

Q.F



Libertad y Orden

REPÚBLICA DE COLOMBIA
DIVISIÓN DE PROPIEDAD INDUSTRIAL

PCT
PATENTE DE INVENCION



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

05-129967

TITULO: DERIVADOS DE NICOTINAMIDA UTILES COMO INHIBIDORES DE PDE4.

CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL: C07D409/12, 409/14, 471/04, 417/14, 413/14, A61K31/4436, 31/015, 31/16, 31/10, A61P11/00, 37/00

SOLICITANTE: PFIZER INC.

DIRECCIÓN: 235 East 42nd Street, New York, NY 10017, E.U.A.

APODERADO CARLOS R. OLARTE

BOGOTÁ, Diciembre 26 de 2005

OLARTE RAISBECK



SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicación : 05129967 00000000 Folios: 223
Fecha (MD): 2005-12-26 16:42:28
Trámite : 011 PCT-PATENT 379 FASE NACI 411 PREVENTIVA
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

PETITORIO - FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD PATENTE PCT ENTRADA EN FASE NACIONAL

25-02-06

SOLICITUD DE:

1



Patente de Invención.



Patente de Modelo de Utilidad.



Capítulo I.



Capítulo II.

2

**SOLICITANTE
(71)**

Nombre: PFIZER INC

Dirección: 235 East 42nd Street, New York, NY
10017 E.U.A.

Nacionalidad o Domicilio: ESTADOUNIDENSE
Lugar de Constitución: Delaware, Estados
Unidos de América.

Teléfono: _____ Fax: _____
E-mail: _____

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☐ NIT ☐

C.E. ☐ Otro ☐

Cual _____

Número _____

3

**REPRESENTANTE
APODERADO**

Nombre: CARLOS R. OLARTE

Dirección: World Trade Center Torre A,
Calle 100 No. 8A-37 Piso 10

Teléfono: 601-7700 Fax: 601-7799
E-mail: office@olarteraisbeck.com

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☒ NIT ☐

C.E. ☐ Otro ☐

Cual _____

Número 79.782.747Bta
TP 74.295

4

**INVENTOR (ES)
(72)**

Nombre: VER PAGINA ADJUNTA

Dirección: VER PAGINA ADJUNTA

Nacionalidad o Domicilio: VER PAGINA ADJUNTA

Folio 3

5

PCT (86)

Solicitud Internacional No. PCT/IB2004/002380

Fecha Julio 13, 2004

Publicación Internacional No. WO 2005/009995

Fecha Febrero 3, 2005

6

Título (54) DERIVADOS DE NICOTINAMIDA UTILES COMO INHIBIDORES DE
PDE4.

Clasificación Internacional (51) C07D 409/12, A61P 11/00, 37/00, A61K
31/4436, C07D 409/14, 471/04, 417/14, 413/14.; A61K 31/015, 31/16, 31/10,

Prioridad

SI ☒ NO ☐

(33) País de Origen

GB

(32) Fecha

Julio 25, 2003

(31) Número de Solicitud

0317498.4

7

Comprobante de pago No. 96,848

Fecha

Diciembre 21, 2005

10

ANEXOS

☒

Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud.

☐

Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.

☒

Poderes, si fuere el caso.

☐

Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante.

☐

Declaraciones.

☒

Copia de la solicitud Internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos).

☒

Traducción de la solicitud Internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos).

☒

Copia del examen preliminar 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.

☒

Otros. Búsqueda Internacional

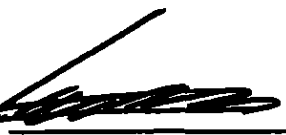
11

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/IB2004/002380

CHRISTOPHER GORDON BARBER

Ramsgate Road,
Sándwich, Kent CT13 9NJ
Reino Unido
Nacionalidad: Británica

MARK EDWARD BUNNAGE

Ramsgate Road,
Sándwich, Kent CT13 9NJ
Reino Unido
Nacionalidad: Británica

JOHN WILSON HARVEY

Ramsgate Road,
Sándwich, Kent CT13 9NJ
Reino Unido
Nacionalidad: Británica

JOHN PAUL MATHIAS

Ramsgate Road,
Sándwich, Kent CT13 9NJ
Reino Unido
Nacionalidad: Británica

2

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicación : 05129967 00000000 Folios: 213
Fecha (AMP): 2005-12-25 16:42:28
Trámite : 011 PCT-PATENT 279 FASE NDCI 411 PRESENTAC
Dependencia: 2800 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 05 - 96,848
FECHA : DICIEMBRE 21 DE 2005

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
OLARTE RAISBEGR	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	27528266	21/12/2005	3,544,000.00

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

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

SON: CUATROCIENTOS CUARENTA Y TRES MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

APOSTILLA EN PODER DE REPRESENTACIÓN DE

PFIZER INC.

Bilingüe inglés- español otorgado en Nueva York, Estados Unidos el 14 de julio de 2003 y firmado por J. Trevor Lumb, Vicepresidente de Pfizer Products Inc.

CERTIFICACION NOTARIAL

Bilingüe inglés- español, el 14 de julio de 2003 el suscrito notario Kenneth Greenwood certifica que J. Trevor Lumb, domiciliado en Nueva York ejercía funciones de Asistente General Consejero de Patentes la Compañía Pfizer Inc., con sede en Nueva York, Nueva York, Estados Unidos.

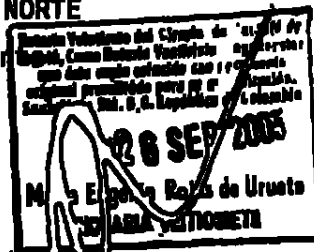
Firma del notario: Kenneth Greenwood

Sello notarial: certificado, verificado y autenticado en la Localidad de Egham en Surrey, 14 julio, 2003 por el Notario Kenneth Greenwood-Horne Engall & Freeman
Sello Notario Público en alto relieve rojo.

APOSTILLA

REINO UNIDO DE GRAN BRETAÑA E IRLANDA DEL NORTE

1. País :Reino Unido de Gran Bretaña e Irlanda del Nor
- Este documento Público
2. ha sido firmado por K. Greenwood
3. ejerce funciones de Notario Público
4. Lleva el sello de dicho Notario Público



CERTIFICADÓ

5. En Londres 6. El 17 de julio de 2003
7. Por el Secretario de Estado Principal de su Majestad para Asuntos exteriores y de la mancomunidad
8. No. G210434
9. Sello del Secretario de Estado Principal de su Majestad para Asuntos exteriores y de la mancomunidad
10. Firma de R. Bawden - Por Secretario de Estado

Si el documento se usa en un país que no es parte de la convención de la Haya del 5 de octubre 1981, debe presentarse en sección consular de la misión que representa el país.

Es traducción fiel del inglés, con copia archivo para confrontación. Bogotá 25 de julio-2003. Marlén Neira C

Marlén Neira C
MARLEN NEIRA CASTRO
Traductor e Intérprete Oficial
Inglés - Español - Inglés
Resolución No. 2117 del 7 Oct 1997

6

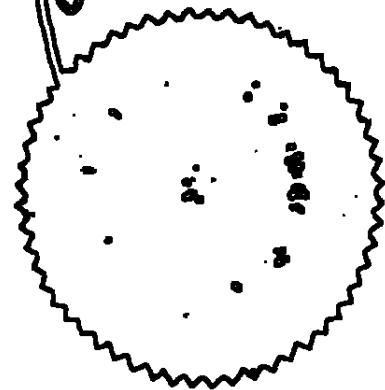
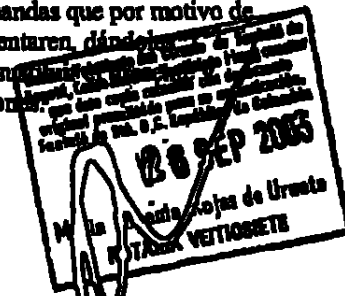
www.olarterialsback.com

Poder

domiciliando en

por medio del presente otorga a Carlos R. Olarte, J. Ian Ralsbeck y Ana María Frieler poder especial, amplio y suficiente para presentar, tramitar, obtener, defender y hacer respetar todas y cualquiera de Patentes, Modelos de Utilidad y Diseños Industriales 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, apelaciones, respuestas y oposiciones, pagar impuestos y anualidades, solicitar testimonios, recibir documentos y valores, desistirse 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, dándoseles asimismo facultad para sustituir y ser sustituidos, revocar dichas sustituciones.

City,Country/Ciudad,País: New York, USA



OLARTE RAISBECK

OLARTE RAISBECK & FRIERI, LTDA.
LEGAL & PROFESSIONAL SERVICES

WORLD TRADE CENTER - TORRE C
CALLE 100 NO. 8A-55 PISO 10
BOGOTA, COLOMBIA
TELEPHONE +57-1 638-6200
FAX: +57-1 638-6201

www.olarteraisbeck.com

Notarial Certification

On this date,
July 14, 2003

The undersigned Notary Public certifies:

1. That *J. Trevor Lumb*
of legal age and domiciled in
New York, USA
signed the foregoing document.

2. That the grantor has executed the foregoing
document as Assistant General Patent Counsel
of Pfizer Inc.

3. That Pfizer Inc.,
having its principal place of business located in
New York, New York, U.S.A.
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. That the grantor has the authority to execute the
Power of Attorney and that his/her representation is
legal.

5. The foundation for my certifications contained in
points 2, 3 and 4 was the exhibition of the following
authentic document(s):

Certificación Notarial

En esta fecha,

el Notario Público suscrito certifica:

1. Que
J. Trevor Lumb
mayor de edad y domiciliado
suscribió el documento que antecede.

2. Que el otorgante ha suscrito el referido
documento en su carácter de
de

4. Que
con sede principal ubicada en

está legalmente constituida, que tiene existencia
legal vigente y que los propósitos para los cuales
se otorga el poder se encuentra dentro de los que
comprenden su objeto social.

4. Que el otorgante tiene la representación para
suscibir el poder, y que ésta es legítima.

5. El fundamento de mis certificaciones
contenidas en los puntos 2, 3 y 4 fue la exhibición
de los (del) siguiente(s) documento(s) auténtico(s):

NOTARY PUBLIC (Signature):

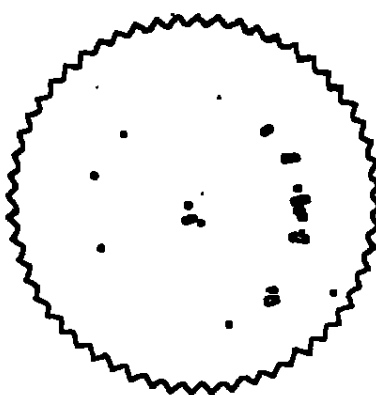
EXECUTION
Certified Verified and Authenticated
In The Town Of Egham In Surrey

This 14th

Day Of

July 2003

KENNETH GREENWOOD
NOTARY PUBLIC
HORNBY GALL AND FREEMAN



APOSTILLE
(Hague Convention of 5 October 1961 / Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

UNITED KINGDOM OF GREAT BRITAIN AND NORTHERN IRELAND

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

This public document / Le présent acte public

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

5. at London/Londres
6. Certified/Attesté
le 17 July 2003
7. by Her Majesty's Principal Secretary of State for Foreign and Commonwealth Affairs /
par le Secrétaire d'Etat Principal de Sa Majesté aux Affaires Etrangères et du Commonwealth.
8. Number/num No G210434
9. Stamp:
timbre:
10. Signature: R. Bowden



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



If this document is to be used in a country which is not party to the Hague Convention of 5 October 1961,
it should be presented to the consular section of the mission representing that country.

(19) World Intellectual Property
Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
3 February 2005 (03.02.2005)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2005/009995 A1

(51) International Patent Classification: **C07D 409/12**,
A61P 11/00, 37/00, A61K 31/4436, C07D 409/14, 471/04,
417/14, 413/14

and Development, Ramsgate Road, Sandwich, Kent CT13
9NJ (GB).

(21) International Application Number:
PCT/GB2004/002380

(74) Agents: WOOD, David, J. et al.; Pfizer Research and
Development, Ramsgate Road, Kent, Sandwich CT13 9NJ
(GB).

(22) International Filing Date: 13 July 2004 (13.07.2004)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
0317498.4 25 July 2003 (25.07.2003) GB

(71) Applicant (for GB only): PFIZER LIMITED (GB/GB);
Ramsgate Road, Sandwich, Kent CT13 9NJ (GB).

(71) Applicant (for all designated States except GB): PFIZER
INC. [US/US]; 235 East 42nd Street, New York, NY 10017
(US).

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (for US only): BARBER, Christo-
pher, Gordon [GB/GB]; Pfizer Global Research and
Development, Ramsgate Road, Sandwich, Kent CT13
9NJ (GB). BUNNAGE, Mark, Edward [GB/GB]; Pfizer
Global Research and Development, Ramsgate Road,
Sandwich, Kent CT13 9NJ (GB). HARVEY, John,
Wilson [GB/GB]; Pfizer Global Research and Develop-
ment, Ramsgate Road, Sandwich, Kent CT13 9NJ (GB).
MATHIAS, John, Paul [GB/GB]; Pfizer Global Research

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

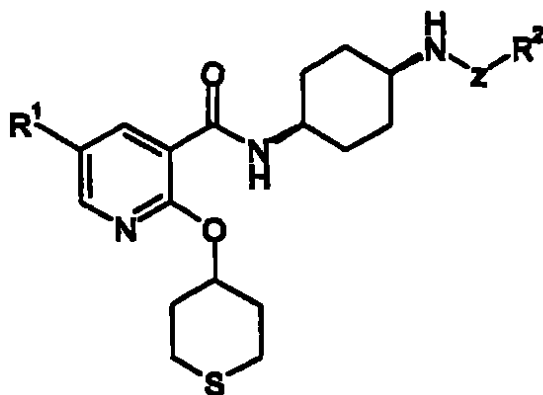
(84) Designated States (unless otherwise indicated, for every
kind of regional protection available): ARIPO (BW, GH,
GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM,
ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM),
European (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI,
FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC,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

Published:

— with international search report

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

(54) Title: NICOTINAMIDE DERIVATIVES USEFUL AS PDE4 INHIBITORS



(I)

(57) Abstract: This invention relates to nicotinamide
derivatives of general formula (I), in which R¹, Z and R²
have the meanings defined herein, and to processes for
the preparation of, intermediates used in the preparation of,
composition containing and the uses of such derivatives.

NICOTINAMIDE DERIVATIVES USEFUL AS PDE4 INHIBITORS

This invention relates to nicotinamide derivatives useful as PDE4 inhibitors and to processes for the preparation of, intermediates used in the preparation of, compositions containing and the uses of such derivatives.

The 3',5'-cyclic nucleotide phosphodiesterases (PDEs) comprise a large class of enzymes divided into at least eleven different families which are structurally, biochemically and pharmacologically distinct from one another. The enzymes within each family are commonly referred to as isoenzymes, or isozymes. A total of more than fifteen gene products is included within this class, and further diversity results from differential splicing and post-translational processing of those gene products. The present invention is primarily concerned with the four gene products of the fourth family of PDEs, i.e., PDE4A, PDE4B, PDE4C, and PDE4D. These enzymes are collectively referred to as being isoforms or subtypes of the PDE4 isozyme family.

The PDE4s are characterized by selective, high affinity hydrolytic degradation of the second messenger cyclic nucleotide, adenosine 3',5'-cyclic monophosphate (cAMP), and by sensitivity to inhibition by rolipram. A number of selective inhibitors of the PDE4s have been discovered in recent years, and beneficial pharmacological effects resulting from that inhibition have been shown in a variety of disease models (see, e.g., Torphy *et al.*, *Environ. Health Perspect.*, 1994, 102 Suppl. 10, p. 79-84 ; Duplantier *et al.*, *J. Med. Chem.*, 1996, 39, p. 120-125 ; Schneider *et al.*, *Pharmacol. Biochem. Behav.*, 1995, 50, p. 211-217 ; Banner and Page, *Br. J. Pharmacol.*, 1995, 114, p. 93-98 ; Barnette *et al.*, *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 1995, 273, p. 674-679 ; Wright *et al.*, *Can. J. Physiol. Pharmacol.*, 1997, 75, p. 1001-1008 ; Manabe *et al.*, *Eur. J. Pharmacol.*, 1997, 332, p. 97-107 and Ukita *et al.*, *J. Med. Chem.*, 1999, 42, p. 1088-1099). Accordingly, there continues to be considerable interest in the art with regard to the discovery of further selective inhibitors of PDE4s.

Successful results have already been obtained in the art with the discovery and development of selective PDE4 inhibitors. In vivo, PDE4 inhibitors reduce the influx of eosinophils to the lungs of allergen-challenged animals while also reducing the bronchoconstriction and elevated bronchial responsiveness occurring after allergen

challenge. PDE4 inhibitors also suppress the activity of immune cells (including CD4⁺ T-lymphocytes, monocytes, mast cells, and basophils), reduce pulmonary edema, inhibit excitatory nonadrenergic noncholinergic neurotransmission (eNANC), potentiate inhibitory nonadrenergic noncholinergic neurotransmission (iNANC), reduce airway smooth muscle mitogenesis, and induce bronchodilation. PDE4 inhibitors also suppress the activity of a number of inflammatory cells associated with the pathophysiology of COPD, including monocytes/macrophages, CD4⁺ T-lymphocytes, eosinophils and neutrophils. PDE4 inhibitors also reduce vascular smooth muscle mitogenesis and potentially interfere with the ability of airway epithelial cells to generate pro-inflammatory mediators. Through the release of neutral proteases and acid hydrolases from their granules, and the generation of reactive oxygen species, neutrophils contribute to the tissue destruction associated with chronic inflammation, and are further implicated in the pathology of conditions such as emphysema. Therefore, PDE4 inhibitors are particularly useful for the treatment of a great number of inflammatory, respiratory and allergic diseases, disorders or conditions and for wounds and some of them are in clinical development mainly for treatment of asthma, COPD, bronchitis and emphysema.

The effects of PDE4 inhibitors on various inflammatory cell responses can be used as a basis for profiling and selecting inhibitors for further study. These effects include elevation of cAMP and inhibition of superoxide production, degranulation, chemotaxis, and tumor necrosis factor alpha (TNF α) release in eosinophils, neutrophils and monocytes.

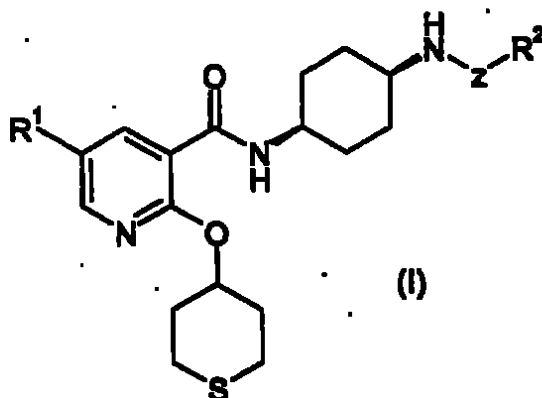
Some nicotinamide derivatives having a PDE4 inhibitory activity have already been made. For example, the patent application WO 98/45268 discloses nicotinamide derivatives having activity as selective inhibitors of PDE4D isozyme.

The patent applications WO 01/57036 and WO 03/068235 also disclose nicotinamide derivatives which are PDE4 inhibitors useful in the treatment of various inflammatory allergic and respiratory diseases and conditions.

However, there is still a huge need for additional PDE4 inhibitors that are good drug candidates. In particular, preferred compounds should bind potently to the PDE4

enzyme whilst showing little affinity for other receptors and enzymes. They should also possess favourable pharmacokinetic and metabolic activities, be non-toxic and demonstrate few side effects. Furthermore, it is also desirable that the ideal drug candidate will exist in a physical form that is stable and easily formulated.

The present invention therefore provides new nicotinamide derivatives of formula (I):



wherein:

R^1 is selected from H, halo and (C_1-C_4) alkyl;

Z is a linker group selected from CO and SO_2 ;

R^2 is selected from phenyl, benzyl, naphthyl, heteroaryl and (C_3-C_8) cycloalkyl, each of which being substituted with 1 substituent selected from (C_1-C_8) alkoxy, $((C_3-C_8)$ cycloalkyl)- (C_1-C_8) alkoxy, hydroxy (C_2-C_8) alkoxy, $((C_3-C_8)$ cycloalkyl)oxy and phenyl substituted by (C_1-C_8) alkoxy (said phenyl being additionally optionally substituted by OH and/or halo),

and each of which being additionally optionally substituted with 1 or 2 substituents each independently selected from halo, CN, $CONR^3R^4$, (C_1-C_8) alkyl, halo (C_1-C_8) alkyl, OH, hydroxy (C_1-C_8) alkyl, $((C_3-C_8)$ cycloalkyl)- (C_1-C_8) alkyl, (C_3-C_8) cycloalkyl and NR^3R^4 ; and

R^3 and R^4 are each independently selected from H, (C_1-C_4) alkyl, and $SO_2(C_1-C_4)$ alkyl;

and pharmaceutically acceptable salts and solvates thereof.

In the here above general formula (I), halo denotes a halogen atom selected from the group consisting of fluoro (F), chloro (Cl), bromo (Br) and iodo (I) in particular fluoro or chloro.

(C₁-C₄)alkyl or (C₁-C₆)alkyl or (C₂-C₆)alkyl radicals denote a straight-chain or branched group containing respectively 1 to 4 or 1 to 6 or 2 to 6 carbon atoms. This also applies if they carry substituents or occur as substituents of other radicals, for example in (C₁-C₆)alkoxy radicals, hydroxy(C₁-C₆)alkyl, hydroxy(C₂-C₆)alkoxy radicals and halo(C₁-C₆)alkyl radicals. Examples of suitable (C₁-C₄)alkyl and (C₁-C₆)alkyl radicals are methyl, ethyl, n-propyl, iso-propyl, n-butyl, iso-butyl, sec-butyl, tert-butyl, pentyl, hexyl etc. Examples of suitable (C₁-C₆)alkoxy and (C₂-C₆)alkoxy radicals are methoxy, ethoxy, n-propyloxy, iso-propyloxy, n-butyloxy, iso-butyloxy, sec-butyloxy, tert-butyloxy, pentyloxy, hexyloxy etc. Hydroxy(C₁-C₆)alkyl and hydroxy(C₂-C₆)alkoxy radicals may contain more than one hydroxy group (-OH). According to a preferred embodiment of said invention, such radicals contain one hydroxy substituent. Examples of suitable hydroxy(C₁-C₆)alkyl radicals are hydroxymethyl, 1-hydroxyethyl or 2-hydroxyethyl. Accordingly, halo(C₁-C₆)alkyl radicals may contain more than one halo group. According to a preferred embodiment of said invention, such radicals contain 1, 2 or 3 halo substituent. Examples of suitable halo(C₁-C₆)alkyl radicals are difluoromethyl, trifluoromethyl, difluoroethyl or trifluoroethyl.

In the hereabove general formula (I), "heteroaryl" means a monocyclic or polycyclic ring system comprising at least one aromatic ring, having 5 to 14 ring atoms, which ring system contains 1, 2, 3, 4 or 5 ring heteroatom(s) independently selected from N, O and S. Examples of suitable heteroaryl radicals are pyrrole, furan, furazan, thiophene, imidazole, pyrazole, oxazole, isoxazole, thiazole, isothiazole, tetrazole, triazine, pyridine, pyrazine, pyrimidine, pyridazine, indolizine, indole, isoindole, indazole, purine, naphthyridine, phthalazine, quinoline, isoquinoline, quinoxaline, quinoxaline, cinnoline, benzofuran, thiadiazole, benzothiadiazole, oxadiazole, benzofuran, dihydrobenzofuran, benzoxadiazole, benzopyrimidine, benzothienophene, benzoxazole, benzothiazole, imidazopyridine, benzimidazole, pyrazolopyridine, pyrazolopyrimidine, etc. Including, where a ring nitrogen atom is present, the corresponding N-oxides and quaternary salts.

Finally, (C₃-C₈)cycloalkyl radical means a 3-membered to 8-membered saturated carbocyclic ring. Examples of suitable (C₃-C₈)cycloalkyl radicals are cyclopropyl, cyclobutyl, cyclopentyl, cyclohexyl, cycloheptyl and cyclooctyl

It has been found that these nicotinamide derivatives are inhibitors of PDE4 isoenzymes, particularly useful for the treatment of inflammatory, respiratory and allergic diseases and conditions or for wounds.

In the general formula (I) according to the present invention, when a radical is mono- or poly-substituted, said substituent(s) can be located at any desired and chemically-feasible position(s). Also, when a radical is polysubstituted, said substituents can be identical or different, unless otherwise stated.

Preferably R¹ is H, halo, CH₃ or C₂H₅. More preferably R¹ is H, F, Cl or CH₃. Most preferably R¹ is F.

Preferably R² is selected from the group consisting of phenyl, imidazole, pyrazine, indazole, purine, quinoline, quinazoline, benzofuran, dihydrobenzofuran, benzothiadiazole, benzoxadiazole, pyrazole, imidazopyridine, benzimidazole, pyrazolopyridine, pyrazolopyrimidine, benzyl and cyclopropyl,

each of which being substituted with 1 substituent selected from (C₁-C₆)alkoxy, ((C₃-C₈)cycloalkyl)-(C₁-C₆)alkoxy, hydroxy(C₂-C₆)alkoxy, ((C₃-C₈)cycloalkyl)oxy and phenyl substituted by (C₁-C₆)alkoxy (said phenyl being additionally optionally substituted by OH and/or halo),

and each of which being additionally optionally substituted with 1 or 2 substituents each independently selected from halo, CN, CONR³R⁴, (C₁-C₆)alkyl, halo(C₁-C₆)alkyl, OH, hydroxy(C₁-C₆)alkyl, ((C₃-C₈)cycloalkyl)-(C₁-C₆)alkyl, (C₃-C₈)cycloalkyl and NR³R⁴.

More preferably R² is phenyl, imidazole, indazole, quinoline, quinazoline, dihydrobenzofuran, benzothiadiazole, benzoxadiazole, pyrazole, imidazopyridine, benzimidazole, pyrazolopyridine, benzyl or cyclopropyl,

each of which being substituted with 1 substituent selected from OCH₃, OC₂H₄OH, O(CH₂)₃OH, OC₂H₅, cyclopropylmethoxy or cyclopentylloxy,

and each of which being additionally optionally substituted by 01 or 2 substituents independently selected from CH_3 , $\text{N}(\text{CH}_3)\text{SO}_2\text{CH}_3$, $\text{NHSO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$, $\text{NHSO}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, OH , CH_2OH , Cl , F , C_2H_5 , $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $\text{C}_2\text{H}_4\text{OH}$, CF_3 .

