de otra manera:

El término "halógeno" (o halo) denota flúor, bromo, cloro o yodo, en particular flúor, cloro. Los grupos y porciones sustituidas con halógeno, tales alquilo sustituido con halógeno (haloalquilo), pueden estar monohalogenados, polihalogenados o perhalogenados.

El término "átomos heterogéneos" se refiere a átomos diferentes de carbono e hidrógeno, de preferencia nitrógeno (N), oxígeno (O) o azufre (S), en particular nitrógeno.

El término "grupos que contienen carbono" se refiere a porciones o moléculas que contienen de 1 a 7, de preferencia de 1 a 6, más preferiblemente de 1 a 4, y todavía más preferiblemente 1 ó 2 átomos de carbono. Cualquier grupo o porción que contiene átomos de carbono no cíclicos, con más de 1 átomo de carbono, es de cadena lineal o ramificada.

El prefijo "inferior" o "C_1-C_7", denota un radical que tiene hasta incluyendo un máximo de 7, especialmente hasta incluyendo un máximo de 4 átomos de carbono, en donde los radicales en

239

cuestión son de cadena lineal o ramificada, con ramificación simple o múltiple.

El término "alquilo" se refiere a un grupo alquilo de cadena lineal o de cadena ramificada, preferiblemente representa un grupo alquilo de 1 a 12 átomos de carbono, de cadena lineal o ramificada, de manera particularmente preferida, representa un grupo alquilo de 1 a 7 átomos de carbono de cadena lineal o ramificada; por ejemplo, metilo, n-propilo o iso-propilo, n-butilo, iso-butilo, sec-butilo o ter-butilo, n-pentilo, n-hexilo, n-heptilo, n-octilo, n-nonilo, n-decilo, n-undecilo, n-dodecilo, teniendo preferencia particular por grupos metilo, etilo, n-propilo, iso-propilo, n-butilo e iso-butilo. El radical alquilo puede estar sustituido o no sustituido. Ejemplos de sustituyentes incluyen, pero no se limitan, a radicales hidroxi, alcoxi, halógeno y amino. Un ejemplo de un alquilo sustituido es el trifluorometilo. El radical cicloalquilo también puede ser un sustituyente del alquilo. Un ejemplo de tal caso, es la porción (alquil)-cicloalquilo, tal como (alquil)-ciclopropilo o (alquil)-ciclobutilo, por ejemplo metil-ciclopropilo o metil-ciclobutilo. Un ejemplo más específico de una porción (alquil)-cicloalquilo, incluye el patrón de sustitución de tipo germinal, por ejemplo 1-alquil- cicloalquilo, tal como 1-metil-ciclopropilo. Otro ejemplo de cicloalquilo como sustituyente de alquilo, el alcanodiil-cicloalquilo, tal como alcanodiil-ciclopropilo, por ejemplo–CH_2-ciclopropilo. El radical alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, de preferencia es alquilo con 1 hasta incluyendo 7, de

240

preferencia, de 1 hasta incluyendo 4 átomos de carbono, y es de cadena lineal o ramificada; de preferencia, el alquilo inferior es butilo, tal como n-butilo, sec-butilo, isobutilo, ter-butilo, propilo, tal como n-propilo o isopropilo, etilo o, de preferencia, metilo.

Cada parte alquilo de otros grupos como "alcoxi", "alcoxialquilo", "alcoxicarbonilo", "alcoxicarbonilalquilo", "alquilsulfonilo", "alquilsulfoxilo", "alquilamino", "haloalquilo", tendrá el mismo significado que el descrito en la definición anteriormente mencionada de "alquilo".

El término "alcanodiilo", se refiere a un grupo alcanodiilo de cadena lineal o ramificada unido por dos diferentes átomos de carbono a la porción, de preferencia representa un radical alcanodiilo de 1 a 12 átomos de carbono de cadena lineal o ramificada, de manera particularmente preferida, representa un alcanodiilo de 1 a 6 átomos de carbono de cadena lineal o ramificada; por ejemplo metanodiilo ($-CH_2-$), 1,2-etanodiilo ($-CH_2-CH_2-$), 1,1-etanodiilo ($-CH(CH_3)-$), 1,1-, 1,2-, 1,3-propanodiilo y 1,1-, 1,2-, 1,3-, 1,4-butanodiilo, teniendo particular preferencia por el metanodiilo, 1,1-etanodiilo, 1,2-etanodiilo, 1,3-propanodiilo, 1,4-butanodiilo.

El término "alquenodiilo" se refiere a un grupo alquenodiilo de cadena lineal o ramificada, unido por dos átomos de carbono diferentes a la molécula, de preferencia representa un grupo alquenodiilo de 2 a 6 átomos de carbono de cadena lineal o ramificada; por ejemplo $-CH=CH-$, $-CH=C(CH_3)-$, $-CH=CH-CH_2-$,

24

$-C(CH_3)=CH-CH_2-$, $-CH=C(CH_3)-CH_2-$, $-CH=CH-C(CH_3)H-$, -CH=CH-CH=CH-, $-C(CH_3)=CH-CH=CH-$, $-CH=C(CH_3)-CH=CH-$, teniendo particular preferencia por los grupos $-CH=CH-CH_2-$, -CH=CH-CH=CH-. El grupo alquenodiilo puede estar sustituido o no sustituido.

El término "cicloalquilo" se refiere a un carbociclo saturado o parcialmente saturado, monocíclico, policíclico fusionado, o espiropolicíclico, que tiene de 3 a 12 átomos en el anillo por carbociclo. Algunos ejemplos ilustrativos de grupos cicloalquilo incluyen las siguientes porciones: ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo. El cicloalquilo puede estar sustituido o no sustituido, por ejemplo los sustituyentes se proporcionan en la definición de alquilo.

El término "arilo", se refiere a un sistema de anillos homocíclico aromático, con 6 ó más átomos de carbono; arilo de preferencia es una porción aromática con 6 a 14 átomos de carbono en el anillo, de preferencia con 6 a 10 átomos de carbono en el anillo, tal como fenilo o naftilo, de preferencia fenilo. El radical arilo puede estar sustituido o no sustituido con uno o más, de preferencia hasta tres, más preferiblemente hasta dos sustituyentes que se seleccionan independientemente del grupo que consiste de radicales heterociclilo, sustituidos o no sustituidos, tal como se describió anteriormente, especialmente pirrolidinilo, tal como pirrolidino, oxopirrolidinilo, tal como oxo-pirrolidino, alquil(de 1 a 7 átomos de carbono)-pirrolidinilo, 2,5-di-

242

(alquil de 1 a 7 átomos de carbono)-pirrolidinilo, tal como 2,5-di-(alquil de 1 a 7 átomos de carbono)-pirrolidino, tetrahidrofuranilo, tiofenilo, alquil(de 1 a 7 átomos de carbono)-pirazolidinilo, piridinilo, alquil(de 1 a 7 átomos de carbono)-piperidinilo, piperidino, piperidino sustituido con amino o N-mono- o N,N-di-[alquilo inferior, fenilo, alcanoilo de 1 a 7 átomos de carbono y/o fenil-alquilo inferior)-amino, piperidinilo no sustituido o sustituido con N-alquilo inferior unido a través de un átomo de carbono del anillo, piperazino, alquilpiperazino inferior, morfolino, tiomorfolino, S-oxo-tiomorfolino o S,S-dioxotiomorfolino; alquil(de 1 a 7 átomos de carbono)-amino-alquilo(de 1 a 7 átomos de carbono), N-alcanoilamino(de 1 a 7 átomos de carbono)-alquilo(de 1 a 7 átomos de carbono), N-alcano(de 1 a 7 átomos de carbono)-sulfonilamino-alquilo(de 1 a 7 átomos de carbono), carbamoil-alquilo(de 1 a 7 átomos de carbono), [N-mono- o N,N-di-(alquil de 1 a 7 átomos de carbono)-carbamoil]-alquilo(de 1 a 7 átomos de carbono), alcano(de 1 a 7 átomos de carbono)-sulfinil-alquilo(de 1 a 7 átomos de carbono), alcano(de 1 a 7 átomos de carbono)sulfonil-alquilo(de 1 a 7 átomos de carbono), fenilo, naftilo, de mono- a tri-[alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, halo y/o ciano]-fenilo o de mono- a tri-[alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, halo y/o ciano]-naftilo; cicloalquilo de 3 a 8 átomos de carbono, de mono- a tri-[alquilo de 1 a 7 átomos de carbono y/o hidroxi]-cicloalquilo(de 3 a 8 átomos de carbono); halo, hidroxi, alcoxi inferior, alcoxi inferior-alcoxi inferior, (alcoxi inferior)-alcoxi inferior-alcoxi inferior, halo-

243

alcoxi(de 1 a 7 átomos de carbono), fenoxi, naftiloxi, fenil- o naftil-alcoxi inferior; amino-alcoxi de 1 a 7 átomos de carbono, alcanoiloxi inferior, benzoiloxi, naftoiloxi, formilo (CHO), amino, N-mono- o N,N-di-(alquil de 1 a 7 átomos de carbono)-amino, alcanoilamino de 1 a 7 átomos de carbono, alcanosulfonilamino de 1 a 7 átomos de carbono, carboxi, alcoxi inferior-carbonilo, por ejemplo; fenil- o naftil-alcoxicarbonilo inferior, tal como benziloxi-carbonilo; alcanoilo de 1 a 7 átomos de carbono, tal como acetilo, benzoilo, naftoilo, carbamoilo, carbamoilo N-mono- o N,N-disustituido, tal como carbamoil N-mono- o N,N-di-sustituido en donde los sustituyentes seleccionan del grupo que consiste de alquilo inferior, (alcoxi inferior)-alquilo inferior e hidroxialquilo inferior; amidino, guanidino, ureido, mercapto, alquiltio inferior, fenil- o naftil-tio, fenil- o naftil-alquiltio inferior, alquil-feniltio inferior, alquil-naftiltio inferior, halo-alquilmercapto inferior, sulfo ($-SO_3H$), alcanosulfonilo inferior, fenil- o naftil-sulfonilo, fenil- o naftil-alquilsulfonilo inferior, alquilfenilsulfonilo, halo-alquilsulfonilo inferior, tal como trifluorometansulfonilo; sulfon-amido, benzosulfonamido, azido, azido-alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, especialmente azidometilo, alcano(de 1 a 7 átomos de carbono)-sulfonilo, sulfamoilo, N-mono- o N,N-di-(alquil de 1 a 7 átomos de carbono)-sulfamoilo, morfolinosulfonilo, tiomorfo-linosulfonilo, ciano y nitro; en donde cada radical fenilo o naftilo (también en fenoxi o naftoxi) mencionado anteriormente como sustituyente o parte de un sustituyente de alquilo sustituido (o

también arilo sustituido, heterociclilo *etc.* mencionados en la presente) por sí mismo está sustituido o no sustituido con uno o más, por ejemplo hasta tres, de preferencia uno o dos sustituyentes que se seleccionan independientemente del grupo que consiste de halo, halo-alquilo inferior, tal como trifluorometilo, hidroxi, alcoxi inferior, azido, amino, N-mono- o N,N-di-(alquilo inferior y/o alcanoilo de 1 a 7 átomos de carbono)-amino, nitro, carboxi, alcoxicarbonilo inferior, carbamoilo, ciano y/o sulfamoilo.

El término "heterociclilo", se refiere a un radical heterocíclico que está insaturado (= tiene el número más alto posible de dobles enlaces conjugados en el o los anillos), saturado o parcialmente saturado, y de preferencia es monocíclico, o en un aspecto más amplio de la invención, es bicíclico, tricíclico o espirocíclico, y tiene de 3 a 24, de preferencia de 4 a 16, más preferiblemente de 5 a 10, y todavía más preferiblemente, 5 ó 6 átomos en el anillo; en donde o más, de preferencia de 1 a 4, especialmente de 1 a 2 átomos de carbono del anillo, son reemplazados por un heteroátomo, en donde el anillo unido de preferencia tiene de 4 a 12, especialmente de 5 a 7 átomos en el anillo. El radical heterocíclico (heterociclilo) puede estar sustituido o no sustituido con uno o más, en especial de 1 a 3 sustituyentes, que se seleccionan independientemente del grupo que consiste de los sustituyentes anteriormente definidos para el radical alquilo sustituido y/o uno o más de los siguientes sustituyentes: oxo (=O), tiocarbonilo (=S), imino (=NH), iminoalquilo inferior. Además, el

radical heterociclilo especialmente es un radical heterociclilo que se selecciona del grupo que consiste de oxiranilo, azirinilo, aziridinilo, 1,2-oxatiolanilo, tienilo (= tiofenilo), furanilo, tetrahidrofurilo, piranilo, tiopiranilo, tiantrenilo, isobenzofuranilo, benzofuranilo, cromenilo, 2H-pirrolilo, pirrolilo, pirrolinilo, pirrolidinilo, imidazolilo, imidazolidinilo, benzimidazolilo, pirazolilo, pirazinilo, pirazolidinilo, tiazolilo, isotiazolilo, ditiazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, piridilo, pirazinilo, pirimidinilo, piperidinilo, piperazinilo, piridazinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, (S-oxo o S,S-dioxo)-tiomorfolinilo, indolizinilo, azepanilo, diazepanilo, especialmente 1,4-diazepanilo, isoindolilo, 3H-indolilo, indolilo, benzimidazolilo, cumarilo, indazolilo, triazolilo, tetrazolilo, purinilo, 4H-quinolizinilo, isoquinolilo, quinolilo, tetrahidroquinolilo, tetrahidroisoquinolilo, decahidroquinolilo, octahidroisoquinolilo, benzofuranilo, dibenzofuranilo, benzotiofenilo, dibenzotiofenilo, ftalazinilo, naftiridinilo, quinoxalilo, quinazolinilo, quinazolinilo, cinolinilo, pteridinilo, carbazolilo, beta-carbolinilo, fenantridinilo, acridinilo, perimidinilo, fenantrolinilo, furazanilo, fenazinilo, fenotiazinilo, fenoxazinilo, cromenilo, isocromanilo, cromanilo, benzo[1,3]dioxol-5-ilo y 2,3-dihidrobenzo[1,4]dioxin-6-ilo, cada uno de estos radicales estando sustituido o no sustituido con uno o más, de preferencia hasta tres sustituyentes que se seleccionan de entre aquellos anteriormente mencionados para los radicales arilo sustituido y/o uno o más de los siguientes sustituyentes: oxo (=O), tiocarbonilo (=S), imino (=NH), imino-alquilo inferior.

El término "arilalquilo", se refiere a un grupo arilo enlazado a la molécula a través de un grupo alquilo, tal como un grupo metilo o etilo, de preferencia fenetilo o pentilo, en particular bencilo, de manera similar, el radical cicloalquilalquilo y heterociclilo representa un grupo cicloalquilo unido a la molécula a través de un grupo alquilo o un grupo heterociclilo enlazado a la molécula a través de un grupo alquilo. En cada caso, los radicales, arilo, heterociclilo, cicloalquilo y alquilo, pueden estar sustituidos de la manera anteriormente definida.

El término "tratamiento", incluye el tratamiento profiláctico (preventivo) y terapéutico, así como el retraso del progreso de una enfermedad o trastorno.

La expresión "enfermedades mediadas por PI3 cinasa" (especialmente enfermedades mediadas por PI3K alfa), especialmente con trastornos que responden de manera benéfica (por ejemplo mejoría de uno o más síntomas, retraso del surgimiento de una enfermedad, hasta la curación temporal o completa de una enfermedad) a la inhibición de la enzima PI3 cinasa, especialmente la inhibición de la enzima PI3K alfa (en donde, entre las enfermedades por ser tratada, se pueden mencionar especialmente enfermedades proliferativas, tales como enfermedades tumorales, leucemias, policitemia vera, trombocitemia esencial y mielofibrosis con metaplasia mieloide).

El término "sales" (el cual incluye las expresiones "o sales de los mismos" u "o una sal de los mismos") puede estar presente por

sí solo o mezclado con el compuesto libre de la Fórmula I y de preferencia son sales farmacéuticamente aceptables. Tales sales se forman, por ejemplo, como sales de adición ácida, de preferencia con ácidos orgánicos o inorgánicos, a partir de compuestos de la Fórmula I con un átomo de nitrógeno básico, especialmente las sales farmacéuticamente aceptables. Los ácidos inorgánicos adecuados, por ejemplo son ácidos de halógeno, tales como ácido clorhídrico, ácido sulfúrico o ácido fosfórico. Los ácidos orgánicos adecuados, por ejemplo son ácídos carboxílicos o ácidos sulfónicos, tales como ácido fumárico o ácido metansulfónico. Para los propósitos de aislamiento o purificación, también es posible utilizar sales farmacéuticamente no aceptables, por ejemplo picratos o percloratos. Para uso terapéutico, sólo se emplean sales farmacéuticamente aceptables o compuestos libres (cuando sea aplicable en forma de preparaciones farmacéuticas) y por lo tanto éstos son preferidos. En vista de la estrecha relación entre los compuestos novedosos en forma libre y aquellos en forma de sus sales, incluyendo aquellas sales que se pueden utilizar como intermediarios, por ejemplo en la purificación o identificación de los compuestos novedosos, cualquier referencia a los compuestos libres, en lo anterior o en lo sucesivo, debe entenderse que se refiere también a las correspondientes sales, según sea apropiado y conveniente.

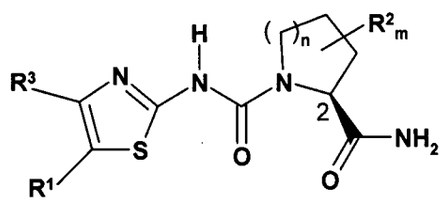
El término "combinación" se refiere a una combinación fija en una forma farmacéutica de dosis unitaria, o a un paquete de partes

para la administración combinada, en donde un compuesto de la Fórmula I y un socio de combinación (por ejemplo, otro fármaco, tal como se explicará más adelante, también referido como "agente terapéutico" o "coagente"), los cuales se pueden administrar independientemente al mismo tiempo o por separado a intervalos de tiempo, especialmente cuando estos intervalos de tiempo permiten que los socios de la combinación muestren un efecto cooperativo, por ejemplo sinérgico. Los términos "coadministración" o "administración combinada" o similares, se utilizan en la presente para abarcar la administración del socio de combinación seleccionado a un solo sujeto que lo necesite (por ejemplo, un paciente) e incluyen regímenes de tratamiento en los cuales los agentes no necesariamente son administrados por la misma vía de administración, o al mismo tiempo. El término "combinación farmacéutica" tal como se utiliza en la presente, significa un producto que es el resultado de mezclar o combinar más de un ingrediente activo, e incluye tanto combinaciones fijas como no fijas de los ingredientes activos. El término "combinación fija" significa que los ingredientes activos, por ejemplo un compuesto de la Fórmula I y un socio de combinación, son administrados a un paciente de manera simultánea, en la forma de una sola entidad o forma farmacéutica. El término "combinación no fija" significa que los ingredientes activos, por ejemplo un compuesto de la Fórmula I y un socio de combinación, son administrados a un paciente en forma de entidades separadas, ya sea de manera simultánea,

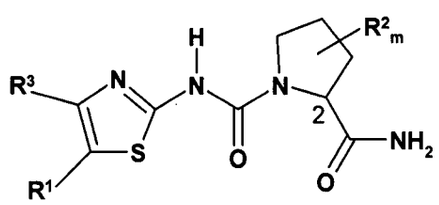
concurrente o bien secuencialmente, sin límites de tiempo específico, en donde tal combinación proporciona niveles terapéuticamente efectivos de los dos compuestos en el cuerpo del paciente. Esto último también se aplica a la "terapia de cóctel", por ejemplo en la administración de tres o más ingredientes activos.

En modalidades preferidas, que son independientemente preferidas, colectivamente preferidas o en cualquier combinación o subcombinación, la invención se refiere a un compuesto de la Fórmula I en forma de base libre o en forma de sal de adición ácida, en donde los sustituyentes son como los aquí definidos.

En una modalidad, la invención se refiere a un compuesto de la Fórmula I que tiene la siguiente estereoquímica definida en la posición 2 del anillo heterocíclico que contiene nitrógeno, representado por la Fórmula I':



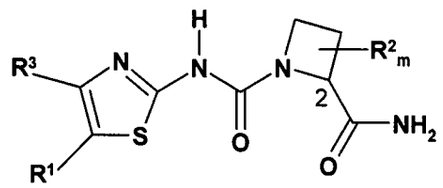
En otra modalidad, la invención se refiere a un compuesto de la Fórmula I, en donde n es 1 y el cual está representado por la Fórmula IA:



IA

en donde los sustituyentes son como los definidos para el compuesto de la Fórmula I y m representa 1 ó 2.

En otra modalidad, la invención se refiere a un compuesto de la Fórmula I, en donde n es 0, y el cual está representado por la Fórmula IB:



IB

en donde los sustituyentes son como los definidos para un compuesto de la Fórmula I y m representa 0 ó 1.

Las modalidades preferidas de las Fórmulas IA y IB incluyen la misma estereoquímica en la posición 2 que los anillos de pirrolidina y azetidina, respectivamente, tal como se muestran para el anillo pirrolidina en la Fórmula I'.

Las siguientes características preferidas, se aplican a cualquiera de las fórmulas de la presente, en particular a las Fórmulas I, IA, IB, IC y/o (I').

R^1 de preferencia representa un radical heterociclilo sustituido o no sustituido, o arilo sustituido o no sustituido,

en donde el radical heterociclilo se selecciona del grupo que consiste de heterociclos insaturados, saturados o parcialmente saturados, que son monocíclicos, bicíclicos, tricíclicos o espirocíclicos, y que tienen de 4 a 16 átomos en el anillo, en donde

hay presentes de uno a cuatro átomos heterogéneos;

en donde el radical arilo se selecciona del grupo que consiste de porciones aromáticos con 6 a 14 átomos de carbono en el anillo;

en donde los sustituyentes seleccionan independientemente del grupo que consiste de uno o más, de preferencia de uno a cuatro de las siguientes porciones: alquilo de 1 a 7 átomos de carbono; mono-, poli-, per-deutero-alquilo(de 1 a 7 átomos de carbono); (fenil-alquil de 1 a 7 átomos de carbono)-fenil-, alcoxi(de 1 a 7 átomos de carbono)fenil-, halofenil- o N,N-dialquilaminoalcoxifenil)-alquilo(de 1 a 7 átomos de carbono); (fenoxi-, alquil de 1 a 7 átomos de carbono)-fenoxi-, alcoxi(de 1 a 7 átomos de carbono)-fenoxi- o halofenoxi-)-alquilo de 1 a 7 átomos de carbono; cicloalquilo de 3 a 12 átomos de carbono; mono-, poli-, per-deutero-cicloalquilo(de 3 a 12 átomos de carbono); (alquil de 1 a 7 átomos de carbono)-cicloalquilo(de 3 a 12 átomos de carbono); (mono-, poli-, per-deutero-alquilo de 1 a 7 átomos de carbono)-cicloalquilo(de 3 a 12 átomos de carbono); (fenil-, alquil(de 1 a 7 átomos de carbono)-fenil-, alcoxi(de 1 a 7 átomos de carbono)-fenil- o halofenil-)-cicloalquilo(de 3 a 12 átomos de carbono); (halo-alquil(de 1 a 7 átomos de carbono)-cicloalquilo(de 3 a 12 átomos de carbono); ciano-cicloalquilo(de 3 a 12 átomos de carbono); amino-alquilo(de 1 a 7 átomos de carbono); halo-alquilo(de 1 a 7 átomos de carbono); N-alcanoil(de 1 a 7 átomos de carbono)-amino-alquilo(de 1 a 7 átomos de carbono); N-alcano(de 1 a 7 átomos de carbono)sulfonil-amino-alquilo(de 1 a 7 átomos de

carbono); pirrolidino-alquilo(de 1 a 7 átomos de carbono); oxopirrolidino-alquilo(de 1 a 7 átomos de carbono); N-mono- o N,N-di-(alquil de 1 a 7 átomos de carbono)-aminopirrolidinilo; piperidino-alquilo(de 1 a 7 átomos de carbono); 4-(alquil de 1 a 7 átomos de carbono)-piperidino; 4-[N-mono- o N,N-di-(alquil de 1 a 7 átomos de carbono)-amino]-piperidino; piperazin-1-il-alquilo(de 1 a 7 átomos de carbono); 4-(alquilo de 1 a 7 átomos de carbono), alcoxi(de 1 a 7 átomos de carbono-alquil de 1 a 7 átomos de carbono), halo-alquilo(de 1 a 7 átomos de carbono) o cicloalquil(de 3 a 10 átomos de carbono)-piperazin-1-ilo; 4-(alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, alcoxi(de 1 a 7 átomos de carbono)-alquil(de 1 a 7 átomos de carbono), halo-alquilo(de 1 a 7 átomos de carbono) o cicloalquil(de 3 a 10 átomos de carbono)-piperazin-1-il-alquilo(de 1 a 7 átomos de carbono); 4-(amino-alquil(de 1 a 7 átomos de carbono)-piperazin-1-il-alquilo(de 1 a 7 átomos de carbono); 4-[N-mono- o N,N-di-(alquilamino de 1 a 7 átomos de carbono)-alquil(de 1 a 7 átomos de carbono)]-piperazin-1-il-alquilo(de 1 a 7 átomos de carbono); morfolino-alquilo(de 1 a 7 átomos de carbono); tiomorfolino-alquilo(de 1 a 7 átomos de carbono); S-mono- o S,S-dioxo-tiomorfolino-alquilo(de 1 a 7 átomos de carbono); carbamoil-alquilo(de 1 a 7 átomos de carbono); [N-mono- o N,N-di-(alquil de 1 a 7 átomos de carbono)-carbamoil]-alquilo(de 1 a 7 átomos de carbono); alcano(de 1 a 7 átomos de carbono)sulfinil-alquil(de 1 a 7 átomos de carbono), alcano(de 1 a 7 átomos de carbono)sulfonil-alquil(de 1 a 7 átomos de carbono), halo, hidroxi, alcoxi(de 1 a 7

átomos de carbono), amino, N-mono- o N,N-di-(alquil de 1 a 7 átomos de carbono)-amino; N-mono- o N,N-di-(cicloalquil de 1 a 7 átomos de carbono)-amino; N-mono- o N,N-di-[N-mono- o N,N-di-(alquil de 1 a 7 átomos de carbono)-amino-alquil(de 1 a 7 átomos de carbono)]-amino; N,N-[N-mono- o N,N-di-(alquil de 1 a 7 átomos de carbono)-amino-alquilo(de 1 a 7 átomos de carbono)] [alquil de 1 a 7 átomos de carbono]-amino; azabiciclo[2.2.1]heptan-7-ilo; alcanoil(de 1 a 7 átomos de carbono)-amino; piridinamino; imidazolinilo; 2-metilimidazolinilo; pirrolidino; oxopirrolidino; piperidino; piperazin-1-ilo; 4-(alquilo de 1 a 7 átomos de carbono), alcoxi(de 1 a 7 ato)-alquil(de 1 a 7 átomos de carbono), halo-alquilo(de 1 a 7 átomos de carbono) o cicloalquil(de 3 a 10 átomos de carbono)-piperazin-1-ilo; 4-(amino-alquil de 1 a 7 átomos de carbono)-piperazin-1-ilo; 4-[N-mono- o N,N-di-(alquilamino de 1 a 7 átomos de carbono)-alquil de 1 a 7 átomos de carbono]-piperazin-1-ilo; morfolino; tiomorfolino; S-oxo- o S,S-dioxotiomorfolino; alcano(de 1 a 7 átomos de carbono)sulfonilamino; carbamoilo; N-mono- o N,N-di-(alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, alcoxi(de 1 a 7 átomos de carbono)-alquilo(de 1 a 7 átomos de carbono), amino-alquilo(de 1 a 7 átomos de carbono) y/o (N'-mono- o N',N'-di-(alquil de 1 a 7 átomos de carbono)-amino-alquil de 1 a 7 átomos de carbono)-carbamoilo; pirrolidin-1-carbonilo; piperidin-1-carbonilo; piperazin-1-carbonilo; 4-(alquil de 1 a 7 átomos de carbono)piperazin-1-carbonilo; tetrahidropiran-4-ilo; alquil(de 1 a 7 átomos de carbono)-tetrahidropiran-4-ilo (especialmente 4-(alquil

de 1 a 7 átomos de carbono)-tetrahidropiran-4-il); morfolin-1-carbonilo; tiomorfolin-1-carbonilo; S-oxo- o S,S-dioxotiomorfolin-1-carbonilo; sulfo; alcano(de 1 a 7 átomos de carbono)-sulfonilo; alcano(de 1 a 7 átomos de carbono)-sulfinilo; sulfamoilo; N-mono- o N,N-di-(alquil de 1 a 7 átomos de carbono)-sulfamoilo; morfolinosulfonilo; tiomorfolinosulfonilo; alquil(de 1 a 7 átomos de carbono)-sulfanilo; ciano; nitro y tiazolilo.

R^1 de preferencia representa un radical heterociclilo sustituido o no sustituido, o un radical arilo sustituido o no sustituido

en donde el heterociclilo o arilo se selecciona del grupo que consiste de fenilo, indanilo, pirrol, pirrolina, pirrolidina, pirazol, pirazolina, pirazolidina, imidazol, imidazolina, imidazolidina, triazol, triazolina, triazolidina, tetrazol, furano, dihidrofurano, tetrahidrofurano, furazano (oxadiazol), dioxolano, tiofeno, dihidrotiofeno, tetrahidrotiofeno, oxazol, oxazolina, oxazolidina, isoxazol, isoxazolina, isoxazolidina, tiazol, tiazolina, tiazolidina, isotiazol, isotiazolina, isotiazolidina, tiadiazol, tiadiazolina, tiadiazolidina, piridina, piperidina, pirimidina, piridazina, pirazina, piperazina, triazina, pirano, tetrahidropirano, tiopirano, tetrahidrotiopirano, oxazina, tiazina, dioxina, morfolina, purina, pterina, y los correspondientes heterociclos con anillos benzo, por ejemplo indol, isoindol, cumarina, cumaronecinolina, isoquinolina, cinolina, benzimidazol y

en donde el heterociclilo o arilo está sustituido con uno o

más, de preferencia de uno a tres que se seleccionan independientemente del grupo que consiste de halógeno, hidroxi, ciano, nitro, alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, per-deutero-alquilo(de 1 a 7 átomos de carbono); cicloalquilo de 3 a 12 átomos de carbono; amino-alquilo(de 1 a 7 átomos de carbono); halo-alquilo(de 1 a 7 átomos de carbono); N-alcanoil(de 1 a 7 átomos de carbono)-amino-alquilo(de 1 a 7 átomos de carbono); N-alcano(de 1 a 7 átomos de carbono)sulfonilamino-alquilo(de 1 a 7 átomos de carbono); pirrolidino-alquilo(de 1 a 7 átomos de carbono); oxopirrolidino-alquilo(de 1 a 7 átomos de carbono); alcano(de 1 a 7 átomos de carbono)-sulfinilo; alcano(de 1 a 7 átomos de carbono)-sulfonilo, alcoxi(de 1 a 7 átomos de carbono), amino, N-mono- o N,N-di-(alquil de 1 a 7 átomos de carbono)-amino; N-mono- o N,N-di-(cicloalquil de 1 a 7 átomos de carbono)-amino; alcanoilamino de 1 a 7 átomos de carbono, pirrolidino; oxopirrolidino; piperidino; piperazin-1-ilo; 4-(alquilo de 1 a 7 átomos de carbono), alcoxi(de 1 a 7 átomos de carbono)-alquilo(de 1 a 7 átomos de carbono), halo-alquilo(de 1 a 7 átomos de carbono) o cicloalquilo(de 3 a 10 átomos de carbono)-piperazin-1-ilo; 4-(amino-alquil de 1 a 7 átomos de carbono)-piperazin-1-ilo; 4-[N-mono- o N,N-di-(alquilamino de 1 a 7 átomos de carbono)-alquilo de 1 a 7 átomos de carbono]-piperazin-1-ilo; morfolino; tiomorfolino; S-oxo- o S,S-dioxotiomorfolino; alcano(de 1 a 7 átomos de carbono)-sulfonilamino; carbamoilo; N-mono- o N,N-di-(alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, alcoxi(de 1 a 7 átomos de carbono)-alquilo(de

1 a 7 átomos de carbono); amino-alquilo(de 1 a 7 átomos de carbono) y/o (N'-mono- o N',N'-di-(alquil de 1 a 7 átomos de carbono)-amino-alquilo(de 1 a 7 átomos de carbono)-carbamoilo; piridin-1-carbonilo; piperidin-1-carbonilo, piperazin-1-carbonilo; 4-(alquil de 1 a 7 átomos de carbono)-piperazin-1-carbonilo; morfolin-1-carbonilo; tiomorfolin-1-carbonilo; S-oxo- o S,S-dioxotiomorfolin-1-carbonilo; sulfo; alcano(de 1 a 7 átomos de carbono)-sulfonilo; alcano(de 1 a 7 átomos de carbono)-sulfinilo; sulfamoilo; N-mono- o N,N-di-(alquil de 1 a 7 átomos de carbono)-sulfamoilo; morfolinosulfonilo; tiomorfolinosulfonilo, tiazolilo.

R^1 muy preferiblemente representa un radical heterociclilo o arilo, en cada caso sustituido o no sustituido con uno o más (de preferencia 0, 1, 2 ó 3 sustituyentes) en donde el heterociclilo o arilo se selecciona del grupo que consiste de fenilo, 2-, 3-, 4-piridilo (especialmente 2- ó 4-, particularmente 4-piridilo); 2-, 4-, 5-pirimidinilo (especialmente 4-pirimidinilo); pirazinilo; 3-, 4-piridazinilo; benzoimidazol (por ejemplo, alquil-3H-benzimidazol-5-ilo, tal como 3-metil-, 3-etil-, 3-ter-butil-3H-benzimidazol-5-ilo); tiazol-4-ilo y

en donde el o los sustituyentes se seleccionan del grupo que consiste de fluoro, cloro, ciano, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono (en particular, metilo, etilo, isopropilo, sec-butilo, ter-butilo, 1,1,2-trimetilpropilo, 1,1-dimetilpropilo); per-deutero-alquilo(de 1 a 7 átomos de carbono) (en particular $-CD_3$, d_9-ter-butilo); cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono (en particular ciclopropilo, ciclobutilo,

ciclopentilo); cicloalquilo (de 3 a 6 átomos de carbono)-alquilo(de 1 a 6 átomos de carbono) (en particular ciclopropilmetilo, ciclobutilmetilo); 1-(alquil de 1 a 4 átomos de carbono)-cicloalquilo (de 3 a 8 átomos de carbono) (en particular 1-metilciclopropilo, 2-metilciclopropilo, 1-metilciclobutilo); 1-(halo-alquil de 1 a 4 átomos de carbono)-cicloalquilo(de 3 a 6 átomos de carbono) (en particular 1-trifluorometil-ciclopropilo, 1-trifluorometil-ciclobutilo); 1-(per-deutero-alquil de 1 a 7 átomos de carbono)-cicloalquil(de 3 a 6 átomos de carbono) (en particular 1-d_3-metil-ciclopropilo, 1-d_3-metil-ciclobutilo), 1-ciano-cicloalquil(de 3 a 6 átomos de carbono) (en particular 1-ciano-ciclopropilo, 1-ciano-ciclobutilo), alquiloxi de 1 a 4 átomos de carbono (en particular metoxi, etoxi), hidroxialquilo de 1 a 4 átomos de carbono (en particular 2-hidroxietilo), haloalquilo de 1 a 4 átomos de carbono (en particular CF_3, 2-fluoro-1,1-dimetiletilo, 2,2,2-trifluoro-1,1-dimetiletilo), alquiloxi(de 1 a 4 átomos de carbono)-alquilo(de 1 a 4 átomos de carbono) (en particular metoximetilo); ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclopropiloxi, ciclopentiloxi, alquilsulfonil de 1 a 4 átomos de carbono (en particular metilsulfonilo); alquilsulfanilo de 1 a 4 átomos de carbono (en particular metilsulfanilo); sustituyentes amino tales como, en particular, dimetilamino, dietilamino, etilmetilamino, etilpropilamino, ciclopropilamino, 2-metoxietilamino, 4-dimetilaminopiperidin-1-ilo, metil-(1-metilpiperidin-4-il)-amino, 4-metilpiperazin-1-ilo, 3-dimetilamino-pirrolidin-1-ilo (específicalmente (R)- o (S)-3-dimetilamino-

pirrolidin-1-ilo), isopropilmetilamino, 2-dimetilaminoetil)-metilamino, 2-azetidin-1-ilo, 7-azabiciclo[2.2.1]hept-7-ilo, 3-azabiciclo[3.2.2]non-3-ilo, benziletilamino, 1-(4-alquiloxi(de 1 a 4 átomos de carbono)-fenil)-cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono (en particular 1-(4-metoxifenil)-ciclopropilo), (4-alquiloxi(de 1 a 4 átomos de carbono)-fenil)-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono (en particular 1-(4-metoxifenil)-1-metiletilo); 1-fenil-cicloalquilo (de 3 a 6 átomos de carbono) (en particular 1-fenil-ciclopentilo), alquil(de 1 a 7 átomos de carbono)-fenilo (en particular 1,1-dimetil-2-p-toliletilo); alcoxi(de 1 a 7 átomos de carbono)-fenil-alquilo (de 1 a 7 átomos de carbono) (en particular (4-metoxifenil)-1,1-dimetiletilo); alcoxi(de 1 a 7 átomos de carbono)-fenoxi (en particular 4-metoxifenoximetilo); N,N-dialquilamino-alcoxifenilo (en particular 1-[4-(3-dimetilaminopropoxi)-fenil]-1-metiletilo); 4-(alquil de 1 a 7 átomos de carbono)-tetrahidropiran-4-ilo (en particular 4-etiltetrahidropiran-4-ilo); bencilo, fenilo o heterociclo aromático con 5 o 6 átomos en el anillo (en particular pirrol, pirazol, imidazol (en particular imidazol-1-ilo), triazol, piridina, pirazina, piridazina, tiazol-4-ilo), en donde los radicales bencilo, fenilo o heterociclo aromático, opcionalmente están sustituidos, de preferencia para el bencilo sobre el anillo fenilo) con uno o dos sustituyentes que se seleccionan del grupo que consiste de halógeno (en particular cloro o fluoro), alquilo de 1 a 4 átomos de carbono (en particular metilo, etilo, n-propilo, ter.-butilo), alquiloxi de 1 a 4 átomos de carbono (en particular metoxi), haloalquilo de 1 a 4 átomos de carbono (en

particular CF_3), en particular, 2-metilimidazol-1-ilo, 2-propilimidazol-1-ilo, 2-fluorofenilo, 2,6-diclorofenilmetilo.

Se prefiere que cuando R^1 sea un radical piridilo sustituido, por ejemplo 4-piridilo sustituido con cuando menos un sustituyente (como los definidos anteriormente), dicho sustituyente está cuando menos en la posición 2 del grupo piridilo.

Se prefiere que cuando R^1 sea un radical pirimidinilo sustituido, por ejemplo 4-pirimidinilo sustituido con cuando menos un sustituyente (como los anteriormente definidos), dicho sustituyente está cuando menos en la posición 2 del grupo pirimidinilo.

R^2 de preferencia representa un radical halo, ciano, nitro, hidroxi, alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, alquiloxi de 1 a 7 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono, cicloalcoxi de 3 a átomos de carbono, alquilamino de 1 a 7 átomos de carbono, dialquilamino de 1 a 7 átomos de carbono, dialquilamino(de 1 a 7 átomos de carbono)-alquilo(de 1 a 7 átomos de carbono), fenilo, en donde cada grupo alquilo, cicloalquilo o fenilo, puede estar monosustituido o disustituido con fluoro, cloro, ciano, hidroxi, fenilo. En este aspecto, R^2 en particular representa radicales hidroxi, metilo, fluoro, cloro.

R^2 de preferencia representa, junto con otro sustituyente R^2, un grupo $-CH_2-$; $-CH(CH_3)-$, $-C(CH_3)_2-$; $-CH_2-CH_2-$, $-CH=CH-$, formando de esta manera un entidad cíclica y, del mismo modo, junto con el anillo que contiene nitrógeno, una entidad bicíclica.

R^2 de preferencia representa, junto con otro sustituyente R^2, un enlace, particularmente cuando n es 1, para formar un doble enlace. Así pues, el anillo que contiene nitrógeno es una entidad insaturada.

El radical R^2 puede estar sustituido en la posición 2 y/o 3 y/o 4 del heterociclo que contiene nitrógeno al cual está unido (por ejemplo, el anillo pirrolidina de la Fórmula IA (n = 1 en la Fórmula I) o el anillo azetidina de la Fórmula IB (n = 0 en la Fórmula I)). Más preferiblemente, cuando n = 1 y m = 1, el sustituyente R^2 está sustituido en la posición 2 del anillo pirrolidina, es decir, en el mismo átomo de carbono que está simultáneamente sustituido con el grupo carboxamida.

En la Fórmula I, de preferencia cuando n = 1, m = 1 ó 2; y cuando n = 0, m = 0 ó 1, más preferiblemente cuando n = 0, m = 0.

Típicamente, cuando n = 1 y m = 2, los dos sustituyentes R^2 juntos forman un grupo alcanodiilo o alquenodiilo (especialmente un alcanodiilo, más especialmente un grupo metano, por ejemplo, 2,3-metano). Alternativamente, cuando n = 1 y m = 2, los dos grupos R^2 pueden estar separados y estar sustituidos en las posiciones 2 y 4, respectivamente, del anillo pirrolidina o ambos en una sola posición (es decir, germinal): 2,2-, 3,3- ó 4,4- (en especial 4,4-); por ejemplo, cuando R^2 es halo, tal como fluoro).

Más preferiblemente, cuando n = 1, entonces m = 1.

R^3 de preferencia representa un átomo de hidrógeno, un radical alquilo inferior; mono-, poli- o per-deutero-alquilo inferior;

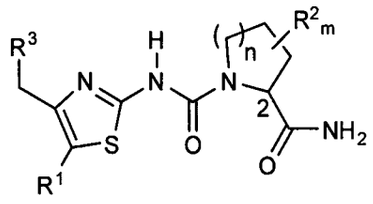
halo, fluoroalquilo inferior, hidroxialquilo inferior, dialquilamino inferior-alquilo inferior

R^3 de preferencia representa un átomo de hidrógeno, un radical metilo; mono-, di- o tri-deutero-metilo, cloro, fluorometilo, hidroximetilo, dimetilamino-alquilo inferior, dialquilamino inferior-metilo.

R^3 más preferiblemente representa un átomo de hidrógeno, un radical metilo; d_3-metilo (es decir, $-CD_3$), cloro, dimetilaminometilo.

R^3 también puede representar un radical metilo, fluorometilo (es decir, $-CH_2F$), hidroximetilo (es decir, $-CH_2OH$).

Una modalidad de la presente invención, incluye compuestos de la Fórmula IC:



(IC)

en donde

n representa 1 y m representa 1, 2, 3 ó 4

o

n representa 0 y m representa 0, 1, 2 ó 3;

R^1 representa un radical arilo opcionalmente sustituido o heterociclilo opcionalmente sustituido;

R^2 representa un radical halo, ciano, nitro, hidroxi, fenilo, alquilo inferior, alcoxi inferior, alquilamino inferior, dialquilamino

inferior, cialquilo, cicloalcoxi, en donde cada alquilo cicloalquilo puede estar monosustituido o polisustituido con radicales halo, ciano, nitro, hidroxi, fenilo y en donde cada fenilo puede estar monosustituido o polisustituido con halo, ciano, nitro, hidroxi, alquilo inferior,

o

dos sustituyentes juntos forman un radical alcanodiilo o alquenodiilo, cada uno opcionalmente sustituido con hidroxi o halo, para formar una entidad bicíclica,

o

dos sustituyentes juntos forman un enlace, para formar una entidad insaturada;

R^3 representa un átomo de hidrógeno, un radical fluoro, hidroxi

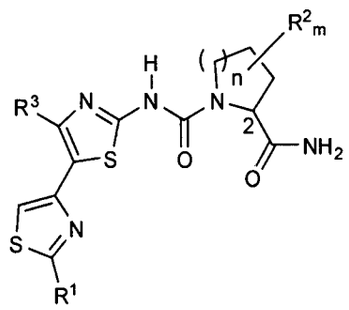
o sales de los mismos.

Otra modalidad de la presente invención, se refiere a compuestos de la Fórmula (I) o (IC), excluyendo uno o más de los compuestos específicos de acuerdo con la Fórmula (ID) listados en el Cuadro 2.

Otra modalidad de la presente invención, se refiere a compuestos de la Fórmula (I) o (IC), excluyendo uno o más de los compuestos específicos de acuerdo con la Fórmula (ID) listados en el Cuadro 2A.

Otra modalidad de la presente invención, se refiere a compuestos de la Fórmula (I) o (IC), excluyendo los compuestos de

acuerdo con la Fórmula ID:



(ID)

en donde R^1 es como el anteriormente definido, R^3 representa un radical metilo, n representa 1, m representa 0, 1 ó 2, la quiralidad en la posición 2 es *S*.

Otra modalidad de la presente invención, se refiere a compuestos de la Fórmula (I), (I') y/o (IC), excluyendo los compuestos en donde R^1 tiazol-4-ilo.

La invención además se refiere a profármacos farmacéuticamente aceptables de un compuesto de la Fórmula (I), (IA), (IB), (IC) y/o (I').

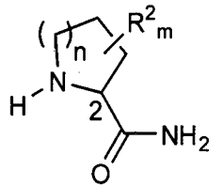
La invención además se refiere a metabolitos farmacéuticamente aceptables de un compuesto de la Fórmula (I), (IA), (IB), (IC) y/o (I').

La invención se refiere especialmente a los compuestos de la Fórmula (I), (IA), (IB), (IC) y/o (I') que se presentan en los Ejemplos, así como a los métodos de manufactura descritos en ellos.

La presente invención también se refiere a procesos para la

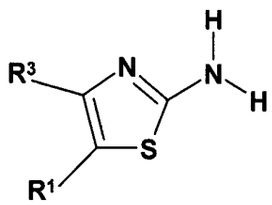
producción de un compuesto de la Fórmula (I), (IA), (IB), (IC) y/o (I'). En principio, todos los procesos conocidos que convierten dos diferentes aminas en un correspondiente derivado urea, son adecuados y se pueden aplicar mediante el uso de las materias primas respectivas.

Por lo tanto, la invención en particular se refiere a un proceso que comprende hacer reaccionar un compuesto de la Fórmula II



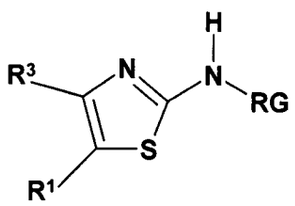
(II)

en donde los sustituyentes son como los anteriormente definidos, con un compuesto de la Fórmula IIIA



(IIIA)

en donde los sustituyentes son como los anteriormente definidos y R^3 adicionalmente puede representar un radical halometilo, por ejemplo bromometilo o clorometilo, en presencia de un agente activante ("método A"), o bien, con un compuesto de la Fórmula IIIB



(IIIB)

en donde R^1 es como el anteriormente definido; RG representa un grupo reactivo (tal como imidazolilcarbonilo) y R^3 es como el anteriormente definido, y adicionalmente puede representar un grupo halometilo, por ejemplo, bromometilo o clorometilo ("método B"),

en cada caso, opcionalmente en presencia de un diluyente y opcionalmente en presencia de un auxiliar de reacción, y

recuperar el compuesto resultante de la Fórmula I en forma libre, o en forma de una sal, y opcionalmente convertir un compuesto de la Fórmula I obtenible de acuerdo con el método A o el método B, en un diferente compuesto de la Fórmula I y/o transformar una sal obtenible de un compuesto de la Fórmula I, en una sal diferente del mismo, y/o transformar un compuesto libre obtenible de la Fórmula I en una sal del mismo, y/o separar un isómero obtenible de un compuesto de la Fórmula I de uno o más diferentes isómeros obtenibles de la Fórmula I.

Condiciones de Reacción

El proceso se puede llevar a cabo de acuerdo con los métodos conocidos en la técnica, o de la manera que se describe más adelante en los Ejemplos. Por ejemplo, un compuesto de la Fórmula II se puede hacer reaccionar con un compuesto de la Fórmula III, en un disolvente, por ejemplo dimetilformamida, en presencia de una base, por ejemplo, una amina orgánica, por ejemplo, trietilamina.

En donde las temperaturas anteriormente dadas o que se den en lo sucesivo, el término "aproximadamente" tiene que ser agregado, ya que son tolerables desviaciones menores de los valores numéricos dados, por ejemplo, variaciones de ± 10%.

Todas las reacciones pueden llevarse a cabo en presencia de uno o más diluyentes y/o disolventes. Las materias primas se pueden utilizar en cantidades equimolares; alternativamente, se puede usar un compuesto en exceso, por ejemplo, para funcionar como disolvente o para cambiar el equilibrio o para generalmente acelerar la velocidad de reacción.

Se pueden agregar auxiliares de reacción, tales como ácidos, bases o catalizadores, en cantidades adecuadas, como es conocido en la técnica, requeridos por una reacción y de acuerdo a los procedimientos generalmente conocidos.

Grupos protectores

Si uno o más de otros grupos funcionales, por ejemplo, carboxi, hidroxi, amino, sulfhidrilo o similares, son o necesitan ser protegidos en una materia prima, tal como se describe en la presente, o cualquier otro precursor, debido a que no toman parte en la reacción o alteran la reacción, tales grupos generalmente se utilizan en la síntesis de compuestos peptídicos, y también de cefalosporinas y penicilinas, así como derivados de ácidos nucleicos y azúcares. Los grupos protectores son grupos que ya no están presentes en los compuestos finales, una vez que son

removidos, mientras que los grupos que permanecen como sustituyentes, no son grupos protectores en el sentido utilizado en la presente, los cuales son grupos que son agregados a una materia prima o en una etapa intermedia y removidos para obtener un compuesto final. Asimismo, en el caso de transformaciones de un compuesto de la fórmula (I), (IA), (IB), (IC) y/o (I') en un diferente compuesto de la fórmula (I), (IA), (IB), (IC) y/o (I'), se pueden introducir y remover grupos protectores, si esto es útil o requerido. Los grupos protectores pueden estar ya presentes en los precursores y deberán proteger los grupos funcionales de interés contra reacciones secundarias no deseadas, tales como acilaciones, eterificaciones, esterificaciones, oxidaciones, solvólisis y reacciones similares. Es una característica de los grupos protectores que pueden ser sometidos fácilmente, por ejemplo, sin reacciones secundarias no deseadas, a la remoción, típicamente por acetolisis, protonolisis, solvólisis, reducción, fotolisis o también por actividad enzimática, por ejemplo, bajo condiciones análogas a las condiciones fisiológicas y no están presentes en los productos finales. Los especialistas conocen o pueden establecer con facilidad qué grupos protectores son adecuados en las reacciones anteriormente mencionadas y que se mencionarán en lo sucesivo.

La protección de grupos funcionales por tales grupos protectores, los grupos protectores mismos y sus reacciones de remoción, se describen por ejemplo en documentos de referencia

estándar, tales como J. F. W. McOmie, "Protective Groups in Organic Chemistry", Plenum Press, London and New York 1976, en T. W. Greene, "Protective Groups in Organic Synthesis", Third edition, Wiley, New York 1999, en "The Peptides"; Volumen 3 (editores: E. Gross y J. Meienhofer), Academic Press, London and New York 1981, en "Methoden der organischen Chemie" *(Methods of organic chemistry)*, Houben Weyl, 4a edición, Volumen 15/I, Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1974, en H.-D. Jakubke and H. Jeschelt, "Aminosäuren, Peptide, Proteine" *(Amino acids, peptides, proteins)*, Verlag Chemie, Weinhelm, Deerfield Beach y Basel 1972, y en Jochen Lehmann, "Chemie der Kohlenhydrate: Monosaccharide und Derivate" *(Chemistry of carbohidrates: monosaccharides and derivatives)*, Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1974.

Reacciones y transformaciones opcionales

Un compuesto de la fórmula (I), (IA), (IB), (IC) y/o (I') puede ser transformado en un compuesto diferente de la fórmula (I), (IA), (IB), (IC) y/o (I').

En un compuesto de la fórmula (I), (IA), (IB), (IC) y/o (I') en donde R^3 representa un radical fluorometilo o hidroximetilo; tal compuesto puede ser obtenido transformando el correspondiente derivado clorado en el compuesto hidroxi o fluoro. Tales reacciones son conocidas y se denominan como reacciones de sustitución. Esta transformación se puede llevar a cabo al nivel de la materia prima de la fórmula (IIIA o B), o transformando un

correspondiente compuesto de la fórmula (I), (IA), (IB), (IC) y/o (I').

En un compuesto de la fórmula (I), (IA), (IB), (IC) y/o (I') en donde un sustituyente es portador de un radical amino o aminoalquilo de 1 a 7 átomos de carbono, el grupo amino puede ser transformado en acilamino, por ejemplo, alcanoilamino de 1 a 7 átomos de carbono o alcanosulfonilamino de 1 a 7 átomos de carbono, mediante una reacción con un correspondiente alcanoilhalogenuro de 1 a 7 átomos de carbono o alcanosulfonilhalogenuro de 1 a 7 átomos de carbono, por ejemplo, un correspondiente cloruro, en presencia de una base nitrogenada terciaria, tal como trietilamina o piridina, en ausencia o presencia de un disolvente apropiada, tal como cloruro de metileno, por ejemplo, a temperaturas en el rango de -20 a 50°C, por ejemplo, aproximadamente a la temperatura ambiente.

En un compuesto de la fórmula (I), (IA), (IB), (IC) y/o (I') en donde un sustituyente es portador de un grupo ciano, el grupo ciano puede ser transformado en un grupo aminometilo, por ejemplo, mediante una hidrogenación en la presencia de un catalizador metálico apropiado, tal como Níquel de Raney o Cobalto de Raney, en un disolvente apropiado, por ejemplo, un alcanol inferior, tal como metanol y/o etanol, por ejemplo a temperaturas en el rango de -20 a 50°C, por ejemplo, aproximadamente a la temperatura ambiente.

Las sales de un compuesto de la fórmula (I), (IA), (IB), (IC)

y/o (I') con un grupo formador de sal, se pueden preparar de una manera ya conocida. Las sales de adición ácidas de los compuestos de la fórmula (I), (IA), (IB), (IC) y/o (I'), se pueden obtener mediante el tratamiento con un ácido o con reactivo de intercambio aniónico adecuado. Una sal con dos moléculas ácidas (por ejemplo, un dihalogenuro de un compuesto de la fórmula (I), (IA), (IB), (IC) y/o (I') también puede ser transformada en una sal con una molécula ácida por compuesto (por ejemplo, un monohalogenuro); esto se puede realizar calentando hasta la fusión, o por ejemplo, calentando en forma sólida bajo un alto vacío a temperatura elevada, por ejemplo de 130 a 170°C, una molécula del ácido que va a ser expelido por molécula de un compuesto de la fórmula (I), (IA), (IB), (IC) y/o (I'). Las sales normalmente se pueden transformar en compuestos libres, por ejemplo, mediante un tratamiento con compuestos básicos adecuados, por ejemplo con carbonatos de metales alcalinos, carbonatos ácidos de metales alcalinos o hidróxidos de metales alcalinos, típicamente carbonato de potasio o hidróxido de sodio.

Las mezclas estequiométricas, por ejemplo, mezclas de diastereoisómeros, se pueden separar en sus correspondientes isómeros, de una manera ya conocida por métodos de separación adecuados. Las mezclas diastereoisoméricas, por ejemplo, se pueden separar en sus diastereoisómeros individuales, por cristalización fraccionada, cromatografía, distribución en disolvente y procedimientos similares. Esta separación se puede llevar a

cabo al nivel de la materia prima o en un compuesto de la fórmula (I), (IA), (IB), (IC) y/o (I') mismo. Los enantiómeros se pueden separar mediante la formación de sales deastereoisoméricas, por ejemplo, mediante la formación de sales con un ácido quiral enantioméricamente puro, o por medio de cromatografía, por ejemplo, por cromatografía líquida de alto rendimiento (CLAR), utilizando sustratos cromatográficos con ligandos quirales.

Debe enfatizarse que también se pueden llevar a cabo reacciones análogas a las transformaciones mencionadas en esta sección, al nivel de intermediarios apropiados (y que por lo tanto son útiles en la preparación de las correspondientes materias primas).

Materias primas

Las materias primas de las fórmulas II y III, así como otras materias primas mencionadas en la presente, por ejemplo, más adelante, se pueden preparar de acuerdo o de manera análoga a los métodos conocidos en la técnica, son conocidas en la técnica y/o están disponibles en el comercio. Como la producción de las materias primas no se describe particularmente, los compuestos son conocidos o se pueden preparar de manera análoga a métodos conocidos en la técnica, por ejemplo, en la Publicación Internacional de Patente WO 05/021519 ó WO 04/096797, o de la manera que se describe más adelante. Las materias primas novedosas, así como los procesos para la preparación de las

mismas, son una modalidad de la presente invención. En las modalidades preferidas, tales materias primas se utilizan y la reacción elegida se selecciona para ser posible obtener los compuestos preferidos.

En las materias primas (incluyendo los intermediarios), las cuales también se utilizar y/u obtener como sales, cuando sea apropiado y conveniente, los sustituyentes de preferencia son como los definidos para los compuestos de la fórmula (I), (IA), (IB), (IC) y/o (I').

Los compuestos de la fórmula (I), (IA), (IB), (IC) y/o (I') tal como se describen en la presente, son útiles como compuestos farmacéuticos. Por lo tanto, la invención se refiere en una modalidad a composiciones para uso humano veterinario, en donde está indicada la inhibición de la enzima PI3K.

En una modalidad, la invención se refiere al tratamiento de enfermedades proliferativas celulares, tales como tumores y/o crecimiento de células cancerosas que son mediados por la enzima PI3K. En particular, los compuestos son útiles en el tratamiento de cánceres en seres humanos o animales (por ejemplo, murinos), incluyendo por ejemplo, cáncer pulmonar y bronquial; de próstata, de mama; de páncreas; de colon y recto; de tiroides; hepático y del conducto biliar intrahepático; hepatocelular; gástrico; glioma/glioblastoma; endometrial; melanoma; cáncer renal y de pelvis renal; de vegija urinaria; el cuerpo uterino; cérvicouterino; de ovario; mieloma múltiple; cáncer de esófago; leucemia

mielógena aguda; leucemia mielógena crónica; leucemia linfocítica; leucemia mieloide; cáncer cerebral; cáncer de la cavidad oral y la faringe, de laringe; del intestino delgado; linfoma no Hodgkin; melanoma; y adenoma de colon velloso.

En otras modalidades, el trastorno o enfermedad medida por PI3K se selecciona del grupo que consiste de: astenia, COPD, ARDS, síndrome de Loeffler, neumonía eosinofílica, infestación parasitaria (en particular metazoarios) incluyendo eosinofilia tropical), aspergilosis broncopulmonar, poliarteritis nodosa (incluyendo el síndrome de Churg-Strauss), granuloma eosinofílico, trastornos relacionados con eosinófilos que afectan las vías respiratorias, ocasionados por reacción a fármacos, soriasis, dermatitis por contacto, dermatitis atópica, alopecia ariata, eritema multiforme, dermatitis herpetiforme, escleroderma, vitiligo, angiitis por hipersensibilidad, urticaria, pénfigo buloso, lupus eritematoso, pénfigo, epidermolisis bulosa adquirida, trastornos hematológicos autoinmunitarios (por ejemplo, anemia hemolítica, anemia aplásica, anemia eritrocítica pura y trombocitopenia idiopática), lupus eritematoso sistémico, policondritis, escleroderma, granulomatosis de Wegener, dermatomiolisis, hepatitis activa crónica, miastenia grave, síndrome de Steven-Johnson, esprúe idiopático, enfermedad intestinal inflamatoria autoinmunitaria (por ejemplo, colitis ulcerativa y enfermedad de Crohn), oftalmopatía endócrina, enfermedad de Grave, sarcoidosis, alveolitis, neumonitis crónica por hipersensibilidad, esclerosis múltiple, cirrosis biliar primaria,

uveitis (anterior y posterior), fibrosis pulmonar intestinal, artritis psoriática, glomerulonefritis, enfermedades cardiovasculares, ateroesclerosis, hipertensión, trombosis venosa profunda, apoplejía, infarto miocárdico, angina inestable, tromboembolia, embolia pulmonar, enfermedad trombolíticas, isquemia arterial aguda, oclusiones trombóticas periféricas y enfermedades de las arterias coronarias, lesiones por repercusión, retinopatía, tal como retinopatía diabética o retinopatía inducida por oxígeno hiperbárico, y trastornos caracterizados por presión intraocular elevada o secreción de humor acuoso ocular, tales como glaucoma.

Para los usos anteriores, las dosis requeridas por supuesto dependerán de la vía de administración, del trastorno particular que se está tratando y el efecto deseado. En general, se obtienen resultados satisfactorios sistemáticamente a dosis diarios de aproximadamente 0.03 a 10.0 mg/kg de peso corporal. Una dosis diaria indicada en mamíferos grandes, por ejemplo, seres humanos, está en el rango de aproximadamente 0.5 mg a aproximadamente 1g, administrada convenientemente, por ejemplo, en dosis divididas hasta cuatro veces al día, o en forma retardada. Las formas farmacéuticas adecuadas para administración oral, comprenden de aproximadamente 0.1 a 500 mg del ingrediente activo.

Los compuestos de la fórmula (I), (IA), (IB), (IC) y/o (I') se pueden administrar por cualquier vía convencional, en particular por día enteral, por ejemplo oral, por ejemplo en forma de tabletas o cápsulas, o por vía parenteral, por ejemplo en forma de

soluciones o suspensiones inyectables, por vía tópica, por ejemplo en forma de lociones, geles, ungüentos o cremas, por inhalación, por vía intranasal, o en forma de supositorio.

Los compuestos de la fórmula (I), (IA), (IB), (IC) y/o (I') se pueden administrar en forma libre o en forma de una sal farmacéuticamente aceptable, por ejemplo de la manera anteriormente indicada. Tales sales se pueden preparar de la manera convencional y exhiben el mismo orden de actividad que los compuestos libres.

En consecuencia, la presente invención también proporciona:

- un método para prevenir o tratar trastornos o enfermedades mediados por la activación de la enzima PI3 cinasa alfa, por ejemplo, tal como se indicó anteriormente, en un sujeto que necesite de tal tratamiento, en donde el método comprende administrarle al sujeto una cantidad efectiva de un compuesto de la fórmula (I), (IA), (IB), (IC) y/o (I') o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo

- un compuesto de la fórmula (I), (IA), (IB), (IC) y/o (I') en forma libre o en forma de una sal farmacéuticamente aceptable, como producto farmacéutico, por ejemplo, en cualquiera de los métodos indicados en la presente.

- un compuesto de la fórmula (I), (IA), (IB), (IC) y/o (I') en forma libre o en forma de una sal farmacéuticamente aceptable en cualquiera de los métodos indicado en la presente, en particular para el tratamiento de una o más enfermedades mediadas por la

enzima fosfatidilinositol 3 cinasa.

- el uso de un compuesto de la fórmula (I), (IA), (IB), (IC) y/o (I') en forma libre o en forma de una sal farmacéuticamente aceptable en cualquiera de los métodos indicados en la presente, en particular para la manufactura de un medicamento para el tratamiento de una o más enfermedades medidas por la enzima fosfatidilinositol 3-cinasa.

La enzima PI3K sirve como segundo mensajero que integra las rutas de señalización paralelas, pero ha surgido evidencia de que la combinación de un inhibidor de PI3K con inhibidores de otras rutas, será útil en el tratamiento del cáncer y enfermedades proliferativas en seres humanos. Aproximadamente del 20 al 30% de los cánceres de mama humanos, sobreexpresan Her-2/neu-ErbB2, que es el objetivo del fármaco trastuzumab. Aunque el trastuzumab ha demostrado respuestas duraderas en algunos pacientes que expresan Her-2/neu-ErbB2, sólo un subconjunto de estos pacientes responde. Investigaciones recientes han indicado que esta respuesta limitada puede ser mejorada sustancialmente mediante la combinación de trastuzumab con inhibidores de la PI3K o de la ruta PI3K/AKT (Chen et al., Breast Can. Res. Treat. 91:187 (2005), Woods Ignatoski et al., Brit. J. Cancer 82:666 (2000), Nagata et al., Cancer Cell 6:117 (2004)).

Una variedad de enfermedades malignas humanas expresan mutaciones activamente o niveles aumentados de Her1/EGFR y se ha desarrollado un número de anticuerpos e inhibidores de

moléculas pequeña contra este receptor de tirosina cinasa, incluyendo tarceva, gefitinib y ebitux. Sin embargo, mientras que los inhibidores de EGFR demuestran actividad antitumoral en ciertos tumores humanos (por ejemplo, NSCLC), éstos fallan en incrementar la supervivencia global de los pacientes en todos los pacientes que tienen tumores que expresan EGFR. Esto se puede racionalizar por el hecho de que numerosos objetivos hacia el extremo 3' del gen Her1/EGFR son mutados o desregulados a altas frecuencias en una variedad de enfermedades malignas, incluyendo la ruta PI3K/Akt. Por ejemplo, el gefitinib inhibe el crecimiento de una línea celular de adenocarcinoma en ensayos *in vitro*. No obstante, se pueden seleccionar subclonas de esas líneas celulares, que sean resistentes al gefitinib y que demuestren una mayor activación de la ruta PI3K/Akt. La regulación descendente o inhibición de esta ruta, vuelve resistentes a las subclonas sensibles al gefitinib (Kokubo et al., Brit. J. Cancer 92:1711 (2005)). Además, en un modelo *in vitro* de cáncer mamario con una línea celular que es portadora de una mutación PTEN y sobreexpresa una inhibición de EGFR de la ruta PI3K/Akt y EGFR, produjo un efecto sinérgico (She et al., Cancer Cell 8:287-297 (2005)). Estos resultados indican que la combinación de gefitinib e inhibidores de la ruta PI3K/Akt, sería una estrategia terapéutica atractiva en el cáncer.

La combinación de AEE778 (un inhibidor de Her-2/neu/ErbB2, VEGFR y EGFR) y RAD001 (un inhibidor de mTOR, que es un

objetivo hacia el extremo 3' de Akt), produjo una mayor eficacia combinada que cualquiera de los agentes por sí solo, en un modelo de xenoinjerto de glioblastoma (Goudar et al., Mol. Cancer. Ther. 4:101-112 (2005)).

Los antiestrógenos, tales como el tamoxifeno, inhiben el crecimiento del cáncer mamario mediante la inducción de una supresión del ciclo celular que requiere la acción del inhibidor del ciclo celular p27Kip. Recientemente, se ha demostrado que la activación de la ruta Ras-Raf-MAP cinasa altera el estado de fosforilación del p27Kip, de tal modo que su actividad inhibitoria para detener el ciclo celular se ve atenuada, contribuyendo de esta manera a la resistencia al antiestrógeno (Donovan et al., J. Biol. Chem. 276:40888 (2001)). Tal como fue reportado por Donovan et al., la inhibición de la señalización de MAPK mediante el tratamiento con un inhibidor de MEK, revirtió el estado de fosforilación aberrante de p27 en líneas de células de cáncer mamario refractario a hormonas y también restableció la sensibilidad a hormonas. De manera similar, la fosforilación del p27Kip por Akt, también inhibe su función para detener el ciclo celular (Viglietto et al., Nat Med. 8:1145 (2002)).

De acuerdo con lo anterior, en otro aspecto, los compuestos de las fórmulas (I), (IA), (IB), (IC) y/o (I') se utilizan en el tratamiento de cánceres dependientes de hormonas, tales como el cáncer mamario y de próstata. Mediante su uso, se propone revertir la resistencia a hormonas comúnmente observada en estos

cánceres, con los agentes anticancerígenos convencionales.

En cánceres hematológicos, tales como la leucemia mielógena crónica (LMC), una translocación cromosómica es responsable de la BCR-Abl tirosina cinasa constitutivamente activada. Los pacientes afligidos responden al imatinib, que es un inhibidor de tirosina cinasa de molécula pequeña, como resultado de la inhibición de la actividad de la enzima Abl cinasa. Sin embargo, muchos pacientes en estado avanzado de la enfermedad, responden inicialmente al imatinib, pero después recaen debido a mutaciones que confieren resistencia en el dominio Abl cinasa. Estudios *in vitro* han demostrado que el BCR-Ab1 emplea la ruta Ras-Raf cinasa para inducir sus efectos. Además, la inhibición de más de una cinasa en la misma ruta, proporciona una protección adicional contra mutaciones que confieren resistencia.

De acuerdo con lo anterior, en otro aspecto, los compuestos de las fórmulas (I), (IA), (IB), (IC) y/o (I') se utilizan en combinación con cuando menos un agente adicional que se selecciona del grupo de inhibidores de cinasa, tales como Gleevec®, en el tratamiento de cánceres hematológicos, tales como leucemia mielógena crónica (LMC). Mediante este uso, se propone revertir o prevenir la resistencia a dicho cuando menos un agente adicional.

Debido a que la activación de la ruta PI3K/Akt produce supervivencia celular, la inhibición de la ruta en combinación con terapias que provocan apoptosis en células cancerosas, incluyendo

la radioterapia y quimioterapia, darán como resultado mejores respuestas (Ghobrial et al., CA Cancer J. Clin 55:178-194 (2005)). Como ejemplo, la combinación de un inhibidor de PI3 cinasa con carboplatino, demostró efectos sinérgicos tanto en ensayos de proliferación *in vitro* como en ensayos de apoptosis, así como en la eficacia de tumores *in vivo* en un modelo de xenoinjerto de cáncer ovárico (Westfall y Skinner, Mol. Cancer Ther. 4:1764-1771 (2005)).

Además del cáncer y enfermedades proliferativas, hay evidencia acumulada de que los inhibidores de Clase 1A y 1B de la enzima PI3 cinasa, serían terapéuticamente útiles en otras enfermedades. La inhibición del p110β, que es una isoforma de la PI3K producto del gen PIK3CB, se ha demostrado que está involucrada en la activación plaquetaria inducida por flujo turbulento (Jackson et al., Nature Medicine 11:507-514 (2005)). Así pues, un inhibidor de PI3K que inhibe p110β, sería útil como agente único o en combinación en una terapia antitrombótica. La isoforma p110δ del producto del gen PIK3CD, es importante en la función de la célula B y en su diferenciación (Clayton et al., J. Exp. Med. 196:753-763 (2002)), en las respuestas al antígeno dependientes de la células T e independientes de las mismas (Jou et al., Mol. Cell. Biol. 22:8580-8590 (2002)) y en la diferenciación de mastocitos (Ali et al., Nature 431:1007-1011 (2004)). Así pues, se espera que los inhibidores de p110δ sean útiles en el tratamiento de enfermedades autoinmunitarias medidas por células

B y en el asma. Finalmente, la inhibición de p110γ, que es la isoforma producto del gen PI3KCG, da como resultado una reducción en la respuesta de células T, pero no de células B (Reif et al., J. Immunol. 173:2236-2240 (2004)) y su inhibición demuestra una eficacia en modelos animales de enfermedades autoinmunitarias (Camps et al., Nature Medicine 11:936-943 (2005), Barber et al., Nature Medicine 11:933-935 (2005)).

La invención además proporciona composiciones farmacéuticas que comprenden cuando menos un compuesto de la fórmula (I), (IA), (IB), (IC) and/or (I'), junto con un excipiente farmacéuticamente aceptable adecuado para ser administrado a un ser humano o un animal, ya sea por sí solo, o junto con otros agentes contra el cáncer.