Most preferably R^2 is as defined in the Examples.

Preferably Z is CO.

Preferably the compound is selected from any one of the Examples, or a pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof.

Preferred compounds according to the present invention are the nicotinamide derivatives of formula (I) wherein :

R^1 is H, halo, CH_3 or C_2H_5 , more preferably R^1 is H, F, Cl or CH_3 , and most preferably R^1 is F, and

R^2 is selected from the group consisting of phenyl, imidazole, pyrazine, indazole, purine, quinoline, quinoxaline, benzofuran, dihydrobenzofuran, benzothiadiazole, benzoxadiazole, pyrazole, imidazopyridine, benzimidazole, pyrazolopyridine, pyrazolopyrimidine, benzyl and cyclopropyl,

each of which being substituted with 1 substituent selected from $(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{alkoxy}$, $((\text{C}_3\text{-C}_6)\text{cycloalkyl})\text{-}(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{alkoxy}$, $\text{hydroxy}(\text{C}_2\text{-C}_6)\text{alkoxy}$, $((\text{C}_3\text{-C}_6)\text{cycloalkyl})\text{oxy}$ and phenyl substituted by $(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{alkoxy}$ (said phenyl being additionally optionally substituted by OH and/or halo),

and each of which being additionally optionally substituted with 1 or 2 substituents each independently selected from halo, CN, CONR^3R^4 , $(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{alkyl}$, $\text{halo}(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{alkyl}$, OH, $\text{hydroxy}(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{alkyl}$, $((\text{C}_3\text{-C}_6)\text{cycloalkyl})\text{-}(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{alkyl}$, $(\text{C}_3\text{-C}_6)\text{cycloalkyl}$ and NR^3R^4 .

More preferably, the compounds are selected from the nicotinamide derivatives of formula (I) as described in the here above paragraph wherein Z is CO.

Further preferred compounds according to the present invention are the nicotinamide derivatives of formula (I) wherein :

R^1 is H, halo, CH_3 or C_2H_5 , more preferably R^1 is H, F, Cl or CH_3 , and most preferably

R^1 is F, and

R^2 is phenyl, imidazole, indazole, quinoline, quinoxaline, -dihydrobenzofuran, benzothiadiazole, benzoxadiazole, pyrazole, imidazopyridine, benzimidazole, pyrazolopyridine, benzyl or cyclopropyl,

each of which being substituted with 1 substituent selected from OCH_3 , OC_2H_4OH , $O(CH_2)_3OH$, OC_2H_5 , cyclopropylmethoxy or cyclopentylloxy,

and each of which being additionally optionally substituted by 01 or 2 substituents independently selected from CH_3 , $N(CH_3)SO_2CH_3$, $NHSO_2CH_2CH_3$, $NHSO_2CH(CH_3)_2$, OH, CH_2OH , Cl, F, C_2H_5 , $CH(CH_3)_2$, C_2H_4OH , CF_3 .

Still more preferably, the compounds are selected from the nicotinamide derivatives of formula (I) as described in the here above paragraph wherein Z is CO.

Still more preferably, the compound is selected from any one of Examples 4, 5, 7, 8, 9, 10, 14, 15, 16, 19, 20, 23 and 25 or a pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof.

Yet more preferably, the compound is selected from any one of Examples 4, 5, 7, 8, 9, 10, 15 and 20 or a pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof.

A most preferred compound is that of Example 5 or a pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof.

The nicotinamide derivatives of the formula (I) can be prepared using the Routes disclosed hereunder, and exemplified in the Examples and Preparations, in which the substituents R^1 , R^2 and Z are as previously defined for the nicotinamide derivatives of the formula (I) unless otherwise stated. Other conventional methods may be used in accordance with the skilled person's knowledge.

Unless otherwise provided herein:

PyBOP® means Benzotriazol-1-yloxytris(pyrrolidino)phosphonium hexafluorophosphate;

PyBrOP® means bromo-tris-pyrrolidino-phosphonium hexafluorophosphate;

CDI means N,N'-carbonyldiimidazole;

WSCDI means 1-(3-dimethylaminopropyl)-3-ethylcarbodiimide hydrochloride;

Mukalyama's reagent means 2-chloro-1-methylpyridinium iodide;

HATU means O-(7-Azabenzotriazol-1-yl)-N,N,N'-tetramethyluronium hexafluorophosphate;

HBTU means O-Benzotriazol-1-yl-N,N,N'-tetramethyluronium hexafluorophosphate;

DCC means N,N'-dicyclohexylcarbodiimide;

CDI means N,N'-carbonyldiimidazole;

HOAT means 1-hydroxy-7-azabenzotriazole;

HOBT means 1-hydroxybenzotriazole hydrate;

Hünig's base means N-ethyldiisopropylamine;

Et₃N means triethylamine;

NMM means N-methylmorpholine;

NMP means 1-methyl-2-pyrrolidinone;

DMAP means 4-dimethylaminopyridine;

NMO means 4-methylmorpholine N-oxide;

KHMDS means potassium bis(trimethylsilyl)amide;

NaHMDS means sodium bis(trimethylsilyl)amide;

DIAD means diisopropyl azodicarboxylate;

DEAD means diethyl azodicarboxylate;

DIBAL means diisobutylammonium hydride;

Dess-Martin periodinane means 1,1,1-triacetoxy-1,1-dihydro-1,2-benziodoxol-3(1H)-one;

TBDMS-Cl means *tert*-butyldimethylchlorosilane;

TMS-Cl means chlorotrimethylsilane;

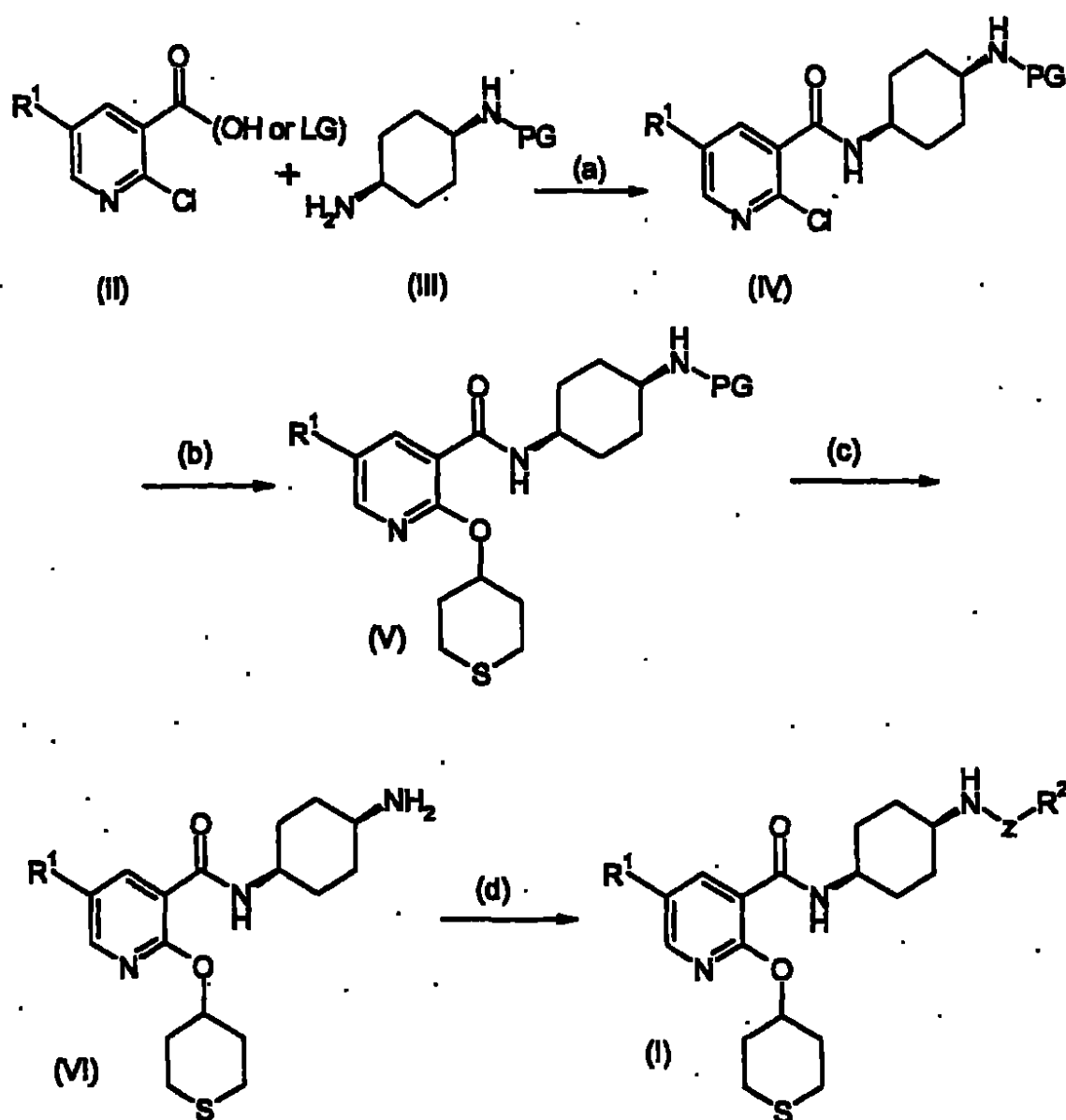
Boc means *tert*-butoxycarbonyl;

CBz means benzyloxycarbonyl;

MeOH means methanol, EtOH means ethanol, and EtOAc means ethyl acetate;

THF means tetrahydrofuran, DMSO means dimethyl sulphoxide, and DCM means dichloromethane; DMF means N,N-dimethylformamide;

AcOH means acetic acid, TFA means trifluoroacetic acid; rt means room temperature; 3° means tertiary; eq means equivalents; Me means methyl, Et means ethyl, Bn means benzyl; other abbreviations are used in accordance with standard synthetic chemistry practice.

Route A

Nicotinic acids of formula (II) are either available commercially or may be obtained by analogy with the methods of Haylor et. al. (EP 0634413); and Marzi et. al. European J. Org. Chem. (2001), (7), 1371-1376.

The protected amines of formula (III) are either available commercially or may be prepared by analogy with the method of Oku et al (WO 99/54284).

In the scheme above, R^1 , R^2 and Z are as previously defined, PG is a suitable amine protecting group, typically Boc, CBz or Bn, and preferably Boc, and LG is a suitable leaving group, typically halo, and preferably Cl.

Step (a)-Acid-amine coupling.

This acid/amine coupling may be undertaken by using either

- (i) an acyl chloride derivative of acid (II) + amine (III), with an excess of acid acceptor in a suitable solvent, or
- (ii) the acid (II) with a conventional coupling agent + amine (III), optionally in the presence of a catalyst, with an excess of acid acceptor in a suitable solvent.

Typically the conditions are as follows:

- (i) acid chloride of acid (II) (generated in-situ), an excess of amine (III), optionally with an excess of 3° amine such as Et_3N , Hünig's base or NMM, in DCM or THF, without heating for 1 to 24 hrs,
or
- (ii) acid (II), WSCDI /DCC/CDI optionally in the presences of HOBT or HOAT, an excess of amine (III), with an excess of NMM, Et_3N , Hünig's base in THF, DCM or EtOAc, at rt. for 4 to 48 hrs; or, acid (II), PYBOP®/PyBrOP®/Mukaiyama's reagent/HATU/HBTU, an excess of amine (III), with an excess of NMM, Et_3N , Hünig's base in THF, DCM or EtOAc, at rt. for 4 to 24 hrs.

The preferred conditions are: acid chloride of acid (II) (generated in-situ), about 1.1 eq amine (III), in DCM at rt. for 18hrs,

Or, acid (II), 1.1 eq amine (III), CDI in DMF at rt. for up to 72 hrs.

Step (b)-Ether formation

The chloride (IV) is treated with an excess of tetrahydrothiopyran-4-ol, in the presence of a suitable alkali metal base (NaH , K_2CO_3 , Cs_2CO_3) in a suitable solvent (eg. MeCN, DMF), optionally in the presence of a catalyst (eg imidazole, DMAP) to provide the ether (V).

14

The preferred conditions are : chloride (IV), 1.5-2.5 eq tetrahydrothiopyran-4-ol, in the presence of an excess of Cs_2CO_3 in MeCN at about the reflux temperature of the reaction.

Step (c)-Removal of protecting group

Deprotection of the N protecting group (PG) is undertaken using standard methodology, as described in "Protective Groups In Organic Synthesis" by T.W. Greene and P. Wutz.

When PG is Boc, the preferred conditions are: hydrochloric acid in dioxan and dichloromethane at rt for about 3 hrs.

Step (d)-Reaction of amino group with Y-Z-R²

Compounds of the formula (I) may be prepared by reaction of amine (VI) with a suitable reagent of formula Y-Z-R², where Y represents OH or Cl.

When Z represents CO, and Y represents OH or Cl, compounds of formula (I) may be prepared by reaction of the amine of formula (VI) with R²CO₂H according to the general methods described previously for step (a).

The preferred conditions are: WSCDI, HOBT, amine (VI), R²CO₂H, an excess of 3° amine base (Hünig's base, Et₃N or NMM) in dichloromethane, N,N-dimethylformamide, NMP or DMA, at rt. for up to 36 hrs, or amine (VI), acid R²CO₂H, HBTU in the presence of an excess of 3° amine base (Hünig's base, Et₃N or NMM) in DMF for up to 24 hrs at rt.

When Z represents SO₂ and Y represents Cl, compounds of formula (I) may be prepared by reaction of the amine of formula (VI) with R²SO₂Cl by analogy with the general methods described in step (a).

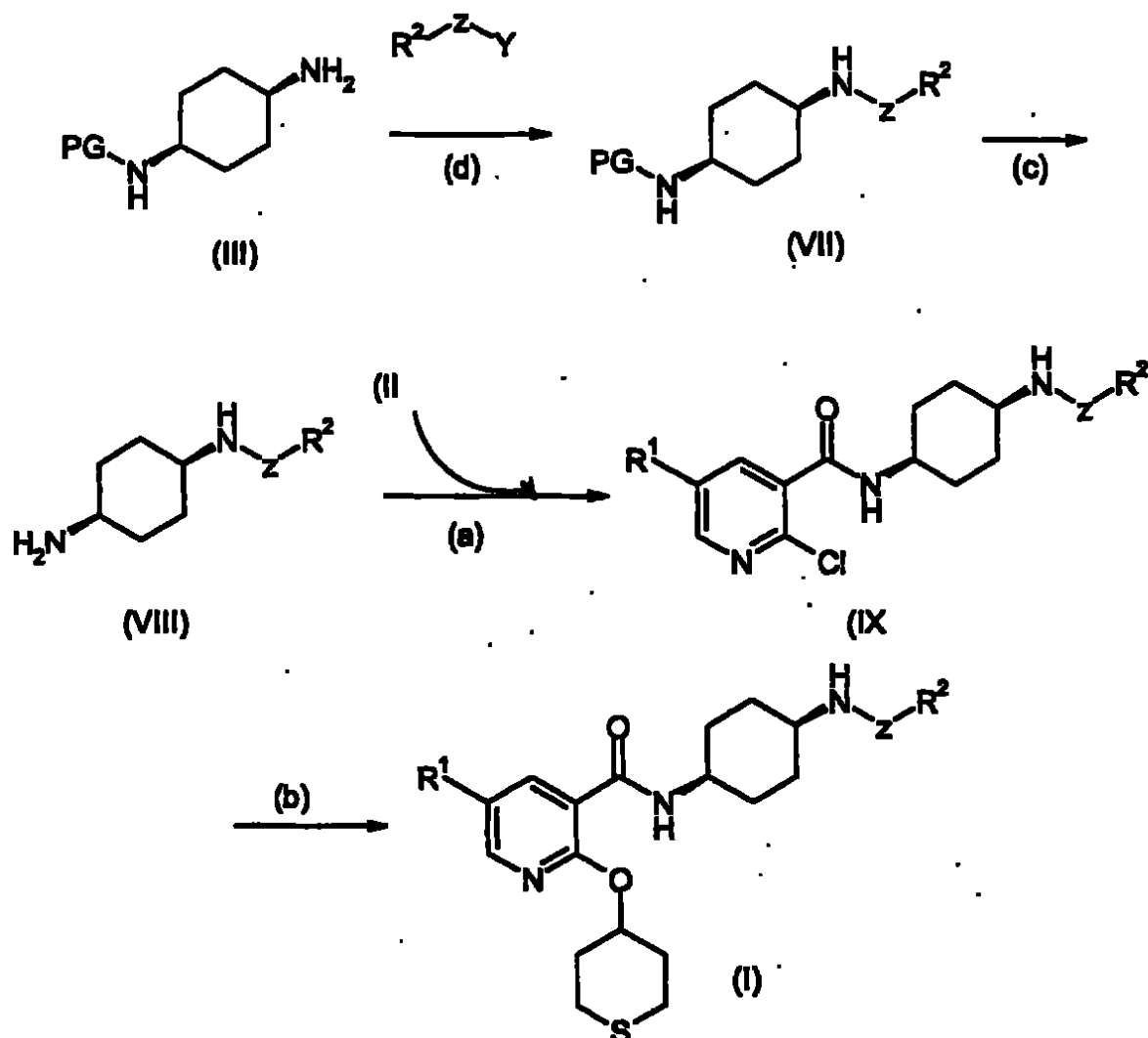
The preferred conditions are: WSCDI, HOBT, amine (VI), R²SO₂Cl, an excess of 3° amine base (Hünig's base, Et₃N or NMM) in N,N-dimethylformamide, at rt. for 18 hrs, or amine (IV), R²SO₂Cl in the presence of excess Et₃N in dichloromethane at rt.

Compounds of formula R²ZY, are either commercially available, or may be obtained using standard methodology, or when R² is a heterocycle, by analogy with the

methods described in Comprehensive Heterocyclic Chemistry I and II (Elsevier Science Ltd.) and references therein.

Step (d) is exemplified below in Examples 1-3, 6-13 and 25-29.

Route B



The compound of formula (VII) may be prepared from the amine (III) by reaction with R^2ZY according to the methods described previously in step (d), Route A.

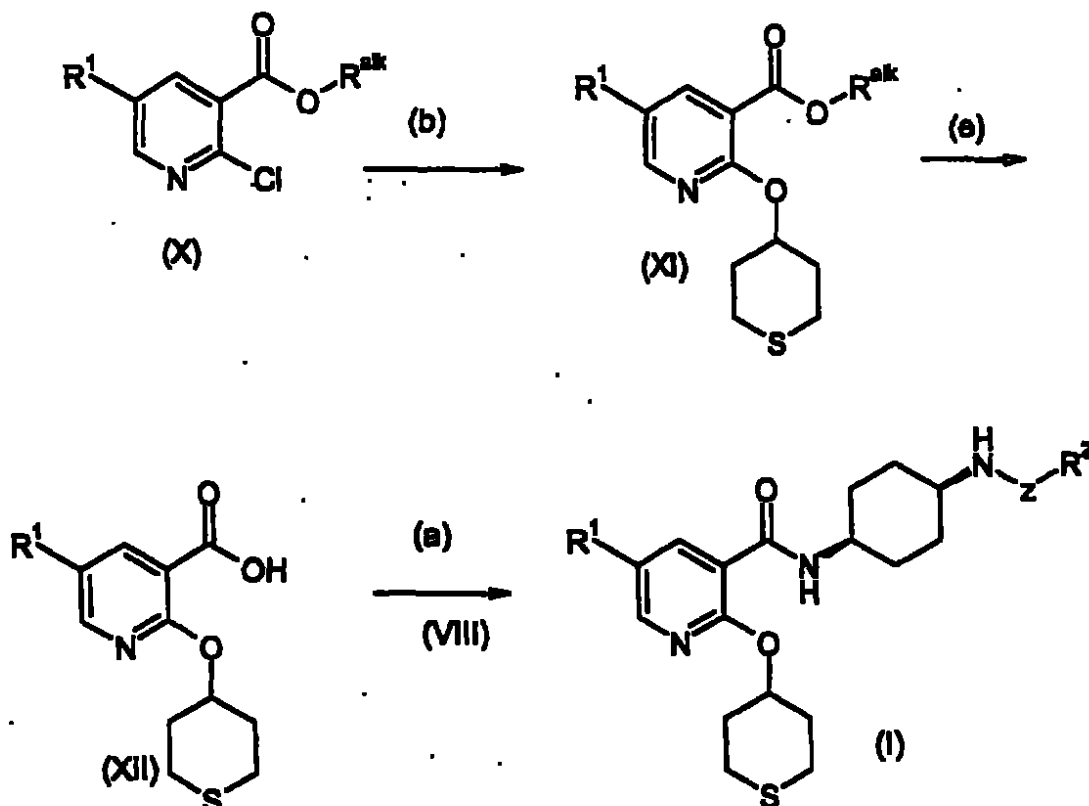
The compound of formula (VIII) may be prepared from the compound of formula (VII) by analogy to the methods described previously in step (c), Route A.

Compounds of formula (IX) may be prepared by reaction of the amine of formula (VIII) with the acid or acid derivative (II) according to the methods described previously in step (a), Route A.

Compounds of formula (I) may be prepared by reaction of compounds of formula (IX) with tetrahydrothiopyran-4-ol as described previously in step (b), Route A.

The transformation (IX) to (I) is exemplified by Example 88.

Route C



R^{alk} represents a C_1 - C_4 alkyl group, preferably Me or Et.

Compounds of formula (X) are either available commercially or may be obtained from the compounds of formula (II), using standard esterification conditions.

Compounds of formula (XI) may be prepared by reaction of the ester (X) with tetrahydrothiopyran-4-ol, as described previously in step (b), Route A.

Step (e)-Ester hydrolysis

Hydrolysis of the ester (XI) may be achieved in the presence of acid or base, in a suitable solvent, optionally at elevated temperature to afford the acid (XII).

Typically, the ester (XI) is treated with an alkali metal hydroxide (eg Li, Na, Cs) in aqueous solvent (MeOH, EtOH, dioxan, THF) at between rt and the reflux temperature of the reaction, to give the acid of formula (XII)

Reaction of the acid (XII) with the amine (VIII) as described previously in step (a) provides the compounds of formula (I).

Further Routes

Certain R² groups may undergo further functional group interconversions (FGIs) and transformations, such as alkylation of a phenol hydroxy group, using a suitable alkylbromide, in the presence of a suitable alkali metal base (such as K₂CO₃), optionally in the presence of a catalyst (eg KI) in a suitable solvent such as acetonitrile and/or N,N-dimethylformamide at elevated temperature (see ex 15-21), or demethylation of a methoxy group by treatment with lithium iodide in pyridine or collidine, or by treatment with BBr₃ in dichloromethane.

For certain compounds of the description, a suitable protecting group strategy may be employed. For example, a hydroxyl group may be protected using a tetrahydropyran group, and deprotection may be achieved by treatment with a solution of acetic acid:water:tetrahydrofuran (4:1:2 by volume) at rt. for upto 18 hrs. (see e.g. Examples 4 to 21). Further, a benzyloxy group may be used and deprotected to give the corresponding hydroxyl compound, for example by using a reduction (e.g. with palladium black in acid).

FGI and protection/deprotection strategies are exemplified in Examples 4-5 and 22-24.

All of the above reactions and the preparations of novel starting materials used in the preceding methods are conventional and appropriate reagents and reaction conditions for their performance or preparation as well as procedures for isolating the desired products will be well-known to those skilled in the art with reference to literature precedents and the examples and preparations hereto.

As mentioned above, use of protection/deprotection strategies are needed in some instances. Methods such as those described by T.W. GREENE (*Protective Groups in*

16
Organic Synthesis, A. Wiley-Interscience Publication, 1981) or by McOMIE (*Protective Groups in Organic Chemistry*, Plenum Press, 1973), can be used.

Compounds of formula (I), as well as intermediate for the preparation thereof can be purified according to various well-known methods, such as for example crystallization or chromatography.

The nicotinamide derivatives of formula (I) may also be optionally transformed in pharmaceutically acceptable salts. In particular, these pharmaceutically acceptable salts of the nicotinamide derivatives of the formula (I) include the acid addition and the base salts (including disalts) thereof.

Suitable acid addition salts are formed from acids which form non-toxic salts. Examples include the acetate, aspartate, benzoate, besylate, bicarbonata/carbonate, bisulphate, camsylate, citrate, edisylate, esylate, fumarate, gluceptate, gluconate, glucuronate, hibenazate, hydrochloride/chloride, hydrobromide/bromide, hydroiodide/iodide, hydrogen phosphate, isethionate, D- and L-lactate, malate, maleate, malonate, mesylate, methylsulphate, 2-napsylate, nicotinate, nitrate, orotate, palmoate, phosphate, saccharate, stearate, succinate sulphate, D- and L-tartrate, 1-hydroxy-2-naphthoate, 3-hydroxy-2-naphthoate and tosylate salts.

Suitable base salts are formed from bases which form non-toxic salts. Examples include the aluminium, arginine, benzathine, calcium, choline, diethylamine, diolamine, glycine, lysine, magnesium, meglumine, olamine, potassium, sodium, tromethamine and zinc salts.

For a review on suitable salts, see Stahl and Wermuth, *Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection and Use*, Wiley-VCH, Weinheim, Germany (2002).

A pharmaceutically acceptable salt of a nicotinamide derivative of the formula (I) may be readily prepared by mixing together solutions of the nicotinamide derivative of formula (I) and the desired acid or base, as appropriate. The salt may precipitate from solution and be collected by filtration or may be recovered by evaporation of the solvent.

Pharmaceutically acceptable solvates in accordance with the invention include hydrates and solvates wherein the solvent of crystallization may be isotopically substituted, e.g. D₂O, d₆-acetone, d₆-DMSO.

Also within the scope of the invention are clathrates, drug-host inclusion complexes wherein, in contrast to the aforementioned solvates, the drug and host are present in non-stoichiometric amounts. For a review of such complexes, see J Pharm Sci, 64 (8), 1269-1288 by Halebian (August 1975).

Hereinafter all references to nicotinamide derivatives of formula (I) include references to salts thereof and to solvates and clathrates of compounds of formula (I) and salts thereof.

The invention includes all polymorphs of the nicotinamide derivatives of formula (I).

Also within the scope of the invention are so-called "prodrugs" of the nicotinamide derivatives of formula (I). Thus certain derivatives of nicotinamide derivatives of formula (I) which have little or no pharmacological activity themselves can, when metabolised upon administration into or onto the body, give rise to nicotinamide derivatives of formula (I) having the desired activity. Such derivatives are referred to as "prodrugs".

Prodrugs in accordance with the invention can, for example, be produced by replacing appropriate functionalities present in the nicotinamide derivatives of formula (I) with certain moieties known to those skilled in the art as "pro-moieties" as described, for example, in "Design of Prodrugs" by H Bundgaard (Elsevier, 1985).

Finally, certain nicotinamide derivatives of formula (I) may themselves act as prodrugs of other nicotinamide derivatives of formula (I).

Nicotinamide derivatives of formula (I) containing one or more asymmetric carbon atoms can exist as two or more optical isomers. Where a nicotinamide derivative of formula (I) contains an alkenyl or alkenylene group, geometric cis/trans (or Z/E)

Isomers are possible, and where the nicotinamide derivative contains, for example, a keto or oxime group, tautomeric isomerism ('tautomerism') may occur. It follows that, unless otherwise defined, a single nicotinamide derivative may exhibit more than one type of isomerism.

Included within the scope of the present invention are all optical isomers, geometric isomers and tautomeric forms of the nicotinamide derivatives of formula (I), including compounds exhibiting more than one type of isomerism, and mixtures of one or more thereof.

Cis/trans isomers may be separated by conventional techniques well known to those skilled in the art, for example, fractional crystallisation and chromatography.

Conventional techniques for the preparation/isolation of individual stereoisomers include the conversion of a suitable optically pure precursor, resolution of the racemate (or the racemate of a salt or derivative) using, for example, chiral HPLC, or fractional crystallisation of diastereoisomeric salts formed by reaction of the racemate with a suitable optically active acid or base, for example, tartaric acid.

The present invention also includes all pharmaceutically acceptable isotopic variations of a nicotinamide derivative of formula (I). An isotopic variation is defined as one in which at least one atom is replaced by an atom having the same atomic number, but an atomic mass different from the atomic mass usually found in nature.

Examples of isotopes suitable for inclusion in the nicotinamide derivatives of the invention include isotopes of hydrogen, such as ^2H and ^3H , carbon, such as ^{13}C and ^{14}C , nitrogen, such as ^{15}N , oxygen, such as ^{17}O and ^{18}O , phosphorus, such as ^{32}P , sulphur, such as ^{35}S , fluorine, such as ^{18}F , and chlorine, such as ^{38}Cl .

Substitution of the nicotinamide derivative of formula (I) isotopes such as deuterium, i.e. ^2H , may afford certain therapeutic advantages resulting from greater metabolic stability, for example, increased in vivo half-life or reduced dosage requirements, and hence may be preferred in some circumstances.

Certain isotopic variations of the nicotinamide derivatives of formula (I), for example, those incorporating a radioactive isotope, are useful in drug and/or substrate tissue distribution studies. The radioactive isotopes tritium, i.e. ^3H , and carbon-14, i.e. ^{14}C , are particularly useful for this purpose in view of their ease of incorporation and ready means of detection.

Isotopic variations of the nicotinamide derivatives of formula (I) can generally be prepared by conventional techniques known to those skilled in the art or by processes analogous to those described in the accompanying Examples and Preparations using appropriate isotopic variations of suitable reagents.

According to a further aspect, the present invention concerns mixtures of nicotinamide derivatives of the formula (I), as well as mixtures with or of their pharmaceutically acceptable salts, solvates, polymorphs, isomeric forms and/or isotope forms.

According to the present invention, all the here above mentioned forms of the nicotinamide derivatives of formula (I) except the pharmaceutically acceptable salts (i.e. said solvates, polymorphs, isomeric forms and isotope forms), are defined as "derived forms" of the nicotinamide derivatives of formula (I) in what follows.

The nicotinamide derivatives of formula (I), their pharmaceutically acceptable salts and/or derived forms, are valuable pharmaceutical active compounds, which are suitable for the therapy and prophylaxis of numerous disorders in which the PDE4 enzymes are involved, in particular the inflammatory disorders, allergic disorders, respiratory diseases and wounds.

The nicotinamide derivatives of formula (I) and their pharmaceutically acceptable salts and derived forms as mentioned above can be administered according to the invention to animals, preferably to mammals, and in particular to humans, as pharmaceuticals for therapy or prophylaxis. They can be administered per se, in mixtures with one another or in combination with other drugs, or in the form of pharmaceutical preparations which permit enteral (gastric) or parenteral (non-gastric) administration and which as active constituent contain an efficacious dose of at least

18

one nicotinamide derivative of the formula (I), its pharmaceutically acceptable salts and/or derived forms, in addition to customary pharmaceutically innocuous excipients and/or additives. The term "excipient" is used herein to describe any ingredient other than the compound of the invention. The choice of excipient will to a large extent depend on the particular mode of administration.

The nicotinamide derivatives of formula (I), their pharmaceutically acceptable salts and/or derived forms may be freeze-dried, spray-dried, or evaporatively dried to provide a solid plug, powder, or film of crystalline or amorphous material. Microwave or radio frequency drying may be used for this purpose.

ORAL ADMINISTRATION

The nicotinamide derivatives of formula (I) their pharmaceutically acceptable salts and/or derived forms of the invention may be administered orally. Oral administration may involve swallowing, so that the compound enters the gastrointestinal tract, or buccal or sublingual administration may be employed by which the compound enters the blood stream directly from the mouth.

Formulations suitable for oral administration include solid formulations such as tablets, capsules containing particulates, liquids, or powders, lozenges (including liquid-filled), chews, multi- and nano-particulates, gels, films (including muco-adhesive), ovules, sprays and liquid formulations.

Liquid formulations include suspensions, solutions, syrups and elixirs. Such formulations may be employed as fillers in soft or hard capsules and typically comprise a carrier, for example, water, ethanol, propylene glycol, methylcellulose, or a suitable oil, and one or more emulsifying agents and/or suspending agents. Liquid formulations may also be prepared by the reconstitution of a solid, for example, from a sachet.

The nicotinamide derivatives of formula (I), their pharmaceutically acceptable salts and/or derived forms of the invention may also be used in fast-dissolving, fast-disintegrating dosage forms such as those described in Expert Opinion in Therapeutic Patents, 11 (6), 981-986 by Liang and Chen (2001).

The composition of a typical tablet in accordance with the invention may comprise:

Ingredient	% w/w
Nicotinamide derivative of formula (I)	10.00*
Microcrystalline cellulose	64.12
Lactose	21.38
Croscarmellose sodium	3.00
Magnesium stearate	1.50

* Quantity adjusted in accordance with drug activity.

A typical tablet may be prepared using standard processes known to a formulation chemist, for example, by direct compression, granulation (dry, wet, or melt), melt congealing, or extrusion. The tablet formulation may comprise one or more layers and may be coated or uncoated.

Examples of excipients suitable for oral administration include carriers, for example, cellulose, calcium carbonate, dibasic calcium phosphate, mannitol and sodium citrate, granulation binders, for example, polyvinylpyrrolidone, hydroxypropylcellulose, hydroxypropylmethylcellulose and gelatin, disintegrants, for example, sodium starch glycolate and silicates, lubricating agents, for example, magnesium stearate and stearic acid, wetting agents, for example, sodium lauryl sulphate, preservatives, antioxidants, flavours and colourants.

Solid formulations for oral administration may be formulated to be immediate and/or modified release. Modified release formulations include delayed-, sustained-, pulsed-, controlled dual-, targeted and programmed release. Details of suitable modified release technologies such as high energy dispersions, osmotic and coated particles are to be found in Verma et al, Pharmaceutical Technology On-line, 25(2), 1-14 (2001). Other modified release formulations are described in US Patent No. 6,106,864.

PARENTERAL ADMINISTRATION

The nicotinamide derivatives of formula (I), their pharmaceutically acceptable salts and/or derived forms of the invention may also be administered directly into the blood stream, into muscle, or into an internal organ. Suitable means for parenteral administration include intravenous, intraarterial, intraperitoneal, intrathecal, intraventricular, intraurethral, intrasternal, intracranial, intramuscular and subcutaneous. Suitable devices for parenteral administration include needle (including microneedle) injectors, needle-free injectors and infusion techniques.

Parenteral formulations are typically aqueous solutions which may contain excipients such as salts, carbohydrates and buffering agents (preferably to a pH of from 3 to 9), but, for some applications, they may be more suitably formulated as a sterile non-aqueous solution or as a dried form to be used in conjunction with a suitable vehicle such as sterile, pyrogen-free water.

The preparation of parenteral formulations under sterile conditions, for example, by lyophilisation, may readily be accomplished using standard pharmaceutical techniques well known to those skilled in the art.

The solubility of nicotinamide derivatives of formula (I) used in the preparation of parenteral solutions may be increased by suitable processing, for example, the use of high energy spray-dried dispersions (see WO 01/47495) and/or by the use of appropriate formulation techniques, such as the use of solubility-enhancing agents.

Formulations for parenteral administration may be formulated to be immediate and/or modified release. Modified release formulations include delayed-, sustained-, pulsed-, controlled dual-, targeted and programmed release.

TOPICAL ADMINISTRATION

The nicotinamide derivatives of the invention may also be administered topically to the skin or mucosa, either dermally or transdermally. Typical formulations for this purpose include gels, hydrogels, lotions, solutions, creams, ointments, dusting powders, dressings, foams, films, skin patches, wafers, implants, sponges, fibres, bandages and microemulsions. Liposomes may also be used. Typical carriers

include alcohol, water, mineral oil, liquid petrolatum, white petrolatum, glycerin and propylene glycol. Penetration enhancers may be incorporated - see, for example, J Pharm Sci, 88 (10), 955-958 by Finnin and Morgan (October 1999).

Other means of topical administration include delivery by iontophoresis, electroporation, phonophoresis, sonophoresis and needle-free or microneedle injection.

Formulations for topical administration may be formulated to be immediate and/or modified release. Modified release formulations include delayed-, sustained-, pulsed-, controlled dual-, targeted and programmed release. Thus nicotinamide derivatives of formula (I) may be formulated in a more solid form for administration as an implanted depot providing long-term release of the active compound.

INHALED/INTRANASAL ADMINISTRATION

The nicotinamide derivatives of formula (I) can also be administered intranasally or by inhalation, typically in the form of a dry powder (either alone, as a mixture, for example, in a dry blend with lactose in anhydrous or monohydrate form, preferably monohydrate, mannitol, dextran, glucose, maltose, sorbitol, xylitol, fructose, sucrose or trehalose, or as a mixed component particle, for example, mixed with phospholipids) from a dry powder inhaler or as an aerosol spray from a pressurised container, pump, spray, atomiser (preferably an atomiser using electrohydrodynamics to produce a fine mist), or nebuliser, with or without the use of a suitable propellant, such as dichlorofluoromethane.

The pressurised container, pump, spray, atomizer, or nebuliser contains a solution or suspension of the active compound comprising, for example, ethanol (optionally, aqueous ethanol) or a suitable alternative agent for dispersing, solubilising, or extending release of the active, the propellant(s) as solvent and an optional surfactant, such as sorbitan trioleate or an digolactic acid.

Prior to use in a dry powder or suspension formulation, the drug product is micronised to a size suitable for delivery by inhalation (typically less than 5 microns). This may be achieved by any appropriate comminuting method, such as spiral jet

20

milling, fluid bed jet milling, supercritical fluid processing to form nanoparticles, high pressure homogenisation, or spray drying.

A suitable solution formulation for use in an atomiser using electrohydrodynamics to produce a fine mist may contain from 1 µg to 20 mg of the nicotinamide derivative of formula (I) per actuation and the actuation volume may vary from 1 µl to 100 µl. A typical formulation may comprise a nicotinamide derivative of formula (I), propylene glycol, sterile water, ethanol and sodium chloride. Alternative solvents which may be used instead of propylene glycol include glycerol and polyethylene glycol.

Capsules, blisters and cartridges (made, for example, from gelatin or HPMC) for use in an inhaler or insufflator may be formulated to contain a powder mix of the nicotinamide derivative of formula (I), a suitable powder base such as lactose or starch and a performance modifier such as Hecidine, mannitol, or magnesium stearate.

In the case of dry powder inhalers and aerosols, the dosage unit is determined by means of a valve which delivers a metered amount. Units in accordance with the invention are typically arranged to administer a metered dose or "puff" containing from 1 µg to 4000 µg of the nicotinamide derivative of formula (I). The overall daily dose will typically be in the range 1 µg to 20 mg which may be administered in a single dose or, more usually, as divided doses throughout the day.

Formulations for inhaled/intranasal administration may be formulated to be immediate and/or modified release. Modified release formulations include delayed-, sustained-, pulsed-, controlled dual-, targeted and programmed release. Sustained or controlled release can be obtained by using for example poly(D,L-lactic-co-glycolic acid).

Flavouring agents, such as menthol and levomenthol and/or sweeteners such as saccharin or saccharin sodium can be added to the formulation.

According to a preferred aspect, the nicotinamide derivatives of formula (I) of the present invention are administered intranasally or by inhalation.

RECTAL/INTRAVAGINAL ADMINISTRATION

The nicotinamide derivatives of formula (I) may be administered rectally or vaginally, for example, in the form of a suppository, pessary, or enema. Cocoa butter is a traditional suppository base, but various alternatives may be used as appropriate.

Formulations for rectal/vaginal administration may be formulated to be immediate and/or modified release. Modified release formulations include delayed-, sustained-, pulsed-, controlled dual-, targeted and programmed release.

OCULAR/ANDIAL ADMINISTRATION

The nicotinamide derivatives of formula (I) may also be administered directly to the eye or ear, typically in the form of drops of a micronized suspension or solution in isotonic, pH-adjusted, sterile saline. Other formulations suitable for ocular and andial administration include ointments, biodegradable (e.g. absorbable gel sponges, collagen) and non-biodegradable (e.g. silicone) implants, wafers, lenses and particulate or vesicular systems, such as niosomes or liposomes. A polymer such as crossed-linked polyacrylic acid, polyvinylalcohol, hyaluronic acid, a cellulosic polymer, for example, hydroxypropylmethylcellulose, hydroxyethylcellulose, or methyl cellulose, or a heteropolysaccharide polymer, for example, gellan gum, may be incorporated together with a preservative, such as benzalkonium chloride. Such formulations may also be delivered by iontophoresis.

Formulations for ocular/andial administration may be formulated to be immediate and/or modified release. Modified release formulations include delayed-, sustained-, pulsed-, controlled dual-, targeted, or programmed release.

ENABLING TECHNOLOGIES

The nicotinamide derivatives of formula (I) may be combined with soluble macromolecular entities such as cyclodextrin or polyethylene glycol-containing polymers to improve their solubility, dissolution rate, taste-masking, bioavailability and/or stability.

Drug-cyclodextrin complexes, for example, are found to be generally useful for most dosage forms and administration routes. Both inclusion and non-inclusion complexes

may be used. As an alternative to direct complexation with the drug, the cyclodextrin may be used as an auxiliary additive, i.e. as a carrier, diluent, or solubiliser. Most commonly used for these purposes are alpha-, beta- and gamma-cyclodextrins, examples of which may be found in International Patent Applications Nos. WO 91/11172, WO 94/02518 and WO 98/55148.

DOSAGE

For administration to human patients, the total daily dose of the nicotinamide derivatives of formula (I) is typically in the range 0.001 mg/kg to 100 mg/kg depending, of course, on the mode of administration. The total daily dose may be administered in single or divided doses. The physician will readily be able to determine doses for subjects depending on age, weight, health state and sex of the patient as well as the severity of the disease.

According to another embodiment of the present invention, the nicotinamide derivatives of the formula (I), their pharmaceutically acceptable salts and/or their derived forms, can also be used as a combination with one or more additional therapeutic agents to be co-administered to a patient to obtain some particularly desired therapeutic end result. The second and more additional therapeutic agents may also be a nicotinamide derivatives of the formula (I), their pharmaceutically acceptable salts and/or their derived forms, or one or more PDE4 inhibitors known in the art. More typically, the second and more therapeutic agents will be selected from a different class of therapeutic agents.

As used herein, the terms "co-administration", "co-administered" and "in combination with", referring to the nicotinamide derivatives of formula (I) and one or more other therapeutic agents, is intended to mean, and does refer to and include the following :

- simultaneous administration of such combination of nicotinamide derivative(s) and therapeutic agent(s) to a patient in need of treatment, when such components are formulated together into a single dosage form which releases said components at substantially the same time to said patient,
- substantially simultaneous administration of such combination of nicotinamide derivative(s) and therapeutic agent(s) to a patient in need of treatment, when such components are formulated apart from each other into separate dosage

forms which are taken at substantially the same time by said patient, whereupon said components are released at substantially the same time to said patient,

- sequential administration of such combination of nicotinamide derivative(s) and therapeutic agent(s) to a patient in need of treatment, when such components are formulated apart from each other into separate dosage forms which are taken at consecutive times by said patient with a significant time interval between each administration, whereupon said components are released at substantially different times to said patient; and
- sequential administration of such combination of nicotinamide derivative(s) and therapeutic agent(s) to a patient in need of treatment, when such components are formulated together into a single dosage form which releases said components in a controlled manner whereupon they are concurrently, consecutively, and/or overlappingly administered at the same and/or different times by said patient.

Suitable examples of other therapeutic agents which may be used in combination with the nicotinamide derivatives of the formula (I), their pharmaceutically acceptable salts and/or their derived forms include, but are by no mean limited to :

- (a) 5-Lipoxygenase (5-LO) inhibitors or 5-lipoxygenase activating protein (FLAP) antagonists,
- (b) Leukotriene antagonists (LTRAs) including antagonists of LTB₄, LTC₄, LTD₄, and LTE₄,
- (c) Histaminic receptor antagonists including H₁, H₃ and H₄ antagonists,
- (d) α 1- and α 2-adrenoceptor agonist vasoconstrictor sympathomimetic agents for decongestant use,
- (e) Muscarinic M₃ receptor antagonists or anticholinergic agents,
- (f) β 2-adrenoceptor agonists,
- (g) Theophylline,
- (h) Sodium cromoglycate,
- (i) COX-1 inhibitors (NSAIDs) and COX-2 selective inhibitors,
- (j) Oral or inhaled Glucocorticosteroids,
- (k) Monoclonal antibodies active against endogenous inflammatory entities,
- (l) Anti-tumor necrosis factor (anti-TNF- α) agents,

22

- (m) Adhesion molecule inhibitors including VLA-4 antagonists,
- (n) Kinin-B1 - and B2 -receptor antagonists,
- (o) Immunosuppressive agents,
- (p) Inhibitors of matrix metalloproteases (MMPs),
- (q) Tachykinin NK1, NK2 and NK3 receptor antagonists,
- (r) Elastase inhibitors,
- (s) Adenosine A2a receptor agonists,
- (t) Inhibitors of urokinase,
- (u) Compounds that act on dopamine receptors, e.g. D2 agonists,
- (v) Modulators of the NF κ B pathway, e.g. IKK inhibitors,
- (w) Agents that can be classed as mucolytics or anti-tussive,
- (x) antibiotics, and
- (y) p38 MAP kinase inhibitors

According to the present invention, combination of the nicotinamide derivatives of formula (I) with :

- muscarinic M3 receptor agonists or anticholinergic agents including in particular ipratropium salts, namely bromide, tiotropium salts, namely bromide, oxitropium salts, namely bromide, perenzepine, and telenzepine,
- β 2-adrenoceptor agonists including albutarol, salbutamol, formoterol and salmeterol,
- p38 MAP kinase inhibitors,
- H3 antagonists,
- glucocorticosteroids, in particular inhaled glucocorticosteroids with reduced systemic side effects, including prednisone, prednisolone, flunisolide, triamcinolone acetonide, beclomethasone dipropionate, budesonide, fluticasone propionate, and mometasone furoate,
- or adenosine A2a receptor agonists,

are preferred.

It is to be appreciated that all references herein to treatment include curative, palliative and prophylactic treatment. The description which follows concerns the therapeutic applications to which the nicotinamide derivatives of formula (I) may be put.

The nicotinamide derivatives of formula (I) inhibit the PDE4 isozyme and thereby have a wide range of therapeutic applications, as described further below, because of the essential role, which the PDE4 family of isozymes plays in the physiology of all mammals. The enzymatic role performed by the PDE4 isozymes is the intracellular hydrolysis of adenosine 3',5'-monophosphate (cAMP) within pro-inflammatory leukocytes. cAMP, in turn, is responsible for mediating the effects of numerous hormones in the body, and as a consequence, PDE4 inhibition plays a significant role in a variety of physiological processes. There is extensive literature in the art describing the effects of PDE inhibitors on various inflammatory cell responses, which in addition to cAMP increase, include inhibition of superoxide production, degranulation, chemotaxis and tumor necrosis factor (TNF) release in eosinophils, neutrophils and monocytes.

Therefore, a further aspect of the present invention relates to the use of the nicotinamide derivatives of formula (I), their pharmaceutically acceptable salts and/or derived forms, in the treatment of diseases, disorders, and conditions in which the PDE4 isozymes are involved. More specifically, the present invention also concerns the use of the nicotinamide derivatives of formula (I), their pharmaceutically acceptable salts and/or derived forms, in the treatment of diseases, disorders, and conditions selected from the group consisting of:

- asthma of whatever type, etiology, or pathogenesis, in particular asthma that is a member selected from the group consisting of atopic asthma, non-atopic asthma, allergic asthma, atopic bronchial IgE-mediated asthma, bronchial asthma, essential asthma, true asthma, intrinsic asthma caused by pathophysiologic disturbances, extrinsic asthma caused by environmental factors, essential asthma of unknown or inapparent cause, non-atopic asthma, bronchitic asthma, emphysematous asthma, exercise-induced asthma, allergen induced asthma, cold air induced asthma, occupational asthma, infective asthma caused by bacterial, fungal, protozoal, or viral infection, non-allergic asthma, incipient asthma and wheezy infant syndrome,
- chronic or acute bronchoconstriction, chronic bronchitis, small airways obstruction, and emphysema,

- obstructive or inflammatory airways diseases of whatever type, etiology, or pathogenesis, in particular an obstructive or inflammatory airways disease that is a member selected from the group consisting of chronic eosinophilic pneumonia, chronic obstructive pulmonary disease (COPD), COPD that includes chronic bronchitis, pulmonary emphysema or dyspnea associated therewith, COPD that is characterized by irreversible, progressive airways obstruction, adult respiratory distress syndrome (ARDS) and exacerbation of airways hyper-reactivity consequent to other drug therapy
- pneumoconiosis of whatever type, etiology, or pathogenesis, in particular pneumoconiosis that is a member selected from the group consisting of aluminosis or bauxite workers' disease, anthracosis or miners' asthma, asbestosis or steam-fitters' asthma, chalkosis or flint disease, ptilosis caused by inhaling the dust from ostrich feathers, siderosis caused by the inhalation of iron particles, silicosis or grinders' disease, byssinosis or cotton-dust asthma and talc pneumoconiosis;
- bronchitis of whatever type, etiology, or pathogenesis, in particular bronchitis that is a member selected from the group consisting of acute bronchitis, acute laryngotracheal bronchitis, arachidic bronchitis, catarrhal bronchitis, croupus bronchitis, dry bronchitis, infectious asthmatic bronchitis, productive bronchitis, staphylococcus or streptococcal bronchitis and vesicular bronchitis,
- bronchiectasis of whatever type, etiology, or pathogenesis, in particular bronchiectasis that is a member selected from the group consisting of cylindric bronchiectasis, sacculated bronchiectasis, fusiform bronchiectasis, capillary bronchiectasis, cystic bronchiectasis, dry bronchiectasis and follicular bronchiectasis,
- seasonal allergic rhinitis or perennial allergic rhinitis or sinusitis of whatever type, etiology, or pathogenesis, in particular sinusitis that is a member selected from the group consisting of purulent or nonpurulent sinusitis, acute or chronic sinusitis and ethmoid, frontal, maxillary, or sphenoid sinusitis,
- rheumatoid arthritis of whatever type, etiology, or pathogenesis, in particular rheumatoid arthritis that is a member selected from the group consisting of acute arthritis, acute gouty arthritis, chronic inflammatory arthritis, degenerative arthritis, infectious arthritis, Lyme arthritis, proliferative arthritis, psoriatic arthritis and vertebral arthritis,

- gout, and fever and pain associated with inflammation,
- an eosinophil-related disorder of whatever type, etiology, or pathogenesis, in particular an eosinophil-related disorder that is a member selected from the group consisting of eosinophilia, pulmonary infiltration eosinophilia, Löffler's syndrome, chronic eosinophilic pneumonia, tropical pulmonary eosinophilia, bronchopneumonic aspergillosis, aspergilloma, granulomas containing eosinophils, allergic granulomatous angiitis or Churg-Strauss syndrome, polyarteritis nodosa (PAN) and systemic necrotizing vasculitis,
- atopic dermatitis, allergic dermatitis, contact dermatitis, or allergic or atopic eczema,
- urticaria of whatever type, etiology, or pathogenesis, in particular urticaria that is a member selected from the group consisting of immune-mediated urticaria, complement-mediated urticaria, urticariogenic material-induced urticaria, physical agent-induced urticaria, stress-induced urticaria, idiopathic urticaria, acute urticaria, chronic urticaria, angioedema, cholinergic urticaria, cold urticaria in the autosomal dominant form or in the acquired form, contact urticaria, giant urticaria and papular urticaria,
- conjunctivitis of whatever type, etiology, or pathogenesis, in particular conjunctivitis that is a member selected from the group consisting of atopic conjunctivitis, acute catarrhal conjunctivitis, acute contagious conjunctivitis, allergic conjunctivitis, atopic conjunctivitis, chronic catarrhal conjunctivitis, purulent conjunctivitis and vernal conjunctivitis,
- uveitis of whatever type, etiology, or pathogenesis, in particular uveitis that is a member selected from the group consisting of inflammation of all or part of the uvea, anterior uveitis, iritis, cyclitis, iridocyclitis, granulomatous uveitis, nongranulomatous uveitis, phacoantigenic uveitis, posterior uveitis, choroiditis, and chorioretinitis,
- psoriasis;
- multiple sclerosis of whatever type, etiology, or pathogenesis, in particular multiple sclerosis that is a member selected from the group consisting of primary progressive multiple sclerosis and relapsing remitting multiple sclerosis,
- autoimmune/inflammatory diseases of whatever type, etiology, or pathogenesis, in particular an autoimmune/inflammatory disease that is a

member selected from the group consisting of autoimmune hematological disorders, hemolytic anemia, aplastic anemia, pure red cell anemia, idiopathic thrombocytopenic purpura, systemic lupus erythematosus, polychondritis, scleroderma, Wegner's granulomatosis, dermatomyositis, chronic active hepatitis, myasthenia gravis, Stevens-Johnson syndrome, idiopathic sprue, autoimmune inflammatory bowel diseases, ulcerative colitis, endocrinopathies, Grave's disease, sarcoidosis, alveolitis, chronic hypersensitivity pneumonitis, primary biliary cirrhosis, juvenile diabetes or diabetes mellitus type I, keratoconjunctivitis sicca, epidemic keratoconjunctivitis, diffuse interstitial pulmonary fibrosis or interstitial lung fibrosis, idiopathic pulmonary fibrosis, cystic fibrosis, glomerulonephritis with and without nephrotic syndrome, acute glomerulonephritis, idiopathic nephrotic syndrome, minimal change nephropathy, inflammatory/hyperproliferative skin diseases, benign familial pemphigus, pemphigus erythematosus, pemphigus foliaceus, and pemphigus vulgaris,

- prevention of allogeneic graft rejection following organ transplantation,
- inflammatory bowel disease (IBD) of whatever type, etiology, or pathogenesis, in particular inflammatory bowel disease that is a member selected from the group consisting of collagenous colitis, colitis polyposa, transmural colitis, ulcerative colitis and Crohn's disease (CD),
- septic shock of whatever type, etiology, or pathogenesis, in particular septic shock that is a member selected from the group consisting of renal failure, acute renal failure, cachexia, malarial cachexia, hypophyseal cachexia, uremic cachexia, cardiac cachexia, cachexia suprarenalis or Addison's disease, cancerous cachexia and cachexia as a consequence of infection by the human immunodeficiency virus (HIV),
- liver injury,
- pulmonary hypertension of whatever type, etiology or pathogenesis including primary pulmonary hypertension / essential hypertension, pulmonary hypertension secondary to congestive heart failure, pulmonary hypertension secondary to chronic obstructive pulmonary disease, pulmonary venous hypertension, pulmonary arterial hypertension and hypoxia-induced pulmonary hypertension,
- bone loss diseases, primary osteoporosis and secondary osteoporosis,

- central nervous system disorders of whatever type, etiology, or pathogenesis, in particular a central nervous system disorder that is a member selected from the group consisting of depression, Alzheimer's disease, Parkinson's disease, learning and memory impairment, tardive dyskinesia, drug dependence, arteriosclerotic dementia and dementias that accompany Huntington's chorea, Wilson's disease, paralysis agitans, and thalamic atrophies,
- infection, especially infection by viruses wherein such viruses increase the production of TNF- α in their host, or wherein such viruses are sensitive to upregulation of TNF- α in their host so that their replication or other vital activities are adversely impacted, including a virus which is a member selected from the group consisting of HIV-1, HIV-2, and HIV-3, cytomegalovirus (CMV), influenza, adenoviruses and Herpes viruses including *Herpes zoster* and *Herpes simplex*,
- yeast and fungus infections wherein said yeast and fungi are sensitive to upregulation by TNF- α or elicit TNF- α production in their host, e.g., fungal meningitis, particularly when administered in conjunction with other drugs of choice for the treatment of systemic yeast and fungus infections, including but are not limited to, polymyxins, e.g. Polymyxin B, imidazoles, e.g. clotrimazole, econazole, miconazole, and ketoconazole, triazoles, e.g. fluconazole and itraconazole as well as amphotericins, e.g. Amphotericin B and liposomal Amphotericin B,
- ischemia-reperfusion injury, ischemic heart disease, autoimmune diabetes, retinal autoimmunity, chronic lymphocytic leukemia, HIV infections, lupus erythematosus, kidney and ureter disease, urogenital and gastrointestinal disorders and prostate diseases,
- reduction of scar formation in the human or animal body, such as scar formation in the healing of acute wounds, and
- psoriasis, other dermatological and cosmetic uses, including antiphlogistic, skin-softening, skin elasticity and moisture-increasing activities.