La invención además proporciona métodos para el tratamiento de sujetos humanos o animales que sufren de una enfermedad proliferativa celular, tal como el cáncer. La invención, por lo tanto, proporciona métodos para el tratamiento de un sujeto humano o animal que necesite de tal tratamiento, que comprende administrarle al sujeto una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la fórmula (I), (IA), (IB), (IC) y/o (I'), ya sea por sí solo o en combinación con uno o más de otros agentes contra el cáncer. En particular, las composiciones serán formuladas juntas en forma de una combinación terapéutica, o se administrarán por separado. Los agentes contra el cáncer adecuado para utilizarse con un compuesto de la fórmula I incluyen, pero no se limitan a,

uno o más compuestos que se seleccionan del grupo que consiste de inhibidores de cinasa, antiestrógenos, antiandrógenos, otro inhibidores, fármacos quimioterapéuticos contra el cáncer, agentes alquilantes, agentes quelantes, modificadores de la respuesta biológica, vacunas contra el cáncer, agentes para terapia antisentido, tal como se establece a continuación:

A. Inhibidores de cinasa: Los inhibidores de cinasa para utilizarse como agentes contra el cáncer en conjunto con el compuesto de la fórmula (I), (IA), (IB), (IC) y/o (I'), incluyen inhibidores de cinasas del Receptor del Factor del Crecimiento Epidérmico (EGFR), tales como quinazolinas de molécula pequeña, por ejemplo gefitinib, (Patentes Norteamericanas US 5457105, US 5616582 y US 5770599), ZD6474 (Publicación Internacional de Patente WO 01/32651), erlotinib (Tarceva®, US 5,747,498 y WO 96/30347) y lapatinib (US 6,727,256 y WO 02/02552); inhibidores de cinasa del Receptor del Factor de Crecimiento Endotelial (VEGFR), incluyendo SU-11248 (WO 01/60814), SU 5416 (US 5,883,113 y WO 99/61422), SU 6668 (US 5,883,113 y WO 99/61422), CHIR-258 (US 6,605,617 y US 6,774,237), vatalanib o PTK-787 (US 6,258,812), VEGF-Trap (WO 02/57423), B43-Genistein (WO-09606116), fenretinida (p-hidroxifenilamina del ácido retinoico) (US 4,323,581), IM-862 (WO 02/62826), bevacizumab o Avastin® (WO 94/10202); KRN-951, 3-[5-(metilfulfonilpiperadin metil)-indolil)-quinolona, AG-13736 y AG-13925, pirrolo[2-1-f][1,2,4]triazinas, ZK-304709, Veglin®, VMDA-3601, EG-004, CEP-

701 (US 5,621,100), Cand5 (WO 04/09769); inhibidores de tirosina cinasa Erb2 tales como pertuzumab (WO 01/00245), trastuzumab y rituximab; inhibidores de la Akt proteína cinasa, tales como RX-0201; inhibidores de proteína cinasa C (PKC), tales como LY-317615 (WO 95/17182) y perifosina (US 2003171303); inhibidores de Raf/Map/MEK/Ras cinasa, incluyendo sorafenib (BAY 43-9006), ARQ-350RP, LErafAON, BMS-354825 AMG-548 y otros descritos en WO 03/82272; inhibidores de cinasa del Receptor del Factor de Crecimiento de Fibroblastos (FGFR); inhibidores de cinasa dependiente de células (CDK), incluendo CYC-202 o roscovitina (WO 97/20842 y WO 99/02162); inhibidores de cinasa del Receptor del Factor de Crecimiento Derivado de Plaquetas (PDGFR) tales como CHIR-258, 363 mAb, AG-13736, SU-11248 y SU-6668; e inhibidores Bcr-Abl cinasa, y proteínas de fusión, tales como STI-571 o Gleevec® (imatinib).

B. Antiestrógenos: Los agentes dirigidos contra estrógenos para utilizarse en la terapia contra el cáncer, en conjunto con el compuesto de la fórmula (I), (IA), (IB), (IC) y/o (I') incluyen Moduladores Selectivos del Receptor de Estrógenos (MSREs) incluyendo tamoxifen, toremifeno, raloxifeno; inhibidores de aromatasa incluyendo Arimidex® or anastrozol; Reguladores Descendentes del Receptor de Estrógeno (RDREs), incluyendo Faslodex® o fulvestrant.

C. Antiandrógenos: Los agentes dirigidos contra andrógenos para utilizarse en la terapia contra el cáncer, en conjunto con el

compuesto de la fórmula (I), (IA), (IB), (IC) y/o (I') incluyen flutamida, bicalutamida, finasterida, aminoglutetamida, cetoconazol y corticosteroides.

D. Otros inhibidores: Otros inhibidores para utilizarse como agentes contra el cáncer, en conjunto con los compuestos de la fórmula (I), (IA), (IB), (IC) y/o (I'), incluyen inhibidores de la proteína farnesil transferasa, incluyendo tipifamib o R-115777 (US 2003134846 y WO 97/21701), BMS-214662, AZD-3409 y FTI-277; inhibidores de topoisomerasa, incluyendo merbarona y diflomotecan (BN-80915); inhibidores de la proteína quinesina mitótica de huso (KSP), incluyendo SB-743921 y MKI-833; moduladores de proteasoma tales como bortezomib o Velcade® (US 5,780,454), XL-784; y ciclooxigenasa 2 (COX-2), incluyendo fármacos antiinflamatorios no esteroides I (NSAIDs).

E. Fármacos quimioterapéuticos contra el cáncer: Los agentes quimioterapéuticos contra el cáncer particulares para utilizarse como agentes anticancerígenos en conjunto con el compuesto de la fórmula (I), (IA), (IB), (IC) y/o (I'), incluyen el anastrozol (Arimidex®), bicalutamida (Casodex®), sulfato de bleomicina (Blenoxane®), busulfán (Myleran®), busúlfán inyectable (Busulfex®), capecitabina (Xeloda®), N4-pentoxicarbonil-5-desoxi-5-fluorocitidina, carboplatino (Paraplatin®), carmustina (BiCNU®),"clorambucil (Leukeran®), cisplatino (Platinol®), cladribina (Leustatin®), ciclofosfamida (Cytoxan® o Neosar®), citarabina, citosina arabinosido (Cytosar-U®), citarabina liposoma

inyectable (DepoCyt®), dacarbazina (DTIC-Dome®), dactinomicina (actinomicina D, cosmegan), clorhidrato de daunorubicina (Cerubidine®), citrato de daunorubicina liposoma inyectable (DaunoXome®), dexametasona, docetaxel (Taxotere®, US 2004073044), clorhidrato de doxorubicina (Adriamycin®, Rubex®), etoposido (Vepesid®), fosfato de fludarabina (Fludara®), 5-fluorouracilo (Adrucil®, Efudex®), flutamida (Eulexin®), tazacitibina, gemcitabina (difluorodesoxicitidina), hidroxiurea (Hydrea®), idarubicina (Idamycin®), ifosfamida (IFEX®), irinotecán (Camptosar®), L-asparaginasa (ELSPAR®), leucovorín cálcico, melfalán (Alkeran®), 6-mercaptopurina (Purinethol®), metotrexato (Folex®), mitoxantrona (Novantrone®), milotarg, paclitaxel (Taxol®), foenix (Yttrium90/MX-DTPA), pentostatina, polifeprosan 20 con implante de carmustina (Gliadel®), citrato de tamoxifen (Nolvadex®), tenipósido (Vumon®), 6-tioguanina, tiotepa, tirapazamina (Tirazone®), clorhidrato de topotecán inyectable (Hycamptin®), vinblastina (Velban®), vincristina (Oncovin®) y vinorelbina (Navelbine®).

F. Agentes alquilantes: Los agentes alquilantes para utilizarse en conjunto con el compuesto de la fórmula (I), (IA), (IB), (IC) y/o (I') incluyen el VNP-40101M o cloretizina, oxaliplatino (US 4,169,846, WO 03/24978 y WO 03/04505), glufosfamida, mefosfamida, etopofos (US 5,041,424), prednimustina; treosulfán; busulfán; irofluven (acilfulvene); penclomedina; pirazoloacridina (PD-115934); O6-benzilguanina; decitabina (5-aza-2-

desoxicitidina); brostalicina; mitomicina C (MitoExtra); TLK-286 (Telcyta®); temozolomida; trabectedin (US 5,478,932); AP-5280 (formulación de platinato de cisplatino); porfiromicina; y clearazida (mecloretamina).

G. Agentes quelantes: Los agentes quelantes para utilizarse en conjunto con el compuesto de la fórmula (I), (IA), (IB), (IC) y/o (I') incluyen el tetratiomolibdato (WO 01/60814); RP-697; T84.66 quimérico (cT84.66); gadofosveset (Vasovist®); deferoxamina; y bleomicina, opcionalmente en combinación con electroporación (EPT).

H. Modificadores de la respuesta biológica: Los modificadores de la respuesta biológica, tales como inmunomoduladores, para utilizarse en conjunto con el compuesto de la fórmula (I), (IA), (IB), (IC) y/o (I') incluyen la estaurosprima y análogos macrocíclicos de la misma, incluyendo UCN-01, CEP-701 y midostaurina (véase los documentos WO 02/30941, WO 97/07081, WO 89/07105, US 5,621,100, WO 93/07153, WO 01/04125, WO 02/30941, WO 93/08809, WO 94/06799, WO 00/27422, WO 96/13506 y WO 88/07045); escualamina (WO 01/79255); DA-9601 (WO 98/04541 y US 6,025,387); alemtuzumab; interferones (e.g., IFN-a, IFN-B, etc.); interleucinas, específicamente IL-2 o aldesleukin, así como IL-1, IL-3, IL-4, IL-5, IL-6, IL-7, IL-8, IL-9, IL-10, IL-11, IL-12 y variantes de actividad biológica de las mismas, que tienen secuencias de aminoácidos mayores al 70% de la secuencia humana nativa; altretamina (Hexalen®); SU 101 o

leflunomida (WO 04/06834 y US 6,331,555); imidazoquinolinas tales como resiquimod e imiquimod (US 4,689,338; 5,389,640; 5,268,376; 4,929,624; 5,266,575; 5,352,784; 5,494,916; 5,482,936; 5,346,905; 5,395,937; 5,238,944 y 5,525,612); y SMIPs, incluyendo benzazoles, antraquinonas, tiosemicarbazanas y triptantrinas (WO 04/87153, WO 04/64759 y WO 04/60308).

I. Vacunas contra el cáncer: Las vacunas contra el cáncer para utilizarse junto con el compuesto de la fórmula (I), (IA), (IB), (IC) y/o (I') incluyen Avicine® (Tetrahedron Lett. 26:2269-70 (1974)); oregovomab (OvaRex®); Theratope® (STn-KLH); vacunas contra melanoma; serie GI-4000 (GI-4014, GI-4015 y GI-4016), que están dirigidos contra cinco mutaciones en la proteína Ras; GlioVax-1; MelaVax; Advexin® o INGN-201 (WO 95/12660); Sig/E7/LAMP-1, que codifica para HPV-16 E7; vacuna MAGE-3 o M3TK (WO 94/05304); HER-2VAX; ACTIVE, la cual estipula células T específicas contra tumores; vacuna contra el cáncer de GM-CSF; y vacunas basadas en listeria monocitogenes.

J. Terapia antisentido: Los agentes contra el cáncer para utilizarse en conjunto con el compuesto de la fórmula (I), (IA), (IB), (IC) y/o (I') también incluyen composiciones antisentido, tales como AEG-35156 (GEM-640); AP-12009 y AP-11014 (oligonucléotido antisentido específico de TGF-beta2); AVI-4126; AVI-4557; AVI-4472; oblimersen (Genasense®); JFS2; aprinocarsen (WO 97/29780); GTI-2040 (ribonucleótido reductasa R2 de oligo ARNm antisentido) (WO 98/05769); GTI-2501 (WO 98/05769); el

oligodesoxinucléotidos antisentido de c-Raf encapsulados en liposomas (LErafAON) (WO 98/43095); y Sima-027 (compuesto terapéutico basado EN ARNi cuyo objetivo es el ARNm de VEGFR-1).

Un compuesto de la fórmula (I), (IA), (IB), (IC) y/o (I') también se puede combinar en una composición farmacéutica con fármacos broncodilatadores o antihistamínicos. Tales fármacos broncodilatadores incluyen agentes anticolinérgicos o antimuscarínicos, en particular glicopirrolato, bromuro de ipratropio, bromuro de oxitropio y bromuro de tiotropio, OrM3, aclidinio, CHF5407, GSK233705 y agonistas de adenoreceptor β-2, tales como salbutamol, terbutalina, salmeterol, carmoterol, milveterol y, especialmente, indacaterol y formoterol. Los fármacos antihistamínicos coterapéuticos incluyen el clorhidrato de cetrizina, fumarato de clemastina, prometazina, loratadina, desloratadina, difenhilidramina y clorhidrato de fexofenadina.

La invención proporciona en otro aspecto, una combinación que comprende un compuesto de la fórmula (I), (IA), (IB), (IC) y/o (I') y uno más compuestos que son útiles para el tratamiento de una enfermedad trombótica, enfermedad cardiaca, apoplejía, etc. Tales compuestos incluyen aspirina, una estreptocinasa, un activador de plasminógeno tisular, una urocinasa, un anticoagulante, fármacos antiplaquetarios (e.g., PLAVIX; bisulfato de clopidogrel), una estatina (e.g., LIPITOR o Atorvastatina cálcica), ZOCOR (Simvastatina), CRESTOR (Rosuvastatina), etc.),

un bloqueador beta (por ejemplo, Atenolol), NORVASC (besilato de amlodipina), y un inhibidor de ACE (por ejemplo, lisinopril).

La invención proporciona, en otro aspecto, una combinación que comprende un compuesto de la fórmula (I), (IA), (IB), (IC) y/o (I') y uno más compuestos que son útiles para el tratamiento de la hipertensión. Tales compuestos incluyen los inhibidores de la ACE, agentes que disminuyen lípidos tales como estatinas, LIPITOR (Atorvastatina cálcica), bloqueadores del canal de calcio, tales como NORVASC (besilato de amlodipina).

La invención proporciona, en otro aspecto, una combinación que comprende un compuesto de la fórmula (I), (IA), (IB), (IC) y/o (I') y uno o más compuestos que seleccionen el grupo que consiste de fibratos, bloqueadores beta, inhibidores de NEPI, antagonistas del receptor de angiotensina 2 e inhibidores de la agregación plaquetaria.

La invención proporciona, en otro aspecto, una combinación que comprende un compuesto de la fórmula (I), (IA), (IB), (IC) y/o (I') y un compuesto adecuado para el tratamiento de enfermedades inflamatorias, incluyendo la artritis reumatoide. Tal compuesto se puede seleccionar del grupo que consiste de inhibidores de TNF-α, tales como anticuerpos monoclonales anti-TNF-α (tales como REMICADE, CDP-870) y D2E7 (HUMIRA) y moléculas de fusión del receptor de inmunoglbulina del TNF (tales como ENBREL), inhibidores de IL-1, antagonistas del receptor o de IL-1Rα soluble (por ejemplo, KINERET o inhibidores de ICE), agentes anti-

inflamatorios no esteroides (NSAIDS), piroxicam, diclofenaco, naproxeno, flurbiprofeno, fenoprofeno, cetoprofeno, ibuprofeno, fenamatos, ácido mefenámico, indometacina, sulindac, apazona, pirazolonas, fenilbutazona, aspirina, inhibidores de COX-2 (tales como CELEBREX (celecoxib), PREXIGE (lumiracoxib)), inhibidores de metaloproteasa (de preferencia inhibidores selectivos de MMP-13), inhibidores de p2x7, inhibidores de $\alpha 2\alpha$, NEUROTIN, pregabalin, metotrexato de dosis baja, leflunomida, hidroxicloroquina, d-penilamina, auranofin u oro administrado por vía parenteral u oral.

La invención proporciona, en otro aspecto, una combinación que comprende un compuesto de la fórmula (I), (IA), (IB), (IC) y/o (I') y un compuesto adecuado para el tratamiento de la osteoartritis. Tal compuesto se puede seleccionar del grupo que consiste de agentes anti-inflamatorios no esteroides estándar (en lo sucesivo, NSAID's) tales como piroxicam, diclofenaco, ácido propiónico tal como naproxeno, flurbiprofeno, fenoprofeno, ketoprofeno e ibuprofeno, fenamatos tales como ácido mefenámico, indometacina, sulindac, apazona, pirazolonas tales como fenilbutazona, salicilatos como aspirina, inhibidores de COX-2 tales como celecoxib, valdecoxib, lumiracoxib y etoricoxib, analgésicos y terapias intraarticulares, tales como corticosteroides y ácido hialurónico, tales como hialgan y synvisc.

La invención proporciona, en otro aspecto, una combinación que comprende un compuesto de la fórmula (I), (IA), (IB), (IC) y/o

(I') y un agente antiviral y/o un compuesto antiséptico. Tal agente antiviral se puede seleccionar del grupo que consiste de Viracept, AZT, aciclovir y famciclovir. Tales compuestos antisépticos se pueden seleccionar del grupo que consiste de Valant.

La invención proporciona, en otro aspecto, una combinación que comprende un compuesto de la fórmula (I), (IA), (IB), (IC) y/o (I') y uno o más agentes que se seleccionan del grupo que consiste de agentes que actúan en el CNS, tales como antidepresivos (sertralina), fármacos anti-Parkinsonianos (tales como deprenil, L-dopa, Requip, Mirapex; inhibidores de MAOB (tales como selegina y rasagilina); inhibidores de comP (tales como Tasmar); inhibidores A-1: inhibidores de la reincorporación de dopamina; antagonistas de NMDA; agonistas de nicotina; agonistas de dopamina; e inhibidores de la óxido nítrico sintetasa neuronal).

La invención proporciona, en otro aspecto, una combinación que comprende un compuesto de la fórmula (I), (IA), (IB), (IC) y/o (I') y uno o más fármacos contra la enfermedad de Alzheimer. Tales fármacos contra el Alzheimer se pueden seleccionar del grupo que consiste de donepezil, tacrina, inhibidores $\alpha 2\delta$, NEUROTIN, pregabalina, inhibidores de COX-2, propentofilina o metrifonato.

La invención proporciona, en otro aspecto, una combinación que comprende un compuesto de la fórmula (I), (IA), (IB), (IC) y/o (I') y agentes antiosteoporosis y/o un agente inmunosupresor. Tales agentes contra la osteoporosis se pueden seleccionar del

grupo que consiste de EVIST (clorhidrato de raloxifeno), droloxifeno, lasofoxifeno o fosomax. Tales agentes inmunosupresores se pueden seleccionar del grupo que consiste de FK-506 y rapamicina.

En otros aspecto de las modalidades preferidas, se proporcionan paquetes que incluyen uno o más compuestos de la fórmula (I), (IA), (IB), (IC) y/o (I'), y un socio de combinación, tal como se describe en la presente. Algunos paquetes representativos incluyen el compuesto inhibidor de PI3K (por ejemplo, un compuesto de la fórmula (I), (IA), (IB), (IC) y/o (I') y un inserto en el empaque u otra marca que incluya instrucciones para el tratamiento de una enfermedad proliferativa celular, mediante la administración de una cantidad inhibidora de PI3K de los compuestos.

En general, los compuestos de la Fórmula (I), (IA), (IB), (IC) y/o (I'), serán administrados en una cantidad terapéuticamente efectiva, por cualquiera de las vías de administración aceptadas para agentes que tienen usos similares. La cantidad real del compuesto de la Fórmula (I), (IA), (IB), (IC) y/o (I'), es decir, el ingrediente activo, dependerá de numerosos factores tales como la gravedad de la enfermedad por ser tratada, la edad y salud relativa del sujeto, la potencia del compuesto utilizado, la vía y forma de administración, y otros factores. El fármaco se puede administrar más de una vez al día, de preferencia una o dos veces al día. Todos estos factores están dentro de los conocimientos de los

clínicos que atienden a los pacientes. Las cantidades terapéuticamente efectivas de los compuestos de la Fórmula I, pueden variar de aproximadamente 0.05 a aproximadamente 50 mg por kilogramo de peso corporal del receptor, por día; de preferencia de aproximadamente 0.1-25 mg/kg/día, más preferiblemente de aproximadamente 0.5 a 10 mg/kg/día. Así pues, para la administración a una persona de 70 kg, el rango de dosis sería más preferiblemente de aproximadamente 35-70 mg al día.

En general, los compuestos de la Fórmula (I), (IA), (IB), (IC) y/o (I'), serán administrados en forma de composiciones farmacéuticas, por una de las siguientes vías: oral, sistémica (por ejemplo, transdérmica, intranasal o supositorio), o parenteral (por ejemplo, intramuscular, intravenosa o subcutánea). La vía de administración preferida es la oral, utilizando convenientemente un régimen de dosis diaria que pueda ajustarse al grado de la aflicción. Las composiciones pueden tener la forma de tabletas, píldoras, cápsulas, semisólidos, polvos, formulaciones de liberación sostenida, soluciones, suspensiones, elíxires, aerosoles o cualquier otra composición apropiada. Otra manera preferida de administrar los compuestos de la Fórmula I, es por inhalación. Este es un método efectivo para administrar un agente terapéutico directamente al tracto respiratorio.

La elección de la formulación depende de varios factores, tales como la vía de administración del fármaco y la biodisponibilidad del mismo. Para administración por inhalación, el

compuesto se puede formular en forma de una solución líquida, suspensión, aerosol con propelente o polvo seco y se puede cargar en un despachador adecuado para su administración. Existen varios tipos de dispositivos nebulizadores e inhaladores para productos farmacéuticos, inhaladores de dosis medida (IDM) e inhaladores de polvo seco (IPS). Los dispositivos nebulizadores producen una corriente de aire a alta velocidad, que causa que los agentes terapéuticos (que están formulados en forma líquida) formen una aspersión como niebla, la cual es llevada hasta el tracto respiratorio del paciente. Los IDM típicamente son una formulación empacada con un gas comprimido. Al accionar el dispositivo, se descarga una cantidad medida del agente terapéutico por el gas comprimido, lo cual proporciona un método confiable para administrar una cantidad establecida del agente. Los IPS administran agentes terapéuticos en forma de polvo de flujo fácil, que se puede distribuir en el sistema aéreo inspiratorio del paciente durante la respiración por el dispositivo. Con el fin de lograr un polvo de flujo fácil, el agente terapéutico se formula con un excipiente tal como lactosa. Una cantidad medida del agente terapéutico se almacena en una cápsula y es despachada con cada accionamiento del dispositivo.

La invención también se refiere a formulaciones en donde el tamaño de partícula de un compuesto de la Fórmula I está entre 10 y 1000 nm, de preferencia de 10 a 400 nanómetros. Tales formulaciones farmacéuticas se han descrito especialmente para

fármacos que muestran una deficiente biodisponibilidad, basándose en el fundamento de que la biodisponibilidad se puede incrementar al aumentar el área de superficie; es decir, disminuyendo el tamaño de partícula. Por ejemplo, la Patente Norteamericana No. US, 4,107,288 describe una formulación farmacéutica que tiene partículas en el rango de tamaño de 10 a 1,000 nm, en donde el material active está soportado en una matriz reticulada de macromoléculas. La Patente Norteamericana No. U.S. 5,145,684, describe la producción de una formulación farmacéutica en la cual la sustancia medicamentosa está pulverizada hasta nanopartículas (tamaño de partícula promedio de 400 nm), en presencia de un modificador de superficie, y después se dispersa en un medio líquido para obtener una formulación farmacéutica que exhibe una notablemente alta biodisponibilidad. Ambos documentos se incluyen e la presente como referencia.

En otro aspecto, la invención proporciona composiciones farmacéuticas que comprenden (una cantidad terapéuticamente efectiva de) un compuesto de la Fórmula (I), (IA), (IB), (IC) y/o (I'), y cuando menos un excipiente farmacéuticamente aceptable. Los excipientes aceptables son auxiliares de administración no tóxicos, y no afectan de manera adversa los beneficios terepéuticos del compuesto de la Fórmula (I), (IA), (IB), (IC) y/o (I'). Tal excipiente puede ser cualquier sólido, líquido, semisólido o, en el caso de una composición en aerosol, un excipiente gaseoso que generalmente esté disponible para los técnicos en la materia.

Los excipientes farmacéuticos sólidos incluyen almidón, celulosa, talco, glucosa, lactosa, sacarosa, gelatina, malta, arroz, harina, tiza, gel de sílice, estearato de magnesio, estearato de sodio, monoestearato de glicerol, cloruro de sodio, leche descremada deshidratada, y similares.

Los excipientes líquidos y semisólidos se pueden seleccionar del grupo que consiste de glicerol, propilenglicol, agua, etanol y varios aceites, incluyendo los de petróleo, aceites animales, vegetales o de origen sintético, por ejemplo aceite de cacahuate, aceite de soya, aceite mineral, aceite de sésamo, etcétera. Los vehículos líquidos preferidos particularmente para soluciones inyectables, incluyen agua, solución salina, solución acuosa de dextrosa y glicoles. Es posible emplear gases comprimidos para administrar un compuesto de la Fórmula I en aerosol. Los gases inertes adecuados para este propósito son nitrógeno, bióxido de carbono, etcétera. Otros excipientes farmacéuticos adecuados y sus formulaciones, se describen en Remington's Pharmaceutical Sciences, editado por E. W. Martin (Mack Publishing Company, 18th ed., 1990).

La cantidad del compuesto en una formulación, puede variar dentro de un amplio rango empleado por los técnicos en la materia. Típicamente, la formulación contendrá, en por ciento en peso (% en peso), de aproximadamente 0.01 a 99.99% en peso de un compuesto de la Fórmula I, basándose en la formulación total, siendo el resto uno o más excipientes farmacéuticamente

adecuados. De preferencia, el compuesto está presente a un nivel de aproximadamente 1 a 80% en peso.

La presente invención además se refiere a composiciones farmacéuticas que comprenden (por ejemplo, que contienen o que consiste de) cuando menos un compuesto de la Fórmula (I), (IA), (IB), (IC) y/o (I') y cuando menos un excipiente farmacéuticamente aceptable.

Las composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de la Fórmula (I), (IA), (IB), (IC) y/o (I') en forma libre o en forma de una sal farmacéuticamente aceptable, en asociación con cuando menos un excipiente farmacéuticamente aceptable (tal como un vehículo y/o diluyente), se pueden preparar de la manera convencional, mezclando los componentes.

Las composiciones farmacéuticas combinadas que comprenden un compuesto de la Fórmula (I), (IA), (IB), (IC) y/o (I') en forma libre o en forma de una sal farmacéuticamente aceptable y además comprenden un socio de combinación (ya sea en una forma farmacéutica, o bien, en forma de un paquete de partes) en asociación con cuando menos un vehículo y/o diluyente farmacéuticamente aceptable, se pueden preparar de la manera convencional mezclando con un vehículo y/o diluyente farmacéuticamente aceptable con dichos ingredientes activos.

En consecuencia, la presente invención proporciona, en aspectos adicionales:

- una composición farmacéutica combinada, por ejemplo para

utilizarse en cualquiera de los métodos aquí descritos, que comprende un compuesto de la Fórmula (I), (IA), (IB), (IC) y/o (I') en forma libre o en forma de una sal farmacéuticamente aceptable, en asociación con un diluyente y/o vehículo farmacéuticamente aceptable;

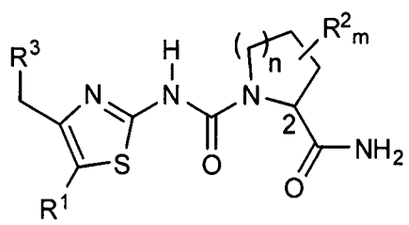
- una composición farmacéutica combinada que comprende un compuesto de la Fórmula (I), (IA), (IB), (IC) y/o (I') en forma libre o en forma de una sal farmacéuticamente aceptable como ingrediente activo; uno o más materiales de vehículo y/o diluyentes farmacéuticamente aceptables, y opcionalmente una o más sustancias medicamentosas adicionales. Tal composición farmacéutica combinada puede estar en forma de una forma farmacéutica de dosis unitaria, o en forma de un paquete de partes;
- una composición farmacéutica combinada que comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la Fórmula (I), (IA), (IB), (IC) y/o (I') en forma libre o en forma de una sal farmacéuticamente aceptable, y una segunda sustancia medicamentosa, para administración simultánea o secuencial;
- un método como el anteriormente definido, que comprende la coadministración; es decir administración concomitante o en secuencia, de una cantidad no tóxica terapéuticamente efectiva de un compuesto de la Fórmula (I), (IA), (IB), (IC) y/o (I') o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y cuando menos una segunda sustancia medicamentosa, por ejemplo tal como se indicó

anteriormente;

- una combinación farmacéutica, por ejemplo un paquete, que comprende a) un primer agente que es un compuesto de la Fórmula (I), (IA), (IB), (IC) y/o (I') tal como se describe en la presente, en forma libre o en forma de una sal farmacéuticamente aceptable, y b) cuando menos un coagente, por ejemplo tal como se indicó anteriormente; en donde dicho paquete puede comprender instrucciones para su administración.

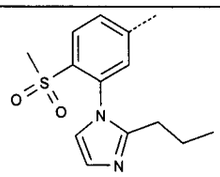
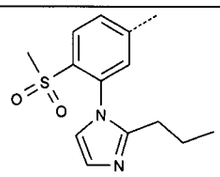
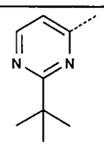
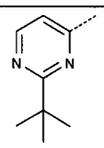
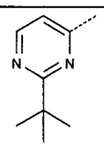
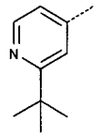
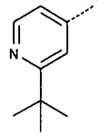
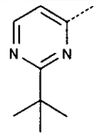
Los siguientes Ejemplos de compuestos de la Fórmula (I), (IA), (IB), (IC) y/o (I') ilustran la invención, sin limitar los alcances de la misma, y se muestran en el Cuadro 1 y Cuadro 2. Los métodos para preparar tales compuestos, se describen más adelante.

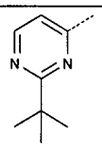
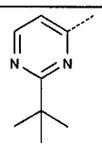
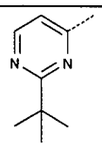
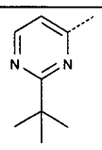
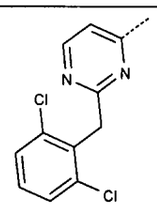
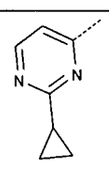
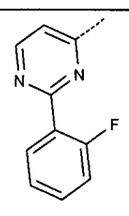
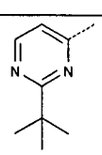
El Cuadro 1 se refiere a compuestos de la Fórmula (IC)

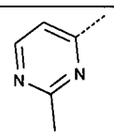
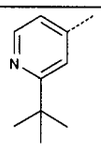
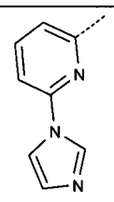
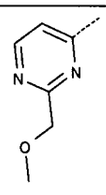
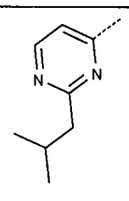
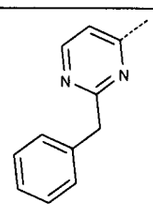
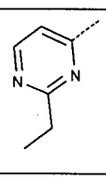


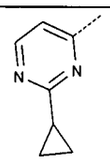
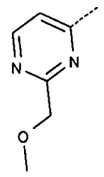
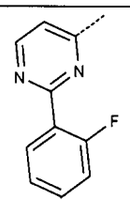
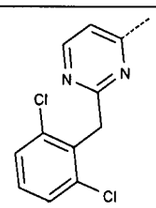
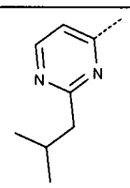
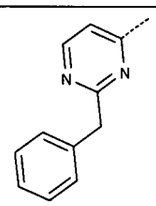
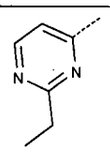
(IC)

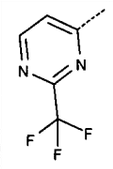
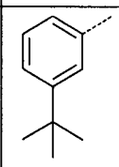
Cuadro 1

Ejemplo	R^1	R^2	m	R^3	n	Quiralidad en la posición 2
1		α-4-hidroxi	1	H	1	*S*
2		β-4-hidroxi	1	H	1	*S*
3		α-4-hidroxi	1	H	1	*S*
4		β-4-hidroxi	1	H	1	*S*
5		3,4-deshidro	2	H	1	*S*
6		α-4-hidroxi	1	H	1	*S*
7		β-4-hidroxi	1	H	1	*S*
8		α-4-fluoro	1	H	1	*S*

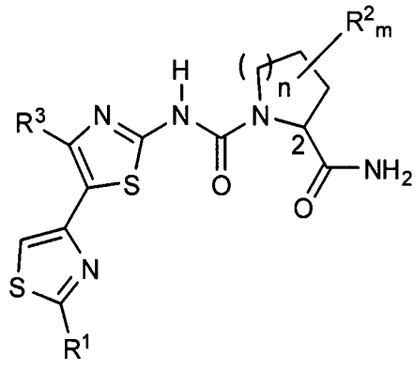
Ejemplo	R^1	R^2	m	R^3	n	Quiralidad en la posición 2
9		α-3-hidroxi	1	H	1	*S*
10		α-3-metilo	1	H	1	*S*
11		β-3,4-metano	2	H	1	*S*
12		α-2-metilo	1	H	1	*S*
13		α-3-metilo	1	H	1	*S*
14		α-3-metilo	1	H	1	*S*
15		α-3-metilo	1	H	1	*S*
16		-	0	H	0	*R,S*

Ejemplo	R^1	R^2	m	R^3	n	Quiralidad en la posición 2
17		α-2-metilo	1	H	1	*S*
18		α-2-metilo	1	H	1	*S*
19		α-2-metilo	1	H	1	*S*
20		α-3-metilo	1	H	1	*S*
21		α-3-metilo	1	H	1	*S*
22		α-2-metilo	1	H	1	*S*
23		α-2-metilo	1	H	1	*S*

Ejemplo	R^1	R^2	m	R^3	n	Quiralidad en la posición 2
24		α-2-metilo	1	H	1	*S*
25		α-2-metilo	1	H	1	*S*
26		α-2-metilo	1	H	1	*S*
27		α-2-metilo	1	H	1	*S*
28		α-2-metilo	1	H	1	*S*
29		α-3-metilo	1	H	1	*S*
30		α-3-metilo	1	H	1	*S*

Ejemplo	R^1	R^2	m	R^3	n	Quiralidad en la posición 2
31		α-3-metilo	1	H	1	*S*
32		α-2-metilo	1	H	1	*S*

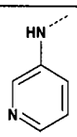
El Cuadro 2 se refiere a compuestos de la Fórmula ID, en donde R^3 representa un radical metilo, n representa 1, la quiralidad en la posición 2 es *S*



(ID)

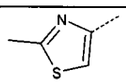
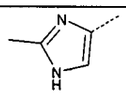
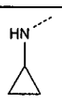
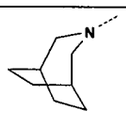
Cuadro 2

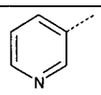
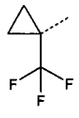
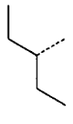
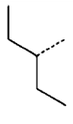
Ejemplo	R^1	R^2	m
33		α-4-hidroxi	1
34		β-4-hidroxi	1

Ejemplo	R^1	R^2	m
35		α-3-hidroxi	1
36		α-2-metilo	1
37		α-3-metilo	1
38		α-4-fluoro	1
39		α-2-metilo	1

Cuadro 2A

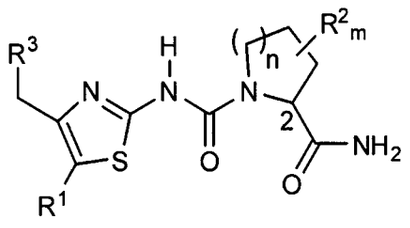
El Cuadro 2A se refiere a otros compuestos de la Fórmula (ID), en donde R^3 representa un radical metilo, n representa 1, la quiralidad en la posición 2 es *S*

Ejemplo	R^1	R^2	m
130		α-2-metilo	1
131		α-2-metilo	1
132		α-2-metilo	1
133		α-2-metilo	1
134		α-2-metilo	1
135		α-2-metilo	1

Ejemplo	R^1	R^2	m
136		α-2-metilo	1
137		α-2-metilo	1
138		α-4-hidroxi	1
139		β-4-hidroxi	1
140		α-4-*N*,*N*-dimetilamino	1
141		α-4-*N*,*N*-dimetilamino	1
142		β-4-*N*,*N*-dimetilamino	1
143		β–4-*N*,*N*-dimetilamino	1
144		α-2-metilo	1
145		α-2-metilo	1
146		α-2,3-metano	2
147		α-2,3-metano	2
148		α-2-metilo	1
149		α-2,3-metano	2

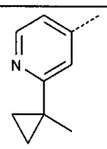
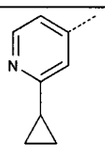
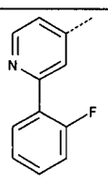
Ejemplo	R^1	R^2	m
150		α-2-metilo	1
151		α-2-metilo	1

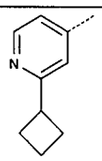
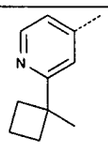
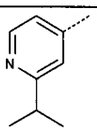
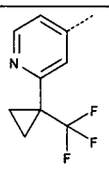
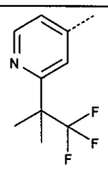
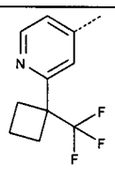
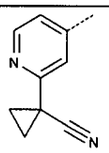
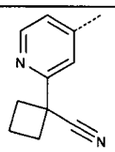
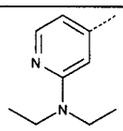
El Cuadro 3 se refiere a otros compuestos de la Fórmula (IC)

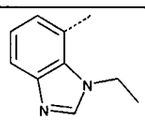
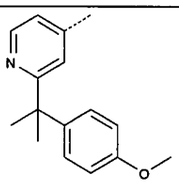
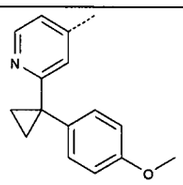
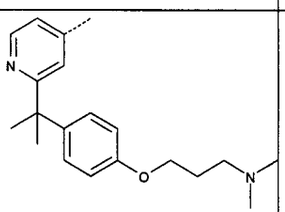
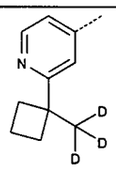
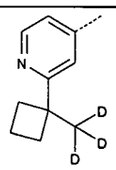
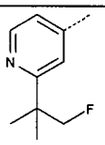
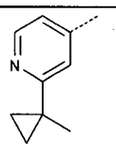


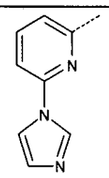
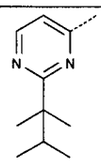
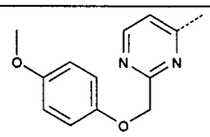
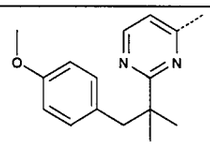
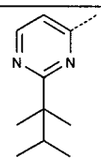
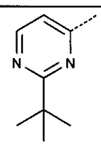
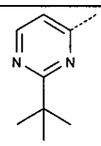
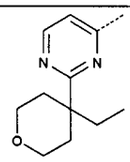
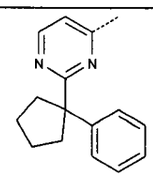
(IC)

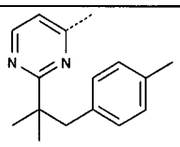
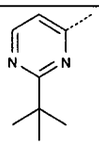
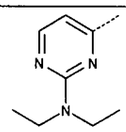
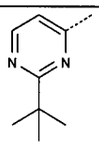
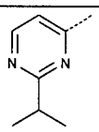
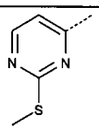
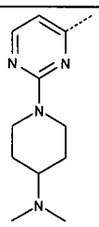
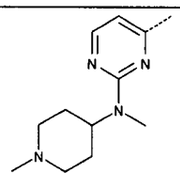
Cuadro 3

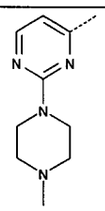
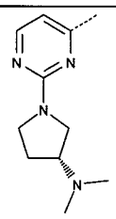
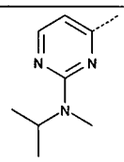
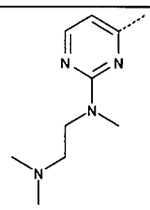
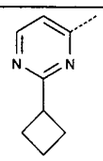
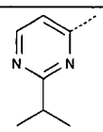
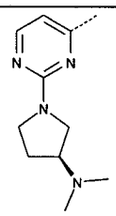
Ejemplo	R^1	R^2	m	R^3	n	Quiralidad en la posición 2
40		α-2-metilo	1	H	1	*S*
41		α-2-metilo	1	H	1	*S*
42		α-2-metilo	1	H	1	*S*

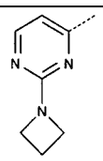
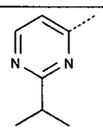
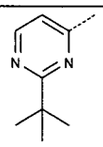
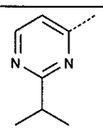
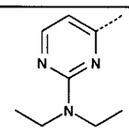
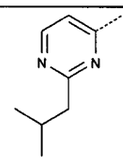
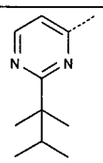
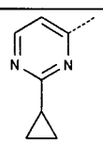
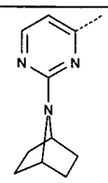
Ejemplo	R^1	R^2	m	R^3	n	Quiralidad en la posición 2
43		α-2-metilo	1	H	1	*S*
44		α-2-metilo	1	H	1	*S*
45		α-2-metilo	1	H	1	*S*
46		α-2-metilo	1	H	1	*S*
47		α-2-metilo	1	H	1	*S*
48		α-2-metilo	1	H	1	*S*
49		α-2-metilo	1	H	1	*S*
50		α-2-metilo	1	H	1	*S*
51		α-2-metilo	1	H	1	*S*

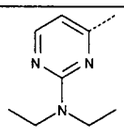
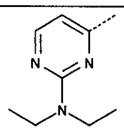
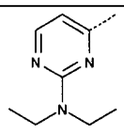
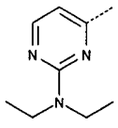
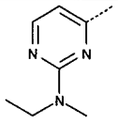
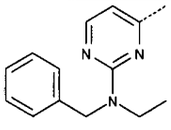
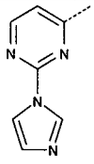
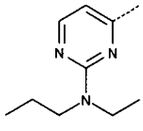
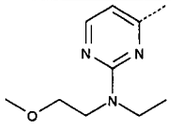
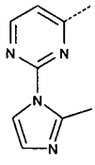
Ejemplo	R^1	R^2	m	R^3	n	Quiralidad en la posición 2
52		α-2-metilo	1	H	1	*S*
53		α-2-metilo	1	H	1	*S*
54		α-2-metilo	1	H	1	*S*
55		α-2-metilo	1	H	1	*S*
56		α-2-metilo	1	H	1	*S*
57		α-2-metilo	1	NMe2	1	*S*
58		α-2-metilo	1	H	1	*S*
59		4,4-difluoro	2	H	1	*S*

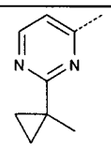
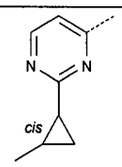
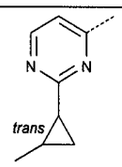
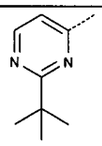
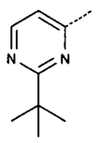
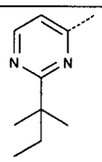
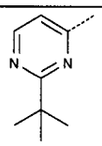
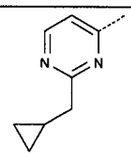
60		α-2-metilo	1	H	1	*S*
61		α-3-metilo	1	H	1	*S*
62		α-2-metilo	1	H	1	*S*
63		α-2-metilo	1	H	1	*S*
64		α-2-metilo	1	H	1	*S*
65		α-2-metilo yα-4-hidroxi	2	H	1	*S*
66		β-4-fluoro	1	H	1	*S*
67		α-2-metilo	1	H	1	*S*
68		α-2-metilo	1	H	1	*S*

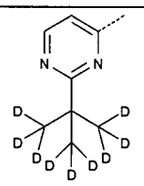
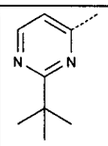
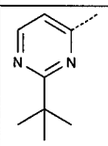
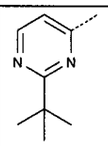
Ejemplo	R^1	R^2	m	R^3	n	Quiralidad en la posición 2
69		α-2-metilo	1	H	1	*S*
70		α-4-N,N-dimetilamino	1	H	1	*S*
71		α-2-metilo	1	H	1	*S*
72		β-4-N,N-dimetilamino	1	H	1	*S*
73		α-2-metilo	1	H	1	*S*
74		α-2-metilo	1	H	1	*S*
75		α-2-metilo	1	H	1	*S*
76		α-2-metilo	1	H	1	*S*

Ejemplo	R^1	R^2	m	R^3	n	Quiralidad en la posición 2
77		α-2-metilo	1	H	1	*S*
78		α-2-metilo	1	H	1	*S*
79		α-2-metilo	1	H	1	*S*
80		α-2-metilo	1	H	1	*S*
81		α-2-metilo	1	H	1	*S*
82		α-4-N,N-dimetilamino	1	H	1	*S*
83		α-2-metilo	1	H	1	*S*

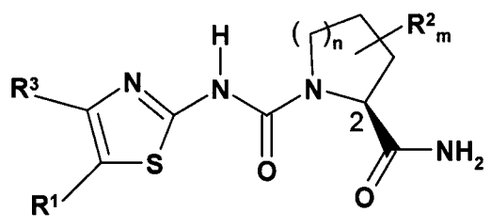
Ejemplo	R^1	R^2	m	R^3	n	Quiralidad en la posición 2
84		α-2-metilo	1	H	1	*S*
85		β-4-fluoro	1	H	1	*S*
86		α-2,3-metano	2	H	1	*S*
87		α-2,3-metano	2	H	1	*S*
88		α-2,3-metano	2	H	1	*S*
89		α-2,3-metano	2	H	1	*S*
90		α-2,3-metano	2	H	1	*S*
91		α-2,3-metano	2	H	1	*S*
92		α-2-metilo	1	H	1	*S*

93		β-4-hidroxi	1	H	1	*S*
94		α-4-hidroxi	1	H	1	*S*
95		β-4-fluoro	1	H	1	*S*
96		α-4-fluoro	1	H	1	*S*
97		α-2-metilo	1	H	1	*S*
98		α-2-metilo	1	H	1	*S*
99		α-2-metilo	1	H	1	*S*
100		α-2-metilo	1	H	1	*S*
101		α-2-metilo	1	H	1	*S*
102		α-2-metilo	1	H	1	*S*

Ejemplo	R^1	R^2	m	R^3	n	Quiralidad en la posición 2
103		α-2-metilo	1	H	1	*S*
104		α-2-metilo	1	H	1	*S*
105		α-2-metilo	1	H	1	*S*
106		α-2-bencilo	1	H	1	*R*
107		α-2-(N,N-dimetil-amino)-metilo	1	H	1	*R*
108		α-2-metilo	1	H	1	*S*
109		α-4-ciano	1	H	1	*S*
110		α-2-metilo	1	H	1	*S*

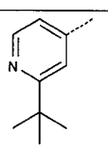
Ejemplo	R^1	R^2	m	R^3	n	Quiralidad en la posición 2
111		α-2-metilo	1	H	1	*S*
112		α-2-metoxi-metilo	1	H	1	*R*
113		-	0	H	0	*S*
114		α-2-difluoro-metilo	1	H	1	*S*

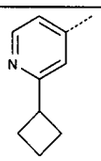
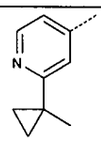
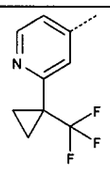
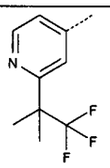
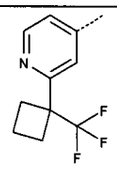
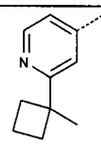
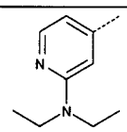
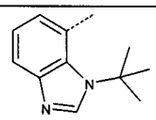
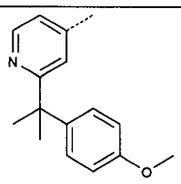
El Cuadro 4 se refiere a compuestos de la Fórmula (I')

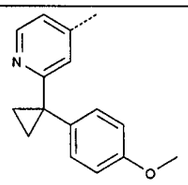
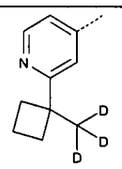
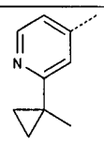
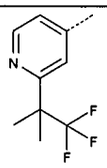
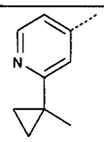


(I')

Cuadro 4

Ejemplo	R^1	R^2	m	R^3	n
115		α-2-metilo	1	H	1

Ejemplo	R^1	R^2	m	R^3	n
116		α-2-metilo	1	H	1
117		α-2-metilo	1	H	1
118		α-2-metilo	1	H	1
119		α-2-metilo	1	H	1
120		α-2-metilo	1	H	1
121		α-2-metilo	1	H	1
122		α-2-metilo	1	H	1
123		α-2-metilo	1	H	1
124		α-2-metilo	1	H	1

Ejemplo	R^1	R^2	m	R^3	n
125		α-2-metilo	1	H	1
126		α-2-metilo	1	H	1
127		α-2-metilo	1	CD_3	1
128		α-2-metilo	1	CD_3	1
129		α-2-metilo	1	Cl	1

Las temperaturas se miden en grados Celsius. Amenos que se indique de otra manera, las reacciones se llevan a cabo a temperatura ambiente. Se emplearon los métodos de CLAR/EM y EM en la preparación de los Intermediarios y de los Ejemplos:

Método A (CLAR/EM analítica) Instrumento: Hewlett Packard Agilent serie 1100, columna: XBridge™ C18 2.5 µm 3.0 x 30 mm, temperatura: 50°C, sistema eluyente de 2 canales: Canal A 5% de acetonitrilo en agua, Canal B acetonitrilo conteniendo 0.2% de

ácido fórmico

Tiempo (minutos)	% Canal B	Flujo (ml/min.)
0	1	0.6
0.5	1	0.6
2.5	30	0.6
3.5	95	0.7
4.0	95	0.7
4.5	95	0.8

detección: Agilent 1100 DAD 210-350 nm y Waters Micromass ZQ 2000 IEA^+ e IEA^-.

Método B (CLAR/EM preparativa) Instrumento: Sistema de CLAR preparativa Gilson, columna: Sunfire™ Prep C18 OBD™ 5 µm, 30 x 100 mm, temperatura: 25°C, eluyente: gradiente de 5 a 100% de acetonitrilo en 0.05% de ácido trifluoroacético acuoso, en un periodo de 20 minutos, velocidad de flujo: 30 ml/minuto, detección: UV 254 nm.

Método C (CLAR/EM analítica) Instrumento: Hewlett Packard Agilent serie 1100, columna: XBridge™ C18 2.5 µm, 3.0 x 30 mm, temperatura: 50°C, eluyente: sistema de 2 canales: Canal A 5% de acetonitrilo en agua, Canal B acetonitrilo conteniendo 0.2% de ácido fórmico

Tiempo (min.)	% canal B	Flujo (ml/min.)
0	1	0.6
3.5	95	0.7
4.0	95	0.7
4.5	95	0.8

detección: Agilent 1100 DAD 210-350 nm y Waters Micromass ZQ 2000 IEA^+ e IEA^-.

Método D (EM analítica) Instrumento: Micromass Platform II, eluyente: 15% de metanol en agua conteniendo 0.2% de una solución de hidróxido de amonio al 25%.

Método E (CLAR/EM analítica) Instrumento: Hewlett Packard Agilent serie 1100, columna: XBridge™ C18 2.5 µm, 3.0 x 30 mm, temperatura: 50°C, eluyente: sistema de 2 canales: Canal A 5% de acetonitrilo en agua, Canal B acetonitrilo conteniendo 1.0% de ácido fórmico

Tiempo (min.)	% Canal B	Flujo (ml/min.
0	5	1.4
3.7	95	1.6
4.4	95	2.4
4.45	95	2.4

detección: Agilent 1100 DAD 210-350 nm y Waters Micromass ZQ 2000 IEA^+ e IEA^-.

Método F (CLAR analítica) Instrumento: Sistema Shimadzu LC-10AD; detector espectrofluorométrico RF-10; Columna: Nucleosil OD-5-100 C18 (150 x 4.6 mm); detección a 215 nm, velocidad de flujo 2 ml/min. a temperatura ambiente; Gradiente lineal 2-100% de CH_3CN (0.1% de TFA) y H_2O (0.1% de TFA) en 4 min. + 2 min., 100% de CH_3CN (0.1% de TFA); de regreso a -100% de CH_3CN

(0.1% de TFA) en 3 minutos.

Condiciones de la CLAR Analítica:

Sistema 1

Gradiente lineal de 20-100% de disolvente A en 5 min. + 1.5 min. 100% disolvente A; detección a 215 nm, velocidad de flujo 1 ml/min. a 30°C. Columna: Nucleosil 100-3 C18 (70 x 4.0 mm). Disolvente A = CH_3CN + 0.1% de TFA; Disolvente B = H_2O + 0.1% de TFA.

Sistema 2

Gradiente lineal de 2-100% de CH_3CN (0.1% de TFA) y H_2O (0.1% de TFA) en 7 min. + 2 min., 100% de CH_3CN (0.1% de TFA); detección a 215 nm, velocidad de flujo 1 ml/min. a 30°C. Columna: Nucleosil 100-3 C18HD (125 x 4mm).

Intermediario A clorhidrato de 5-[4-metansulfonil-3-(2-propil-imidazol-1-il)-fenil]-4-metil-tiazol-2-il-amina

Se agregó cloruro de trimetilsililo (1 ml) a temperatura ambiente a una suspensión de *N*-{5-[4-metansulfonil-3-(2-propil-imidazol-1-il)-fenil]-4-metil-tiazol-2-il}-acetamida (0.1 g, preparada como se describe en la Publicación Internacional de Patente WO 03/072557) en etanol (5 ml) a temperatura ambiente. La mezcla se dejó en reposo a temperatura ambiente durante 3.5 horas y posteriormente se calentó a 65°C durante 18 horas. Después del enfriamiento, la mezcla se dejó en reposo a 4°C durante 4 horas y

el compuesto del título se aisló en forma de un sólido blancuzco, por filtración. CLAR/EM (Método A) TR 1.62 minutos, M+H 377.1.

Intermediario B amida del ácido (2*S*,4*R*)-4-hidroxi-pirrolidin-2-carboxílico

Una solución de (2*S*,4*R*)-4-hidroxi-pirrolidin-2-carboxílico benciléster del ácido (1 g) en amoniaco 880 (5 ml), se agitó durante 18 horas y posteriormente se evaporó y trituró con éter dietílico, para obtener el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco. ^{1}H-RMN (d_6-DMSO, 400 MHz) 9.15 (s, br, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.63 (s, 1H), 5.56 (s, 1H), 4.40 (s, 1H), 4.27-4.16 (m, 1H), 3.27 (d, J = 7 Hz, 1H), 3.02 (d, J = 7 Hz, 1H), 2.33-2.19 (m, 1H), 1.89-1.76 (m, 1H).

Intermediario C: amida del ácido (2*S*,4*S*)-4-hidroxi-pirrolidin-2-carboxílico

Una solución de clorhidrato de metiléster del ácido (2*S*,4*S*)-4-hidroxi-pirrolidin-2-carboxílico (1 g) en una solución de amoniaco 7M en metanol (10 ml), se agitó durante 18 horas, posteriormente se evaporó y se trituró con éter dietílico. El residuo se disolvió en un volumen mínimo de metanol caliente y se dejó en reposo a 4°C durante 4 horas. El compuesto del título se aisló por filtración, en forma de un sólido de color blanco.

Intermediario D: [5-(2-ter-butil-piridin-4-il)-4-metil-tiazol-2-il]-amida

del ácido imidazol-1-carboxílico

A una solución de la sal bromhidrato de 2-amino-4-metil-5-(2-ter-butil-4-piridil)-1,3-tiazol (2.62 g) en trietilamina (1.07 ml) y DMF (100 ml) a temperatura ambiente, se le agregó carbonildiimidazol (2.38 g) y la mezcla de reacción se calentó a 70°C durante 2.5 horas. Después de enfriar la mezcla de reacción, la filtración y un lavado con acetonitrilo produjeron el compuesto del título.

Intermediario D1: 2-amino-4-metil-5-(2-ter-butil-4-piridil)-1,3-tiazol

Se calentó *N*-[4-metil-5-(2-ter-butil-4-piridil)-1,3-tiazol-2-il] acetamida (90 mg) en etanol (4.5 ml) y ácido clorhídrico 6N (0.5 ml) en un horno de microondas personal para química Emrys Optimiser, a 100°C durante 90 minutos. Después de enfriar la mezcla de reacción, la filtración produjo el compuesto del título.

Intermediario D2: *N*-[4-metil-5-(2-ter-butil-4-piridil)-1,3-tiazol-2-il] acetamida

Una mezcla de 2-acetamido-4-metiltiazol (92 mg), 4-cloro-2-ter-butilpiridina (83 mg), acetato de paladio (10.4 mg), tetrafluoroborato de tri-ter-butilfosfonio (28.3 mg) y carbonato de cesio (319 mg) en DMF, bajo una atmósfera de argón, se calentó durante 3 horas a 150°C. La mezcla de reacción se enfrió, se filtró a través de celita, se evaporó y purificó por los métodos normales y posteriormente por cromatografía de fase reversa, para obtener el compuesto del título.

Intermediario D3: 4-cloro-2-ter-butilpiridina

Se calentaron oxicloruro de fósforo (21.8 ml) y 2-ter-butilpiridin-4-ona (2.36 g) a temperatura de reflujo en cloroformo (15 ml) durante 24 horas y después la mezcla se dejó en reposo a temperatura ambiente durante 48 horas antes de vaciarla en hielo (100 g). La extracción con CH_2Cl_2 (3 veces con 250 ml) fue seguida por un secado de las fases orgánicas sobre sulfato de magnesio. La evaporación de las fases orgánicas produjo el compuesto del título.

Intermediario D4: 2-ter-butilpiridin-4-ona

Se calentó 2-*ter*-butil-gamma-pirona, (3.02 g, preparada por el procedimiento de Koreeda y Akagi Tetrahedron Letters 1980, 21, 1197-1200.) durante 18 horas a 80°C en amoniaco al 35% en solución acuosa (50 ml). La mezcla de reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente, se sometió a extracción por partición en CH_2Cl_2, y la fase orgánica se lavó con agua. La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, seguido por una evaporación, obteniéndose el compuesto del título.

Intermediario E: amida del ácido (2*S*,4*R*)-4-fluoro-pirrolidin-2-carboxílico

Una solución 1.25M de HCl en etanol (2.3 ml), se agregó a una suspensión de ácido (2*S*,4*R*)-4-fluoro-pirrolidin-2-carboxílico (0.25 g) en etanol (2 ml) a temperatura ambiente y la mezcla se

calentó durante 62 horas a 55°C. La mezcla de reacción se evaporó y se añadió una solución de amoniaco 7M en metanol (5.6 ml). La mezcla de reacción se mantuvo en reposo a temperatura ambiente durante 36 horas y después se evaporó, el residuo se trituró con metanol (0.5 ml) y se filtró, para obtener el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco. ^{1}H-RMN (d_6-DMSO, 400 MHz) 7.68 (s, 1H), 7.37 (s, 1H), 5.30 (d, J = 50 Hz, 1H), 3.96 (t, J = 8 Hz, 1H), 3.40-3.12 (m, 2H), 2.48-2.31 (m, 1H), 2.02-1.81 (m, 1H).

Intermediario F: amida del ácido (2*S*,3*S*)-3-hidroxi-pirrolidin-2-carboxílico

Una solución 4M de HCl en 1,4-dioxano (3 ml), se agregó a una suspensión de ácido (2*S*,3*S*)-3-hidroxipirrolidin-2-carboxílico (1 g) en etanol (10 ml) a temperatura ambiente y la mezcla se calentó a temperatura de reflujo durante 21 horas. La mezcla de reacción se evaporó y se añadió una solución de amoniaco 7M en metanol (10.5 ml). La mezcla de reacción se mantuvo en reposo a temperatura ambiente durante 2 días y después se evaporó, el residuo se trituró con etanol (2 ml) y se filtró y se lavó con una mezcla fría de etanol/metanol 9:1 (2 ml), para obtener el compuesto del título en forma de un sólido rosa pálido. ^{1}H-RMN (d_6-DMSO, 400 MHz) 8.27 (s, 1H), 7.76 (s, 1H), 5.85 (d, J = 4 Hz, 1H), 4.38-4.32 (m, 1H), 3.97 (d, J = 2 Hz, 1H), 3.36-3.15 (m, 3H), 1.90-1.80 (m, 2H).

Intermediario G: amida del ácido (2*S*,3*S*)-3-metil-pirrolidin-2-carboxílico

Una solución 4M de HCl en 1,4-dioxano (1.5 ml), se agregó a una suspensión de ácido (2*S*,3*S*)-3-metilpirrolidin-2-carboxílico (0.5 g) en etanol (5 ml) a temperatura ambiente y la mezcla se calentó a temperatura de reflujo durante 20 horas. La mezcla de reacción se evaporó y se añadió una solución de amoniaco 7M en metanol (5.6 ml). La mezcla de reacción se mantuvo en reposo a temperatura ambiente durante 6 días y después se evaporó, el residuo se trituró con metanol (0.5 ml) y se filtró y lavó con metanol frío (2 ml), para obtener el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco. ^{1}H-RMN (d_6-DMSO, 400 MHz) 8.06 (s, 1H), 7.67 (s, 1H), 3.60 (d, J = 10 Hz, 1H), 3.25-3.14 (m, 2H), 2.24-2.15 (m, 1H), 2.09-1.98 (m, 1H), 1.57-1.45 (m, 1H), 1.13 (d, J = 8 Hz, 3H).

Intermediario H: amida del ácido (1*R*,2*S*,5*S*)-3-aza-biciclo[3.1.0]hexan-2-carboxílico

Se agregó por goteo cloruro de tionilo (0.70 ml) en un periodo de 1 minuto a una suspensión de ácido (1*R*,2*S*,5*S*)-3-aza-biciclo[3.1.0]hexan-2-carboxílico (0.7 g) en etanol (7 ml) a 60°C. Después de la reacción inicial vigorosa, el calentamiento se continuó a 60°C durante otros 50 minutos y la mezcla de reacción fría, posteriormente, se sometió a extracción por partición en CH_2Cl_2 y amoniaco acuoso, se sometió a extracción dos veces con CH_2Cl_2, las fases orgánicas se combinaron y el combinado se secó

sobre Na_2SO_4 y se evaporó. El aceite aislado se recogió con una solución de amoniaco 7M en metanol (8 ml) y se mantuvo en reposo a temperatura ambiente durante 18 horas. La evaporación y cristalización a partir de $CHCl_3$/metanol, produjo el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco. ^{1}H-RMN (d_6-DMSO, 400 MHz) 7.36 (s, 1H), 6.96 (s, 1H), 3.44 (d, J = 4 Hz, 1H), 2.88 (d, J = 10 Hz, 1H), 2.75 (dd, J = 4 y 10 Hz, 1H), 1.58-1.51 (m, 1H), 1.36-1.28 (m, 1H), 0.33-0.20 (m, 2H).

Intermediario I: amida del ácido (*S*)-2-metil-pirrolidin-2-carboxílico

Una solución de butiléster del ácido (*S*)-2-metil-pirrolidin-2-carboxílico (2.3 g) en una solución de amoniaco 7M en metanol (22.2 ml), se calentó en una bomba a 70°C durante 10 días. La evaporación de la mezcla de reacción y la trituración con hexanos (20 ml), produjo el compuesto del título en forma de un sólido blancuzco. ^{1}H-RMN (d_6-DMSO, 400 MHz) 7.40 (s, 1H), 6.89 (s, 1H), 2.95-2.84 (m, 1H), 2.72-2.60 (m, 1H), 2.06-1.95 (m, 1H), 1.66-1.44 (m, 2H), 1.42-1.30 (m, 1H), 1.22 (s, 3H).

Intermediario I1: butiléster del ácido (*S*)-2-metil-pirrolidin-2-carboxílico

Se agregó HCl concentrado (2 ml) a una suspensión de ácido (*S*)-2-metil-pirrolidin-2-carboxílico (2 g) en butan-1-ol (50 ml), lo cual se calentó a 60°C durante 18 horas y después a temperatura de reflujo durante 4 días. La mezcla de reacción se evaporó, se

sometió a extracción por partición en una solución acuosa saturada de $NaHCO_3$ y CH_2Cl_2, se extrajo 3X en CH_2Cl_2, se secó sobre Na_2SO_4 y se evaporó. El aceite aislado, posteriormente, se destiló en kugelrohr a 10 mbar, para obtener el compuesto del título en forma de un aceite incoloro transparente, proveniente de la fracción que destiló a una temperatura del horno de 100-120°C.

Intermediario J: *N*'-[5-((E)-3-dimetilamino-acriloil)-4-metil-tiazol-2-il]-*N*,*N*-dimetil-formamidina

Una mezcla de 5-acetil-2-amino-4-metiltiazol (12.5 g) y *N*,*N*-dimetilformamida-dimetilacetal (35.4 ml), se calentó durante 15 horas a 100°C. Después de enfriar hasta la temperatura ambiente, la mezcla de reacción se evaporó, se trituró con acetato de etilo, y se filtró, para obtener el compuesto del título en forma de un sólido de color anaranjado. EM (Método D) M+H 267.

Intermediario K: {5-[2-(2,6-diclorobencil)-pirimidin-4-il]-4-metil-tiazol-2-il}-amida del ácido imidazol-1-carboxílico

Se agregó carbonildiimidazol (0.63 g) a una solución de 5-[2-(2,6-diclorobencil)-pirimidin-4-il]-4-metil-tiazol-2-il-amina (0.68 g) en una mezcla de trietilamina (0.30 ml) y DMF (2 ml) y se calentó a 80°C durante 18 horas. La mezcla de reacción posteriormente se evaporó a temperatura ambiente, se suspendió en $CHCl_3$ y se mantuvo en reposo a 4°C durante 2 horas y posteriormente se filtró, para obtener el compuesto del título en forma de un sólido de

color amarillo.

Intermediario K1: 5-[2-(2,6-diclorobencil)-pirimidin-4-il]-4-metil-tiazol-2-il-amina

Una mezcla de *N*'-[5-((E)-3-dimetilamino-acriloil)-4-metil-tiazol-2-il]-*N*,*N*-dimetil-formamidina (1 g), 2,6-diclorofenilacetamidina (0.90 g) y 2-metoxietanol (3.8 ml), se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Se agregó NaOH (0.3 g) y la mezcla se agitó a 125°C durante 1 hora. Después de enfriar hasta la temperatura ambiente, se añadió agua y la mezcla se evaporó hasta sequedad y posteriormente se purificó por cromatografía de fase normal en gel de sílice, eluyendo con un gradiente de CH_2Cl_2 a EtOAc, para obtener el compuesto del título en forma de un sólido de color beige.

Intermediario L: [5-(2-ciclopropil-pirimidin-4-il)-4-metil-tiazol-2-il]-amida del ácido imidazol-1-carboxílico

El compuesto del título se preparó de manera análoga al Intermediario K, excepto que se utilizó ciclopropancarboxamidina en lugar de 2,6-diclorofenilacetamidina. El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color amarillo.

Intermediario M: {5-[2-(2-fluoro-fenil)-pirimidin-4-il]-4-metil-tiazol-2-il}-amida del ácido imidazol-1-carboxílico

El compuesto del título se preparó de manera análoga al

Intermediario K, excepto que se utilizó clorhidrato de 2-fluoro-benzamidina, en lugar de 2,6-diclorofenilacetamidina. El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color amarillo.

Intermediario N: [4-metil-5-(2-metil-pirimidin-4-il)-tiazol-2-il]-amida del ácido imidazol-1-carboxílico

Se agregó carbonildiimidazol (22 mg) a una solución de 4-metil-5-(2-metil-pirimidin-4-il)-tiazol-2-il-amina (24 mg) en DMF (1 ml) a temperatura ambiente. Después de dejar en reposo 18 horas a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluyó con CH_2Cl_2 (2 ml) y el compuesto del título se aisló por filtración en forma de un sólido amorfo de color marrón.

Intermediario N1: 4-metil-5-(2-metil-pirimidin-4-il)-tiazol-2-il-amina

Se agregó cloruro de trimetilsililo (0.3 ml) a temperatura ambiente a una suspensión de *N*-[4-metil-5-(2-metil-pirimidin-4-il)-tiazol-2-il]-acetamida (29 mg, preparada como se describe en la Publicación Internacional de Patente WO 04/096797) en etanol (2 ml) a temperatura ambiente. La mezcla se calentó a 50°C durante 18 horas, se agregó HCl concentrado (0.2 ml) y el calentamiento a 50°C se continuó durante otras 46 horas. Después de enfriarse, la mezcla se sometió a extracción por partición en una solución acuosa saturada de $NaHCO_3$ y CH_2Cl_2 conteniendo 10% de metanol, y se sometió a extracción otras 2X en CH_2Cl_2. La evaporación de

las fases orgánicas produjo el compuesto del título en forma de un sólido de color beige. ^{1}H-RMN (d_4-metanol, 400 MHz) 8.44 (d, J = 7 Hz, 1H), 7.33 (d, J = 7 Hz, 1H), 2.58 (s, 3H), 2.51 (s, 3H).

Intermediario O: *N*-(5-yodo-4-metil-tiazol-2-il)-acetamida

Se agrego *N*-yodosuccinimida (4.75 g) por porciones, a una solución de *N*-(4-metil-tiazol-2-il)-acetamida (3 g) en acetonitrilo (60 ml) a temperatura ambiente. Después de 5 minutos se formó un precipitado, el cual se recogió por filtración y se lavó con acetonitrilo frío, para obtener el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco.

Intermediario P: [5-(6-imidazol-1-il-piridin-2-il)-4-metil-tiazol-2-il]-amida del ácido imidazol-1-carboxílico

Se agregaron carbonildiimidazol (17 mg) a una solución de 5-(6-imidazol-1-il-piridin-2-il)-4-metil-tiazol-2-il-amina (24 mg) en DMF (1 ml) a temperatura ambiente. Después de dejar en reposo 18 horas a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se evaporó, se agregó CH_2Cl_2 (2 ml), y el compuesto del título se aisló por filtración en forma de un sólido blancuzco.

Intermediario P1: 5-(6-imidazol-1-il-piridin-2-il)-4-metil-tiazol-2-il-amina

Se agregó HCl concentrado (0.3 ml) a una suspensión de *N*-[5-(6-imidazol-1-il-piridin-2-il)-4-metil-tiazol-2-il]-acetamida (30

mg) en etanol (2 ml) a temperatura ambiente. La mezcla se calentó a temperatura de reflujo durante 7 horas. Después de enfriarse, la mezcla se sometió a extracción por partición en una solución acuosa saturada de $NaHCO_3$ y CH_2Cl_2 conteniendo 10% de metanol, y se sometió a extracción otras 4X con CH_2Cl_2 conteniendo 10% de metanol. La evaporación de las fases orgánicas produjo el compuesto del título en forma de un sólido de color beige. ^{1}H-RMN (d_4-metanol, 400 MHz) 8.50 (s, 1H), 7.94-7.86 (m, 2H), 7.45-7.37 (m, 2H), 7.16 (s, 1H), 2.51 (s, 3H).

Intermediario P2: *N*-[5-(6-imidazol-1-il-piridin-2-il)-4-metil-tiazol-2-il]-acetamida

Una mezcla de *N*-(5-yodo-4-metil-tiazol-2-il)-acetamida (312 mg), pinacoléster del ácido 6-(imidazol-1-il)-piridin-2-borónico (600 mg), 1,1'-bis(difenilfosfino)ferrocen-dicloropaladio(II) (45 mg) y carbonato de sodio (594 mg) en DME (3.1 ml) y agua (3.1 ml), se calentó en un horno de microondas personal para química Emrys Optimiser, a 85°C durante 45 minutos. Se agrego agua (5 ml) y la mezcla de reacción se sometió a extracción con 3X de metanol al 10% en CH_2Cl_2, las fases orgánicas se combinaron, y el combinado se evaporó y purificó por cromatografía de fase reversa (Método B) colectando la fracción que eluyó en un tiempo de retención de 12.8 minutos. La evaporación parcial de las fracciones, la neutralización con $NaHCO_3$, extracción con metanol al 10% en CH_2Cl_2 (5X) y la evaporación, produjeron un sólido de color blanco. Una purificación

adicional de este material, por cromatografía de fase normal en gel de sílice, eluyendo con un gradiente de EtOAC a 10% de metanol en EtOAc, produjo el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco. CLAR/EM (Método C) TR 1.31 minutos, M+H 299.9 y M-H 298.0.