According to one aspect the present invention relates in particular to the treatment of a respiratory disease, such as adult respiratory distress syndrome (ARDS), bronchitis, chronic bronchitis, chronic obstructive pulmonary disease (COPD), cystic fibrosis, asthma, emphysema, bronchiectasis, chronic sinusitis and rhinitis.

According to another aspect the present invention relates in particular to the treatment of gastrointestinal (GI) disorders, in particular inflammatory bowel diseases (IBD) such as Crohn's disease, ileitis, collagenous colitis, colitis polyposa, transmural colitis and ulcerative colitis.

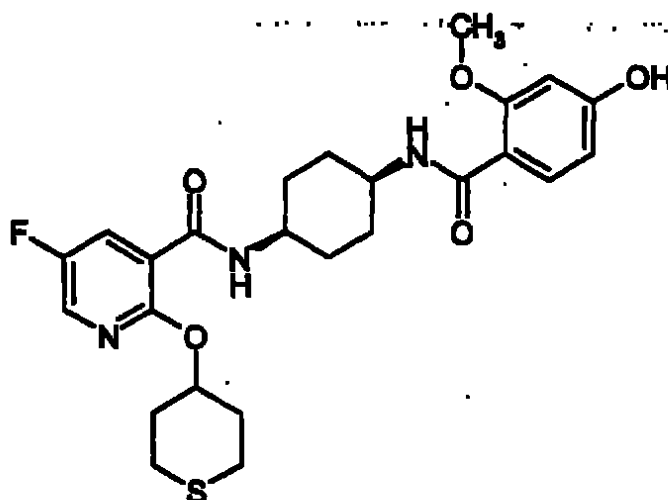
A still further aspect of the present invention also relates to the use of the nicotinamide derivatives of formula (I), their pharmaceutically acceptable salts and/or derived forms, for the manufacture of a drug having a PDE4 inhibitory activity. In particular, the present inventions concerns the use of the nicotinamide derivatives of formula (I), their pharmaceutically acceptable salts and/or derived forms, for the manufacture of a drug for the treatment of inflammatory, respiratory, allergic and scar-forming diseases, disorders, and conditions, and more precisely for the treatment of diseases, disorders, and conditions that are listed above.

As a consequence, the present invention provides a particularly interesting method of treatment of a mammal, including a human being, with a PDE4 inhibitor including treating said mammal with an effective amount of a nicotinamide derivative of formula (I), its pharmaceutically acceptable salts and/or derived forms. More precisely, the present invention provides a particularly interesting method of treatment of a mammal, including a human being, to treat an inflammatory, respiratory, allergic and scar-forming disease, disorder or condition, including treating said mammal with an effective amount of a nicotinamide derivative of formula (I), its pharmaceutically acceptable salts and/or derived forms.

Further aspects of the invention are mentioned in the claims.

The following Examples illustrate the preparation of the nicotinamide derivatives of the formula (I) :

Example 1



The amine hydrochloride from preparation 15a was dissolved in dichloromethane, the solution washed with 1N sodium hydroxide solution, then dried (MgSO_4) and evaporated under reduced pressure.

1-(3-Dimethylaminopropyl)-3-ethylcarbodiimide hydrochloride (200mg, 1.05mmol) was added to a solution of the freshly prepared amine (200mg, 0.57mmol), 1-hydroxybenzotriazole hydrate (93mg, 0.69mmol), the appropriate acid (0.52mmol) and N-ethyl-diisopropylamine (480 μl , 2.28mmol) in N,N-dimethylformamide (3ml), and the reaction stirred at room temperature for 18 hours. The mixture was partitioned between ethyl acetate and 2N hydrochloric acid and the layers separated. The organic phase was washed with additional 2N hydrochloric acid, sodium bicarbonate solution, water and brine, then dried (MgSO_4) and concentrated under reduced pressure. The crude products were purified by column chromatography on silica gel using an elution gradient of ethyl acetate:pentane (30:70 to 100:0) or using acetonitrile:dichloromethane (1:99 to 50:50). The products were then azeotroped with dichloromethane:diisopropyl ether and triturated with diisopropyl ether to afford the title compounds as white solids (yield = 64%).

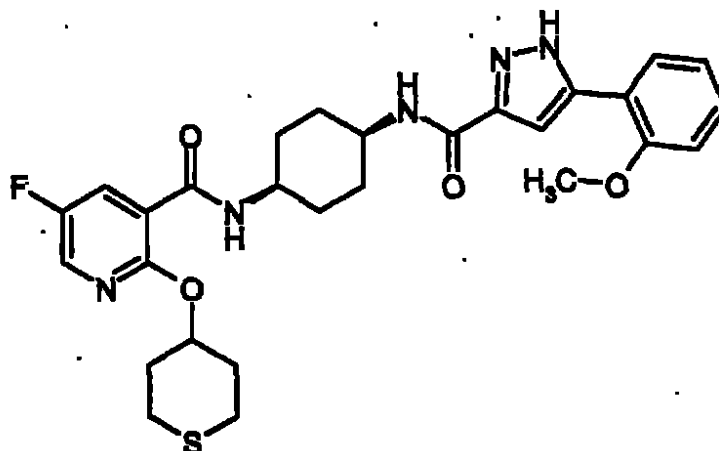
^1H NMR (CDCl_3 , 400MHz) δ : 1.60-2.04 (m, 10H), 2.44 (m, 2H), 2.76 (m, 4H), 3.96 (s, 3H), 4.10-4.24 (m, 2H), 5.30 (m, 1H), 6.52 (s, 1H), 6.60 (d, 1H), 8.04 (m, 4H), 8.26 (m, 1H)

LRMS: m/z ES^+ 526 $[\text{MNa}]^+$

Microanalysis found; C, 59.45; H, 6.14; N, 8.05, $\text{C}_{25}\text{H}_{20}\text{FN}_3\text{O}_5\text{S}$; requires C, 59.63; H, 6.00; N, 8.34%.

Example 2

Syn-5-Fluoro-N-(4-((5-(2-methoxy-phenyl)-1H-pyrazole-3-carbonyl-amino)-cyclohexyl)-2-(tetrahydro-thiopyran-4-yloxy)-nicotinamide



The amine hydrochloride from preparation 15a (325mg, 0.83mmol) was dissolved in dichloromethane, the solution washed with 1N sodium hydroxide solution, then dried (MgSO_4) and evaporated under reduced pressure.

1-(3-Dimethylaminopropyl)-3-ethylcarbodiimide hydrochloride (176mg, 0.92mmol) was added to a solution of the freshly prepared amine, 1-hydroxybenzotriazole hydrate (124mg, 0.92mmol), 5-(2-methoxy-phenyl)-2H-pyrazole-3-carboxylic acid (200mg, 0.92mmol) and N-methylmorpholine (101 μl , 0.92mmol) in dichloromethane (5ml), and the reaction stirred at room temperature for 18 hours. The mixture was partitioned between ethyl acetate (20ml) and 2N hydrochloric acid (20ml) and the layers separated. The aqueous phase was extracted with further ethyl acetate (20ml), the combined organic extracts washed with sodium bicarbonate solution (20ml), brine (20ml), then dried (MgSO_4) and evaporated under reduced pressure. The crude product was purified by column chromatography on silica gel using ethyl acetate:pentane(50:50) as eluant to afford the title compound as white crystals, 273mg.

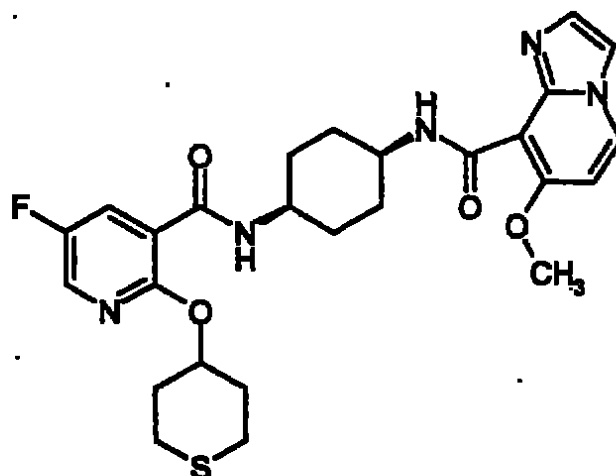
^1H NMR (CDCl_3 , 400MHz) δ : 1.75-1.92 (m, 4H), 1.93-2.13 (m, 6H), 2.46 (m, 2H), 2.84 (m, 4H), 4.04 (s, 3H), 4.23 (brs, 2H), 5.30 (m, 1H), 7.08 (m, 2H), 7.21 (s, 1H), 7.35 (m, 2H), 7.71 (d, 1H), 8.03 (s, 1H), 8.10 (d, 1H), 8.26 (d, 1H).

LRMS : m/z ES^+ 576 $[\text{MNa}]^+$

Example 3

Syn-7-Methoxy-imidazo[1,2-a]pyridine-8-carboxylic acid (4-((5-fluoro-2-

(tetrahydro-thiopyran-4-yloxy)-pyridine-3-carbonyl-(amino)-cyclohexyl)-
-amide



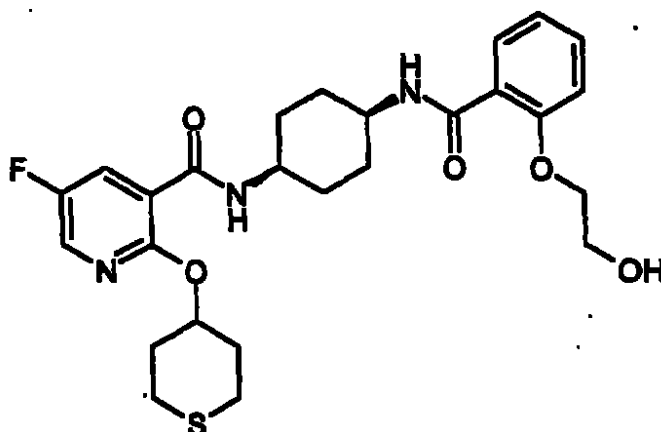
A mixture of the amine hydrochloride from preparation 15a (270mg, 0.70mmol), the acid from preparation 25 (125mg, 0.65mmol), O-(1H-benzotriazol-1-yl)-N,N,N'-tetramethyluronium hexafluorophosphate (152mg, 0.65mmol) and triethylamine (388 μ l, 2.88mmol) in N,N-dimethylformamide (5ml) was stirred at room temperature for 24 hours. The solution was concentrated under reduced pressure and the residue diluted with 10% citric acid and extracted with ethyl acetate. The combined organic extracts were washed with sodium bicarbonate solution and brine, then dried (MgSO₄) and evaporated under reduced pressure. The crude product was purified by column chromatography on silica gel using an elution gradient of dichloromethane:methanol:0.88 ammonia (95:5:0.5 to 90:10:1) to afford the title compound, 70mg.

¹HNMR (CD₃OD, 400MHz) δ : 1.82-2.00 (m, 10H), 2.35-2.42 (m, 2H), 2.72 (m, 4H), 4.09 (m, 4H), 4.17 (m, 1H), 5.31 (m, 1H), 7.20 (d, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.84 (s, 1H), 8.05 (m, 1H), 8.15 (d, 1H), 8.60 (d, 1H).

LRMS: m/z ES⁺ 528 [MH]⁺

Example 4

Syn-5-Fluoro-N-[4-[2-(2-hydroxy-ethoxy)-benzoylamino]-cyclohexyl]-2-
(tetrahydro-thiopyran-4-yloxy)-nicotinamide



A mixture of the compound from preparation 80 (230mg, 0.38mmol), acetic acid (4ml), water (1ml) and tetrahydrofuran (2ml) were stirred at 80°C for 18 hours. The cooled reaction was partitioned between ether and saturated sodium bicarbonate solution, and the layers separated. The organic phase was washed with water, 2N hydrochloric acid, then dried (MgSO₄) and evaporated under reduced pressure. The residue was purified by column chromatography on silica gel using an elution gradient of ethyl acetate:pentane (50:50 to 100:0). The product was triturated with isopropyl ether to afford the title compound as a white solid, 161mg.

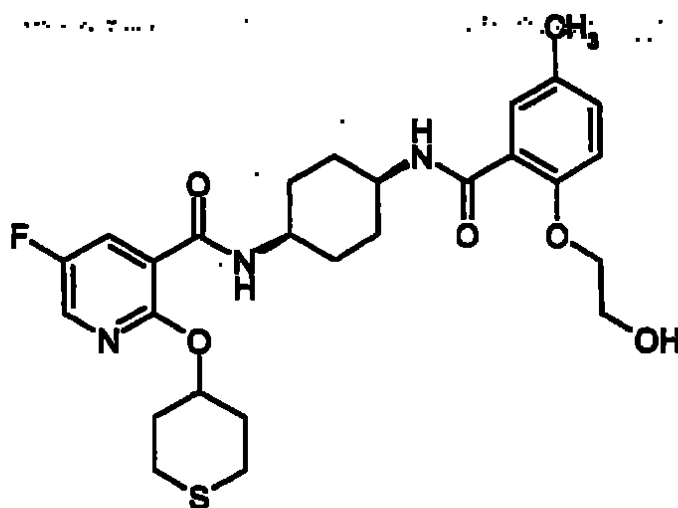
¹HNMR (CD₃OD, 400MHz) δ: 1.83-2.07 (m, 10H), 2.38 (m, 2H), 2.63-2.81 (m, 4H), 3.91 (t, 2H), 4.11 (m, 2H), 4.25 (t, 2H), 5.27 (m, 1H), 7.06 (m, 1H), 7.12 (m, 1H), 7.48 (m, 1H), 7.83 (m, 1H), 8.02 (m, 1H) 8.15 (m, 1H)

LRMS: m/z APCI⁺ 518 [MH]⁺

Microanalysis found; C, 60.30; H, 6.22; N, 8.09, C₂₂H₂₂FN₃O₅S requires C, 60.33; H, 6.23, N, 8.12%.

Example 5

Syn-5-Fluoro-N-(5-[2-(2-hydroxy-ethoxy)-4-methyl-benzoylamino]-cyclohexyl)-2-(tetrahydro-thiopyran-4-yloxy)-nicotinamide



A mixture of the compound from preparation 86 (1.19g, mmol) in water (5ml), acetic acid (20ml) and tetrahydrofuran (10ml) was heated at 60°C for 24 hours. The reaction mixture was evaporated under reduced pressure and the residue dissolved in ethyl acetate and washed with water, saturated sodium bicarbonate solution and brine, then dried (MgSO₄) and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by column chromatography on silica gel using ethyl acetate and the product crystallised from isopropyl acetate to afford the title compound, 683mg.

¹HNMR (CDCl₃, 400MHz) δ: 1.60-2.04 (m, 10H), 2.34 (s, 3H), 2.42 (m, 2H), 2.78 (m, 4H), 4.04 (m, 2H), 4.10-4.30 (m, 4H), 5.26 (m, 1H), 6.86 (m, 1H), 7.22 (m, 1H), 7.98 (m, 1H), 8.04 (m, 1H), 8.10 (m, 1H), 8.16 (m, 1H), 8.28 (m, 1H)

LRMS: m/z APCI⁺ 532 [MH]⁺

Further method:

A mixture of the compound from preparation 86 (21.2g, 34.5mmol) in water (75ml), acetic acid (300ml) and tetrahydrofuran (150ml) was heated at 70°C for 24 hours. The reaction mixture was evaporated under reduced pressure and the residue dissolved in ethyl acetate and washed with water, saturated sodium bicarbonate solution and brine, then dried (MgSO₄) and concentrated under reduced pressure. The residue was dissolved in methanol (200ml), tosic acid (1g) added and the mixture stirred at room temperature for 1.5 hours. The solution was poured into ethyl acetate and washed with saturated sodium bicarbonate solution, and brine, then dried (MgSO₄) and evaporated under reduced pressure. The resulting solid was

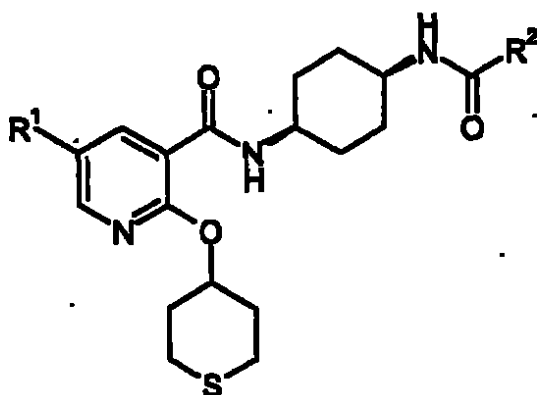
recrystallised from isopropyl acetate to afford the title compound as a white solid, 14.12g.

^1H NMR (CD_3OD , 400MHz) δ : 1.89 (m, 8H), 2.01 (m, 2H), 2.32 (s, 3H), 2.38 (m, 2H), 2.74 (m, 4H), 3.84 (t, 2H), 4.10 (m, 2H), 4.24 (t, 2H), 5.28 (m, 1H), 7.03 (d, 1H), 7.29 (dd, 1H), 7.77 (d, 1H), 8.02 (dd, 1H), 8.14 (d, 1H)

LRMS: m/z APCI $^+$ 532 $[\text{MH}]^+$

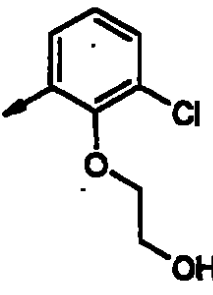
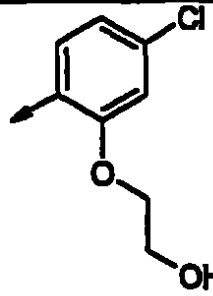
Microanalysis found: C, 60.18; H, 6.42; N, 7.75. $\text{C}_{27}\text{H}_{34}\text{FN}_3\text{O}_5\text{S}; 0.4\text{H}_2\text{O}$ requires C, 60.18; H, 6.51; N, 7.80%.

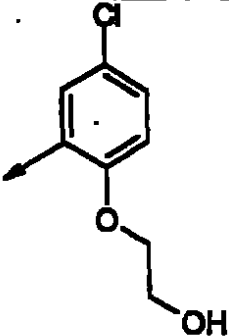
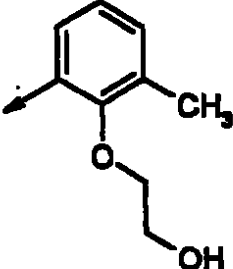
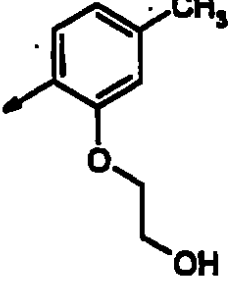
Examples 6 to 12

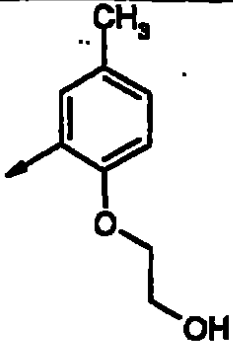
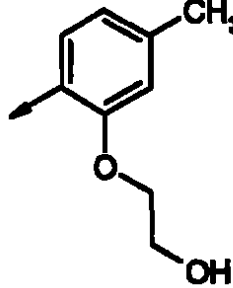


1-(3-Dimethylaminopropyl)-3-ethylcarbodiimide hydrochloride (1.5-2eq) was added to a solution of the appropriate amine (preparation 15a and 18) (1-1.5eq), 1-hydroxybenzotriazole hydrate (1.25 eq), the appropriate acids from preparation 58 to 63 (1eq) and N-ethyl-diisopropylamine (3eq) in N,N-dimethylformamide (3-4mlmmol $^{-1}$), and the reaction stirred at room temperature for 18 hours. The mixture was partitioned between ethyl acetate and 10% citric acid solution, and the layers separated. The organic phase was washed with water, sodium carbonate solution, dried (MgSO_4) and evaporated under reduced pressure. The residue was dissolved in tetrahydrofuran (2.5mlmmol $^{-1}$), and acetic acid (5mlmmol $^{-1}$) and water (1.25mlmmol $^{-1}$) added, and the solution stirred at 70°C for 18 hours. The mixture was partitioned between ethyl acetate and water, the layers separated, and the organic phase washed with sodium bicarbonate solution, water and brine, then dried (MgSO_4) and evaporated under reduced pressure. The crude products were purified by column chromatography on silica gel using either acetonitrile:dichloromethane

(20:80 to 100:0) or ethyl acetate:pentane (30:70 to 100:0) elution gradients, then triturated from isopropyl ether to afford the title compounds as white solids.

Ex No	R ¹	R ²	Yield (%)	Data
6	F		51	¹ HNMR (CDCl ₃ , 400MHz) δ: 1.62-2.04 (m, 10H), 2.44 (m, 2H), 2.80 (m, 4H), 2.80-3.20 (brs, 1H), 4.00 (m, 2H), 4.10-4.25 (m, 4H), 5.30 (m, 1H), 7.16 (m, 1H), 7.50 (m, 1H), 7.80 (m, 1H), 7.92 (m, 1H), 8.02 (m, 1H), 8.12 (m, 1H), 8.22 (m, 1H) LRMS: m/z ES ⁺ 574 [MNa] ⁺ Microanalysis found; C, 56.54; H, 5.67; N, 7.54, C ₂₈ H ₃₁ ClFN ₃ O ₅ S; requires C, 56.57; H, 5.66; N, 7.61 %.
7	F		56	¹ HNMR (CDCl ₃ , 400MHz) δ: 1.68-1.96 (m, 10H), 2.40 (m, 2H), 2.78 (m, 4H), 2.80-3.15 (brs, 1H), 4.04 (m, 2H), 4.12 (m, 2H), 4.22 (m, 2H), 5.24 (m, 1H), 6.92 (m, 1H), 7.00 (m, 1H), 8.00-8.22 (m, 5H) LRMS: m/z ES ⁺ 574 [MNa] ⁺ Microanalysis found; C, 56.24; H, 5.63; N, 7.60, C ₂₈ H ₃₁ ClFN ₃ O ₅ S; requires C, 56.57; H, 5.66; N, 7.61 %.

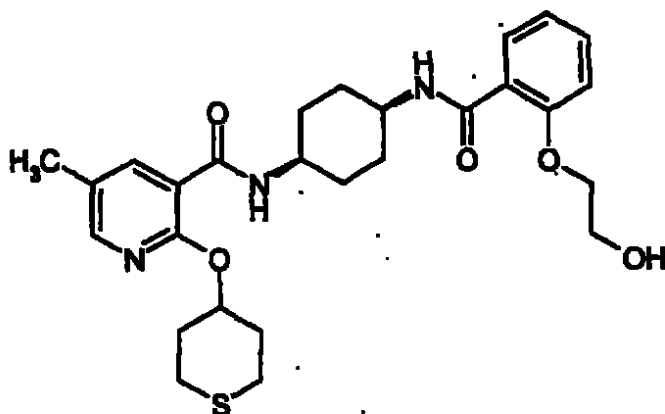
8	F		64	¹HNMR (CDCl₃, 400MHz) δ: 1.68-1.96 (m, 10H), 2.40 (m, 2H), 2.78 (m, 4H), 2.80-3.15 (brs, 1H), 4.04 (m, 2H), 4.12 (m, 2H), 4.22 (m, 2H), 5.24 (m, 1H), 6.92 (m, 1H), 7.00 (m, 1H), 8.00-8.22 (m, 5H) LRMS: m/z ES⁺ 574 [MNa]⁺ Microanalysis found; C, 56.24; H, 5.63; N, 7.60, C₂₈H₃₁ClFN₃O₅S; requires C, 56.57; H, 5.66; N, 7.61 %.
9	F		43	¹HNMR (CDCl₃, 400MHz) δ: 1.60-2.06 (m, 10H), 2.34, (s, 3H), 2.44 (m, 2H), 2.78 (m, 4H), 3.92-4.02 (m, 4H), 4.14-4.30 (m, 2H), 5.30 (m, 1H), 7.14 (t, 1H), 7.32 (d, 1H), 7.70 (d, 1H), 7.84 (m, 1H), 8.04 (d, 1H), 8.14 (d, 1H), 8.25 (m, 1H) LRMS: m/z ES⁺ 554 [MNa]⁺ Microanalysis found; C, 60.09; H, 6.52; N, 7.77, C₂₇H₃₄FN₃O₅S; 0.45H₂O requires C, 60.08; H, 6.52; N, 7.78 %.
10	F		68	¹HNMR (CDCl₃, 400MHz) δ: 1.68-2.10 (m, 10H), 2.38 (s, 3H), 2.44 (m, 2H), 2.78 (m, 4H), 4.04 (m, 2H), 4.10-4.30 (m, 4H), 5.28 (m, 1H), 6.76 (m, 1H), 6.92 (m, 1H), 8.00-8.18 (m, 4H), 8.28 (m, 1H) LRMS: m/z ES⁺ 554 [MNa]⁺ Microanalysis found; C, 60.53; H, 6.47; N, 7.84, C₂₇H₃₄FN₃O₅S; 0.2H₂O requires C, 60.59; H, 6.48;

				N, 7.85 %.
11 ^A	H		40	¹ HNMR (CD ₃ OD, 400MHz) δ: 1.80-2.06 (m, 10H), 2.31 (s, 3H), 2.38 (m, 2H), 2.65-2.81 (m, 4H), 3.92 (t, 2H), 4.11 (m, 2H), 4.22 (t, 2H), 5.37 (m, 1H), 7.05 (m, 2H), 7.29 (d, 1H), 7.77 (s, 1H), 8.25 (m, 2H). LRMS: m/z APCI ⁺ 514 [MH] ⁺ Microanalysis found; C, 62.96; H, 6.86; N, 8.05. C ₂₇ H ₃₅ N ₃ O ₅ S requires C, 63.14; H, 6.87; N, 8.18%.
12 ^A	H		54	¹ HNMR (CD ₃ OD, 400MHz) δ: 1.80-2.05 (m, 10H), 2.38 (m, 5H), 2.65-2.81 (m, 4H), 3.93 (t, 2H), 4.10 (m, 2H), 4.24 (t, 2H), 5.37 (m, 1H), 6.88 (d, 1H), 6.97 (s, 1H) 7.09 (m, 1H), 7.84 (d, 1H), 8.22 (m, 2H) LRMS: m/z APCI ⁺ 514 [MH] ⁺ Microanalysis found; C, 62.61; H, 6.90; N, 7.96. C ₂₇ H ₃₅ N ₃ O ₅ S; 0.25 H ₂ O requires C, 62.59; H, 6.91; N, 8.11%.

A=triethylamine was used instead of N-ethyl-diisopropylamine

Example 13

Syn-N-(4-[2-(2-Hydroxy-ethoxy)-benzoylamino]-cyclohexyl)-5-methyl-2-(tetrahydro-thiopyran-4-yloxy)-nicotinamide



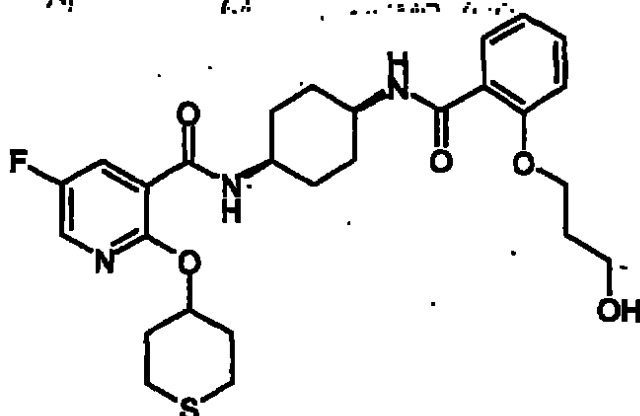
1-(3-Dimethylaminopropyl)-3-ethylcarbodiimide hydrochloride (112mg, 0.59mmol) was added to a mixture of the amine from preparation 17 (150mg, 0.39mmol), the acid from preparation 64 (105mg, 0.39mmol), 1-hydroxybenzotriazole hydrate (52mg, 0.39mmol) and N-ethyl-diisopropylamine (135 μ l, 0.78mmol) in N,N-dimethylformamide (2ml), and the reaction stirred at room temperature for 18 hours. The mixture was partitioned between dichloromethane (10ml) and 2N hydrochloric acid (20ml) and the layers separated. The organic layer was concentrated under reduced pressure and the residue taken up in a solution of tetrahydrofuran (2ml), water (1ml) and acetic acid (4ml), and the solution stirred at 85°C for 24 hours. The reaction was basified by the addition of solid potassium carbonate, the mixture diluted with water and ethyl acetate, and the layers separated. The organic phase was dried (MgSO₄) and evaporated under reduced pressure.

The crude product was purified by HPLC using a Phenomenex C₁₈ column, and an elution gradient of 0.1% aqueous trifluoroacetic acid:acetonitrile (95:5 to 0:100) to give the title compound.

HRMS: m/z APCI⁺ 514.2353 [MH]⁺ req 514.2370

Example 14

Syn-5-Fluoro-N-(4-[2-(3-hydroxy-propoxy)-benzoylamino]-cyclohexyl)-2-(tetrahydro-thiopyran-4-yloxy)-nicotinamide



Potassium carbonate (130mg, 0.94mmol), potassium iodide (8.3mg, 0.05mmol) and 1-tetrahydropyranyloxy-3-bromopropane (105 μ l, 0.62mmol) were added to a solution of the phenol from preparation 89 (226mg, 0.47mmol) in acetonitrile (6ml) and N,N-dimethylformamide (1ml) and the reaction stirred at 90°C for 4 hours. The mixture was partitioned between ethyl acetate and 10% citric acid, and the layers separated. The organic layer was washed with water, sodium bicarbonate solution and brine, then dried (MgSO₄) and evaporated under reduced pressure. The residue was dissolved in acetic acid:tetrahydrofuran:water (4ml:2ml:1ml), and the solution stirred at 70°C for 18 hours. The reaction was partitioned between ethyl acetate and water, the layers separated, and the organic phase washed with sodium bicarbonate solution, water and brine, then dried (MgSO₄) and evaporated under reduced pressure. The crude product was purified by column chromatography on silica gel using an elution gradient of ethyl acetate:pentane (40:60 to 100:0) and the product titrated with diisopropyl ether to afford the title compound as a white solid, 85mg.

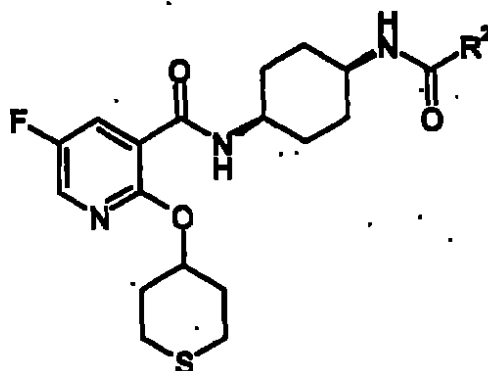
¹HNMR (CDCl₃, 400MHz) δ : 1.60-2.00 (m, 10H), 2.14 (m, 2H), 2.42 (m, 2H), 2.64-2.80 (m, 4H), 3.80 (t, 2H), 4.08 (m, 2H), 4.30 (t, 2H), 5.24 (m, 1H), 6.94-7.08 (m, 2H), 7.38 (t, 1H), 8.04 (m, 3H), 8.10 (m, 1H), 8.20 (m, 1H)

LRMS: m/z ES⁺ 554 [MNa]⁺

Microanalysis found; C, 60.85; H, 6.51; N, 7.76, C₂₇H₃₄FN₃O₆S; requires C, 61.00; H, 6.45; N, 7.90%.

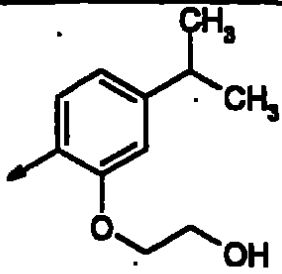
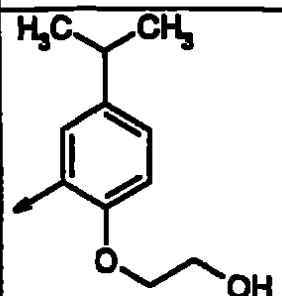
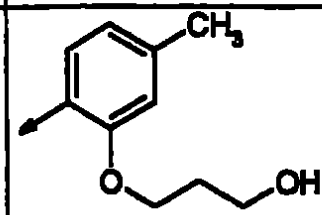
Examples 15 to 21

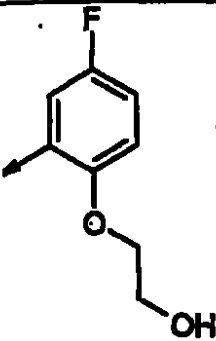
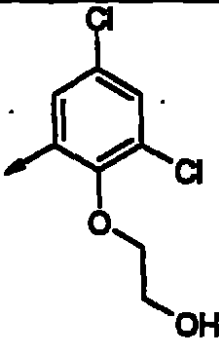
The following compounds of general formula:



were prepared as white solids from the appropriate phenols (examples 37-40 and 48) and 2-(2-bromoethoxy)tetrahydro-2-pyran or 1-tetrahydropyranyloxy-3-bromopropane following the procedure described in example 14.

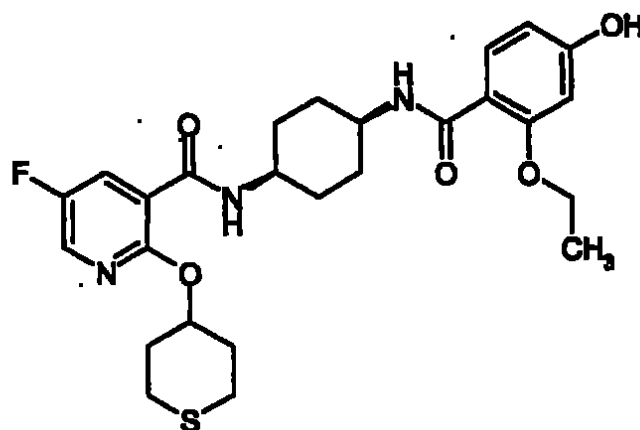
Ex No	R ²	Yield (%)	Data
15 ¹		47	¹ HNMR (CDCl ₃ , 400MHz) δ: 1.22 (m, 3H), 1.64-2.04 (m, 10H), 2.10 (m, 2H), 2.60 (q, 2H), 2.76 (m, 4H), 3.20-3.50 (brs, 1H), 4.00 (m, 2H), 4.10 (m, 2H), 4.22 (m, 2H), 5.22 (m, 1H), 6.94 (d, 1H), 7.22 (m, 1H), 7.96 (m, 1H), 8.00 (m, 1H), 8.06 (d, 1H), 8.16-2.26 (m, 2H) LRMS: m/z ES ⁺ 546 [MH] ⁺ Microanalysis found; C, 61.45; H, 6.73; N, 7.46, C ₂₈ H ₃₆ FN ₃ O ₅ S; requires C, 61.63; H, 6.65; N, 7.70%.
16 ²		50	¹ HNMR (CDCl ₃ , 400MHz) δ: 1.22 (m, 3H), 1.64-2.04 (m, 10H), 2.42 (m, 2H), 2.66 (q, 2H), 2.78 (m, 4H), 3.00-3.30 (brs, 1H), 4.04 (t, 2H), 4.14 (m, 2H), 4.26 (t, 2H), 5.24 (m, 1H), 6.76 (s, 1H), 6.90 (d, 1H), 8.00-8.12 (m, 3H), 8.14-8.26 (m, 2H) LRMS: m/z ES ⁺ 568 [MNa] ⁺

			Microanalysis found; C, 61.25; H, 6.69; N, 7.67, $C_{29}H_{29}FN_3O_5S$; 0.2H ₂ O requires C, 61.23; H, 6.68; N, 7.65%.
17 ^a		41	¹ HNMR (CDCl ₃ , 400MHz) δ: 1.24 (d, 6H), 1.64-2.00 (m, 10H), 2.42 (m, 2H), 2.76 (m, 4H), 2.88 (m, 1H), 3.20-3.60 (brs, 1H), 4.04 (m, 2H), 4.10 (m, 2H), 4.26 (m, 2H), 5.22 (m, 1H), 6.78 (s, 1H), 6.92 (d, 1H), 8.00-8.10 (m, 3H), 8.20 (m, 2H) LRMS: m/z ES ⁺ 582 [MNa] ⁺ Microanalysis found; C, 61.86; H, 6.88; N, 7.38, $C_{29}H_{29}FN_3O_5S$; 0.2H ₂ O requires C, 61.84; H, 6.87; N, 7.46%.
18 ^a		56	¹ HNMR (CDCl ₃ , 400MHz) δ: 1.24 (d, 6H), 1.64-2.00 (m, 10H), 2.42 (m, 2H), 2.76 (m, 4H), 2.90 (m, 1H), 3.20-3.40 (brs, 1H), 4.02 (m, 2H), 4.08 (m, 2H), 4.26 (m, 2H), 5.24 (m, 1H), 6.78 (s, 1H), 6.94 (d, 1H), 8.00-8.10 (m, 3H), 8.20 (m, 2H) LRMS: m/z ES ⁺ 582 [MNa] ⁺ Microanalysis found; C, 61.84; H, 6.85; N, 7.43, $C_{29}H_{29}FN_3O_5S$; 0.2H ₂ O requires C, 61.84; H, 6.87; N, 7.46%.
19		30	¹ HNMR (CDCl ₃ , 400MHz) δ: 1.64-2.04 (m, 10H), 2.12 (m, 2H), 2.36-2.50 (m, 5H), 2.78 (m, 4H), 3.86 (t, 2H), 4.08-4.22 (m, 2H), 4.30 (t, 2H), 5.26 (m, 1H), 6.80 (s, 1H), 6.88 (d, 1H), 7.94 (m, 1H), 8.06 (m, 3H), 8.26 (m, 1H) LRMS: m/z ES ⁺ 568 [MNa] ⁺ Microanalysis found; C, 61.16; H, 6.57;

			N, 7.58, $C_{28}H_{38}FN_3O_5S \cdot 0.2H_2O$ requires C, 61.23; H, 6.68; N, 7.65%.
20		54	1H NMR (DMSO- d_6 400MHz) δ : 1.70 (m, 8H), 1.86 (m, 2H), 2.25 (m, 2H), 2.62 (m, 2H), 2.72 (m, 2H), 3.74 (q, 2H), 3.92 (m, 2H), 4.15 (t, 2H), 4.98 (t, 1H), 5.14 (m, 1H), 7.20 (m, 1H), 7.32 (m, 1H), 7.58 (dd, 1H), 7.96 (dd, 1H), 8.05 (d, 1H), 8.27 (d, 1H), 8.40 (d, 1H). LRMS : m/z ES^+ 558 [MNa $^+$] Microanalysis found: C, 58.20; H, 5.87; N, 7.75. $C_{28}H_{31}F_2N_3O_5S$ requires C, 58.30; H, 5.83; N, 7.85%.
21		49	1H NMR (DMSO- d_6 400MHz) δ : 1.70 (m, 8H), 1.85 (m, 2H), 2.27 (m, 2H), 2.64 (m, 2H), 2.75 (m, 2H), 3.65 (q, 2H), 3.85 (m, 1H), 3.95 (m, 1H), 4.02 (t, 2H), 4.95 (t, 1H), 5.16 (m, 1H), 7.46 (s, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.96 (m, 1H), 8.07 (d, 1H), 8.26 (d, 1H), 8.40 (d, 1H). LRMS : m/z ES^+ 608 [MNa $^+$] Microanalysis found: C, 53.26; H, 5.23; N, 7.03. $C_{28}H_{30}Cl_2FN_3O_5S$ requires C, 53.25; H, 5.16; N, 7.16%.

Example 22

Syn-N-[4-(2-Ethoxy-4-hydroxy-benzoylamino)-cyclohexyl]-5-fluoro-2-(tetrahydro-thiopyran-4-yloxy)-nicotinamide



Palladium black (180mg) was added to a solution of the compound from preparation 83 (172mg, 0.28mmol) in formic acid (20ml, 4.4% in methanol) and N,N-dimethylformamide (2ml), and the reaction stirred under nitrogen for 18 hours. TLC analysis showed starting material remaining, so formic acid (0.72ml) and additional palladium black (90mg) were added and the mixture stirred for a further 48 hours. The reaction was filtered, the filtrate evaporated under reduced pressure and the residue partitioned between sodium bicarbonate and ethyl acetate. The organic phase was washed with water and brine, then dried (MgSO_4) and concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by column chromatography on silica gel using an elution gradient of ethyl acetate:pentane (40:60 to 100:0) to afford the title compound as a white solid, 45mg.

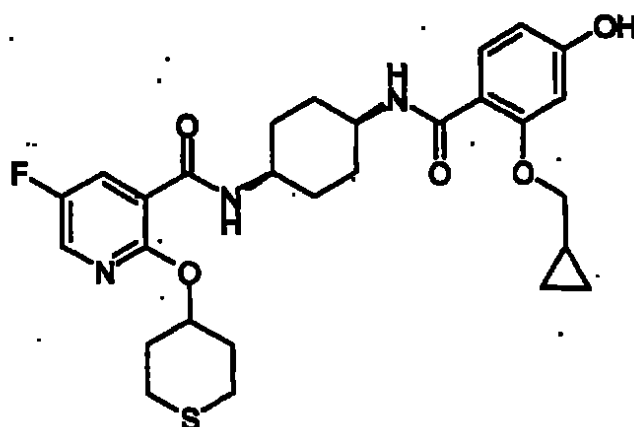
^1H NMR (CDCl_3 , 400MHz) δ : 1.50 (t, 3H), 1.60-2.06 (m, 10H), 2.42 (m, 2H), 2.74 (m, 4H), 4.04-4.24 (m, 4H), 5.24 (m, 1H), 6.54 (s, 1H), 6.62 (m, 1H), 8.06 (m, 3H), 8.24 (m, 2H), 9.08-9.36 (m, 1H)

LRMS: m/z ES^+ 540 $[\text{MNa}]^+$

Microanalysis found; C, 58.56; H, 6.29; N, 7.81, $\text{C}_{28}\text{H}_{32}\text{FN}_3\text{O}_5\text{S}$; 0.85 H_2O requires C, 58.60; H, 6.37; N, 7.88%.

Example 23

Syn-N-[4-(2-Cyclopropylmethoxy-4-hydroxy-benzoylamino)-cyclohexyl]-5-fluoro-2-(tetrahydro-thiopyran-4-yloxy)-nicotinamide



The title compound was obtained as a white solid in 59% yield from the compound from preparation 84, following the procedure described in example 22.

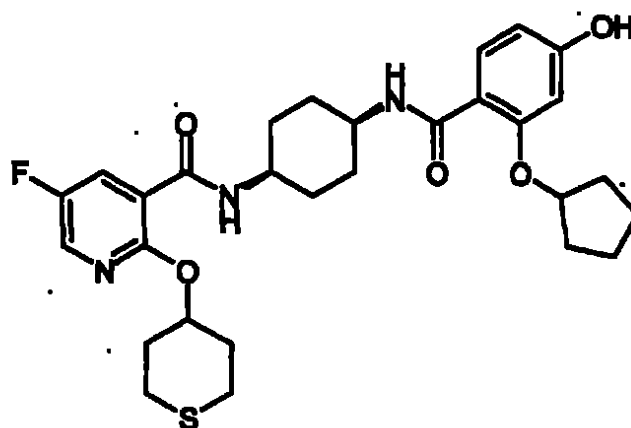
^1H NMR (CDCl_3 , 400MHz) δ : 0.40 (m, 2H), 0.64 (m, 2H), 1.24-1.38 (m, 1H), 1.62-2.04 (m, 10H), 2.42 (m, 2H), 2.76 (m, 4H), 3.92 (d, 2H), 4.04-4.22 (m, 2H), 5.24 (m, 1H), 6.44 (s, 1H), 6.58 (d, 1H), 8.06 (m, 3H), 8.26 (m, 1H), 8.40 (d, 1H)

LRMS: m/z ES^+ 586 $[\text{MNa}]^+$

Microanalysis found; C, 60.87; H, 6.37; N, 7.64, $\text{C}_{28}\text{H}_{34}\text{FN}_3\text{O}_6\text{S}$; $0.5\text{H}_2\text{O}$ requires C, 60.85; H, 6.38; N, 7.60%.

Example 24

Syn-N-[4-(2-Cyclopentoxy-4-hydroxy-benzoylamino)-cyclohexyl]-5-fluoro-2-(tetrahydro-thiooxyran-4-yloxy)-nicotinamide



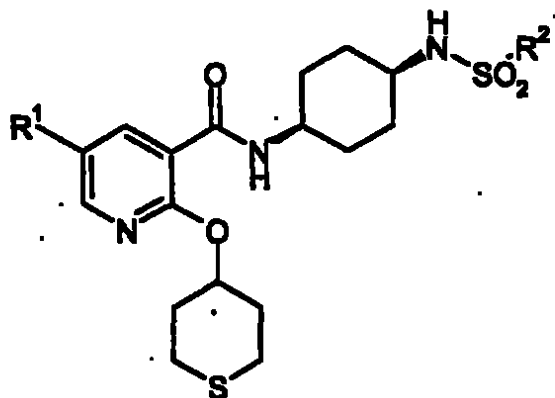
The title compound was obtained as a white solid in 60% yield from the compound from preparation 85, following the procedure described in example 22.

^1H NMR (CD_3OD , 400MHz) δ : 1.64-2.12 (m, 18H), 2.20 (m, 2H), 2.68-2.82 (m, 4H), 4.00-4.14 (m, 2H), 5.02 (m, 1H), 5.30 (m, 1H), 6.46 (m, 1H), 6.52 (m, 1H), 7.84 (m, 1H), 8.04 (m, 1H), 8.16 (m, 1H), 8.22 (m, 1H)

LRMS: m/z ES^+ 580 $[\text{MNa}]^+$

Microanalysis found; C, 62.12; H, 6.50; N, 7.43, $\text{C}_{28}\text{H}_{32}\text{FN}_5\text{O}_5\text{S}$ requires C, 62.46; H, 6.51; N, 7.53%.

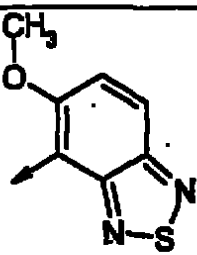
Examples 25 and 26



A mixture of the appropriate amine hydrochloride from preparations 15a and 18 (1eq), the appropriate sulphonyl chlorides (1.3eq) and triethylamine (3eq) in dichloromethane (25mmol^{-1}) was stirred at room temperature for 18 hours. The solution was washed with 10% citric acid solution then evaporated under reduced pressure. The product was crystallised from isopropyl acetate, to afford the title compounds as solids.

Ex no	R ¹	R ²	Yield (%)	Data
25	F		95	^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, 400MHz) δ : 1.51 (m, 6H), 1.66 (m, 2H), 1.90 (m, 2H), 2.27 (m, 2H), 2.69 (m, 2H), 2.76 (m, 2H), 3.22 (m, 1H), 3.77 (m, 1H), 4.14 (s, 3H), 5.16 (m, 1H), 7.49 (d, 1H), 7.90 (d, 1H), 7.98 (dd, 1H), 8.03 (d, 1H).

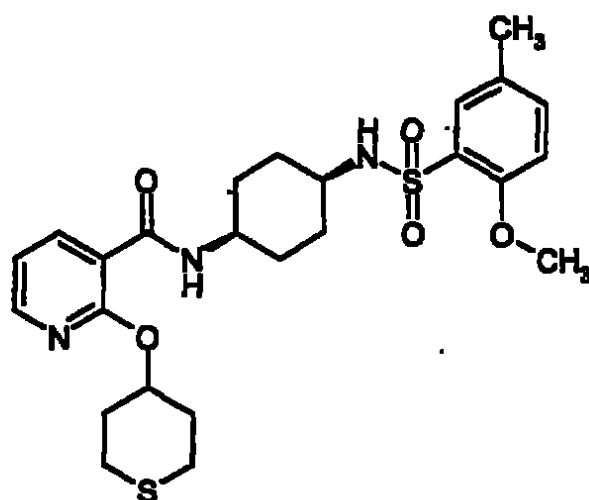
34

				8.28 (d, 1H), 8.35 (d, 1H). LRMS : m/z (APCI ⁺) 804 [MNa] ⁺ Microanalysis found: C, 48.89; H, 5.31; N, 11.49. C ₂₄ H ₂₃ FN ₅ O ₅ S ₃ ·0.4H ₂ O requires C, 48.95; H, 4.93; N, 11.89%.
26 ^B	H		57	¹ HNMR (DMSO-d ₆ , 400MHz) δ: 1.52 (m, 6H), 1.67 (m, 2H), 1.90 (m, 2H), 2.32 (m, 2H), 2.70-2.82 (m, 4H), 3.23 (m, 1H), 3.76 (m, 1H), 4.13 (s, 3H), 5.25 (m, 1H), 7.10 (dd, 1H), 7.49 (d, 1H), 7.90 (d, 1H), 7.93 (d, 1H), 8.11 (d, 1H), 8.25 (m, 1H), 8.35 (d, 1H). LRMS : m/z (APCI ⁺) 586 [MNa] ⁺ Microanalysis found: C, 50.60; H, 5.11; N, 12.23. C ₂₄ H ₂₃ N ₅ O ₅ S ₃ ·0.1H ₂ O requires C, 50.87; H, 5.20; N, 12.38%.