Intermediario Q: [5-(2-metoximetil-pirimidin-4-il)-4-metil-tiazol-2-il]-amida del ácido imidazol-1-carboxílico

El compuesto del título se preparó de manera análoga al Intermediario K, excepto que se utilizó clorhidrato de 2-metoxi-acetamidina en lugar de 2,6-diclorofenilacetamidina. El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color beige.

Intermediario R: [5-(2-isobutil-pirimidin-4-il)-4-metil-tiazol-2-il]-amida del ácido imidazol-1-carboxílico

El compuesto del título se preparó de manera análoga al Intermediario K, excepto que se utilizó 3-metilbutiamidina en lugar de 2,6-diclorofenilacetamidina. El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color beige.

Intermediario S: [5-(2-bencil-pirimidin-4-il)-4-metil-tiazol-2-il]-amida del ácido imidazol-1-carboxílico

El compuesto del título se preparó de manera análoga al Intermediario K, excepto que se utilizó acetato de 2-fenilacetamidina en lugar de 2,6-diclorofenilacetamidina. El

compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color amarillo.

Intermediario T: [5-(2-etil-pirimidin-4-il)-4-metil-tiazol-2-il]-amida del ácido imidazol-1-carboxílico

El compuesto del título se preparó de manera análoga al Intermediario K, excepto que se utilizó propionamidina en lugar de 2,6-diclorofenilacetamidina. El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color amarillo.

Intermediario U:7[5-(2-triflourometil-pirimidin-4-il)-4-metil-tiazol-2-il]-amida del ácido imidazol-1-carboxílico

El compuesto del título se preparó de manera análoga al Intermediario K, excepto que se utilizó triflouroacetamidina en lugar de 2,6-diclorofenilacetamidina. El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color amarillo.

Intermediario V: [5-(3-ter-butil-fenil)-4-metil-tiazol-2-il]-amida del ácido imidazol-1-carboxílico

Se agregó carbonildiimidazol (11 mg) a una solución de 5-(3-ter-butil-fenil)-4-metil-tiazol-2-il-amina (20 mg) en CH_2Cl_2 (1 ml) a temperatura ambiente. Después de dejar en reposo 18 horas a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se filtró, se lavó con CH_2Cl_2 frío (2 ml), para obtener el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco.

Intermediario V1: 5-(3-ter-butil-fenil)-4-metil-tiazol-2-il-amina

Se agregó cloruro de trimetilsililo (0.3 ml) a temperatura ambiente a una suspensión de N-[4-metil-5-(2-metil-pirimidin-4-il)-tiazol-2-il]-acetamida (19 mg) en etanol (2 ml) a temperatura ambiente. La mezcla se calentó a 50°C durante 18 horas, se agregó HCl concentrado (0.1 ml) y el calentamiento a 50°C se continuó durante otras 48 horas. Después de enfriarse, la mezcla se sometió a extracción por partición en una solución acuosa saturada de $NaHCO_3$ y CH_2Cl_2 y se sometió a extracción otras 4X con CH_2Cl_2. La evaporación de las fases orgánicas produjo el compuesto del título en forma de un cristal de color café claro transparente. ^{1}H-RMN (d_4-metanol, 400 MHz) 7.37-7.24 (m, 3H), 7.26-7.22 (m, 1H), 2.21 (s, 3H), 1.34 (s, 9H).

Intermediario W: {4-metil-5-[2-(1,1,2-trimetil-propil)-pirimidin-4-il]-tiazol-2-il}-amida del ácido imidazol-1-carboxílico

El compuesto del título se preparó de manera análoga al Intermediario K, excepto que se utilizó 2,2,3-trimetilbutiramidina en lugar de 2,6-diclorofenilacetamidina. El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color blanco.

Intermediario X: {5-[2-(4-metoxi-fenoximetil)-pirimidin-4-il]-4-metil-tiazol-2-il}-amida del ácido imidazol-1-carboxílico

El compuesto del título se preparó de manera análoga al Intermediario K, excepto que se utilizó 2-(4-metoxifenoxi)-

acetamidina en lugar de 2,6-diclorofenilacetamidina. El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color beige.

Intermediario Y: (5-{2-[2-(4-metoxi-fenil)-1,1-dimetil-etil]-pirimidin-4-il}-4-metil-tiazol-2-il)-amida del ácido imidazol-1-carboxílico

El compuesto del título se preparó de manera análoga al Intermediario K, excepto que se utilizó 3-(4-metoxifenil)-2,2-dimetilpropionamidina en lugar de 2,6-diclorofenilacetamidina. El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color blanco.

Intermediario Z: amida del ácido (2*S*,4*R*)-4-hidroxi-2 -metil-pirrolidin-2-carboxílico

Una solución de 1-ter-butiléster del ácido (2S,4R)-4-hidroxi-2-metil-pirrolidin-1,2-dicarboxílico 2-metiléster (400 mg) en cloruro de hidrógeno 1.25 M en etanol (2 ml), se dejó en reposo durante 18 horas a temperatura ambiente. La mezcla posteriormente se evaporó y el residuo se recogió con metanol (5 ml) y se agregó una solución de amoniaco 7M en metanol (5 ml), y la mezcla se calentó durante 10 días a 65°C en un recipiente sellado. Después de la evaporación, el material aislado se utilizó directamente en las siguientes reacciones.

Intermediario AA: amida del ácido (2*S*,4*S*)-4-fluoro-pirrolidin-2-carboxílico

Una mezcla de ter-butiléster del ácido (2S,4S)-2-carbamoil-4-fluoro-pirrolidin-1-carboxílico (1.0 g), ácido clorhídrico concentrado (0.6 ml) y 1-butanol (10 ml), se calentó durante 48 horas a 50°C. La mezcla de reacción se evaporó y se sometió a extracción por partición en diclorometano y una solución acuosa de bicarbonato de sodio, las fases de diclorometano se secaron sobre sulfato de sodio y se evaporaron. Se añadió una solución de amoniaco 7M en metanol (10 ml) al residuo, y la mezcla se dejó en reposo durante 60 horas a temperatura ambiente en un recipiente sellado. La evaporación y trituración con etanol, produjo el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco.

Intermediario AB: {5-[2-(4-etil-tetrahidro-piran-4-il)-pirimidin-4-il]-4-metil-tiazol-2-il}-amida del ácido imidazol-1-carboxílico

El compuesto del título se preparó de manera análoga al Intermediario K, excepto que se utilizó 4-etiltetrahidro-piran-4-carboxamidina en lugar de 2,6-diclorofenilacetamidina.

Intermediario AC: {4-metil-5-[2-(1-fenil-ciclopentil)-pirimidin-4-il]-tiazol-2-il}-amida del ácido imidazol-1-carboxílico

El compuesto del título se preparó de manera análoga al Intermediario K, excepto que se utilizó 1-fenil-ciclopentanocarboxamidina en lugar de 2,6-diclorofenilacetamidina.

El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color beige.

Intermediario AD: {5-[2-(1,1-dimetil-2-p-tolil-etil)-pirimidin-4-il]-4-metil-tiazol-2-il}-amida del ácido imidazol-1-carboxílico

El compuesto del título se preparó de manera análoga al Intermediario K, excepto que se utilizó 2,2-dimetil-3-p-tolil-propionamidina en lugar de 2,6-diclorofenilacetamidina. El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color blanco.

Intermediario AE: amida del ácido (2S,4R)-4-dimetilamino-pirrolidin-2-carboxílico

Una solución de metiléster del ácido (2S,4R)-4-dimetilamino-pirrolidin-2-carboxílico (225 mg) y amoniaco 7M en metanol (7 ml), se dejó en reposo durante 18 horas a temperatura ambiente en un recipiente sellado. La evaporación y trituración con éter dietílico, produjo el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco.

Intermediario AE1: Metiléster del ácido (2S,4R)-4-dimetilamino-pirrolidin-2-carboxílico

Una mezcla de 1-benciléster del ácido (2S,4R)-4-dimetilamino-pirrolidin-1,2-dicarboxílico 2-metiléster (420 mg), paladio sobre carbón al 10% (80 mg) y metanol (10 ml) se agitó

durante 16 horas bajo una atmósfera de hidrógeno. La filtración y evaporación, produjeron el compuesto del título el cual se utilizó sin mayor purificación en los siguientes pasos.

Intermediario AE2: 1-benciléster del ácido (2S,4R)-4-dimetilamino-pirrolidin-1,2-dicarboxílico 2-metiléster

Se agregó cianoborohidruro de sodio (200 mg), a una mezcla de 1-benciléster del ácido (2S,4R)-4-amino-pirrolidin-1,2-dicarboxílico 2-metiléster (400 mg), formalina (0.68 ml), ácido acético (0.72 ml), trietilamina (0.2 ml) y metanol (2 ml) y la mezcla se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente. Posteriormente, la mezcla de reacción se sometió a extracción en diclorometano y una solución acuosa de bicarbonato de sodio, las fases de diclorometano se evaporaron y purificaron por cromatografía de fase normal, eluyendo con un gradiente de acetato de etilo al 20% de etanol en acetato de etilo, para obtener el compuesto activo por UV predominante. El material sometido a cromatografía se recogió con ácido clorhídrico 1M, se lavó 2X con éter dietílico, la fase acuosa se alcalinizó con bicarbonato de sodio, se sometió a extracción 3X con éter dietílico, se secó sobre sulfato de sodio y se evaporó, para obtener el compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo pálido.

Intermediario AF: [5-(2-dietilamino-pirimidin-4-il)-4-metil-tiazol-2-il]-amida del ácido imidazol-1-carboxílico

Se agregó carbonildiimidazol (437 mg) a una solución de [4-

(2-amino-4-metil-tiazol-5-il)-pirimidin-2-il]-dietilamina (355 mg) y trietilamina (207 µl) en DMF (1.4 ml) a temperatura ambiente y posteriormente se calentó durante 18 horas a 80°C. La mezcla de reacción se evaporó y se trituró con cloroformo. El compuesto del título se aisló por filtración.

Intermediario AF1: [4-(2-amino-4-metil-tiazol-5-il)-pirimidin-2-il]-dietil-amina

Se agregó hidróxido de sodio en polvo (150 mg) a una solución de N'-[5-(3-dimetilamino-acriloil)-4-metil-tiazol-2-il]-N,N-dimetil-formamidina (0.5 g, preparada de la manera descrita por S. Wang et al J. Med. Chem. 2004, 47, 1662-1675.) y 1,1-dietilguanidina (259 mg) en 2-metoxietanol (1.9 ml), y la mezcla se calentó a 125°C durante 1 hora con agitación. La mezcla de reacción se concentró al vacío y purificó por cromatografía de fase normal, eluyendo con DCM/EtOAc, para obtener el compuesto del título. IEA-EM: M+H 264 y M-H 262.

Intermediario AG: amida del ácido (2S,4S)-4-dimetilamino-pirrolidin-2- carboxílico

Una solución de butiléster del ácido (2S,4S)-4-dimetilamino-pirrolidin-2-carboxílico (326 mg) y amoniaco 7M en metanol (8 ml), se dejó en reposo durante 18 horas a temperatura ambiente en un recipiente sellado. La filtración, evaporación y trituración con éter dietílico / metanol, produjo el compuesto del título en forma de un

sólido de color beige.

Intermediario AG1: butiléster del ácido (2S,4S)-4-dimetilamino-pirrolidin-2-carboxílico

Se agregó ácido clorhídrico concentrado (0.3 ml), a una mezcla de diclorhidrato de metiléster del ácido (2S,4S)-4-dimetilamino-pirrolidin-2-carboxílico (400 mg) y 1-butanol (4 ml) y se calentó durante 18 horas a 115°C. Después de enfriarse, la mezcla de reacción se evaporó y posteriormente se sometió a extracción por partición en diclorometano y una solución acuosa de bicarbonato de sodio y las fases de diclorometano se secaron y evaporaron, para obtener el compuesto del título en forma de un aceite de color marrón, el cual se utilizó sin mayor purificación.

Intermediario AH: {5-[2-isopropil-pirimidin-4-il]-4-metil-tiazol-2-il}-amida del ácido imidazol-1-carboxílico

El compuesto del título se preparó de manera análoga al Intermediario K, excepto que se utilizó 2-metilpropionamidina en lugar de 2,6-diclorofenilacetamidina. El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color beige.

Intermediario AI: {4-metil-5-[2-metilsulfanil-pirimidin-4-il]-tiazol-2-il}-amida del ácido imidazol-1-carboxílico

Se agregó carbonildiimidazol (1.77 g) a una solución de 4-metil-5-(2-metilosulfanil-pirimidin-4-il)-tiazol-2-il-amina (1.3 g) en

trietilamina (0.84 ml) y DMF (5.5 ml) a temperatura ambiente y se agitó durante 2 horas a 80°C. Después del enfriamiento, el compuesto del título se aisló por filtración.

Intermediario AI1: 4-metil-5-(2-metilsulfanil-pirimidin-4-il)-tiazol-2-il-amina

Se agregó hidróxido de sodio en polvo (1.09 g) a una solución de N'-[5-(3-dimetilamino-acriloil)-4-metil-tiazol-2-il]-N,N-dimetil-formamidina (2.0 g, preparada de la manera descrita por S. Wang et al J. Med. Chem. 2004, 47, 1662-1675.) y tiourea (0.57 g) en etanol (25 ml) y la mezcla se calentó a temperatura de reflujo durante 3 horas con agitación. La mezcla de reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente y se agregó agua y posteriormente yoduro de metilo (0.47 ml). Después de 1 hora a temperatura ambiente el etanol fue removido por evaporación y se agregó agua, y el pH se ajustó a 7 con ácido clorhídrico acuoso 2N. Después, el compuesto del título se obtuvo por filtración. IEA-EM: M+H 239 y M-H 237.

Intermediario AJ: 1-{[5-(2-metansulfinil-pirimidin-4-il)-4-metil-tiazol-2-il]-amida} 2-amida del ácido (S)-2-metil-pirrolidin-1,2-dicarboxílico

Se agregó ácido meta-cloroperoxibenzoico (0.78 g) a una solución de 1-{[4-metil-5-(2-metilsulfanil-pirimidin-4-il)-tiazol-2-il]-amida} 2-amida del ácido (S)-2-metil-pirrolidin-1,2-dicarboxílico

(1.7 g) en diclorometano (10 ml) a 0°C. Después de 10 minutos, la mezcla de reacción se evaporó y purificó por cromatografía de fase normal, eluyendo con un gradiente de diclorometano/metanol, para obtener el compuesto del título en forma de un sólido de color anaranjado. IEA-EM: M+H 409 y M-H 407.

Intermediario AK: [5-(2-ciclobutil-pirimidin-4-il)-4-metil-tiazol-2-il]-amida del ácido imidazol-1-carboxílico

El compuesto del título se preparó de manera análoga al Intermediario K, excepto que se utilizó ciclobutancarboxamidina en lugar de 2,6-diclorofenilacetamidina. El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color beige.

Intermediario AL: amida del ácido (1S,5R)-2-aza-biciclo[3.1.0]hexan-1-carboxílico

Una mezcla de etiléster del ácido (1S,5R)-2-aza-biciclo[3.1.0]hexan-1-carboxílico (2.5 g, preparada por el procedimiento de Hercouet Tetrahedron Assymmetry 1996, 7, 1267-1268.) y amoniaco 7M en metanol (20 ml) se calentaron en un recipiente sellado a 80°C durante 5 días. La mezcla de reacción fría se evaporó y se trituró con hexanos / diclorometano, para obtener el compuesto del título en forma de un sólido de color beige.

Intermediario AM: {4-metil-5-[2-(1-metil-ciclopropil)-pirimidin-4-il]-tiazol-2-il}-amida del ácido imidazol-1-carboxílico

Se agregó carbonildiimidazol (4.56 g) a una solución de 4-metil-5-[2-(1-metil-ciclopropil)-pirimidin-4-il]-tiazol-2-il-amina (10.5 g) y trietilamina (4.28 ml) en DMF (26 ml) a temperatura ambiente y posteriormente se calentó durante 2 horas a 80°C. Después del enfriamiento, el compuesto del título se aisló por filtración.

Intermediario AM1: 4-metil-5-[2-(1-metil-ciclopropil)-pirimidin-4-il]-tiazol-2-il-amina

Se agregó hidróxido de sodio en polvo (5.86 g) a una solución de N'-[5-(3-dimetilamino-acriloil)-4-metil-tiazol-2-il]-N,N-dimetil-formamidina (13 g, preparada de la manera descrita por S. Wang et al J. Med. Chem. 2004, 47, 1662-1675.) y clorhidrato de 1-metil-ciclopropancarboxamidina (7.2 g, preparada de la manera descrita en la Patente Europea EP0227415) en 2-metoxietanol (98 ml), y la mezcla se calentó a 125°C durante 1 hora, con agitación. La mezcla de reacción se enfrió, se agregó agua, y el compuesto del título se aisló por filtración. IEA-EM: M+H 247 y M-H 245.

Intermediario AN: amida del ácido (R)-2-bencil-pirrolidin-2-carboxílico

Una mezcla de (3R,7aR)-7a-bencil-3-triclorometil-tetrahidro-pirrolo[1,2-c]oxazol-1-ona (1.40 g, preparada de la manera descrita por Wang y Germanas Synlett 1999, 33-36.) y amoniaco 7M en

metanol (15 ml) se calentó a 50°C durante 3 días en un recipiente sellado. La mezcla de reacción fría posteriormente se evaporó y se trituró con cloroformo, para obtener el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco.

Intermediario AO: amida del ácido (R)-2-dimetilaminometil-pirrolidin-2-carboxílico

Una mezcla de (3R,7aR)-7a-dimetilaminometil-3-triclorometil-tetrahidro-pirrolo[1,2-c]oxazol-1-ona (0.26 g) y amoniaco 7M en metanol (4 ml) se calentó a 50°C durante 3 días en un recipiente sellado. La mezcla de reacción fría posteriormente se evaporó, para obtener el compuesto del título en forma de un aceite de color marrón, el cual se utilizó sin mayor purificación.

Intermediario AO1: (3R,7aR)-7a-dimetilaminometil-3-triclorometil-tetrahidro-pirrolo[1,2-c]oxazol-1-ona

Una solución 1M de diisopropilamida de litio en una mezcla de hexanos/THF 3:5 (8.25 ml), se agregó por goteo a (3R,7aS)-3-triclorometil-tetrahidro-pirrolo[1,2-c]oxazol-1-ona (1.51 g, preparada de la manera descrita por Wang y Germanas Synlett 1999, 33-36.) en THF (5 ml) a -78°C. Después de agitar 30 minutos a -78°C se añadió una sal de Eschenmoser (2.78 g). Después, la mezcla de reacción se dejó calentar a -40°C con agitación vigorosa durante 1 hora, y se mantuvo durante 2 horas a -40°C. Posteriormente se añadió agua, y la fase acuosa se

sometió a extracción con diclorometano, las fases orgánicas se combinaron y el combinado se secó sobre sulfato de sodio y se evaporó. El residuo, posteriormente, se purificó por cromatografía de fase normal, eluyendo con un gradiente de diclorometano a acetato de etilo al 20% en diclorometano, para obtener el compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo pálido.

Intermediario AP: {4-metil-5-[2-(1,1-dimetil-propil)-pirimidin-4-il]-tiazol-2-il}-amida del ácido imidazol-1-carboxílico

El compuesto del título se preparó de manera análoga al Intermediario AM, excepto que se utilizó 2,2-dimetil-butiramidina en lugar de 1-metil-ciclopropancarboxamidina. El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color blanco.

Intermediario AQ: amida del ácido (2S,4R)-4-ciano-pirrolidin-2-carboxílico

Una mezcla de metiléster del ácido (2S,4R)-4-ciano-pirrolidin-2-carboxílico (22 mg) y amoniaco 7M en metanol (0.24 ml), se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción posteriormente se evaporó, para obtener el compuesto del título, el cual se utilizó sin mayor purificación. EM (Método D) M+H 140.

Intermediario AR: [5-(2-ciclopropilmetil-pirimidin-4-il)-4-metil-tiazol-2-il]-amida del ácido imidazol-1-carboxílico

El compuesto del título se preparó de manera análoga al

procedimiento descrito para el Intermediario AM, pero utilizando 5-(2-ciclopropilmetil-pirimidin-4-il)-4-metil-tiazol-2-il-amina, en lugar de 4-metil-5-[2-(1-metil-ciclopropil)-pirimidin-4-il]-tiazol-2-il-amina y la mezcla de reacción se agitó durante 15 h. p.f. 240-243°C, IEA-EM $[M+H]^+$ 305.1, CCF: R_f = 0.35 (DCM/EtOH 95:5).

Intermediario AR1: 5-(2-ciclopropilmetil-pirimidin-4-il)-4-metil-tiazol-2-il-amina

El compuesto del título se preparó de manera análoga al procedimiento descrito para el Intermediario AM1, pero utilizando clorhidrato de 2-ciclopropil-acetamidina, en lugar de clorhidrato de 1-metil-ciclopropancarboxamidina. p.f. 198-200°C, IEA-EM $[M+H]^+$ 247.1, CCF: R_f = 0.25 (DCM/EtOH 95:5).

Intermediario AS: [5-(2-d_9-ter-butil-pirimidin-4-il)-4-metil-tiazol-2-il]-amida del ácido imidazol-1-carboxílico

Se agregó carbonildiimidazol (0.77 g), a una solución en agitación de 5-(2-d_9-ter-butil-pirimidin-4-il)-4-metil-tiazol-2-il-amina (1.11 g) en DMF (4.3 ml) a temperatura ambiente. Posteriormente, la mezcla de reacción se dejó en reposo durante 18 horas a 25°C, después de lo cual el compuesto del título se aisló por filtración.

Intermediario AS1: 5-(2-d_9-ter-butil-pirimidin-4-il)-4-metil-tiazol-2-il-amina

Se agregó hidróxido de sodio en polvo (3.71 g) a una solución

de N'-[5-(3-dimetilamino-acriloil)-4-metil-tiazol-2-il]-N,N-dimetil-formamidina (5.51 g) y clorhidrato de d_9-2,2-dimetil-propionamidina (4.50 g) en 2-metoxietanol (41 ml), y la mezcla se calentó a 125°C durante 1 hora, con agitación. La mezcla de reacción se enfrió, se agregó agua, y el producto crudo se aisló por filtración. El producto crudo se purificó por CLAR preparativa y las fracciones que contenían el compuesto del título se sometieron a extracción por partición en diclorometano y una solución acuosa de bicarbonato de sodio. El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color amarillo después de evaporar las fases de diclorometano secas. CLAR/EM (Método C): tiempo de retención 1.12 minutos, M+H 258.4.

Intermediario AS2: clorhidrato de d_9-2,2-dimetil-propionamidina

Una solución 2M de trimetilaluminio en tolueno (61 ml), se agregó por goteo a una suspensión de cloruro de amonio (6.53 g) en tolueno (46 ml), enfriada en un baño de hielo. La mezcla de reacción se agitó durante 4 horas a temperatura ambiente y se agregó butiléster del ácido d_9-2,2-dimetil-propiónico (6.3 g). Después de calentar a 80°C durante 4 días, la mezcla de reacción se enfrió a 0°C y se agregó, por goteo, metanol (200 ml). Después de agitar y someter a sonicación durante 1 hora a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se filtró a través de un filtro Hyflo, se lavó con metanol, y el filtrado se evaporó, para obtener el compuesto del título en forma de un sólido blancuzco.

Intermediario AS3: butiléster del ácido d_9-2,2-dimetil-propiónico

Se agregó cloruro de d_9-ter-butilo (5.0 g), por porciones a una suspensión de magnesio (1.50 g) en tetrahidrofurano (20 ml), se activó con una cantidad catalítica de yodo, en un periodo de 1 hora con calentamiento, según fuera necesario, para mantener un reflujo estable. La mezcla de reacción posteriormente se calentó durante otra hora para asegurar la formación completa de Grignard. La solución de Grignard anterior, entonces, se agregó por goteo a una solución de butiléster del ácido imidazol-1-carboxílico (7.5 g, preparada de la manera descrita por T. Werner y A.G.M. Barrett J. Org. Chem. 2006, 71, 4302-4304) en tetrahidrofurano (40 ml), enfriada en un baño de hielo. La mezcla de reacción se agitó durante 18 horas a temperatura ambiente, se agregó agua (200 ml), la mezcla se filtró a través de un filtro Hyflo, el filtrado se sometió a extracción con éter dietílico y las fases de éter dietílico se secaron sobre sulfato de sodio y se evaporaron para obtener el compuesto del título.

Intermediario AT: amida del ácido (R)-2-metoximetil-pirrolidin-2-carboxílico

Una mezcla de (3R,7aR)-7a-metoximetil-3-triclorometil-tetrahidro-pirrolo[1,2-c]oxazol-1-ona (0.6 g) y amoniaco 7M en metanol (6 ml) se dejó en reposo a temperatura ambiente durante 2 días en un recipiente sellado. La mezcla de reacción posteriormente se evaporó, para obtener el compuesto del título en

forma de un aceite de color amarillo pálido, el cual se utilizó sin mayor purificación.

Intermediario AT1: (3R,7aR)-7a-metoximetil-3-triclorometil-tetrahidro-pirrolo[1,2-c]oxazol-1-ona

Una solución 1M de diisopropilamida de litio en una mezcla de hexanos/THF 3:5 (8.25 ml), se agregó por goteo a (3R,7aS)-3-triclorometil-tetrahidro-pirrolo[1,2-c]oxazol-1-ona (1.51 g, preparada de la manera descrita por Wang y Germanas Synlett 1999, 33-36.) en THF (5 ml) a -78°C. Después de agitar 30 minutos a -78°C, se agregó cloruro de metoximetilo (1.14 ml). Después, la mezcla de reacción se dejó calentar a -30°C en un periodo de 3 horas y se agregó agua. La fase acuosa se sometió a extracción con diclorometano, las fases orgánicas se combinaron, y el combinado se evaporó y el residuo posteriormente se purificó por cromatografía de fase normal, eluyendo con diclorometano, para obtener el compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo pálido.

Intermediario AU: amida del ácido (S)-azetidin-2-carboxílico

Una mezcla de benciléster del ácido (S)-2-carbamoil-azetidin-1-carboxílico (1.8 g), paladio sobre carbón al 10% (0.2 g) y metanol (25 ml) se agitó bajo una atmósfera de hidrógeno a temperatura ambiente durante 5 horas. La filtración y evaporación, produjeron el compuesto del título, el cual se utilizó sin mayor purificación.

Intermediario AU1: bencilléster del ácido (S)-2-carbamoil-azetidin-1-carboxílico

Una mezcla de 1-bencilléster del ácido (S)-azetidin-1,2-dicarboxílico 2-metilléster (2.5 g) y amoniaco 7M en metanol (10 ml), se dejó en reposo a temperatura ambiente durante 18 horas en un recipiente sellado. La mezcla de reacción posteriormente se evaporó, para obtener el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco, el cual se utilizó sin mayor purificación. EM: M+H 235.1 y M-H 233.1.

Intermediario AV: amida del ácido (S)-2-difluorometil-pirrolidin-2-carboxílico

Una mezcla de (3R,7aS)-7a-difluorometil-3-triclorometil-tetrahidro-pirrolo[1,2-c]oxazol-1-ona (0.19 g) y amoniaco 7M en metanol (4 ml), se dejó en reposo a temperatura ambiente durante 3 días en un recipiente sellado. La mezcla de reacción posteriormente se filtró y se evaporó, para obtener el compuesto del título en forma de un aceite de color marrón, el cual se utilizó sin mayor purificación. EM (Método D) M+H 165.

Intermediario AV1: (3R,7aS)-7a-difluorometil-3-triclorometil-tetrahidro-pirrolo[1,2-c]oxazol-1-ona

Se agregó DAST (0.36 ml), por goteo, a una solución de (3R,7aR)-1-oxo-3-triclorometil-dihidro-pirrolo[1,2-c]oxazol-7a-carbaldehído (0.25 g, preparada de la manera descrita por Davis

et al J. Org. Chem. 1993, 58, 6843-6850) en diclorometano (1 ml) a 0°C. La mezcla de reacción se agitó durante 18 horas a temperatura ambiente, se sometieron a extracción por partición en una solución acuosa de bicarbonato de sodio y diclorometano y los extractos de diclorometano se evaporaron. El residuo posteriormente se purificó por cromatografía de fase normal, eluyendo con un gradiente de diclorometano a acetato de etilo al 20% en diclorometano, para obtener el compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo pálido.

Intermediario AW: amida del ácido (R)-tiazolidin-4-carboxílico

Se agregó cloroformiato de etilo (2.26 ml), por goteo, a una mezcla de ácido (S)-N-(*ter*-butoxicarbonil)-tiazolidin-4-carboxílico (5 g), trietilamina (3.14 ml) y THF (75 ml) enfriada a -15°C. Después de 15 minutos, se agregó una solución de hidróxido de amonio al 25% (7.5 ml), y la mezcla se agitó durante 2 horas a 0°C. Posteriormente, se agregó una solución acuosa saturada de cloruro de amonio, la mezcla se sometió a extracción con THF, las fases orgánicas se combinaron y el combinado se secó sobre sulfato de magnesio y se evaporó. El residuo se trituró con éter dietílico para remover un sólido de color blanco y la solución se evaporó. Se agregó ácido clorhídrico 4M en dioxano, a temperatura ambiente. Después de 1 hora, la mezcla se evaporó, para obtener el compuesto del título, el cual se utilizó sin mayor purificación.

Intermediario AX: (2-ter-butil-4'-metil-[4,5']bitiazol-2'-il)-amida del ácido imidazol-1-carboxílico

Se agregó carbonildiimidazol (337 mg) a una solución de 2-ter-butil-4'-metil-[4,5']bitiazol-2'-il-amina (480 mg) en trietilamina (0.66 ml) y CH_2Cl_2 (19 ml) a temperatura ambiente. Después de dejar en reposo durante 7 horas a temperatura ambiente la mezcla de reacción se filtró, para obtener el compuesto del título en forma de agujas de color blanco.

Intermediario AX1: 2-ter-butil-4'-metil-[4,5']bitiazol-2'-il-amina

Una mezcla de 1-(2-amino-4-metil-tiazol-5-il)-2-bromo-etanona (7.0 g, preparada como se describe en la Publicación Internacional de Patente WO 2006/125805), 2,2-dimetilpropanotioamida (2.25 g, preparada de la manera descrita por Boys y Downs in Synthetic Communications 2006, 36, 295-298.), trietilamina (7.2 ml) y etanol (173 ml) se calentó a temperatura de reflujo durante 3.5 horas. Al enfriarse hasta la temperatura ambiente, la mezcla de reacción se filtró, el filtrado se evaporó y después se sometió a extracción por partición en una solución acuosa de $NaHCO_3$ y CH_2Cl_2, extrayendo 3X con CH_2Cl_2. Las fases orgánicas se secaron y evaporaron y después se trituraron 4X con éter dietílico (50 ml), las fases de éter dietílico se combinaron, y el combinado se sometió a extracción con HCl 1M (100 ml). Posteriormente, la fase de HCl se lavó 3X éter dietílico, se alcalinizó con NaOH acuosa, y se sometió a extracción 4X con

éter dietílico y 2X con CH_2Cl_2. Las fases orgánicas se secaron sobre Na2SO_4 y se evaporaron, para obtener el compuesto del título en forma de un sólido de color rojo. CLAR/EM (Método B) TR 1.95 minutos, M+H 253.9.

Intermediario AY: (2,4''-dimetil-[4,2';4',5'']tertiazol-2''-il)-amida del ácido imidazol-1-carboxílico

El compuesto del título se preparó de la manera descrita para el Intermediario BO, utilizando 2-metil-1,3-tiazol-4-carboniltiamida, en lugar de 3-piridiltiourea. Compuesto del título: CLAR (Método F) TR 5.86 minutos; EM (Método D) M+H 389.0.

Intermediario AZ: [4'-metil-2-(2-metil-1H-imidazol-4-il)-[4,5'] bitiazol-2'-il]-amida del ácido imidazol-1-carboxílico

El compuesto del título se preparó de la manera descrita para el Intermediario BO, utilizando 2-metil-1H-imidazol-4-carboniltioamida, en lugar de 3-piridiltiourea. Compuesto del título: CLAR (Método F) TR 3.55 minutos; EM (Método D) M+H 372.1 y M-H 370.1.

Intermediario BA: (2-ciclopropilamino-4'-metil-[4,5']bitiazol-2'-il)-amida del ácido imidazol-1-carboxílico

El compuesto del título se preparó de la manera descrita para el Intermediario BO, utilizando ciclopropil-tiourea, en lugar de 3-piridiltiourea. Compuesto del título: CLAR: (Método F) TR 4.13

minutos; EM (Método D) M+H 347.1.

Intermediario BB: (2-dimetilamino-4'-metil-[4,5']bitiazol-2'-il)-amida del ácido imidazol-1-carboxílico

El compuesto del título se preparó de la manera descrita para el Intermediario BO, utilizando 1,1-dimetil-tiourea, en lugar de 3-piridiltiourea. Compuesto del título: CLAR (Método F) TR 4.20 minutos; la EM (Método D) de muestras preparadas en metanol, causan la detección del correspondiente uretano únicamente (NH-CO-OCH3): M+H 299.1.

Intermediario BC: [2-(3-aza-biciclo[3.2.2]non-3-il)-4'-metil-[4,5']bitiazol-2'-il]-amida del ácido imidazol-1-carboxílico

El compuesto del título se preparó de la manera descrita para el Intermediario BO, utilizando amida del ácido 3-aza-biciclo[3.2.2]nonan-3-carbotioico, en lugar de 3-piridiltiourea. Compuesto del título: CLAR (Método F) TR 5.43 minutos; la EM (Método D) de muestras preparadas en metanol, causan la detección del correspondiente uretano únicamente ($NH-CO-OCH_3$): M+H 379.1.

Intermediario BD: (2-etil-4'-metil-[4,5']bitiazolil-2'-il)-amida del ácido imidazol-1-carboxílico

El compuesto del título se preparó de la manera descrita para el Intermediario BO, utilizando N-(2-etil-4'-metil-[4,5']bitiazol-2'-il)-

acetamida, en lugar de *N*-[4'-metil-2-(piridin-3-il-amino)-[4,5']bitiazol-2'-il]-acetamida. Compuesto del título: CLAR (Método F) TR 5.05 minutos; la EM (Método D) de muestras preparadas en metanol, causan la detección del correspondiente uretano únicamente ($NH-CO-OCH_3$): M+H 283.8.

Intermediario BD1: N-(2-etil-4'-metil-[4,5']bitiazol-2'-il)-acetamida

Se disolvió N-[5-(2-bromo-acetil)-4-metil-tiazol-2-il]-acetamida (71.6 mg) (preparada por el procedimiento de la Publicación Internacional de Patente WO 2005/068444) en CH_3OH (5 ml) a t.a., seguido por la adición de tiopropionamida (21.4 mg) y fosfomolibdato de amonio x H_2O (37.5 mg). Después de concluir la reacción, se agregó agua (25 ml) y el precipitado se filtró para obtener el compuesto del título en forma de un polvo de color verde oscuro. Compuesto del título: CLAR (Método F) TR 4.86 minutos; EM (Método D) M+H 268.2 y M-H 266.2.

Intermediario BE: (4'-metil-2-piridin-3-il-[4,5']bitiazol-2'-il)-amida del ácido imidazol-1-carboxílico

El compuesto del título se preparó de la manera descrita para el Intermediario BO, utilizando tionicotinamida, en lugar de 3-piridiltiourea. Compuesto del título: CLAR (Método F) TR 4.13 minutos; la EM (Método D) de muestras preparadas en metanol, causan la detección del correspondiente uretano únicamente ($NH-CO-OCH_3$): M+H 382.8.

Intermediario BF: [4'-metil-2-(1-metil-ciclopropil)-[4,5']bitiazol-2'-il]-amida del ácido imidazol-1-carboxílico

El compuesto del título se preparó de la manera descrita para el Intermediario BD, utilizando amida del ácido 1-metil-ciclopropanocarbotioico, en lugar de tiopropionamida. Compuesto del título: CLAR (Método F) TR 5.80 minutos; la EM (Método D) de muestras preparadas en metanol, causan la detección del correspondiente uretano únicamente ($NH-CO-OCH_3$): M+H 309.8.

Intermediario BG: amida del ácido (2*S*,4*R*)- 4-dimetilamino-pirrolidin-2-carboxílico

Una solución de metiléster del ácido (2S,4R)-4-dimetilamino-pirrolidin-2-carboxílico (225 mg) y amoniaco 7M en metanol (7 ml), se dejó en reposo durante 18 horas a temperatura ambiente en un recipiente sellado. La evaporación y trituración con éter dietílico, produjo el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco.

Intermediario BG1: metiléster del ácido (2S,4R)-4-dimetilamino-pirrolidin-2-carboxílico

Una mezcla de 1-benciléster del ácido (2S,4R)-4-dimetilamino-pirrolidin-1,2-dicarboxílico 2-metiléster (420 mg), paladio sobre carbón al 10% (80 mg) y metanol (10 ml), se agitó durante 16 horas bajo una atmósfera de hidrógeno. La filtración y evaporación, produjeron el compuesto del título, el cual se utilizó

sin mayor purificación en los siguientes pasos.

Intermediario BG2: 1-benciléster 2-metiléster del ácido (2S,4R)-4-dimetilamino-pirrolidin-1,2-dicarboxílico

Se agregó cianoborohidruro de sodio (200 mg), a una mezcla de 1-benciléster 2-metiléster del ácido (2S,4R)-4-amino-pirrolidin-1,2-dicarboxílico (400 mg), formalina (0.68 ml), ácido acético (0.72 ml), trietilamina (0.2 ml) y metanol (2 ml), y la mezcla se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente. Posteriormente, la mezcla de reacción se sometió a extracción en diclorometano y una solución acuosa de bicarbonato de sodio, las fases de diclorometano se evaporaron y purificaron por cromatografía de fase normal, eluyendo con un gradiente de acetato de etilo a etanol al 20% en acetato de etilo, para obtener el compuesto activo por UV predominante. El material sometido a cromatografía se recogió con ácido clorhídrico 1M, se lavó 2X con éter dietílico, la fase acuosa se alcalinizó con bicarbonato de sodio, se sometió a extracción 3X con éter dietílico, se secó sobre sulfato de sodio y se evaporó, para obtener el compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo pálido.

Intermediario BH: amida del ácido (2*S*,4*S*)- 4-dimetilamino-pirrolidin-2-carboxílico

Una solución de butiléster del ácido (2S,4S)-4-dimetilamino-pirrolidin-2-carboxílico (326 mg) y amoniaco 7M en metanol (8 ml),

se dejó en reposo durante 18 horas a temperatura ambiente en un recipiente sellado. La filtración, evaporación y trituración con éter dietílico/metanol, produjo el compuesto del título en forma de un sólido de color beige.

Intermediario BH1: butiléster del ácido (2S,4S)-4-dimetilamino-pirrolidin-2-carboxílico

Se agregó ácido clorhídrico concentrado (0.3 ml), a una mezcla de metiléster diclorhidrato del ácido (2S,4S)-4-dimetilamino-pirrolidin-2-carboxílico (400 mg) y 1-butanol (4 ml), y se calentó durante 18 horas a 115°C. Después de enfriarse, la mezcla de reacción se evaporó y posteriormente se sometió a extracción por partición en diclorometano y una solución acuosa de bicarbonato de sodio, y las fases de diclorometano se secaron y evaporaron, para obtener el compuesto del título en forma de un aceite de color marrón, el cual se utilizó sin mayor purificación.

Intermediario BI: (2-ciclobutil-4'-metil-[4,5']bitiazol-2'-il)-amida del ácido imidazol-1-carboxílico

El compuesto del título se preparó de la manera descrita para el Intermediario BD, utilizando amida del ácido ciclobutanocarbotioico, en lugar de tiopropionamida. Compuesto del título: CLAR (Método F) TR 5.58 minutos; la EM (Método D) de muestras preparadas en metanol, causan la detección del correspondiente uretano únicamente ($NH-CO-OCH_3$): M+H 310.1 y

M-H 308.1.

Intermediario BJ: [4'-metil-2-(1-trifluorometil-ciclopropil)-[4,5']bitiazol-2'-il]-amida del ácido imidazol-1-carboxílico

El compuesto del título se preparó de la manera descrita para el Intermediario BD, utilizando amida del ácido 1-trifluorometil-ciclopropanocarbotioico, en lugar de tiopropionamida. Compuesto del título: CLAR (Método F) TR 3.533 minutos; la EM (Método D) de muestras preparadas en metanol, causan la detección del correspondiente uretano únicamente ($NH-CO-OCH_3$): M+H 364.0 y M-H 362.1.

Intermediario BK: amida del ácido (1S,5R)-2-aza-biciclo[3.1.0]hexan-1-carboxílico

Una mezcla de etiléster del ácido (1S,5R)-2-aza-biciclo[3.1.0]hexan-1-carboxílico (2.5 g, preparada por el procedimiento de Hercouet Tetrahedron Assymmetry 1996, 7, 1267-1268.) y amoniaco 7M en metanol (20 ml), se calentaron en un recipiente sellado a 80°C durante 5 días. La mezcla de reacción fría se evaporó y se trituró con hexanos/diclorometano, para obtener el compuesto del título en forma de un sólido de color beige.

Intermediario BL: [2-(1-etil-propil)-4'-metil-[4,5']bitiazol-2'-il]-amida del ácido imidazol-1-carboxílico

El compuesto del título se preparó de la manera descrita para

el Intermediario BD, utilizando 2-etil-tiobutiramida, en lugar de tiopropionamida. CLAR (Método F) TR 5.892 minutos; la EM (Método D) de muestras preparadas en metanol, causan la detección del correspondiente uretano únicamente ($NH-CO-OCH_3$): M+H 326.1 y M-H 324.2.

Intermediario BM: (2-dimetilaminometil-4'-metil-[4,5']bitiazol-2'-il)-amida del ácido imidazol-1-carboxílico

El compuesto del título se preparó de la manera descrita para el Intermediario BD, utilizando 2-etil-tiobutiramida, en lugar de tiopropionamida. CLAR (Método F) TR 3.433 minutos; la EM (Método D) de muestras preparadas en metanol, causan la detección del correspondiente uretano únicamente ($NH-CO-OCH_3$): M+H 313.1 y M-H 311.2.

Intermediario BN: (2-ciclopropilmetil-4'-metil-[4,5']bitiazol-2'-il)-amida del ácido imidazol-1-carboxílico

El compuesto del título se preparó de la manera descrita para el Intermediario BD, utilizando 2-ciclopropanoetanotioamida, en lugar de tiopropionamida. Compuesto del título: CLAR: (Método F) TR 5.17 minutos; EM (Método D) M+H 294.2 y M-H 292.2.

Intermediario BO: [4'-metil-2-(piridin-3-il-amino)-[4,5']bitiazol-2'-il]-amida del ácido imidazol-1-carboxílico

Se agregó carbonildiimidazol (506 mg), a 4'-metil-*N**2*-

piridin-3-il-[4,5']bitiazolil-2,2'-diamina (740 mg) en DMF (10 ml) a temperatura ambiente. Después de dejar en reposo durante 18 horas a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se filtró y el sólido se lavó con CH_2Cl_2, para obtener el compuesto del título en forma de un polvo de color gris.

Intermediario BO1: 4'-metil-*N**2*-piridin-3-il-[4,5']bitiazolil-2,2'-diamina

Se sometió a reflujo *N*-[4'-metil-2-(piridin-3-il-amino)-[4,5']bitiazol-2'-il]-acetamida (0.9 g) en una mezcla de etanol (30 ml) y ácido clorhídrico concentrado (3 ml) durante 18 horas, posteriormente se agregó más ácido clorhídrico (1.5 ml). Después de otras 24 horas a temperatura de reflujo, la mezcla de reacción se enfrió y el pH se ajustó a 8-9 mediante la adición de $NaHCO_3$ acuoso al 5%. El compuesto del título se colectó por filtración, se lavó con agua y se secó, para obtener un sólido de color café claro.

Intermediario BO2: *N*-[4'-metil-2-(piridin-3-il-amino)-[4,5']bitiazol-2'-il]-acetamida

Se agregó 3-piridiltiourea (0.62 g), a *N*-[5-(2-bromo-acetil)-4-metil-tiazol-2-il]-acetamida (1.1 g, preparada como se describe en la Publicación Internacional de Patente WO 2005/068444) y trietilamina (1.68 ml) en etanol (10 ml) a -10°C. Después de 30 minutos en agitación a temperatura ambiente, se añadió agua (50

363

ml), y el compuesto del título se colectó por filtración, se lavó con agua y se secó para obtener un sólido de color anaranjado.

Ejemplo 1: trifluoroacetato 1-({5-[4-metansulfonil-3-(2-propil-imidazol-1-il)-fenil]-4-metiltiazol-2-il}-amida) 2-amida del ácido (2S,4R)-4-hidroxi-pirrolidin-1,2-dicarboxílico

Se agregó carbonildiimidazol (35 mg) a una solución del intermediario A (80 mg) en una mezcla de trietilamina (0.054 ml) y DMF (3 ml) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se dejó en reposo toda la noche a temperatura ambiente, y posteriormente se agregó una tercera parte en volumen a una mezcla de trietilamina (0.01 ml) y amida del ácido (2S,4R)-4-hidroxi-pirrolidin-2-carboxílico (10 mg) a temperatura ambiente. Después de 18 horas en reposo a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se evaporó, posteriormente se absorbió en gel de sílice y se purificó por cromatografía rápida en columna, eluyendo con un gradiente de CH_2Cl_2 al 12% de metanol en CH_2Cl_2. Entonces, la fracción que contenía el componente activo UV predominante (254 nm) se purificó adicionalmente por cromatografía de fase reversa (Método B), para obtener el compuesto del título en forma de una espuma de color blanco. CLAR/EM (Método C) TR 1.18 minutos, M+H 533.2.

364

Ejemplo 2: trifluoroacetato 1-({5-[4-metansulfonil-3-(2-propil-imidazol-1-il)-fenil]-4-metiltiazol-2-il}-amida) 2-amida del ácido (2S,4S)-4-hidroxi-pirrolidin-1,2-dicarboxílico

El compuesto del título se preparó de manera análoga al Ejemplo 1, excepto que se utilizó amida del ácido (2S,4S)-4-hidroxi-pirrolidin-2-carboxílico, en lugar de amida del ácido (2S,4R)-4-hidroxi-pirrolidin-2-carboxílico. El compuesto del título se obtuvo en forma de un cristal incoloro. CLAR/EM (método C) TR 1.28 minutos, M+H 533.2 y M-H 531.3.

Ejemplo 3: trifluoroacetato 1-{[5-(2-*ter*-butil-pirimidin-4-il)-4-metil-tiazol-2-il]-amida} 2-amida del ácido (2S,4R)-4-hidroxi-pirrolidin-1,2-dicarboxílico

Una mezcla de [5-(2-*ter*-butil-pirimidin-4-il)-4-metiltiazol-2-il]-amida del ácido imidazol-1-carboxílico (100 mg, preparado como se describe en la Publicación Internacional de Patente WO 04/096797), amida del ácido (2S,4R)-4-hidroxi-pirrolidin-2-carboxílico (49 mg) y trietilamina (0.049 ml) en DMF (1 ml), se dejó reposar a temperatura ambiente durante 18 horas. Después de la evaporación de la mezcla de reacción, la purificación por cromatografía de fase reversa (Método B), produjo el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo. CLAR/EM (Método C), TR 1.68 minutos, M+H 405.1 y M-H 403.3.

Ejemplo 4: trifluoroacetato 1-{[5-(2-*ter*-butil-pirimidin-4-il)-4-metil-tiazol-2-il]-amida} 2-amida del ácido (2S,4S)-4-hidroxi-pirrolidin-1,2-dicarboxílico

El compuesto del título se preparó de manera análoga al Ejemplo 3, excepto que se utilizó amida del ácido (2S,4S)-4-hidroxi-pirrolidin-2-carboxílico, en lugar de amida del ácido (2S,4R)-4-hidroxi-pirrolidin-2-carboxílico. El compuesto del título se obtuvo en forma de un cristal incoloro. CLAR/EM (método C) TR 1.82 minutos, M+H 405.2 y M-H 403.4.

Ejemplo 5: 1-{[5-(2-*ter*-butil-pirimidin-4-il)-4-metil-tiazol-2-il]-amida} 2-amida del ácido (S)-2,5-dihidro-pirrolo-1,2-dicarboxílico

Una mezcla de [5-(2-*ter*-butil-pirimidin-4-il)-4-metiltiazol-2-il]-amida del ácido imidazol-1-carboxílico (100 mg), amida del ácido (S)-2,5-dihidro-1H-pirrolo-2-carboxílico (43 mg) y trietilamina (0.049 ml) en DMF (1 ml), se dejó reposar a temperatura ambiente durante 18 horas. Después de la evaporación de la mezcla de reacción, la purificación por recristalización a partir de metanol acuoso, produjo el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco. CLAR/EM (Método C), TR 1.99 minutos, M+H 386.9 y M-H 385.1.

Ejemplo 6: 1-{[5-(2-*ter*-butil-piridin-4-il)-4-metil-tiazol-2-il]-amida} 2-amida del ácido (2S,4R)-4-hidroxi-pirrolidin-1,2-dicarboxílico

Una mezcla de [5-(2-*ter*-butil-piridin-4-il)-4-metil-tiazol-2-il]-

amida del ácido imidazol-1-carboxílico (50 mg), amida del ácido (2S,4R)-4-hidroxi-pirrolidin-2-carboxílico (27 mg) y trietilamina (0.051 ml) en DMA (3 ml), se dejó en reposo a temperatura ambiente durante 18 horas. La mezcla de reacción se sometió a extracción por partición en agua/CH_2Cl_2, se sometió a extracción dos veces con CH_2Cl_2, se secó sobre Na_2SO_4 y se evaporó. La purificación del material aislado por cromatografía de fase reversa (Método B) con neutralización de las fracciones con $NaHCO_3$, antes de la evaporación, produjo un residuo que se recogió con DMF, se filtro y el filtrado se evaporó para obtener el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco. EM (Método D) M+H 404 y M-H 402.

Ejemplo 7: 1-{[5-(2-*ter*-butil-piridin-4-il)-4-metil-tiazol-2-il]-amida} 2-amida del ácido (2S,4S)-4-hidroxi-pirrolidin-1,2-dicarboxílico

Una mezcla de [5-(2-*ter*-butil-piridin-4-il)-4-metil-tiazol-2-il]-amida del ácido imidazol-1-carboxílico (55 mg), amida del ácido (2S,4S)-4-hidroxi-pirrolidin-2-carboxílico (30 mg) y trietilamina (0.056 ml) en DMA (3 ml), se dejó en reposo a temperatura ambiente durante 18 horas. La mezcla de reacción se evaporó y purificó por cromatografía de fase normal en gel de sílice, eluyendo con un gradiente de CH_2Cl_2 a CH_2Cl_2/EtOAc/CH_3OH 70:24:6, para obtener el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco. EM (Método D) M+H 404 y M-H 402.

Ejemplo 8: 1-{[5-(2-*ter*-butil-pirimidin-4-il)-4-metil-tiazol-2-il]-amida} 2-amida del ácido (2S,4R)-4-fluoro-pirrolidin-1,2-dicarboxílico

Una mezcla de [5-(2-*ter*-butil-pirimidin-4-il)-4-metiltiazol-2-il]-amida del ácido imidazol-1-carboxílico (45 mg), amida del ácido (2S,4R)-4-fluoro-pirrolidin-2-carboxílico (19 mg) y trietilamina (0.022 ml) en DMF (1 ml), se dejó en reposo a temperatura ambiente durante 18 horas. La mezcla de reacción se filtró a través de un filtro de membrana PTFE de 0.45 µm Acrodisc™, se evaporó y, después de purificación por recristalización a partir de metanol acuoso, se obtuvo el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco. CLAR/EM (Método C) TR 2.01 minutos, M+H 407.1 y M-H 405.3.

Ejemplo 9: trifluoroacetato 1-{[5-(2-*ter*-butil-pirimidin-4-il)-4-metil-tiazol-2-il]amida} 2-amida del ácido (2S,3S)-3-hidroxi-pirrolidin-1,2-dicarboxílico

Una mezcla de [5-(2-*ter*-butil-pirimidin-4-il)-4-metiltiazol-2-il]-amida del ácido imidazol-1-carboxílico (50 mg), amida del ácido (2S,3S)-3-hidroxi-pirrolidin-2-carboxílico (19 mg) y trietilamina (0.025 ml) en DMF (1 ml), se dejó en reposo a temperatura ambiente durante 18 horas. La mezcla de reacción se filtró a través de un filtro de membrana PTFE de 0.45 µm Acrodisc™, se evaporó y, después de purificación por cromatografía de fase reversa (método B), se obtuvo el compuesto del título en forma de

un sólido de color amarillo. CLAR/EM (Método C) TR 1.76 minutos, M+H 405.2 y M-H 403.3

Ejemplo 10: 1-{[5-(2-*ter*-butil-pirimidin-4-il)-4-metil-tiazol-2-il]-amida} 2-amida del ácido (2S,3S)-3-metil-pirrolidin-1,2-dicarboxílico

Una mezcla de [5-(2-*ter*-butil-pirimidin-4-il)-4-metiltiazol-2-il]-amida del ácido imidazol-1-carboxílico (50 mg), amida del ácido (2S,3S)-3-metil-pirrolidin-2-carboxílico (19 mg) y trietilamina (0.025 ml) en DMF (1 ml), se dejó en reposo a temperatura ambiente durante 18 horas. La mezcla de reacción se filtró a través de un filtro de membrana PTFE de 0.45 µm Acrodisc™, se evaporó y, después de purificación por recristalización a partir de metanol acuoso, se obtuvo el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco. CLAR/EM (Método C) TR 2.07 minutos, M+H 403.2 y M-H 401.3.

Ejemplo 11: 3-{[5-(2-*ter*-butil-pirimidin-4-il)-4-metil-tiazol-2-il]-amida} 2-amida del ácido (1R,2S,5S)-3-aza-biciclo[3.1.0]hexano-2,3-dicarboxílico

Una mezcla de [5-(2-*ter*-butil-pirimidin-4-il)-4-metiltiazol-2-il]-amida del ácido imidazol-1-carboxílico (37 mg), amida del ácido (1R,2S,5S)-3-aza-biciclo[3.1.0]hexano-2-carboxílico (15 mg) y trietilamina (0.018 ml) en DMF (1 ml), se dejó reposar a temperatura ambiente durante 18 horas. La mezcla de reacción se

evaporó, y después de purificación por recristalización a partir de metanol acuoso, se obtuvo el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco. CLAR/EM (Método C), TR 1.93 minutos, M+H 401.2 y M-H 399.4.

Ejemplo 12: 1-{[5-(2-*ter*-butil-pirimidin-4-il)-4-metil-tiazol-2-il]amida} 2-amida del ácido (2S)-2-metil-pirrolidin-1,2-dicarboxílico

Una mezcla de [5-(2-*ter*-butil-pirimidin-4-il)-4-metiltiazol-2-il]-amida del ácido imidazol-1-carboxílico (45 mg), amida del ácido (S-2-metil-pirrolidin-2-carboxílico (19 mg) y trietilamina (0.022 ml) en DMF (1 ml), se dejó en reposo a temperatura ambiente durante 18 horas. La mezcla de reacción se filtró a través de un filtro de membrana PTFE de 0.45 µm Acrodisc™, se evaporó y, después de purificación por recristalización a partir de metanol acuoso, se obtuvo el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco. CLAR/EM (Método C) TR 2.09 minutos, M+H 403.0 y M-H 401.1.

Ejemplo 13: 1-({5-[2-(2,6-dicloro-bencil)-pirimidin-4-il)-4-metil-tiazol-2-il}-amida) 2-amida del ácido (2S,3S)-3-metil-pirrolidin-1,2-dicarboxílico

Una mezcla de [5-[2-(2,6-diclorobencil)-pirimidin-4-il]-4-metiltiazol-2-il}-amida del ácido imidazol-1-carboxílico (50 mg), amida del ácido (2S,3S)-3-metil-pirrolidin-2-carboxílico (15 mg) y trietilamina (0.011 ml) en DMF (0.10 ml), se agitó a 40°C durante

18 horas. La mezcla de reacción se evaporó, y después de una purificación por recristalización a partir de metanol acuoso, se obtuvo el compuesto del título en forma de un sólido de color beige. EM (Método D): M+H 505 / 507 y M-H 503 / 505.

Ejemplo 14: 1-{[5-(2-ciclopropil-pirimidin-4-il)-4-metil-tiazol-2-il]-amida} 2-amida del ácido (2S,3S)-3-metil-pirrolidin-1,2-dicarboxílico

Una mezcla de [5-(2-ciclopropil-pirimidin-4-il)-4-metiltiazol-2-il]-amida del ácido imidazol-1-carboxílico (50 mg), amida del ácido (2S,3S)-3-metil-pirrolidin-2-carboxílico (16 mg) y trietilamina (0.019 ml) en DMF (0.11 ml), se agitó a 40°C durante 18 horas. La mezcla de reacción se evaporó, y después de una purificación por recristalización a partir de metanol acuoso, se obtuvo el compuesto del título en forma de un sólido de color beige. EM (Método D): M+H 387 y M-H 385.

Ejemplo 15: 1-({5-[2-(2-fluoro-fenil)-pirimidin-4-il]-4-metil-tiazol-2-il}-amida) 2-amida del ácido (2S,3S)-3-metil-pirrolidin-1,2-dicarboxílico

Una mezcla de {5-[2-(2-fluorofenil)-pirimidin-4-il]-4-metiltiazol-2-il}-amida del ácido imidazol-1-carboxílico (50 mg), amida del ácido (2S,3S)-3-metil-pirrolidin-2-carboxílico (19 mg) y trietilamina (0.016 ml) en DMF (0.13 ml), se agitó a 40°C durante 18 horas. La mezcla de reacción se evaporó, y después de una

purificación por recristalización a partir de metanol acuoso, se obtuvo el compuesto del título en forma de un sólido de color beige. EM (Método D): M+H 441 y M-H 439.

Ejemplo 16: 1-{[5-(2-*ter*-butil-pirimidin-4-il)-4-metil-tiazol-2-il]-amida} 2-amida del ácido azetidin-1,2-dicarboxílico

Una mezcla de [5-[2-*ter*-butil-pirimidin-4-il)-4-metiltiazol-2-il]-amida del ácido imidazol-1-carboxílico (75 mg), amida del ácido azetidin-2-carboxílico (24 mg) y trietilamina (0.037 ml) en DMF (2 ml), se dejó reposar a temperatura ambiente durante 18 horas. La mezcla de reacción se evaporó, y después de una purificación por recristalización a partir de metanol acuoso, se obtuvo el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco. CLAR/EM (Método C) TR 1.90 minutos, M+H 375.2 y M-H 373.3.

Ejemplo 17: 1-{[4-metil-5-(2-metil-pirimidin-4-il)-tiazol-2-il]-amida} 2-amida del ácido (S)-2-metil-pirrolidin-1,2-dicarboxílico

Una mezcla de [4-metil-5-(2-metil-pirimidin-4-il)-tiazol-2-il]-amida del ácido imidazol-1-carboxílico (27 mg), amida del ácido (S)-2-metil-pirrolidin-2-carboxílico (13 mg) y trietilamina (0.031 ml) en DMF (1 ml), se dejó reposar a temperatura ambiente durante 18 horas. La mezcla de reacción se evaporó, y después de una purificación por recristalización a partir de metanol acuoso, se obtuvo el compuesto del título en forma de un sólido blancuzco. CLAR/EM (Método E), TR 0.73 minutos, M+H 360.9 y M-H 359.0.

Ejemplo 18: 1-{[5-(2-*ter*-butil-piridin-4-il)-4-metil-tiazol-2-il]-amida} 2-amida del ácido (S)-2-metil-pirrolidin-1,2-dicarboxílico

Una mezcla de [5-(2-*ter*-butil-piridin-4-il)-4-metiltiazol-2-il]-amida del ácido imidazol-1-carboxílico (100 mg), amida del ácido (S)-2-metil-pirrolidin-2-carboxílico (42 mg) y trietilamina (0.102 ml) en DMF (2 ml), se dejó reposar a temperatura ambiente durante 18 horas. La mezcla de reacción se evaporó, y después de una purificación por recristalización a partir de metanol acuoso, se obtuvo el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco. CLAR/EM (Método E), TR 0.98 minutos, M+H 401.9 y M-H 400.1.

Ejemplo 19: 1-{[5-(6-imidazol-1-il-piridin-2-il)-4-metil-tiazol-2-il]-amida} 2-amida del ácido (S)-2-metil-pirrolidin-1,2-dicarboxílico

Una mezcla de [5-(6-imidazol-1-il-piridin-2-il)-4-metil- tiazol-2-il]-amida del ácido imidazol-1-carboxílico (27 mg), amida del ácido (S)-2-metil-pirrolidin-2-carboxílico (11 mg) y trietilamina (0.027 ml) en DMF (1 ml), se dejó reposar a temperatura ambiente durante 18 horas. La mezcla de reacción se evaporó, y después de una purificación por recristalización a partir de metanol acuoso, se obtuvo el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco. CLAR/EM (Método E), TR 0.83 minutos, M+H 411.9 y M-H 409.9.

Ejemplo 20: 1{[5-(2-metoximetil-pirimidin-4-il)-4-metil-tiazol-2-il]-amida} 2-amida del ácido (2S,3S)-3-metil-pirrolidin-1,2-dicarboxílico

Una mezcla de [5-(2-metoximetil-pirimidin-4-il)-4-metil-tiazol-2-il]-amida del ácido imidazol-1-carboxílico (25 mg), amida del ácido (2S,3S)-3-metil-pirrolidin-2-carboxílico (11 mg) y trietilamina (0.013 ml) en DMF (0.08 ml), se agitó a 40°C durante 18 horas. La mezcla de reacción se evaporó y después se purificó por cromatografía de fase reversa (Método B), las fracciones se pasaron a través de un cartucho SPE de 300 mg Varian Bond Elut® SCX, seguido por elución con amoniaco 7M en metanol. La evaporación de los lavados con amoniaco metanólico, produjo el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo. EM (Método D) M+H 391 y M-H 389.

Ejemplo 21: 1-{[5-(2-isobutil-pirimidin-4-il)-4-metil-tiazol-2-il]-amida} 2-amida del ácido (2S,3S)-3-metil-pirrolidin-1,2-dicarboxílico

Una mezcla de [5-(2-isobutil-pirimidin-4-il)-4-metil-tiazol-2-il]-amida del ácido imidazol-1-carboxílico (30 mg), amida del ácido (2S,3S)-3-metil-pirrolidin-2-carboxílico (12 mg) y trietilamina (0.015 ml) en DMF (0.09 ml), se agitó a 40°C durante 18 horas. La mezcla de reacción se evaporó y posteriormente se purificó por cromatografía de fase reversa (Método B), las fracciones se pasaron a través de un cartucho SPE de 300 mg Varian Bond Elut®

SCX, seguido por elución con amoniaco 7M en metanol. La evaporación de los lavados con amoniaco metanólico, produjeron el compuesto en forma de un sólido de color amarillo. EM (Método D) M+H 403 y M-H 401.

Ejemplo 22: 1-{[5-(2-bencil-pirimidin-4-il)-4-metil-tiazol-2-il]-amida} 2-amida del ácido (S)-2-metil-pirrolidin-1,2-dicarboxílico

Una mezcla de [5-(2-bencil-pirimidin-4-il)-4-metil-tiazol-2-il]-amida del ácido imidazol-1-carboxílico (30 mg), amida del ácido (S)-2-metil-pirrolidin-2-carboxílico (11 mg) y trietilamina (0.013 ml) en DMF (0.08 ml), se agitó a 40°C durante 18 horas. La mezcla de reacción se evaporó y posteriormente se purificó por cromatografía de fase reversa (Método B), las fracciones se pasaron a través de un cartucho SPE de 300 mg Varian Bond Elut® SCX, seguido por elución con amoniaco 7M en metanol. La evaporación de los lavados con amoniaco metanólico, produjeron el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo. EM (Método D) M+H 437 y M-H 435.

Ejemplo 23: 1-{[5-(2-etil-pirimidin-4-il)-4-metil-tiazol-2-il]-amida} 2-amida del ácido (S)-2-metil-pirrolidin-1,2-dicarboxílico

Una mezcla de [5-(2-etil-pirimidin-4-il)-4-metil-tiazol-2-il]-amida del ácido imidazol-1-carboxílico (25 mg), amida del ácido (S)-2-metil-pirrolidin-2-carboxílico (11 mg) y trietilamina (0.013 ml) en DMF (0.08 ml), se agitó a 40°C durante 18 horas. La mezcla de

reacción se evaporó y posteriormente se purificó por cromatografía de fase reversa (Método B), las fracciones se pasaron a través de un cartucho SPE de 300 mg Varian Bond Elut® SCX, seguido por elución con amoniaco 7M en metanol. La evaporación de los lavados con amoniaco metanólico, produjeron el compuesto del título en forma de un sólido de color beige. EM (Método D) M+H 375 y M-H 373.

Ejemplo 24: 1-{[5-(2-ciclopropil-pirimidin-4-il)-4-metil-tiazol-2-il]-amida} 2-amida del ácido (S)-2-metil-pirrolidin-1,2-dicarboxílico

Una mezcla de [5-(2-ciclopropil-pirimidin-4-il)-4-metil-tiazol-2-il]-amida del ácido imidazol-1-carboxílico (30 mg), amida del ácido (S)-2-metil-pirrolidin-2-carboxílico (13 mg) y trietilamina (0.015 ml) en DMF (0.09 ml), se agitó a 40°C durante 18 horas. La mezcla de reacción se evaporó y posteriormente se purificó por cromatografía de fase reversa (Método B), las fracciones se pasaron a través de un cartucho SPE de 300 mg Varian Bond Elut® SCX, seguido por elución con amoniaco 7M en metanol. La evaporación de los lavados con amoniaco metanólico produjo el compuesto del título en forma de un sólido de color beige. EM (Método D) M+H 387 y M-H 385.

Ejemplo 25: 1-{[5-2-metoximetil-pirimidin-4-il)-4-metil-tiazol-2-il]-amida} 2-amida del ácido (S)-2-metil-pirrolidin-1,2-dicarboxílico

Una mezcla de [5-(2-metoximetil-pirimidin-4-il)-4-metil-tiazol-

2-il]-amida del ácido imidazol-1-carboxílico (30 mg), amida del ácido (S)-2-metil-pirrolidin-2-carboxílico (13 mg) y trietilamina (0.015 ml) en DMF (0.09 ml), se agitó a 40°C durante 18 horas. La mezcla de reacción se evaporó y posteriormente se purificó por cromatografía de fase reversa (Método B), las fracciones se pasaron a través de un cartucho SPE de 300 mg Varian Bond Elut® SCX, seguido por elución con amoniaco 7M en metanol. La evaporación de los lavados con amoniaco metanólico produjo el compuesto del título en forma de un sólido de color beige. EM (Método D) M+H 391 y M-H 389.

Ejemplo 26: 1-({5-[2-(2-fluoro-fenil)-pirimidin-4-il]-4-metil-tiazol-2-il}-amida) 2-amida del ácido (S)-2-metil-pirrolidin-1,2-dicarboxílico

Una mezcla de {5-[2-(2-fluoro-fenil)-pirimidin-4-il]-4-metil-tiazol-2-il}-amida del ácido imidazol-1-carboxílico (30 mg), amida del ácido (S)-2-metil-pirrolidin-2-carboxílico (11 mg) y trietilamina (0.013 ml) en DMF (0.08 ml), se agitó a 40°C durante 18 horas. La mezcla de reacción se evaporó y posteriormente se purificó por cromatografía de fase reversa (Método B), las fracciones se pasaron a través de un cartucho SPE de 300 mg Varian Bond Elut® SCX, seguido por elución con amoniaco 7M en metanol. La evaporación de los lavados con amoniaco metanólico, produjeron el compuesto del título en forma de un sólido de color beige. EM (Método D) M+H 441 y M-H 439.

Ejemplo 27: 1-({5-[2-(2,6-dicloro-bencil)-pirimidin-4-il]-4-metil-tiazol-2-il}-amida) 2-amida del ácido (S)-2-metil-pirrolidin-1,2-dicarboxílico

Una mezcla de {5-[2-(2,6-dicloro-bencil)-pirimidin-4-il]-4-metil-tiazol-2-il}-amida del ácido imidazol-1-carboxílico (30 mg), amida del ácido (S)-2-metil-pirrolidin-2-carboxílico (10 mg) y trietilamina (0.011 ml) en DMF (0.07 ml), se agitó a 40°C durante 18 horas. La mezcla de reacción se evaporó y posteriormente se purificó por cromatografía de fase reversa (Método B), las fracciones se pasaron a través de un cartucho SPE de 300 mg Varian Bond Elut® SCX, seguido por elución con amoniaco 7M en metanol. La evaporación de los lavados con amoniaco metanólico produjo el compuesto del título en forma de un sólido de color beige. EM (Método D) M+H 505 y M-H 503.

Ejemplo 28: 1-{[5-(2-isobutil-pirimidin-4-il)-4-metil-tiazol-2-il]-amida} 2-amida del ácido (S)-2-metil-pirrolidin-1,2-dicarboxílico

Una mezcla de [5-(2-isobutil-pirimidin-4-il)-4-metil-tiazol-2-il]-amida del ácido imidazol-1-carboxílico (30 mg), amida del ácido (S)-2-metil-pirrolidin-2-carboxílico (10 mg) y trietilamina (0.015 ml) en DMF (0.09 ml), se agitó a 40°C durante 18 horas. La mezcla de reacción se evaporó y posteriormente se purificó por cromatografía de fase reversa (Método B), las fracciones se pasaron a través de un cartucho SPE de 300 mg Varian Bond Elut® SCX, seguido por elución con amoniaco 7M en metanol. La evaporación de los

lavados con amoniaco metanólico produjo el compuesto del título en forma de un sólido de color beige. EM (Método D) M+H 403 y M-H 401.

Ejemplo 29: 1-{[5-(2-bencil-pirimidin-4-il)-4-metil-tiazol-2-il]-amida} 2-amida del ácido (2S,3S)-3-metil-pirrolidin-1,2-dicarboxílico

Una mezcla de [5-(2-bencil-pirimidin-4-il)-4-metil-tiazol-2-il]-amida del ácido imidazol-1-carboxílico (30 mg), amida del ácido (2S,3S)-3-metil-pirrolidin-2-carboxílico (11 mg) y trietilamina (0.013 ml) en DMF (0.08 ml), se agitó a 40°C durante 18 horas. La mezcla de reacción se evaporó y posteriormente se purificó por cromatografía de fase reversa (Método B), las fracciones se pasaron a través de un cartucho SPE de 300 mg Varian Bond Elut® SCX, seguido por elución con amoniaco 7M en metanol. La evaporación de los lavados con amoniaco metanólico produjo el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo. EM (Método D) M+H 437 y M-H 435.

Ejemplo 30: 1-{[5-(2-etil-pirimidin-4-il)-4-metil-tiazol-2-il]-amida} 2-amida del ácido (2S,3S)-3-metil-pirrolidin-1,2-dicarboxílico

Una mezcla de [5-(2-etil-pirimidin-4-il)-4-metil-tiazol-2-il]-amida del ácido imidazol-1-carboxílico (30 mg), amida del ácido (2S,3S)-3-metil-pirrolidin-2-carboxílico (13 mg) y trietilamina (0.016 ml) en DMF (0.10 ml), se agitó a 40°C durante 18 horas. La mezcla

de reacción se evaporó y posteriormente se purificó por cromatografía de fase reversa (Método B), las fracciones se pasaron a través de un cartucho SPE de 300 mg Varian Bond Elut® SCX, seguido por elución con amoniaco 7M en metanol. La evaporación de los lavados con amoniaco metanólico produjo el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo. EM (Método D) M+H 375 y M-H 373.

Ejemplo 31: 1-{[4-metil-5-(2-trifluorometil-pirimidin-4-il)-tiazol-2-il]-amida} 2-amida del ácido (2S,3S)-3-metil-pirrolidin-1,2-dicarboxílico

Una mezcla de [5-(2-trifluorometil-pirimidin-4-il)-4-metil-tiazol-2-il]-amida del ácido imidazol-1-carboxílico (25 mg), amida del ácido (2S,3S)-3-metil-pirrolidin-2-carboxílico (10 mg) y trietilamina (0.012 ml) en DMF (0.07 ml), se agitó a 40°C durante 18 horas. La mezcla de reacción se evaporó y posteriormente se purificó por cromatografía de fase reversa (Método B), las fracciones se pasaron a través de un cartucho SPE de 300 mg Varian Bond Elut® SCX, seguido por elución con amoniaco 7M en metanol. La evaporación de los lavados con amoniaco metanólico produjo el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo. EM (Método D) M+H 415 y M-H 413.