B= compound additionally purified by column chromatography on silica gel using dichloromethane:methanol (99:1).

Example 27

Syn-N-[4-(2-methoxy-5-methyl-benzenesulfonylamino)-cyclohexyl]-2-(tetrahydro-thiopyran-4-yloxy)-nicotinamide



The amine hydrochloride from preparation 18 (500mg, 1.34mmol) was dissolved in dichloromethane, the solution washed with 1N sodium hydroxide solution, then dried (MgSO_4) and evaporated under reduced pressure.

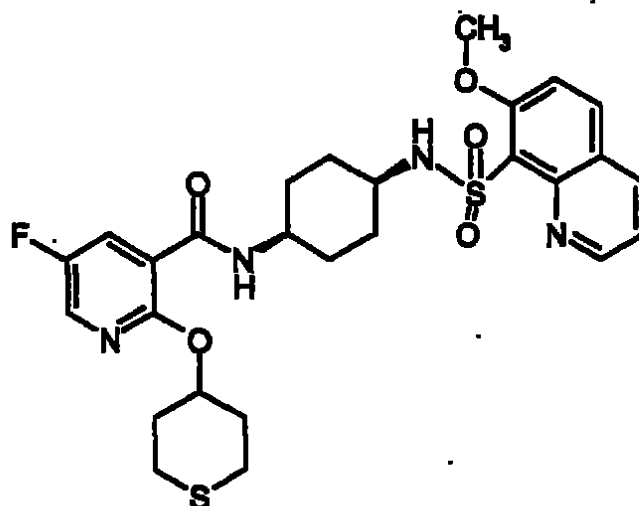
1-(3-Dimethylaminopropyl)-3-ethylcarbodiimide hydrochloride (385mg, 2.01mmol) was added to a solution of this amine, 1-hydroxybenzotriazole hydrate (181mg, 1.34mmol), 6-methoxy-m-toluenesulphonylchloride (267mg, 1.21mmol) and N-ethyl-diisopropylamine (934 μl , 5.36mmol) in N,N-dimethylformamide (5ml), and the reaction stirred at room temperature for 18 hours. The mixture was evaporated under reduced pressure and the residue purified by column chromatography on silica gel using ethyl acetate:pentane (50:50) to afford the title compound as a white solid, 317mg.

^1H NMR (CDCl_3 , 400MHz) δ : 1.53-1.72 (m, 6H), 1.74-1.87 (m, 2H), 1.90-2.02 (m, 2H), 2.33 (s, 3H), 2.38-2.49 (m, 2H), 2.72-2.86 (m, 4H), 3.23 (brs, 1H), 3.89-4.04 (m, 4H), 5.10 (d, 1H), 5.36 (m, 1H), 6.91 (d, 1H), 7.01 (m, 1H), 7.31 (d, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.93 (d, 1H), 8.18 (d, 1H), 8.47 (d, 1H)

LRMS : m/z ES^+ 542 $[\text{MNa}]^+$

Example 28

Syn-5-Fluoro-N-[4-(7-methoxy-quinoline-8-sulfonylamino)-cyclohexyl]-2-(tetrahydro-thiopyran-4-yloxy)-nicotinamide



Chlorosulphonic acid (0.21ml, 3.2mmol) was added dropwise to ice-cooled 7-methoxyquinoline (Syn. Comm. 2000; 30(2); 367) (100mg, 0.63mmol), and the solution then heated to 100°C for 1 hour. The cooled mixture was poured onto ice,

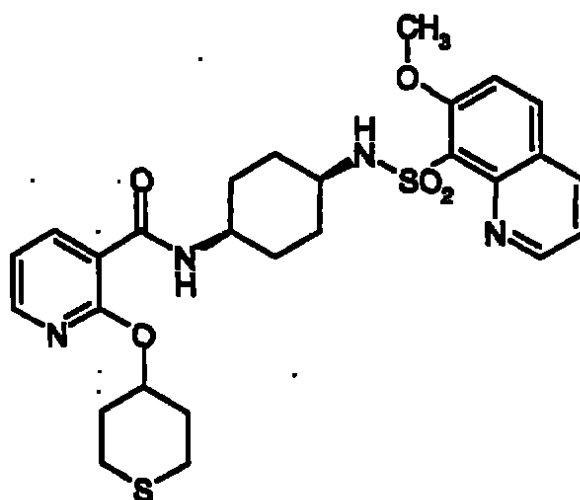
sodium bicarbonate slowly added, followed by acetonitrile (30ml) and the amine from preparation 15a (171mg, 0.44mmol). Triethylamine (0.2ml, 1.44mmol) was then added and the solution stirred at room temperature for 18 hours. The solution was evaporated under reduced pressure and the residue partitioned between dichloromethane and water. The organic layer was evaporated under reduced pressure and the residue purified by column chromatography on silica gel using dichloromethane:methanol (98:2) to give the title compound as a white solid, 154mg.

¹HNMR (DMSO-d₆, 400MHz) δ: 1.42 (m, 4H), 1.54 (m, 4H), 1.86 (m, 2H), 2.23 (m, 2H), 2.66 (m, 2H), 2.77 (m, 2H), 3.25 (m, 1H), 3.75 (m, 1H), 4.03 (s, 3H), 5.16 (m, 1H), 7.53 (dd, 1H), 7.60 (d, 1H), 7.70 (d, 1H), 7.89 (dd, 1H), 8.01 (d, 1H), 8.26 (m, 2H), 8.45 (d, 1H), 8.98 (dd, 1H).

LRMS : m/z (APCI) 573 [M-H]⁺

Example 29

Syn-N-[4-(7-methoxy-quinoline-8-sulfonylamino)-cyclohexyl]-2-(tetrahydro-thiopyran-4-yloxy)-nicotinamide



The title compound was obtained as white crystals from the amine from preparation 18 and 7-methoxyquinoline (Syn. Comm. 2000; 30(2); 367) following the procedure described in example 28.

¹HNMR (DMSO-d₆, 400MHz) δ: 1.40 (m, 4H), 1.52 (m, 4H), 1.68 (m, 2H), 2.24 (m, 2H), 2.67 (m, 2H), 2.76 (m, 2H), 3.25 (m, 1H), 3.74 (m, 1H), 4.02 (s, 3H), 5.24 (m,

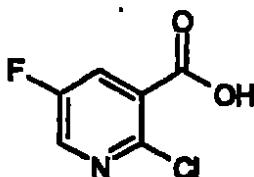
1H), 7.08 (dd, 1H), 7.52 (dd, 1H), 7.60 (d, 1H), 7.70 (d, 1H), 7.92 (dd, 1H), 8.03 (d, 1H), 8.25 (m, 2H), 8.45 (d, 1H), 8.99 (dd, 1H).

LRMS : m/z (APCI⁺) 579 [MNa]⁺

Microanalysis found: C, 56.88; H, 5.87; N, 9.80. C₂₇H₃₂N₄O₉S₂·0.6H₂O requires C, 57.14; H, 5.90; N, 9.87%.

Preparation 1

2-Chloro-5-fluoro nicotinic acid



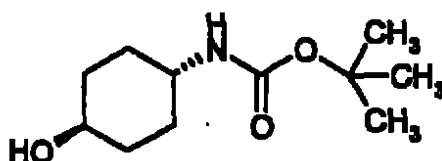
Ethyl-2-chloro-5-fluoro-nicotinoate (50.4 g, 0.247 mol) (see reference *J. Med. Chem.*, 1993, 36(18), 2876-88) was dissolved in tetrahydrofuran (350 ml) and a 2M aqueous solution of lithium hydroxide (247 ml, 0.495 mol) added. The reaction mixture was stirred at room temperature for 3 days. The pH of the solution was reduced to pH1 by addition of 6 N hydrochloric acid and then extracted with dichloromethane (3X). The combined extracts were dried (MgSO₄) and the solvent evaporated under reduced pressure to give a solid which was triturated with diethyl ether and then dried to give the title compound (40.56 g) as a white solid.

¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ 8.20 (s, 1H), 8.62 (s, 1H)

LRMS (ES⁺) : m/z [MH]⁺ 174.

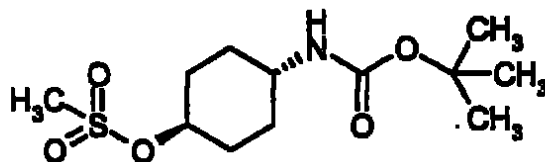
Preparation 2

Trans-N-tert-butyl (4-hydroxy-cyclohexyl)-carbamate



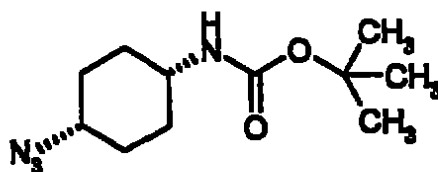
Trans-4-aminocyclohexanol (100g, 0.87mol) was added to acetonitrile (1L), with stirring followed by di-tert-butyl dicarbonate (208g, 0.96mol) in portions over 1 hour. The reaction was stirred at room temperature for 18 hours, the resulting precipitate filtered off, and washed with ethyl acetate:hexane (1:3, 250ml), then hexane (250ml) and dried to afford the title compound as a white solid, 166.9g.

m.p.-167-170°C

Preparation 3**Trans-Methanesulphonic acid 4-tert-butoxycarbonylamino-cyclohexyl ester**

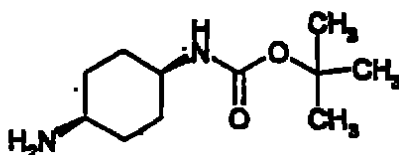
A solution of mesyl chloride (122.4g, 1.07mol) in dichloromethane (400ml) was added dropwise over 45 minutes to an ice-cooled solution of the alcohol from preparation 2 (200g, 0.93mol) and triethylamine (112.8g, 1.115mol) in dichloromethane (1L). The reaction was stirred for 15 minutes, then allowed to warm to room temperature over 1 hour. The mixture was washed with water (3x1.5L), then stirred with silica (100ml, Merck 60H). This mixture was filtered and the filtrate concentrated under reduced pressure to approx quarter volume. Hexane (500ml) was added, the mixture cooled to 0°C, the resulting solid filtered off, dried and recrystallised from ethyl acetate to give the title compound, 221.1g.

m.p.-146-148°C

Preparation 4**syn-(4-Azido-cyclohexyl)-carbamic acid tert-butyl ester**

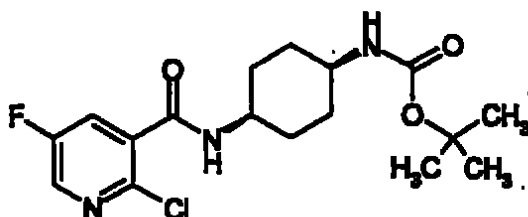
Sodium azide (25.5g, 0.39mol) was added to a solution of the mesylate from preparation 3 (100g, 0.34mol) in N,N-dimethylformamide (500ml) and the reaction slowly warmed to 80°C, and stirred for a further 24 hours at this temperature. Ice/water (1L) was added slowly to the cooled reaction, and the resulting precipitate was filtered off, washed with water and dried. The solid was dissolved in ethyl acetate (200ml), the solution washed with water, dried (MgSO₄) and evaporated under reduced pressure. The residual solid was recrystallised from hexane to afford the title compound as a white solid, 50.8g.

m.p.-79-81°C.

Preparation 5**Syn-tert-Butyl 4-aminocyclohexylcarbamate**

5% Palladium on charcoal (5 g) was mixed with toluene (10 ml) and was added to the azide from preparation 4 (170 g, 0.71 mol) in methanol (400 ml). The mixture was hydrogenated (80 atmospheres) at room temperature for 18 hours and then filtered. The solvent was evaporated *in-vacuo* and the residue was triturated with ethyl acetate (50 ml) and then with hexane (200 ml). The solid obtained was isolated by filtration, dissolved in ethyl acetate (600 ml) and filtered through Celite®. The filtrate was concentrated *in-vacuo* to give a slush that was diluted with hexane (300 ml). The solid obtained was isolated by filtration and was washed with ethyl acetate in hexane (20:80). The mother liquors were combined and evaporated *in-vacuo*, the residue was purified by chromatography on silica gel using ethyl acetate and then methanol as eluant. The material obtained was crystallised from ethyl acetate and hexane and combined with the first crop to give the title compound as a white solid (76 g).

Mp 88-90°C

Preparation 6**Syn-[4-[(2-Chloro-5-fluoropyridine-3-carbonyl)amino]cyclohexyl]carbamic acid tert-butyl ester**

Oxalyl chloride (8ml, 90mmol) was added over 10 minutes to an ice-cooled suspension of the acid from preparation 1 (10g, 57 mmol) and *N,N*-dimethylformamide (5 drops) in dichloromethane (200ml). The suspension was then stirred at room temperature for 3 hours, and concentrated under reduced pressure. The residue was azeotroped with dichloromethane to give the intermediate acid chloride as a white solid.

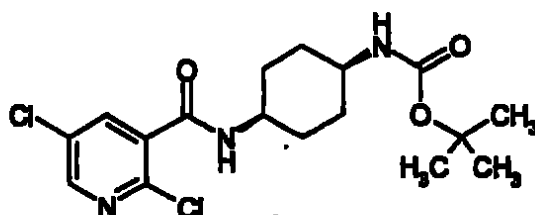
This was dissolved in dichloromethane (200ml), the solution cooled in a water bath, then N-diisopropylethylamine (20ml, 115mmol) and the amine from preparation 5 (13.4g, 62mmol) added. The reaction mixture was stirred for 18 hours, diluted with dichloromethane (100ml) and washed sequentially with 10% citric acid solution, saturated sodium bicarbonate solution (x2), water then brine. The organic solution was dried (MgSO₄) and evaporated under reduced pressure to afford the title compound as a yellow foam, 20.2g.

¹H NMR (400MHz, CDCl₃): δ 1.27 (s, 9H), 1.76 (m, 2H), 1.86 (m, 6H), 3.64 (m, 1H), 4.16 (m, 1H), 4.54 (m, 1H), 6.67 (s, 1H), 7.80 (m, 1H), 8.33 (d, 1H).

LRMS: m/z ES⁺ 394 [MNa]⁺

Preparation 7

Syn-[4-[(2,5-Dichloro-pyridine-3-carbonyl)-amino]-cyclohexyl]-carbamic acid tert-butyl ester

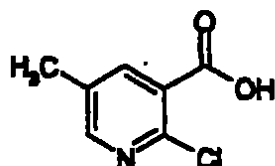


Carbonyl diimidazole (1.7g, 10.5mmol), was added to a solution of 2,5-dichloronicotinic acid (WO 95/30676, pg 19, method 1b) (2g, 10.55mmol) in N,N-dimethylformamide (20ml), and the solution stirred at room temperature for 1 hour. The amine from preparation 5 (2.46g, 11.5mmol) was added and the reaction stirred at room temperature for 3 days. The mixture was concentrated under reduced pressure and the residue partitioned between 10% citric acid solution and ether. The layers were separated, the organic washed with further 10% citric acid solution, water, saturated sodium bicarbonate solution and brine. The solution was dried (MgSO₄) and evaporated under reduced pressure to afford the title compound as a white foam, 3.61g.

¹H NMR (CDCl₃, 400MHz) δ: 1.43 (s, 9H), 1.44-1.92 (m, 8H), 3.63 (m, 1H), 4.17 (m, 1H), 4.54 (m, 1H), 6.55 (m, 1H), 8.14 (s, 1H), 8.42 (s, 1H)

LRMS : m/z ACP⁺ 388 [M-H]⁺

Preparation 8

2-Chloro-5-methylnicotinic acid

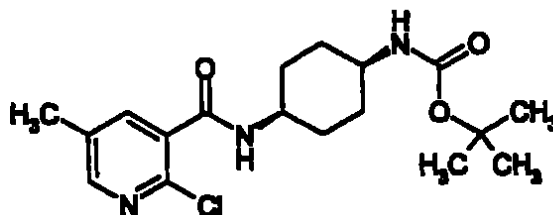
2,2,6,6-Tetramethylpiperidine (4.4ml, 26mmol) was added to a cooled (-78°C) solution of n-butyl lithium (9.4ml, 2.5M in hexane, 23.5mmol) in tetrahydrofuran (50ml), and the solution stirred for 30 minutes. 2-Chloro-5-methylpyridine (3g, 23.5mmol) was then added, and the reaction stirred at -78°C for 2.5 hours. The solution was poured onto solid carbon dioxide, and warmed to room temperature using a water bath. The solution was extracted with water, the aqueous acidified using 2N HCl, and extracted with ether. These organic extracts were washed with water and brine, then dried (MgSO₄) and evaporated under reduced pressure to afford the title compound as a yellow solid, 1.65g.

¹HNMR (CDCl₃, 400MHz) δ: 2.41 (s, 3H), 8.16 (s, 1H), 8.41 (s, 1H)

LRMS: m/z APCI⁺ 172 [MH]⁺

Preparation 9

Syn-[4-[(2-Chloro-5-methyl-pyridine-3-carbonyl)-amino]-cyclohexyl]-carbamic acid tert-butyl ester



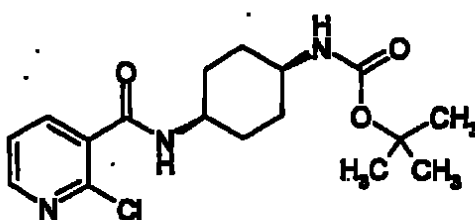
The title compound was obtained as a white foam in 82% yield from the nicotinic acid from preparation 8 and the amine from preparation 5, following the method of preparation 7.

¹HNMR (CDCl₃, 400MHz) δ: 1.45 (s, 9H), 1.68-1.88 (m, 8H), 2.38 (s, 3H), 3.62 (m, 1H), 4.08 (m, 1H), 4.52 (m, 1H), 6.55 (m, 1H), 7.97 (s, 1H), 8.27 (s, 1H)

LRMS: m/z APCI⁺ 312 [MH₂-Bu]⁺

Preparation 10

Syn-(4-[(2-Chloro-pyridine-3-carbonyl)-amino]-cyclohexyl)-carbamic acid tert-butyl ester



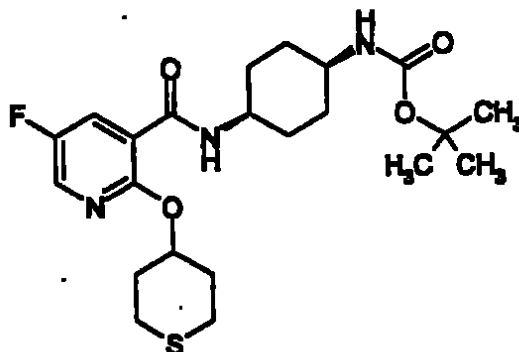
The title compound was obtained in 97% yield from 2-chloronicotinic acid and the amine from preparation 5, following the procedure described in preparation 6.

¹HNMR (CDCl₃, 400MHz) δ: 1.33-1.49 (brs, 9H), 1.52-1.94 (m, 8H), 3.63 (m, 1H), 4.17 (brs, 1H), 4.53 (brs, 1H), 6.57 (brs, 1H), 7.38 (m, 1H), 8.16 (m, 1H), 8.48 (d, 1H)

LRMS : m/z ES⁺ 376 [MNa]⁺

Preparation 11

Syn-(4-[(5-fluoro-2-(tetrahydrothiopyran-4-yloxy)-pyridine-3-carbonyl)-amino]-cyclohexyl)-carbamic acid tert-butyl ester



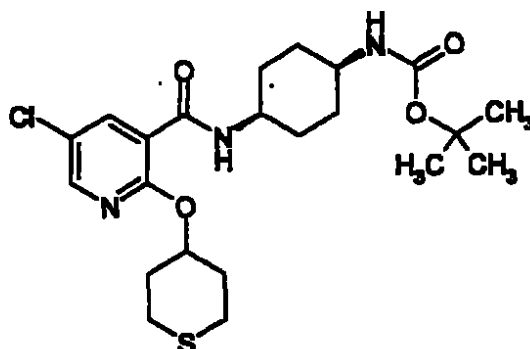
A mixture of the chloride from preparation 6 (3g, 8.1mmol), tetrahydrothiopyran-4-ol (WO 94/14793, pg 77) (2.4g, 20.3mmol) and cesium carbonate (6.5g, 20mmol) in acetonitrile (15ml) was stirred at 100°C for 24 hours. The cooled mixture was partitioned between water and ethyl acetate and the layers separated. The organic phase was washed with 10% citric acid solution, saturated sodium bicarbonate solution, water and brine, then dried (MgSO₄) and evaporated under reduced pressure to afford the title compound, 4.1g.

¹HNMR (CDCl₃, 400MHz) δ: 1.44-1.49 (s, 9H), 1.50-1.77 (m, 4H), 1.79-1.99 (m, 4H), 2.42 (m, 2H), 2.81 (m, 4H), 3.65 (m, 1H), 4.12 (m, 1H), 4.55 (m, 1H), 5.32 (m, 1H), 8.03 (m, 2H), 8.26 (m, 1H),

LRMS : m/z ACPI⁺ 476 [MNa]⁺

Preparation 12

Syn-(4-[5-Chloro-2-(tetrahydrothiopyran-4-yloxy)-pyridine-3-carbonyl]-amino)-cyclohexyl)-carbamic acid tert-butyl ester



A mixture of the chloride from preparation 7 (1g, 2.57mmol), tetrahydrothiopyran-4-ol (WO 94/14793, pg 77) (500mg, 4.23mmol) and cesium carbonate (1.4g, 4.23mmol) in acetonitrile (5ml) was stirred at reflux for 20 hours. The cooled mixture was partitioned between water (75ml) and ethyl acetate (75ml) and the layers separated. The organic phase was washed with water, 1N HCl, saturated sodium bicarbonate solution and brine, then dried (MgSO₄) and evaporated under reduced pressure. The product was purified by column chromatography on silica gel using an elution gradient of ethyl acetate:pentane (5:95 to 70:30) to afford the title compound as a white solid, 1.02g.

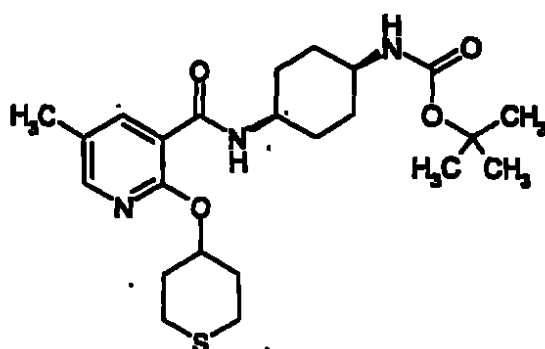
¹HNMR (CDCl₃, 400MHz) δ: 1.45 (s, 9H), 1.49-2.00 (m, 10H), 2.41 (m, 2H), 2.79 (m, 4H), 3.67 (m, 1H), 4.13 (m, 1H), 4.60 (m, 1H), 5.34 (m, 1H), 7.91 (m, 1H), 8.14 (d, 1H), 8.47 (d, 1H)

LRMS: m/z APCI⁺ 470 [MH]⁺

Preparation 13

Syn-(4-[5-Methyl-2-(tetrahydrothiopyran-4-yloxy)-pyridine-3-carbonyl]-amino)-cyclohexyl)-carbamic acid tert-butyl ester

39



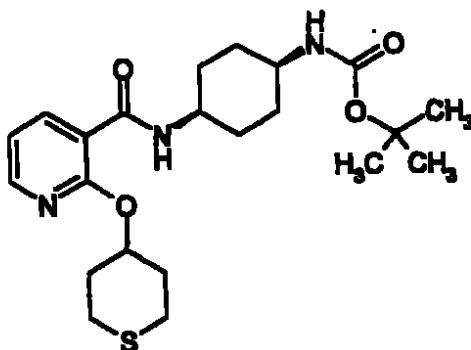
The title compound was obtained in 67% yield from the chloride from preparation 9 and tetrahydrothiopyran-4-ol (WO 94/14793, pg 77), following the procedure described in preparation 12.

^1H NMR (CDCl_3 , 400MHz) δ : 1.45 (s, 9H), 1.62-1.75 (m, 4H), 1.80-1.97 (m, 6H), 2.27 (s, 3H), 2.41 (m, 2H), 2.80 (m, 4H), 3.63 (m, 1H), 4.11 (m, 1H), 4.60 (m, 1H), 5.37 (m, 1H), 8.01 (s, 2H), 8.35 (m, 1H),

LRMS: m/z APCI $^+$ 450 $[\text{MH}]^+$

Preparation 14

Syn-(4-((2-(Tetrahydrothiopyran-4-yloxy)pyridine-3-carbonyl-amino)-cyclohexyl)-carbamate acid tert-butyl ester



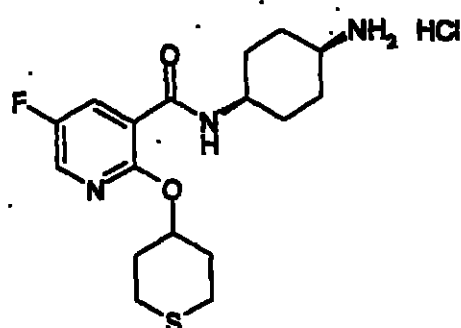
The title compound was obtained in 84% yield from the chloride from preparation 10 and tetrahydrothiopyran-4-ol (WO 94/14793, pg 77), following the procedure described in preparation 12.

^1H NMR (CDCl_3 , 400MHz) δ : 1.37-1.50 (s, 9H), 1.52-2.91 (m, 16H), 3.64 (m, 1H), 4.12 (m, 1H), 4.58 (brs, 1H), 5.41 (m, 1H), 7.04 (m, 1H), 7.98 (d, 1H), 8.22 (m, 1H), 8.53 (d, 1H)

LRMS : m/z ES $^+$ 436 $[\text{MH}]^+$, 458 $[\text{MNa}]^+$

Preparation 15a

Syn-N-(4-Amino-cyclohexyl)-5-fluoro-2-(tetrahydrothiopyran-4-yloxy)-nicotinamide hydrochloride



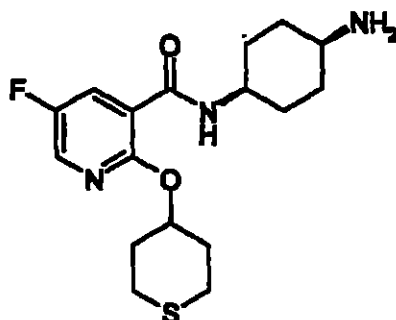
4N Hydrochloric acid in dioxan (50ml) was added to a solution of the protected amine from preparation 11 (4.1g, 9.0mmol) in dichloromethane (10ml), and the reaction stirred at room temperature for 3 hours. The mixture was evaporated under reduced pressure, the residue suspended in ether and the suspension sonicated. The mixture was filtered, the solid dried at 50°C *in vacuo* to give the title compound as an off-white solid, 2.8g.