Ejemplo 32: 1-{[5-(3-ter-butil-fenil)-4-metil-tiazol-2-il]-amida} 2-amida del ácido (S)-2-metil-pirrolidin-1,2-dicarboxílico

Una mezcla de [5-(3-ter-butil-fenil)-4-metil-tiazol-2-il]-amida del ácido imidazol-1-carboxílico (13 mg), amida del ácido (S)-2-metil-pirrolidin-2-carboxílico (5 mg) y trietilamina (0.013 ml) en DMF (1.0 ml), se dejó en reposo a temperatura ambiente durante 18 horas. La mezcla de reacción se evaporó y posteriormente se purificó por cromatografía de fase reversa (Método B), la evaporación parcial de las fracciones que contenían el componente con un tiempo de retención de 15.0 minutos, la neutralización con $NaHCO_3$, la extracción con CH_2Cl_2 (5X) y la evaporación, produjeron el compuesto del título en forma de un cristal incoloro. EM (Método E), TR 2.11 minutos, M+H 401.0 y M-H 399.0.

Ejemplo 33: 1-[(2-ter-butil-4'-metil-[4,5']bitiazol-2'-il)-amida] 2-amida del ácido (2*S*,4*R*)-4-hidroxi-pirrolidin-1,2-dicarboxílico

Una mezcla de (2-ter-butil-4'-metil-[4,5']bitiazol-2'-il)-amida del ácido imidazol-1-carboxílico (139 mg), amida del ácido (2*S*,4*R*)-4-hidroxi-pirrolidin-2-carboxílico (73 mg) y trietilamina (0.14 ml) en DMF (2 ml), se dejó en reposo a temperatura ambiente durante 18 horas. La mezcla de reacción se evaporó, y el residuo se purificó por cromatografía de fase revesa (Método A). Las fracciones que contenían el componente con un tiempo de retención de 12.3 minutos se evaporaron, se agregó $NaHCO_3$ acuoso, y el sólido formado se colectó por filtración, y el filtrado se lavó con CH_2Cl_2 y

agua. La cristalización a partir de etanol acuoso, produjo el compuesto del título en forma de un sólido blancuzco. CLAR/EM (Método E), TR 1.59 minutos, M+H 409.8 y M-H 408.0.

Ejemplo 34: 1-[(2-ter-butil-4'-metil-[4,5']bitiazol-2'-il)-amida] 2-amida del ácido (2*S*,4*S*)-4-hidroxi-pirrolidin-1,2-dicarboxílico

Una mezcla de (2-ter-butil-4'-metil-[4,5']bitiazol-2'-il)-amida del ácido imidazol-1-carboxílico (139 mg), amida del ácido (2*S*,4*S*)-4-hidroxi-pirrolidin-2-carboxílico (73 mg) y trietilamina (0.14 ml) en DMF (2 ml), se dejó en reposo a temperatura ambiente durante 18 horas. La mezcla de reacción se evaporó y el residuo se purificó por cromatografía de fase revesa (Método A). Las fracciones que contenían el componente con un tiempo de retención de 12.9 minutos se evaporaron, se sometieron a extracción por partición en $NaHCO_3$ acuoso y CH_2Cl_2, se sometió a extracción 4X con CH_2Cl_2, la fase orgánica se combinó y el combinado se evaporó y cristalizó a partir de etanol acuoso, para obtener el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco. CLAR/EM (Método E), TR 1.65 minutos, M+H 409.8 y M-H 408.0.

Ejemplo 35: trifluoroacetato 1-[(2-ter-butil-4'-metil-[4,5']bitiazol-2'-il)-amida] 2-amida del ácido (2S,3S)-3-hidroxi-pirrolidin-1,2-dicarboxílico

Una mezcla de (2-ter-butil-4'-metil-[4,5']bitiazol-2'-il)-amida del ácido imidazol-1-carboxílico (37 mg), amida del ácido (2*S*,3*S*)-

3-hidroxi-pirrolidin-2-carboxílico (15 mg) y trietilamina (0.037 ml) en DMF (1 ml), se dejó en reposo a temperatura ambiente durante 18 horas. Después de filtrar y evaporar la mezcla de reacción, la purificación por cristalización a partir de metanol acuoso, produjo el compuesto del título en forma de un sólido de color beige. CLAR/EM (Método C), TR 2.21 minutos, M+H 409.9 y M-H 408.1.

Ejemplo 36: 1-[(2-ter-butil-4'-metil-[4,5']bitiazol-2'-il)-amida] 2-amida del ácido (S)-2-metil-pirrolidin-1,2-dicarboxílico

Una mezcla de (2-ter-butil-4'-metil-[4,5']bitiazol-2'-il)-amida del ácido imidazol-1-carboxílico (70 mg), amida del ácido (S)-2-metil-pirrolidin-2-carboxílico (28 mg) y trietilamina (0.07 ml) en DMF (1 ml), se dejó en reposo a temperatura ambiente durante 18 horas. La mezcla de reacción se evaporó, y el residuo se purificó por cristalización a partir de metanol acuoso, para obtener el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco. CLAR/EM (Método C), TR 2.57 minutos, M+H 407.9 y M-H 406.0.

Ejemplo 37: 1-[(2-ter-butil-4'-metil-[4,5']bitiazol-2'-il)-amida] 2-amida del ácido (2S,3S)-3-metil-pirrolidin-1,2-dicarboxílico

Una mezcla de (2-ter-butil-4'-metil-[4,5']bitiazol-2'-il)-amida del ácido imidazol-1-carboxílico (60 mg), amida del ácido (2S,3S)-3-metil-pirrolidin-2-carboxílico (24 mg) y trietilamina (0.06 ml) en DMF (1 ml), se dejó en reposo a temperatura ambiente durante 18 horas. La mezcla de reacción se filtró y evaporó, y el residuo se

purificó por cromatografía de fase reversa (Método A). Las fracciones que contenían el componente con un tiempo de retención de 15.3 minutos se evaporaron, se sometieron a extracción por partición con $NaHCO_3$ acuoso y CH_2Cl_2, se sometieron a extracción 4X con CH_2Cl_2, la fase orgánica se combinó, y el combinado se evaporó y cristalizó a partir de metanol acuoso, para obtener el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco. CLAR/EM (Método C), TR 2.48 minutos, M+H 407.9 y M-H 406.0.

Ejemplo 38: 1-[(2-ter-butil-4'-metil-[4,5']bitiazol-2'-il)-amida] 2-amida del ácido (2*S*,4*R*)-4-fluoro-pirrolidin-1,2-dicarboxílico

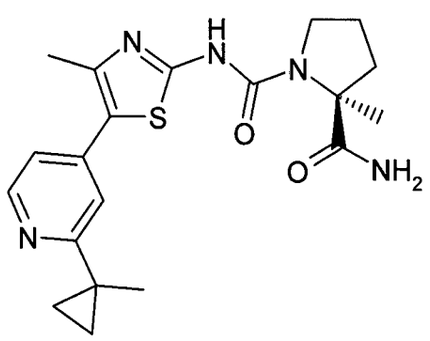
Una mezcla de (2-ter-butil-4'-metil-[4,5']bitiazol-2'-il)-amida del ácido imidazol-1-carboxílico (60 mg), amida del ácido (2*S*,4*R*)-4-fluoro-pirrolidin-2-carboxílico (25 mg) y trietilamina (0.06 ml) en DMF (1 ml), se dejó en reposo a temperatura ambiente durante 18 horas. La mezcla de reacción se filtró y evaporó, y el residuo se purificó por cromatografía de fase reversa (Método A). Las fracciones que contenían el componente con un tiempo de retención de 15.2 minutos se evaporaron, se sometieron a extracción por partición en $NaHCO_3$ acuoso y CH_2Cl_2, se sometieron a extracción 3X con CH_2Cl_2, la fase orgánica se combinó, y el combinado se evaporó y cristalizó a partir de metanol acuoso con una filtración en caliente, para obtener el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco. CLAR/EM (Método

C), TR 2.42 minutos, M+H 411.8 y M-H 410.0.

Ejemplo 39: 1-{[4'-metil-2-(piridin-3-il-amino)-[4,5']bitiazol-2'-il]-amida} 2-amida del ácido (S)-2-metil-pirrolidin-1,2-dicarboxílico

Una mezcla de [4'-metil-2-(piridin-3-il-amino)-[4,5']bitiazol-2'-il]-amida del ácido imidazol-1-carboxílico (115 mg), amida del ácido (S)-2-metil-pirrolidin-2-carboxílico (42 mg) y trietilamina (0.10 ml) en DMF (1.5 ml), se agitó a temperatura ambiente durante 3.5 horas. La mezcla de reacción posteriormente se evaporó, y el compuesto del título precipitó a partir de metanol y agua, para obtener un polvo de color gris. EM (Método D) M+H 444.1 y M-H 442.2.

Ejemplo 40: 1-({4-metil-5-[2-(1-metil-ciclopropil)-piridin-4-il]-tiazol-2-il}-amida) 2-amida del ácido (S)-2-metil-pirrolidin-1,2-dicarboxílico



Se agregó Et_3N (0.117 ml, 0.84 mmoles, 3 eq.), a una solución de {4-metil-5-[2-(1-metil-ciclopropil)-1,2-dihidro-piridin-4-il]-tiazol-2-il}-amida del ácido imidazol-1-carboxílico (paso 40.1)

(94 mg, 0.28 mmoles) y amida del ácido (S)-2-metil-pirrolidin-2-carboxílico (intermediario 1) (54 mg, 4.8 mmoles, 1.5 eq.) en DMF (2 ml), bajo una atmósfera de argón. La mezcla de reacción se agitó durante 6 h a t.a.; la reacción fue detenida mediante la adición de una solución saturada de $NaHCO_3$, y se sometió a extracción con EtOAc. La fase orgánica se lavó con una solución saturada de $NaHCO_3$, se secó (Na_2SO_4), se filtró y concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (DCM/MeOH, 1:0 → 94:6), seguido por trituración con Et_2O, para obtener 73 mg del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco: IEA-EM: 400.1 $[M+H]^+$; CCF: R_f = 0.45 (DCM/MeOH, 9:1).

Paso 40.1: {4-metil-5-[2-(1-metil-ciclopropil)-piridin-4-il]-tiazol-2-il}-amida del ácido imidazol-1-carboxílico

Una mezcla de 4-metil-5-[2-(1-metil-ciclopropil)-piridin-4-il]-tiazol-2-il-amina (paso 40.2) (211 mg, 0.86 mmoles) y 1,1'-carbonildiimidazol (210 mg, 1.3 mmoles, 1.5 eq.) en DCM (10 ml), se agitó durante 14 h a temperatura de reflujo y se dejó enfriar. El precipitado resultante se colectó por filtración, para obtener 275 mg del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco: IEA-EM: 338.2 $[M-H]^-$.

Paso 40.2: 4-metil-5-[2-(1-metil-ciclopropil)-piridin-4-il]-tiazol-2-il-amina

Una mezcla de N-{4-metil-5-[2-(1-metil-ciclopropil)-piridin-4-il]-tiazol-2-il}-acetamida (paso 401.3) (565 mg, 7 mmoles), una solución acuosa de HCl 6N (3 ml) y EtOH (15 ml), se agitó durante 3.5 h a 85°C, se dejó enfriar, la reacción se detuvo mediante la adición de una solución saturada de $NaHCO_3$, y se sometió a extracción con DCM. La fase orgánica se lavó con una solución saturada de $NaHCO_3$, se secó (Na_2SO_4), se filtró y concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (DCM/MeOH, 1:0 → 98:2) para obtener 366 mg del compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo: IEA-EM: 246.1 $[M+H]^+$; CCF: R_f = 0.40 (DCM/MeOH, 9:1).

Paso 40.3: N-{4-metil-5-[2-(1-metil-ciclopropil)-piridin-4-il]-tiazol-2-il}-acetamida

Una mezcla de 2-acetamido-4-metiltiazol (405 mg, 2.6 mmoles, 1.1 eq.), carbonato de cesio (1.54 g, 4.72 mmoles, 2 eq.), tetrafluoroborato de tri-*ter*-butilfosfinio (137 mg, 0.47 mmoles, 0.2 eq.), acetato de paladio(II) (51 mg, 0.24 mmoles, 0.1 eq.) y 4-bromo-2-(1-metil-ciclopropil)-piridina (paso 40.4) (500 mg, 2.36 mmoles) en DMF (10 ml) se agitó durante 3.5 h a 100°C, bajo una atmósfera de argón, se dejó enfriar, la reacción fue detenida mediante la adición de una solución saturada de $NaHCO_3$ y se filtró a través de una almohadilla de celite. El filtrado se sometió a extracción con EtOAc. La fase orgánica se lavó con una solución saturada de $NaHCO_3$, se secó (Na_2SO_4), se filtró y concentró. El

residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (DCM/MeOH, 1:0 → 99:1), para obtener 569 mg del compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo: IEA-EM: 288.1 $[M+H]^+$; CCF: R_f = 0.40 (DCM/MeOH, 9:1).

Paso 40.4: 4-bromo-2-(1-metil-ciclopropil)-piridina

Una mezcla de 2-(1-metil-ciclopropil)-1H-piridin-4-ona (paso 40.5) (330 mg, 2.21 mmoles) y $POBr_3$ (700 mg, 2.44 mmoles, 1.1 eq.), se calentó a 120°C, se agitó durante 15 min., se dejó enfriar, la reacción fue detenida mediante la adición de una solución saturada de $NaHCO_3$ y se sometió a extracción con DCM/MeOH (9:1, v/v). La fase orgánica se lavó con una solución saturada de $NaHCO_3$, se secó (Na_2SO_4), se filtró y concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (Hex/EtOAc, 95:5) para obtener 335 mg del compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo: IEA-EM: 212.0 / 214.0 $[M+H]^+$; t_R= 2.39 min. (Sistema 1); CCF: R_f = 0.23 (Hex/EtOAc, 9:1).

Paso 40.5: 2-(1-metil-ciclopropil)-1H-piridin-4-ona

Una mezcla de 2-(1-metil-ciclopropil)-piran-4-ona (paso 40.6) (440 mg, 2.93 mmoles) y una solución acuosa de hidróxido de amonio al 30% (100 ml), se agitó durante 1 h a temperatura de reflujo, se dejó enfriar y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (DCM/MeOH/NH_3 acuoso, 94:5:1 → 92:7:1), para obtener 333 mg del compuesto del título en

forma de un sólido de color amarillo: IEA-EM: 150.0 $[M+H]^+$; t_R= 1.25 min. (Sistema 1).

Paso 40.6: 2-(1-metil-ciclopropil)-piran-4-ona

Una mezcla de 1-hidroxi-5-metoxi-1-(1-metil-ciclopropil)-penta-1,4-dien-3-ona (paso 40.7) (1.07 g, 5.9 mmoles) y TFA (0.9 ml, 11.7 mmoles, 2 eq.) en tolueno (50 ml), se agitó durante 14 h a t.a. y se concentró. La purificación del residuo por cromatografía en columna de gel de sílice (Hex/EtOAc, 1:0 → 3:7), produjo 442 mg del compuesto del título en forma de un sólido de color rojo: IEA-EM: 151.1 $[M+H]^+$; t_R= 2.89 min. (Sistema 1); CCF: R_f = 0.19 (Hex/EtOAc, 1:1).

Paso 40.7: 1-hidroxi-5-metoxi-1-(1-metil-ciclopropil)-penta-1,4-dien-3-ona

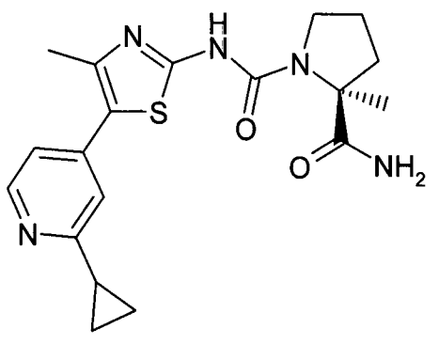
Se agregó LiHMDS (1M en THF, 88 ml, 2 eq.), por goteo, a una solución enfriada (a -78°C) de 4-metoxi-3-buten-2-ona (8.8 ml, 88 mmoles, 2 eq.) en THF (300 ml). Después de agitar 30 minutos a -78°C, se agregó una solución de cloruro de 1-metil-ciclopropancarbonilo (paso 40.8) (5.19 g, 44 mmoles) en THF (100 ml). La mezcla resultante se dejó calentar a temperatura ambiente durante 2 h y la reacción fue detenida mediante la adición de una solución saturada de NH_4Cl. El THF se removió al vacío. La mezcla concentrada se sometió a extracción con Et_2O. La fase orgánica se lavó con salmuera (2 x 150 ml), se secó (Na_2SO_4), se

filtró y concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (Hex/EtOAc, 1:0 → 95:5) para obtener 5.68 g del compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo: IEA-EM: 183.1 $[M+H]^+$; CCF: R_f = 0.32 (Hex/EtOAc, 9:1).

Paso 40.8: cloruro de 1-metil-ciclopropancarbonilo

Una mezcla del ácido 1-metil-ciclopropancarboxílico (10 g, 100 mmoles) y cloruro de oxalilo (10.49 ml, 120 mmoles, 1.2 eq.) en $CHCl_3$ (80 ml), se agitó durante 4 h a 70°C. La mezcla de reacción se concentró para obtener 11.8 g del compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo el cual se utilizó sin mayor purificación.

Ejemplo 41: 1-{[5-(2-ciclopropil-piridin-4-il)-4-metil-tiazol-2-il]-amida} 2-amida del ácido (S)-2-metil-pirrolidin-1,2-dicarboxílico



El compuesto del título se preparó de manera análoga al procedimiento descrito en el Ejemplo 40, pero con las siguientes modificaciones. En el Ejemplo 40, la mezcla de reacción se agitó

durante 14 h a temperatura ambiente. En el paso 40.1, la mezcla de reacción se agitó durante 4 h a temperatura de reflujo. En el paso 1.2, la mezcla de reacción se agitó durante 2 h a 85°C. En el paso 1.3, se utilizó 4-cloro-2-(1-metil-ciclopropil)-piridina (paso 41.1), y la mezcla de reacción se agitó durante 2 h a 150°C. Compuesto del título: IEA-EM: 386.1 $[M+H]^+$; CCF: R_f = 0.33 (DCM/MeOH, 9:1).

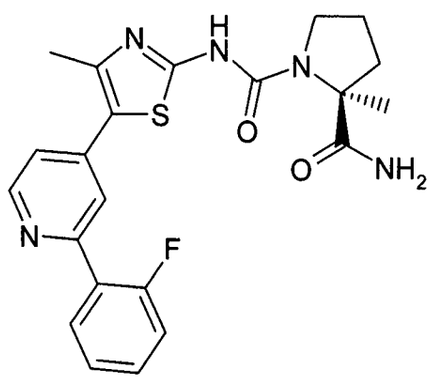
Paso 41.1: 4-cloro-2-ciclopropil-piridina

El compuesto del título se preparó de acuerdo con una modificación de un procedimiento descrito en la literatura [Comins, D. L.; Mantlo, N. B., Journal of Organic Chemistry, (1985), 50, 4410-4411].

Se agregó bromuro de ciclopropilmagnesio (0.5M en THF, 100 ml, 50 mmoles, 2.2 eq.) en una sola porción, a una suspensión enfriada (a -78°C) de clorhidrato de 4-cloropiridina (3.4 g, 22 mmoles) en THF (68 ml). Después de una agitación durante 10 minutos a -78°C, se agregó cloroformiato de fenilo (2.76 ml, 22 mmoles), por goteo. La mezcla de reacción se agitó a -78°C durante 15 minutos, se dejó calentar a temperatura ambiente, la reacción fue detenida mediante la adición de una solución acuosa de NH_4Cl al 20%, y se sometió a extracción con Et_2O (2 x 100 ml). La fase orgánica se lavó con una solución saturada de $NaHCO_3$ (50 ml), se secó (Na_2SO_4), se filtró y concentró. Al residuo disuelto en tolueno (100 ml), se le agregó una solución de *o*-cloranilo (6 g,

24.2 mmoles, 1.1 eq.) en AcOH glacial (50 ml). La mezcla de reacción se agitó durante 14 h a temperatura ambiente, se enfrió a 0°C, se alcalinizó durante la reacción de una solución acuosa de NaOH al 10% y se filtró a través de una almohadilla de celita. La fase orgánica a partir del filtrado, se lavó con H_2O (20 ml) y se sometió a extracción con una solución acuosa de HCl al 10% (3 x 25 ml). Las fases ácidas se combinaron, y el combinado se alcalinizó mediante la adición de una solución acuosa de NaOH al 20% y se sometió a extracción con DCM (3 x 25 ml). La fase orgánica se lavó con H_2O (50 ml), se secó (Na_2SO_4), se filtró y concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (DCM/MeOH, 1:0 → 99:1) para obtener 0.951 g del compuesto del título en forma de un aceite incoloros: IEA-EM: 154.1 $[M+H]^+$; t_R= 1.41 min. (Sistema 1); CCF: R_f = 0.85 (DCM/MeOH, 9:1).

Ejemplo 42: 1-({5-[2-(2-fluoro-fenil)-piridin-4-il]-4-metil-tiazol-2-il}-amida) 2-amida del ácido (S)-2-metil-pirrolidin-1,2-dicarboxílico



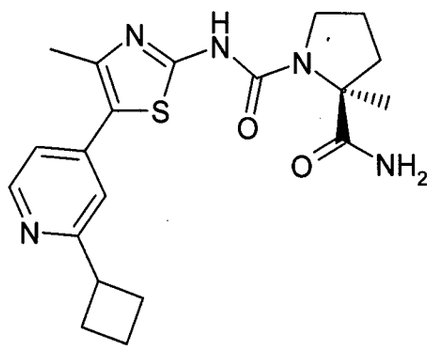
El compuesto del título se preparó de manera análoga al procedimiento descrito en el Ejemplo 40, pero con las siguientes modificaciones. En el Ejemplo 40, la mezcla de reacción se agitó durante 2 h a temperatura ambiente. En el paso 40.1, la mezcla de reacción se agitó durante 3 h a temperatura de reflujo. En el paso 40.3, se utilizó 4-cloro-2-(2-fluoro-fenil)-piridina (paso 42.1), y la mezcla de reacción se agitó durante 2 h a 150°C. Compuesto del título: IEA-EM: 440.1 $[M+H]^+$; t_R= 2.85 min. (Sistema 1); CCF: R_f = 0.36 (DCM/MeOH, 9:1).

Paso 42.1: 4-cloro-2-(2-fluoro-fenil)-piridina

Una mezcla del ácido 2-fluorofenilborónico (141 mg, 1 mmoles, 1.2 eq.) en EtOH (1 ml), se agregó a una mezcla de 4-cloro-2-yodo-piridina [Choppin, S.; Gros, P.; Fort, Y., European Journal of Organic Chemistry (2001), (3), 603-606] (200 mg, 0.84 mmoles), $PdCl_2$ (dppf) (18 mg, 0.025 mmoles, 0.03 eq.) y Na_2CO_3 (solución 2M en H_2O, 1.68 ml, 3.36 mmoles, 4 eq.) en tolueno (2 ml) a 105°C, bajo una atmósfera de argón. La mezcla de reacción se agitó a 105°C durante 1 h, se dejó enfriar a t.a., la reacción fue detenida mediante la adición de una solución saturada de $NaHCO_3$ y se sometió a extracción con EtOAc. La fase orgánica se lavó con una solución saturada de $NaHCO_3$, se secó (Na_2SO_4), se filtró y concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (Hex/EtOAc, 1:0 → 97:3) para obtener 127 mg del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco: IEA-

EM: 208.1 $[M+H]^+$; t_R= 4.66 min. (Sistema 1); CCF: R_f = 0.27 (Hex/EtOAc, 9:1).

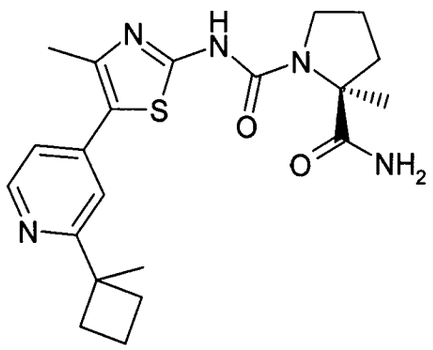
Ejemplo 43: 1-{[5-(2-ciclobutil-piridin-4-il)-4-metil-tiazol-2-il]-amida} 2-amida del ácido (S)-2-metil-pirrolidin-1,2-dicarboxílico



El compuesto del título se preparó de manera análoga al procedimiento descrito en el Ejemplo 40, pero con las siguientes modificaciones. En el Ejemplo 40, la mezcla de reacción se agitó durante 18 h a t.a., se diluyó con EtOAc y H_2O, y se sometió a extracción con EtOAc. En el paso 40.3, la mezcla de reacción se agitó durante 2 h a 120°C, se enfrió, se diluyó con EtOAc y H_2O, se filtró a través de una almohadilla de celite y se sometió a extracción con EtOAc. Después de secar y concentrar la fase orgánica, el residuo se purificó por trituración con Et_2O. En el paso 40.5, la mezcla de reacción se agitó durante 1 h a 80°C. En el Paso 40.7, se agregó 4-metoxi-3-buten-2-ona en THF, a una solución enfriada (a -78°C) de LiHMDS en THF. Después de 30 minutos, se agregó cloruro de ciclobutilcarbonilo en THF, y la mezcla de reacción se dejó alcanzar la temperatura ambiente

durante 18 horas. Compuesto del título: IEA-EM: 400.1 $[M+H]^+$; t_R= 2.55 min. (Sistema 1); CCF: R_f = 0.37 (DCM/MeOH/NH_3 acuoso, 89:10:1).

Ejemplo 44: 1-({4-metil-5-[2-(1-metil-ciclobutil)-piridin-4-il]-tiazol-2-il}-amida) 2-amida del ácido (S)-2-metil-pirrolidin-1,2-dicarboxílico



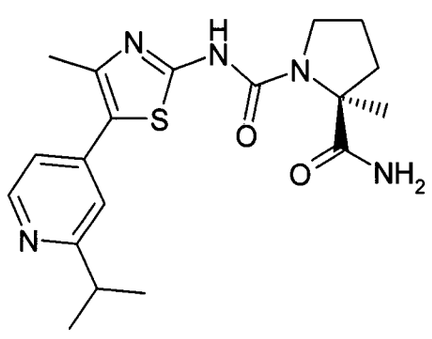
El compuesto del título se preparó de manera análoga al procedimiento descrito en el Ejemplo 40, pero con las siguientes modificaciones. En el Ejemplo 40, la mezcla de reacción se agitó durante 18 h a temperatura ambiente, la reacción fue detenida por dilución con EtOAc y H_2O, y se sometió a extracción con EtOAc. En el paso 40.1, la mezcla de reacción se agitó durante 4 h a temperatura de reflujo. En el paso 40.2, la mezcla de reacción se agitó durante 2 h a 100°C. En el paso 40.3, la mezcla de reacción se agitó durante 3 h a 100°C, se diluyó con EtOAc/H_2O, y se sometió a extracción con EtOAc. Después de secar y concentrar la fase orgánica, el residuo se purificó por cromatografía en columna

de gel de sílice (Hex/EtOAc, 1:4). En el paso 40.5, la mezcla de reacción se agitó durante 2 h a 80°C. En el paso 40.7, se agregó 4-metoxi-3-buten-2-ona (50 mmoles) en THF (100 ml) a una solución enfriada (a -78°C) de LiHMDS (1M en THF, 100 ml) en THF (200 ml). Después de 30 minutos, se agregó cloruro de 1-metil-ciclobutano (paso 44.1), y la mezcla de reacción se dejó alcanzar la temperatura ambiente durante 18 horas. Compuesto del título: IEA-EM: 414.1 $[M+H]^+$; t_R= 2.72 min. (Sistema 1); CCF: R_f = 0.13 (DCM/MeOH/NH_3 acuoso, 94:5:1).

Paso 44.1: cloruro de 1-metil-ciclobutancarbonilo

El compuesto del título se preparó de manera análoga al procedimiento descrito en el paso 40.8, pero utilizando ácido 1-metil-ciclobutancarboxílico [Cowling, S. J.; Goodby, J. W., Chemical Communications, (2006), (39), 4107-4109].

Ejemplo 45: 1-{[5-(2-isopropil-piridin-4-il)-4-metil-tiazol-2-il]-amida} 2-amida del ácido (S)-2-metil-pirrolidin-1,2-dicarboxílico

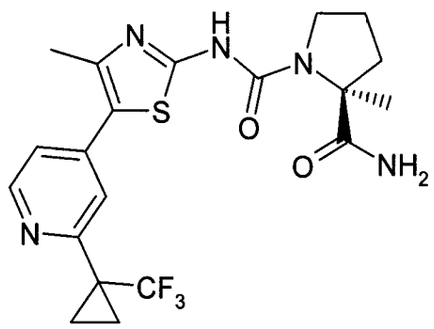


El compuesto del título se preparó de manera análoga al procedimiento descrito en el Ejemplo 40, pero con las siguientes modificaciones. En el Ejemplo 40, la mezcla de reacción se agitó durante 16 h a temperatura ambiente, la reacción fue detenida por dilución con EtOAc/H_2O, y se sometió a extracción con EtOAc. En el paso 40.1, la mezcla de reacción se agitó durante 4 h a temperatura de reflujo. En el paso 40.2, la mezcla de reacción se agitó durante 2 h a 100°C. En el paso 1.3, se utilizó 4-cloro-2-isopropil-piridina (paso 45.1). La mezcla de reacción se agitó durante 3 h a 150°C, se diluyó con EtOAc/H_2O, y se sometió a extracción con EtOAc. Después de secar y concentrar la fase orgánica, el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (Hex/EtOAc, 25:75). Compuesto del título: IEA-EM: 388.1 $[M+H]^+$; t_R= 2.39 min. (Sistema 1); CCF: R_f = 0.15 (DCM/MeOH/NH_3 acuoso, 94:5:1).

Paso 45.1: 4-cloro-2-isopropil-piridina

El compuesto del título se preparó de manera análoga al procedimiento descrito en el Paso 41.1, pero utilizando cloruro de isopropilmagnesio (2M en THF): IEA-EM: 156.0 $[M+H]^+$; CCF: R_f = 0.32 (DCM).

Ejemplo 46: 1-({4-metil-5-[2-(1-trifluorometil-ciclopropil)-piridin-4-il]-tiazol-2-il}-amida) 2-amida del ácido (S)-2-metil-pirrolidin-1,2-dicarboxílico

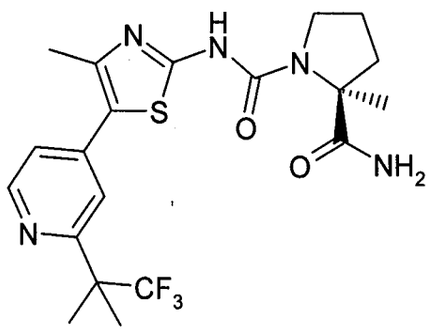


El compuesto del título se preparó de manera análoga al procedimiento descrito en el Ejemplo 40, pero con las siguientes modificaciones. En el Ejemplo 40, la mezcla de reacción se agitó durante 14 h a temperatura ambiente. En el paso 40.2, la mezcla de reacción se agitó durante 1 h a 85°C y se sometió a extracción con EtOAc después de detener la reacción. En el paso 40.3, la mezcla de reacción se agitó durante 2 h a 120°C. En el paso 40.4, se utilizó 1,2-dicloroetano (2.55 ml por mmoles de piridin-4-ona), como el disolvente. La mezcla de reacción se agitó durante 1 h a 83°C y se sometió a extracción con EtOAc después de detener la reacción. En el paso 40.5, la mezcla de reacción se agitó durante 1 h a 65°C. En el paso 40.7, se utilizó cloruro de 1-trifluorometil-ciclopropancarbonilo (paso 46.1). Compuesto del título: IEA-EM: 453.9 $[M+H]^+$; t_R= 2.89 min. (Sistema 1); CCF: R_f = 0.30 (DCM/MeOH, 9:1).

Paso 46.1: cloruro de 1-trifluorometil-ciclopropancarbonilo

El compuesto del título se preparó de manera análoga al procedimiento descrito en el paso 40.8, pero utilizando ácido 1-trifluorometil-ciclopropancarboxílico.

Ejemplo 47: 1-({4-metil-5-[2-(2,2,2-trifluoro-1,1-dimetil-etil)-piridin-4-il]-tiazol-2-il}-amida) 2-amida del ácido (S)-2-metil-pirrolidin-1,2-dicarboxílico



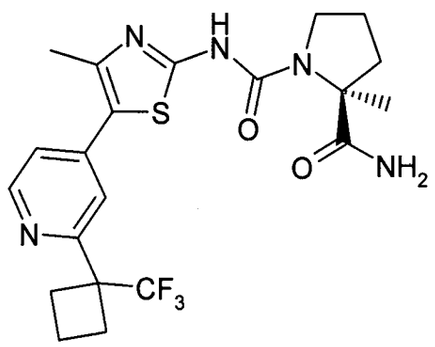
El compuesto del título se preparó de manera análoga al procedimiento descrito en el Ejemplo 40, pero con las siguientes modificaciones. En el Ejemplo 40, la mezcla de reacción se agitó durante 14 h a temperatura ambiente. En el paso 40.2, la mezcla de reacción se agitó durante 1 h a 85°C y se sometió a extracción con EtOAc después de detener la reacción. En el paso 40.3, se utilizó N-tiazol-2-il-acetamida. La mezcla de reacción se agitó durante 2.5 h a 120°C. En el paso 40.4, la mezcla de reacción se agitó durante 1 h a 83°C y se sometió a extracción con EtOAc después de detener la reacción. En el paso 40.5, la mezcla de

reacción se agitó durante 1 h a 65°C. En el paso 40.6, el producto crudo no se purificó. En el paso 40.7, se utilizó cloruro de 3,3,3-trifluoro-2,2-dimetil-propionilo (paso 47.1). Compuesto del título: IEA-EM: 456.1 $[M+H]^+$; t_R= 3.25 min. (Sistema 1); CCF: R_f = 0.31 (DCM/MeOH, 9:1).

Paso 47.1: cloruro de 3,3,3-trifluoro-2,2-dimetil-propionilo

El compuesto del título se preparó de manera análoga al procedimiento descrito en el paso 40.8, pero utilizando ácido 3,3,3-trifluoro-2,2-dimetil-propiónico.

Ejemplo 48: 1-({4-metil-5-[2-(1-trifluorometil-ciclobutil)-piridin-4-il]-tiazol-2-il}-amida) 2-amida del ácido (S)-2-metil-pirrolidin-1,2-dicarboxílico



El compuesto del título se preparó de manera análoga al procedimiento descrito en el Ejemplo 40, pero con las siguientes modificaciones. En el Ejemplo 40, la mezcla de reacción se agitó durante 18 h a t.a., y la reacción fue detenida mediante la dilución con DCM/H_2O y se sometió a extracción con DCM. En el paso 40.1,

400

la mezcla de reacción se agitó durante 1 h a temperatura de reflujo. En el paso 40.2, la mezcla de reacción se agitó durante 2 h a 100°C y se sometió a extracción con DCM después de detener la reacción. En el paso 40.3, la mezcla de reacción se agitó durante 6 h a 120°C, se detuvo mediante la dilución con EtOAc/H_2O, se filtró a través de una almohadilla de celita y se sometió a extracción con EtOAc. En el paso 40.4, se utilizó como disolvente 1,2-dicloroetano (2.26 ml por mmoles de piridin-4-ona). La mezcla de reacción se agitó durante 1 h a temperatura de reflujo y se sometió a extracción con DCM después de detener la reacción. En el paso 40.5, la mezcla de reacción se agitó durante 1 h a temperatura ambiente. En el paso 40.6, la mezcla de reacción se agitó durante 18 h a temperatura ambiente. En el paso 1.7, se agregó 4-metoxi-3-buten-2-ona en THF, a una solución enfriada (a -78°C) de LiHMDS en THF. Después de 30 minutos, se agregó cloruro 1-trifluorometil-ciclobutancarbonilo (paso 48.1) en THF, y la mezcla de reacción se dejó alcanzar la temperatura ambiente durante 18 h y se sometió a extracción con EtOAc después de detener la reacción. Compuesto del título: IEA-EM: 468.1 $[M+H]^+$; t_R= 3.16 min. (Sistema 1); CCF: R_f = 0.21 (DCM/MeOH/ NH_3^{aq}, 91.5:7.5:1).

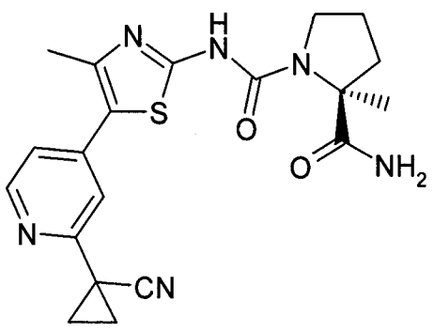
Paso 48.1: <u>cloruro de 1-trifluorometil-ciclobutancarbonilo</u>

El compuesto del título se preparó de manera análoga al procedimiento descrito en el paso 1.8, pero utilizando ácido 1-

401

trifluorometil-ciclobutancarboxílico, y agitando la mezcla de reacción durante 2 h a temperatura de reflujo.

Ejemplo 49: 1-({5-[2-(1-ciano-ciclopropil)-piridin-4-il]-4-metil-tiazol-2-il}-amida) 2-amida del ácido (S)-2-metil-pirrolidin-1,2-dicarboxílico



El compuesto del título se preparó de manera análoga al procedimiento descrito en el Ejemplo 40, pero con las siguientes modificaciones. En el Ejemplo 40, la mezcla de reacción se agitó durante 18 h a temperatura ambiente, la reacción fue detenida mediante la dilución con EtOAc/H_2O, y se sometió a extracción con EtOAc. En el paso 40.1 se utilizó 1-[4-(2-amino-4-metil-tiazol-5-il)-piridin-2-il]-ciclopropancarbonitrilo (paso 49.1), y la mezcla de reacción se agitó durante 2 h a temperatura de reflujo. Compuesto del título: IEA-EM: 411.1 $[M+H]^+$; t_R= 3.16 min. (Sistema 1); CCF: R_f = 0.14 (DCM/MeOH/NH_3^{aq}, 94:5:1).

402

Paso 49.1: 1-[4-(2-amino-4-metil-tiazol-5-il)-piridin-2-il]-ciclopropancarbonitrilo

Una mezcla de *ter*-butil éster del ácido {5-[2-(1-ciano-ciclopropil)-piridin-4-il]-4-metil-tiazol-2-il}-carbámico (paso 49.2) (295 mg), DCM (4 ml) y TFA (1 ml), se agitó durante 2 h a temperatura ambiente y posteriormente se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (DCM/MeOH/NH_3 acuoso, 94:5:1) para obtener 182 mg del compuesto del título: IEA-EM: 257.1 $[M+H]^+$; t_R= 2.54 min. (Sistema 1); CCF: R_f = 0.30 (DCM/MeOH/NH_3 acuoso, 94:5:1).

Paso 49.2: *ter*-butil éster del ácido {5-[2-(1-ciano-ciclopropil)-piridin-4-il]-4-metil-tiazol-2-il}-carbámico

El compuesto del título se preparó de manera análoga al procedimiento descrito en el paso 40.3, pero utilizando 1-(4-bromo-piridin-2-il)-ciclopropancarbonitrilo (paso 49.3) y *ter*-butil éster del ácido (4-metil-tiazol-2-il)-carbámico (paso 49.4). La mezcla de reacción se agitó durante 2 h a 100°C, la reacción fue detenida mediante la dilución de EtOAc/H_2O, y se sometió a extracción con EtOAc. El producto crudo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (Hex/EtOAc, 1:1), para obtener 122 mg del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco: IEA-EM: 357.1 $[M+H]^+$; t_R= 4.86 min. (Sistema 1); CCF: R_f = 0.29 (Hex/EtOAc, 1:1).

403

Paso 49.3: 1-(4-bromo-piridin-2-il)-ciclopropancarbonitrilo

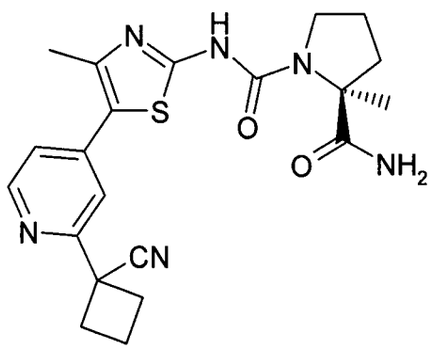
Se agregó por goteo LiHMDS (1M en tolueno, 17.6 ml, 17.6 mmoles, 3.1 eq.) a una mezcla enfriada (a -5°C) de 4-bromo-2-fluoro-piridina [Marsais, F. *et al.*, Journal of Organic Chemistry, (1992), 57, 565-573] (1 g, 5.7 mmoles), ciclopropancarbonitrilo (1.25 ml, 17 mmoles, 3 eq.), tamices moleculares de 4 Å y tolueno (20 ml). La mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente, se agitó durante 16 h, se vació en H_2O y se filtró. El filtrado se diluyó con EtOAc/H_2O y se sometió a extracción con EtOAc. La fase orgánica se lavó con H_2O y con salmuera, se secó (Na_2SO_4), se filtró y concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (Hex/EtOAc, 9:1), para obtener 620 mg del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco: IEA-EM: 223.1/225.1 $[M+H]^+$; t_R= 4.22 min. (Sistema 1); CCF: R_f = 0.25 (Hex/EtOAc, 9:1).

Paso 49.4: *ter*-butil éster del ácido (4-metil-tiazol-2-il)-carbámico

Una solución de di-*ter*-butil-dicarbonato (21 g, 96.5 mmoles, 1.1 eq.) en *t*-BuOH (50 ml) se agregó a una solución de 4-metil-2-aminotiazol (10 g, 87.7 mmoles) y DMAP (1.1 g, 8.8 mmoles, 0.1 eq.) en *t*-BuOH (50 ml). La mezcla de reacción se agitó durante 72 h a temperatura ambiente y se concentró. El residuo se diluyó con EtOAc/H_2O y se sometió a extracción con EtOAc. La fase orgánica se lavó con H_2O y con salmuera, se secó (Na_2SO_4), se filtró y concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna de

gel de sílice (DCM/MeOH, 98:2), para obtener 15.2 g del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco: IEA-EM: 215.1 $[M+H]^+$; t_R= 3.43 min. (Sistema 1); CCF: R_f = 0.30 (DCM/MeOH, 98:2).

Ejemplo 50: 1-({5-[2-(1-ciano-ciclobutil)-piridin-4-il]-4-metil-tiazol-2-il}-amida) 2-amida del ácido (S)-2-metil-pirrolidin-1,2-dicarboxílico



El compuesto del título se preparó de manera análoga al procedimiento descrito en el Ejemplo 40, pero con las siguientes modificaciones. En el paso 40.1, se utilizó 1-[4-(2-amino-4-metil-tiazol-5-il)-piridin-2-il]-ciclobutancarbonitrilo (paso 50.1), y la mezcla de reacción se agitó durante 3 h a temperatura de reflujo. Compuesto del título: IEA-EM: 425.1 $[M+H]^+$; CCF: R_f = 0.35 (DCM/MeOH, 9:1).

Paso 50.1: 1-[4-(2-amino-4-metil-tiazol-5-il)-piridin-2-il]-ciclobutancarbonitrilo

Una mezcla de *ter*-butil éster del ácido {5-[2-(1-ciano-

ciclobutil)-piridin-4-il]-4-metil-tiazol-2-il}-carbámico (paso 50.2) (300 mg), DCM (5 ml) y TFA (1 ml) se agitó durante 4 h a temperatura ambiente, la reacción fue detenida mediante la adición de una solución saturada de $NaHCO_3$, y se sometió a extracción con DCM. La fase orgánica se lavó con una solución saturada de $NaHCO_3$, se secó (Na_2SO_4), se filtró y concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (DCM/MeOH, 1:0 → 96:4) para obtener 181 mg del compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo: IEA-EM: 271.1 $[M+H]^+$; t_R= 2.48 min. (Sistema 1); CCF: R_f = 0.45 (DCM/MeOH, 9:1).

Paso 50.2: *ter*-butil éster del ácido {5-[2-(1-ciano-ciclobutil)-piridin-4-il]-4-metil-tiazol-2-il}-carbámico

El compuesto del título se preparó de manera análoga al procedimiento descrito en el paso 40.3, pero utilizando 1-(4-bromo-piridin-2-il)-ciclobutancarbonitrilo (paso 50.3) y *ter*-butil éster del ácido (4-metil-tiazol-2-il)-carbámico (paso 17.4). La mezcla de reacción se agitó durante 3 h a 100°C. Compuesto del título: IEA-EM: 371.1 $[M+H]^+$; t_R= 4.86 min. (Sistema 1); CCF: R_f = 0.66 (Hex/EtOAc, 1:1).

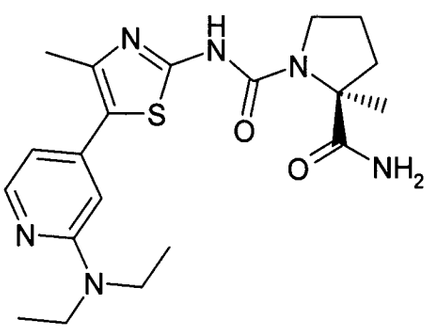
Paso 50.3: 1-(4-bromo-piridin-2-il)-ciclobutancarbonitrilo

Se agregó por goteo LiHMDS (1M en tolueno, 17.7 ml, 17.7 mmoles, 3.1 eq.), a una solución enfriada (a -5°C) de 4-bromo-2-fluoro-piridina [Marsais, F. *et al.*, Journal of Organic Chemistry,

406

(1992), 57, 565-573] (1 g, 5.7 mmoles) y ciclobutancarbonitrilo (1.39 g, 17.1 mmoles, 3 eq.) en tolueno (20 ml). La mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente, se agitó durante 5 h, la reacción fue detenida mediante la adición de una solución saturada de $NaHCO_3$ y se filtró a través de una almohadilla de celita. El filtrado se sometió a extracción con EtOAc. La fase orgánica se lavó con una solución saturada de $NaHCO_3$, se secó (Na_2SO_4), se filtró y concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (Hex/EtOAc, 1:0 → 95:5) para obtener 933 mg del compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo: IEA-EM: 237.0/239.0 $[M+H]^+$; t_R= 4.27 min. (Sistema 1); CCF: R_f = 0.30 (Hex/EtOAc, 9:1).

Ejemplo 51: 1-{[5-(2-dietilamino-piridin-4-il)-4-metil-tiazol-2-il]-amida} 2-amida del ácido (S)-2-metil-pirrolidin-1,2-dicarboxílico



El compuesto del título se preparó de manera análoga al procedimiento descrito en el Ejemplo 40, pero con las siguientes modificaciones. En el Ejemplo 40, la mezcla de reacción se agitó

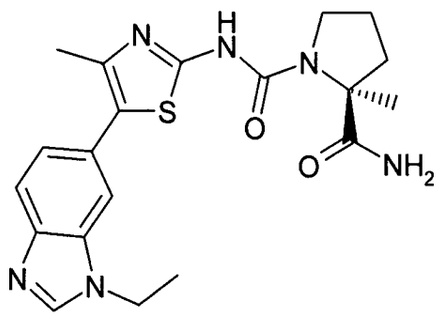
4107

durante 18 h a t.a., la reacción fue detenida mediante la dilución con DCM/H_2O y se sometió a extracción con DCM. En el paso 40.1, la mezcla de reacción se agitó durante 1 h a temperatura de reflujo. En el paso 40.2, la mezcla de reacción se agitó durante 1 h a 100°C y se sometió a extracción con DCM después de detener la reacción. En el paso 40.3, se utilizó dietil-(4-yodo-piridin-2-il)-amina (paso 51.1). La mezcla de reacción se agitó durante 16 h a 120°C, la reacción fue detenida mediante la dilución con EtOAc/H_2O, se filtró a través de una almohadilla de celita y se sometió a extracción con EtOAc. Compuesto del título: IEA-EM: 417.2 $[M+H]^+$; t_R= 2.66 min. (Sistema 1); CCF: R_f = 0.30 (DCM/MeOH/NH_3^{aq}, 91.5:7.5:1).

Paso 51.1: dietil-(4-yodo-piridin-2-il)-amina

Una mezcla de 2-fluoro-4-yodopiridina (2 g, 8.97 mmoles), dietilamina (2.77 ml, 26.9 mmoles, 3 eq.) y K_2CO_3 (2.48 g, 17.94 mmoles, 2 eq.) en DMF (20 ml) se agitó durante 18 h a 100°C, se dejó enfriar a temperatura ambiente, se diluyó con EtOAc/H_2O y se sometió a extracción con EtOAc. La fase orgánica se lavó con H_2O y con salmuera, se secó (Na_2SO_4), se filtró y concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (Hex/Et_2O, 98:2) para obtener 2.3 g del compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo: IEA-EM: 277.1 $[M+H]^+$; CCF: R_f = 0.52 (Hex/Et_2O, 98:2).

Ejemplo 52: 1-{[5-(3-etil-3H-benzoimidazol-5-il)-4-metil-tiazol-2-il]-amida} 2-amida del ácido (S)-2-metil-pirrolidin-1,2-dicarboxílico



El compuesto del título se preparó de manera análoga al procedimiento descrito en el Ejemplo 40, pero con las siguientes modificaciones. En el Ejemplo 40, la mezcla de reacción se agitó durante 14 h a temperatura ambiente. En el paso 40.1, la mezcla de reacción se agitó durante 15 h a temperatura de reflujo. En el paso 40.2, la mezcla de reacción se agitó durante 3 h a 85°C y se sometió a extracción con EtOAc después de detener la reacción. En el paso 40.3, el 6-bromo-1-etil-1H-benzoimidazol (paso 52.1) y la mezcla de reacción, se agitaron durante 14 h a 120°C. Compuesto del título: IEA-EM: 413.1 $[M+H]^+$; t_R= 2.23 min. (Sistema 1); CCF: R_f = 0.28 (DCM/MeOH, 9:1).

Paso 52.1: 6-bromo-1-etil-1H-benzoimidazol

Una mezcla de 4-bromo-N*2*-etil-bencen-1,2-diamina (paso 52.2) (2 g, 9.3 mmoles) y trietilortoformiato (15.5 ml, 93 mmoles, 10 eq.), se agitó durante 1 h a 148°C, se dejó enfriar y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna de

gel de sílice (DCM/MeOH, 1:0 → 98:2), para obtener 2.05 g del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco: IEA-EM: 225.1 / 227.1 $[M+H]^+$; t_R= 2.31 min. (Sistema 1); CCF: R_f = 0.58 (DCM/MeOH, 9:1).

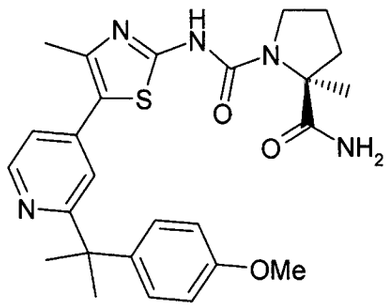
Paso 52.2: 4-bromo-N*2*-etil-bencen-1,2-diamina

Una suspensión de (5-bromo-2-nitro-fenil)-etil-amina (paso 52.3) (6 g, 24.48 mmoles) y níquel de Raney (2 g) en MeOH/THF (1:1 v/v, 600 ml), se agitó durante 9 h a temperatura ambiente, bajo una atmósfera de hidrógeno. La mezcla de reacción se filtró a través de una almohadilla de celita y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (Hex/EtOAc, 95:5 → 85:15), para obtener 4.51 g del compuesto del título en forma de un aceite oscuro: IEA-EM: 213.1 / 215.1 $[M-H]^-$; t_R= 2.53 min. (Sistema 1); CCF: R_f = 0.57 (Hex/EtOAc, 1:1).

Paso 52.3: (5-bromo-2-nitrofenil)-etilamina

Una mezcla de 4-bromo-2-fluoro-nitrobenceno (6 g, 27.3 mmoles), metilamina (2M en MeOH, 34.1 ml, 68.2 mmoles, 2.5 eq.) y EtOH (80 ml), se agitó durante 15 h a 85°C, se dejó enfriar y se concentró. El residuo se purificó por trituración, para obtener 6 g del compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo: t_R= 5.13 min. (Sistema 1).

Ejemplo 53: 1-[(5-{2-[1-(4-metoxifenil)-1-metil-etil]-piridin-4-il}-4-metil-tiazol-2-il)-amida] 2-amida del ácido (S)-2-metil-pirrolidin-1,2-dicarboxílico



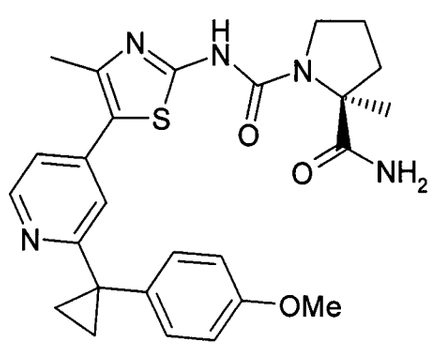
El compuesto del título se preparó de manera análoga al procedimiento descrito en el Ejemplo 40, pero con las siguientes modificaciones. En el Ejemplo 40, la mezcla de reacción se agitó durante 24 h a temperatura ambiente, la reacción fue detenida mediante la dilución con EtOAc/H_2O. En el paso 40.1, la mezcla de reacción se agitó durante 4 h a temperatura de reflujo. En el paso 40.2, la mezcla de reacción se agitó durante 2 h a 100°C. En el paso 40.3, la mezcla de reacción se agitó durante 3 h a 100°C, la reacción fue detenida mediante la dilución con EtOAc/H_2O y se sometió a extracción con EtOAc. En el paso 40.4, se utilizó 1,2-dicloroetano (4.3 ml por mmoles de piridin-4-ona), como disolvente. La mezcla de reacción se agitó durante 1 h a temperatura de reflujo y se sometió a extracción con DCM después de detener la reacción. En el paso 40.5, la mezcla de reacción se agitó durante 23 h a 80°C. En el paso 40.6, la mezcla de reacción se agitó durante 21 h a temperatura ambiente. En el paso 40.7, se agregó

4-metoxi-3-buten-2-ona en THF, a una solución enfriada (a -78°C) de LiHMDS en THF. Después de 30 minutos, se agregó cloruro de 2-(4-metoxi-fenil)-2-metil-propionilo (paso 53.1) en THF, y la mezcla de reacción se dejó alcanzar la temperatura ambiente durante 16 horas. Compuesto del título: IEA-EM: 494.1 $[M+H]^+$; t_R= 3.32 min. (Sistema 1); CCF: R_f = 0.18 (DCM/MeOH/ NH_3 acuoso, 94:5:1).

Paso 53.1: cloruro de 2-(4-metoxi-fenil)-2-metil-propionilo

El compuesto del título se preparó de manera análoga al procedimiento descrito en el paso 40.8, pero utilizando ácido 2-(4-metoxi-fenil)-2-metil-propiónico, y agitando la mezcla de reacción durante 3 h a temperatura de reflujo.

Ejemplo 54: 1-[(5-{2-[1-(4-metoxi-fenil)-ciclopropil]-piridin-4-il}-4-metil-tiazol-2-il)-amida] 2-amida del ácido (S)-2-metil-pirrolidin-1,2-dicarboxílico



El compuesto del título se preparó de manera análoga al

412

procedimiento descrito en el Ejemplo 40, pero con las siguientes modificaciones. En el Ejemplo 40, la mezcla de reacción se agitó durante 21 h a temperatura ambiente, la reacción fue detenida mediante la dilución con EtOAc/H_2O. En el paso 40.1, la mezcla de reacción se agitó durante 5 h a temperatura de reflujo. En el paso 40.2, la mezcla de reacción se agitó durante 3 h a 100°C. En el paso 40.3, la mezcla de reacción se agitó durante 6 h a 100°C, la reacción fue detenida mediante la dilución con EtOAc/H_2O y se sometió a extracción con EtOAc. En el paso 40.4, se utilizó 1,2-dicloroetano (4.3 ml por mmoles de piridin-4-ona), como disolvente. La mezcla de reacción se agitó durante 1 h a temperatura de reflujo, se vació en una solución saturada de $NaHCO_3$ y se sometió a extracción con DCM. En el paso 40.5, la mezcla de reacción se agitó durante 18 h a 80°C. En el paso 40.6, la mezcla de reacción se agitó durante 18 h a temperatura ambiente. En el paso 40.7, se agregó 4-metoxi-3-buten-2-ona en THF, a una solución enfriada (a -78°C) de LiHMDS en THF. Después de 30 min., se agregó cloruro de 1-(4-metoxi-fenil)-ciclopropancarbonilo (paso 54.1) en THF, y la mezcla de reacción se dejó alcanzar la temperatura ambiente durante 16 horas. Compuesto del título: IEA-EM: 492.1 $[M+H]^+$; t_R= 3.21 min. (Sistema 1); CCF: R_f = 0.24 (DCM/MeOH/ NH_3 acuoso, 94:5:1).

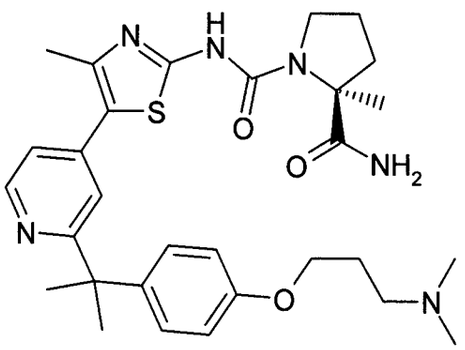
Paso 54.1: <u>cloruro de 1-(4-metoxi-fenil)-cilopropancarbonilo</u>

El compuesto del título se preparó de manera análoga al

413

procedimiento descrito en el paso 40.8, pero utilizando ácido 1-(4-metoxi-fenil)-ciclopropilcarboxílico y agitando la mezcla de reacción durante 3 h a temperatura de reflujo.

Ejemplo 55: 1-{[5-(2-{1-[4-(3-dimetilamino-propoxi)-fenil]-1-metil-etil}-piridin-4-il)-4-metil-tiazol-2-il]-amida} 2-amida del ácido (S)-2-metil-pirrolidin-1,2-dicarboxílico



El compuesto del título se preparó de manera análoga al procedimiento descrito en el Ejemplo 40, pero con las siguientes modificaciones. En el Ejemplo 40, la mezcla de reacción se agitó durante 18 h a temperatura ambiente, la reacción fue detenida mediante la dilución con EtOAc/H_2O. En el paso 40.1, la mezcla de reacción se agitó durante 4.5 h a temperatura de reflujo. En el paso 40.2, la mezcla de reacción se agitó durante 7 h a 100°C. En el paso 40.3, se utilizó (3-{4-[1-(4-bromo-piridin-2-il)-1-metil-etil]-fenoxi}-propil)-dimetil-amina (paso 55.1). La mezcla de reacción se agitó durante 2 h a 120°C, la reacción fue detenida mediante la

dilución con EtOAc/H_2O y se sometió a extracción con EtOAc. Compuesto del título: IEA-EM: 565.1 $[M+H]^+$; t_R= 2.55 min. (Sistema 1); CCF: R_f = 0.08 (DCM/MeOH/ NH_3 acuoso, 94:5:1).

Paso 55.1: (3-{4-[1-(4-bromo-piridin-2-il)-1-metil-etil]-fenoxi}-propil)-dimetilamina

Se agregó hidróxido de sodio (las pellas finamente molidas, 0.488 g, 12.2 mmoles, 5 eq.), a una solución de 4-[1-(4-bromo-piridin-2-il)-1-metil-etil]-fenol (paso 55.2) (0.714 g, 2.44 mmoles) en DMF (5 ml). La mezcla se agitó durante 20 min. a temperatura ambiente. Se agregó clorhidrato de cloruro de 3-dimetilamino-1-propilo (0.611 g, 3.87 mmoles, 1.6 eq.). La mezcla de reacción se calentó a 90°C, se agitó durante 10 h, se dejó enfriar, se diluyó con EtOAc/H_2O y se sometió a extracción con EtOAc. La fase orgánica se lavó con H_2O y con salmuera, se secó (Na_2SO_4), se filtró y concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (DCM/MeOH/ NH_3 acuoso, 94:5:1) para obtener 0.398 g del compuesto del título en forma de un aceite impuro de color café el cual se utilizó sin mayor purificación: IEA-EM: 377.1 / 379.0 $[M+H]^+$; CCF: R_f = 0.22 (DCM/MeOH/ NH_3 acuoso, 94:5:1).

Paso 55.2: 4-[1-(4-bromo-piridin-2-il)-1-metil-etil]-fenol

Se agregó por goteo BBr_3 (1M in DCM, 23 mmoles, 8 eq.) a una solución enfriada (a 0°C) de 4-bromo-2-[1-(4-metoxi-fenil)-1-

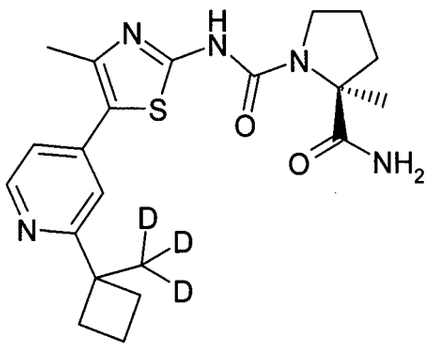
metil-etil]-piridina (paso 55.3) (0.878 g, 2.87 mmoles) en DCM (42 ml), bajo una atmósfera de argón. La mezcla de reacción se agitó durante 1 h a 0°C, se dejó calentar a la t.a., se agitó durante 18 h, se enfrió a 0°C y la reacción fue detenida mediante la adición de MeOH anhidro. La mezcla se concentró, se diluyó con una solución acuosa de HCl 6M, se agitó durante 1 h, se neutralizo a pH 7 y se sometió a extracción con DCM. La fase orgánica se secó (Na_2SO_4), se filtró y concentró. El residuo se utilizó sin mayor purificación.

Paso 55.3: 4-bromo-2-[1-(4-metoxi-fenil)-1-metil-etil]-piridina

El compuesto del título se preparó de manera análoga al procedimiento descrito en los pasos 40.4 a 40.7, pero con las siguientes modificaciones. En el paso 40.4, se utilizó 1,2-dicloroetano (4.3 ml por mmoles de piridin-4-ona), como disolvente. La mezcla de reacción se agitó durante 1 h a temperatura de reflujo, se vació en una solución acuosa saturada de $NaHCO_3$ y se sometió a extracción con DCM. En el paso 40.5, la mezcla de reacción se agitó durante 23 h a 80°C. En el paso 40.6, la mezcla de reacción se agitó durante 21 h a temperatura ambiente. En el paso 40.7, se agregó 4-metoxi-3-buten-2-ona en THF, a una solución enfriada (a -78°C) de LiHMDS en THF. Después de 30 minutos, se agregó cloruro de 2-(4-metoxi-fenil)-2-metil-propionilo (paso 53.1) en THF y la mezcla de reacción se dejó alcanzar la temperatura ambiente durante 16 horas. Compuesto del título: IEA-EM: 306.0 / 308.0 $[M+H]^+$; t_R= 3.94 min. (Sistema 1); CCF: R_f =

0.55 (Hex/EtOAc, 7:3).

Ejemplo 56: 1-({4-metil-5-[2-(1-d_3-metil-ciclobutil)-piridin-4-il]-tiazol-2-il}-amida) 2-amida del ácido (S)-2-metil-pirrolidin-1,2-dicarboxílico



El compuesto del título se preparó de manera análoga al procedimiento descrito en el Ejemplo 40, pero con las siguientes modificaciones. En el Ejemplo 40, la mezcla de reacción se agitó durante 18 h a temperatura ambiente, la reacción fue detenida mediante la dilución con DCM/H_2O, y se sometió a extracción con DCM. En el paso 40.1, la mezcla de reacción se agitó durante 1 h a temperatura de reflujo. En el paso 40.2, la mezcla de reacción se agitó durante 1 h a 100°C. En el paso 40.3, se agregó el catalizador de paladio a la mezcla calentada de los reactivos restantes y la mezcla resultante se agitó durante 1 h a 120°C, se diluyó con EtOAc/H_2O y se sometió a extracción con EtOAc. Después de secar y concentrar la fase orgánica, el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (Hex/EtOAc,

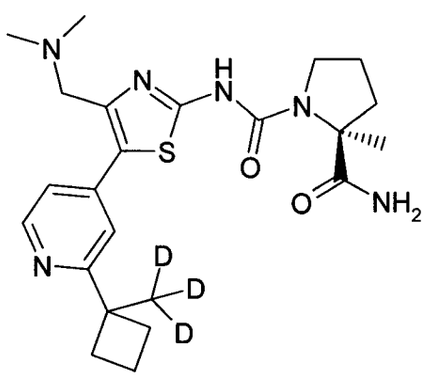
47

1:4). En el paso 40.4, la mezcla de reacción se agitó durante 30 min. a 120°C En el paso 40.5, la mezcla de reacción se agitó durante 3 h a 80°C. En el paso 40.7, se agregó 4-metoxi-3-buten-2-ona en THF, a una solución enfriada (a -78°C) de LiHMDS en THF. Después de 30 minutos, se agregó cloruro de 1-d_3-metil-ciclobutano (paso 56.1) en THF, y la mezcla de reacción se dejó alcanzar la temperatura ambiente durante 16 horas. Compuesto del título: IEA-EM: 417.2 $[M+H]^+$; t_R= 2.72 min. (Sistema 1); CCF: R_f = 0.21 (DCM/MeOH/NH_3 acuoso, 91.5:7.5:1).

Paso 56.1: cloruro de 1- d_3-metil-ciclobutancarbonilo

El compuesto del título se preparó de manera análoga al procedimiento descrito en el paso 40.8, pero utilizando ácido 1-d_3-metil-ciclobutancarboxílico, el cual se preparó de acuerdo con un procedimiento descrito en [Cowling, S. J.; Goodby, J. W., Chemical Communications, (2006), (39), 4107-4109], pero utilizando yoduro de d_3-metilo.

Ejemplo 57: 1-({4-dimetilaminometil-5-[2-(1-d_3-metil-ciclobutil)-piridin-4-il]-tiazol-2-il}-amida) 2-amida del ácido (S)-2-metil-pirrolidin-1,2-dicarboxílico



418

El compuesto del título se preparó de manera análoga al procedimiento descrito en el Ejemplo 40, pero con las siguientes modificaciones. En el Ejemplo 40, la mezcla de reacción se agitó durante 18 h a temperatura ambiente, la reacción fue detenida mediante la dilución con DCM/H_2O y se sometió a extracción con DCM. En el paso 40.1, la mezcla de reacción se agitó durante 2 h a temperatura de reflujo. En el paso 40.2, se utilizó N-{4-dimetilaminometil-5-[2-(1-d_3-metil-ciclobutil)-piridin-4-il]-tiazol-2-il}-acetamida (paso 57.1). La mezcla de reacción se agitó durante 1 h a 100°C. Compuesto del título: IEA-EM: 460.1 $[M+H]^+$; CCF: R_f = 0.15 (DCM/MeOH/NH_3 acuoso, 89:10:1).

Paso 57.1: N-{4-dimetilaminometil-5-[2-(1-d_3-metil-ciclobutil)-piridin-4-il]-tiazol-2-il}-acetamida

Una mezcla de N-{4-bromometil-5-[2-(1-d_3-metil-ciclobutil)-piridin-4-il]-tiazol-2-il}-acetamida (Paso 57.2) (150 mg, 0.391 mmoles), clorhidrato de dimetilamina (38.3 mg, 0.470 mmoles, 1.2 eq.) y carbonato de cesio (293 mg, 0.900 mmoles, 2.3 eq.) en DMF (2 ml), se agitó durante 2 h a temperatura ambiente, se diluyó con EtOAc/H_2O, y se sometió a extracción con EtOAc. La fase orgánica se lavó con H_2O y con salmuera, se secó (Na_2SO_4), se filtró y concentró. El residuo se purificó por trituración con Et_2O, para obtener 89 mg del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco: IEA-EM: 348.2 $[M+H]^+$.

Paso 57.2: N-{4-bromometil-5-[2-(1-d_3-metil-ciclobutil)-piridin-4-il]-tiazol-2-il}-acetamida

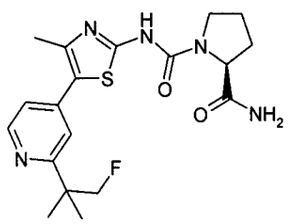
Se agregó NBS (554 mg, 3.06 mmoles, 1.1 eq.) a una solución de N-{4-metil-5-[2-(1-d_3-metil-ciclobutil)-piridin-4-il]-tiazol-2-il}-acetamida (Paso 57.3) (846 mg, 2.78 mmoles) en CCl_4 (20 ml) y $CHCl_3$ (16 ml). La mezcla de reacción se agitó durante 1 h a temperatura ambiente, se lavó con H_2O y con salmuera, se secó (Na_2SO_4), se filtró y concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (Hex/EtOAc, 1:4), para obtener 572 mg del compuesto del título, en forma de un sólido de color amarillo pálido: IEA-EM: 383.0 / 385.0 $[M+H]^+$; t_R= 3.12 min. (Sistema 1); CCF: R_f = 0.45 (Hex/EtOAc, 1:4).

Paso: 57.3: N-{4-metil-5-[2-(1-d_3-metil-ciclobutil)-piridin-4-il]-tiazol-2-il}-acetamida

El compuesto del título se preparó de manera análoga al procedimiento descrito en los Pasos 40.3 a 40.7, pero con las siguientes modificaciones. En el Paso 40.3, la mezcla de reacción se agitó durante 1 h a 120°C y la reacción fue detenida mediante dilución con EtOAc/H_2O. En el Paso 40.5, la mezcla de reacción se agitó durante 3 h a 80°C y no se llevó a cabo la trituración en MeOH. En el Paso 40.7, se agregó 4-metoxi-3-buten-2-ona en THF, a una solución enfriada (a -78°C) de LiHMDS en THF. Después de 30 min, se agregó cloruro de 1-d_3-metil-ciclobutano (Paso 56.1) en THF, y la mezcla de reacción se dejó alcanzar la t.a. durante 16

horas. Compuesto del título: IEA-EM: 305.2 $[M+H]^+$; CCF: R_f = 0.24 (Hex/EtOAc, 1:4).

Ejemplo 58: 1-({5-[2-(2-fluoro-1,1-dimetil-etil)-piridin-4-il]-4-metil-tiazol-2-il}-amida) 2-amida del ácido (S)-pirrolidin-1,2-dicarboxílico



El compuesto del título se preparó de manera análoga al procedimiento descrito en el Ejemplo 40, pero con las siguientes modificaciones. En el Paso 40.2, la mezcla de reacción se agitó durante 1 h a 100°C, y se sometió a extracción con EtOAc después de detener la reacción. En el Paso 40.3, la mezcla de reacción se agitó durante 4 h a 120°C. En el Paso 40.4, la mezcla de reacción se agitó durante 30 min. a 85°C, y se sometió a extracción con EtOAc después de detener la reacción. En el Paso 40.5, la mezcla de reacción se agitó durante 1 h a 70°C. En el Paso 40.6, el producto crudo no se purificó. En el Paso 40.7, se utilizó cloruro de 3-fluoro-2,2-dimetil-propionilo (Paso 58.1). Compuesto del título: IEA-EM: 420.1 $[M+H]^+$; t_R= 2.50 min. (Sistema 1); CCF: R_f = 0.31 (DCM/MeOH, 9:1).

421

Paso 58.1: Cloruro de 3-fluoro-2,2-dimetil-propionilo

El compuesto del título se preparó de manera análoga al procedimiento descrito en el Paso 44.1, pero utilizando ácido 3-fluoro-2,2-dimetil-propiónico (Paso 58.2).