^1H NMR (CD_3OD , 400MHz) δ : 1.64-2.02 (m, 10H), 2.42 (m, 2H), 2.78 (m, 4H), 3.30 (m, 1H), 4.10 (m, 1H), 5.30 (m, 1H), 8.04 (m, 1H), 8.18 (d, 1H)

LRMS: m/z ES^+ 354 $[\text{MH}]^+$

Preparation 15b

Syn-N-(4-Amino-cyclohexyl)-5-fluoro-2-(tetrahydrothiopyran-4-yloxy)-nicotinamide

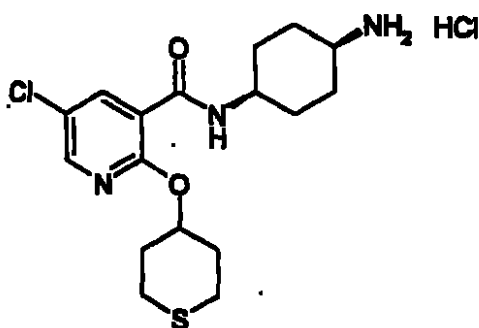


The amine hydrochloride from preparation 15a (95mg, 0.24mmol) was partitioned between dichloromethane and 1N sodium hydroxide solution, and the layers separated. The aqueous phase was extracted further with dichloromethane (2x), and the combined organic solutions dried (MgSO_4) and evaporated under reduced pressure to give the title compound, 75mg.

¹HNMR (CDCl₃, 400MHz) δ: 1.56-2.06 (m, 12H), 2.44 (m, 2H), 2.78 (m, 4H), 2.98 (m, 1H), 4.16 (m, 1H), 5.28 (m, 1H), 8.04 (m, 2H), 8.24 (m, 1H)

Preparation 16

Syn-N-(4-Amino-cyclohexyl)-5-chloro-2-(tetrahydrothiopyran-4-yloxy)-nicotinamide hydrochloride



4N Hydrochloric acid in dioxan (15ml) was added to a solution of the compound from preparation 12 (980mg, 2.1mmol) in dichloromethane (5ml), and the reaction stirred at room temperature for 3 hours. Diisopropyl ether was added, the resulting suspension filtered, and the solid washed with further diisopropyl ether and dried *in vacuo* to afford the title compound, 835mg.

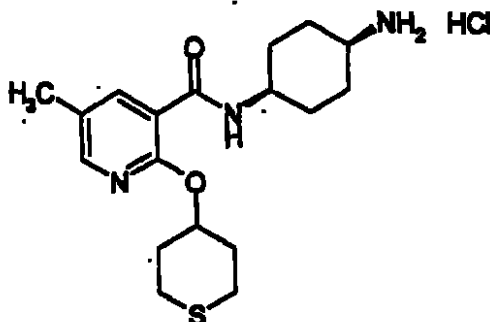
¹HNMR (DMSO-d₆, 400MHz) δ: 1.57-1.93 (m, 10H), 2.22-2.30 (m, 2H), 2.61-2.78 (m, 4H), 3.15 (m, 1H), 3.92 (m, 1H), 5.17 (m, 1H), 7.92-8.12 (m, 5H), 8.32 (s, 1H)

LRMS: m/z APCI⁺ 370 [MH]⁺

Microanalysis found; C, 49.92; H, 6.29; N, 10.09. C₁₇H₂₄ClN₃O₂S; HCl; 0.15 H₂O requires C, 49.91; H, 6.23; N, 10.27%.

Preparation 17

Syn-N-(4-Amino-cyclohexyl)-5-methyl-2-(tetrahydrothiopyran-4-yloxy)-nicotinamide hydrochloride



4N Hydrochloric acid in dioxan (15ml) was added to a solution of the protected amine from preparation 13 (800mg, 1.78mmol) in dichloromethane (5ml), and the reaction stirred at room temperature for 3 hours. The mixture was evaporated under reduced pressure, the residue suspended in diisopropyl ether and the suspension sonicated. The mixture was filtered, and the solid dried at 50°C *in vacuo* to give the title compound as an off-white solid, 457mg.

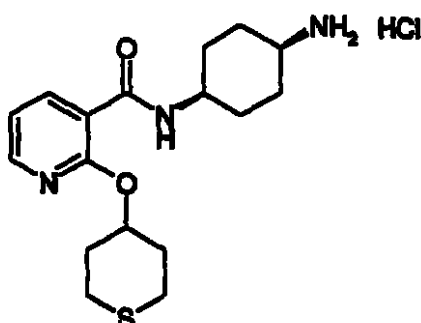
¹HNMR (DMSO-d₆, 400MHz) δ: 1.57-1.92 (m, 10H), 2.22-2.34 (m, 5H), 2.64-2.77 (m, 4H), 3.15 (m, 1H), 3.91 (m, 1H), 5.17 (m, 1H), 7.89-8.07 (brs, 4H), 8.11 (s, 1H)

LRMS: m/z APCI⁺ 350 [MH]⁺

Microanalysis found; C, 55.52; H, 7.43; N, 10.38. C₁₈H₂₇FN₃O₂S; HCl; 0.33 H₂O requires C, 55.16; H, 7.37; N, 10.72%.

Preparation 18

Syn-N-(4-Amino-cyclohexyl)-2-(tetrahydrothiopyran-4-oxo)-nicotinamide hydrochloride



The title compound was obtained in 96% yield from the compound from preparation 14, following the procedure described in preparation 15a.

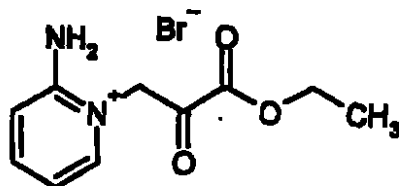
¹HNMR (DMSO-d₆, 400MHz) δ: 1.54-2.00 (m, 8H), 2.27-2.39 (m, 2H), 2.50 (s, 2H), 2.59-2.80 (m, 4H), 3.14 (brs, 1H), 3.92 (brs, 1H), 5.22 (m, 1H), 7.10 (q, 1H), 8.01 (d, 1H), 8.11 (m, 2H), 8.27 (m, 1H)

LRMS : m/z ES⁺ 336 [MH]⁺

Preparation 19

2-Amino-1-(3-ethoxy-2,3-dioxopropyl)pyridinium bromide

41

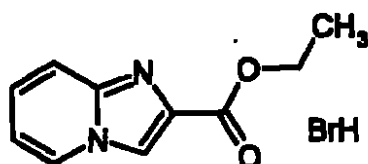


Ethyl bromopyruvate (51.9g, 266mmol) was added dropwise to a solution of 2-aminopyridine (25g, 266mmol) in ethylene glycol dimethyl ether (270ml), and the reaction then stirred at room temperature for 1 hour. The resulting precipitate was filtered off, the solid washed with ether and dried to afford the title compound as a pale yellow solid, 71.9g.

¹HNMR (CDCl₃, 300MHz) δ: 1.35 (t, 3H), 4.35 (q, 2H), 4.70 (d, 1H), 5.15 (d, 1H), 7.10-7.20 (m, 2H), 8.10 (m, 1H), 8.25 (d, 1H).

Preparation 20

Ethyl imidazo[1,2-a]pyridine-2-carboxylate hydrobromide

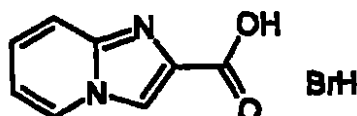


A suspension of the compound from preparation 19 (71.9g, 249mmol) in ethanol (750ml) was heated at reflux for 3 hours, then allowed to cool. The mixture was concentrated under reduced pressure, the residue triturated with ether, filtered and dried to afford the title compound as a solid, 64.17g.

¹HNMR (CD₃OD, 300MHz) δ: 1.45 (t, 3H), 4.50 (q, 2H), 7.55 (m, 1H), 7.95 (m, 1H), 8.10 (dd, 1H), 8.80 (s, 1H), 8.85 (d, 1H).

Preparation 21

Imidazo[1,2-a]pyridine-2-carboxylic acid hydrobromide



A solution of the ester from preparation 20 (5.0g, 18.4mmol) in 10% aqueous hydrobromic acid (90ml) was heated under reflux for 6 hours. The cooled mixture

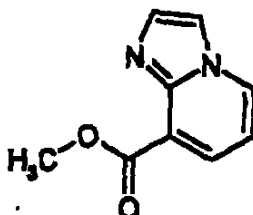
was concentrated under reduced pressure and the residue triturated with dioxan. The resulting solid was filtered off, washing with hexane and the filtrate evaporated under reduced pressure. The residue was again triturated with dioxan, the solid filtered and dried to afford additional compound, 3.83g in total.

^1H NMR (CD_3OD , 300MHz) δ : 7.57 (m, 1H), 7.96 (d, 1H), 8.06 (m, 1H), 8.78 (s, 1H), 8.84 (d, 1H).

LRMS : m/z ES $^+$ 163 [MH] $^+$

Preparation 22

Methyl imidazo[1,2-a]pyridine-8-carboxylate



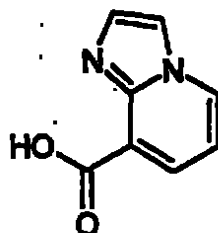
A mixture of methyl 2-aminonicotinate (WO 89/01488 pg 33, prep 17) (1g, 6.56mmol), and chloroacetaldehyde (1.05ml, 6.56mmol) in ethanol (5ml) was heated under reflux for 18 hours. The cooled mixture was diluted with water (10ml), 0.88 ammonia (1ml) added and the solution concentrated under reduced pressure. The residue was dissolved in methanol and the dark solution treated with charcoal, the mixture filtered and the filtrate evaporated under reduced pressure. The residue was purified by column chromatography on silica gel using dichloromethane:methanol:0.88 ammonia (97:2.5:0.5) as eluant, and the product triturated with ether, to afford the title compound, 768mg.

^1H NMR (CDCl_3 , 400MHz) δ : 4.02 (s, 3H), 6.83 (s, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.79 (s, 1H), 8.00 (d, 1H), 8.31 (d, 1H).

LRMS : m/z TSP $^+$ 177.2 [MH] $^+$

Preparation 23

Imidazo[1,2-a]pyridine-8-carboxylic acid



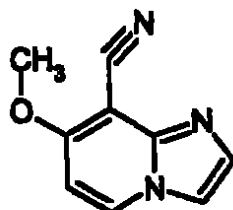
Lithium hydroxide solution (2.5ml, 1M in water) was added to a solution of the ester from preparation 22 (400mg, 2.27mmol) in methanol (5ml) and the solution stirred at room temperature for 90 minutes. The solution was concentrated under reduced pressure to remove the methanol, the aqueous solution acidified using 2N hydrochloric acid, and the mixture evaporated under reduced pressure to give the title compound as a yellow solid.

$^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6 , 400MHz) δ : 7.60 (dd, 1H), 8.10 (s, 1H), 8.41 (d, 1H), 8.55 (s, 1H), 9.18 (d, 1H)

LRMS: m/z TSP $^+$ 163 $[\text{MH}]^+$

Preparation 24

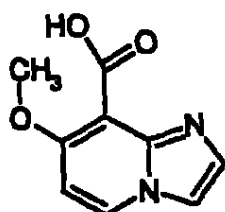
7-Methoxyimidazo[1,2-a]pyridine-8-carbonitrile



A mixture of 2-amino-4-methoxynicotinonitrile (Archiv. Der. Pharmazie 318(6); 1985; 481) (1g, 6.5mmol), and chloroacetaldehyde (1.25g, 8mmol) in ethanol (10ml) was stirred at room temperature for 1 hour, then heated at reflux for 18 hours. The cooled mixture was basified by the addition of saturated sodium bicarbonate solution, and the resulting solid filtered off, washed with water and dried *in vacuo* to afford the title compound, 1g.

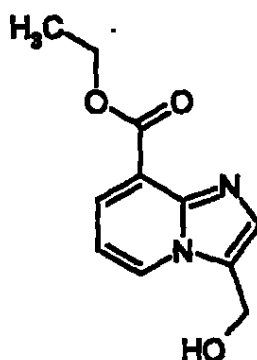
$^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6 , 400MHz) δ : 4.03 (s, 3H), 7.11 (d, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.91 (s, 1H), 8.82 (d, 1H).

LRMS: m/z APCI $^+$ 174 $[\text{MH}]^+$

Preparation 257-Methoxy-imidazo[1,2-a]pyridine-8-carboxylic acid

A solution of the nitrile from preparation 24 (600mg, 3.47mmol) in sulphuric acid (3ml) and water (3ml) was stirred at 60°C for 24 hours. The cooled solution was diluted with ether (20ml), then ethanol added until precipitation occurred. The resulting solid was filtered off, washed with ethanol and ether and dried *in vacuo*. The solid was dissolved in 6N hydrochloric acid, the solution stirred at 90°C for 5 hours, and concentrated under reduced pressure to afford the title compound, 110mg.

LRMS: m/z APCI⁺ 193 [MH]⁺

Preparation 26Ethyl 3-hydroxymethyl-imidazo[1,2-a]pyridine-8-carboxylate

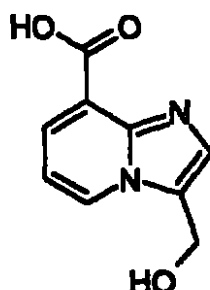
A mixture of 8-carboethoxyimidazo[1,2-a]pyridine (US 5294612, ex 114(b)) (655mg, 3.45mmol), sodium acetate (1.06g, 13mmol), formaldehyde (37% aq solution, 1.8ml, 22mmol) and acetic acid (0.75ml) was stirred at room temperature for 4 hours, then heated at reflux for 6 hours. The cooled mixture was dissolved in water (20ml), potassium carbonate added, to achieve pH 8, and the solution extracted with ethyl acetate (3x25ml). The combined organic solutions were washed with saturated sodium bicarbonate solution and brine, then dried (MgSO₄) and concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by column chromatography on

silica gel using an elution gradient of dichloromethane:methanol:0.88 ammonia (99.5:0.5:0 to 94:6:0.6) to afford the title compound.

¹HNMR (CDCl₃, 400MHz) δ: 1.45 (t, 3H), 2.47 (brs, 1H), 4.51 (q, 2H), 4.94 (s, 2H), 6.93 (m, 1H), 7.40 (s, 1H), 8.00 (d, 1H), 8.51 (d, 1H).

Preparation 27

3-Hydroxymethyl-imidazo[1,2-a]pyridine-8-carboxylic acid



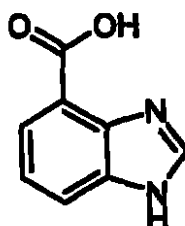
A solution of the ester from preparation 26 (200mg, 0.9mmol), 1N sodium hydroxide (1ml) and methanol (5ml) was stirred at room temperature for 18 hours. The solution was acidified using 2N hydrochloric acid (2ml) and evaporated under reduced pressure.

¹HNMR (CD₃OD, 400MHz) δ: 5.06 (s, 2H), 7.67 (m, 1H), 8.03 (s, 1H), 8.66 (d, 1H), 9.04 (d, 1H).

LRMS: m/z ES⁺ 193 [MH]⁺

Preparation 28

1H-Benzimidazole-4-carboxylic acid



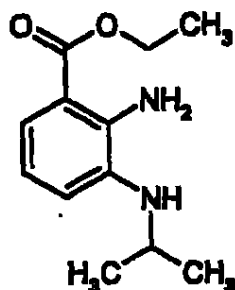
A suspension of 3-nitroanthranillic acid (J. Chem. Soc. 127; 1925; 1791) (4.0g, 22mmol) and palladium on charcoal (400mg) in ethanol was hydrogenated at room temperature using a Parr shaker for 4 hours. The mixture was filtered and the filtrate acidified with conc. hydrochloric acid. Formic acid (2.49ml, 65.9mmol) was added and the solution heated under reflux for 2 hours. The solution was concentrated

under reduced pressure to low volume, cooled in ice, and the resulting precipitate filtered. Further precipitation of the filtrate occurred, this solid was filtered and the combined products were recrystallised from 0.5N hydrochloric acid to give the title compound, 2.62g.

LRMS : m/z 162.1 $[MH]^+$

Preparation 29

Ethyl 2-amino-3-isopropylamino-benzoate



2-Iodopropane (2.0ml, 20mmol) was added to a solution of ethyl 2,3-diaminobenzoate (WO 97/10219 ex51(1)) (3g, 16.67mmol) in N,N-dimethylformamide (20ml), and the solution stirred at 50°C for 3 hours. The mixture was concentrated under reduced pressure and the residue partitioned between ethyl acetate (200ml) and water (50ml), and the layers separated. The organic layer was washed with water (5x50ml), dried ($MgSO_4$) and evaporated under reduced pressure. The crude product was purified by column chromatography on silica gel using ethyl acetate:pentane (5:95 to 90:10) to afford the title compound as a yellow oil, 1.4g.

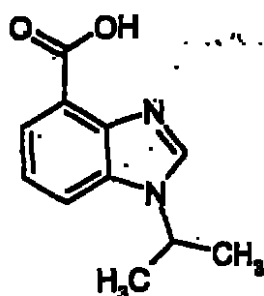
1H NMR ($CDCl_3$, 400MHz) δ : 1.20 (d, 6H), 1.38 (t, 3H), 3.56 (m, 1H), 4.31 (q, 2H), 5.60 (brs, 2H), 6.84 (m, 1H), 6.80 (d, 1H), 7.42 (d, 1H).

LRMS: m/z ES^+ 223 $[MH]^+$

Preparation 30

1-isopropyl-1H-benzimidazole-4-carboxylic acid

44



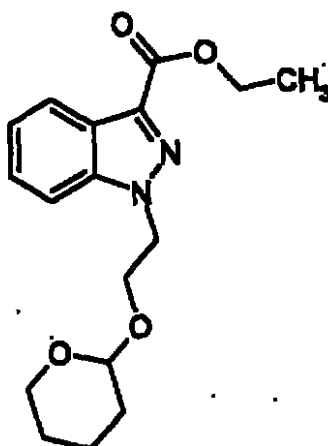
A solution of the amine from preparation 29 (1.4g, 6.31mmol) in formic acid (15ml) was stirred at 60°C for 45 minutes. 2M Hydrochloric acid (20ml) and additional formic acid (15ml) was added and the reaction heated under reflux for 12 hours. The cooled mixture was evaporated under reduced pressure and the residue triturated initially with ethyl acetate and the solid filtered and dried. This solid was then triturated with hot ethyl acetate and the solid filtered and dried at 60°C to give the title compound as a pale pink solid, 1.16g.

¹HNMR (DMSO-d₆, 400MHz) δ: 1.81 (d, 6H), 5.10 (m, 1H), 7.72 (m, 1H), 8.13 (d, 1H), 8.39 (d, 1H), 9.75 (s, 1H).

LRMS: m/z TSP⁺ 205 [MH]⁺

Preparation 31

Ethyl 1-(2-(Tetrahydropyran-2-yloxy)ethyl)-1H-Indazole-3-carboxylate



A mixture of Indazole-3-carboxylic acid ethyl ester (Chem. Ber. 52; 1919; 1345) (1.9g, 10mmol), 2-(2-bromoethoxy)tetrahydropyran (2.25g, 10.8mmol), potassium carbonate (1.43g, 10.4mmol) and lithium iodide (67mg, 0.5mmol) in 1-methyl-2-

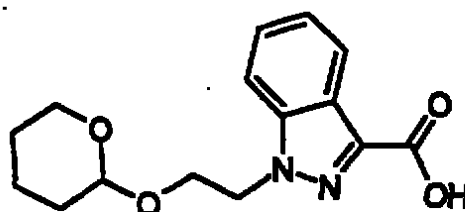
pyrrolidinone (20ml) was heated at 80°C for 17 hours. The mixture was partitioned between water (250ml) and ethyl acetate (250ml), and the layers separated. The organic phase was washed with water (3x200ml), dried (MgSO₄) and evaporated under reduced pressure. The residual oil was purified by column chromatography on silica gel using an elution gradient of pentane:ethyl acetate (91:9 to 50:50) to afford the title compound as a pale yellow oil, 1.88g.

¹HNMR (DMSO-d₆, 400MHz) δ : 1.20-1.53 (m, 6H), 1.35 (t, 3H), 3.30 (m, 2H), 3.80 (m, 1H), 4.00 (m, 1H), 4.37 (q, 2H), 4.48 (m, 1H), 4.70 (m, 2H), 7.32 (m, 1H), 7.80 (d, 1H), 8.05 (d, 1H).

LRMS : m/z ES⁺ 341 [MNa⁺]

Preparation 32

1-[2-(Tetrahydropyran-2-oxo)-ethyl]-1H-indazole-3-carboxylic acid



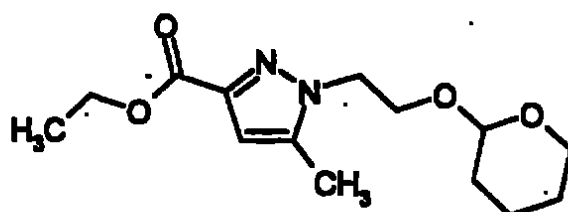
A solution of sodium hydroxide (413mg, 10.3mmol) in water (3.75ml) was added dropwise to a solution of the ester from preparation 31 (1.83g, 5.74mmol) in ethanol (14.7ml), and the reaction stirred at room temperature for 2 days. The mixture was acidified to pH 3 using 2N hydrochloric acid, and the mixture partitioned between ethyl acetate (75ml) and water (75ml). The layers were separated, and the aqueous further extracted with ethyl acetate (3x80ml). The combined organic solutions were dried (MgSO₄) and evaporated under reduced pressure to give the title compound as a white crystalline solid, 1.44g.

¹HNMR (DMSO-d₆, 400MHz) δ : 1.20-1.55 (m, 6H), 3.30 (m, 2H), 3.80 (m, 1H), 4.00 (m, 1H), 4.48 (m, 1H), 4.68 (m, 2H), 7.28 (m, 1H), 7.46 (m, 1H), 7.80 (d, 1H), 8.08 (d, 1H), 12.90 (brs, 1H).

LRMS : m/z ES⁻ 289 [M-H]

Preparation 33

Ethyl 5-methyl-1-[2-(tetrahydropyran-2-oxo)-ethyl]-1H-pyrazole-3-carboxylate



Ethyl 3-methylpyrazole-5-carboxylate (3g, 19.5mmol) was added to a suspension of sodium hydride (934mg, 60% dispersion in mineral oil, 23.35mmol) in tetrahydrofuran (50ml), and the solution stirred at room temperature for 30 minutes. 2-(2-Bromoethoxy)tetrahydro-2-pyran (3.5ml, 23.35mmol) and lithium iodide (50mg, 0.37mmol) were added and the reaction heated under reflux for 16 hours. The cooled mixture was partitioned between water and ethyl acetate and the layers separated. The organic phase was washed sequentially with 10% citric acid, water, saturated sodium bicarbonate solution, water then brine, dried (MgSO_4) and concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by column chromatography on silica gel using an elution gradient of methanol:dichloromethane (1:99 to 5:95) to afford the title compound, 4.47g.

^1H NMR (CDCl_3 , 400MHz) δ : 1.38 (t, 3H), 1.40-1.76 (m, 6H), 2.36 (s, 1H), 3.41 (m, 1H), 3.59 (m, 1H), 3.76 (m, 1H), 4.06 (m, 1H), 4.32 (t, 2H), 4.37 (q, 2H), 4.47 (m, 1H), 6.53 (s, 1H)

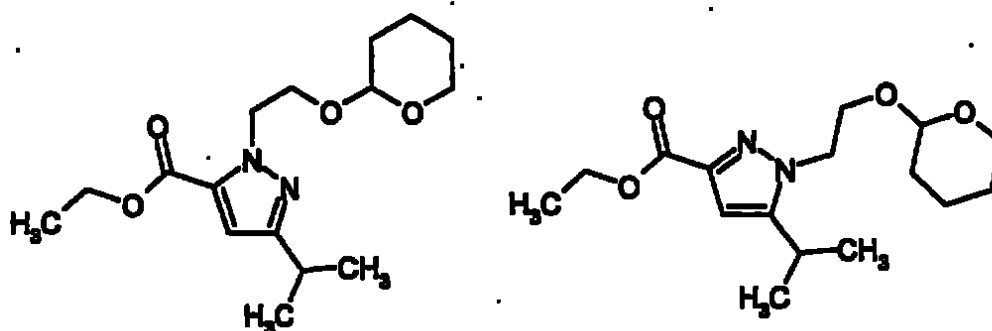
LRMS : m/z ES^+ 305 $[\text{MNa}]^+$

Preparations 34 and 35

Ethyl 5-Isopropyl-2-[2-(tetrahydro-pyran-2-yloxy)ethyl]-2H-pyrazole-3-carboxylate

And

Ethyl 5-Isopropyl-1-[2-(tetrahydro-pyran-2-yloxy)-ethyl]-1H-pyrazole-3-carboxylate



A mixture of ethyl 5-isopropyl-1H-pyrazole-3-carboxylate (Chem. and Pharm. Bull. 1984; 32(4);1568) (509mg, 2.6mmol), 2-(2-bromoethoxy)tetrahydro-2-pyran (732mg, 3.5mmol) and potassium carbonate (483mg, 3.5mmol) in 1-methyl-2-pyrrolidinone (5ml) was stirred at 80°C for 18 hours. The cooled mixture was poured into ethyl acetate and washed with water and brine; then dried (MgSO₄) and evaporated under reduced pressure. The residue was purified by column chromatography on silica gel using an elution gradient of ethyl acetate:pentane (20:80 to 40:60) to afford the title compound of preparation 34 as a clear oil, 663mg.