Paso 58.2: Ácido 3-fluoro-2,2-dimetil-propiónico

Una solución de 6.9 g (38.6 mmoles) metiléster del ácido 3-fluoro-2,2-dimetil-propiónico en 30 ml de metanol, se trató con 38.6 ml (77 mmoles) NaOH 2N, y la mezcla se calentó a temperatura de reflujo durante 3 horas. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y el disolvente se evaporó. El residuo se sometió a extracción por partición con agua y DCM. La fase acuosa se acidificó mediante la adición de 50 ml de HCl 2N y se sometió a extracción con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó con sulfato de sodio y se evaporó. El residuo incoloro se agitó con hexanos, el material insoluble se removió por filtración, y el filtrado se evaporó para obtener el compuesto del título en forma de un sólido incoloro. IEA-EM: 119.0 $[M-H]^-$.

Paso 58.3: Metiléster del ácido 3-fluoro-2,2-dimetil-propiónico

27 ml de una solución 1M de fluoruro de tetrabutilamonio en THF, se agregaron lentamente y bajo enfriamiento en hielo, a una solución de 7.25 g (27.4 mmoles) metiléster del ácido 2,2-dimetil-3-trifluorometansulfoniloxi-propiónico en 150 ml de THF. La solución resultante se agitó 6 h a 0°C y posteriormente 10 h a temperatura

422

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

(19) Organización de la Propiedad Intelectual Mundial
Oficina Internacional

(43) Fecha de Publicación Internacional
2 de Julio del 2009 (02.07.2009)

PCT

(10) Número de Publicación Internacional
WO 2009/080694 A1

(51) Clasificación de Patente Internacional:
C07D 417/12 (2006.01) *A61P 7/00* (2006.01)
C07D 417/14 (2006.01) *A61P 35/00* (2006.01)
A61K 31/4168 (2006.01) *A61P 35/02* (2006.01)

(21) Número de Solicitud Inter.: PCT/EP2008/067859

(22) Fecha de Presentación Inter.: 18 de Diciembre del 2008 (18.12.2008)

(25) Idioma de Presentación: Inglés

(26) Idioma de Publicación: Inglés

(30) Datos de Prioridad:
07150228.0 20 de Diciembre del 2007 (20.12.2007) EP

(71) Solicitante *(para todos los Estados designados excepto US)*: **NOVARTIS AG** [CH/CH]; Lichstrasse 35, CH-4056 Basel (CH).

(72) Inventores: y
(75) Inventores/Solicitantes *(solo para US)*: **CARAVATTI, Giorgio** [CH/CH]; Fuchshaweg 28, CH-4103 Bottmingen (CH). **FAIRHURST, Robin Alec** [GB/GB]; Novartis Horsham Research Centre, Wimblehurst Road, Horsham Sussex RH12 5AB (GB). **FURET, Pascal** [FR/FR]; 19, rue de a Forêt, F-68800 Thann (FR). **GUAGNANO, Vito** [IT/CH]; Thannerstrasse 66, CH-4054 Basel (CH). **IMBACH, Patricia** [CH/CH]; Mattenweg 7, CH-4303 Kaiseraugst (CH).

(74) Agente: VÖGELI-LANGE, Regina; Novartis Pharma AG Patent Department CH-4002 Basel (CH).

(81) Estados Designados *(a menos que se indique otra cosa, para cada tipo de protección nacional disponible)*: AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

(84) Estados Designados *(a menos que se indique otra cosa, para cada tipo de protección regional disponible)*: ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasiática (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), Europea (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MT, NL, NO, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR),. OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Declaración de acuerdo con la Regla 4.17:
- en cuanto al derecho del solicitante para solicitar y ser otorgada una patente (Regla 4.17(ii))

Publicada:
- con informe de búsqueda internacional
-con lista de secuencias como parte de la descripción publicada por separado en forma electrónica y disponible después de solicitar de la Oficina Internacional

(54) Título: DERIVADOS DE TIAZOL USADOS COMO INHIBIDORES DE PI 3-CINASA

(57) Resumen:

La presente invención se refiere a compuestos de la Fórmula (I); y sus sales, en donde los sustituyentes son como los definidos en la descripción; a composiciones y uso de los compuestos en el tratamiento de enfermedades mejoradas por la inhibición de la fosfaditilinositol 3-cinasa.

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

(19) Organización de la Propiedad Intelectual Mundial
Oficina Internacional

(43) Fecha de Publicación Internacional
2 de Julio del 2009 (02.07.2009)

(10) Número de Publicación Internacional
WO 2009/080694 A1

PCT

(51) Clasificación de Patente Internacional:
C07D 417/12 (2006.01) *A61P 7/00* (2006.01)
C07D 417/14 (2006.01) *A61P 35/00* (2006.01)
A61K 31/4168 (2006.01) *A61P 35/02* (2006.01)

(21) Número de Solicitud Inter.: PCT/EP2008/067859

(22) Fecha de Presentación Inter.: 18 de Diciembre del 2008 (18.12.2008)

(25) Idioma de Presentación: Inglés

(26) Idioma de Publicación: Inglés

(30) Datos de Prioridad:
07150228.0 20 de Diciembre del 2007 (20.12.2007) EP

(71) Solicitante *(para todos los Estados designados excepto US)*: **NOVARTIS AG** [CH/CH]; Lichstrasse 35, CH-4056 Basel (CH).

(72) Inventores: y
(75) Inventores/Solicitantes *(solo para US)*: **CARAVATTI, Giorgio** [CH/CH]; Fuchshaweg 28, CH-4103 Bottmingen (CH). **FAIRHURST, Robin Alec** [GB/GB]; Novartis Horsham Research Centre, Wimblehurst Road, Horsham Sussex RH12 5AB (GB). **FURET, Pascal** [FR/FR]; 19, rue de a Forêt, F-68800 Thann (FR). **GUAGNANO, Vito** [IT/CH]; Thannerstrasse 66, CH-4054 Basel (CH). **IMBACH, Patricia** [CH/CH]; Mattenweg 7, CH-4303 Kaiseraugst (CH).

(74) Agente: VÖGELI-LANGE, Regina; Novartis Pharma AG Patent Department CH-4002 Basel (CH).

(81) Estados Designados *(a menos que se indique otra cosa, para cada tipo de protección nacional disponible)*: AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

(84) Estados Designados *(a menos que se indique otra cosa, para cada tipo de protección regional disponible)*: ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasiática (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), Europea (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MT, NL, NO, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR),. OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Declaración de acuerdo con la Regla 4.17:
- en cuanto al derecho del solicitante para solicitar y ser otorgada una patente (Regla 4.17(ii))

Publicada:
- con informe de búsqueda internacional
-con lista de secuencias como parte de la descripción publicada por separado en forma electrónica y disponible después de solicitar de la Oficina Internacional

(54) Título: DERIVADOS DE TIAZOL USADOS COMO INHIBIDORES DE PI 3-CINASA

(57) Resumen:

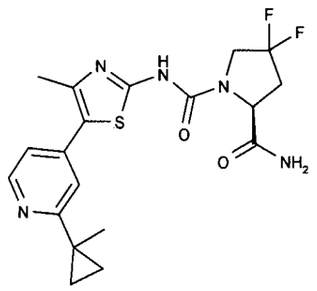
La presente invención se refiere a compuestos de la Fórmula (I); y sus sales, en donde los sustituyentes son como los definidos en la descripción; a composiciones y uso de los compuestos en el tratamiento de enfermedades mejoradas por la inhibición de la fosfaditilinositol 3-cinasa.

ambiente. El disolvente se evaporó cuidadosamente, y el residuo se sometió a extracción por partición con DCM y salmuera. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó con sulfato de sodio y se evaporó cuidadosamente. El aceite de color marrón se destiló en un horno Kugelrohr (temperatura del horno: 120 a 150°C), para obtener el compuesto del título en forma de un líquido incoloro.

Paso 58.4: Metiléster del ácido 2,2-dimetil-3-trifluorometan-sulfoniloxi-propiónico

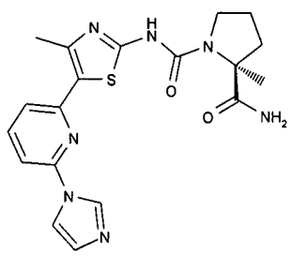
A una solución de 3.64 g (27.5 mmoles) de metiléster del ácido 3-hidroxi-2,2-dimetil-propiónico y (4.82 ml, 41.3 mmoles) de 2,6-lutidina en 50 ml de DCM anhidro, se le agregó lentamente anhídrido del ácido trifluorometansulfónico (5.12 ml, 30.3 mmoles) a -70°C y bajo una atmósfera de nitrógeno. La solución de color amarillo se agitó 5 min. a -70°C después el baño de enfriamiento se removió, y la mezcla se agitó 3 h a temperatura ambiente. El color cambió de amarillo a anaranjado a marrón. Se agregó DCM (50 ml) y la solución se lavó dos veces con HCl 2N, se secó con sulfato de sodio y se evaporó hasta sequedad. El residuo de color marrón se secó al vacío, y el compuesto del título se utilizó sin mayor purificación. CCF: R_f = 0.72 (EtOAc/hexanos 1:2).

Ejemplo 59: 1-({4-metil-5-[2-(1-metil-ciclopropil)-piridin-4-il]-tiazol-2-il}-amida) 2-amida del ácido (S)-4,4-difluoro-pirrolidin-1,2-dicarboxílico



El compuesto del título se preparó de manera análoga al procedimiento descrito en el Ejemplo 40, pero utilizando amida del ácido (S)-4,4-difluoro-pirrolidin-2-carboxílico. Compuesto del título: polvo de color amarillo; IEA-EM: 422.0 $[M+H]^+$; t_R= 4.26 min (Sistema 2); CCF: R_f = 0.26 (EtOAc).

Ejemplo 60: 1-{[5-(6-imidazol-1-il-piridin-2-il)-4-metil-tiazol-2-il]-amida} 2-amida del ácido (S)-2-metil-pirrolidin-1,2-dicarboxílico



Una mezcla de [5-(6-imidazol-1-il-piridin-2-il)-4-metil-tiazol-2-*il]-amida del ácido imidazol-1-carboxílico (28 mg), amida del ácido* (*S*)-2-metil-pirrolidin-2-carboxílico (11 mg) y trietilamina (0.027 ml) en DMF (1 ml), se dejó reposar a temperatura ambiente durante 18

426

horas. La mezcla de reacción se evaporó y después de una purificación por recristalización a partir de metanol acuoso, se obtuvo el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco. CLAR/EM (Método B), TR 2.09 minutos, M+H 411.9 y M-H 409.9.

Paso 60.1: [5-(6-imidazol-1-il-piridin-2-il)-4-metil-tiazol-2-il]-amida del ácido imidazol-1-carboxílico

Se agregó carbonildiimidazol (17 mg) a una solución de 5-(6-imidazol-1-il-piridin-2-il)-4-metil-tiazol-2-il-amina (26 mg) en DMF (1 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. La mezcla de reacción posteriormente se filtró, para obtener el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco.

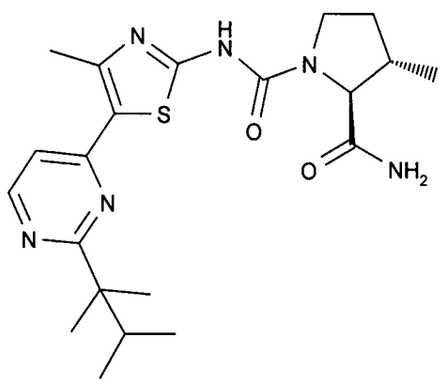
Paso 60.2: 5-(6-imidazol-1-il-piridin-2-il)-4-metil-tiazol-2-il-amina

Se agregó ácido clorhídrico concentrado (0.3 ml) a N-[5-(6-imidazol-1-il-piridin-2-il)-4-metil-tiazol-2-il]-acetamida (30 mg) en etanol (2 ml) y se calentó a temperatura de reflujo durante 3 horas y posteriormente se dejó en reposo durante 18 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se evaporó y se sometió a extracción por partición con una solución acuosa de bicarbonato de sodio y metanol al 10% en diclorometano, sometiendo a extracción adicional 4X con metanol al 10% en diclorometano. La evaporación de las fases orgánicas combinadas, produjo el compuesto del título, el cual se utilizó en el Paso 60.1 sin mayor purificación.

Paso 60.3: N-[5-(6-imidazol-1-il-piridin-2-il)-4-metil-tiazol-2-il]-acetamida

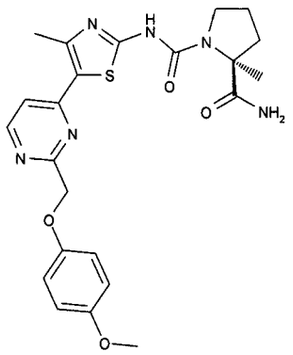
Se burbujeó argón a una mezcla de 5-yodo-2-acetilamino-4-metiltiazol (312 mg), ácido 6-imidazol-1-il)-piridin-2-borónico (600 mg), 1,1'-bis(difenilfosfino)ferrocendicloro paladio(II) diclorometano (45 mg), carbonato de sodio (594 mg), agua (3.1 ml) y dimetoxietano (3.1 ml) a temperatura ambiente durante 5 minutos, antes de calentar por 45 minutos a 85°C en un aparato de microondas Biotage Initiator™. La mezcla de reacción se evaporó y se sometió a extracción por partición con una solución acuosa de bicarbonato de sodio y metanol al 10% en diclorometano, extrayendo 2X más con metanol al 10% en diclorometano. Las fases orgánicas se combinaron, el combinado se evaporó, se purificó por cromatografía de fase reversa, y las fracciones que contenían el componente con un tiempo de retención de 12.8 minutos, se combinaron y evaporaron. La extracción por partición con una solución acuosa de bicarbonato de sodio y metanol al 10% en diclorometano, extrayendo 2X más con metanol al 10% en diclorometano, fue seguido por cromatografía de fase normal, eluyente: acetato de etilo/metanol 4:1, lo cual produjo el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco. CLAR/EM (Método A), TR 1.39 minutos, M+H 300.

Ejemplo 61: 1-({4-metil-5-[2-(1,1,2-trimetil-propil)-pirimidin-4-il]-tiazol-2-il}-amida) 2-amida del ácido (2*S*,3*S*)-3-metil-pirrolidin-1,2-dicarboxílico



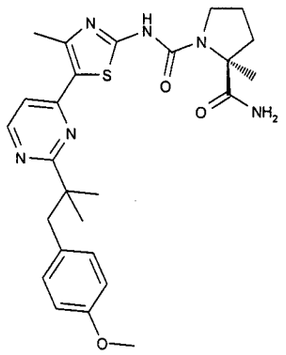
Una mezcla de {4-metil-5-[2-(1,1,2-trimetil-propil)-pirimidin-4-il]-tiazol-2-il}-amida del ácido imidazol-1-carboxílico (30 mg), amida del ácido (2*S*,3*S*)-3-metil-pirrolidin-2-carboxílico (11 mg) y trietilamina (0.014 ml) en DMF (0.08 ml), se agitó a 40°C durante 18 horas. La mezcla de reacción se evaporó y posteriormente se purificó por cromatografía de fase reversa (Método B), las fracciones se pasaron a través de un cartucho SPE de 300 mg Varian Bond Elut® SCX, seguido por una elución con amoniaco 7M en metanol. La evaporación de los lavados con amoniaco metanólico, produjeron el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo. EM (Método D) M+H 431 y M-H 429.

Ejemplo 62: 1-({5-[2-(4-metoxi-fenoximetil)-pirimidin-4-il]-4-metil-tiazol-2-il}-amida) 2-amida del ácido (*S*)-2-metil-pirrolidin-1,2-dicarboxílico



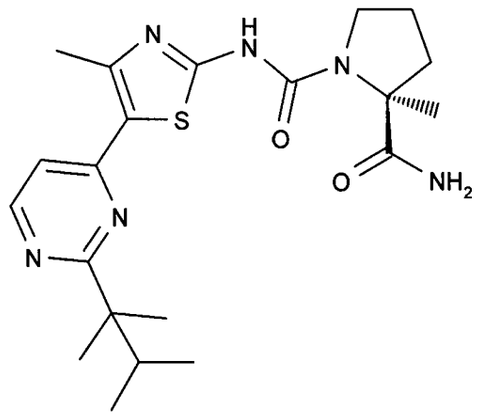
Una mezcla de {5-[2-(4-metoxi-fenoximetil)-pirimidin-4-il]-4-metil-tiazol-2-il}-amida del ácido imidazol-1-carboxílico (30 mg), amida del ácido (2*S*)-2-metil-pirrolidin-2-carboxílico (10 mg) y trietilamina (0.012 ml) en DMF (0.07 ml), se agitó a 40°C durante 18 horas. La mezcla de reacción se evaporó y posteriormente se purificó por cromatografía de fase reversa (Método B), las fracciones se pasaron a través de un cartucho SPE de 300 mg Varian Bond Elut® SCX, seguido por una elución con amoniaco 7M en metanol. La evaporación de los lavados con amoniaco metanólico, produjeron el compuesto del título en forma de un sólido de color beige. EM (Método D) M+H 483 y M-H 481.

Ejemplo 63: 1-[(5-{2-[2-(4-metoxi-fenil)-1,1-dimetil-etil]-pirimidin-4-il}-4-metil-tiazol-2-il)-amida] 2-amida del ácido (*S*)-2-metil-pirrolidin-1,2-dicarboxílico



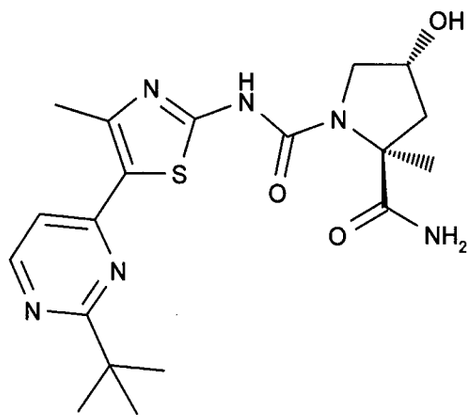
Una mezcla de (5-{2-[2-(4-metoxi-fenil)-1,1-dimetil-etil]-pirimidin-4-il}-4-metil-tiazol-2-il)-amida del ácido imidazol-1-carboxílico (30 mg), amida del ácido (2*S*)-2-metil-pirrolidin-2-carboxílico (9.4 mg) y trietilamina (0.011 ml) en DMF (0.07 ml), se agitó a 40°C durante 18 horas. La mezcla de reacción se evaporó y posteriormente se purificó por cromatografía de fase reversa (Método B), las fracciones se pasaron a través de un cartucho SPE de 300 mg Varian Bond Elut® SCX, seguido por una elución con amoniaco 7M en metanol. La evaporación de los lavados con amoniaco metanólico, produjeron el compuesto del título en forma de un sólido de color beige. EM (Método D) M+H 509 y M-H 507.

Ejemplo 64: 1-({4-metil-5-[2-(1,1,2-trimetil-propil)-pirimidin-4-il]-tiazol-2-il}-amida) 2-amida del ácido (2*S*)-2-metil-pirrolidin-1,2-dicarboxílico



Una mezcla de {4-metil-5-[2-(1,1,2-trimetil-propil)-pirimidin-4-il]-tiazol-2-il}-amida del ácido imidazol-1-carboxílico (30 mg), amida del ácido (2*S*)-2 -metil-pirrolidin-2-carboxílico (11 mg) y trietilamina (0.014 ml) en DMF (0.08 ml), se agitó a 40°C durante 18 horas. La mezcla de reacción se evaporó y posteriormente se purificó por cromatografía de fase reversa (Método B), las fracciones se pasaron a través de un cartucho SPE de 300 mg Varian Bond Elut® SCX, seguido por una elución con amoniaco 7M en metanol. La evaporación de los lavados con amoniaco metanólico, produjeron el compuesto del título en forma de un sólido de color beige. EM (Método D) M+H 431 y M-H 429.

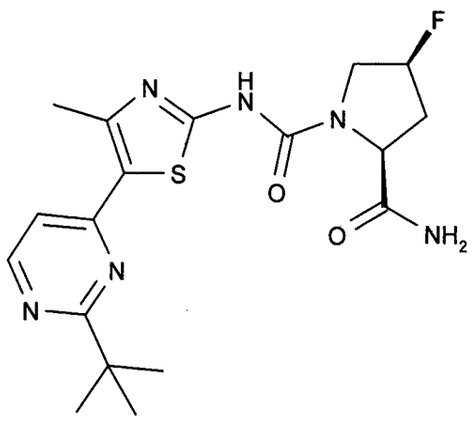
Ejemplo 65: 1-{[5-(2-ter-butil-pirimidin-4-il)-4-metil-tiazol-2-il]-amida} 2-amida del ácido (2S,4R)-4-hidroxi-2-metil-pirrolidin-1,2-dicarboxílico



Una mezcla de {4-metil-5-[2-ter-butil-pirimidin-4-il]-tiazol-2-il}-amida del ácido imidazol-1-carboxílico (153 mg), amida del ácido (2*S*,4*R*)-4-hidroxi-2-metil-pirrolidin-2-carboxílico (71 mg) y trietilamina (0.156 ml) en DMF (2 ml), se dejó en reposo a temperatura ambiente durante 18 horas. La mezcla de reacción se evaporó y posteriormente se purificó por cromatografía de fase normal, eluyendo con un gradiente a partir de acetato de etilo a etanol al 10% en acetato de etilo, y el compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color blanco después de un paso de cristalización adicional a partir de metanol acuoso. CLAR/EM (Método C), TR 1.13 minutos, M+H 418.9 y M-H 417.1.

433

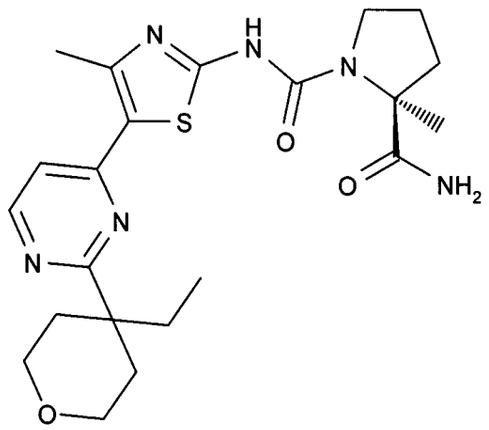
Ejemplo 66: 1-{[5-(2-ter-butil-pirimidin-4-il)-4-metil-tiazol-2-il]-amida}) 2-amida del ácido (2*S*,4*S*)-4-fluoro-pirrolidin-1,2-dicarboxílico



Una mezcla de {4-metil-5-[2-ter-butil-pirimidin-4-il]-tiazol-2-il}-amida del ácido imidazol-1-carboxílico (34 mg), amida del ácido (2*S*,4*S*)-4-fluoro-2 -metil-pirrolidin-2-carboxílico (14 mg) y trietilamina (0.035 ml) en DMF (1 ml), se dejó en reposo a temperatura ambiente durante 18 horas. La mezcla de reacción se evaporó, y la cristalización a partir de metanol acuoso, produjo el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo/blanco. CLAR/EM (Método C), TR 1.21 minutos, M+H 406.9 y M-H 404.9.

434

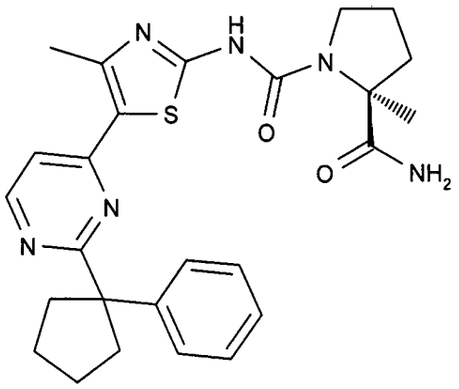
Ejemplo 67: 1-({5-[2-(4-etil-tetrahidro-piran-4-il)-pirimidin-4-il]-4-metil-tiazol-2-il}-amida) 2-amida del ácido (S)-2-metil-pirrolidin-1,2-dicarboxílico



Una mezcla de {5-[2-(4-etil-tetrahidro-piran-4-il)-pirimidin-4-il]-4-metil-tiazol-2-il}-amida del ácido imidazol-1-carboxílico (50 mg), amida del ácido (2*S*)-2-metil-pirrolidin-2-carboxílico (18 mg) y trietilamina (0.021 ml) en DMF (0.13 ml), se agitó a 40°C durante 18 horas. La mezcla de reacción se evaporó y posteriormente se purificó por cromatografía de fase reversa (Método B), las fracciones se pasaron a través de un cartucho SPE de 300 mg Varian Bond Elut® SCX, seguido por una elución con amoniaco 7M en metanol. La evaporación de los lavados con amoniaco metanólico produjo el compuesto del título en forma de un sólido de color beige. EM (Método D) M+H 459 y M-H 457.

435

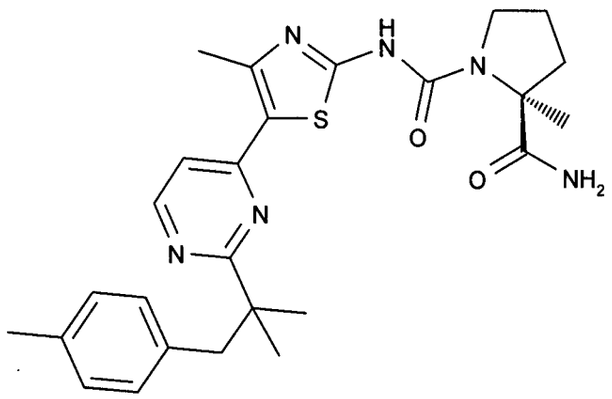
Ejemplo 68: 1-({4-metil-5-[2-(1-fenil-ciclopentil)-pirimidin-4-il]-tiazol-2-il}-amida) 2-amida del ácido (S)-2-metil-pirrolidin-1,2-dicarboxílico



Una mezcla de {4-metil-5-[2-(1-fenil-ciclopentil)-pirimidin-4-il]-tiazol-2-il}-amida del ácido imidazol-1-carboxílico (60 mg), amida del ácido (2*S*)-2-metil-pirrolidin-2-carboxílico (13 mg) y trietilamina (0.015 ml) en DMF (0.13 ml), se agitó a 40°C durante 18 horas. La mezcla de reacción se evaporó y posteriormente se purificó por cromatografía de fase reversa (Método B), las fracciones se pasaron a través de un cartucho SPE de 300 mg Varian Bond Elut® SCX, seguido por una elución con amoniaco 7M en metanol. La evaporación de los lavados con amoniaco metanólico produjo el compuesto del título en forma de un sólido. EM (Método D) M+H 491 y M-H 489.

436

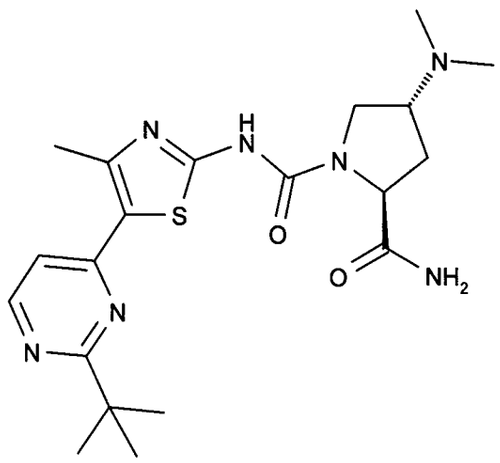
Ejemplo 69: 1-({5-[2-(1,1-dimetil-2-p-tolil-etil)-pirimidin-4-il]-4-metil-tiazol-2-il}-amida) 2-amida del ácido (S)-2-metil-pirrolidin-1,2-dicarboxílico



Una mezcla de {5-[2-(1,1-dimetil-2-p-tolil-etil)-pirimidin-4-il]-4-metil-tiazol-2-il}-amida del ácido imidazol-1-carboxílico (40 mg), amida del ácido (2*S*)-2-metil-pirrolidin-2-carboxílico (13 mg) y trietilamina (0.015 ml) en DMF (0.09 ml) se agitó a 40°C durante 4 horas. La mezcla de reacción se evaporó y posteriormente se purificó por cromatografía de fase reversa (Método B), las fracciones se pasaron a través de un cartucho SPE de 300 mg Varian Bond Elut® SCX, seguido por una elución con amoniaco 7M en metanol. La evaporación de los lavados con amoniaco metanólico produjo el compuesto del título en forma de un sólido. EM (Método D) M+H 493 y M-H 491.

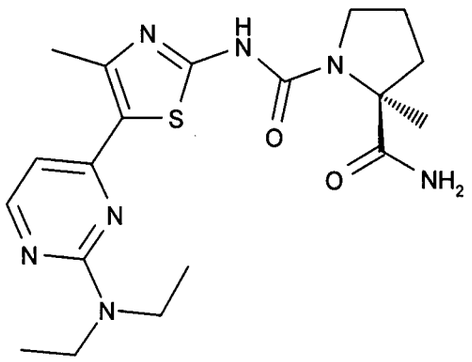
437

Ejemplo 70: 1-{[5-(2-ter-butil-pirimidin-4-il)-4-metil-tiazol-2-il]-amida} 2-amida del ácido (2S,4R)-4-dimetilamino-pirrolidin-1,2-dicarboxílico



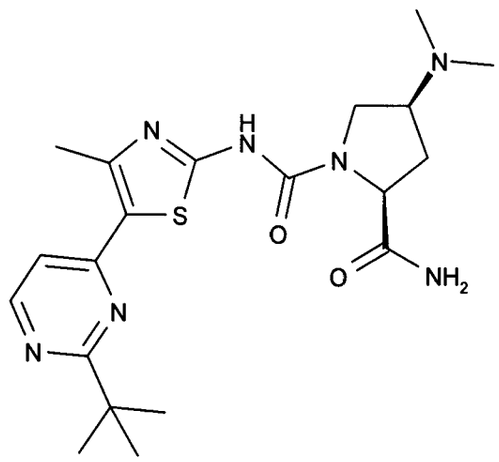
Una mezcla de {4-metil-5-[2-ter-butil-pirimidin-4-il]-tiazol-2-il}-amida del ácido imidazol-1-carboxílico (50 mg), amida del ácido (2S,4R)-4-dimetilamino-pirrolidin-2-carboxílico (25 mg) y trietilamina (0.051 ml) en DMF (1 ml), se dejó en reposo a temperatura ambiente durante 18 horas. La mezcla de reacción se evaporó, y la cristalización a partir de metanol acuoso, produjo el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo/blanco. CLAR/EM (Método C), TR 0.90 minutos, M+H 432.1 y M-H 430.3.

Ejemplo 71: 1-{[5-(2-dietilamino-pirimidin-4-il)-4-metil-tiazol-2-il]-amida} 2-amida del ácido (S)-2-metil-pirrolidin-1,2-dicarboxílico



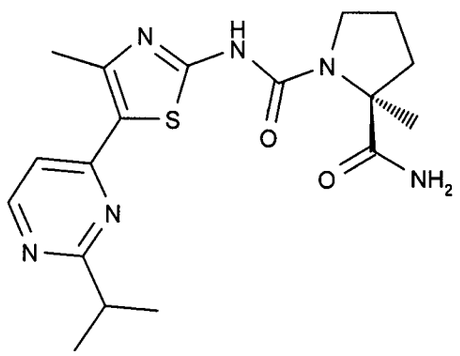
Una mezcla de [5-(2-dietilamino-pirimidin-4-il)-4-metil-tiazol-2-il]-amida del ácido imidazol-1-carboxílico (40 mg), amida del ácido (2S,4R)-4-dimetilamino-pirrolidin-2-carboxílico (16 mg) y trietilamina (0.019 ml) en DMF (0.11 ml) se agitó a 40°C durante 2 horas. La mezcla de reacción se evaporó y posteriormente se purificó por cromatografía de fase reversa (Método B), las fracciones se pasaron a través de un cartucho SPE de 300 mg Varian Bond Elut® SCX, seguido por una elución con amoniaco 7M en metanol. La evaporación de los lavados con amoniaco metanólico, produjeron el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo. EM (Método D) M+H 418 y M-H 416.

Ejemplo 72: 1-{[5-(2-ter-butil-pirimidin-4-il)-4-metil-tiazol-2-il]-amida} 2-amida del ácido (2S,4S)-4-dimetilamino-pirrolidin-1,2-dicarboxílico



Una mezcla de {4-metil-5-[2-ter-butil-pirimidin-4-il]-tiazol-2-il}-amida del ácido imidazol-1-carboxílico (50 mg), amida del ácido (2S,4S)-4-dimetilamino-pirrolidin-2-carboxílico (25 mg) y trietilamina (0.051 ml) en DMF (1 ml), se dejó en reposo a temperatura ambiente durante 18 horas. La mezcla de reacción se evaporó y posteriormente se purificó por cromatografía de fase reversa (Método B), las fracciones se pasaron a través de un cartucho SPE de 300 mg Varian Bond Elut® SCX, seguido por una elución con amoniaco 7M en metanol. La evaporación de los lavados con amoniaco metanólico, produjeron el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo/blanco. CLAR/EM (Método C), TR 0.93 minutos, M+H 432.1 y M-H 430.2.

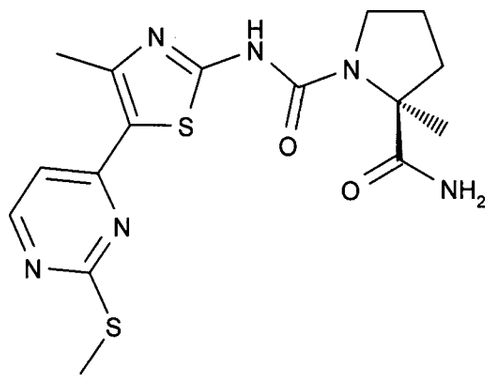
Ejemplo 73: 1-{[5-(2-isopropil-pirimidin-4-il)-4-metil-tiazol-2-il]-amida} 2-amida del ácido (S)-2-metil-pirrolidin-1,2-dicarboxílico



Una mezcla de {4-metil-5-[2-isopropil-pirimidin-4-il]-tiazol-2-il}-amida del ácido imidazol-1-carboxílico (40 mg), amida del ácido (2*S*)-2-metil-pirrolidin-2-carboxílico (17 mg) y trietilamina (0.015 ml) en DMF (0.12 ml), se agitó a 40°C durante 18 horas. La mezcla de reacción se evaporó y posteriormente se purificó por cromatografía de fase reversa (Método B), las fracciones se pasaron a través de un cartucho SPE de 300 mg Varian Bond Elut® SCX, seguido por una elución con amoniaco 7M en metanol. La evaporación de los lavados con amoniaco metanólico produjo el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo. EM (Método D) M+H 389 y M-H 387.

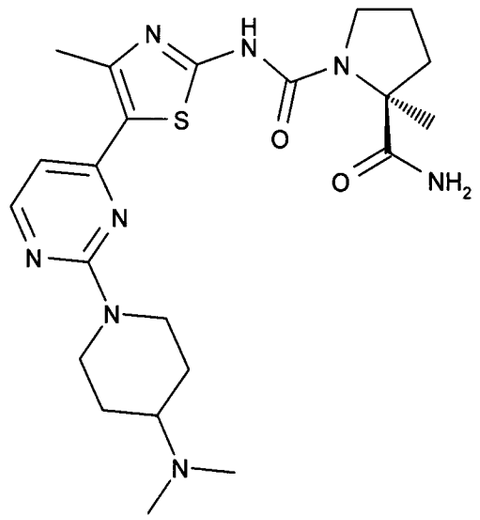
441

Ejemplo 74: 1-{[4-metil-5-(2-metilsulfanil-pirimidin-4-il)-tiazol-2-il]-amida} 2-amida del ácido (S)-2-metil-pirrolidin-1,2-dicarboxílico



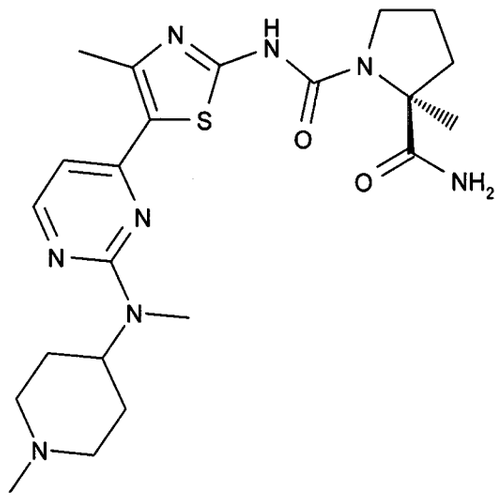
Una mezcla de {4-metil-5-[2-metilsulfanil-pirimidin-4-il]-tiazol-2-il}-amida del ácido imidazol-1-carboxílico (1.41 g), amida del ácido (2*S*)-2-metil-pirrolidin-2-carboxílico (0.59 g) y trietilamina (0.71 ml) en DMF (4.2 ml) se agitó a 40°C durante 3 horas. La mezcla de reacción se evaporó y posteriormente se sometió a extracción por partición con agua y metanol al 5% en diclorometano, las fases orgánicas se secaron sobre sulfato de sodio y se evaporaron, para obtener el compuesto del título en forma de un sólido de color anaranjado, el cual se utilizó sin mayor purificación. EM (Método D) M+H 393 y M-H 391.

Ejemplo 75: 1-({5-[2-(4-dimetilamino-piperidin-1-il)-pirimidin-4-il]-4-metil-tiazol-2-il}-amida) 2-amida del ácido (S)-2-metil-pirrolidin-1,2-dicarboxílico



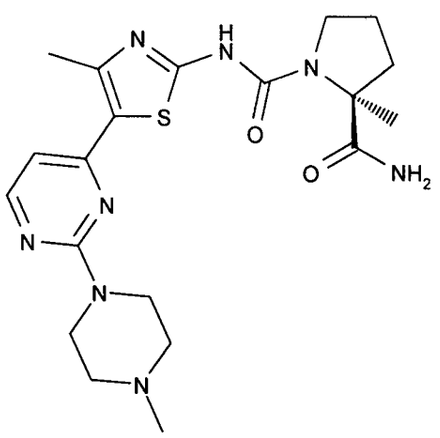
Una mezcla de 1-{[5-(2-metansulfinil-pirimidin-4-il)-4-metil-tiazol-2-il]-amida} 2-amida del ácido (S)-2-metil-pirrolidin-1,2-dicarboxílico (50 mg), 4-(dimetilamino)-piperidina (78 mg) y 1,4-dioxano se calentaron a 80°C durante 5 horas. La mezcla de reacción enfriada posteriormente se purificó por cromatografía de fase reversa (Método B), las fracciones se pasaron a través de un cartucho SPE de 300 mg Varian Bond Elut® SCX, seguido por una elución con amoniaco 7M en metanol. La evaporación de los lavados con amoniaco metanólico produjo el compuesto del título. EM (Método D) M+H 473 y M-H 471.

Ejemplo 76: 1-[(4-metil-5-{2-[metil-(1-metil-piperidin-4-il)-amino]-pirimidin-4-il}-tiazol-2-il)-amida] 2-amida del ácido (S)-2-metil-pirrolidin-1,2-dicarboxílico



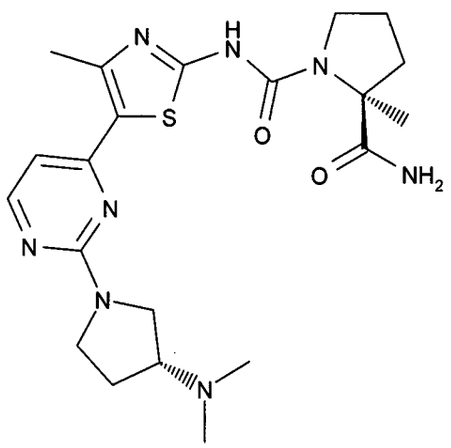
El compuesto del título se preparó de una manera análoga al Ejemplo 75, excepto que se utilizó 1-metil-4-(metilamino)-piperidina, en lugar de 4-(dimetilamino)-piperidina. El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido. EM (Método D) M+H 473.

Ejemplo 77: 1-({4-metil-5-[2-(4-metil-piperazin-1-il)-pirimidin-4-il]-tiazol-2-il}-amida) 2-amida del ácido (S)-2-metil-pirrolidin-1,2-dicarboxílico



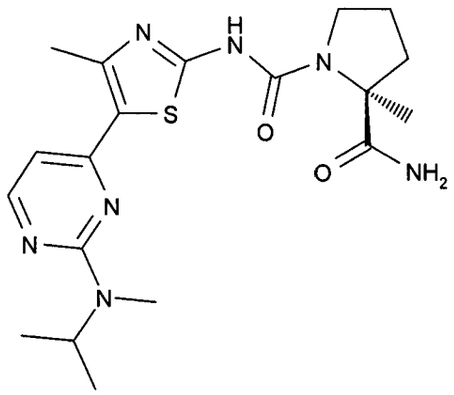
El compuesto del título se preparó de una manera análoga al Ejemplo 75, excepto que se utilizó N-metilpiperazina, en lugar de 4-(dimetilamino)-piperidina. El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido. EM (Método D) M+H 445 y M-H 443.

Ejemplo 78: 1-({5-[2-((R)-3-dimetilamino-pirrolidin-1-il)-pirimidin-4-il]-4-metil-tiazol-2-il}-amida) 2-amida del ácido (S)-2-metil-pirrolidin-1,2-dicarboxílico



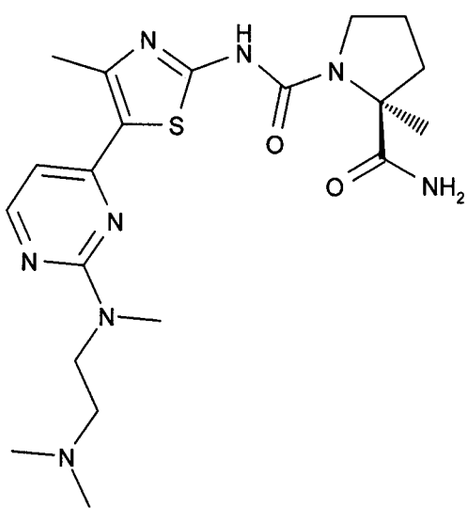
El compuesto del título se preparó de una manera análoga al Ejemplo 75, excepto que se utilizó (R)-(+)-3-(dimetilamino)-pirrolidina, en lugar de 4-(dimetilamino)-piperidina. El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido. EM (Método D) M+H 459 y M-H 457.

Ejemplo 79: 1-({5-[2-(isopropil-metil-amino)-pirimidin-4-il]-4-metil-tiazol-2-il}-amida) 2-amida del ácido (S)-2-metil-pirrolidin-1,2-dicarboxílico



El compuesto del título se preparó de una manera análoga al Ejemplo 75, excepto que se utilizó (R)-(+)-3-(dimetilamino)-pirrolidina, en lugar de 4-(dimetilamino)-piperidina. El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color amarillo. EM (Método D) M+H 418 y M-H 416.

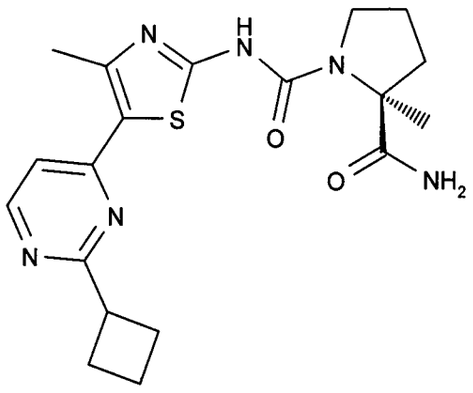
Ejemplo 80: 1-[(5-{2-[(2-dimetilamino-etil)-metil-amino]-pirimidin-4-il}-4-metil-tiazol-2-il)-amida] 2-amida del ácido (S)-2-metil-pirrolidin-1,2-dicarboxílico



446

El compuesto del título se preparó de una manera análoga al Ejemplo 75, excepto que se utilizó (R)-(+)-3-(dimetilamino)-pirrolidina, en lugar de 4-(dimetilamino)-piperidina. El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color amarillo. EM (Método D) M+H 447.

Ejemplo 81: 1-{[5-(2-ciclobutil-pirimidin-4-il)-4-metil-tiazol-2-il]-amida} 2-amida del ácido (S)-2-metil-pirrolidin-1,2-dicarboxílico

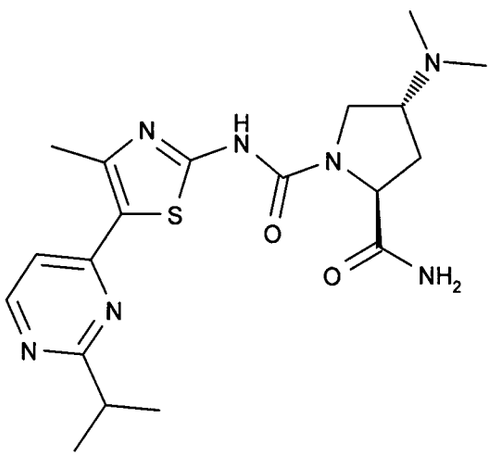


Una mezcla de {4-metil-5-[2-ciclobutil-pirimidin-4-il]-tiazol-2-il}-amida del ácido imidazol-1-carboxílico (42 mg), amida del ácido (2*S*)-2-metil-pirrolidin-2-carboxílico (17 mg) y trietilamina (0.020 ml) en DMF (0.12 ml), se agitó a 40°C durante 18 horas. La mezcla de reacción se evaporó y posteriormente se purificó por cromatografía de fase reversa (Método B), las fracciones se pasaron a través de un cartucho SPE de 300 mg Varian Bond Elut® SCX, seguido por una elución con amoniaco 7M en metanol. La evaporación de los lavados con amoniaco metanólico produjo el

947

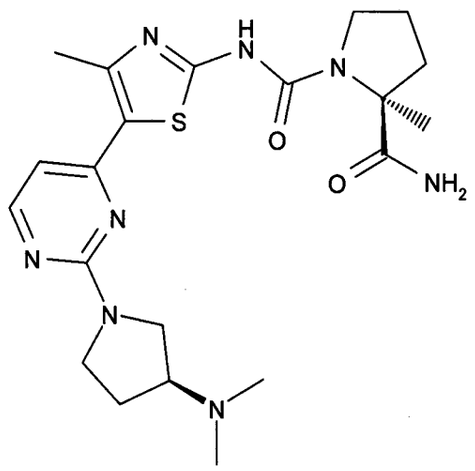
compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo. EM (Método D) M+H 401 y M-H 399.

Ejemplo 82: 1-{[5-(2-isopropil-pirimidin-4-il)-4-metil-tiazol-2-il]-amida} 2-amida del ácido (2S,4R)-4-dimetilamino-pirrolidin-1,2-dicarboxílico



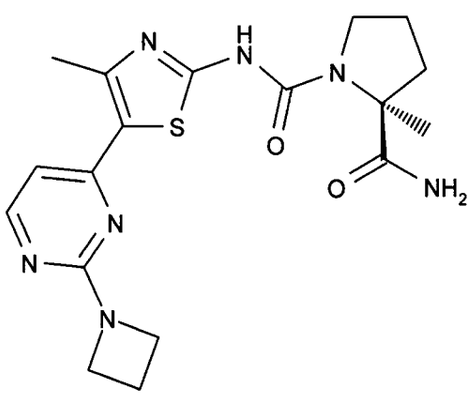
Una mezcla de {4-metil-5-[2-isopropil-pirimidin-4-il]-tiazol-2-il}-amida del ácido imidazol-1-carboxílico (40 mg), amida del ácido (2S,4R)-4-dimetilamino-pirrolidin-2-carboxílico (21 mg) y trietilamina (0.020 ml) en DMF (0.12 ml), se agitó a 40°C durante 18 horas. La mezcla de reacción se evaporó y posteriormente se purificó por cromatografía de fase reversa (Método B), las fracciones se pasaron a través de un cartucho SPE de 300 mg Varian Bond Elut® SCX, seguido por una elución con amoniaco 7M en metanol. La evaporación de los lavados con amoniaco metanólico produjo el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo. EM (Método D) M+H 418 y M-H 416.

Ejemplo 83: 1-({5-[2-((S)-3-dimetilamino-pirrolidin-1-il)-pirimidin-4-il]-4-metil-tiazol-2-il}-amida) 2-amida del ácido (S)-2-metil-pirrolidin-1,2-dicarboxílico



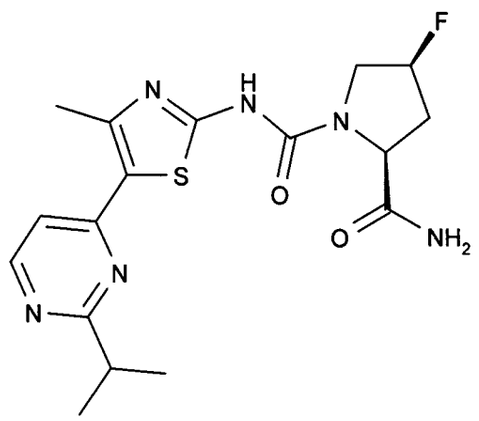
El compuesto del título se preparó de una manera análoga al Ejemplo 75, excepto que se utilizó (S)-(+)-3-(dimetilamino)-pirrolidina, en lugar de 4-(dimetilamino)-piperidina. El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido. EM (Método D) M+H 459 y M-H 457.

Ejemplo 84: 1-{[5-(2-azetidin-1-il-pirimidin-4-il)-4-metil-tiazol-2-il]-amida} 2-amida del ácido (S)-2-metil-pirrolidin-1,2-dicarboxílico



El compuesto del título se preparó de una manera análoga al Ejemplo 75, excepto que se utilizó azetidina, en lugar de 4-(dimetilamino)-piperidina. El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido. EM (Método D) M+H 402.

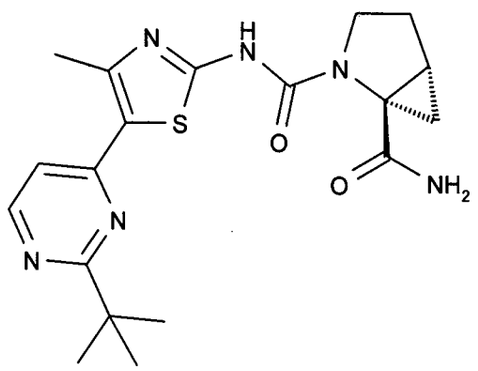
Ejemplo 85: 1-{[5-(2-isopropil-pirimidin-4-il)-4-metil-tiazol-2-il]-amida} 2-amida del ácido (2S,4S)-4-fluoro-pirrolidin-1,2-dicarboxílico



Una mezcla de {4-metil-5-[2-isopropil-pirimidin-4-il]-tiazol-2-il}-amida del ácido imidazol-1-carboxílico (50 mg), amida del ácido (2S,4S)-4-fluoro-pirrolidin-2-carboxílico (25 mg) y trietilamina (0.026 ml) en DMF (0.15 ml) se agitó a 40°C durante 2 horas. La mezcla de reacción se evaporó y posteriormente se purificó por cromatografía de fase reversa (Método B), las fracciones se pasaron a través de un cartucho SPE de 300 mg Varian Bond Elut® SCX, seguido por una elución con amoniaco 7M en metanol. La evaporación de los lavados con amoniaco metanólico, produjeron el

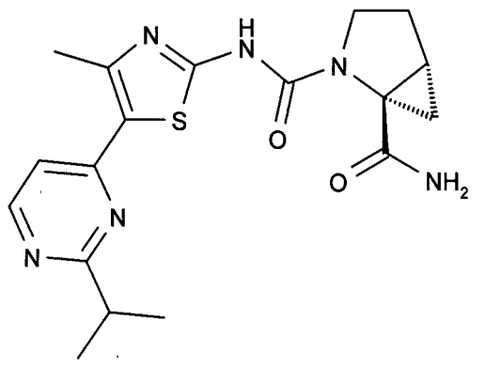
compuesto del título en forma de un sólido. EM (Método D) M+H 393 y M-H 391.

Ejemplo 86: 2-{[5-(2-ter-butil-pirimidin-4-il)-4-metil-tiazol-2-il]-amida} 1-amida del ácido (1S,5R)-2-aza-biciclo[3.1.0]hexan-1,2-dicarboxílico



Una mezcla de {4-metil-5-[2-ter-butil-pirimidin-4-il]-tiazol-2-il}-amida del ácido imidazol-1-carboxílico (50 mg), amida del ácido (1S,5R)-2-aza-biciclo[3.1.0]hexan-1-carboxílico (20 mg) y trietilamina (0.051 ml) en DMF (1 ml), se dejó en reposo a temperatura ambiente durante 18 horas. La mezcla de reacción se evaporó, y la cristalización a partir de metanol acuoso, produjo el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo/blanco. CLAR/EM (Método C), TR 1.36 minutos, M+H 401.0 y M-H 399.2.

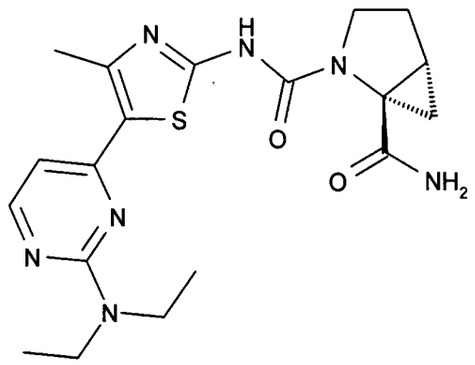
Ejemplo 87: 2-{[5-(2-isopropil-pirimidin-4-il)-4-metil-tiazol-2-il]-amida} 1-amida del ácido (1S,5R)-2-aza-biciclo[3.1.0]hexan-1,2-dicarboxílico



Una mezcla de {4-metil-5-[2-isopropil-pirimidin-4-il]-tiazol-2-il}-amida del ácido imidazol-1-carboxílico (40 mg), amida del ácido (1S,5R)-2-aza-biciclo[3.1.0]hexan-1-carboxílico (17 mg) y trietilamina (0.020 ml) en DMF (0.12 ml) se dejó en reposo a 40°C durante 1 hora. La mezcla de reacción se evaporó y posteriormente se purificó por cromatografía de fase reversa (Método B), las fracciones se pasaron a través de un cartucho SPE de 300 mg Varian Bond Elut® SCX, seguido por una elución con amoniaco 7M en metanol. La evaporación de los lavados con amoniaco metanólico, produjeron el compuesto del título en forma de un sólido de color beige. EM (Método D) M+H 387 y M-H 385.

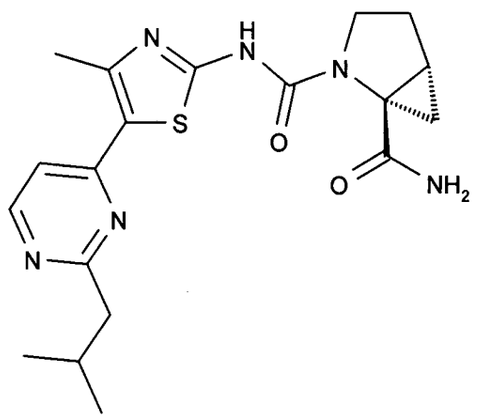
452

Ejemplo 88: 2-{[5-(2-dietilamino-pirimidin-4-il)-4-metil-tiazol-2-il]-amida} 1-amida del ácido (1S,5R)-2-aza-biciclo[3.1.0]hexan-1,2-dicarboxílico



Una mezcla de [5-(2-dietilamino-pirimidin-4-il)-4-metil-tiazol-2-il]-amida del ácido imidazol-1-carboxílico (40 mg), amida del ácido (1S,5R)-2-aza-biciclo[3.1.0]hexan-1-carboxílico (16 mg) y trietilamina (0.019 ml) en DMF (0.11 ml) se dejó en reposo a 40°C durante 1 hora. La mezcla de reacción se evaporó y posteriormente se purificó por cromatografía de fase reversa (Método B), las fracciones se pasaron a través de un cartucho SPE de 300 mg Varian Bond Elut® SCX, seguido por una elución con amoniaco 7M en metanol. La evaporación de los lavados con amoniaco metanólico, produjeron el compuesto del título en forma de un sólido de color beige. EM (Método D) M+H 416 y M-H 414.

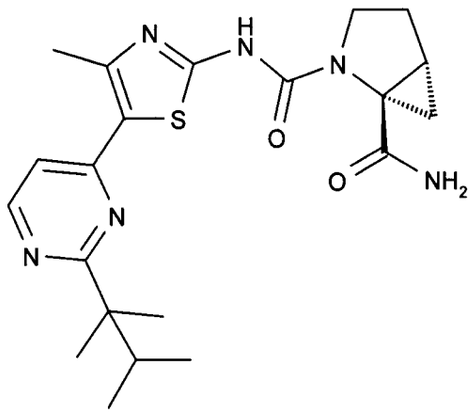
Ejemplo 89: 2-{[5-(2-isobutil-pirimidin-4-il)-4-metil-tiazol-2-il]-amida} 1-amida del ácido (1S,5R)-2-aza-biciclo[3.1.0]hexan-1,2-dicarboxílico



Una mezcla de {4-metil-5-[2-isobutil-pirimidin-4-il]-tiazol-2-il}-amida del ácido imidazol-1-carboxílico (40 mg), amida del ácido (1S,5R)-2-aza-biciclo[3.1.0]hexan-1-carboxílico (16 mg) y trietilamina (0.020 ml) en DMF (0.12 ml) se dejó en reposo a 40°C durante 1 hora. La mezcla de reacción se evaporó y posteriormente se purificó por cromatografía de fase reversa (Método B), las fracciones se pasaron a través de un cartucho SPE de 300 mg Varian Bond Elut® SCX, seguido por una elución con amoniaco 7M en metanol. La evaporación de los lavados con amoniaco metanólico produjo el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo/beige. EM (Método D) M+H 401 y M-H 399.

454

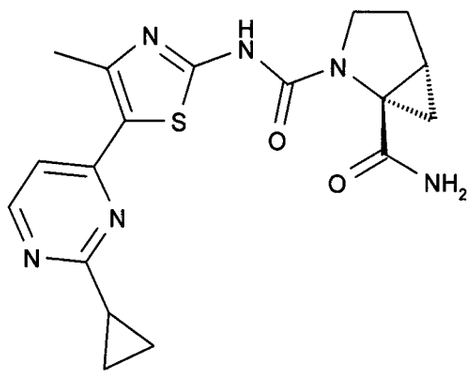
Ejemplo 90: 2-({4-metil-5-[2-(1,1,2-trimetil-propil)-pirimidin-4-il]-tiazol-2-il}-amida) 1-amida del ácido (1S,5R)-2-aza-biciclo[3.1.0]hexan-1,2-dicarboxílico



Una mezcla de {4-metil-5-[2-(1,1,2-trimetil-propil)-pirimidin-4-il]-tiazol-2-il}-amida del ácido imidazol-1-carboxílico (40 mg), amida del ácido (1S,5R)-2-aza-biciclo[3.1.0]hexan-1-carboxílico (15 mg) y trietilamina (0.018 ml) en DMF (0.11 ml) se dejó en reposo a 40°C durante 1 hora. La mezcla de reacción se evaporó y posteriormente se purificó por cromatografía de fase reversa (Método B), las fracciones se pasaron a través de un cartucho SPE de 300 mg Varian Bond Elut® SCX, seguido por una elución con amoniaco 7M en metanol. La evaporación de los lavados con amoniaco metanólico, produjeron el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco. EM (Método D) M+H 429 y M-H 427.

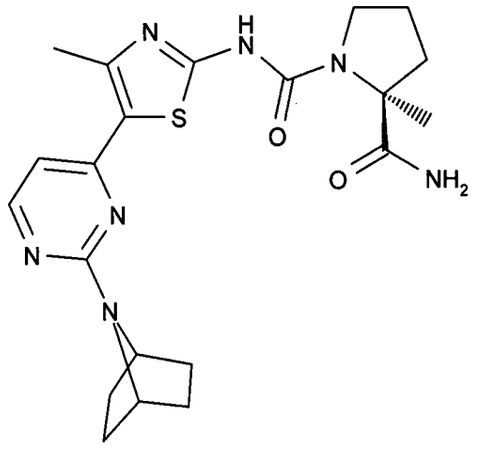
405

Ejemplo 91: 2-{[5-(2-ciclopropil-pirimidin-4-il)-4-metil-tiazol-2-il]-amida} 1-amida del ácido (1S,5R)-2-aza-biciclo[3.1.0]hexan-1,2-dicarboxílico



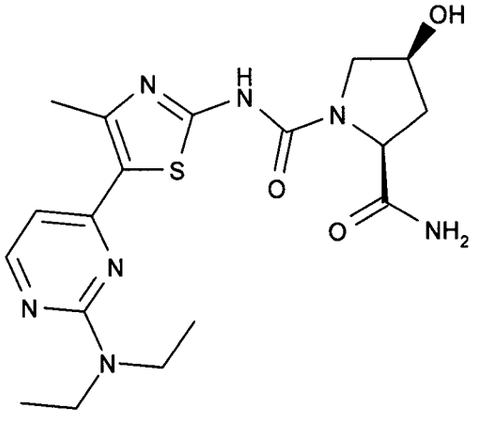
Una mezcla de {4-metil-5-[2-ciclopropil-pirimidin-4-il]-tiazol-2-il}-amida del ácido imidazol-1-carboxílico (40 mg), amida del ácido (1S,5R)-2-aza-biciclo[3.1.0]hexan-1-carboxílico (17 mg) y trietilamina (0.020 ml) en DMF (1 ml) se dejó en reposo a 40°C durante 1 hora. La mezcla de reacción se evaporó y posteriormente se purificó por cromatografía de fase reversa (Método B), las fracciones se pasaron a través de un cartucho SPE de 300 mg Varian Bond Elut® SCX, seguido por una elución con amoniaco 7M en metanol. La evaporación de los lavados con amoniaco metanólico produjo el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco. EM (Método D) M+H 385 y M-H 383.

Ejemplo 92: 1-({5-[2-(7-aza-biciclo[2.2.1]hept-7-il)-pirimidin-4-il]-4-metil-tiazol-2-il}-amida) 2-amida del ácido (S)-2-metil-pirrolidin-1,2-dicarboxílico



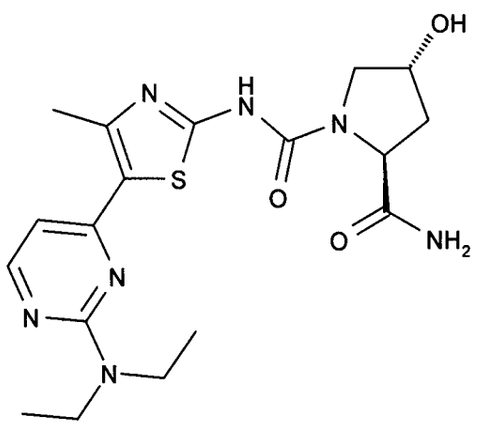
El compuesto del título se preparó de una manera análoga al Ejemplo 75, excepto que se utilizó 7-azabiciclo[2.2.1]heptano, en lugar de 4-(dimetilamino)-piperidina. El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color blanco. EM (Método D) M+H 442.

Ejemplo 93: 1-{[5-(2-dietilamino-pirimidin-4-il)-4-metil-tiazol-2-il]-amida} 2-amida del ácido (2S,4S)-4-hidroxi-pirrolidin-1,2-dicarboxílico



Una mezcla de {4-metil-5-[2-dietilamino-pirimidin-4-il]-tiazol-2-il}-amida del ácido imidazol-1-carboxílico (40 mg), amida del ácido (2*S*,4*S*)-4-hidroxi-pirrolidin-2-carboxílico (21 mg) y trietilamina (0.019 ml) en DMF (0.11 ml) se dejó en reposo a 40°C durante 1 hora. La mezcla de reacción se evaporó y posteriormente se purificó por cromatografía de fase reversa (Método B), las fracciones se pasaron a través de un cartucho SPE de 300 mg Varian Bond Elut® SCX, seguido por una elución con amoniaco 7M en metanol. La evaporación de los lavados con amoniaco metanólico produjo el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo. EM (Método D) M+H 420 y M-H 418.

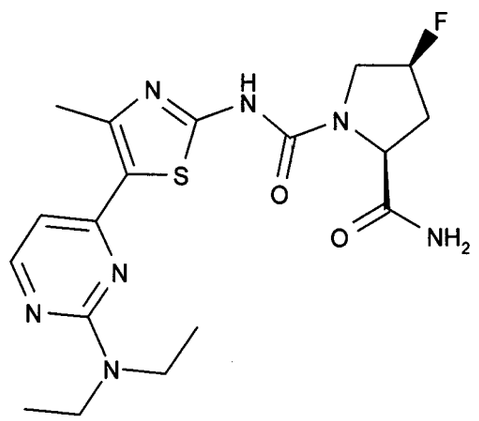
Ejemplo 94: 1-{[5-(2-dietilamino-pirimidin-4-il)-4-metil-tiazol-2-il]-amida} 2-amida del ácido (2S,4R)-4-hidroxi-pirrolidin-1,2-dicarboxílico



Una mezcla de {4-metil-5-[2-dietilamino-pirimidin-4-il]-tiazol-2-il}-amida del ácido imidazol-1-carboxílico (40 mg), amida del

ácido (2*S*,4*R*)-4-hidroxi-pirrolidin-2-carboxílico (21 mg) y trietilamina (0.019 ml) en DMF (0.11 ml) se dejó en reposo a 40°C durante 1 hora. La mezcla de reacción se evaporó y posteriormente se purificó por cromatografía de fase reversa (Método B), las fracciones se pasaron a través de un cartucho SPE de 300 mg Varian Bond Elut® SCX, seguido por una elución con amoniaco 7M en metanol. La evaporación de los lavados con amoniaco metanólico produjo el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo. EM (Método D) M+H 420 y M-H 418.

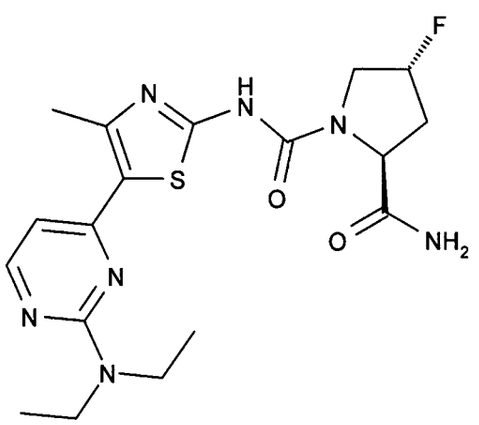
Ejemplo 95: 1-{[5-(2-dietilamino-pirimidin-4-il)-4-metil-tiazol-2-il]-amida} 2-amida del ácido (2S,4S)-4-fluoro-pirrolidin-1,2-dicarboxílico



Una mezcla de {4-metil-5-[2-dietilamino-pirimidin-4-il]-tiazol-2-il}-amida del ácido imidazol-1-carboxílico (40 mg), amida del ácido (2*S*,4*S*)-4-fluoro-pirrolidin-2-carboxílico (16 mg) y trietilamina (0.019 ml) en DMF (0.11 ml) se dejó en reposo a 40°C durante 1

hora. La mezcla de reacción se evaporó y posteriormente se purificó por cromatografía de fase reversa (Método B), las fracciones se pasaron a través de un cartucho SPE de 300 mg Varian Bond Elut® SCX, seguido por una elución con amoniaco 7M en metanol. La evaporación de los lavados con amoniaco metanólico produjo el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo.

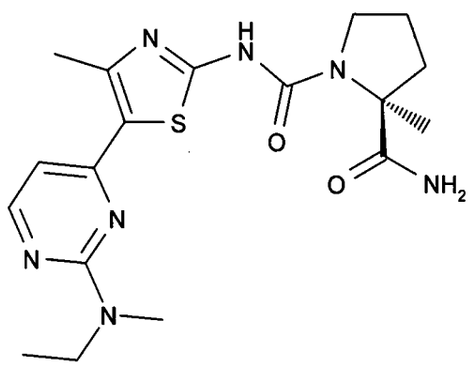
Ejemplo 96: 1-{[5-(2-dietilamino-pirimidin-4-il)-4-metil-tiazol-2-il]-amida} 2-amida del ácido (2S,4R)-4-fluoro-pirrolidin-1,2-dicarboxílico



Una mezcla de {4-metil-5-[2-dietilamino-pirimidin-4-il]-tiazol-2-il}-amida del ácido imidazol-1-carboxílico (40 mg), amida del ácido (2*S*,4*R*)-4-fluoro-pirrolidin-2-carboxílico (16 mg) y trietilamina (0.019 ml) en DMF (0.11 ml) se dejó en reposo a 40°C durante 1 hora. La mezcla de reacción se evaporó y posteriormente se purificó por cromatografía de fase reversa (Método B), las

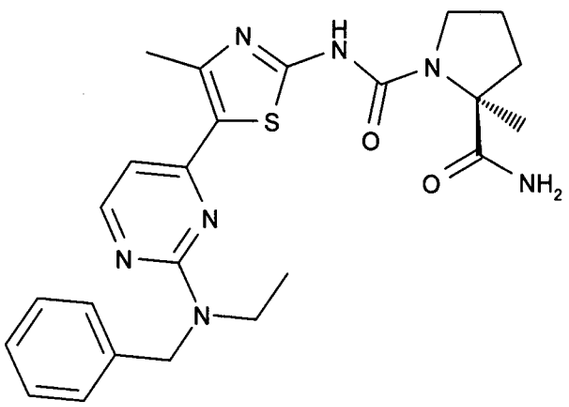
fracciones se pasaron a través de un cartucho SPE de 300 mg Varian Bond Elut® SCX, seguido por una elución con amoniaco 7M en metanol. La evaporación de los lavados con amoniaco metanólico produjo el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco. EM (Método D) M+H 422 y M-H 420.

Ejemplo 97: 1-({5-[2-(etil-metil-amino)-pirimidin-4-il]-4-metil-tiazol-2-il}-amida) 2-amida del ácido (S)-2-metil-pirrolidin-1,2-dicarboxílico



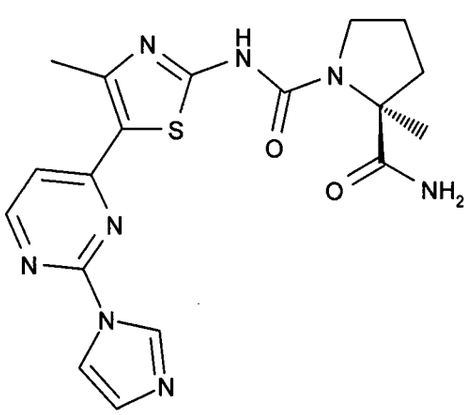
El compuesto del título se preparó de una manera análoga al Ejemplo 75, excepto que se utilizó N-etilmetilamina, en lugar de 4-(dimetilamino)-piperidina. El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido. EM (Método D) M+H 404.

Ejemplo 98: 1-({5-[2-(bencil-etil-amino)-pirimidin-4-il]-4-metil-tiazol-2-il}-amida)) 2-amida del ácido (S)-2-metil-pirrolidin-1,2-dicarboxílico



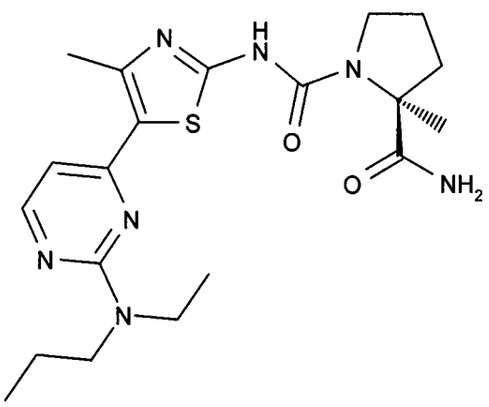
El compuesto del título se preparó de una manera análoga al Ejemplo 75, excepto que se utilizó N-etilbencilamina, en lugar de 4-(dimetilamino)-piperidina. El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido.

Ejemplo 99: 1-{[5-(2-imidazol-1-il-pirimidin-4-il)-4-metil-tiazol-2-il]-amida} 2-amida del ácido (S)-2-metil-pirrolidin-1,2-dicarboxílico



Una mezcla de 1-{[5-(2-metansulfinil-pirimidin-4-il)-4-metil-tiazol-2-il]-amida} 2-amida del ácido (S)-2-metil-pirrolidin-1,2-dicarboxílico (20 mg), imidazol (17 mg) y 1,4-dioxano (0.5 ml), se calentaron a 100°C durante 10 minutos en un aparato de microondas Emrys Optimizer. La mezcla de reacción enfriada posteriormente se purificó por cromatografía de fase reversa (Método B), las fracciones se pasaron a través de un cartucho SPE de 300 mg Varian Bond Elut® SCX, seguido por una elución con amoniaco 7M en metanol. La evaporación de los lavados con amoniaco metanólico produjo el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco. EM (Método D) M+H 413 y M-H 411.

Ejemplo 100: 1-({5-[2-(etil-propil-amino)-pirimidin-4-il]-4-metil-tiazol-2-il}-amida) 2-amida del ácido (S)-2-metil-pirrolidin-1,2-dicarboxílico

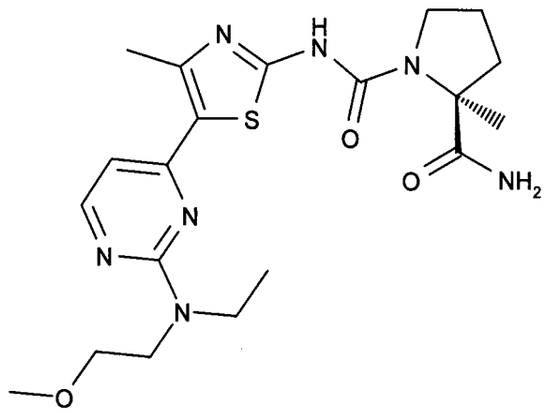


El compuesto del título se preparó de una manera análoga al Ejemplo 75, excepto que se utilizó N-etil-N-propilamina, en lugar de 4-(dimetilamino)-piperidina. El compuesto del título se obtuvo

463

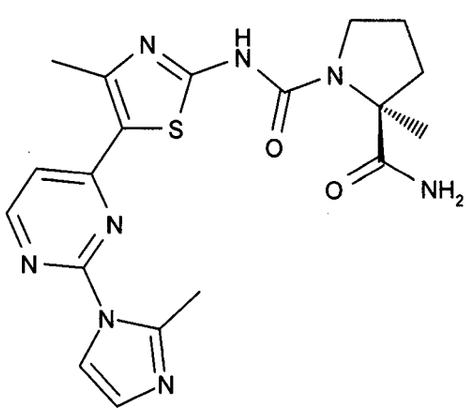
en forma de un sólido.

Ejemplo 101: 1-[(5-{2-[etil-(2-metoxi-etil)-amino]-pirimidin-4-il}-4-metil-tiazol-2-il)-amida] 2-amida del ácido (S)-2-metil-pirrolidin-1,2-dicarboxílico



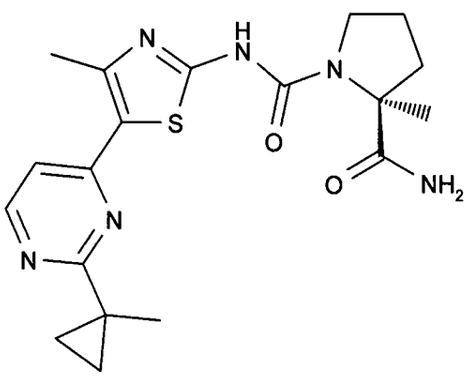
El compuesto del título se preparó de una manera análoga al Ejemplo 75, excepto que se utilizó N-(2-metoxietil)-etilamina, en lugar de 4-(dimetilamino)-piperidina. El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color amarillo. EM (Método D) M+H 448 y M-H 446.

Ejemplo 102: 1-({4-metil-5-[2-(2-metil-imidazol-1-il)-pirimidin-4-il]-tiazol-2-il}-amida) 2-amida del ácido (S)-2-metil-pirrolidin-1,2-dicarboxílico



Una mezcla de 1-{[5-(2-metansulfinil-pirimidin-4-il)-4-metil-tiazol-2-il]-amida} 2-amida del ácido (S)-2-metil-pirrolidin-1,2-dicarboxílico (50 mg), 2-metilimidazol (50 mg) y 1,4-dioxano (0.2 ml), se calentaron a 100°C durante 1 hora en un aparato de microondas Emrys Optimizer. La mezcla de reacción enfriada posteriormente se purificó por cromatografía de fase reversa (Método B), las fracciones se pasaron a través de un cartucho SPE de 300 mg Varian Bond Elut® SCX, seguido por una elución con amoniaco 7M en metanol. La evaporación de los lavados con amoniaco metanólico, produjeron el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco. EM (Método D) M+H 427 y M-H 425.

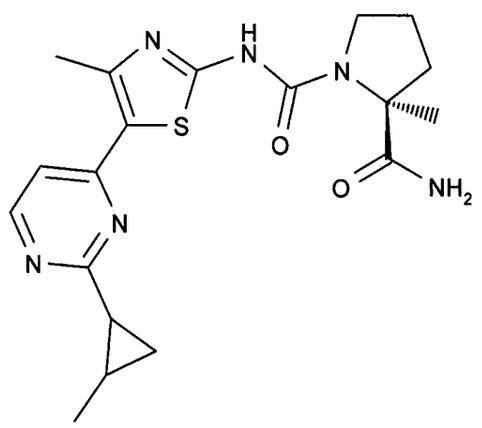
Ejemplo 103: 1-({4-metil-5-[2-(1-metil-ciclopropil)-pirimidin-4-il]-tiazol-2-il}-amida) 2-amida del ácido (S)-2-metil-pirrolidin-1,2-dicarboxílico



Una mezcla de {4-metil-5-[2-(1-metil-ciclopropil)-pirimidin-4-il]-tiazol-2-il}-amida del ácido imidazol-1-carboxílico (80 mg), amida del ácido (2*S*)-2-metil-pirrolidin-2-carboxílico (33 mg) y

trietilamina (0.039 ml) en DMF (0.24 ml) se agitó a 40°C durante 1 hora. La mezcla de reacción se evaporó y posteriormente se purificó por cromatografía de fase reversa (Método B), las fracciones se pasaron a través de un cartucho SPE de 300 mg Varian Bond Elut® SCX, seguido por una elución con amoniaco 7M en metanol. La evaporación de los lavados con amoniaco metanólico produjo el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo. EM (Método D) M+H 401 y M-H 399.

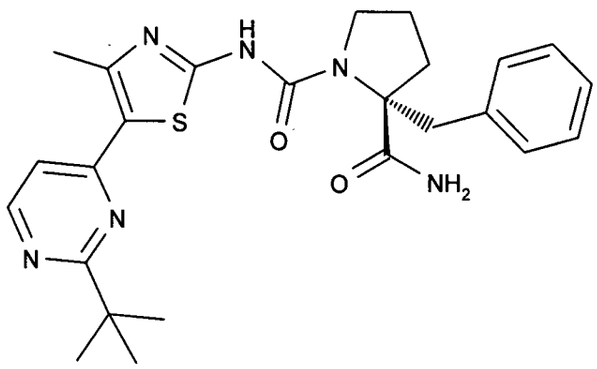
Ejemplo 104 1-({4-metil-5-[2-(cis-2-metil-ciclopropil)-pirimidin-4-il]-tiazol-2-il}-amida) 2-amida del ácido (S)-2-metil-pirrolidin-1,2-dicarboxílico y **Ejemplo 105** 1-({4-metil-5-[2-(trans-2-metil-ciclopropil)-pirimidin-4-il]-tiazol-2-il}-amida) 2-amida del ácido (S)-2-metil-pirrolidin-1,2-dicarboxílico



Una mezcla de {4-metil-5-[2-(2-metil-ciclopropil)-pirimidin-4-il]-tiazol-2-il}-amida del ácido imidazol-1-carboxílico (50 mg), amida del ácido (2*S*)-2-metil-pirrolidin-2-carboxílico (21 mg) y trietilamina (0.025 ml) en DMF (0.15 ml) se agitó a 40°C durante 2

horas. La mezcla de reacción se evaporó y posteriormente se purificó por cromatografía de fase reversa para obtener dos componentes, las fracciones que contenían cada componente se pasaron a través de un cartucho SPE de 300 mg Varian Bond Elut® SCX seguido por una elución con amoniaco 7M en metanol. La evaporación de los lavados con amoniaco metanólico produjo el compuesto del título como una mezcla de diastereoisómeros cis-ciclopropilo a partir del primer componente de elución y como una mezcla de diastereoisómeros trans-ciclopropilo, a partir del segundo componente de elución. EM (Método D) M+H 401 y M-H 399.

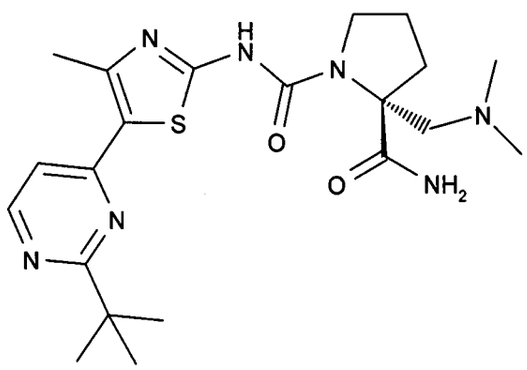
Ejemplo 106: 1-{[5-(2-ter-butil-pirimidin-4-il)-4-metil-tiazol-2-il]-amida} 2-amida del ácido (R)-2-bencil-pirrolidin-1,2-dicarboxílico



Una mezcla de {4-metil-5-[2-ter-butil-pirimidin-4-il]-tiazol-2-il}-amida del ácido imidazol-1-carboxílico (50 mg), amida del ácido (R)-2-bencil-pirrolidin-2-carboxílico (33 mg) y trietilamina (0.051 ml) en DMF (1 ml), se dejó en reposo a temperatura ambiente

durante 18 horas. La mezcla de reacción se evaporó y posteriormente se purificó por cromatografía de fase reversa (Método B), las fracciones se pasaron a través de un cartucho SPE de 300 mg Varian Bond Elut® SCX, seguido por una elución con amoniaco 7M en metanol. La evaporación de los lavados con amoniaco metanólico produjo el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo/blanco. CLAR/EM (Método C), TR 1.94 minutos, M+H 479.1 y M-H 477.2.

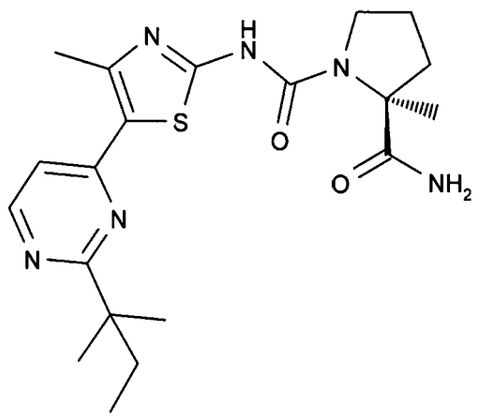
Ejemplo 107: 1-{[5-(2-ter-butil-pirimidin-4-il)-4-metil-tiazol-2-il]-amida} 2-amida del ácido (R)-2-dimetilaminometil-pirrolidin-1,2-dicarboxílico



Una mezcla de {4-metil-5-[2-ter-butil-pirimidin-4-il]-tiazol-2-il}-amida del ácido imidazol-1-carboxílico (50 mg), amida del ácido (R)-2-dimetilaminometil-pirrolidin-2-carboxílico (28 mg) y trietilamina (0.051 ml) en DMF (1 ml), se dejó en reposo a temperatura ambiente durante 18 horas. La mezcla de reacción se evaporó y posteriormente se purificó por cromatografía de fase

reversa (Método B), las fracciones se pasaron a través de un cartucho SPE de 300 mg Varian Bond Elut® SCX, seguido por una elución con amoniaco 7M en metanol. La evaporación de los lavados con amoniaco metanólico produjo el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo/blanco. CLAR/EM (Método C), TR 1.94 minutos, M+H 446.1 y M-H 444.2.

Ejemplo 108: 1-({5-[2-(1,1-dimetil-propil)-pirimidin-4-il]-4-metil-tiazol-2-il}-amida) 2-amida del ácido (S)-2-metil-pirrolidin-1,2-dicarboxílico

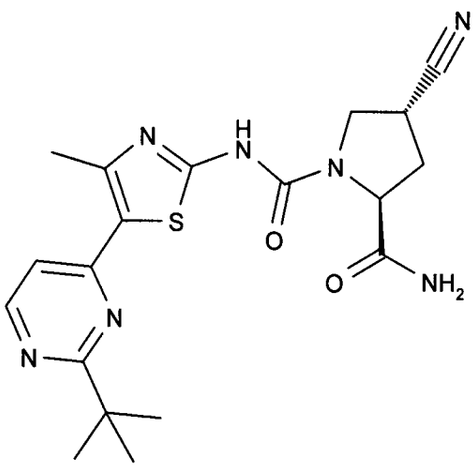


Una mezcla de {4-metil-5-[2-(1,1-dimetil-propil)-pirimidin-4-il]-tiazol-2-il}-amida del ácido imidazol-1-carboxílico (50 mg), amida del ácido (2*S*)-2-metil-pirrolidin-2-carboxílico (20 mg) y trietilamina (0.024 ml) en DMF (0.1 ml) se agitó a 40°C durante 2 horas. La mezcla de reacción se evaporó y posteriormente se purificó por cromatografía de fase reversa (Método B), las fracciones se pasaron a través de un cartucho SPE de 300 mg Varian Bond Elut® SCX, seguido por una elución con amoniaco 7M

469

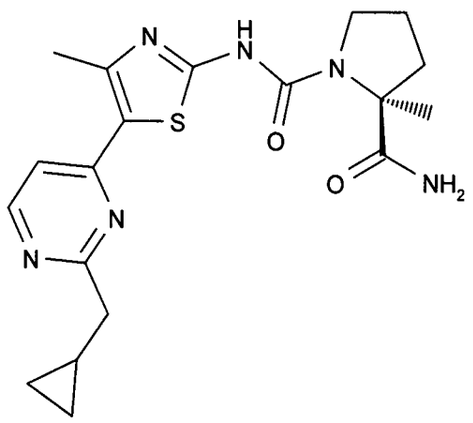
en metanol. La evaporación de los lavados con amoniaco metanólico produjo el compuesto del título en forma de un sólido de color beige. EM (Método D) M-H 415.

Ejemplo 109: 1-{[5-(2-ter-butil-pirimidin-4-il)-4-metil-tiazol-2-il]-amida} 2-amida del ácido (2S,4R)-4-ciano-pirrolidin-1,2-dicarboxílico



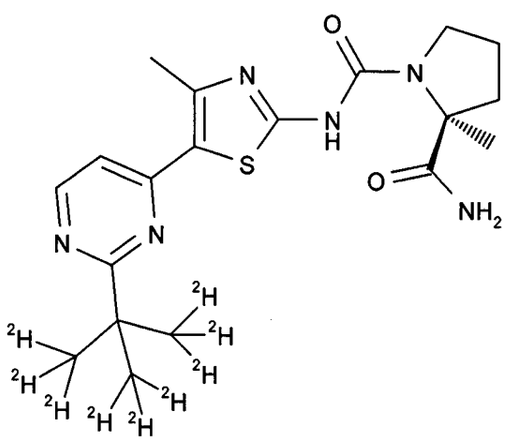
Una mezcla de {4-metil-5-[2-ter-butil-pirimidin-4-il]-tiazol-2-il}-amida del ácido imidazol-1-carboxílico (40 mg), amida del ácido (2S,4R)-4-ciano-pirrolidin-2-carboxílico (18 mg) y trietilamina (0.016 ml) en DMF (0.2 ml) se dejó en reposo a 40°C durante 2 horas. La mezcla de reacción se evaporó y posteriormente se purificó por cromatografía de fase reversa (Método B), las fracciones se pasaron a través de un cartucho SPE de 300 mg Varian Bond Elut® SCX, seguido por una elución con amoniaco 7M en metanol. La evaporación de los lavados con amoniaco metanólico produjo el compuesto del título en forma de un sólido.

Ejemplo 110: 1-{[5-(2-ciclopropilmetil-pirimidin-4-il)-4-metil-tiazol-2-il]-amida} 2-amida del ácido (S)-2-metil-pirrolidin-1,2-dicarboxílico



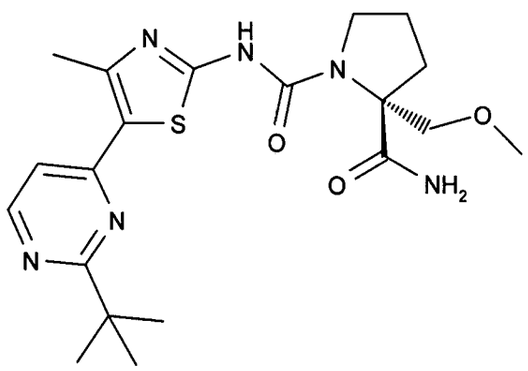
El compuesto del título se preparó de manera análoga al procedimiento descrito para el Ejemplo 40, pero utilizando [5-(2-ciclopropilmetil-pirimidin-4-il)-4-metil-tiazol-2-il]-amida del ácido imidazol-1-carboxílico, en lugar de {4-metil-5-[2-(1-metil-ciclopropil)-piridin-4-il]-tiazol-2-il}-amida del ácido imidazol-1-carboxílico. p.f. 168-170°C.

Ejemplo 111: 1-{[5-(2-d_9-ter-butil-pirimidin-4-il)-4-metil-tiazol-2-il]-amida} 2-amida del ácido (S)-2-metil-pirrolidin-1,2-dicarboxílico



Una mezcla de [5-(2-d_9-ter-butil-pirimidin-4-il)-4-metil-tiazol-2-il]-amida del ácido imidazol-1-carboxílico (176 mg), amida del ácido (2*S*)-2 -metil-pirrolidin-2-carboxílico (71 mg) y trietilamina (0.17 ml) en DMF (2 ml), se dejó en reposo a temperatura ambiente durante 18 horas. La mezcla de reacción se evaporó, y la cristalización a partir de metanol acuoso, produjo el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo/blanco. CLAR/EM (Método C), TR 1.44 minutos, M+H 412.2 y M-H 410.3.

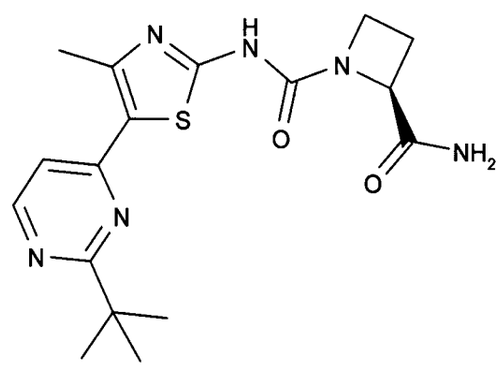
Ejemplo 112: 1-{[5-(2-ter-butil-pirimidin-4-il)-4-metil-tiazol-2-il]-amida} 2-amida del ácido (R)-2-metoximetil-pirrolidin-1,2-dicarboxílico



Una mezcla de {4-metil-5-[2-ter-butil-pirimidin-4-il]-tiazol-2-il}-amida del ácido imidazol-1-carboxílico (100 mg), amida del ácido (R)-2-metoximetil-pirrolidin-2-carboxílico (51 mg) y trietilamina (0.102 ml) en DMF (1 ml), se dejó en reposo a temperatura ambiente durante 18 horas. La mezcla de reacción se evaporó y posteriormente se purificó por cromatografía de fase

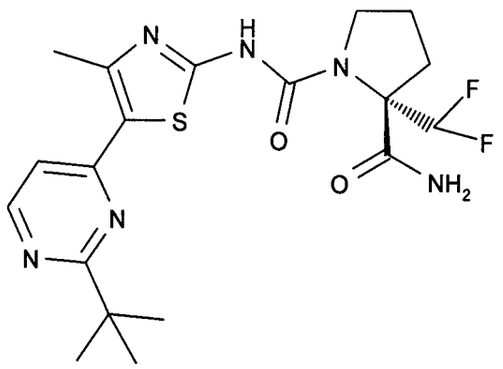
reversa (Método B), las fracciones se pasaron a través de un cartucho SPE de 300 mg Varian Bond Elut® SCX, seguido por una elución con amoniaco 7M en metanol. La evaporación de los lavados con amoniaco metanólico produjo el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo/blanco. CLAR/EM (Método C), TR 1.56 minutos, M+H 433.2 y M-H 431.3.

Ejemplo 113: 1-{[5-(2-ter-butil-pirimidin-4-il)-4-metil-tiazol-2-il]-amida} 2-amida del ácido (S)-azetidin-1,2-dicarboxílico



Una mezcla de [5-(2-ter-butil-pirimidin-4-il)-4-metil-tiazol-2-il]-amida del ácido imidazol-1-carboxílico (300 mg), amida del ácido (S)-azetidin-2-carboxílico (96 mg) y trietilamina (0.31 ml) en DMF (2.5 ml), se dejó en reposo a temperatura ambiente durante 17 horas. La mezcla de reacción se evaporó y la cristalización a partir de metanol, produjo el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo. EM: M+H 375.1 y M-H 373.2.

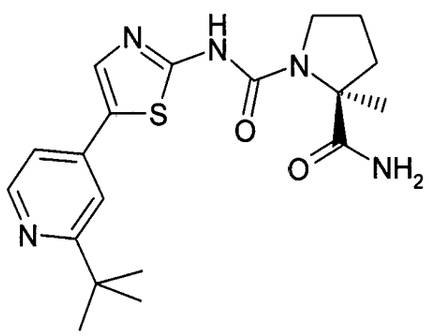
Ejemplo 114: 1-{[5-(2-ter-butil-pirimidin-4-il)-4-metil-tiazol-2-il]-amida} 2-amida del ácido (S)-2-difluorometil-pirrolidin-1,2-dicarboxílico



Una mezcla de {4-metil-5-[2-ter-butil-pirimidin-4-il]-tiazol-2-il}-amida del ácido imidazol-1-carboxílico (156 mg), amida del ácido (S)-2-difluorometil-pirrolidin-2-carboxílico (100 mg) y trietilamina (0.159 ml) en DMF (1 ml), se dejó en reposo a temperatura ambiente durante 36 horas. La mezcla de reacción se evaporó y posteriormente se purificó por cromatografía de fase reversa (Método B), las fracciones se pasaron a través de un cartucho SPE de 300 mg Varian Bond Elut® SCX, seguido por una elución con amoniaco 7M en metanol. La evaporación de los lavados con amoniaco metanólico produjo el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo/blanco. CLAR/EM (Método C), TR 1.71 minutos, M+H 439.1 y M-H 437.2.

474

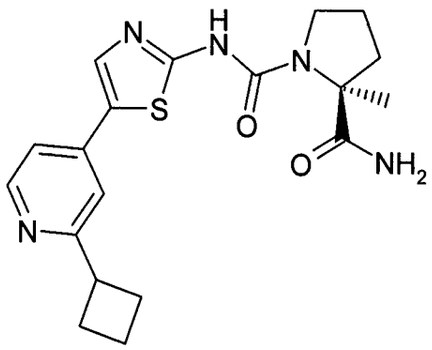
Ejemplo 115: 1-{[5-(2-ter-butil-piridin-4-il)-tiazol-2-il]-amida} 2-amida del ácido (S)-2-metil-pirrolidin-1,2-dicarboxílico



El compuesto del título se preparó de manera análoga al procedimiento descrito en el Ejemplo 40, con las siguientes modificaciones. En el Ejemplo 40, la mezcla de reacción se agitó durante 3 h a temperatura ambiente, la reacción fue detenida mediante dilución con $EtOAc/H_2O$, y se sometió a extracción con EtOAc. En el Paso 40.1, la mezcla de reacción se agitó durante 2 h a temperatura de reflujo. En el Paso 40.2, la mezcla de reacción se agitó durante 1 h a 100°C. En el Paso 1.3, se utilizó N-tiazol-2-il-acetamida. La mezcla de reacción se agitó durante 2 h a 120°C, se diluyó con $EtOAc/H_2O$ y se sometió a extracción con EtOAc. Después de secar y concentrar la fase orgánica, el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (Hex/EtOAc, 1:1), seguido por trituración con Et_2O. En el Paso 40.7, se utilizó cloruro de pivaloilo. Compuesto del título: IEA-EM: 388.1 $[M+H]^+$; t_R= 2.48 min. (Sistema 1); CCF: R_f = 0.15 (DCM/MeOH/NH_3 acuoso, 94:5:1).

425

Ejemplo 116: 1-{[5-(2-ciclobutil-piridin-4-il)-tiazol-2-il]-amida} 2-amida del ácido (S)-2-metil-pirrolidin-1,2-dicarboxílico

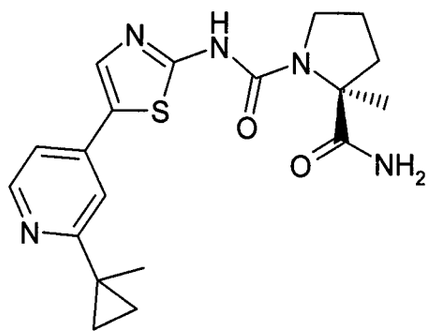


El compuesto del título se preparó de manera análoga al procedimiento descrito en el Ejemplo 40, pero con las siguientes modificaciones. En el Ejemplo 40, la mezcla de reacción se agitó durante 16 h a temperatura ambiente, se diluyó con DCM/H_2O y se sometió a extracción con DCM. En el Paso 40.1, la mezcla de reacción se agitó durante 4 h a temperatura de reflujo. En el Paso 40.2, la mezcla de reacción se agitó durante 2 h a 100°C y el producto crudo no se purificó. En el Paso 40.3, se utilizó N-tiazol-2-il-acetamida. La mezcla de reacción se agitó durante 3 h a 120°C, la reacción fue detenida mediante dilución con EtOAc/H_2O, y se sometió a extracción con EtOAc. Después de secar y concentrar la fase orgánica, el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (Hex/EtOAc, 2:3). En el Paso 40.5, la mezcla de reacción se agitó durante 1 h a 80°C. En el Paso 40.7, se agregó 4-metoxi-3-buten-2-ona (50 mmoles) en THF (100 ml), a una solución enfriada (a -78°C) de LiHMDS (1M en THF, 100 ml) en THF, (200 ml). Después de 30 min., se agregó

476

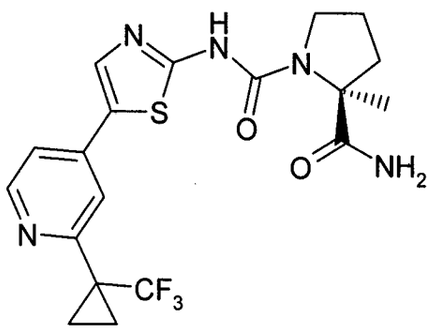
cloruro de ciclobutilcarbonilo, y la mezcla de reacción se dejó alcanzar la t.a. durante 18 horas. Compuesto del título: IEA-EM: 386.1 $[M+H]^+$; t_R= 2.42 min. (Sistema 1); CCF: R_f = 0.22 (DCM/MeOH/NH_3 acuoso, 91.5:7.5:1).

Ejemplo 117: 1-({5-[2-(1-metil-ciclopropil)-piridin-4-il]-tiazol-2-il}-amida) 2-amida del ácido (S)-2-metil-pirrolidin-1,2-dicarboxílico



El compuesto del título se preparó de manera análoga al procedimiento descrito en el Ejemplo 40, pero con las siguientes modificaciones. En el Ejemplo 40, la mezcla de reacción se agitó durante 14 h a temperatura ambiente. En el Paso 40.2, la mezcla de reacción se agitó durante 1 h a 85°C. En el Paso 1.3, se utilizó N-tiazol-2-il-acetamida, y la mezcla de reacción se agitó durante 4 h a 120°C. Compuesto del título: IEA-EM: 386.1 $[M+H]^+$; t_R= 2.35 min. (Sistema 1); CCF: R_f = 0.28 (DCM/MeOH, 9:1).

Ejemplo 118: 1-({5-[2-(1-trifluorometil-ciclopropil)-piridin-4-il]-tiazol-2-il}-amida) 2-amida del ácido (S)-2-metil-pirrolidin-1,2-dicarboxílico



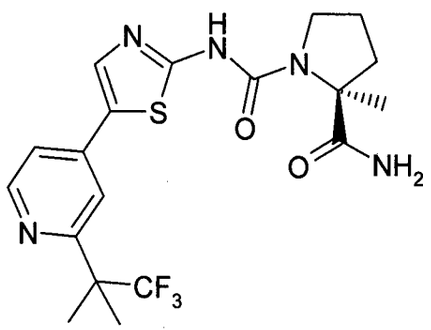
El compuesto del título se preparó de manera análoga al procedimiento descrito en el Ejemplo 40, pero con las siguientes modificaciones. En el Ejemplo 40, la mezcla de reacción se agitó durante 14 h a temperatura ambiente. En el Paso 40.2, la mezcla de reacción se agitó durante 2 h a 85°C, y se sometió a extracción con EtOAc después de detener la reacción. En el Paso 40.3, se utilizó N-tiazol-2-il-acetamida. La mezcla de reacción se agitó durante 2 h a 120°C. En el Paso 40.4, se utilizó 1,2-dicloroetano (2.55 ml por mmoles de piridin-4-ona) como disolvente. La mezcla de reacción se agitó durante 1 h a 83°C, y se sometió a extracción con EtOAc después de detener la reacción. En el Paso 40.5, la mezcla de reacción se agitó durante 1 h a 65°C. En el Paso 40.7, se utilizó cloruro de 1-trifluorometil-ciclopropancarbonilo (Paso 118.1). Compuesto del título: IEA-EM: 440.0 $[M+H]^+$; t_R= 2.61 min. (Sistema 1); CCF: R_f = 0.50 (DCM/MeOH, 9:1).

478

Paso 118.1: Cloruro de 1-trifluorometil-ciclopropancarbonilo

El compuesto del título se preparó de manera análoga al procedimiento descrito en el Paso 40.8, pero utilizando ácido 1-trifluorometil-ciclopropancarboxílico.

Ejemplo 119: 1-({5-[2-(2,2,2-trifluoro-1,1-dimetil-etil)-piridin-4-il]-tiazol-2-il}-amida) 2-amida del ácido (S)-2-metil-pirrolidin-1,2-dicarboxílico



El compuesto del título se preparó de manera análoga al procedimiento descrito en el Ejemplo 40, pero con las siguientes modificaciones. En el Ejemplo 40, la mezcla de reacción se agitó durante 5 h a temperatura ambiente. En el Paso 40.2, la mezcla de reacción se agitó durante 1 h a 85°C, y se sometió a extracción con EtOAc después de detener la reacción. En el Paso 40.3, se utilizó N-tiazol-2-il-acetamida. La mezcla de reacción se agitó durante 2.5 h a 120°C. En el Paso 40.4, la mezcla de reacción se agitó durante 1 h a 83°C, y se sometió a extracción con EtOAc después de detener la reacción. En el Paso 40.5, la mezcla de reacción se agitó durante 1 h a 65°C. En el Paso 40.6, el producto crudo no se

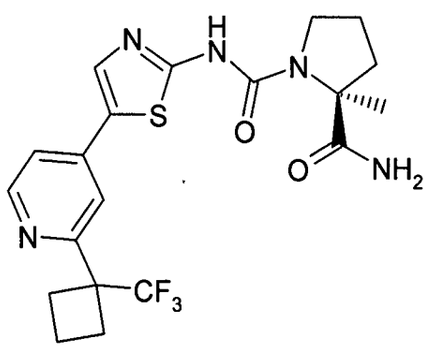
474

purificó. En el Paso 40.7, se agregó cloruro de 3,3,3-trifluoro-2,2-dimetil-propionilo (Paso 119.1). Compuesto del título: IEA-EM: 442.0 $[M+H]^+$; t_R= 2.98 min. (Sistema 1); CCF: R_f = 0.47 (DCM/MeOH, 9:1).

Paso 119.1: cloruro de 3,3,3-trifluoro-2,2-dimetil-propionilo

El compuesto del título se preparó de manera análoga al procedimiento descrito en el Paso 40.8, pero utilizando ácido 3,3,3-trifluoro-2,2-dimetil-propiónico.

Ejemplo 120: 1-({5-[2-(1-trifluorometil-ciclobutil)-piridin-4-il]-tiazol-2-il}-amida) 2-amida del ácido (S)-2-metil-pirrolidin-1,2-dicarboxílico



El compuesto del título se preparó de manera análoga al procedimiento descrito en el Ejemplo 40, pero con las siguientes modificaciones. En el Ejemplo 40, la mezcla de reacción se agitó durante 18 h a temperatura ambiente, la reacción se detuvo mediante dilución con DCM/H_2O y se sometió a extracción con

480

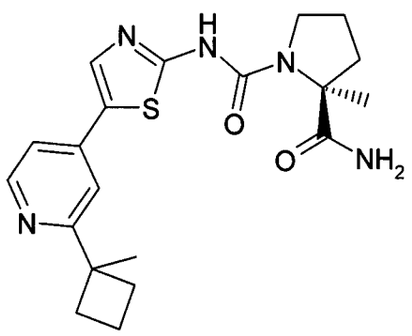
DCM. En el Paso 40.1, la mezcla de reacción se agitó durante 1 h a temperatura de reflujo. En el Paso 40.2, la mezcla de reacción se agitó durante 1 h a 100°C, y se sometió a extracción con DCM después de detener la reacción. En el Paso 40.3, se utilizó N-tiazol-2-il-acetamida. La mezcla de reacción se agitó durante 5 h a 120°C, la reacción fue detenida mediante dilución con EtOAc/H_2O y se sometió a extracción con EtOAc. En el Paso 40.4, 1,2-dicloroetano (2.26 ml por mmoles de piridin-4-ona) se utilizó como disolvente. La mezcla de reacción se agitó durante 1 h a temperatura de reflujo y se sometió a extracción con DCM después de detener la reacción. En el Paso 40.5, la mezcla de reacción se agitó durante 1 h a temperatura ambiente. En el Paso 40.6, la mezcla de reacción se agitó durante 18 h a temperatura ambiente. En el Paso 1.7, se agregó 4-metoxi-3-buten-2-ona en THF, a una solución enfriada (a -78°C) de LiHMDS en THF. Después de 30 min., se agregó cloruro de 1-trifluorometil-ciclobutancarbonilo (Paso 120.1) en THF. La mezcla de reacción se dejó alcanzar la temperatura ambiente durante 18 h y se sometió a extracción con EtOAc después de detener la reacción. Compuesto del título: IEA-EM: 454.1 $[M+H]^+$; t_R= 2.90 min. (Sistema 1); CCF: R_f = 0.18 (DCM/MeOH/NH_3 acuoso 91.5:7.5:1).

Paso 120.1: <u>cloruro de 1-trifluorometil-ciclobutancarbonilo</u>

El compuesto del título se preparó de manera análoga al procedimiento descrito en el Paso 40.8, pero utilizando ácido 1-

trifluorometil-ciclobutancarboxílico y agitando la mezcla de reacción durante 2 h a temperatura de reflujo.

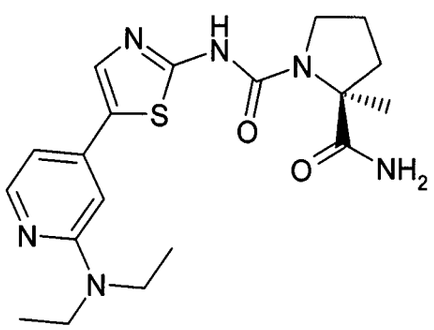
Ejemplo 121: 1-({5-[2-(1-metil-ciclobutil)-piridin-4-il]-tiazol-2-il}-amida) 2-amida del ácido (S)-2-metil-pirrolidin-1,2-dicarboxílico



El compuesto del título se preparó de manera análoga al procedimiento descrito en el Ejemplo 40, pero con las siguientes modificaciones. En el Ejemplo 40, la mezcla de reacción se agitó durante 24 h a temperatura ambiente, la reacción fue detenida mediante dilución con EtOAc/H_2O, y se sometió a extracción con EtOAc. En el Paso 40.1, la mezcla de reacción se agitó durante 4 h a temperatura de reflujo. En el Paso 40.2, la mezcla de reacción se agitó durante 2 h a 100°C, y se sometió a extracción con DCM después de detener la reacción. En el Paso 40.3, se utilizó N-tiazol-2-il-acetamida. La mezcla de reacción se agitó durante 3 h a 100°C, se diluyó con EtOAc/H_2O, y se sometió a extracción con EtOAc. Después de secar y concentrar la fase orgánica, el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice

(Hex/EtOAc, 25:75). En el Paso 40.5, la mezcla de reacción se agitó durante 2 h a 80°C. En el Paso 40.7, se agregó 4-metoxi-3-buten-2-ona en THF, a una solución enfriada (a -78°C) de LiHMDS en THF. Después de 30 min., se agregó cloruro de 1-metil-ciclobutano (Paso 44.1) en THF, y la mezcla de reacción se dejó alcanzar la t.a. durante 18 horas. Compuesto del título: IEA-EM: 400.1 $[M+H]^+$; t_R= 2.60 min. (Sistema 1); CCF: R_f = 0.08 (DCM/MeOH/NH_3 acuoso, 94:5:1).

Ejemplo 122: 1-{[5-(2-dietilamino-piridin-4-il)-tiazol-2-il]-amida} 2-amida del ácido (S)-2-metil-pirrolidin-1,2-dicarboxílico

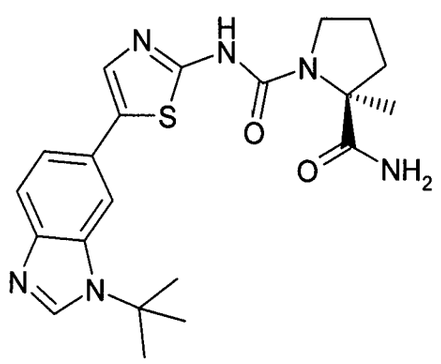


El compuesto del título se preparó de manera análoga al procedimiento descrito en el Ejemplo 40, pero con las siguientes modificaciones. En el Ejemplo 40, la mezcla de reacción se agitó durante 18 h a temperatura ambiente, la reacción se detuvo mediante dilución con DCM/H_2O y se sometió a extracción con DCM. En el Paso 40.1, la mezcla de reacción se agitó durante 1 h a temperatura de reflujo. En el Paso 40.2, la mezcla de reacción

483

se agitó durante 1 h a 100°C, y se sometió a extracción con DCM, después de detener la reacción. En el Paso 40.3, se utilizaron dietil-(4-yodo-piridin-2-il)-amina (Paso 51.1) y N-tiazol-2-il-acetamida. La mezcla de reacción se agitó durante 5 h a 120°C, la reacción fue detenida mediante dilución con EtOAc/H_2O, se filtró a través de una almohadilla de celita y se sometió a extracción con EtOAc. Compuesto del título: IEA-EM: 403.2 $[M+H]^+$; t_R= 2.60 min. (Sistema 1); CCF: R_f = 0.37 (DCM/MeOH/NH_3 acuoso, 91.5:7.5:1).

Ejemplo 123: 1-{[5-(3-ter-butil-3H-benzoimidazol-5-il)-tiazol-2-il]-amida} 2-amida del ácido (S)-2-metil-pirrolidin-1,2-dicarboxílico



El compuesto del título se preparó de manera análoga al procedimiento descrito en el Ejemplo 40, pero con las siguientes modificaciones. En el Ejemplo 40, la mezcla de reacción se agitó durante 5 h a temperatura ambiente. En el Paso 40.2, la mezcla de reacción se agitó durante 1 h a 85°C, y se sometió a extracción con EtOAc después de detener la reacción. En el Paso 1.3, se utilizaron 6-bromo-1-*ter*-butil-1H-benzoimidazol (Paso 123.1) y N-

tiazol-2-il-acetamida. La mezcla de reacción se agitó durante 7 h a 120°C. Compuesto del título: IEA-EM: 427.1 $[M+H]^+$; t_R= 2.56 min. (Sistema 1); CCF: R_f = 0.39 (DCM/MeOH, 9:1).

Paso 123.1: 6-Bromo-1-*ter*-butil-1H-benzoimidazol

Una mezcla de 4-bromo-N*2*-*ter*-butil-bencen-1,2-diamina (Paso 123.2) (2.14 g, 8.80 mmoles) y ortoformiato de trietilo (14.7 ml, 88 mmoles), se agitó durante 1 h a 148°C, se dejó enfriar y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (DCM/MeOH, 1:0 → 99:1), para obtener 1.74 g del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco: IEA-EM: 253.0 / 255.0 $[M+H]^+$; t_R= 2.88 min. (Sistema 1); CCF: R_f = 0.54 (DCM/MeOH, 9:1).

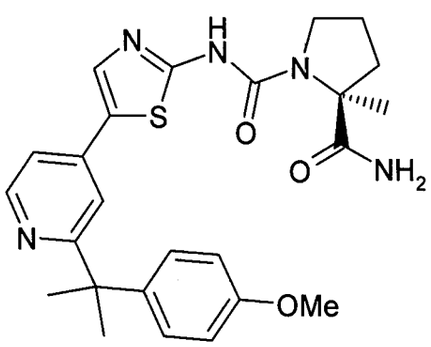
Paso 123.2: 4-bromo-N*2*-*ter*-butil-bencen-1,2-diamina

A suspensión of (5-bromo-2-nitro-fenil)-*ter*-butil-amina (Paso 123.3) (6 g, 21.97 mmoles) y níquel de Raney (2 g) en MeOH/THF (1:1 v/v, 600 ml), se agitó durante 9 h a temperatura ambiente, bajo una atmósfera de hidrógeno. La mezcla de reacción se filtró a través de una almohadilla de celite y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (Hex/EtOAc, 97:3 → 3:1), para obtener 4.4 g del compuesto del título en forma de un aceite oscuro: IEA-EM: 243.0 / 245.0 $[M+H]^+$; t_R= 2.75 min. (Sistema 1); CCF: R_f = 0.89 (Hex/EtOAc, 1:1).

Paso 123.3: (5-Bromo-2-nitro-fenil)-*ter*-butil-amina

Una mezcla de 4-bromo-2-fluoro-nitrobenceno (4 g, 18.2 mmoles) y *ter*-butilamina (4.78 ml, 45.5 mmoles, 2.5 eq.) en EtOH (80 ml), se agitó durante 15 h a 85°C, se dejó enfriar y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (Hex/EtOAc, 1:0 → 99:1), para obtener 4.8 g del compuesto del título en forma de un sólido de color anaranjado: IEA-EM: 273.0/275.0 $[M+H]^+$; t_R= 5.68 min. (Sistema 1); CCF: R_f = 0.49 (Hex/EtOAc, 9:1).

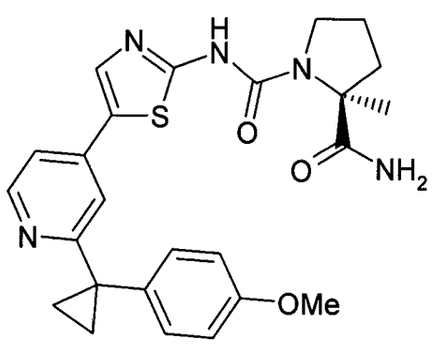
Ejemplo 124: 1-[(5-{2-[1-(4-metoxi-fenil)-1-metil-etil]-piridin-4-il}-tiazol-2-il)-amida] 2-amida del ácido (S)-2-metil-pirrolidin-1,2-dicarboxílico



El compuesto del título se preparó de manera análoga al procedimiento descrito en el Ejemplo 40, pero con las siguientes modificaciones. En el Ejemplo 40, la mezcla de reacción se agitó durante 16 h a temperatura ambiente, la reacción fue detenida mediante dilución con EtOAc/H_2O. En el Paso 40.1, la mezcla de reacción se agitó durante 4 h a temperatura de reflujo. En el Paso

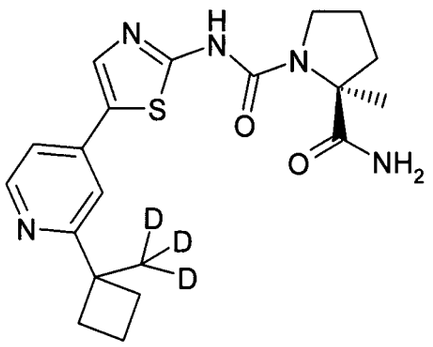
40.2, la mezcla de reacción se agitó durante 2 h a 100°C. En el Paso 40.3, se utilizó N-tiazol-2-il-acetamida. La mezcla de reacción se agitó durante 5 h a 100°C, la reacción fue detenida mediante dilución con EtOAc/H_2O y se sometió a extracción con EtOAc. En el Paso 1.4, se utilizó 1,2-dicloroetano (4.3 ml por mmoles de piridin-4-ona) como disolvente. La mezcla de reacción se agitó durante 1 h a temperatura de reflujo, se vació en una solución saturada de $NaHCO_3$ y se sometió a extracción con DCM. En el Paso 40.5, la mezcla de reacción se agitó durante 23 h a 80°C. En el Paso 40.6, la mezcla de reacción se agitó durante 21 h a temperatura ambiente. En el Paso 40.7, se agregó 4-metoxi-3-buten-2-ona en THF, a una solución enfriada (a -78°C) de LiHMDS en THF. Después de 30 min., se agregó cloruro de 2-(4-metoxi-fenil)-2-metil-propionilo (Paso 53.1) en THF, y la mezcla de reacción se dejó alcanzar la t.a. durante 16 horas. Compuesto del título: IEA-EM: 480.0 $[M+H]^+$; t_R= 3.10 min. (Sistema 1); CCF: R_f = 0.06 (DCM/MeOH/ NH_3 acuoso, 94:5:1).

Ejemplo 125: 1-[(5-{2-[1-(4-metoxi-fenil)-ciclopropil]-piridin-4-il}-tiazol-2-il)-amida] 2-amida del ácido (S)-2-metil-pirrolidin-1,2-dicarboxílico



El compuesto del título se preparó de manera análoga al procedimiento descrito en el Ejemplo 40, pero con las siguientes modificaciones. En el Ejemplo 40, la mezcla de reacción se agitó durante 16 h a temperatura ambiente, la reacción fue detenida mediante dilución con EtOAc/H_2O. En el Paso 40.1, la mezcla de reacción se agitó durante 4.5 h a temperatura de reflujo. En el Paso 40.2, la mezcla de reacción se agitó durante 3 h a 100°C, y se sometió a extracción con DCM después de detener la reacción. En el Paso 40.3, se utilizó N-tiazol-2-il-acetamida. La mezcla de reacción se agitó durante 28 h a 100°C, la reacción fue detenida mediante dilución con EtOAc/H_2O y se sometió a extracción con EtOAc. En el Paso 40.4, se utilizó 1,2-dicloroetano (4.3 ml por mmoles de piridin-4-ona) como disolvente. La mezcla de reacción se agitó durante 1 h a temperatura de reflujo, se vació en una solución saturada de $NaHCO_3$ y se sometió a extracción con DCM. En el Paso 40.5, la mezcla de reacción se agitó durante 18 h a 80°C. En el Paso 40.6, la mezcla de reacción se agitó durante 18 h a temperatura ambiente. En el Paso 1.7, se agregó 4-metoxi-3-buten-2-ona en THF, a una solución enfriada (a -78°C) de LiHMDS en THF. Después de 30 min., se agregó cloruro de 1-(4-metoxi-fenil)-ciclopropancarbonilo (Paso 54.1) en THF, y la mezcla de reacción se dejó alcanzar la t.a. durante 16 horas. Compuesto del título: IEA-EM: 478.1 $[M+H]^+$; t_R= 3.11 min. (Sistema 1); CCF: R_f = 0.08 (DCM/MeOH/ NH_3 acuoso, 94:5:1).

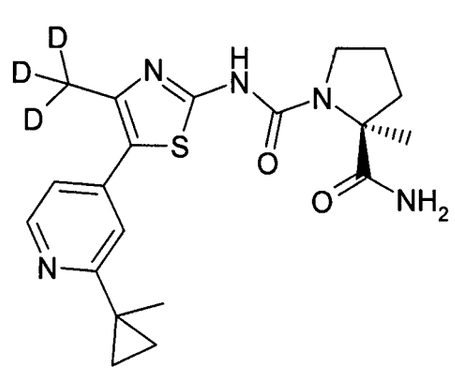
Ejemplo 126: 1-({5-[2-(1-d_3-metil-ciclobutil)-piridin-4-il]-tiazol-2-il}-amida) 2-amida del ácido (S)-2-metil-pirrolidin-1,2-dicarboxílico



El compuesto del título se preparó de manera análoga al procedimiento descrito en el Ejemplo 40, pero con las siguientes modificaciones. En el Ejemplo 40, la mezcla de reacción se agitó durante 18 h a temperatura ambiente, la reacción se detuvo mediante dilución con DCM/H_2O y se sometió a extracción con DCM. En el Paso 40.1, la mezcla de reacción se agitó durante 1 h a temperatura de reflujo. En el Paso 40.2, la mezcla de reacción se agitó durante 1 h a 100°C. En el Paso 40.3, se utilizó N-tiazol-2-il-acetamida. El catalizador de paladio se agregó a la mezcla calentada de los reactivos restantes. La mezcla resultante se agitó durante 7 h a 120°C, se diluyó con EtOAc/H_2O, se filtró a través de una almohadilla de celita y se sometió a extracción con EtOAc. Después de secar y concentrar la fase orgánica, el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (Hex/EtOAc, 1:4). En el Paso 40.5, la mezcla de reacción se agitó durante 3 h a 80°C. En el Paso 40.7, se agregó 4-metoxi-3-buten-2-ona en THF, a una solución enfriada (a -78°C) de LiHMDS en THF. Después de

30 min., se agregó cloruro de 1-d_3-metil-ciclobutano (Paso 56.1) en THF, y la mezcla de reacción se dejó alcanzar la t.a. durante 16 horas. Compuesto del título: IEA-EM: 403.2 $[M+H]^+$; t_R= 2.60 min. (Sistema 1); CCF: R_f = 0.20 (DCM/MeOH/NH_3 acuoso, 91.5:7.5:1).

Ejemplo 127: 1-({4-d_3-metil-5-[2-(1-metil-ciclopropil)-piridin-4-il]-tiazol-2-il}-amida) 2-amida del ácido (S)-2-metil-pirrolidin-1,2-dicarboxílico



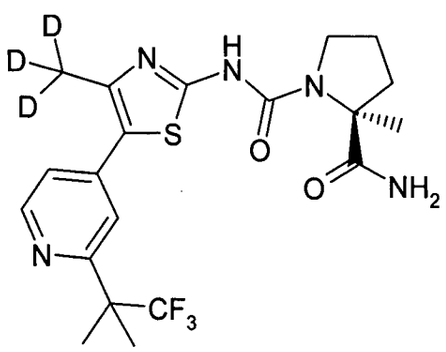
El compuesto del título se preparó de manera análoga al procedimiento descrito en el Ejemplo 40, pero con las siguientes modificaciones. En el Ejemplo 40, la mezcla de reacción se agitó durante 14 h a temperatura ambiente. En el Paso 40.1, la mezcla de reacción se agitó durante 8 h a temperatura de reflujo. En el Paso 40.2, la mezcla de reacción se agitó durante 1 h a 85°C, y se sometió a extracción con EtOAc después de detener la reacción. En el Paso 40.3, se utilizó 2-acetamido-4-d_3-metil-tiazol (Paso 127.1). La mezcla de reacción se agitó durante 2 h a 120°C. Compuesto del título: IEA-EM: 403.2 $[M+H]^+$; t_R= 2.40 min. (Sistema

1); CCF: R_f = 0.25 (DCM/MeOH, 9:1).

Paso 127.1: 2-acetamido-4-d_3-metil-tiazol

Una mezcla de 1-bromo-propan-2-ona-d_5 [Challacombe, K. *et al*, Journal of the Chemical Society Perkin Trans. I, (1988), 2213-2218] (1.25 g, 8.8 mmoles) y 1-acetil-2-tiourea (1 g, 8.8 mmoles) en EtOH (20 ml), se agitó durante 2 h a 85°C, se dejó enfriar y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (Hex/EtOAc, 85:15 → 1:1), para obtener 1.08 g del compuesto del título en forma de un sólido de color anaranjado: IEA-EM: 160.0 $[M+H]^+$; CCF: R_f = 0.25 (Hex/EtOAc, 1:1).

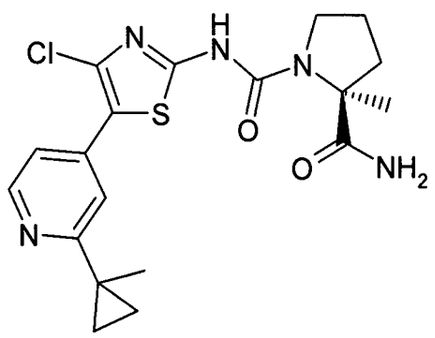
Ejemplo 128: 1-({4-d_3-metil-5-[2-(2,2,2-trifluoro-1,1-dimetil-etil)-piridin-4-il]-tiazol-2-il}-amida) 2-amida del ácido (S)-2-metil-pirrolidin-1,2-dicarboxílico



El compuesto del título se preparó de manera análoga al procedimiento descrito en el Ejemplo 40, pero con las siguientes modificaciones. En el Ejemplo 40, la mezcla de reacción se agitó

durante 14 h a temperatura ambiente. En el Paso 40.1, la mezcla de reacción se agitó durante 8 h a temperatura de reflujo. En el Paso 40.2, la mezcla de reacción se agitó durante 1 h a 85°C, y se sometió a extracción con EtOAc después de detener la reacción. En el Paso 40.3, se utilizó 2-acetamido-4-d_3-metil-tiazol (Paso 127.1). La mezcla de reacción se agitó durante 2 h a 120°C. En el Paso 40.4, la mezcla de reacción se agitó durante 1 h a 83°C, y se sometió a extracción con EtOAc después de detener la reacción. En el Paso 40.5, la mezcla de reacción se agitó durante 1 h a 65°C. En el Paso 40.6, el producto crudo no se purificó. En el Paso 40.7, se agregó cloruro de 3,3,3-trifluoro-2,2-dimetilpropionilo (Paso 119.1). Compuesto del título: IEA-EM: 459.0 $[M+H]^+$; t_R= 3.21 min. (Sistema 1); CCF: R_f = 0.55 (DCM/MeOH, 9:1).

Ejemplo 129: 1-({4-cloro-5-[2-(1-metil-ciclopropil)-piridin-4-il]-tiazol-2-il}-amida) 2-amida del ácido (S)-2-metil-pirrolidin-1,2-dicarboxílico



El compuesto del título se preparó de manera análoga al

procedimiento descrito en el Ejemplo 40, pero con las siguientes modificaciones. En el Ejemplo 40, la mezcla de reacción se agitó durante 72 h a temperatura ambiente. En el Paso 40.1, se utilizó DCM/DMF (3:1, v/v) como sistema disolvente. La mezcla de reacción se agitó durante 28 h a temperatura de reflujo y se concentró. El residuo se utilizó sin una purificación. En el Paso 40.2, la mezcla de reacción se agitó durante 4 h a 85°C, y se sometió a extracción con EtOAc después de detener la reacción. En el Paso 40.3, se utilizó N-(4-cloro-tiazol-2-il)-acetamida (Paso 129.1). La mezcla de reacción se agitó durante 2 h a 120°C. Compuesto del título: IEA-EM: 420.0 $[M+H]^+$; t_R= 2.60 min. (Sistema 1); CCF: R_f = 0.39 (DCM/MeOH, 9:1).

Paso 129.1: N-(4-cloro-tiazol-2-il)-acetamida

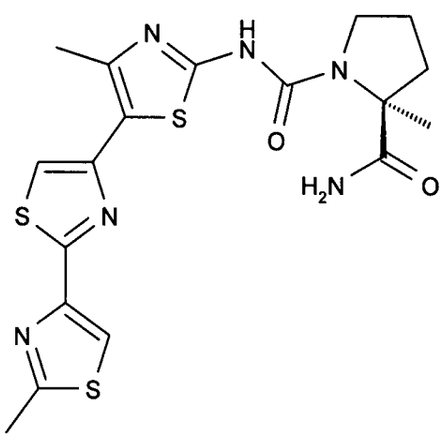
Una mezcla de N-(4-oxo-4,5-dihidro-tiazol-2-il)-acetamida (Paso 129.2) (14.8 g, 94 mmoles) y $POCl_3$ (175 ml, 20 eq.) se calentó a 105°C, se agitó durante 15 min., se dejó enfriar y se concentró. El residuo se vació en agua con hielo y se sometió a extracción con EtOAc (2 x 100 ml). La fase orgánica se lavó con una solución saturada de $NaHCO_3$ (2 x 100 ml), se secó (Na_2SO_4), se filtró y concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (DCM/MeOH, 99:1), para obtener 13.9 g del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco: IEA-EM: 177.0 $[M+H]^+$; t_R= 2.74 min. (Sistema 1); CCF: R_f = 0.66 (DCM/MeOH, 9:1).

493

Paso 129.2: N-(4-oxo-4,5-dihidro-tiazol-2-il)-acetamida

Una mezcla de pseudotiohidantoína (16 g, 138 mmoles) y anhídrido acético (16.9 ml, 179 mmoles, 1.3 eq.) en piridina (150 ml) se calentó a 115°C, se agitó durante 1 h y se dejó enfriar. El precipitado resultante se colectó por filtración, para obtener 12.64 g del compuesto del título en forma de un sólido de color marrón: IEA-EM: 159.0 $[M+H]^+$.

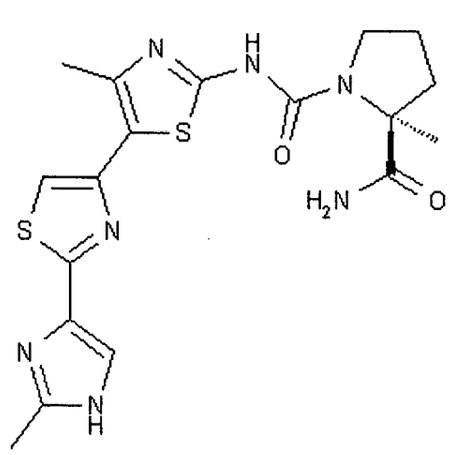
Ejemplo 130: 1-[(2,4''-dimetil-[4,2';4',5'']tertiazol-2''-il)-amida] 2-amida del ácido (S)-2-metil-pirrolidin-1,2-dicarboxílico



Se suspendió (2,4''-dimetil-[4,2';4',5'']tertiazol-2''-il)-amida del ácido imidazol-1-carboxílico (25 mg) en DMF (1 ml), seguido por la adición de amida del ácido (S)-2-metil-pirrolidin-2-carboxílico (9.1 mg) y trietilamina (0.022 ml) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó hasta completar la reacción (30 min.), se agregó EtOAc (50 ml) y la mezcla se lavó con agua (2x). La mezcla se liberó de disolvente a presión

reducida, y el residuo se recogió con dioxano y se secó por congelamiento. El compuesto del título se obtuvo en forma de un polvo de color blanco; CLAR (Método F), TR 4.65 minutos; EM (Método D) M+H 449.0 y M-H 447.1.

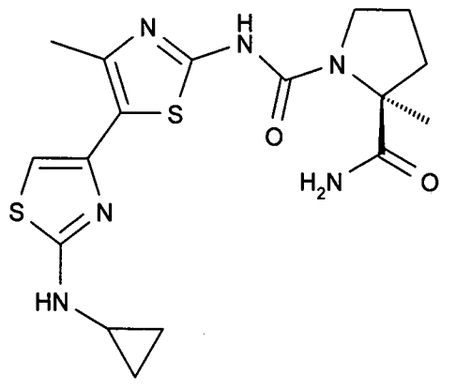
Ejemplo 131: 1-{[4'-metil-2-(2-metil-1H-imidazol-4-il)-[4,5']bitiazolil-2'-il]-amida} 2-amida del ácido (S)-2-metil-pirrolidin-1,2-dicarboxílico



El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 130, utilizando [4'-metil-2-(2-metil-1H-imidazol-4-il)-[4,5']bitiazolil-2'-il]-amida del ácido imidazol-1-carboxílico, en lugar de (2,4''-dimetil-[4,2';4',5'']tertiazol-2''-il)-amida del ácido imidazol-1-carboxílico y amida del ácido (S)-2-metil-pirrolidin-2-carboxílico.

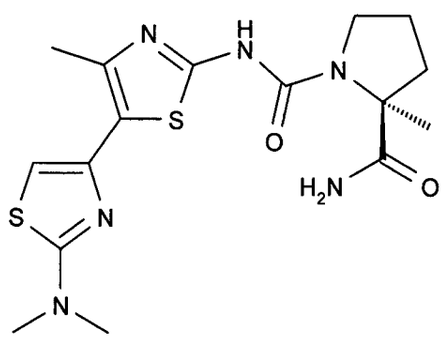
Compuesto del título: CLAR (Método F), TR 3.73 minutos; EM (Método D) M+H 432.1 y M-H 430.2

Ejemplo 132: 1-[(2-ciclopropilamino-4'-metil-[4,5']bitiazolil-2'-il)-amida] 2-amida del ácido (S)-2-metil-pirrolidin-1,2-dicarboxílico



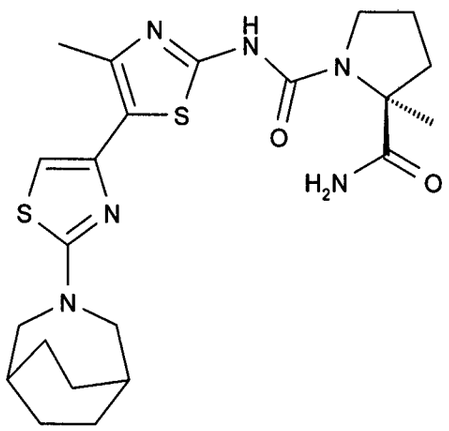
El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 130, utilizando (2-ciclopropilamino-4'-metil-[4,5']bitiazolil-2'-il)-amida del ácido imidazol-1-carboxílico, en lugar de (2,4''-dimetil-[4,2';4',5'']tertiazol-2''-il)-amida del ácido imidazol-1-carboxílico. Compuesto del título: CLAR (Método F), TR 3.90 minutos; EM (Método D) M+H 407.1 y M-H 405.2.

Ejemplo 133: 1-[(2-dimetilamino-4'-metil-[4,5']bitiazolil-2'-il)-amida] 2-amida del ácido (S)-2-metil-pirrolidin-1,2-dicarboxílico



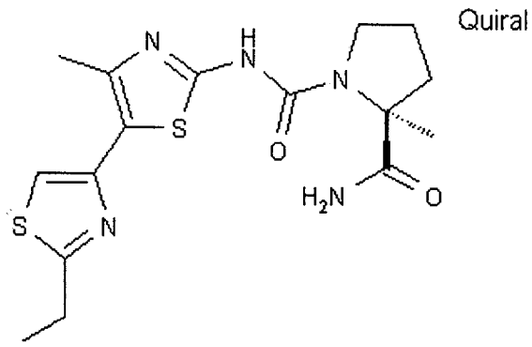
El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 130, utilizando (2-dimetilamino-4'-metil-[4,5']bitiazolil-2'-il)-amida del ácido imidazol-1-carboxílico, en lugar de (2,4''-dimetil-[4,2';4',5'']tertiazol-2''-il)-amida del ácido imidazol-1-carboxílico. Compuesto del título: CLAR: (Método F), TR 3.87 minutos; EM (Método D) M+H 395.1 y M-H 393.2.

Ejemplo 134: 1-{[2-(3-aza-biciclo[3.2.2]non-3-il)-4'-metil-[4,5']bitiazolil-2'-il]-amida} 2-amida del ácido (S)-2-metil-pirrolidin-1,2-dicarboxílico



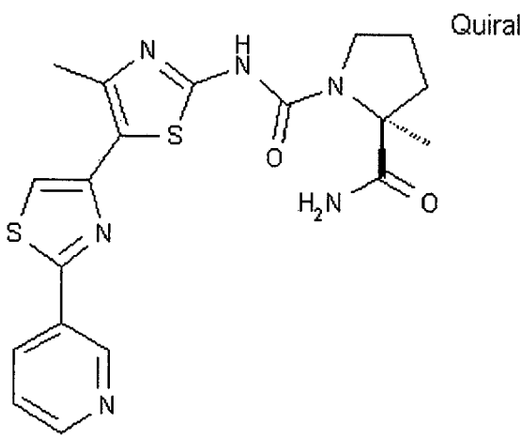
El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 16, utilizando [2-(3-aza-biciclo[3.2.2]non-3-il)-4'-metil-[4,5']bitiazolil-2'-il]-amida del ácido imidazol-1-carboxílico, en lugar de (2,4''-dimetil-[4,2';4',5'']tertiazol-2''-il)-amida del ácido imidazol-1-carboxílico. Compuesto del título: CLAR: (Método F), TR 4.78 minutos; EM (Método D) M+H 474.9.

Ejemplo 135: 1-[(2-etil-4'-metil-[4,5']bitiazolil-2'-il)-amida] 2-amida del ácido (S)-2-metil-pirrolidin-1,2-dicarboxílico



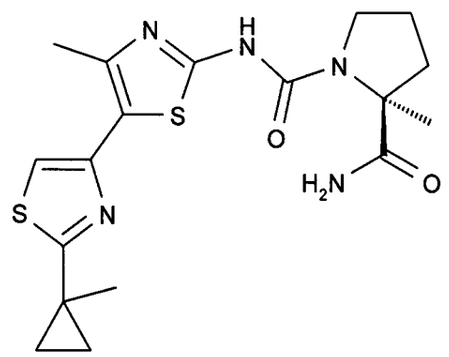
El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 130, utilizando (2-etil-4'-metil-[4,5']bitiazolil-2'-il)-amida del ácido imidazol-1-carboxílico, en lugar de (2,4''-dimetil-[4,2';4',5'']tertiazol-2''-il)-amida del ácido imidazol-1-carboxílico y amida del ácido (S)-2-metil-pirrolidin-2-carboxílico. Compuesto del título: CLAR (Método F), TR 4.27 minutos; EM (Método D) M+H 379.8.

Ejemplo 136: 1-[(4'-metil-2-piridin-3-il-[4,5']bitiazolil-2'-il)-amida] 2-amida del ácido (S)-2-metil-pirrolidin-1,2-dicarboxílico



El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 16, utilizando (4'-metil-2-piridin-3-il-[4,5']bitiazolil-2'-il)-amida del ácido imidazol-1-carboxílico, en lugar de (2,4''-dimetil-[4,2';4',5'']tertiazol-2''-il)-amida imidazol-1-carboxílico. Compuesto del título: CLAR: (Método F), TR 3.78 minutos; EM (Método D) M+H 428.8.

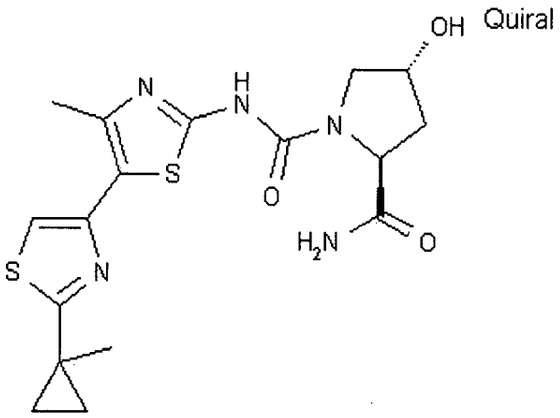
Ejemplo 137: 1-{[4'-metil-2-(1-metil-ciclopropil)-[4,5']bitiazolil-2'-il]-amida} 2-amida del ácido (S)-2-metil-pirrolidin-1,2-dicarboxílico



El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 130, utilizando [4'-metil-2-(1-metil-ciclopropil)-[4,5']bitiazolil-2'-il]-amida del ácido imidazol-1-carboxílico, en lugar de (2,4''-dimetil-[4,2';4',5'']tertiazol-2''-il)-amida del ácido imidazol-1-carboxílico. Compuesto del título: CLAR: (Método F), TR 4.83 minutos; EM (Método D) M+H 405.8.

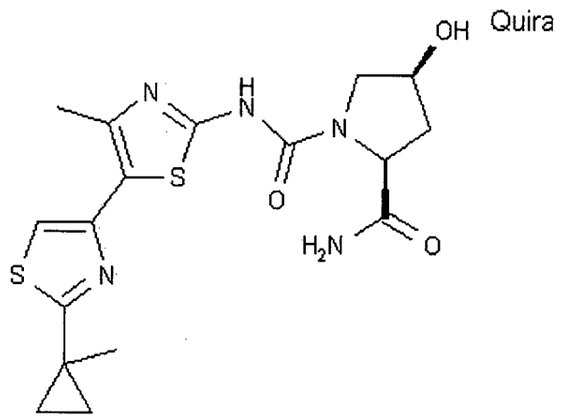
494

Ejemplo 138: 1-{[4'-metil-2-(1-metil-ciclopropil)-[4,5']bitiazolil-2'-il]-amida} 2-amida del ácido (2S,4R)-4-hidroxi-pirrolidin-1,2-dicarboxílico



El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 137, utilizando amida del ácido (2S,4R)-4-hidroxi-pirrolidin-2-carboxílico, en lugar de amida del ácido (S)-2-metil-pirrolidin-2-carboxílico. Compuesto del título: CLAR (Método F), TR 4.21 minutos; EM (Método D) M+H 407.8.

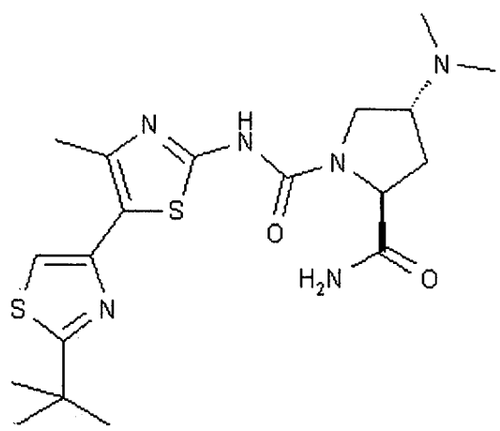
Ejemplo 139: 1-{[4'-metil-2-(1-metil-ciclopropil)-[4,5']bitiazolil-2'-il]-amida} 2-amida del ácido (2S,4S)-4-hidroxi-pirrolidin-1,2-dicarboxílico



El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 137, utilizando amida del ácido (2S,4S)-4-hidroxi-pirrolidin-2-carboxílico, en lugar de amida del ácido (S)-2-metil-pirrolidin-2-carboxílico. Compuesto del título: CLAR: (Método F), TR 4.35 minutos; EM (Método D) M+H 407.8.

Ejemplo 140: 1-[(2-ter-butil-4'-metil-[4,5']bitiazolil-2'-il)-amida] 2-amida del ácido (2S,4R)-4-dimetilamino-pirrolidin-1,2-dicarboxílico

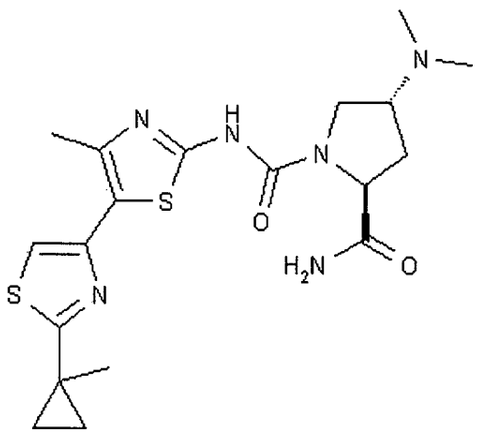
Quiral



El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 37, utilizando amida del ácido (2S,4R)-4-dimetilamino-pirrolidin-2-carboxílico, en lugar de amida del ácido (2*S*,3*S*)-3-metil-pirrolidin-2-carboxílico. La purificación se realizó por cromatografía en gel de sílice, eluyendo con CH_2Cl_2/CH_3OH (82/18%). Compuesto del título: CLAR (Método F), TR 4.20 minutos; EM (Método D) M+H 437.1 y M-H 435.2.

Ejemplo 141: 1-{[4'-metil-2-(1-metil-ciclopropil)-[4,5']bitiazolil-2'-il]-amida} 2-amida del ácido (2S,4R)-4-dimetilamino-pirrolidin-1,2-dicarboxílico

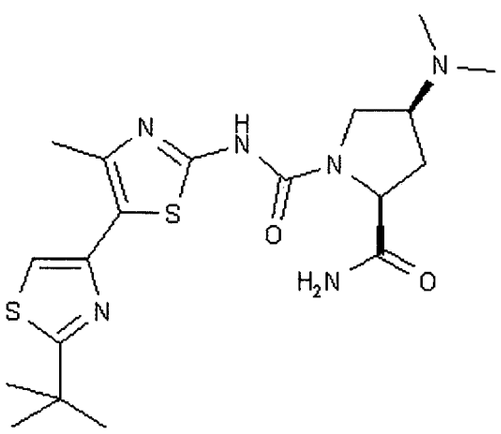
Quiral



El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 137, utilizando amida del ácido (2S,4R)-4-dimetilamino-pirrolidin-2-carboxílico, en lugar de amida del ácido (S)-2-metil-pirrolidin-2-carboxílico. Compuesto del título: CLAR: (Método F), TR 4.13 minutos; EM (Método D) M+H 435.1 y M-H 433.1.

Ejemplo 142: 1-[(2-ter-butil-4'-metil-[4,5']bitiazolil-2'-il)-amida] 2-amida del ácido (2S,4S)-4-dimetilamino-pirrolidin-1,2-dicarboxílico

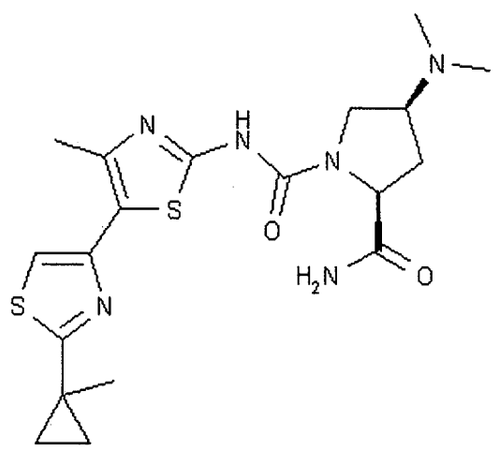
Quiral



El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 37, utilizando amida del ácido (2S,4S)-4-dimetilamino-pirrolidin-2-carboxílico, en lugar de amida del ácido (2*S*,3*S*)-3-metil-pirrolidin-2-carboxílico. Compuesto del título: CLAR: (Método F), TR 4.23 minutos; EM (Método D) M+H 437.2 y M-H 435.2.

Ejemplo 143: 1-{[4'-metil-2-(1-metil-ciclopropil)-[4,5']bitiazolil-2'-il]-amida} 2-amida del ácido (2S,4S)-4-dimetilamino-pirrolidin-1,2-dicarboxílico

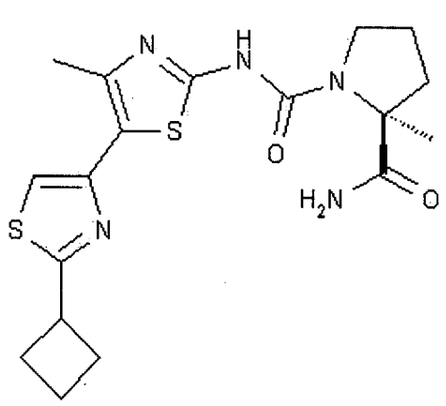
Quiral



El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 137, utilizando amida del ácido (2S,4S)-4-dimetilamino-pirrolidin-2-carboxílico, en lugar de amida del ácido (S)-2-metil-pirrolidin-2-carboxílico. Compuesto del título: CLAR: (Método F), TR 4.17 minutos; EM (Método D) M+H 435.2 y M-H 433.2.

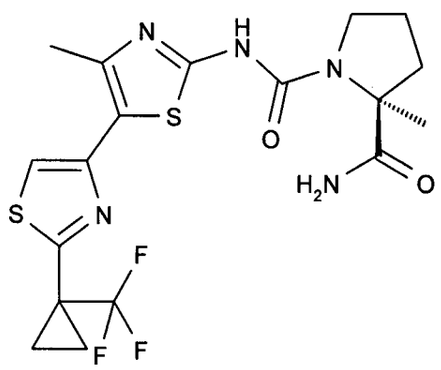
503

Ejemplo 144: 1-[(2-ciclobutil-4'-metil-[4,5']bitiazolil-2'-il)-amida] 2-amida del ácido (S)-2-metil-pirrolidin-1,2-dicarboxílico



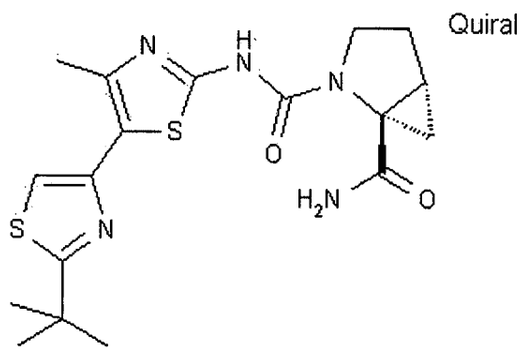
El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 130, utilizando (2-ciclobutil-4'-metil-[4,5']bitiazolil-2'-il)-amida del ácido imidazol-1-carboxílico, en lugar de (2,4''-dimetil-[4,2';4',5'']tertiazol-2''-il)-amida del ácido imidazol-1-carboxílico. Compuesto del título: CLAR: (Método F), TR 4.71 minutos; EM (Método D) M+H 406.1 y M-H 404.2.

Ejemplo 145: 1-{[4'-metil-2-(1-trifluorometil-ciclopropil)-[4,5']bitiazolil-2'-il]-amida} 2-amida del ácido (S)-2-metil-pirrolidin-1,2-dicarboxílico



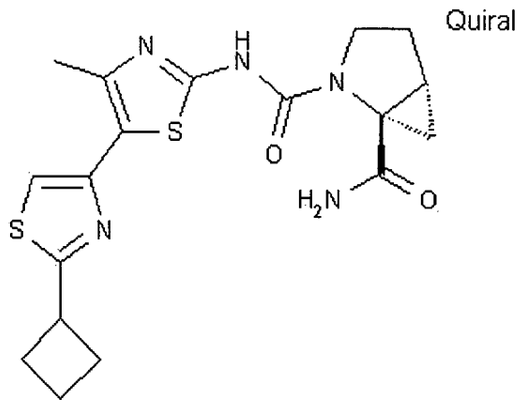
El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 130, utilizando [4'-metil-2-(1-trifluorometil-ciclopropil)-[4,5']bitiazolil-2'-il]-amida del ácido imidazol-1-carboxílico, en lugar de (2,4''-dimetil-[4,2';4',5'']tertiazol-2''-il)-amida del ácido imidazol-1-carboxílico. Compuesto del título: CLAR: (Método F), TR 4.88 minutos; EM (Método D) M+H 460.0 y M-H 458.0.

Ejemplo 146: 2-[(2-ter-butil-4'-metil-[4,5']bitiazolil-2'-il)-amida] 1-amida del ácido (1S,5R)-2-aza-biciclo[3.1.0]hexan-1,2-dicarboxílico



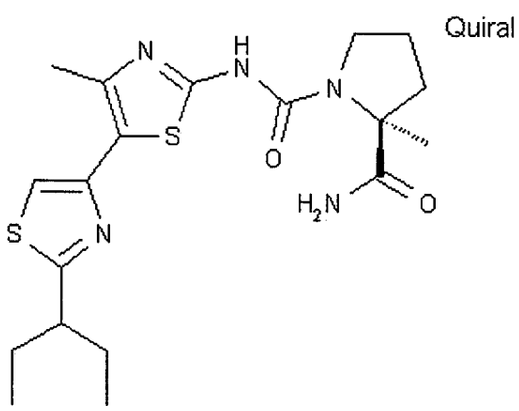
El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 37, utilizando amida del ácido (1S,5R)-2-aza-biciclo[3.1.0]hexan-1-carboxílico, en lugar de amida del ácido (2*S*,3*S*)-3-metil-pirrolidin-2-carboxílico. Compuesto del título: CLAR: (Método F), TR 4.90 minutos; EM (Método D) M+H 406.1 y M-H 404.1.

Ejemplo 147: 2-[(2-ciclobutil-4'-metil-[4,5']bitiazolil-2'-il)-amida] 1-amida del ácido (1S,5R)-2-aza-biciclo[3.1.0]hexan-1,2-dicarboxílico



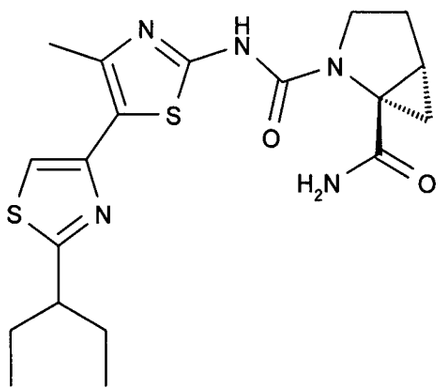
El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 130, utilizando (2-ciclobutil-4'-metil-[4,5']bitiazolil-2'-il)-amida del ácido imidazol-1-carboxílico y amida del ácido (1S,5R)-2-aza-biciclo[3.1.0] hexan-1-carboxílico, en lugar de (2,4''-dimetil-[4,2';4',5'']tertiazol-2''-il)-amida del ácido imidazol-1-carboxílico y amida del ácido (S)-2-metil-pirrolidin-2-carboxílico. Compuesto del título: CLAR: (Método F), TR 4.68 minutos; EM (Método D) M+H 404.1 y M-H 402.1.

Ejemplo 148: 1-{[2-(1-etil-propil)-4'-metil-[4,5']bitiazolil-2'-il]-amida} 2-amida del ácido (S)-2-metil-pirrolidin-1,2-dicarboxílico



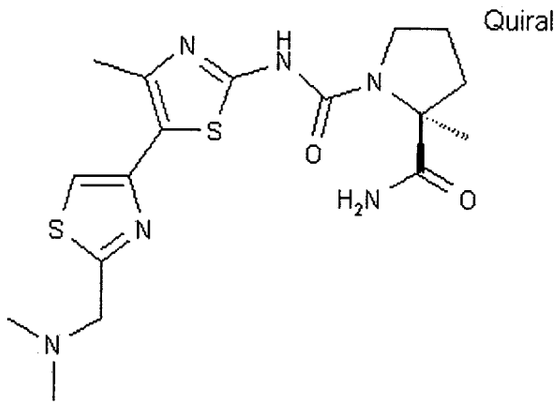
El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 16, utilizando [2-(1-etil-propil)-4'-metil-[4,5']bitiazolil-2'-il]-amida del ácido imidazol-1-carboxílico, en lugar de (2,4''-dimetil-[4,2';4',5'']tertiazol-2''-il)-amida del ácido imidazol-1-carboxílico. Compuesto del título: CLAR: (Método F), TR 5.05 minutos; EM (Método D) M+H 422.1 y M-H 420.2.

Ejemplo 149: 2-{[2-(1-etil-propil)-4'-metil-[4,5']bitiazolil-2'-il]-amida} 1-amida del ácido (1S,5R)-2-aza-biciclo[3.1.0]hexan-1,2-dicarboxílico



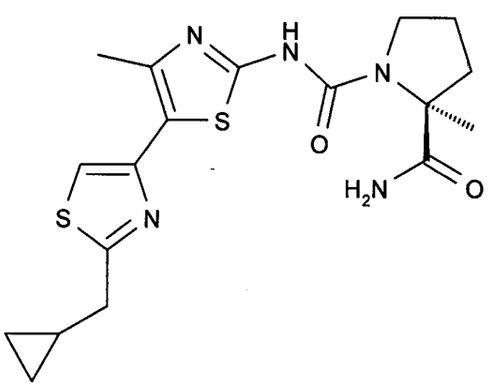
El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 130, utilizando [2-(1-etil-propil)-4'-metil-[4,5']bitiazolil-2'-il]-amida del ácido imidazol-1-carboxílico y amida del ácido (1S,5R)-2-aza-biciclo[3.1.0] hexan-1-carboxílico, en lugar de (2,4''-dimetil-[4,2';4',5'']tertiazol-2''-il)-amida del ácido imidazol-1-carboxílico y amida del ácido (S)-2-metil-pirrolidin-2-carboxílico. Compuesto del título: CLAR: (Método F), TR 5.00 minutos; EM (Método D) M+H 420.1 y M-H 418.1.

Ejemplo 150: 1-[(2-dimetilaminometil-4'-metil-[4,5']bitiazolil-2'-il)-amida] 2-amida del ácido (S)-2-metil-pirrolidin-1,2-dicarboxílico



El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 130, utilizando (2-dimetilaminometil-4'-metil-[4,5']bitiazolil-2'-il)-amida del ácido imidazol-1-carboxílico, en lugar de (2,4''-dimetil-[4,2';4',5'']tertiazol-2''-il)-amida del ácido imidazol-1-carboxílico. Compuesto del título: CLAR: (Método F), TR 3.54 minutos; EM (Método D) M+H 409.1 y M-H 407.2.

Ejemplo 151: 1-[(2-ciclopropilmetil-4'-metil-[4,5']bitiazolil-2'-il)-amida] 2-amida del ácido (S)-2-metil-pirrolidin-1,2-dicarboxílico



El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 130, utilizando (2-ciclopropilmetil-4'-metil-[4,5']bitiazolil-2'-il)-amida del ácido imidazol-1-carboxílico, en lugar de (2,4''-dimetil-[4,2';4',5'']tertiazol-2''-il)-amida del ácido imidazol-1-carboxílico. Compuesto del título: CLAR: (Método F), TR 4.59 minutos; EM (Método D) M+H 406.1 y M-H 404.2.

Ejemplo A: Eficiencia como inhibidores de la PI3 cinasa

Ensayo de PI3K CinasaGlo: Se distribuyeron 50 nL de diluciones del compuesto en una placa negra de 384 cavidades de bajo volumen, Binding Styrene (NBS) (Costar Cat. No. NBS#3676). Se transfirió L-a-fosfatidilinositol (PI), en forma de una solución de 10 mg/ml en metanol, a un tubo de ensayo y secó bajo un flujo de nitrógeno. Después se resuspendió en octilglucósido al 3% (OG) con agitación y se almacenó a 4°C. El Ensayo de Cinasa Luminiscente KinaseGlo (Promega, Madison/WI, EUA) es un método de HTS homogéneo para medir la actividad de cinada, mediante la cuantificación de la cantidad de ATP remanente en solución después de una reacción de la cinasa.

Se agregaron 5 µL de una mezcla de PI/OG con el subtipo PI3K (Cuadro 1). Las reacciones de la cinasa se iniciaron mediante la adición de 5 µl de una mezcla de ATP que contenía, en un volumen final de 10 µL, TRIS-HCl 10 mM, pH 7.5, $MgCl_2$ 3 mM, NaCl 50 mM, CHAPS 0.05%, DTT 1 mM y 1 ATP µM, y se llevó a cabo a temperatura ambiente. Las reacciones se detuvieron con 10

µl de KinaseGlo y las placas se leyeron 10 min después en un lector Synergy2 utilizando un tiempo de integración de 0.1 segundos por cavidad. Se agregó un inhibidor de cinasa PI3 pan-clase 1, 2.5 µM (estándar) a las placas del ensayo, para generar un 100% de inhibición de reacción de cinasa, y el 0% de inhibición fue dado por el disolvente empleado como vehículo (DMSO al 90% en agua). El estándar se utilizó como compuesto de referencia y se incluyó en todas las placas de ensayo, en forma de 16 puntos de dilución por duplicado.

Cuadro 1 PI3Ks por KinaseGlo: protocolo de condiciones de ensayo y reactivos

Vol (10 µL)	Enzima (nM)	ATP (µM)	PI/OG (µM/ µg/ml)	NaCl (mM)	Mg^{2+} (mM)	CHAPS (%)	DTT (mM)	tiempo (min)
PI3Kα	10	1	11/10	50	3	0.05	1	30
PI3Kβ	25	1	11/10	50	3	0.05	1	30
PI3Kγ	150	1	22/20	50	3	0.05	1	90
PI3Kd	10	1	11/10	50	3	0.05	1	30

Clonación de PI3Ks

Las construcciones PI3Kα, PI3Kβ y PI3Kδ son fusiones del dominio p85α iSH2 y las respectivas isoformas p110. Los genes del fragmento p85α y la isoforma p110, se generaron por RCP a partir de un primer ADNc estándar generado por RCP-TR, a partir

de ARN placentario, testicular y cerebral comerciales, tal como se describe más adelante. La construcción PI3Kγ se obtuvo en Roger Williams lab, MRC Laboratory of Molecular Biology, Cambridge, GB (Noviembre, 2003) y se ha descrito (Pacold, Michael E.; Suire, Sabine; Perisic, Olga; Lara-Gonzalez, Samuel; Davis, Colin T.; Walker, Edward H.; Hawkins, Phillip T.; Stephens, Len; Eccleston, John F.; Williams, Roger L. Crystal structure and functional analysis of Ras binding to its effector phosphoinositide 3-kinase gamma. Cell (2000), 103(6), 931-943).

Construcciones y proteínas de PI3Kα

PI3Kα wt	BV1075	p85iSH2(461-568)-GGGGGGGGGGGG-p110α(21-1068)-His

BV1075: La construcción para Baculovirus BV-1075 se generó mediante un ligamiento de tres parte comprendido por un fragmento p85 y un fragmento p110α clonado en el vector pBlueBac4.5. El fragmento p85 se derivó del plásmido p1661-2 digerido con Nhe/Spe. El fragment p110α derivado de la clona, se verificó por secuenciación y se utilizó en LR410 en forma de un fragmento SpeI/HindIII. Para la generación del vector de expresión de baculovirus LR410, se utilizó la reacción LR para transferir el inserto al vector pBlueBac4.5 (Invitrogen) adaptado. El vector de clonación pBlueBac4.5 (Invitrogen) fue digerido con Nhe/HindIII. Esto dio como resultado la construcción PED 153.8. El componente p85 (iSH2) fue generado por RCP, utilizando ORF 318

(anteriormente descrito) como plantilla y un iniciador de avance KAC1028 (5'-GCTAGCATGCGAGAATATGATAGA TTATATGAAGAATATACC) y dos cebadores de reversa, KAC1029 (5'-GCCTCCACCACCTCCGCCTGGTTTAATGCTGTTCATACGTT TGTC) y KAC1039 (5'-TACTAGTCCGCCTCCACCACCTCCGCCTCCA CCACCTCCGCC). Los dos cebadores de reversa se traslapan e incorporan el ligando 12x Gly y lasecuencia N-terminal del gen p110α, en el sitio SpeI. El ligando 12x Gly reemplaza al ligando Gly único en la construcción BV1052. El fragmento de RCP se clonó en el plásmido pCR2.1 TOPO (Invitrogen). De las clonas resultantes, la p1661-2 se determinó que era correcta, por secuenciación. Este plásmido fue digerido con las enzimas Nhe y SpeI, y el fragmento resultante se aisló en gel y se purificó para una subclonación.

El fragmento de clonación p110α se generó mediante la digestión enzimática de la clona LR410 (véase más arriba) con SpeI y HindIII. El sitio SpeI está en la región codificadora del gen p110α. El fragmento resultante se aisló en gel y se purificó para una subclonación. El vector de clonación, pBlueBac4.5 (Invitrogen) se preparó mediante una digestión enzimática con Nhe y HindIII. El vector de corte se purificó en una columna Qiagen y después fue desfosforilado con fosfatasa alcalina intestinal de ternera (CIP) (BioLabs). Después de completar la reacción con CIP, el vector de corte se purificó una vez más en una columna, para generar el vector final. El ligamiento de las tres partes se llevó a cabo utilizando la ligasa rápida de Roche y las especificaciones del

SR

proveedor. El plásmido final fue verificado por secuenciación.

Dominio cinasa

Secuencia de la proteína de BV 1075:

```
   1 MREYDRLYEE YTRTSQEIQM KRTAIEAFNE TIKIFEEQCQ TQERYSKEYI EKFKREGNEK
  61 EIQRIMHNYD KLKSRISEII DSRRRLEEDL KKQAAEYREI DKRMNSIKPG GGGGGGGGGG
 121 GLVECLLPNG MIVTLECLRE ATLITIKHEL FKEARKYPLH QLLQDESSYI FVSVTQEAER
 181 EEFFDETRRL CDLRLFQPFL KVIEPVGNRE EKILNREIGF AIGMPVCEFD MVKDPEVQDF
 241 RRNILNVCKE AVDLRDLNSP HSRAMYVYPP NVESSPELPK HIYNKLDKGQ IIVVIWVIVS
 301 PNNDKQKYTL KINHDCVPEQ VIAEAIRKKT RSMLLSSEQL KLCVLEYQGK YILKVCGCDE
 361 YFLEKYPLSQ YKYIRSCIML GRMPNLMLMA KESLYSQLPM DCFTMPSYSR RISTATPYMN
 421 GETSTKSLWV INSALRIKIL CATYVNVNIR DIDKIYVRTG IYHGGEPLCD NVNTQRVPCS
 481 NPRWNEWLNY DIYIPDLPRA ARLCLSICSV KGRKGAKEEH CPLAWGNINL FDYTDTLVSG
 541 KMALNLWPVP HGLEDLLNPI GVTGSNPNKE TPCLELEFDW FSSVVKFPDM SVIEEHANWS
 661 TIPEILPKLL LSVKWNSRDE VAQMYCLVKD WPPIKPEQAM ELLDCNYPDP MVRGFAVRCL
 721 EKYLTDDKLS QYLIQLVQVL KYEQYLDNLL VRFLLKKALT NQRIGHFFFW HLKSEMHNKT
 781 VSQRFGLLLE SYCRACGMYL KHLNRQVEAM EKLINLTDIL KQEKKDETQK VQMKFLVEQM
 841 RRPDFMDALQ GFLSPLNPAH QLGNLRLEEC RIMSSAKRPL WLNWENPDIM SELLFQNNEI
 901 IFKNGDDLRQ DMLTLQIIRI MENIWQNQGL DLRMLPYGCL SIGDCVGLIE VVRNSHTIMQ
 961 IQCKGGLKGA LQFNSHTLHQ WLKDKNKGEI YDAAIDLFTR SCAGYCVATF ILGIGDRHNS
1021 NIMVKDDGQL FHIDFGHFLD HKKKKFGYKR ERVPFVLTQD FLIVISKGAQ ECTKTREFER
1081 FQEMCYKAYL AIRQHANLFI NLFSMMLGSG MPELQSFDDI AYIRKTLALD KTEQEALEYF
1141 MKQMNDAHHG GWTTKMDWIF HTIKQHALNE LGGAHHHHHH
```

Construcciones y proteínas de PI3Kβ

PI3Kβ	BV949	p85iSH2(461-N58K-568)-GGGGGG-p110β(2-1070)-His

BV949: Los productos de RCP para el dominio inter SH2 (iSH2) de las subunidades p85 PI3Kα, PI3Kβ y PI3Kδ, y para la subunidad p110β de longitud completa, se generaron y fusionaron traslapadamente por RCP. El producto de RCP de iSH2, se obtuvo a partir de la primera cadena de ADNc generada por RCP-TR, a partir de ARN humano comercial proveniente de la placenta, los testículos y el cerebro (Clontech), inicialmente utilizando los cebadores gwG130-p01 (5'-CGAGAATATGATAGATTATATGAAGAAT-3') y gwG130-p02 (5'-TGGTTTAATGCTGTTCATACGTTTGTCAAT-3'). Posteriormente, en una reacción de RCP secundaria, se agregaron los sitios de recombinación AttB1 Gateway y las secuencias ligadoras, en el extremo 5' y extremo 3' del fragmento p85 iSH2, respectivamente, utilizando los cebadores gwG130-p03 (5'-GGGACAAGTTTGTACAA AAAAGCAGGCTACGAAGGAGATATACATATGCGAGAATATGATAGAT TATATGAAGAAT-3') y gwG130-p05 (5'-ACTGAAGCATCCTCCTCCT CCTCCTCCTGGTTTAATGCTGTTCATACGTTTGTC-3'). El fragmento p110β se obtuvo por RCP, utilizando como plantilla una clona p110β (proveniente de una fuente desconocida, que fue verificada con respecto a la secuencia), utilizando los cebadores gwG130-p04 (5'-ATTAAACCAGGAGGAGGAGGAGGAGGATGCTTCAGTTTCATA ATGCCTCCTGCT-3'), que contiene secuencias ligadoras y el extremo 5' de p110β y gwG130-p06 (5'-AGCTCCGTGATGGTGATGGTGATGTG CTCCAGATCTGTAGTCTTTCCGAACTGTGTG-3'), que contiene

574

secuencias del extremo 3' de p110-β fusionadas con una marca de Histidina. La proteína de fusión p85-iSH2/p110β, fue ensamblada mediante una reacción de RCP de traslapamiento, de los ligandos en el extremo 3' y el fragmento iSH2, y el extremo 5' del fragmento p110β, utilizando el iniciador anteriormente mencionado (gwG130-p03), y un iniciador que contenía un traslapamiento de marcas histidina y las secuencias de recombinación AttB2 (5'-GGGACCACTTTGTACAAGAAAGCTGGGTTTAAGCTCCGTGATGGTG ATGGTGATGTGCTCC-3'). Este producto final fue recombinado en un aparato Gateway (Invitrogen) mediante una reacción OR en el vector donador pDONR201 (Invitrogen), para generar la clona de entrada ORF253. Esta clona se verificó por secuenciamiento y se utilizó en una reacción LR de Gateway (Invitrogen), para transferir el inserto en el vector pBlueBac4.5 (Invitrogen) adaptado con Gateway, para la generación del vector de expresión de baculovirus LR280. Este LR280 tiene una mutación de aminoácido en la secuencia p85.

515

Dominio cinasa

Secuencia de la proteína de VB949:

```
   1 MREYDRLYEE YTRTSQEIQM KRTAIEAFNE TIKIFEEQCQ TQERYSKEYI EKFKREGKEK
  61 EIQRIMHNYD KLKSRISEII DSRRRLEEDL KKQAAEYREI DKRMNSIKPG GGGGGCFSFI
 121 MPPAMADILD IWAVDSQIAS DGSIPVDFLL PTGIYIQLEV PREATISYIK QMLWKQVHNY
 181 PMFNLLMDID SYMFACVNQT AVYEELEDET RRLCDVRPFL PVLKLVTRSC DPGEKLDSKI
 241 GVLIGKGLHE FDSLKDPEVN EFRRKMRKFS EEKILSLVGL SWMDWLKQTY PPEHEPSIPE
 301 NLEDKLYGGK LIVAVHFENC QDVFSFQVSP NMNPIKVNEL AIQKRLTIHG KEDEVSPYDY
 361 VLQVSGRVEY VFGDHPLIQF QYIRNCVMNR ALPHFILVEC CKIKKMYEQE MIAIEAAINR
 421 NSSNLPLPLP PKKTRIISHV WENNNPFQIV LVKGNKLNTE ETVKVHVRAG LFHGTELLCK
 481 TIVSSEVSGK NDHIWNEPLE FDINICDLPR MARLCFAVYA VLDKVKTKKS TKTINPSKYQ
 541 TIRKAGKVHY PVAWVNTMVF DFKGQLRTGD IILHSWSSFP DELEEMLNPM GTVQTNPYTE
 601 NATALHVKFP ENKKQPYYYP PFDKIIEKAA EIASSDSANV SSRGGKKFLP VLKEILDRDP
 661 LSQLCENEMD LIWTLRQDCR EIFPQSLPKL LLSIKWNKLE DVAQLQALLQ IWPKLPPREA
 721 LELLDFNYPD QYVREYAVGC LRQMSDEELS QYLLQLVQVL KYEPFLDCAL SRFLLERALG
 781 NRRIGQFLFW HLRSEVHIPA VSVQFGVILE AYCRGSVGHM KVLSKQVEAL NKLKTLNSLI
 841 KLNAVKLNRA KGKEAMHTCL KQSAYREALS DLQSPLNPCV ILSELYVEKC KYMDSKMKPL
 901 WLVYNNKVFG EDSVGVIFKN GDDLRQDMLT LQMLRLMDLL WKEAGLDLRM LPYGCLATGD
 961 RSGLIEVVST SETIADIQLN SSNVAAAAAF NKDALLNWLK EYNSGDDLDR AIEEFTLSCA
1021 GYCVASYVLG IGDRHSDNIM VKKTGQLFHI DFGHILGNFK SKFGIKRERV PFILTYDFIH
1081 VIQQGKTGNT EKFGRFRQCC EDAYLILRRH GNLFITLFAL MLTAGLPELT SVKDIQYLKD
1141 SLALGKSEEE ALKQFKQKFD EALRESWTTK VNWMAHTVRK DYRSGAHHHH HHGA
```

Construcción de PI3Kγ y proteína

PI3Kγ	BV950	p110γ(Δ143-[Met144-1102])-His

Construcción obtenida en Roger Williams lab, MRC Laboratory of Molecular Biology, Cambridge, GB (Noviembre, 2003). La descripción de la construcción se encuentra en (Pacold, Michael E.; Suire, Sabine; Perisic, Olga; Lara-Gonzalez, Samuel; Davis, Colin T.; Walker, Edward H.; Hawkins, Phillip T.; Stephens, Len;

516

Eccleston, John F.; Williams, Roger L. Crystal structure and functional analysis of Ras binding to its effector phosphoinositide 3-kinase gamma. Cell (2000), 103(6), 931-943). Las construcciones carecen del aa 144 N-terminal.

Secuencia de la proteína BV950:

```
  1 MSEESQAFQR QLTALIGYDV TDVSNVHDDE LEFTRRGLVT PRMAEVASRD PKLYAMHPWV
 61 TSKPLPEYLW KKIANNCIFI VIHRSTTSQT IKVSPDDTPG AILQSFFTKM AKKKSLMDIP
121 ESQSEQDFVL RVCGRDEYLV GETPIKNFQW VRHCLKNGEE IHVVLDTPPD PALDEVRKEE
181 WPLVDDCTGV TGYHEQLTIH GKDHESVFTV SLWDCDRKFR VKIRGIDIPV LPRNTDLTVF
241 VEANIQHGQQ VLCQRRTSPK PFTEEVLWNV WLEFSIKIKD LPKGALLNLQ IYCGKAPALS
301 SKASAESPSS ESKGKVRLLY YVNLLLIDHR FLLRRGEYVL HMWQISGKGE DQGSFNADKL
361 TSATNPDKEN SMSISILLDN YCHPIALPKH QPTPDPEGDR VRAEMPNQLR KQLEAIIATD
421 PLNPLTAEDK ELLWHFRYES LKHPKAYPKL FSSVKWGQQE IVAKTYQLLA RREVWDQSAL
481 DVGLTMQLLD CNFSDENVRA IAVQKLESLE DDDVLHYLLQ LVQAVKFEPY HDSALARFLL
541 KRGLRNKRIG HFLFWFLRSE IAQSRHYQQR FAVILEAYLR GCGTAMLHDF TQQVQVIEML
601 QKVTLDIKSL SAEKYDVSSQ VISQLKQKLE NLQNSQLPES FRVPYDPGLK AGALAIEKCK
661 VMASKKKPLW LEFKCADPTA LSNETIGIIF KHGDDLRQDM LILQILRIME SIWETESLDL
721 CLLPYGCIST GDKIGMIEIV KDATTIAKIQ QSTVGNTGAF KDEVLNHWLK EKSPTEEKFQ
781 AAVERFVYSC AGYCVATFVL GIGDRHNDNI MITETGNLFH IDFGHILGNY KSFLGINKER
841 VPFVLTPDFL FVMGTSGKKT SPHFQKFQDI CVKAYLALRH HTNLLIILFS MMLMTGMPQL
901 TSKEDIEYIR DALTVGKNEE DAKKYFLDQI EVCRDKGWTV QFNWFLHLVL GIKQGEKHSA
961 HHHHHH
```

Construcción PI3Kδ y proteína

PI3Kδ	BV1060	p85iSH2(461-568)-GGGGGG-p110δ(2-1044)-His

BV1060: Se generaron productos de RCP del dominio inter SH2

SA

(iSH2) de la subunidad p85 y de la subunidad p110δ de longitud completa, y se fusionaron mediante una RCP de traslapamiento. El producto de RCP iSH2 fue generado utilizando como plantilla el ORF318 (véanse párrafos anteriores) y los cebadores gwG130-p03 (5'-GGGACAAGTTTGTACAAAAAAGCAGGCTACGAAGGAGATA TACAT ATGCGAGAATATGATAGATTATATGAAGAAT-3') Y gwG154-p04 (5'-TCCTCCTCCTCCTCCTCCTGGTTTAATGCTGTTCATACGT TTGTC-3'). El fragmento p110δ fue obtenido a partir de la primera cadena de ADNc generada por RCP-TR a partir de ARN humano comercial de placenta, testículo y cerebro (Clontech), utilizando inicialmente los cebadores gwG154-p01 (5'-ATGCCCCCTGGGGTGGACTGCCCCAT-3') y gwG154-p02 (5'-CTACTGCCTGTTGTCTTTGGACACGT-3'). En una posterior reacción de RCP, se agregaron las secuencias de ligando y una marca de histidina, en el extremo 5' y el extremo 3' del fragmento p110δ, respectivamente, empleando los cebadores gw154-p03 (5'-ATTAAACCAGGAGGAGGAGGAGGAGGACCCCCTGGGGTG GACTGCCCCATGGA-3') y gwG154-p06 (5'-AGCTCCGTGATGG TGATGGTGATGTGCTCCCTGCCTGTTGTCTTTGGACACGTTGT-3'). La proteína de fusión p85-iSH2/p110δ se ensambló en una tercera reacción de RCP, mediante el traslapamiento de los ligandos en el extremo 3' del fragmento iSH2 y el extremo 5' del fragmento p110δ, utilizando el iniciador gwG130-p03 anteriormente mencionado y un iniciador que contenía una marca de histidina de traslapamiento, y las secuencias de recombinación AttB2 Gateway (Invitrogen) (5'-

518

GGGACCACTTTGTACAAGAAAGCTGGGTTTAAGCTCCGTGATGGTG ATGGTGAGTGCTCC-3'). Este producto final fue recombinado en una reacción OR Gateway, en un vector donador pDONR201 (Invitrogen), para generar la clona de entrada ORF319. Esta clona fue verificada por secuenciamiento y se utilizó en una reacción de LR Gateway (Invitrogen), para transferir el inserto en el vector pBlueBac4.5 adaptado a Gateway (Invitrogen), para la generación del vector de expresión de baculovirus LR415.

Secuencia de la Proteína BV1060:

```
   1 MREYDRLYEE YTRTSQEIQM KRTAIEAFNE TIKIFEEQCQ TQERYSKEYI EKFKREGNEK
  61 EIQRIMHNYD KLKSRISEII DSRRRLEEDL KKQAAEYREI DKRMNSIKPG GGGGGPPGVD
 121 CPMEFWTKEE NQSVVVDFLL PTGVYLNFPV SRNANLSTIK QLLWHRAQYE PLFHMLSGPE
 181 AYVFTCINQT AEQQELEDEQ RRLCDVQPFL PVLRLVAREG DRVKKLINSQ ISLLIGKGLH
 241 EFDSLCDPEV NDFRAKMCQF CEEAAARRQQ LGWEAWLQYS FPLQLEPSAQ TWGPGTLRLP
 301 NRALLVNVKF EGSEESFTFQ VSTKDVPLAL MACALRKKAT VFRQPLVEQP EDYTLQVNGR
 361 HEYLYGSYPL CQFQYICSCL HSGLTPHLTM VHSSSILAMR DEQSNPAPQV QKPRAKPPPI
 421 PAKKPSSVSL WSLEQPFRIE LIQGSKVNAD ERMKLVVQAG LFHGNEMLCK TVSSSEVSVC
 481 SEPVWKQRLE FDINICDLPR MARLCFALYA VIEKAKKARS TKKKSKKADC PIAWANLMLF
 541 DYKDQLKTGE RCLYMWPSVP DEKGELLNPT GTVRSNPNTD SAAALLICLP EVAPHPVYYP
 601 ALEKILELGR HSECVHVTEE EQLQLREILE RRGSGELYEH EKDLVWKLRH EVQEHFPEAL
 661 ARLLLVTKWN KHEDVAQMLY LLCSWPELPV LSALELLDFS FPDCHVGSFA IKSLRKLTDD
 721 ELFQYLLQLV QVLKYESYLD CELTKFLLDR ALANRKIGHF LFWHLRSEMH VPSVALRFGL
 781 ILEAYCRGST HHMKVLMKQG EALSKLKALN DFVKLSSQKT PKPQTKELMH LCMRQEAYLE
 841 ALSHLQSPLD PSTLLAEVCV EQCTFMDSKM KPLWIMYSNE EAGSGGSVGI IFKNGDDLRQ
 901 DMLTLQMIQL MDVLWKQEGL DLRMTPYGCL PTGDRTGLIE VVLRSDTIAN IQLNKSNMAA
 961 TAAFNKDALL NWLKSKNPGE ALDRAIEEFT LSCAGYCVAT YVLGIGDRHS DNIMIRESGQ
1021 LFHIDFGHFL GNFKTKFGIN RERVPFILTY DFVHVIQQGK TNNSEKFERF RGYCERAYTI
1081 LRRHGLLFLH LFALMRAAGL PELSCSKDIQ YLKDSLALGK TEEEALKHFR VKFNEALRES
1141 WKTKVNWLAH NVSKDNRQEL GGAHHHHHH
```

Purificación de las construcciones PI3Kα PI3Kβ y PI3Kγ

Las construcciones PI3Kα PI3Kβ y PI3Kγ se purificaron en dos etapas cromatográficas: una cromatografía de afinidad en metal inmovilizado (CAMI) en una resina de Ni Sefarosa (GE Healthcare), y filtración en gel utilizando una columna Superdex 200 26/60 (GE Healthcare). Todas las soluciones reguladoras se enfriaron a 4°C y la lisis se llevó a cabo enfriando en hielo. Se realizó un fraccionamiento en columna a temperatura ambiente. Todas las soluciones reguladoras de pH utilizadas para purificar PI3K β, contenían 0.05% de Triton X100, además de lo que se describe a continuación.

Las células congeladas típicamente provenientes de 10 L de un cultivo de células Tn5, se resuspendieron en "Regulador de pH de Lisis", tris-Cl 20mM pH 7.5, NaCl 500 mM, 5% de glicerol, imidazol 5 nM, NaF 1 mM, 0.1 μg/ml de ácido okadaico (AOA), 1x de Cóctel inhibidor de proteasa completo-Libre de AEDT (20 tabletas/1 L de regulador de pH, Roche Applied Sciences), benzonasa (25 U/ml de regulador de pH, EMD Biosciences), a una relación de 1:6 v/v de pella con respecto al Regulador de pH de Lisis, y se realizó la lisis mecánicamente con 20 golpes utilizando un pistilo de ajuste apretado. El lisado se centrifugó a 45,000 g durante 30 min y el sobrenadante se cargó en una columna de CAMI previamente equilibrada (3 ml de resina/100 ml de lisado). La columna se lavó con 3-5 volúmenes de columna de solución de Regulador de pH de Lisis, seguido por un segundo lavado con 3-5

volúmenes de columna de tris-Cl 20mM pH 7.5, NaCl 500 mM, 5% de glicerol, imidazol 45 mM, NaF 1 mM, 0.1 µg/ml de AOA, BME 5 mM, 1x de Cóctel inhibidor de proteasa completo-Libre de AEDT. La proteína se eluyó con tris-Cl 20mM pH 7.5, NaCl 0.05 M, 5% de glicerol, imidazol 250 mM, NaF 1 mM, 0.1 µg/ml de AOA, BME 5mM, 1x de Cóctel inhibidor de proteasa completo-Libre de AEDT. Las fracciones pertinentes se analizaron por EGPA-DSS y se combinaron de acuerdo a ello. Se añadió un volumen igual de solución de regulador de pH de diálisis (tris-Cl 20mM pH 7.5, NaCl 500 mM, 5% de glicerol, NaF 5 mM, DTT 5 mM) a la mezcla, y después se dializó contra solución de regulador de pH de diálisis con dos cambios (un cambio para la noche). La proteína se almacenó a -20°C.

Purificación de PI3Kδ

La PI3Kδ se purificó en tres etapas cromatográficas: una cromatografía de afinidad en metal inmovilizado (CAMI) en una resina de Ni Sefarosa (GE Healthcare), filtración en gel utilizando una columna Superdex 200 26/60 (GE Healthcare), y finalmente una etapa de intercambio iónico en una columna Q-HP (GE Healthcare). Todas las soluciones reguladoras de pH se enfriaron a 4°C y la lisis se llevó a cabo enfriando en hielo. Se realizó un fraccionamiento en columna a temperatura ambiente.

Las células congeladas típicamente provenientes de 10 L de un cultivo de células Tn5, se resuspendieron en "Regulador de pH

521

de Lisis", tris-Cl 20mM pH 7.5, NaCl 500 mM, 5% de glicerol, imidazol 5 mM, NaF 1 mM, 0.1 µg/ml de ácido okadaico (AOA), BME 5 mM, 1x de Cóctel inhibidor de proteasa completo-Libre de AEDT (20 tabletas/1 L de regulador de pH, Roche Applied Sciences), benzonasa (25 U/ml de Regulador de pH de Lisis, EMD Biosciences), a una relación de 1:10 v/v de pella con respecto al Regulador de pH de Lisis, y se realizó la lisis mecánicamente con 20 golpes utilizando un pistilo de ajuste apretado. El lisado se centrifugó a 45,000 g durante 30 min y el sobrenadante se cargó en una columna de CAMI previamente equilibrada (5 ml de resina/100 ml de lisado). La columna se lavó con 3-5 volúmenes de columna de Regulador de pH de Lisis, seguido por un segundo lavado con 3-5 volúmenes de columna de tris-Cl 20mM pH 7.5, NaCl 500 mM, 5% de glicerol, imidazol 40 mM, NaF 1 mM, 0.1 µg/ml de AOA, BME 5 mM, 1x de Cóctel inhibidor de proteasa completo-Libre de AEDT. La proteína se eluyó con tris-Cl 20mM pH 7.5, NaCl 500 mM, 5% de glicerol, imidazol 250 mM, NaF 1 mM, 0.1 µg/ml de AOA, BME 5mM, 1x de Cóctel inhibidor de proteasa completo-Libre de AEDT. Las fracciones pertinentes se analizaron por EGPA-DSS y se combinaron de acuerdo a ello. La proteína se purificó adicionalmente por filtración en gel en una columna Superdex 200 equilibrada con tris-Cl 20mM pH 7.5, NaCl 500 mM, 5% de glicerol, NaF 1 mM, 0.1 µg/ml de AOA, DTT 5mM, 1x de Cóctel inhibidor de proteasa completo-Libre de AEDT. Las fracciones pertinentes se analizaron por EGPA-DSS y se combinaron de acuerdo a ello.

Estas fracciones se diluyeron 1:10 v/v del volumen de la mezcla, con "Regulador de pH A" tris-Cl 20mM pH 8.2, 5% de glicerol, NaF 1 mM, 0.1 µg/ml de AOA, DTT 5mM, y se cargó en una columna de Q-HP preparada. Después de cargar la muestra, se lavó con regulador de pH A y con 5% de "Regulador de pH B" tris-Cl 20mM pH 8.2, NaCl 1 mM, 5% de glicerol, NaF 1 mM, 0.1 µg/ml de AOA, DTT 5mM, para 3-5 volúmenes de columna. Se eluyó la proteína utilizando un gradiente de 5 a 30% de Regulador de pH B. Típicamente, la proteína eluye aproximadamente a una concentración de NaCl 200 mM. Las fracciones pertinentes se analizaron por EGPA-DSS y se combinaron de acuerdo a ello. Se añadió un volumen igual de Regulador de pH de Diálisis (tris-Cl 20mM pH 7.5, NaCl 500 mM, 50% de glicerol, NaF 1 mM, 0.1 µg/ml de AOA, DTT 5mM) a la mezcla, y después se dializó contra Regulador de pH de Diálisis con dos cambios (un cambio para la noche). La proteína se almacenó a -20°C.

Los siguientes resultados se obtuvieron utilizando los ensayos anteriormente descritos.

Ejemplo #	PI3Kalfa CI50 [μM]
117	0.026
124	0.028
107	0.044
88	0.076
122	0.050
46	0.009
47	0.040
102	0.21
48	0.005
119	0.008
40	0.037
49	0.017
65	0.031
80	0.25
110	0.071
114	0.13
74	0.13
54	0.19
98	0.14
111	0.052
112	0.049
129	0.024
101	0.099
11	0.048
66	0.040
1	0.17
7	0.015
3	0.013
59	0.071

524

Los siguientes resultados adicionales se obtuvieron utilizando los ensayos anteriormente descritos.

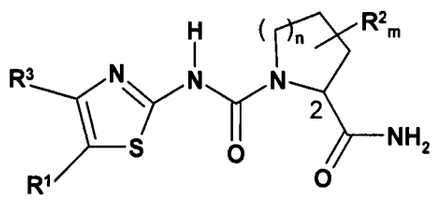
Ejemplo No.	PI3Kalfa / CI50 [µmol l-1]	PI3Kdelta / CI50 [µmol l-1]	Selectividad PI3Kalfa vs. PI3Kdelta
Ejemplo 133 WO 2004/096797	0.011	0.099	9 veces
9	0.012	452	38 veces
12	0.015	0.974	65 veces
35	0.024	1.739	72 veces
66	0.040	1.273	32 veces
70	0.014	3.450	246 veces

Los siguientes resultados adicionales también se obtuvieron utilizando los ensayos anteriormente descritos.

Ejemplo No.	PI3Kalfa / CI50 [µmol l-1]	PI3Kbeta / CI50 [µmol l-1]	PI3Kgamma / CI50 [µmol l-1]	PI3Kdelta / CI50 [µmol l-1]
34	0.083	> 9.1	1.98	2.15
35	0.024	7.15	2.32	1.74
37	0.022	7.10	1.70	0.494
151	0.078	0.885	0.928	1.26

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de la Fórmula I



(I)

en donde

n representa 1 y m representa 1, 2, 3 ó 4, ó

n representa 0 y m representa 0, 1, 2 ó 3;

R^1 representa un radical arilo opcionalmente sustituido o heterociclilo opcionalmente sustituido;

R^2 representa un radical halo, ciano, nitro, hidroxi, fenilo, alquilo inferior, alcoxi inferior, alquilamino inferior, dialquilamino inferior, dialquilamino inferior-alquilo inferior, cicloalquilo, cicloalcoxi, en donde cada grupo alquilo o cicloalquilo puede estar monosustituido o polisustituido con radical halo, ciano, nitro, hidroxi, fenilo, y en donde cada fenilo puede estar monosustituido o polisustituido con radicales halo, ciano, nitro, hidroxi, alquilo inferior;

o

dos sustituyentes R^2 juntos forman un radical alcanodiilo o alquenodiilo, cada uno opcionalmente sustituido con radicales hidroxi o halo, para formar una porción cíclica; o

dos sustituyentes R^2 juntos forman un enlace para formar un doble enlace;

R^3 representa un átomo de hidrógeno, un radical alquilo inferior, mono-, poli- o per-deuteroalquilo inferior, halo, haloalquilo inferior, hidroxialquilo inferior, dialquilamino inferior-alquilo inferior, o sales de los mismos.

2. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde

R^1 representa un radical heterociclilo sustituido o no sustituido, o arilo sustituido o no sustituido,

en donde el radical heterociclilo se selecciona del grupo que consiste de heterociclos insaturados, saturados o parcialmente saturados, que son monocíclicos, bicíclicos, tricíclicos o espirocíclicos, y que tienen de 4 a 16 átomos en el anillo, en donde hay presentes de uno a cuatro átomos heterogéneos;

en donde el radical arilo se selecciona del grupo que consiste de porciones aromáticas con 6 a 14 átomos de carbono en el anillo;

en donde los sustituyentes seleccionan independientemente del grupo que consiste de uno o más, de preferencia de una a cuatro de las siguientes porciones: alquilo de 1 a 7 átomos de carbono; mono-, poli-, per-deutero alquilo de 1 a 7 átomos de carbono; (fenil-, alquilfenil(de 1 a 7 átomos de carbono)-, alcoxifenil(de 1 a 7 átomos de carbono)-, halofenil- o N,N-dialquilaminoalcoxifenil)alquilo de 1 a 7 átomos de carbono; (fenoxi-alquilfenoxi(de 1 a 7 átomos de carbono)-, alcoxifenoxi(de 1

a 7 átomos de carbono)- o halofenoxi-)alquilo de 1 a 7 átomos de carbono; cicloalquilo de 3 a 12 átomos de carbono-cicloalquilo; mono-, poli-, per-deutero-cicloalquilo de 3 a 12 átomos de carbono; (alquil de 1 a 7 átomos de carbono)-cicloalquilo de 3 a 12 átomos de carbono; (mono-, poli-, per-deutero-alquil de 1 a 7 átomos de carbono)-alquil de 1 a 7 átomos de carbono)-cicloalquilo de 3 a 12 átomos de carbono; (fenil-, alquilfenil(de 1 a 7 átomos de carbono)-, alcoxifenil(de 1 a 7 átomos de carbono)-alcoxifenil(de 1 a 7 átomos de carbono)- o halofenil-,)-cicloalquilo de 3 a 12 átomos de carbono; (halo-alquil de 1 a 7 átomos de carbono)-cicloalquilo de 3 a 12 átomos de carbono; ciano-cicloalquilo de 3 a 12 átomos de carbono; amino-alquilo de 1 a 7 átomos de carbono; halo-alquilo de 1 a 7 átomos de carbono; N-alcanoilamino(de 1 a 7 átomos de carbono)-alquilo de 1 a 7 átomos de carbono; N-alcanosulfonil(de 1 a 7 átomos de carbono)-aminoalquilo de 1 a 7 átomos de carbono; pirrolidino-alquilo de 1 a 7 átomos de carbono; oxo-pirrolidino-alquilo de 1 a 7 átomos de carbono; N-mono- o N,N-di-(alquil de 1 a 7 átomos de carbono))-aminopirrolidinilo; piperidin-alquilo de 1 a 7 átomos de carbono; 4-(alquil de 1 a 7 átomos de carbono))-piperidino; 4-[N-mono- o N,N-di-(alquil de 1 a 7 átomos de carbono))-amino]-piperidino; piperazin-1-il-alquilo de 1 a 7 átomos de carbono; 4-(alquil de 1 a 7 átomos de carbono, alcoxi(de 1 a 7 átomos de carbono)-alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, halo-alquilo de 1 a 7 átomos de carbono o cicloalquil de 3 a 10 átomos de carbono))-piperazin-1-ilo; 4-(alquilo de 1 a 7

átomos de carbono, alcoxi de 1 a 7 átomos de carbono-alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, halo-alquilo de 1 a 7 átomos de carbono o cicloalquil de 3 a 10 átomos de carbono)-piperazin-1-il-alquilo de 1 a 7 átomos de carbono; 4-(amino-alquil de 1 a 7 átomos de carbono)-piperazin-1-il-alquilo de 1 a 7 átomos de carbono; 4-[N-mono- o N,N-di-(alquilamino de 1 a 7 átomos de carbono)-alquil de 1 a 7 átomos de carbono]-piperazin-1-il-alquilo de 1 a 7 átomos de carbono; morfolin-alquilo de 1 a 7 átomos de carbono; tiomorfolin-alquilo de 1 a 7 átomos de carbono; S-mono- o S,S-dioxo-tiomorfolin-alquilo de 1 a 7 átomos de carbono; carbamoil-alquilo de 1 a 7 átomos de carbono; [N-mono- o N,N-di-(alquil de 1 a 7 átomos de carbono)-carbamoil]-alquilo de 1 a 7 átomos de carbono; alcansulfinil de 1 a 7 átomos de carbono-alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, alcanosulfonil de 1 a 7 átomos de carbono-alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, halo, hidroxi, alcoxi de 1 a 7 átomos de carbono, amino, N-mono- o N,N-di-(alquil de 1 a 7 átomos de carbono)-amino; N-mono- o N,N-di-(cicloalquil de 1 a 7 átomos de carbono)-amino; N-mono- o N,N-di-[N-mono- o N,N-di-(alquil de 1 a 7 átomos de carbono)-amino-alquil de 1 a 7 átomos de carbono]-amino; N,N-[N-mono- o N,N-di-(alquil de 1 a 7 átomos de carbono)-amino-alquil de 1 a 7 átomos de carbono] [alquil de 1 a 7 átomos de carbono]-amino; aza-biciclo[2.2.1]heptan-7-ilo; alcanoilamino de 1 a 7 átomos de carbono; piridin-amino; imidazolinilo; 2-metilimidazolinilo; pirrolidino; oxo-pirrolidino; piperidino; piperazin-1-ilo; 4-(alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, alcoxi de 1 a 7 átomos

de carbono-alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, haloalquilo de 1 a 7 átomos de carbono o cicloalquilo de 3 a 10 átomos de carbono)-piperazin-1-ilo; 4-(amino-alquil de 1 a 7 átomos de carbono)-piperazin-1-ilo; 4-[N-mono- o N,N-di-(alquilamino de 1 a 7 átomos de carbono)-alquil de 1 a 7 átomos de carbono]-piperazin-1-ilo; morfolino; tiomorfolino; S-oxo- o S,S-dioxotiomorfolino; alcansulfonilamino de 1 a 7 átomos de carbono; carbamoilo; N-mono- o N,N-di-(alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, alcoxi de 1 a 7 átomos de carbono-alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, amino-alquilo de 1 a 7 átomos de carbono y/o (N'-mono- o N',N'-di-(alquil de 1 a 7 átomos de carbono)-amino-alquil de 1 a 7 átomos de carbono)-carbamoilo; pirrolidin-1-carbonilo; piperidin-1-carbonilo; piperazin-1-carbonilo; 4-(alquil de 1 a 7 átomos de carbono)-piperazin-1-carbonilo; tetrahidropiran-4-ilo; alquil(de 1 a 7 átomos de carbono-tetrahidropiran-4-ilo (especialmente 4-(alquil de 1 a 7 átomos de carbono)-tetrahidropiran-4-ilo); morfolin-1-carbonilo; tiomorfolin-1-carbonilo; S-oxo- o S,S-dioxotiomorfolin-1-carbonilo; sulfo; alcansulfonilo de 1 a 7 átomos de carbono; alcansulfinilo de 1 a 7 átomos de carbono; sulfamoilo; N-mono- o N,N-di-(alquil de 1 a 7 átomos de carbono)-sulfamoilo; morfolinsulfonilo; tiomorfolinsulfonilo; alquil(de 1 a 7 átomos de carbono)-sulfanilo; ciano, nitro y tiazolilo;

R^2 representa halo, ciano, nitro, hidroxi, alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, alquiloxi de 1 a 7 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono, cicloalquiloxi de 3 a 6

átomos de carbono, alquilamino de 1 a 7 átomos de carbono, di-alquilamino de 1 a 7 átomos de carbono, di-alquilamino(de 1 a 7 átomos de carbono)-alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, fenilo, en donde cada radical alquilo, cicloalquilo o fenilo puede estar mono- o disustituido con cloro, fluoro, ciano, hidroxi, fenilo, en este aspecto, R^2 en particular representa hidroxi, metilo, fluoro, o

R^2 representa, junto con un sustituyente adicional R^2, un grupo $-CH_2-$; $-CH(CH_3)-$, $-C(CH_3)_2-$; $-CH_2-CH_2-$, $-CH=CH-$, por lo que así forman una porción bicíclica, o

R^2 representa, junto con un sustituyente adicional R^2, un enlace, para formar un doble enlace, o una sal de los mismos.

3. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde R^3 representa hidrógeno, metilo, d_3-metilo, cloro, dimetilaminometilo, o una sal de los mismos.

4. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde

R^1 representa un radical heterociclilo sustituido o no sustituido, o un radical arilo sustituido o no sustituido,

en donde el heterociclilo o arilo se selecciona del grupo que consiste de fenilo, naftilo, indanilo, pirrolo, pirrolina, pirrolidina, pirazol, pirazolina, pirazolidina, imidazol, imidazolina, imidazolidina, triazol, triazolina, triazolidina, tetrazol, furano, dihidrofurano, tetrahidrofurano, furazano (oxadiazol), dioxolano, tiofeno, dihidrotiofeno, tetrahidrotiofeno, oxazol, oxazolina,

oxazolidina, isoxazol, isoxazolina, isoxazolidina, tiazol, tiazolina, tiazolidina, isotiazol, isotiazolina, isotiazolidina, tiadiazol, tiadiazolina, tiadiazolidina, piridina, piperidina, piridazina, pirazina, piperazina, triazina, pirano, tetrahidropirano, tiopirano, tetrahidrotiopirano, oxazina, tiazina, dioxina, morfolina, purina, pterina, y los correspondientes heterociclos con anillos benzo, y

en donde el heterociclilo o arilo está sustituido con uno o más, de preferencia de una a tres porciones que se seleccionan independientemente del grupo que consiste de halógeno, hidroxi, ciano, nitro, alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, per-deutero-alquilo(de 1 a 7 átomos de carbono); cicloalquilo de 3 a 12 átomos de carbono; amino-alquilo(de 1 a 7 átomos de carbono); halo-alquilo(de 1 a 7 átomos de carbono); N-alcanoil(de 1 a 7 átomos de carbono)-amino-alquilo(de 1 a 7 átomos de carbono); N-alcano(de 1 a 7 átomos de carbono)sulfonilamino-alquilo(de 1 a 7 átomos de carbono); pirrolidino-alquilo(de 1 a 7 átomos de carbono); oxopirrolidino-alquilo(de 1 a 7 átomos de carbono); alcano(de 1 a 7 átomos de carbono)-sulfinilo; alcano(de 1 a 7 átomos de carbono)-sulfonilo, alcoxi(de 1 a 7 átomos de carbono), amino, N-mono- o N,N-di-(alquil de 1 a 7 átomos de carbono)-amino; alcanoilamino de 1 a 7 átomos de carbono, pirrolidino; oxopirrolidino; piperidino; piperazin-1-ilo; 4-(alquilo de 1 a 7 átomos de carbono), alcoxi(de 1 a 7 átomos de carbono)-alquilo(de 1 a 7 átomos de carbono), halo-alquilo(de 1 a 7 átomos de carbono) o cicloalquilo(de 3 a 10 átomos de carbono)-piperazin-1-ilo; 4-(amino-alquil de 1 a 7

átomos de carbono)-piperazin-1-ilo; 4-[N-mono- o N,N-di-(alquilamino de 1 a 7 átomos de carbono)-alquilo de 1 a 7 átomos de carbono]-piperazin-1-ilo; morfolino; tiomorfolino; S-oxo- o S,S-dioxotiomorfolino; alcano(de 1 a 7 átomos de carbono)-sulfonilamino; carbamoilo; N-mono- o N,N-di-(alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, alcoxi(de 1 a 7 átomos de carbono)-alquilo(de 1 a 7 átomos de carbono); amino-alquilo(de 1 a 7 átomos de carbono) y/o (N'-mono- o N',N'-di-(alquil de 1 a 7 átomos de carbono)-amino-alquilo(de 1 a 7 átomos de carbono)-carbamoilo; pirrolidin-1-carbonilo, piperidin-1-carbonilo, piperazin-1-carbonilo; 4-(alquil de 1 a 7 átomos de carbono)-piperazin-1-carbonilo; morfolin-1-carbonilo; tiomorfolin-1-carbonilo; S-oxo- o S,S-dioxotiomorfolin-1-carbonilo; sulfo; alcansulfonilo de 1 a 7 átomos de carbono; alcansulfinilo de 1 a 7 átomos de carbono; sulfamoilo; N-mono- o N,N-di-(alquil de 1 a 7 átomos de carbono)-sulfamoilo; morfolinosulfonilo; tiomorfolinosulfonilo, tiazolilo, y

R^2 representa hidroxi, metilo, fluoro, cloro,

o una sal de los mismos.

5. Un compuesto de acuerdo con las reivindicaciones anteriores, en donde

R^1 representa heterociclilo o arilo en cada caso sustituido o no sustituido con uno o más (de preferencia 0, 1 ,2 ó 3 sustituyentes),

en donde dicho heterociclilo o arilo se selecciona del grupo que consiste de fenilo, 2-, 3-, 4-piridilo, 2-, 4-, 5-pirimidinilo,

pirazinilo, 3-, 4-piridazinilo, benzoimidazol, tiazol-4-ilo, y

en donde dicho(s) sustituyente(s) se selecciona(n) del grupo que consiste de fluoro, cloro, ciano, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, per-deutero-alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono, cicloalquil(de 3 a 6 átomos de carbono)-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, 1-(alquil de 1 a 4 átomos de carbono)-cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono, 1-(halo-alquil de 1 a 4 átomos de carbono)-cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono, 1-(per-deutero-alquil de 1 a 4 átomos de carbono)-cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono, 1-ciano-cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono, alquiloxi de 1 a 4 átomos de carbono, hidroxi-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, halo-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, alquiloxi(de 1 a 4 átomos de carbono)-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclopropiloxi, ciclopentiloxi, alquilsulfonilo de 1 a 4 átomos de carbono, alquilsulfanilo de 1 a 4 átomos de carbono, dimetilamino, dietilamino, etil-metilamino, etil-propil-amino, ciclopropilamino, 2-metoxi-etilamino, 4-dimetilamino-piperidin-1-ilo, metil-(1-metil-piperidin-4-il)-amino, 4-metil-piperazin-1-ilo, 3-dimetilamino-pirrolidin-1-ilo, isopropil-metilamino, 2-dimetilamino-etil)-metilamino, 2-azetidin-1-ilo, 7-aza-biciclo[2.2.1]hept-7-ilo, 3-aza-biciclo[3.2.2]non-3-ilo, bencil-etilamino;

1-(4-alquiloxi(de 1 a 4 átomos de carbono)-fenil)-cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono, (4-alquiloxi(de 1 a 4 átomos de carbono)-

fenil)-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, 1-fenil-cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono, alquilfenilo de 1 a 7 átomos de carbono, alcoxifenil(de 1 a 7 átomos de carbono)-alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, alcoxifenoxi de 1 a 7 átomos de carbono, N,N-dialquilamino alcoxi fenilo, 4-(alquil de 1 a 7 átomos de carbono)-tetrahidro-piran-4-ilo, bencilo, fenilo o un heterociclo aromático con 5 ó 6 átomos en el anillo, de los cuales bencilo, fenilo o un heterociclo aromático está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes, que se seleccionan del grupo que consiste de halógeno, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, alquiloxi de 1 a 4 átomos de carbono, halo-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono,
o una sal de los mismos.

6. Un compuesto que se selecciona del grupo que consiste de:

trifluoroacetato 1-({5-[4-metansulfonil-3-(2-propil-imidazol-1-il)-fenil]-4-metiltiazol-2-il}-amida) 2-amida del ácido (2S,4R)-4-hidroxi-pirrolidin-1,2-dicarboxílico;

trifluoroacetato 1-({5-[4-metansulfonil-3-(2-propil-imidazol-1-il)-fenil]-4-metiltiazol-2-il}-amida) 2-amida del ácido (2S,4S)-4-hidroxi-pirrolidin-1,2-dicarboxílico;

trifluoroacetato 1-{[5-(2-*ter*-butil-pirimidin-4-il)-4-metil-tiazol-2-il]-amida} 2-amida del ácido (2S,4R)-4-hidroxi-pirrolidin-1,2-dicarboxílico;

trifluoroacetato 1-{[5-(2-*ter*-butil-pirimidin-4-il)-4-metil-tiazol-2-il]-amida} 2-amida del ácido (2S,4S)-4-hidroxi-pirrolidin-1,2-

dicarboxílico;

1-{[5-(2-*ter*-butil-pirimidin-4-il)-4-metil-tiazol-2-il]-amida} 2-amida del ácido (S)-2,5-dihidro-pirrolo-1,2-dicarboxílico;

1-{[5-(2-*ter*-butil-piridin-4-il)-4-metil-tiazol-2-il]-amida} 2-amida del ácido (2S,4R)-4-hidroxi-pirrolidin-1,2-dicarboxílico;

1-{[5-(2-*ter*-butil-piridin-4-il)-4-metil-tiazol-2-il]-amida} 2-amida del ácido (2S,4S)-4-hidroxi-pirrolidin-1,2-dicarboxílico;

1-{[5-(2-*ter*-butil-pirimidin-4-il)-4-metil-tiazol-2-il]amida} 2-amida del ácido (2S,4R)-4-fluoro-pirrolidin-1,2-dicarboxílico;

trifluoroacetato 1-{[5-(2-*ter*-butil-pirimidin-4-il)-4-metil-tiazol-2-il]amida} 2-amida del ácido (2S,3S)-3-hidroxi-pirrolidin-1,2-dicarboxílico;

1-{[5-(2-*ter*-butil-pirimidin-4-il)-4-metil-tiazol-2-il]amida} 2-amida del ácido (2S,3S)-3-metil-pirrolidin-1,2-dicarboxílico;

3-{[5-(2-*ter*-butil-pirimidin-4-il)-4-metil-tiazol-2-il]-amida} 2-amida del ácido (1R,2S,5S)-3-aza-biciclo[3.1.0]hexano-2,3-dicarboxílico;

1-{[5-(2-*ter*-butil-pirimidin-4-il)-4-metil-tiazol-2-il]amida} 2-amida del ácido (S)-2-metil-pirrolidin-1,2-dicarboxílico;

1-({5-[2-(2,6-dicloro-bencil)-pirimidin-4-il)-4-metil-tiazol-2-il}-amida) 2-amida del ácido (2S,3S)-3-metil-pirrolidin-1,2-dicarboxílico;

1-{[5-(2-ciclopropil-pirimidin-4-il)-4-metil-tiazol-2-il]-amida} 2-amida del ácido (2S,3S)-3-metil-pirrolidin-1,2-dicarboxílico;

1-({5-[2-(2-fluoro-fenil)-pirimidin-4-il]-4-metil-tiazol-2-il}-

amida) 2-amida del ácido (2S,3S)-3-metil-pirrolidin-1,2-dicarboxílico;

1-{[5-(2-*ter*-butil-pirimidin-4-il)-4-metil-tiazol-2-il]-amida} 2-amida del ácido azetidin-1,2-dicarboxílico;

1-{[4-metil-5-(2-metil-pirimidin-4-il)-tiazol-2-il]-amida} 2-amida del ácido (S)-2-metil-pirrolidin-1,2-dicarboxílico;

1-{[5-(2-*ter*-butil-piridin-4-il)-4-metil-tiazol-2-il]-amida} 2-amida del ácido (S)-2-metil-pirrolidin-1,2-dicarboxílico;

1-{[5-(6-imidazol-1-il-piridin-2-il)-4-metil-tiazol-2-il]-amida} 2-amida del ácido (S)-2-metil-pirrolidin-1,2-dicarboxílico;

1{[5-(2-metoximetil-pirimidin-4-il)-4-metil-tiazol-2-il]-amida} 2-amida del ácido (2S,3S)-3-metil-pirrolidin-1,2-dicarboxílico;

1-{[5-(2-isobutil-pirimidin-4-il)-4-metil-tiazol-2-il]-amida} 2-amida del ácido (2S,3S)-3-metil-pirrolidin-1,2-dicarboxílico;

1-{[5-(2-bencil-pirimidin-4-il)-4-metil-tiazol-2-il]-amida} 2-amida del ácido (S)-2-metil-pirrolidin-1,2-dicarboxílico;

1-{[5-(2-etil-pirimidin-4-il)-4-metil-tiazol-2-il]-amida} 2-amida del ácido (S)-2-metil-pirrolidin-1,2-dicarboxílico;

1-{[5-(2-ciclopropil-pirimidin-4-il)-4-metil-tiazol-2-il]-amida} 2-amida del ácido (S)-2-metil-pirrolidin-1,2-dicarboxílico;

1-{[5-2-metoximetil-pirimidin-4-il)-4-metil-tiazol-2-il]-amida} 2-amida del ácido (S)-2-metil-pirrolidin-1,2-dicarboxílico;

1-({5-[2-(2-fluoro-fenil)-pirimidin-4-il]-4-metil-tiazol-2-il}-amida) 2-amida del ácido (S)-2-metil-pirrolidin-1,2-dicarboxílico;

1-({5-[2-(2,6-dicloro-bencil)-pirimidin-4-il]-4-metil-tiazol-2-il}-

amida) 2-amida del ácido (S)-2-metil-pirrolidin-1,2-dicarboxílico;

1-{[5-(2-isobutil-pirimidin-4-il)-4-metil-tiazol-2-il]-amida} 2-amida del ácido (S)-2-metil-pirrolidin-1,2-dicarboxílico;

1-{[5-(2-bencil-pirimidin-4-il)-4-metil-tiazol-2-il]-amida} 2-amida del ácido (2S,3S)-3-metil-pirrolidin-1,2-dicarboxílico;

1-{[5-(2-etil-pirimidin-4-il)-4-metil-tiazol-2-il]-amida} 2-amida del ácido (2S,3S)-3-metil-pirrolidin-1,2-dicarboxílico;

1-{[4-metil-5-(2-trifluorometil-pirimidin-4-il)-tiazol-2-il]-amida} 2-amida del ácido (2S,3S)-3-metil-pirrolidin-1,2-dicarboxílico;

1-{[5-(3-ter-butil-fenil)-4-metil-tiazol-2-il]-amida} 2-amida del ácido (S)-2-metil-pirrolidin-1,2-dicarboxílico;

1-({4-metil-5-[2-(1-metil-ciclopropil)-piridin-4-il]-tiazol-2-il}-amida) 2-amida del ácido (S)-2-metil-pirrolidin-1,2-dicarboxílico;

1-{[5-(2-ciclopropil-piridin-4-il)-4-metil-tiazol-2-il]-amida} 2-amida del ácido (S)-2-metil-pirrolidin-1,2-dicarboxílico;

1-({5-[2-(2-fluoro-fenil)-piridin-4-il]-4-metil-tiazol-2-il}-amida) 2-amida del ácido (S)-2-metil-pirrolidin-1,2-dicarboxílico;

1-{[5-(2-ciclobutil-piridin-4-il)-4-metil-tiazol-2-il]-amida} 2-amida del ácido (S)-2-metil-pirrolidin-1,2-dicarboxílico;

1-({4-metil-5-[2-(1-metil-ciclobutil)-piridin-4-il]-tiazol-2-il}-amida) 2-amida del ácido (S)-2-metil-pirrolidin-1,2-dicarboxílico;

1-{[5-(2-isopropil-piridin-4-il)-4-metil-tiazol-2-il]-amida} 2-amida del ácido (S)-2-metil-pirrolidin-1,2-dicarboxílico;

1-({4-metil-5-[2-(1-trifluorometil-ciclopropil)-piridin-4-il]-tiazol-2-il}-amida) 2-amida del ácido (S)-2-metil-pirrolidin-1,2-

dicarboxílico;

1-({4-metil-5-[2-(2,2,2-trifluoro-1,1-dimetil-etil)-piridin-4-il]-tiazol-2-il}-amida) 2-amida del ácido (S)-2-metil-pirrolidin-1,2-dicarboxílico;

1-({4-metil-5-[2-(1-trifluorometil-ciclobutil)-piridin-4-il]-tiazol-2-il}-amida) 2-amida del ácido (S)-2-metil-pirrolidin-1,2-dicarboxílico;

1-({5-[2-(1-ciano-ciclopropil)-piridin-4-il]-4-metil-tiazol-2-il}-amida) 2-amida del ácido (S)-2-metil-pirrolidin-1,2-dicarboxílico;

1-({5-[2-(1-ciano-ciclobutil)-piridin-4-il]-4-metil-tiazol-2-il}-amida) 2-amida del ácido (S)-2-metil-pirrolidin-1,2-dicarboxílico;

1-{[5-(2-dietilamino-piridin-4-il)-4-metil-tiazol-2-il]-amida} 2-amida del ácido (S)-2-metil-pirrolidin-1,2-dicarboxílico;

1-{[5-(3-etil-3H-benzoimidazol-5-il)-4-metil-tiazol-2-il]-amida} 2-amida del ácido (S)-2-metil-pirrolidin-1,2-dicarboxílico;

1-[(5-{2-[1-(4-metoxifenil)-1-metil-etil]-piridin-4-il}-4-metil-tiazol-2-il)-amida] 2-amida del ácido (S)-2-metil-pirrolidin-1,2-dicarboxílico;

1-[(5-{2-[1-(4-metoxi-fenil)-ciclopropil]-piridin-4-il}-4-metil-tiazol-2-il)-amida] 2-amida del ácido (S)-2-metil-pirrolidin-1,2-dicarboxílico;

1-{[5-(2-{1-[4-(3-dimetilamino-propoxi)-fenil]-1-metil-etil}-piridin-4-il)-4-metil-tiazol-2-il]-amida} 2-amida del ácido (S)-2-metil-pirrolidin-1,2-dicarboxílico;

1-({4-metil-5-[2-(1-d_3-metil-ciclobutil)-piridin-4-il]-tiazol-2-il}-

amida) 2-amida del ácido (S)-2-metil-pirrolidin-1,2-dicarboxílico;

1-({4-dimetilaminometil-5-[2-(1-d_3-metil-ciclobutil)-piridin-4-il]-tiazol-2-il}-amida) 2-amida del ácido (S)-2-metil-pirrolidin-1,2-dicarboxílico;

1-({5-[2-(2-fluoro-1,1-dimetil-etil)-piridin-4-il]-4-metil-tiazol-2-il}-amida) 2-amida del ácido (S)-pirrolidin-1,2-dicarboxílico;

1-({4-metil-5-[2-(1-metil-ciclopropil)-piridin-4-il]-tiazol-2-il}-amida) 2-amida del ácido (S)-4,4-difluoro-pirrolidin-1,2-dicarboxílico;

1-{[5-(6-imidazol-1-il-piridin-2-il)-4-metil-tiazol-2-il]-amida} 2-amida del ácido (S)-2-metil-pirrolidin-1,2-dicarboxílico;

1-({4-metil-5-[2-(1,1,2-trimetil-propil)-pirimidin-4-il]-tiazol-2-il}-amida) 2-amida del ácido (2*S*,3*S*)-3-metil-pirrolidin-1,2-dicarboxílico;

1-({5-[2-(4-metoxi-fenoximetil)-pirimidin-4-il]-4-metil-tiazol-2-il}-amida) 2-amida del ácido (*S*)-2-metil-pirrolidin-1,2-dicarboxílico;

1-[(5-{2-[2-(4-metoxi-fenil)-1,1-dimetil-etil]-pirimidin-4-il}-4-metil-tiazol-2-il)-amida] 2-amida del ácido (*S*)-2-metil-pirrolidin-1,2-dicarboxílico;

1-({4-metil-5-[2-(1,1,2-trimetil-propil)-pirimidin-4-il]-tiazol-2-il}-amida) 2-amida del ácido (2*S*)-2-metil-pirrolidin-1,2-dicarboxílico;

1-{[5-(2-ter-butil-pirimidin-4-il)-4-metil-tiazol-2-il]-amida} 2-amida del ácido (2S,4R)-4-hidroxi-2-metil-pirrolidin-1,2-dicarboxílico;

1-{[5-(2-ter-butil-pirimidin-4-il)-4-metil-tiazol-2-il]-amida}) 2-amida del ácido (2*S*,4*S*)-4-fluoro-pirrolidin-1,2-dicarboxílico;

1-({5-[2-(4-etil-tetrahidro-piran-4-il)-pirimidin-4-il]-4-metil-tiazol-2-il}-amida) 2-amida del ácido (S)-2-metil-pirrolidin-1,2-dicarboxílico;

1-({4-metil-5-[2-(1-fenil-ciclopentil)-pirimidin-4-il]-tiazol-2-il}-amida) 2-amida del ácido (S)-2-metil-pirrolidin-1,2-dicarboxílico;

1-({5-[2-(1,1-dimetil-2-p-tolil-etil)-pirimidin-4-il]-4-metil-tiazol-2-il}-amida) 2-amida del ácido (S)-2-metil-pirrolidin-1,2-dicarboxílico;

1-{[5-(2-ter-butil-pirimidin-4-il)-4-metil-tiazol-2-il]-amida} 2-amida del ácido (2S,4R)-4-dimetilamino-pirrolidin-1,2-dicarboxílico;

1-{[5-(2-dietilamino-pirimidin-4-il)-4-metil-tiazol-2-il]-amida} 2-amida del ácido (S)-2-metil-pirrolidin-1,2-dicarboxílico;

1-{[5-(2-ter-butil-pirimidin-4-il)-4-metil-tiazol-2-il]-amida} 2-amida del ácido (2S,4S)-4-dimetilamino-pirrolidin-1,2-dicarboxílico;

1-{[5-(2-isopropil-pirimidin-4-il)-4-metil-tiazol-2-il]-amida} 2-amida del ácido (S)-2-metil-pirrolidin-1,2-dicarboxílico;

1-{[4-metil-5-(2-metilsulfanil-pirimidin-4-il)-tiazol-2-il]-amida} 2-amida del ácido (S)-2-metil-pirrolidin-1,2-dicarboxílico;

1-({5-[2-(4-dimetilamino-piperidin-1-il)-pirimidin-4-il]-4-metil-tiazol-2-il}-amida) 2-amida del ácido (S)-2-metil-pirrolidin-1,2-dicarboxílico;

1-[(4-metil-5-{2-[metil-(1-metil-piperidin-4-il)-amino]-pirimidin-4-il}-tiazol-2-il)-amida] 2-amida del ácido (S)-2-metil-pirrolidin-1,2-

dicarboxílico;

1-({4-metil-5-[2-(4-metil-piperazin-1-il)-pirimidin-4-il]-tiazol-2-il}-amida) 2-amida del ácido (S)-2-metil-pirrolidin-1,2-dicarboxílico;

1-({5-[2-((R)-3-dimetilamino-pirrolidin-1-il)-pirimidin-4-il]-4-metil-tiazol-2-il}-amida) 2-amida del ácido (S)-2-metil-pirrolidin-1,2-dicarboxílico;

1-({5-[2-(isopropil-metil-amino)-pirimidin-4-il]-4-metil-tiazol-2-il}-amida) 2-amida del ácido (S)-2-metil-pirrolidin-1,2-dicarboxílico;

1-[(5-{2-[(2-dimetilamino-etil)-metil-amino]-pirimidin-4-il}-4-metil-tiazol-2-il)-amida] 2-amida del ácido (S)-2-metil-pirrolidin-1,2-dicarboxílico;

1-{[5-(2-ciclobutil-pirimidin-4-il)-4-metil-tiazol-2-il]-amida} 2-amida del ácido (S)-2-metil-pirrolidin-1,2-dicarboxílico;

1-{[5-(2-isopropil-pirimidin-4-il)-4-metil-tiazol-2-il]-amida} 2-amida del ácido (2S,4R)-4-dimetilamino-pirrolidin-1,2-dicarboxílico;

1-({5-[2-((S)-3-dimetilamino-pirrolidin-1-il)-pirimidin-4-il]-4-metil-tiazol-2-il}-amida) 2-amida del ácido (S)-2-metil-pirrolidin-1,2-dicarboxílico;

1-{[5-(2-azetidin-1-il-pirimidin-4-il)-4-metil-tiazol-2-il]-amida} 2-amida del ácido (S)-2-metil-pirrolidin-1,2-dicarboxílico;

1-{[5-(2-isopropil-pirimidin-4-il)-4-metil-tiazol-2-il]-amida} 2-amida del ácido (2S,4S)-4-fluoro-pirrolidin-1,2-dicarboxílico;

2-{[5-(2-ter-butil-pirimidin-4-il)-4-metil-tiazol-2-il]-amida} 1-amida del ácido (1S,5R)-2-aza-biciclo[3.1.0]hexan-1,2-dicarboxílico;

2-{[5-(2-isopropil-pirimidin-4-il)-4-metil-tiazol-2-il]-amida} 1-amida del ácido (1S,5R)-2-aza-biciclo[3.1.0]hexan-1,2-dicarboxílico;

2-{[5-(2-dietilamino-pirimidin-4-il)-4-metil-tiazol-2-il]-amida} 1-amida del ácido (1S,5R)-2-aza-biciclo[3.1.0]hexan-1,2-dicarboxílico;

2-{[5-(2-isobutil-pirimidin-4-il)-4-metil-tiazol-2-il]-amida} 1-amida del ácido (1S,5R)-2-aza-biciclo[3.1.0]hexan-1,2-dicarboxílico;

2-({4-metil-5-[2-(1,1,2-trimetil-propil)-pirimidin-4-il]-tiazol-2-il}-amida) 1-amida del ácido (1S,5R)-2-aza-biciclo[3.1.0]hexan-1,2-dicarboxílico;

2-{[5-(2-ciclopropil-pirimidin-4-il)-4-metil-tiazol-2-il]-amida} 1-amida del ácido (1S,5R)-2-aza-biciclo[3.1.0]hexan-1,2-dicarboxílico;

1-({5-[2-(7-aza-biciclo[2.2.1]hept-7-il)-pirimidin-4-il]-4-metil-tiazol-2-il}-amida) 2-amida del ácido (S)-2-metil-pirrolidin-1,2-dicarboxílico;

1-{[5-(2-dietilamino-pirimidin-4-il)-4-metil-tiazol-2-il]-amida} 2-amida del ácido (2S,4S)-4-hidroxi-pirrolidin-1,2-dicarboxílico;

1-{[5-(2-dietilamino-pirimidin-4-il)-4-metil-tiazol-2-il]-amida} 2-amida del ácido (2S,4R)-4-hidroxi-pirrolidin-1,2-dicarboxílico;

1-{[5-(2-dietilamino-pirimidin-4-il)-4-metil-tiazol-2-il]-amida} 2-amida del ácido (2S,4S)-4-fluoro-pirrolidin-1,2-dicarboxílico;

1-{[5-(2-dietilamino-pirimidin-4-il)-4-metil-tiazol-2-il]-amida}

2-amida del ácido (2S,4R)-4-fluoro-pirrolidin-1,2-dicarboxílico;

1-({5-[2-(etil-metil-amino)-pirimidin-4-il]-4-metil-tiazol-2-il}-amida) 2-amida del ácido (S)-2-metil-pirrolidin-1,2-dicarboxílico;

1-({5-[2-(bencil-etil-amino)-pirimidin-4-il]-4-metil-tiazol-2-il}-amida)) 2-amida del ácido (S)-2-metil-pirrolidin-1,2-dicarboxílico;

1-{[5-(2-imidazol-1-il-pirimidin-4-il)-4-metil-tiazol-2-il]-amida} 2-amida del ácido (S)-2-metil-pirrolidin-1,2-dicarboxílico;

1-({5-[2-(etil-propil-amino)-pirimidin-4-il]-4-metil-tiazol-2-il}-amida) 2-amida del ácido (S)-2-metil-pirrolidin-1,2-dicarboxílico;

1-[(5-{2-[etil-(2-metoxi-etil)-amino]-pirimidin-4-il}-4-metil-tiazol-2-il)-amida] 2-amida del ácido (S)-2-metil-pirrolidin-1,2-dicarboxílico;

1-({4-metil-5-[2-(2-metil-imidazol-1-il)-pirimidin-4-il]-tiazol-2-il}-amida) 2-amida del ácido (S)-2-metil-pirrolidin-1,2-dicarboxílico;

1-({4-metil-5-[2-(1-metil-ciclopropil)-pirimidin-4-il]-tiazol-2-il}-amida) 2-amida del ácido (S)-2-metil-pirrolidin-1,2-dicarboxílico;

1-({4-metil-5-[2-(cis-2-metil-ciclopropil)-pirimidin-4-il]-tiazol-2-il}-amida) 2-amida del ácido (S)-2-metil-pirrolidin-1,2-dicarboxílico;

1-({4-metil-5-[2-(trans-2-metil-ciclopropil)-pirimidin-4-il]-tiazol-2-il}-amida) 2-amida del ácido (S)-2-metil-pirrolidin-1,2-dicarboxílico;

1-{[5-(2-ter-butil-pirimidin-4-il)-4-metil-tiazol-2-il]-amida} 2-amida del ácido (R)-2-bencil-pirrolidin-1,2-dicarboxílico;

1-{[5-(2-ter-butil-pirimidin-4-il)-4-metil-tiazol-2-il]-amida} 2-

amida del ácido (R)-2-dimetilaminometil-pirrolidin-1,2-dicarboxílico;

1-({5-[2-(1,1-dimetil-propil)-pirimidin-4-il]-4-metil-tiazol-2-il}-amida) 2-amida del ácido (S)-2-metil-pirrolidin-1,2-dicarboxílico;

1-{[5-(2-ter-butil-pirimidin-4-il)-4-metil-tiazol-2-il]-amida} 2-amida del ácido (2S,4R)-4-ciano-pirrolidin-1,2-dicarboxílico;

1-{[5-(2-ciclopropilmetil-pirimidin-4-il)-4-metil-tiazol-2-il]-amida} 2-amida del ácido (S)-2-metil-pirrolidin-1,2-dicarboxílico;

1-{[5-(2-d_9-ter-butil-pirimidin-4-il)-4-metil-tiazol-2-il]-amida} 2-amida del ácido (S)-2-metil-pirrolidin-1,2-dicarboxílico;

1-{[5-(2-ter-butil-pirimidin-4-il)-4-metil-tiazol-2-il]-amida} 2-amida del ácido (R)-2-metoximetil-pirrolidin-1,2-dicarboxílico;

1-{[5-(2-ter-butil-pirimidin-4-il)-4-metil-tiazol-2-il]-amida} 2-amida del ácido (S)-azetidin-1,2-dicarboxílico;

1-{[5-(2-ter-butil-pirimidin-4-il)-4-metil-tiazol-2-il]-amida} 2-amida del ácido (S)-2-difluorometil-pirrolidin-1,2-dicarboxílico;

1-{[5-(2-ter-butil-piridin-4-il)-tiazol-2-il]-amida} 2-amida del ácido (S)-2-metil-pirrolidin-1,2-dicarboxílico;

1-{[5-(2-ciclobutil-piridin-4-il)-tiazol-2-il]-amida} 2-amida del ácido (S)-2-metil-pirrolidin-1,2-dicarboxílico;

1-({5-[2-(1-metil-ciclopropil)-piridin-4-il]-tiazol-2-il}-amida) 2-amida del ácido (S)-2-metil-pirrolidin-1,2-dicarboxílico;

1-({5-[2-(1-trifluorometil-ciclopropil)-piridin-4-il]-tiazol-2-il}-amida) 2-amida del ácido (S)-2-metil-pirrolidin-1,2-dicarboxílico;

1-({5-[2-(2,2,2-trifluoro-1,1-dimetil-etil)-piridin-4-il]-tiazol-2-il}-amida) 2-amida del ácido (S)-2-metil-pirrolidin-1,2-dicarboxílico;

1-({5-[2-(1-trifluorometil-ciclobutil)-piridin-4-il]-tiazol-2-il}-amida) 2-amida del ácido (S)-2-metil-pirrolidin-1,2-dicarboxílico;

1-({5-[2-(1-metil-ciclobutil)-piridin-4-il]-tiazol-2-il}-amida) 2-amida del ácido (S)-2-metil-pirrolidin-1,2-dicarboxílico;

1-{[5-(2-dietilamino-piridin-4-il)-tiazol-2-il]-amida} 2-amida del ácido (S)-2-metil-pirrolidin-1,2-dicarboxílico;

1-{[5-(3-ter-butil-3H-benzoimidazol-5-il)-tiazol-2-il]-amida} 2-amida del ácido (S)-2-metil-pirrolidin-1,2-dicarboxílico;

1-[(5-{2-[1-(4-metoxi-fenil)-1-metil-etil]-piridin-4-il}-tiazol-2-il)-amida] 2-amida del ácido (S)-2-metil-pirrolidin-1,2-dicarboxílico;

1-[(5-{2-[1-(4-metoxi-fenil)-ciclopropil]-piridin-4-il}-tiazol-2-il)-amida] 2-amida del ácido (S)-2-metil-pirrolidin-1,2-dicarboxílico;

1-({5-[2-(1-d_3-metil-ciclobutil)-piridin-4-il]-tiazol-2-il}-amida) 2-amida del ácido (S)-2-metil-pirrolidin-1,2-dicarboxílico;

1-({4-*d_3*-metil-5-[2-(1-metil-ciclopropil)-piridin-4-il]-tiazol-2-il}-amida) 2-amida del ácido (S)-2-metil-pirrolidin-1,2-dicarboxílico;

1-({4-*d_3*-metil-5-[2-(2,2,2-trifluoro-1,1-dimetil-etil)-piridin-4-il]-tiazol-2-il}-amida) 2-amida del ácido (S)-2-metil-pirrolidin-1,2-dicarboxílico;

1-({4-cloro-5-[2-(1-metil-ciclopropil)-piridin-4-il]-tiazol-2-il}-amida) 2-amida del ácido (S)-2-metil-pirrolidin-1,2-dicarboxílico.

7. Un compuesto de la Fórmula I, que se selecciona del grupo que consiste de:

1-[(2-ter-butil-4'-metil-[4,5']bitiazolil-2'-il)-amida] 2-amida del ácido (2*S*,4*R*)-4-hidroxi-pirrolidin-1,2-dicarboxílico;

1-[(2-ter-butil-4'-metil-[4,5']bitiazolil-2'-il)-amida] 2-amida del ácido (2*S*,4*S*)-4-hidroxi-pirrolidin-1,2-dicarboxílico;

trifluoroacetato 1-[(2-ter-butil-4'-metil-[4,5']bitiazolil-2'-il)-amida] 2-amida del ácido (2S,3S)-3-hidroxi-pirrolidin-1,2-dicarboxílico;

1-[(2-ter-butil-4'-metil-[4,5']bitiazolil-2'-il)-amida] 2-amida del ácido (S)-2-metil-pirrolidin-1,2-dicarboxílico;

1-[(2-ter-butil-4'-metil-[4,5']bitiazolil-2'-il)-amida] 2-amida del ácido (2S,3S)-3-metil-pirrolidin-1,2-dicarboxílico;

1-[(2-ter-butil-4'-metil-[4,5']bitiazolil-2'-il)-amida] 2-amida del ácido (2*S*,4*R*)-4-fluoro-pirrolidin-1,2-dicarboxílico;

1-{[4'-metil-2-(piridin-3-il-amino)-[4,5']bitiazolil-2'-il]-amida} 2-amida del ácido (S)-2-metil-pirrolidin-1,2-dicarboxílico;

1-[(2,4''-dimetil-[4,2';4',5'']tertiazol-2''-il)-amida] 2-amida del ácido (S)-2-metil-pirrolidin-1,2-dicarboxílico;

1-{[4'-metil-2-(2-metil-1H-imidazol-4-il)-[4,5']bitiazolil-2'-il]-amida} 2-amida del ácido (S)-2-metil-pirrolidin-1,2-dicarboxílico;

1-[(2-ciclopropilamino-4'-metil-[4,5']bitiazolil-2'-il)-amida] 2-amida del ácido (S)-2-metil-pirrolidin-1,2-dicarboxílico;

1-[(2-dimetilamino-4'-metil-[4,5']bitiazolil-2'-il)-amida] 2-amida del ácido (S)-2-metil-pirrolidin-1,2-dicarboxílico;

1-{[2-(3-aza-biciclo[3.2.2]non-3-il)-4'-metil-[4,5']bitiazolil-2'-il]-amida} 2-amida del ácido (S)-2-metil-pirrolidin-1,2-dicarboxílico;

1-[(2-etil-4'-metil-[4,5']bitiazolil-2'-il)-amida] 2-amida del ácido (S)-2-metil-pirrolidin-1,2-dicarboxílico;

1-[(4'-metil-2-piridin-3-il-[4,5']bitiazolil-2'-il)-amida] 2-amida del ácido (S)-2-metil-pirrolidin-1,2-dicarboxílico;

1-{[4'-metil-2-(1-metil-ciclopropil)-[4,5']bitiazolil-2'-il]-amida} 2-amida del ácido (S)-2-metil-pirrolidin-1,2-dicarboxílico;

1-{[4'-metil-2-(1-metil-ciclopropil)-[4,5']bitiazolil-2'-il]-amida} 2-amida del ácido (2S,4R)-4-hidroxi-pirrolidin-1,2-dicarboxílico;

1-{[4'-metil-2-(1-metil-ciclopropil)-[4,5']bitiazolil-2'-il]-amida} 2-amida del ácido (2S,4S)-4-hidroxi-pirrolidin-1,2-dicarboxílico;

1-[(2-ter-butil-4'-metil-[4,5']bitiazolil-2'-il)-amida] 2-amida del ácido (2S,4R)-4-dimetilamino-pirrolidin-1,2-dicarboxílico;

1-{[4'-metil-2-(1-metil-ciclopropil)-[4,5']bitiazolil-2'-il]-amida} 2-amida del ácido (2S,4R)-4-dimetilamino-pirrolidin-1,2-dicarboxílico;

1-[(2-ter-butil-4'-metil-[4,5']bitiazolil-2'-il)-amida] 2-amida del ácido (2S,4S)-4-dimetilamino-pirrolidin-1,2-dicarboxílico;

1-{[4'-metil-2-(1-metil-ciclopropil)-[4,5']bitiazolil-2'-il]-amida} 2-amida del ácido (2S,4S)-4-dimetilamino-pirrolidin-1,2-dicarboxílico;

1-[(2-ciclobutil-4'-metil-[4,5']bitiazolil-2'-il)-amida] 2-amida del ácido (S)-2-metil-pirrolidin-1,2-dicarboxílico;

1-{[4'-metil-2-(1-trifluorometil-ciclopropil)-[4,5']bitiazolil-2'-il]-amida} 2-amida del ácido (S)-2-metil-pirrolidin-1,2-dicarboxílico;

2-[(2-ter-butil-4'-metil-[4,5']bitiazolil-2'-il)-amida] 1-amida del ácido (1S,5R)-2-aza-biciclo[3.1.0]hexan-1,2-dicarboxílico;

2-[(2-ciclobutil-4'-metil-[4,5']bitiazolil-2'-il)-amida] 1-amida

del ácido (1S,5R)-2-aza-biciclo[3.1.0]hexan-1,2-dicarboxílico;

1-{[2-(1-etil-propil)-4'-metil-[4,5']bitiazolil-2'-il]-amida} 2-amida del ácido (S)-2-metil-pirrolidin-1,2-dicarboxílico;

2-{[2-(1-etil-propil)-4'-metil-[4,5']bitiazolil-2'-il]-amida} 1-amida del ácido (1S,5R)-2-aza-biciclo[3.1.0]hexan-1,2-dicarboxílico;

1-[(2-dimetilaminometil-4'-metil-[4,5']bitiazolil-2'-il)-amida] 2-amida del ácido (S)-2-metil-pirrolidin-1,2-dicarboxílico;

1-[(2-ciclopropilmetil-4'-metil-[4,5']bitiazolil-2'-il)-amida] 2-amida del ácido (S)-2-metil-pirrolidin-1,2-dicarboxílico.

8. Un compuesto de la Fórmula I, de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en forma libre o en forma de sal farmacéuticamente aceptable, para utilizarse como ingrediente farmacéutico.

9. Un compuesto de la Fórmula I, de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en forma libre o en forma de sal farmacéuticamente aceptable, para utilizarse como ingrediente farmacéutico, en particular para utilizarse en una o más enfermedades mediadas por la fosfatidilinositol 3-cinasa.

10. El uso de un compuesto de la Fórmula I, de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en forma libre o en forma de sal farmacéuticamente aceptable, para el tratamiento de una o más enfermedades mediadas por la fosfatidilinositol 3-cinasa.

11. El uso de un compuesto de la Fórmula I, de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en forma libre o en forma

de sal farmacéuticamente aceptable, para la elaboración de un medicamento para el tratamiento de una o más enfermedades mediadas por la fosfatidilinositol 3-cinasa.

12. Un método para el tratamiento de una enfermedad mediada por la fosfatidilinositol 3-cinasa, que comprende el paso de administrarle a un sujeto que necesite del mismo, una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la Fórmula I, de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en forma libre o en forma de sal farmacéuticamente aceptable.

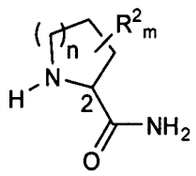
13. Una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la Fórmula I, de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en forma libre o en forma de sal farmacéuticamente aceptable, como ingrediente activo; y uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables.

14. Una composición farmacéutica combinada, adaptada para administración simultánea o secuencial, que comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la Fórmula I, de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en forma libre o en forma de sal farmacéuticamente aceptable; una cantidad o cantidades terapéuticamente efectivas de uno o más socios de combinación; y uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables.

15. Una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 13, o una composición farmacéutica combinada de

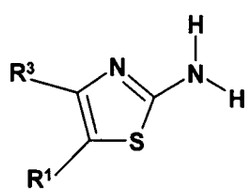
acuerdo con la reivindicación 14, para utilizarse en el tratamiento de una enfermedad mediada por la proteína tirosina cinasa, en particular una enfermedad mediada por la fosfatidilinositol 3-cinasa.

16. Un proceso para la elaboración de un compuesto de la Fórmula I, de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, que comprende hacer reaccionar un compuesto de la Fórmula II



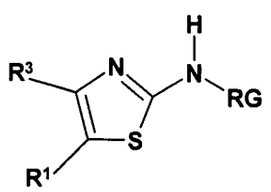
(II)

en donde los sustituyentes son como los definidos en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, ya sea con un compuesto de la Fórmula IIIA



(IIIA)

en donde los sustituyentes son como los definidos en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5 y R^3 puede representar adicionalmente cloro, en presencia de un agente activador ("Método A"), o bien con un compuesto de la Fórmula IIIB



(IIIB)

en donde R^1 es como el definido en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5; RG representa un grupo reactivo (tal como imidazolilcarbonilo) y R^3 es como el definido en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, y puede representar adicionalmente cloro ("Método B"),

en cada caso opcionalmente en presencia de un diluyente y opcionalmente en presencia de un auxiliar de reacción, y

opcionalmente recuperar el compuesto resultante de la Fórmula I, en forma libre o en forma de una sal, y

opcionalmente transformar un compuesto de la Fórmula I, obtenible de acuerdo con el Método A ó el Método B, en un compuesto diferente de la Fórmula I, y/o transformar una sal obtenible de un compuesto de la Fórmula I, en una sal diferente del mismo, y/o transformar un compuesto libre obtenible de la Fórmula I, en una sal del mismo, y/o separar un isómero obtenible de un compuesto de la Fórmula I, a partir de uno o más isómeros diferentes obtenibles de la Fórmula I.

RESUMEN

La presente invención se refiere a compuestos de la Fórmula (I); y sus sales, en donde los sustituyentes son como los definidos en la descripción; a composiciones y uso de los compuestos en el tratamiento de enfermedades mejoradas por la inhibición de la fosfaditilinositol 3-cinasa.

LISTA DE SECUENCIAS

<110> Novartis AG

<120> Compuestos Orgánicos

<130> 52407-WO-PCT

<150> EP 07150228.0

<151> 2007-12-20

<160> 20

<170> PatentIn versión 3.3

<210> 1

<211> 42

<212> ADN

<213> Artificial

<220>

<223> Iniciador de RCP

<400> 1

gctagcatgc gagaatatga tagattatat gaagaatata cc 42

<210> 2

<211> 45

<212> ADN

<213> Artificial

<220>

<223> Iniciador de RCP

<400> 2

gcctccacca cctccgcctg gtttaatgct gttcatacgt ttgtc 45

<210> 3

<211> 42

<212> ADN

<213> Artificial

<220>

<223> Iniciador de RCP

<400> 3

tactagtccg cctccaccac ctccgcctcc accacctccg cc 42

<210> 4

<211> 1180

<212> Proteína

<213> Artificial

<220>

<223> Construcción de PI3K cinasa

<400> 4

Met Arg Glu Tyr Asp Arg Leu Tyr Glu Glu Tyr Thr Arg Thr Ser Gln
1 5 10 15

Glu Ile Gln Met Lys Arg Thr Ala Ile Glu Ala Phe Asn Glu Thr Ile
20 25 30

Lys Ile Phe Glu Glu Gln Cys Gln Thr Gln Glu Arg Tyr Ser Lys Glu
35 40 45

Tyr Ile Glu Lys Phe Lys Arg Glu Gly Asn Glu Lys Glu Ile Gln Arg
50 55 60

Ile Met His Asn Tyr Asp Lys Leu Lys Ser Arg Ile Ser Glu Ile Ile
65 70 75 80

Asp Ser Arg Arg Arg Leu Glu Glu Asp Leu Lys Lys Gln Ala Ala Glu
85 90 95

Tyr Arg Glu Ile Asp Lys Arg Met Asn Ser Ile Lys Pro Gly Gly Gly
100 105 110

Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Leu Val Glu Cys Leu Leu Pro
115 120 125

Asn Gly Met Ile Val Thr Leu Glu Cys Leu Arg Glu Ala Thr Leu Ile
130 135 140

Thr Ile Lys His Glu Leu Phe Lys Glu Ala Arg Lys Tyr Pro Leu His

145 150 155 160

Gln Leu Leu Gln Asp Glu Ser Ser Tyr Ile Phe Val Ser Val Thr Gln

165 170 175

Glu Ala Glu Arg Glu Glu Phe Phe Asp Glu Thr Arg Arg Leu Cys Asp

180 185 190

Leu Arg Leu Phe Gln Pro Phe Leu Lys Val Ile Glu Pro Val Gly Asn

195 200 205

Arg Glu Glu Lys Ile Leu Asn Arg Glu Ile Gly Phe Ala Ile Gly Met

210 215 220

Pro Val Cys Glu Phe Asp Met Val Lys Asp Pro Glu Val Gln Asp Phe

225 230 235 240

Arg Arg Asn Ile Leu Asn Val Cys Lys Glu Ala Val Asp Leu Arg Asp

245 250 255

Leu Asn Ser Pro His Ser Arg Ala Met Tyr Val Tyr Pro Pro Asn Val

260 265 270

Glu Ser Ser Pro Glu Leu Pro Lys His Ile Tyr Asn Lys Leu Asp Lys

275 280 285

Gly Gln Ile Ile Val Val Ile Trp Val Ile Val Ser Pro Asn Asn Asp

290 295 300

Lys Gln Lys Tyr Thr Leu Lys Ile Asn His Asp Cys Val Pro Glu Gln

305 310 315 320

Val Ile Ala Glu Ala Ile Arg Lys Lys Thr Arg Ser Met Leu Leu Ser

325 330 335

Ser Glu Gln Leu Lys Leu Cys Val Leu Glu Tyr Gln Gly Lys Tyr Ile

340 345 350

Leu Lys Val Cys Gly Cys Asp Glu Tyr Phe Leu Glu Lys Tyr Pro Leu
355 360 365

Ser Gln Tyr Lys Tyr Ile Arg Ser Cys Ile Met Leu Gly Arg Met Pro
370 375 380

Asn Leu Met Leu Met Ala Lys Glu Ser Leu Tyr Ser Gln Leu Pro Met
385 390 395 400

Asp Cys Phe Thr Met Pro Ser Tyr Ser Arg Arg Ile Ser Thr Ala Thr
405 410 415

Pro Tyr Met Asn Gly Glu Thr Ser Thr Lys Ser Leu Trp Val Ile Asn
420 425 430

Ser Ala Leu Arg Ile Lys Ile Leu Cys Ala Thr Tyr Val Asn Val Asn
435 440 445

Ile Arg Asp Ile Asp Lys Ile Tyr Val Arg Thr Gly Ile Tyr His Gly
450 455 460

Gly Glu Pro Leu Cys Asp Asn Val Asn Thr Gln Arg Val Pro Cys Ser
465 470 475 480

Asn Pro Arg Trp Asn Glu Trp Leu Asn Tyr Asp Ile Tyr Ile Pro Asp
485 490 495

Leu Pro Arg Ala Ala Arg Leu Cys Leu Ser Ile Cys Ser Val Lys Gly
500 505 510

Arg Lys Gly Ala Lys Glu Glu His Cys Pro Leu Ala Trp Gly Asn Ile
515 520 525

Asn Leu Phe Asp Tyr Thr Asp Thr Leu Val Ser Gly Lys Met Ala Leu
530 535 540

Asn Leu Trp Pro Val Pro His Gly Leu Glu Asp Leu Leu Asn Pro Ile

545 550 555 560

Gly Val Thr Gly Ser Asn Pro Asn Lys Glu Thr Pro Cys Leu Glu Leu

565 570 575

Glu Phe Asp Trp Phe Ser Ser Val Val Lys Phe Pro Asp Met Ser Val

580 585 590

Ile Glu Glu His Ala Asn Trp Ser Val Ser Arg Glu Ala Gly Phe Ser

595 600 605

Tyr Ser His Ala Gly Leu Ser Asn Arg Leu Ala Arg Asp Asn Glu Leu

610 615 620

Arg Glu Asn Asp Lys Glu Gln Leu Lys Ala Ile Ser Thr Arg Asp Pro

625 630 635 640

Leu Ser Glu Ile Thr Glu Gln Glu Lys Asp Phe Leu Trp Ser His Arg

645 650 655

His Tyr Cys Val Thr Ile Pro Glu Ile Leu Pro Lys Leu Leu Leu Ser

660 665 670

Val Lys Trp Asn Ser Arg Asp Glu Val Ala Gln Met Tyr Cys Leu Val

675 680 685

Lys Asp Trp Pro Pro Ile Lys Pro Glu Gln Ala Met Glu Leu Leu Asp

690 695 700

Cys Asn Tyr Pro Asp Pro Met Val Arg Gly Phe Ala Val Arg Cys Leu

705 710 715 720

Glu Lys Tyr Leu Thr Asp Asp Lys Leu Ser Gln Tyr Leu Ile Gln Leu

725 730 735

Val Gln Val Leu Lys Tyr Glu Gln Tyr Leu Asp Asn Leu Leu Val Arg

740 745 750

Met Asn Asp Ala His His Gly Gly Trp Thr Thr Lys Met Asp Trp
1145 1150 1155

Ile Phe His Thr Ile Lys Gln His Ala Leu Asn Glu Leu Gly Gly
1160 1165 1170

Ala His His His His His His
1175 1180

<210> 5

<211> 28

<212> ADN

<213> Artificial

<220>

<223> Iniciador de RCP

<400> 5

cgagaatatg atagattata tgaagaat 28

<210> 6

<211> 30

<212> ADN

<213> Artificial

<220>

<223> Iniciador de RCP

Phe Leu Leu Lys Lys Ala Leu Thr Asn Gln Arg Ile Gly His Phe Phe
755 760 765

Phe Trp His Leu Lys Ser Glu Met His Asn Lys Thr Val Ser Gln Arg
770 775 780

Phe Gly Leu Leu Leu Glu Ser Tyr Cys Arg Ala Cys Gly Met Tyr Leu
785 790 795 800

Lys His Leu Asn Arg Gln Val Glu Ala Met Glu Lys Leu Ile Asn Leu
805 810 815

Thr Asp Ile Leu Lys Gln Glu Lys Lys Asp Glu Thr Gln Lys Val Gln
820 825 830

Met Lys Phe Leu Val Glu Gln Met Arg Arg Pro Asp Phe Met Asp Ala
835 840 845

Leu Gln Gly Phe Leu Ser Pro Leu Asn Pro Ala His Gln Leu Gly Asn
850 855 860

Leu Arg Leu Glu Glu Cys Arg Ile Met Ser Ser Ala Lys Arg Pro Leu
865 870 875 880

Trp Leu Asn Trp Glu Asn Pro Asp Ile Met Ser Glu Leu Leu Phe Gln
885 890 895

Asn Asn Glu Ile Ile Phe Lys Asn Gly Asp Asp Leu Arg Gln Asp Met
900 905 910

Leu Thr Leu Gln Ile Ile Arg Ile Met Glu Asn Ile Trp Gln Asn Gln
915 920 925

Gly Leu Asp Leu Arg Met Leu Pro Tyr Gly Cys Leu Ser Ile Gly Asp
930 935 940

Cys Val Gly Leu Ile Glu Val Val Arg Asn Ser His Thr Ile Met Gln

945 950 955 960

Ile Gln Cys Lys Gly Gly Leu Lys Gly Ala Leu Gln Phe Asn Ser His

965 970 975

Thr Leu His Gln Trp Leu Lys Asp Lys Asn Lys Gly Glu Ile Tyr Asp

980 985 990

Ala Ala Ile Asp Leu Phe Thr Arg Ser Cys Ala Gly Tyr Cys Val Ala

995 1000 1005

Thr Phe Ile Leu Gly Ile Gly Asp Arg His Asn Ser Asn Ile Met

1010 1015 1020

Val Lys Asp Asp Gly Gln Leu Phe His Ile Asp Phe Gly His Phe

1025 1030 1035

Leu Asp His Lys Lys Lys Lys Phe Gly Tyr Lys Arg Glu Arg Val

1040 1045 1050

Pro Phe Val Leu Thr Gln Asp Phe Leu Ile Val Ile Ser Lys Gly

1055 1060 1065

Ala Gln Glu Cys Thr Lys Thr Arg Glu Phe Glu Arg Phe Gln Glu

1070 1075 1080

Met Cys Tyr Lys Ala Tyr Leu Ala Ile Arg Gln His Ala Asn Leu

1085 1090 1095

Phe Ile Asn Leu Phe Ser Met Met Leu Gly Ser Gly Met Pro Glu

1100 1105 1110

Leu Gln Ser Phe Asp Asp Ile Ala Tyr Ile Arg Lys Thr Leu Ala

1115 1120 1125

Leu Asp Lys Thr Glu Gln Glu Ala Leu Glu Tyr Phe Met Lys Gln

1130 1135 1140

<400> 6

tggtttaatg ctgttcatac gtttgtcaat 30

<210> 7

<211> 76

<212> ADN

<213> Artificial

<220>

<223> Iniciador de RCP

<400> 7

gggacaagtt tgtacaaaaa agcaggctac gaaggagata tacatatgcg agaatatgat 60

agattatatg aagaat 76

<210> 8

<211> 54

<212> ADN

<213> Artificial

<220>

<223> Iniciador de RCP

<400> 8

actgaagcat cctcctcctc ctcctcctgg tttaatgctg ttcatacgtt tgtc 54

<210> 9

<211> 54

<212> ADN

<213> Artificial

<220>

<223> Iniciador de RCP

<400> 9

attaaaccag gaggaggagg aggaggatgc ttcagtttca taatgcctcc tgct 54

<210> 10

<211> 57

<212> ADN

<213> Artificial

<220>

<223> Iniciador de RCP

<400> 10

agctccgtga tggtgatggt gatgtgctcc agatctgtag tctttccgaa ctgtgtg 57

<210> 11

<211> 61

<212> ADN

<213> Artificial

<220>

<223> Iniciador de RCP

<400> 11

gggaccactt tgtacaagaa agctgggttt aagctccgtg atggtgatgg tgatgtgctc 60

c 61

<210> 12

<211> 1194

<212> Proteína

<213> Artificial

<220>

<223> Construcción de PI3K cinasa

<400> 12

Met Arg Glu Tyr Asp Arg Leu Tyr Glu Glu Tyr Thr Arg Thr Ser Gln
1 5 10 15

Glu Ile Gln Met Lys Arg Thr Ala Ile Glu Ala Phe Asn Glu Thr Ile
20 25 30

Lys Ile Phe Glu Glu Gln Cys Gln Thr Gln Glu Arg Tyr Ser Lys Glu
35 40 45

Tyr Ile Glu Lys Phe Lys Arg Glu Gly Lys Glu Lys Glu Ile Gln Arg

50 55 60

Ile Met His Asn Tyr Asp Lys Leu Lys Ser Arg Ile Ser Glu Ile Ile

65 70 75 80

Asp Ser Arg Arg Arg Leu Glu Glu Asp Leu Lys Lys Gln Ala Ala Glu

85 90 95

Tyr Arg Glu Ile Asp Lys Arg Met Asn Ser Ile Lys Pro Gly Gly Gly

100 105 110

Gly Gly Gly Cys Phe Ser Phe Ile Met Pro Pro Ala Met Ala Asp Ile

115 120 125

Leu Asp Ile Trp Ala Val Asp Ser Gln Ile Ala Ser Asp Gly Ser Ile

130 135 140

Pro Val Asp Phe Leu Leu Pro Thr Gly Ile Tyr Ile Gln Leu Glu Val

145 150 155 160

Pro Arg Glu Ala Thr Ile Ser Tyr Ile Lys Gln Met Leu Trp Lys Gln

165 170 175

Val His Asn Tyr Pro Met Phe Asn Leu Leu Met Asp Ile Asp Ser Tyr

180 185 190

Met Phe Ala Cys Val Asn Gln Thr Ala Val Tyr Glu Glu Leu Glu Asp

195 200 205

Glu Thr Arg Arg Leu Cys Asp Val Arg Pro Phe Leu Pro Val Leu Lys

210 215 220

Leu Val Thr Arg Ser Cys Asp Pro Gly Glu Lys Leu Asp Ser Lys Ile

225 230 235 240

Gly Val Leu Ile Gly Lys Gly Leu His Glu Phe Asp Ser Leu Lys Asp

245 250 255

Pro Glu Val Asn Glu Phe Arg Arg Lys Met Arg Lys Phe Ser Glu Glu
260 265 270

Lys Ile Leu Ser Leu Val Gly Leu Ser Trp Met Asp Trp Leu Lys Gln
275 280 285

Thr Tyr Pro Pro Glu His Glu Pro Ser Ile Pro Glu Asn Leu Glu Asp
290 295 300

Lys Leu Tyr Gly Gly Lys Leu Ile Val Ala Val His Phe Glu Asn Cys
305 310 315 320

Gln Asp Val Phe Ser Phe Gln Val Ser Pro Asn Met Asn Pro Ile Lys
325 330 335

Val Asn Glu Leu Ala Ile Gln Lys Arg Leu Thr Ile His Gly Lys Glu
340 345 350

Asp Glu Val Ser Pro Tyr Asp Tyr Val Leu Gln Val Ser Gly Arg Val
355 360 365

Glu Tyr Val Phe Gly Asp His Pro Leu Ile Gln Phe Gln Tyr Ile Arg
370 375 380

Asn Cys Val Met Asn Arg Ala Leu Pro His Phe Ile Leu Val Glu Cys
385 390 395 400

Cys Lys Ile Lys Lys Met Tyr Glu Gln Glu Met Ile Ala Ile Glu Ala
405 410 415

Ala Ile Asn Arg Asn Ser Ser Asn Leu Pro Leu Pro Leu Pro Pro Lys
420 425 430

Lys Thr Arg Ile Ile Ser His Val Trp Glu Asn Asn Asn Pro Phe Gln
435 440 445

Ile Val Leu Val Lys Gly Asn Lys Leu Asn Thr Glu Glu Thr Val Lys

450 455 460

Val His Val Arg Ala Gly Leu Phe His Gly Thr Glu Leu Leu Cys Lys
465 470 475 480

Thr Ile Val Ser Ser Glu Val Ser Gly Lys Asn Asp His Ile Trp Asn
485 490 495

Glu Pro Leu Glu Phe Asp Ile Asn Ile Cys Asp Leu Pro Arg Met Ala
500 505 510

Arg Leu Cys Phe Ala Val Tyr Ala Val Leu Asp Lys Val Lys Thr Lys
515 520 525

Lys Ser Thr Lys Thr Ile Asn Pro Ser Lys Tyr Gln Thr Ile Arg Lys
530 535 540

Ala Gly Lys Val His Tyr Pro Val Ala Trp Val Asn Thr Met Val Phe
545 550 555 560

Asp Phe Lys Gly Gln Leu Arg Thr Gly Asp Ile Ile Leu His Ser Trp
565 570 575

Ser Ser Phe Pro Asp Glu Leu Glu Glu Met Leu Asn Pro Met Gly Thr
580 585 590

Val Gln Thr Asn Pro Tyr Thr Glu Asn Ala Thr Ala Leu His Val Lys
595 600 605

Phe Pro Glu Asn Lys Lys Gln Pro Tyr Tyr Tyr Pro Pro Phe Asp Lys
610 615 620

Ile Ile Glu Lys Ala Ala Glu Ile Ala Ser Ser Asp Ser Ala Asn Val
625 630 635 640

Ser Ser Arg Gly Gly Lys Lys Phe Leu Pro Val Leu Lys Glu Ile Leu
645 650 655

Asp Arg Asp Pro Leu Ser Gln Leu Cys Glu Asn Glu Met Asp Leu Ile
660 665 670

Trp Thr Leu Arg Gln Asp Cys Arg Glu Ile Phe Pro Gln Ser Leu Pro
675 680 685

Lys Leu Leu Leu Ser Ile Lys Trp Asn Lys Leu Glu Asp Val Ala Gln
690 695 700

Leu Gln Ala Leu Leu Gln Ile Trp Pro Lys Leu Pro Pro Arg Glu Ala
705 710 715 720

Leu Glu Leu Leu Asp Phe Asn Tyr Pro Asp Gln Tyr Val Arg Glu Tyr
725 730 735

Ala Val Gly Cys Leu Arg Gln Met Ser Asp Glu Glu Leu Ser Gln Tyr
740 745 750

Leu Leu Gln Leu Val Gln Val Leu Lys Tyr Glu Pro Phe Leu Asp Cys
755 760 765

Ala Leu Ser Arg Phe Leu Leu Glu Arg Ala Leu Gly Asn Arg Arg Ile
770 775 780

Gly Gln Phe Leu Phe Trp His Leu Arg Ser Glu Val His Ile Pro Ala
785 790 795 800

Val Ser Val Gln Phe Gly Val Ile Leu Glu Ala Tyr Cys Arg Gly Ser
805 810 815

Val Gly His Met Lys Val Leu Ser Lys Gln Val Glu Ala Leu Asn Lys
820 825 830

Leu Lys Thr Leu Asn Ser Leu Ile Lys Leu Asn Ala Val Lys Leu Asn
835 840 845

Arg Ala Lys Gly Lys Glu Ala Met His Thr Cys Leu Lys Gln Ser Ala

850 855 860

Tyr Arg Glu Ala Leu Ser Asp Leu Gln Ser Pro Leu Asn Pro Cys Val
865 870 875 880

Ile Leu Ser Glu Leu Tyr Val Glu Lys Cys Lys Tyr Met Asp Ser Lys
885 890 895

Met Lys Pro Leu Trp Leu Val Tyr Asn Asn Lys Val Phe Gly Glu Asp
900 905 910

Ser Val Gly Val Ile Phe Lys Asn Gly Asp Asp Leu Arg Gln Asp Met
915 920 925

Leu Thr Leu Gln Met Leu Arg Leu Met Asp Leu Leu Trp Lys Glu Ala
930 935 940

Gly Leu Asp Leu Arg Met Leu Pro Tyr Gly Cys Leu Ala Thr Gly Asp
945 950 955 960

Arg Ser Gly Leu Ile Glu Val Val Ser Thr Ser Glu Thr Ile Ala Asp
965 970 975

Ile Gln Leu Asn Ser Ser Asn Val Ala Ala Ala Ala Ala Phe Asn Lys
980 985 990

Asp Ala Leu Leu Asn Trp Leu Lys Glu Tyr Asn Ser Gly Asp Asp Leu
995 1000 1005

Asp Arg Ala Ile Glu Glu Phe Thr Leu Ser Cys Ala Gly Tyr Cys
1010 1015 1020

Val Ala Ser Tyr Val Leu Gly Ile Gly Asp Arg His Ser Asp Asn
1025 1030 1035

Ile Met Val Lys Lys Thr Gly Gln Leu Phe His Ile Asp Phe Gly
1040 1045 1050

His Ile Leu Gly Asn Phe Lys Ser Lys Phe Gly Ile Lys Arg Glu
1055 1060 1065

Arg Val Pro Phe Ile Leu Thr Tyr Asp Phe Ile His Val Ile Gln
1070 1075 1080

Gln Gly Lys Thr Gly Asn Thr Glu Lys Phe Gly Arg Phe Arg Gln
1085 1090 1095

Cys Cys Glu Asp Ala Tyr Leu Ile Leu Arg Arg His Gly Asn Leu
1100 1105 1110

Phe Ile Thr Leu Phe Ala Leu Met Leu Thr Ala Gly Leu Pro Glu
1115 1120 1125

Leu Thr Ser Val Lys Asp Ile Gln Tyr Leu Lys Asp Ser Leu Ala
1130 1135 1140

Leu Gly Lys Ser Glu Glu Glu Ala Leu Lys Gln Phe Lys Gln Lys
1145 1150 1155

Phe Asp Glu Ala Leu Arg Glu Ser Trp Thr Thr Lys Val Asn Trp
1160 1165 1170

Met Ala His Thr Val Arg Lys Asp Tyr Arg Ser Gly Ala His His
1175 1180 1185

His His His His Gly Ala
1190

<210> 13

<211> 966

<212> Proteína

<213> Artificial

<220>

<223> Construcción de PI3K cinasa

<400> 13

Met Ser Glu Glu Ser Gln Ala Phe Gln Arg Gln Leu Thr Ala Leu Ile
1 5 10 15

Gly Tyr Asp Val Thr Asp Val Ser Asn Val His Asp Asp Glu Leu Glu
20 25 30

Phe Thr Arg Arg Gly Leu Val Thr Pro Arg Met Ala Glu Val Ala Ser
35 40 45

Arg Asp Pro Lys Leu Tyr Ala Met His Pro Trp Val Thr Ser Lys Pro
50 55 60

Leu Pro Glu Tyr Leu Trp Lys Lys Ile Ala Asn Asn Cys Ile Phe Ile
65 70 75 80

Val Ile His Arg Ser Thr Thr Ser Gln Thr Ile Lys Val Ser Pro Asp
85 90 95

Asp Thr Pro Gly Ala Ile Leu Gln Ser Phe Phe Thr Lys Met Ala Lys
100 105 110

Lys Lys Ser Leu Met Asp Ile Pro Glu Ser Gln Ser Glu Gln Asp Phe
115 120 125

Val Leu Arg Val Cys Gly Arg Asp Glu Tyr Leu Val Gly Glu Thr Pro
130 135 140

Ile Lys Asn Phe Gln Trp Val Arg His Cys Leu Lys Asn Gly Glu Glu
145 150 155 160

Ile His Val Val Leu Asp Thr Pro Pro Asp Pro Ala Leu Asp Glu Val

165 170 175

Arg Lys Glu Glu Trp Pro Leu Val Asp Asp Cys Thr Gly Val Thr Gly

180 185 190

Tyr His Glu Gln Leu Thr Ile His Gly Lys Asp His Glu Ser Val Phe

195 200 205

Thr Val Ser Leu Trp Asp Cys Asp Arg Lys Phe Arg Val Lys Ile Arg

210 215 220

Gly Ile Asp Ile Pro Val Leu Pro Arg Asn Thr Asp Leu Thr Val Phe

225 230 235 240

Val Glu Ala Asn Ile Gln His Gly Gln Gln Val Leu Cys Gln Arg Arg

245 250 255

Thr Ser Pro Lys Pro Phe Thr Glu Glu Val Leu Trp Asn Val Trp Leu

260 265 270

Glu Phe Ser Ile Lys Ile Lys Asp Leu Pro Lys Gly Ala Leu Leu Asn

275 280 285

Leu Gln Ile Tyr Cys Gly Lys Ala Pro Ala Leu Ser Ser Lys Ala Ser

290 295 300

Ala Glu Ser Pro Ser Ser Glu Ser Lys Gly Lys Val Arg Leu Leu Tyr

305 310 315 320

Tyr Val Asn Leu Leu Leu Ile Asp His Arg Phe Leu Leu Arg Arg Gly

325 330 335

Glu Tyr Val Leu His Met Trp Gln Ile Ser Gly Lys Gly Glu Asp Gln

340 345 350

Gly Ser Phe Asn Ala Asp Lys Leu Thr Ser Ala Thr Asn Pro Asp Lys

355 360 365

Glu Asn Ser Met Ser Ile Ser Ile Leu Leu Asp Asn Tyr Cys His Pro
370 375 380
Ile Ala Leu Pro Lys His Gln Pro Thr Pro Asp Pro Glu Gly Asp Arg
385 390 395 400
Val Arg Ala Glu Met Pro Asn Gln Leu Arg Lys Gln Leu Glu Ala Ile
405 410 415
Ile Ala Thr Asp Pro Leu Asn Pro Leu Thr Ala Glu Asp Lys Glu Leu
420 425 430
Leu Trp His Phe Arg Tyr Glu Ser Leu Lys His Pro Lys Ala Tyr Pro
435 440 445
Lys Leu Phe Ser Ser Val Lys Trp Gly Gln Gln Glu Ile Val Ala Lys
450 455 460
Thr Tyr Gln Leu Leu Ala Arg Arg Glu Val Trp Asp Gln Ser Ala Leu
465 470 475 480
Asp Val Gly Leu Thr Met Gln Leu Leu Asp Cys Asn Phe Ser Asp Glu
485 490 495
Asn Val Arg Ala Ile Ala Val Gln Lys Leu Glu Ser Leu Glu Asp Asp
500 505 510
Asp Val Leu His Tyr Leu Leu Gln Leu Val Gln Ala Val Lys Phe Glu
515 520 525
Pro Tyr His Asp Ser Ala Leu Ala Arg Phe Leu Leu Lys Arg Gly Leu
530 535 540
Arg Asn Lys Arg Ile Gly His Phe Leu Phe Trp Phe Leu Arg Ser Glu
545 550 555 560
Ile Ala Gln Ser Arg His Tyr Gln Gln Arg Phe Ala Val Ile Leu Glu

565 570 575

Ala Tyr Leu Arg Gly Cys Gly Thr Ala Met Leu His Asp Phe Thr Gln

580 585 590

Gln Val Gln Val Ile Glu Met Leu Gln Lys Val Thr Leu Asp Ile Lys

595 600 605

Ser Leu Ser Ala Glu Lys Tyr Asp Val Ser Ser Gln Val Ile Ser Gln

610 615 620

Leu Lys Gln Lys Leu Glu Asn Leu Gln Asn Ser Gln Leu Pro Glu Ser

625 630 635 640

Phe Arg Val Pro Tyr Asp Pro Gly Leu Lys Ala Gly Ala Leu Ala Ile

645 650 655

Glu Lys Cys Lys Val Met Ala Ser Lys Lys Lys Pro Leu Trp Leu Glu

660 665 670

Phe Lys Cys Ala Asp Pro Thr Ala Leu Ser Asn Glu Thr Ile Gly Ile

675 680 685

Ile Phe Lys His Gly Asp Asp Leu Arg Gln Asp Met Leu Ile Leu Gln

690 695 700

Ile Leu Arg Ile Met Glu Ser Ile Trp Glu Thr Glu Ser Leu Asp Leu

705 710 715 720

Cys Leu Leu Pro Tyr Gly Cys Ile Ser Thr Gly Asp Lys Ile Gly Met

725 730 735

Ile Glu Ile Val Lys Asp Ala Thr Thr Ile Ala Lys Ile Gln Gln Ser

740 745 750

Thr Val Gly Asn Thr Gly Ala Phe Lys Asp Glu Val Leu Asn His Trp

755 760 765

Leu Lys Glu Lys Ser Pro Thr Glu Glu Lys Phe Gln Ala Ala Val Glu
770 775 780

Arg Phe Val Tyr Ser Cys Ala Gly Tyr Cys Val Ala Thr Phe Val Leu
785 790 795 800

Gly Ile Gly Asp Arg His Asn Asp Asn Ile Met Ile Thr Glu Thr Gly
805 810 815

Asn Leu Phe His Ile Asp Phe Gly His Ile Leu Gly Asn Tyr Lys Ser
820 825 830

Phe Leu Gly Ile Asn Lys Glu Arg Val Pro Phe Val Leu Thr Pro Asp
835 840 845

Phe Leu Phe Val Met Gly Thr Ser Gly Lys Lys Thr Ser Pro His Phe
850 855 860

Gln Lys Phe Gln Asp Ile Cys Val Lys Ala Tyr Leu Ala Leu Arg His
865 870 875 880

His Thr Asn Leu Leu Ile Ile Leu Phe Ser Met Met Leu Met Thr Gly
885 890 895

Met Pro Gln Leu Thr Ser Lys Glu Asp Ile Glu Tyr Ile Arg Asp Ala
900 905 910

Leu Thr Val Gly Lys Asn Glu Glu Asp Ala Lys Lys Tyr Phe Leu Asp
915 920 925

Gln Ile Glu Val Cys Arg Asp Lys Gly Trp Thr Val Gln Phe Asn Trp
930 935 940

Phe Leu His Leu Val Leu Gly Ile Lys Gln Gly Glu Lys His Ser Ala
945 950 955 960

His His His His His His

965

<210> 14

<211> 45

<212> ADN

<213> Artificial

<220>

<223> Iniciador de RCP

<400> 14

tcctcctcct cctcctcctg gtttaatgct gttcatacgt ttgtc 45

<210> 15

<211> 26

<212> ADN

<213> Artificial

<220>

<223> Iniciador de RCP

<400> 15

atgccccctg gggtggactg ccccat 26

<210> 16

<211> 26

<212> ADN

<213> Artificial

<220>

<223> Iniciador de RCP

<400> 16

ctactgcctg ttgtctttgg acacgt 26

<210> 17

<211> 53

<212> ADN

<213> Artificial

<220>

<223> Iniciador de RCP

<400> 17

attaaaccag gaggaggagg aggaggaccc cctggggtgg actgccccat gga 53

<210> 18

<211> 56

<212> ADN

<213> Artificial

<220>

<223> Iniciador de RCP

<400> 18

agctccgtga tggtgatggt gatgtgctcc ctgcctgttg tctttggaca cgttgt 56

<210> 19

<211> 60

<212> ADN

<213> Artificial

<220>

<223> Iniciador de RCP

<400> 19

gggaccactt tgtacaagaa agctgggttt aagctccgtg atggtgatgg tgagtgctcc 60

<210> 20

<211> 1169

<212> Proteína

<213> Artificial

<220>

<223> Construcción de PI3K cinasa

<400> 20

Met Arg Glu Tyr Asp Arg Leu Tyr Glu Glu Tyr Thr Arg Thr Ser Gln
1 5 10 15

Glu Ile Gln Met Lys Arg Thr Ala Ile Glu Ala Phe Asn Glu Thr Ile
20 25 30

Lys Ile Phe Glu Glu Gln Cys Gln Thr Gln Glu Arg Tyr Ser Lys Glu
35 40 45

Tyr Ile Glu Lys Phe Lys Arg Glu Gly Asn Glu Lys Glu Ile Gln Arg
50 55 60

Ile Met His Asn Tyr Asp Lys Leu Lys Ser Arg Ile Ser Glu Ile Ile
65 70 75 80

Asp Ser Arg Arg Arg Leu Glu Glu Asp Leu Lys Lys Gln Ala Ala Glu
85 90 95

Tyr Arg Glu Ile Asp Lys Arg Met Asn Ser Ile Lys Pro Gly Gly Gly
100 105 110

Gly Gly Gly Pro Pro Gly Val Asp Cys Pro Met Glu Phe Trp Thr Lys
115 120 125

Glu Glu Asn Gln Ser Val Val Val Asp Phe Leu Leu Pro Thr Gly Val
130 135 140

Tyr Leu Asn Phe Pro Val Ser Arg Asn Ala Asn Leu Ser Thr Ile Lys
145 150 155 160

Gln Leu Leu Trp His Arg Ala Gln Tyr Glu Pro Leu Phe His Met Leu
165 170 175

Ser Gly Pro Glu Ala Tyr Val Phe Thr Cys Ile Asn Gln Thr Ala Glu
180 185 190

Gln Gln Glu Leu Glu Asp Glu Gln Arg Arg Leu Cys Asp Val Gln Pro
195 200 205

Phe Leu Pro Val Leu Arg Leu Val Ala Arg Glu Gly Asp Arg Val Lys
210 215 220

Lys Leu Ile Asn Ser Gln Ile Ser Leu Leu Ile Gly Lys Gly Leu His
225 230 235 240

Glu Phe Asp Ser Leu Cys Asp Pro Glu Val Asn Asp Phe Arg Ala Lys
245 250 255

Met Cys Gln Phe Cys Glu Glu Ala Ala Ala Arg Arg Gln Gln Leu Gly
260 265 270

Trp Glu Ala Trp Leu Gln Tyr Ser Phe Pro Leu Gln Leu Glu Pro Ser
275 280 285

Ala Gln Thr Trp Gly Pro Gly Thr Leu Arg Leu Pro Asn Arg Ala Leu
290 295 300

Leu Val Asn Val Lys Phe Glu Gly Ser Glu Glu Ser Phe Thr Phe Gln
305 310 315 320

Val Ser Thr Lys Asp Val Pro Leu Ala Leu Met Ala Cys Ala Leu Arg
325 330 335

Lys Lys Ala Thr Val Phe Arg Gln Pro Leu Val Glu Gln Pro Glu Asp
340 345 350

Tyr Thr Leu Gln Val Asn Gly Arg His Glu Tyr Leu Tyr Gly Ser Tyr
355 360 365

Pro Leu Cys Gln Phe Gln Tyr Ile Cys Ser Cys Leu His Ser Gly Leu
370 375 380

Thr Pro His Leu Thr Met Val His Ser Ser Ser Ile Leu Ala Met Arg

385 390 395 400

Asp Glu Gln Ser Asn Pro Ala Pro Gln Val Gln Lys Pro Arg Ala Lys

405 410 415

Pro Pro Pro Ile Pro Ala Lys Lys Pro Ser Ser Val Ser Leu Trp Ser

420 425 430

Leu Glu Gln Pro Phe Arg Ile Glu Leu Ile Gln Gly Ser Lys Val Asn

435 440 445

Ala Asp Glu Arg Met Lys Leu Val Val Gln Ala Gly Leu Phe His Gly

450 455 460

Asn Glu Met Leu Cys Lys Thr Val Ser Ser Ser Glu Val Ser Val Cys

465 470 475 480

Ser Glu Pro Val Trp Lys Gln Arg Leu Glu Phe Asp Ile Asn Ile Cys

485 490 495

Asp Leu Pro Arg Met Ala Arg Leu Cys Phe Ala Leu Tyr Ala Val Ile

500 505 510

Glu Lys Ala Lys Lys Ala Arg Ser Thr Lys Lys Lys Ser Lys Lys Ala

515 520 525

Asp Cys Pro Ile Ala Trp Ala Asn Leu Met Leu Phe Asp Tyr Lys Asp

530 535 540

Gln Leu Lys Thr Gly Glu Arg Cys Leu Tyr Met Trp Pro Ser Val Pro

545 550 555 560

Asp Glu Lys Gly Glu Leu Leu Asn Pro Thr Gly Thr Val Arg Ser Asn

565 570 575

Pro Asn Thr Asp Ser Ala Ala Ala Leu Leu Ile Cys Leu Pro Glu Val

580 585 590

Ala Pro His Pro Val Tyr Tyr Pro Ala Leu Glu Lys Ile Leu Glu Leu
595 600 605

Gly Arg His Ser Glu Cys Val His Val Thr Glu Glu Glu Gln Leu Gln
610 615 620

Leu Arg Glu Ile Leu Glu Arg Arg Gly Ser Gly Glu Leu Tyr Glu His
625 630 635 640

Glu Lys Asp Leu Val Trp Lys Leu Arg His Glu Val Gln Glu His Phe
645 650 655

Pro Glu Ala Leu Ala Arg Leu Leu Leu Val Thr Lys Trp Asn Lys His
660 665 670

Glu Asp Val Ala Gln Met Leu Tyr Leu Leu Cys Ser Trp Pro Glu Leu
675 680 685

Pro Val Leu Ser Ala Leu Glu Leu Leu Asp Phe Ser Phe Pro Asp Cys
690 695 700

His Val Gly Ser Phe Ala Ile Lys Ser Leu Arg Lys Leu Thr Asp Asp
705 710 715 720

Glu Leu Phe Gln Tyr Leu Leu Gln Leu Val Gln Val Leu Lys Tyr Glu
725 730 735

Ser Tyr Leu Asp Cys Glu Leu Thr Lys Phe Leu Leu Asp Arg Ala Leu
740 745 750

Ala Asn Arg Lys Ile Gly His Phe Leu Phe Trp His Leu Arg Ser Glu
755 760 765

Met His Val Pro Ser Val Ala Leu Arg Phe Gly Leu Ile Leu Glu Ala
770 775 780

Tyr Cys Arg Gly Ser Thr His His Met Lys Val Leu Met Lys Gln Gly

785 790 795 800

Glu Ala Leu Ser Lys Leu Lys Ala Leu Asn Asp Phe Val Lys Leu Ser

805 810 815

Ser Gln Lys Thr Pro Lys Pro Gln Thr Lys Glu Leu Met His Leu Cys

820 825 830

Met Arg Gln Glu Ala Tyr Leu Glu Ala Leu Ser His Leu Gln Ser Pro

835 840 845

Leu Asp Pro Ser Thr Leu Leu Ala Glu Val Cys Val Glu Gln Cys Thr

850 855 860

Phe Met Asp Ser Lys Met Lys Pro Leu Trp Ile Met Tyr Ser Asn Glu

865 870 875 880

Glu Ala Gly Ser Gly Gly Ser Val Gly Ile Ile Phe Lys Asn Gly Asp

885 890 895

Asp Leu Arg Gln Asp Met Leu Thr Leu Gln Met Ile Gln Leu Met Asp

900 905 910

Val Leu Trp Lys Gln Glu Gly Leu Asp Leu Arg Met Thr Pro Tyr Gly

915 920 925

Cys Leu Pro Thr Gly Asp Arg Thr Gly Leu Ile Glu Val Val Leu Arg

930 935 940

Ser Asp Thr Ile Ala Asn Ile Gln Leu Asn Lys Ser Asn Met Ala Ala

945 950 955 960

Thr Ala Ala Phe Asn Lys Asp Ala Leu Leu Asn Trp Leu Lys Ser Lys

965 970 975

Asn Pro Gly Glu Ala Leu Asp Arg Ala Ile Glu Glu Phe Thr Leu Ser

980 985 990

Cys Ala Gly Tyr Cys Val Ala Thr Tyr Val Leu Gly Ile Gly Asp Arg
995 1000 1005

His Ser Asp Asn Ile Met Ile Arg Glu Ser Gly Gln Leu Phe His
1010 1015 1020

Ile Asp Phe Gly His Phe Leu Gly Asn Phe Lys Thr Lys Phe Gly
1025 1030 1035

Ile Asn Arg Glu Arg Val Pro Phe Ile Leu Thr Tyr Asp Phe Val
1040 1045 1050

His Val Ile Gln Gln Gly Lys Thr Asn Asn Ser Glu Lys Phe Glu
1055 1060 1065

Arg Phe Arg Gly Tyr Cys Glu Arg Ala Tyr Thr Ile Leu Arg Arg
1070 1075 1080

His Gly Leu Leu Phe Leu His Leu Phe Ala Leu Met Arg Ala Ala
1085 1090 1095

Gly Leu Pro Glu Leu Ser Cys Ser Lys Asp Ile Gln Tyr Leu Lys
1100 1105 1110

Asp Ser Leu Ala Leu Gly Lys Thr Glu Glu Glu Ala Leu Lys His
1115 1120 1125

Phe Arg Val Lys Phe Asn Glu Ala Leu Arg Glu Ser Trp Lys Thr
1130 1135 1140

Lys Val Asn Trp Leu Ala His Asn Val Ser Lys Asp Asn Arg Gln
1145 1150 1155

Glu Leu Gly Gly Ala His His His His His His
1160 1165

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2008/067859

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
INV. C07D417/12 C07D417/14 A61K31/4168 A61P7/00 A61P35/00
A61P35/02

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
C07D

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

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)
EPO-Internal, WPI Data, BEILSTEIN Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2005/021519 A (NOVARTIS AG [CH]; NOVARTIS PHARMA GMBH [AT]; BLOOMFIELD GRAHAM CHARLES) 10 March 2005 (2005-03-10) cited in the application claims 1,11; examples 72,76,77,78a; table 6	1-16
X	WO 2004/096797 A (NOVARTIS AG [CH]; NOVARTIS PHARMA GMBH [AT]; BRUCE IAN [GB]; CUENOUD B) 11 November 2004 (2004-11-11) cited in the application page 52; claims 1,12; example 133	1-16
Y	WO 03/072557 A (NOVARTIS AG [CH]; NOVARTIS PHARMA GMBH [AT]; BRUCE IAN [GB]; FINAN PET) 4 September 2003 (2003-09-04) claims 1,11	1-16

-/--

[X] Further documents are listed in the continuation of Box C. [X] See patent family annex.

* Special categories of cited documents :

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

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
11 February 2009	20/02/2009

Name and mailing address of the ISA/	Authorized officer
European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016	Gettins, Marc

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (April 2005)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2008/067859

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	WO 2006/051270 A (ASTRAZENECA AB [SE]; ASTRAZENECA UK LTD [GB]; BENGTSSON MALENA [SE]; L) 18 May 2006 (2006-05-18) claims 1,20	1-16
Y	WO 2006/125805 A (APPLIED RESEARCH SYSTEMS [NL]; QUATTROPANI ANNA [CH]; DORBAIS JEROME [) 30 November 2006 (2006-11-30) claims 1,28	1-16
Y	WO 2007/068473 A (NOVARTIS AG [CH]; NOVARTIS PHARMA GMBH [AT]; BUDD EMMA [GB]; HATTO JUL) 21 June 2007 (2007-06-21) page 7; claim 1	1-16
Y	WO 2007/134827 A (NOVARTIS AG [CH]; NOVARTIS PHARMA GMBH [AT]; BUDD EMMA [GB]; FOX HAYLE) 29 November 2007 (2007-11-29) claims 1,10	1-16

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No
PCT/EP2008/067859

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2005021519 A	10-03-2005	AU 2004268050 A1	10-03-2005
		BR PI0413934 A	24-10-2006
		CA 2533175 A1	10-03-2005
		CN 1838953 A	27-09-2006
		EC SP066383 A	30-08-2006
		EP 1689391 A2	16-08-2006
		IS 8372 A	24-03-2006
		JP 2007504109 T	01-03-2007
		KR 20060060704 A	05-06-2006
		MX PA06002217 A	27-04-2006
		US 2008280871 A1	13-11-2008
WO 2004096797 A	11-11-2004	AU 2004234068 A1	11-11-2004
		AU 2008255157 A1	08-01-2009
		BR PI0410037 A	25-04-2006
		CA 2524401 A1	11-11-2004
		CL 9172004 A1	11-02-2005
		CN 1816549 A	09-08-2006
		EC SP056127 A	01-03-2006
		EP 1622897 A1	08-02-2006
		IS 8152 A	25-11-2005
		JP 2006525266 T	09-11-2006
		KR 20060009884 A	01-02-2006
		MA 27774 A1	01-02-2006
		MX PA05011740 A	26-01-2006
		US 2007032487 A1	08-02-2007
WO 03072557 A	04-09-2003	AU 2003214080 A1	09-09-2003
		BR 0308030 A	28-12-2004
		CA 2477601 A1	04-09-2003
		CN 1639139 A	13-07-2005
		EP 1480962 A1	01-12-2004
		JP 2005522458 T	28-07-2005
		MX PA04008362 A	26-11-2004
		NZ 534657 A	31-05-2007
		US 2005119320 A1	02-06-2005
WO 2006051270 A	18-05-2006	AR 052232 A1	07-03-2007
		AU 2005303566 A1	18-05-2006
		BR PI0517634 A	14-10-2008
		CA 2585310 A1	18-05-2006
		CN 101098869 A	02-01-2008
		EP 1841763 A1	10-10-2007
		JP 2008519021 T	05-06-2008
		KR 20070085837 A	27-08-2007
		US 2008132502 A1	05-06-2008
		UY 29199 A1	30-06-2006
WO 2006125805 A	30-11-2006	AU 2006251159 A1	30-11-2006
		CA 2607385 A1	30-11-2006
		JP 2008545679 T	18-12-2008
		KR 20080015119 A	18-02-2008
		US 2008188531 A1	07-08-2008
WO 2007068473 A	21-06-2007	AU 2006326255 A1	21-06-2007
		CA 2631051 A1	21-06-2007
		EP 1966175 A2	10-09-2008
		KR 20080068744 A	23-07-2008

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No
PCT/EP2008/067859

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2007068473 A		US 2008319033 A1	25-12-2008
WO 2007134827 A	29-11-2007	AU 2007253614 A1	29-11-2007

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
No. 10-074465- -00000-0000
Fecha: 2010-06-21 17:03:28 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 589

PATENTE DE INVENCIÓN ☐ **MODELO DE UTILIDAD** ☐

- ☐ Indicación que se solicita una patente.
- ☐ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
- ☐ Descripción de la invención
- ☐ Dibujos de ser estos pertinentes
- ☐ Comprobante de pago de las tasas establecidas (De ser el caso formato de descuento)

Completa ☐ Incompleta ☐

PATENTE DE INVENCIÓN PCT ☑ **MODELO DE UTILIDAD PCT** ☐ **Art.33 Decisión 486/00, Circular Única**

- ☑ Indicación que se solicita una PCT
- ☑ Copia de la solicitud en español, tal como fue presentada inicialmente (capítulo descriptivo, reivindicatorio, resumen)
- ☐ Dibujos de ser estos pertinentes
- ☑ Comprobante de pago de las tasas establecidas (de ser el caso formato de descuento)

Completa ☐ Incompleta ☐

DISEÑO INDUSTRIAL ☐ **(Art. 119 Decisión 486/00)**

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

Completa ☐ Incompleta ☐

ESQUEMA DE TRAZADO ☐ **(Art. 92 Decisión 486/00)**

- ☐ Indicación que se solicita un esquema de trazado
- ☐ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
- ☐ Representación gráfica de un esquema de trazado
- ☐ Comprobante de pago de las tasas establecidas

Completa ☐ Incompleta ☐