¹HNMR (CDCl₃, 400MHz) δ: 1.25 (d, 6H), 1.37 (t, 3H), 1.44-1.71 (m, 6H), 2.97 (m, 1H), 3.42 (m, 1H), 3.54 (m, 1H), 3.75 (m, 1H), 4.00 (m, 1H), 4.32 (q, 2H), 4.54 (t, 1H), 4.68 (m, 1H), 4.76 (m, 1H), 6.64 (s, 1H).

LRMS : m/z ACP⁺ 311 [MH]⁺

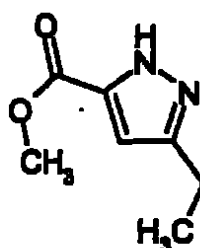
Further elution provided the title compound of preparation 35, 242mg.

¹HNMR (CDCl₃, 400MHz) δ: 1.25 (d, 6H), 1.38 (t, 3H), 1.46-1.72 (m, 6H), 3.15 (m, 1H), 3.45 (m, 1H), 3.65 (m, 1H), 3.81 (m, 1H), 4.10 (m, 1H), 4.34 (m, 2H), 4.39 (m, 2H), 4.49 (t, 1H), 6.57 (s, 1H).

LRMS : m/z ACP⁺ 311 [MH]⁺

Preparation 36

Methyl 5-ethyl-2H-pyrazole-3-carboxylate



The title compound was prepared by analogy with the method described in Chem. and Pharm. Bull. 1984; 32(4);1568.

¹HNMR (DMSO-d₆, 400MHz) δ: 1.20 (t, 3H), 2.60 (q, 2H), 3.60 (s, 3H), 6.50 (s, 1H).

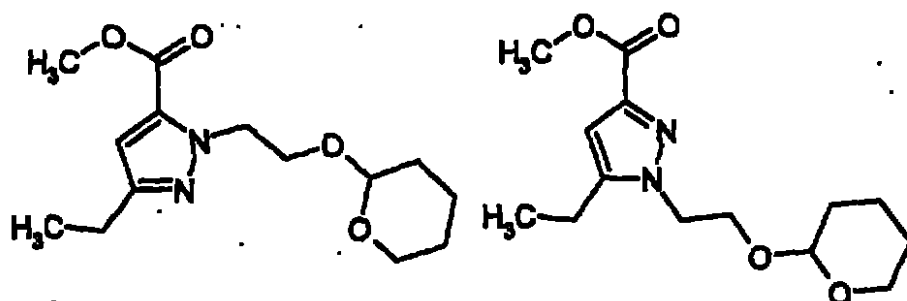
LRMS : m/z APCI⁺ 155 [MH]⁺

Preparation 37 and 38

Methyl 3-ethyl-1-[2-(tetrahydro-2H-pyran-2-yloxy)ethyl]-1H-pyrazole-5-carboxylate

And

Methyl 5-ethyl-1-[2-(tetrahydro-2H-pyran-2-yloxy)ethyl]-1H-pyrazole-3-carboxylate



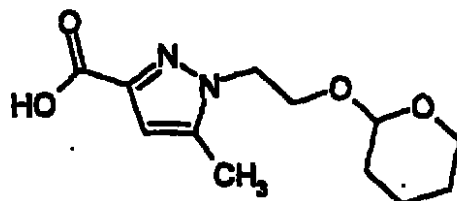
The title compounds were prepared from the ester from preparation 36 and 2-(2-bromoethoxy)tetrahydro-2H-pyran by analogy with the method described for preparations 34 and 35.

Preparation 37: ^1H NMR (CDCl_3 , 400MHz) δ : 1.16 (t, 3H), 1.38-1.75 (m, 6H), 2.48 (m, 2H), 3.35 (m, 1H), 3.54 (m, 1H), 3.70 (m, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.85 (m, 1H), 4.50 (m, 1H), 4.68 (m, 2H), 6.80 (s, 1H).

Preparation 38: ^1H NMR (CDCl_3 , 400MHz) δ : 1.25 (t, 3H), 1.38-1.68 (m, 6H), 2.70 (t, 2H), 3.38 (m, 1H), 3.54 (m, 1H), 3.72 (m, 1H), 3.85 (s, 3H), 4.04 (m, 1H), 4.25 (m, 2H), 4.43 (m, 1H), 6.54 (s, 1H).

Preparation 39

5-Methyl-1-[2-(tetrahydro-pyran-2-yloxy)ethyl]-1H-pyrazole-3-carboxylic acid



A mixture of the ester from preparation 33 (3g, 10.6mmol) and lithium hydroxide solution (50ml, 1M, 50mmol) in tetrahydrofuran (50ml) was stirred at room temperature for 24 hours. The mixture was diluted with ethyl acetate and the layers separated. The aqueous phase was acidified using 2N hydrochloric acid, and extracted with ethyl acetate. These combined organic extracts were washed with

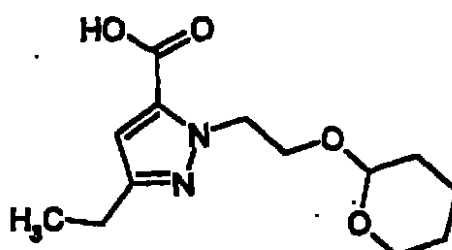
water, brine, then dried (MgSO_4) and evaporated under reduced pressure to afford the title compound, 1.8g.

^1H NMR (CDCl_3 , 400MHz) δ : 1.42-1.75 (m, 6H), 2.37 (s, 3H), 3.33 (m, 1H), 3.58 (m, 1H), 3.78 (m, 1H), 4.11 (m, 1H), 4.35 (t, 2H), 4.50 (m, 1H), 6.59 (s, 1H)

LRMS : m/z ACP $^+$ 253 $[\text{M}-\text{H}]^+$

Preparation 40

3-Ethyl-1-[2-(tetrahydro-2H-pyran-2-yloxy)ethyl]-1H-pyrazole-5-carboxylic acid



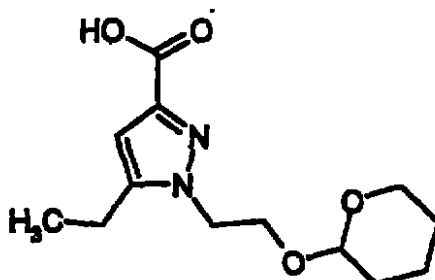
The title compound was prepared as a solid from the ester from preparation 37, following the procedure described in preparation 39.

^1H NMR (CDCl_3 , 400MHz) δ : 1.24 (t, 3H), 1.41-1.85 (m, 5H), 2.64 (q, 2H), 3.42 (m, 1H), 3.60 (m, 1H), 3.76 (m, 2H), 4.02 (m, 1H), 4.57 (m, 1H), 4.65-4.81 (m, 2H), 6.73 (s, 1H)

LRMS : m/z ES $^+$ 291 $[\text{MNa}]^+$

Preparation 41

5-Ethyl-1-[2-(tetrahydro-2H-pyran-2-yloxy)ethyl]-1H-pyrazole-3-carboxylic acid



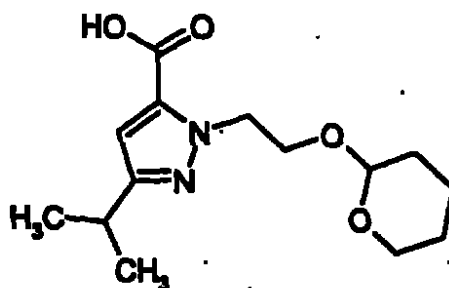
The title compound was prepared as a solid from the ester from preparation 38, following the procedure described in preparation 39.

¹HNMR (CDCl₃, 400MHz) δ: 1.27 (t, 3H), 1.41-1.89 (m, 6H), 2.71 (q, 2H), 3.38-3.64 (m, 2H), 3.7-3.85 (m, 1H), 3.97-4.12 (m, 1H), 4.30 (t, 2H), 4.48 (s, 1H), 4.93 (s, 1H), 6.73 (s, 1H)

LRMS : m/z ES⁺ 291 [MNa]⁺

Preparation 42

5-isopropyl-2-[2-(tetrahydro-pyran-2-yloxy)ethyl]-2H-pyrazole-3-carboxylic acid



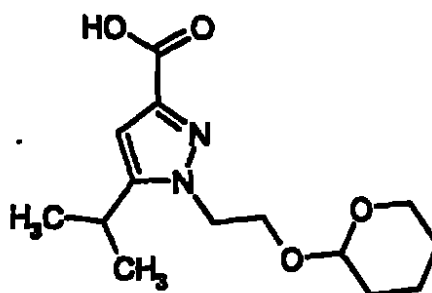
A mixture of the ester from preparation 34 (660mg, 2.13mmol), and 2M sodium hydroxide (2.5ml, 5mmol) in ethanol (10ml) was stirred at room temperature for 18 hours. The reaction mixture was diluted with ethyl acetate, washed with 0.5N citric acid and brine, dried (MgSO₄) and evaporated under reduced pressure to give the title compound as a clear oil, 570mg.

¹HNMR (CDCl₃, 400MHz) δ: 1.26 (d, 6H), 1.43-1.72 (m, 6H), 3.00 (m, 1H), 3.42 (m, 1H), 3.54 (m, 1H), 3.77 (m, 1H), 4.02 (m, 1H), 4.56 (m, 1H), 4.74 (m, 2H), 6.75 (s, 1H).

LRMS : m/z APCI⁺ 283 [MH]⁺

Preparation 43

5-isopropyl-1-[2-(tetrahydro-pyran-2-yloxy)ethyl]-1H-pyrazole-3-carboxylic acid



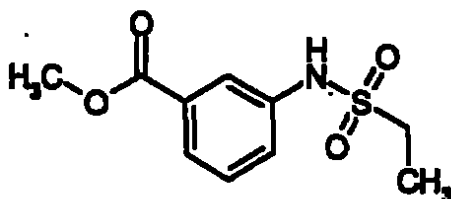
The title compound was obtained quantitatively from the ester from preparation 35 following the procedure described in preparation 42.

¹HNMR (CDCl₃, 400MHz) δ: 1.28 (d, 6H), 1.46-1.71 (m, 6H), 3.15 (m, 1H), 3.45 (m, 1H), 3.62 (m, 1H), 3.83 (m, 1H), 4.12 (m, 1H), 4.34 (m, 2H), 4.57 (m, 1H), 6.63 (s, 1H).

LRMS : m/z APCI⁺ 281 [M-H]⁺

Preparation 44

Methyl 3-ethanesulphonylamino-benzoate



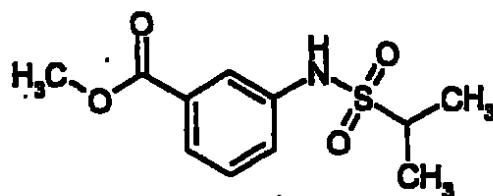
A solution of ethylsulphonyl chloride (1.25ml, 13.2mmol) in dichloromethane (10ml) was added dropwise over 5 minutes to an ice-cooled solution of methyl 3-aminobenzoate (2g, 13.2mmol) and pyridine (1.6ml, 19.8mmol) in dichloromethane (30ml). The reaction was stirred at room temperature for 18 hours, then partitioned between 2N hydrochloric acid and dichloromethane. The layers were separated, the aqueous phase extracted with dichloromethane and the combined organic solutions dried (MgSO₄) and evaporated under reduced pressure. The crude product was purified by column chromatography on silica gel using an elution gradient of dichloromethane:acetonitrile (99:1 to 90:10) to afford the title compound, 2.98g.

¹HNMR (CDCl₃, 400MHz) δ: 1.40 (t, 3H), 3.16 (q, 2H), 3.94 (s, 3H), 7.04 (s, 1H), 7.24 (m, 1H), 7.52 (m, 1H), 7.86 (m, 2H)

LRMS: m/z ES⁺ 268 [MNa]⁺

Preparation 45

Methyl 3-isopropylsulphonylamino-benzoate



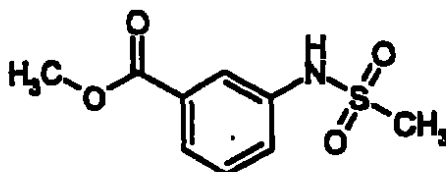
The title compound was obtained in 12% yield from methyl 3-aminobenzoate and isopropyl sulphonyl chloride following the procedure described in preparation 44.

^1H NMR (CDCl_3 , 400MHz) δ : 1.40 (d, 6H), 3.32 (m, 1H), 3.94 (s, 3H), 7.20 (m, 1H), 7.40 (m, 1H), 7.56 (m, 1H), 7.80 (m, 1H), 7.88 (s, 1H)

LRMS: m/z ES^+ 280 $[\text{MNa}]^+$

Preparation 46

Methyl 3-methylsulphonylamino-benzoate



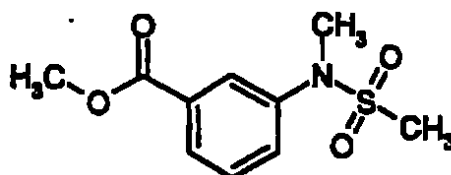
A solution of methane sulphonyl chloride (1.03ml, 13.2mmol) in dichloromethane (10ml) was added dropwise to an ice-cooled solution of methyl 3-aminobenzoate (2g, 13.2mmol) and triethylamine (3.88ml, 26.4mmol) in dichloromethane (40ml), and the reaction stirred at room temperature for 18 hours. Additional triethylamine (1.84ml, 13.2mmol) and methane sulphonyl chloride (0.52ml, 6.6mmol) were added and the reaction stirred for a further 2 hours. The mixture was acidified carefully with 1N hydrochloric acid, then extracted with dichloromethane (3x). The combined organic extracts were dried (MgSO_4) and evaporated under reduced pressure. The crude product was purified by column chromatography on silica gel using dichloromethane:acetonitrile (99:1 to 94:6) to give the title compound, 1.5g.

^1H NMR (CDCl_3 , 400MHz) δ : 3.04 (s, 3H), 3.94 (s, 3H), 6.84 (brs, 1H), 7.44-7.58 (m, 2H), 7.86 (m, 2H)

LRMS: m/z ES^+ 252 $[\text{MNa}]^+$

Preparation 47

Methyl 3-methanesulphonylmethylamino-benzoate



Sodium hydride (340mg, 60% in mineral oil, 8.5mmol) was added to an ice-cooled solution of the sulphonamide from preparation 46 (1.50g, 6.5mmol) in tetrahydrofuran (50ml), and the solution stirred for 90 minutes. Methyl iodide (1.21ml, 19.5mmol) was added, and the reaction stirred at room temperature for 18 hours. The mixture was acidified using 1N hydrochloric acid, and extracted with ethyl acetate (2x). The combined organic extracts were dried (MgSO_4) and evaporated under reduced pressure. The crude product was purified by column chromatography on silica gel using an elution gradient of pentane:ethyl acetate:diethylamine (80:20:0.6 to 50:50:1) to afford the title compound as a white solid, 1.07g.

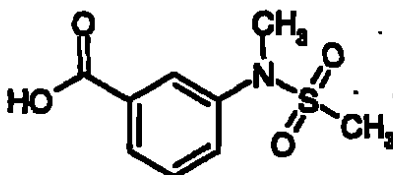
^1H NMR (CDCl_3 , 400MHz) δ : 2.96 (s, 3H), 3.38 (s, 3H), 3.94 (s, 3H), 7.08 (t, 1H), 7.64 (m, 1H), 7.98 (m, 2H)

LRMS: m/z ES^+ 266 [MNa] $^+$

Microanalysis found; C, 49.48; H, 5.43; N, 5.78, $\text{C}_{10}\text{H}_{13}\text{NO}_4\text{S}$; requires C, 49.37; H, 5.39; N, 5.76 %.

Preparation 48

3-Methanesulphonylmethylamino-benzoic acid



A solution of the ester from preparation 47 (1.05g, 4.3mmol), lithium hydroxide (43ml, 1M, 43mmol) in tetrahydrofuran (43ml) was stirred at room temperature for 18 hours. The mixture was concentrated under reduced pressure to remove the tetrahydrofuran and the aqueous solution acidified using 2N hydrochloric acid. The resulting precipitate was filtered off, washed with water and dried *in vacuo*, to give the title compound, 773mg.

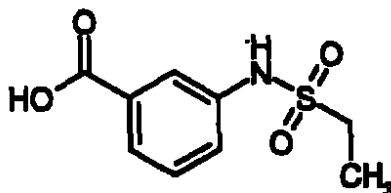
49

¹HNMR (CD₃OD, 400MHz) δ: 2.90 (s, 3H), 3.45 (s, 3H), 7.50 (m, 1H), 7.70 (d, 1H), 7.90 (d, 1H), 8.10 (s, 1H).

LRMS: m/z ES⁺ 252 [MNa]⁺

Preparation 49

3-Ethanesulphonylamino-benzoic acid



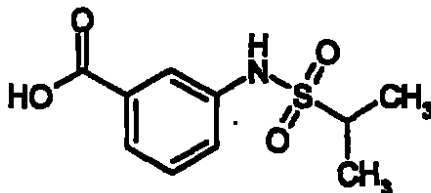
The title compound was obtained in 84% yield from the ester from preparation 44 following the procedure described in preparation 48.

¹HNMR (CD₃OD, 400MHz) δ: 1.30 (s, 3H), 3.10 (q, 2H), 7.45 (m, 2H), 7.70 (d, 1H), 7.90 (d, 1H).

LRMS: m/z ES⁺ 252 [MNa]⁺

Preparation 50

3-Isopropylsulphonylamino-benzoic acid

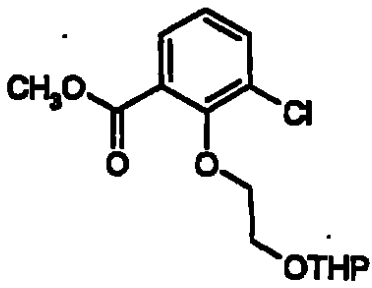
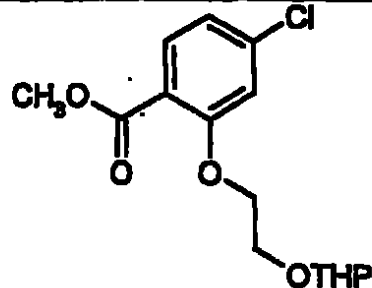


A solution of the ester from preparation 45 (398mg, 1.55mmol), and lithium hydroxide (15ml, 1M, 15mmol) in tetrahydrofuran (15ml) was stirred at room temperature for 18 hours. The mixture was concentrated under reduced pressure to remove the tetrahydrofuran and the aqueous solution acidified using 2N hydrochloric acid. This solution was extracted with ethyl acetate (x3), the combined organic extracts washed with brine, dried (MgSO₄) and evaporated under reduced pressure to give the title compound, 376mg.

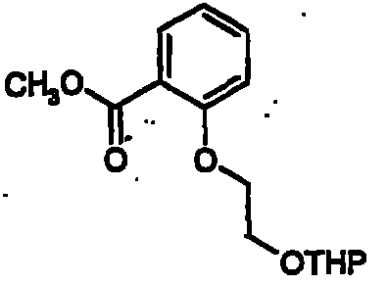
¹HNMR (CD₃OD, 400MHz) δ: 1.35 (d, 6H), 3.30 (m, 1H), 7.40 (m, 1H), 7.50 (d, 1H), 7.70 (d, 1H), 7.90 (s, 1H).

LRMS: m/z ES⁺ 242 [MH]⁺Preparations 51 to 57

Potassium carbonate (2eq) and potassium iodide (0.1eq) were added to a solution of the appropriate phenol (1 eq) in acetonitrile (1.25mmol⁻¹), and the mixture warmed to 90°C. 2-(2-Bromoethoxy)tetrahydro-2H-pyran (1.3 eq) was added and the reaction stirred at 90°C for 72 hours. The cooled reaction was concentrated under reduced pressure and the residue partitioned between ethyl acetate and 10% citric acid solution, and the layers separated. The organic phase was washed with water, sodium bicarbonate solution and brine, then dried (MgSO₄) and evaporated under reduced pressure. The crude product was purified by column chromatography on silica gel using an elution gradient of ethyl acetate:pentane (5:95 to 50:50) to afford the title compounds as clear oils.

Prep No		Yield (%)	Data
51 ¹		79	¹ HNMR (CDCl ₃ , 400MHz) δ: 1.50-1.90 (m, 6H), 3.50 (m, 1H), 3.90 (m, 5H), 4.10 (m, 1H), 4.20 (m, 2H), 4.70 (t, 1H), 7.10 (m, 1H), 7.50 (dd, 1H), 7.70 (dd, 1H). LRMS: m/z ES ⁺ 337 [MNa] ⁺
52 ²		72	¹ HNMR (CDCl ₃ , 400MHz) δ: 1.44-1.90 (m, 6H), 3.54 (m, 1H), 3.80-3.96 (m, 5H), 4.06 (m, 1H), 4.24 (m, 2H), 4.74 (m, 1H), 6.96 (m, 1H), 7.04 (d, 1H), 7.74 (d, 1H). LRMS: m/z ES ⁺ 337 [MNa] ⁺

53 ^a		84	¹ HNMR (CDCl ₃ , 400MHz) δ: 1.46-1.90 (m, 6H), 3.50 (m, 1H), 3.80-3.94 (m, 5H); 4.06 (m, 1H), 4.20 (m, 2H), 4.74 (m, 1H), 6.96 (d, 1H), 7.38 (m, 1H), 7.74 (d, 1H) LRMS: m/z ES ⁺ 337 [MNa] ⁺
54 ^a		72	¹ HNMR (CDCl ₃ , 400MHz) δ: 1.44-1.94 (m, 6H), 2.36 (s, 3H), 3.40-3.68 (m, 2H), 3.70-3.98 (m, 5H), 4.10 (m, 2H), 4.74 (m, 1H), 7.04 (m, 1H), 7.36 (m, 1H), 7.62 (m, 1H) LRMS: m/z ES ⁺ 317 [MNa] ⁺
55 ^b		46	¹ HNMR (CDCl ₃ , 400MHz) δ: 1.48-1.92 (m, 6H), 2.38 (m, 3H), 3.54 (m, 1H), 3.80-3.94 (m, 5H), 4.08 (m, 1H), 4.22 (m, 2H), 4.76 (m, 1H), 6.80 (m, 2H), 7.70 (d, 1H) LRMS: m/z ES ⁺ 317 [MNa] ⁺
56 ^a		57	¹ HNMR (CDCl ₃ , 400MHz) δ: 1.44-1.90 (m, 6H), 2.30 (m, 3H), 3.54 (m, 1H), 3.80-3.94 (m, 5H), 4.06 (m, 1H), 4.20 (m, 2H), 4.76 (m, 1H), 6.92 (d, 1H), 7.24 (m, 1H), 7.58 (m, 1H) LRMS: m/z ES ⁺ 317 [MNa] ⁺

57		80	¹ HNMR (CDCl ₃ , 400MHz). δ: 1.50-1.90 (m, 6H), 2.50 (t, 1H), 3.90 (m, 5H), 4.10 (m, 1H), 4.25 (m, 2H), 4.80 (m, 1H), 7.00 (m, 2H), 7.40 (dd, 1H), 7.80 (dd, 1H). LRMS: m/z ES ⁺ 303 [MNa] ⁺
----	---	----	---

1 = Methyl 3-chlorosalicylate (US 4,895,860, pg 14) was the starting alcohol

2 = Methyl 4-chloro-2-hydroxybenzoate (EP 0234872, ex 2f) was the starting alcohol

3 = Methyl 5-chloro-2-hydroxybenzoate (EP 0234872 ex 2c) was used as the starting alcohol

4 = Methyl 2-hydroxy-3-methylbenzoate was used as the starting alcohol

5 = Methyl 2-hydroxy-4-methylbenzoate was used as the starting alcohol

6 = Methyl 2-hydroxy-5-methylbenzoate was used as the starting alcohol

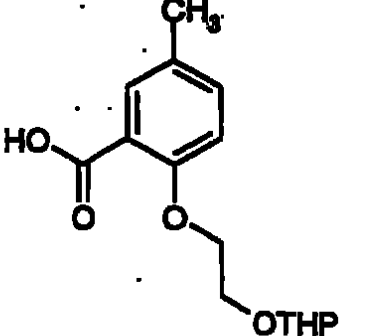
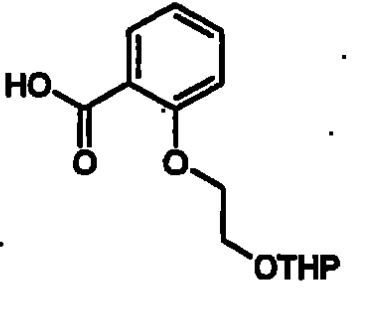
7 = Methyl salicylate was used as the starting alcohol

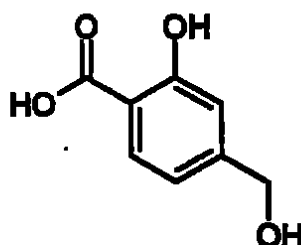
Preparations 58 to 64

A mixture of the appropriate ester from preparations 51 to 57 (1 eq) and lithium hydroxide (1M aqueous) (8-12 mmol⁻¹) in tetrahydrofuran (5-11 mmol⁻¹) was stirred at room temperature for 72 hours. The reaction mixture was concentrated under reduced pressure and the residue acidified using 10% aqueous citric acid solution. The aqueous solution was extracted with ethyl acetate, and the combined organic extracts were washed with brine, dried (MgSO₄) and evaporated under reduced pressure to afford the title compounds as clear oils.

Prep No		Data

58		¹ HNMR (CDCl ₃ , 400MHz) δ: 1.46-1.94 (m, 6H), 3.56 (m, 1H), 3.76-3.90 (m, 2H), 4.10 (m, 1H), 4.22 (m, 1H), 4.52 (m, 1H), 4.74 (m, 1H), 7.23 (t, 1H), 7.62 (m, 1H), 8.12 (m, 1H) LRMS: m/z ES ⁺ 323 [MNa] ⁺
59		¹ HNMR (CDCl ₃ , 400MHz) δ: 1.40-1.90 (m, 6H), 3.56 (m, 1H), 3.86 (m, 2H), 4.16 (m, 1H), 4.30-4.46 (m, 2H), 4.74 (m, 1H), 7.06 (s, 1H), 7.14 (m, 1H), 8.14 (d, 1H) LRMS: m/z ES ⁺ 323 [MNa] ⁺
60		¹ HNMR (CDCl ₃ , 400MHz) δ: 1.48-1.90 (m, 6H), 3.54 (m, 1H), 3.82 (m, 2H), 4.16 (m, 1H), 4.28-4.44 (m, 2H), 4.78 (m, 1H), 7.00 (d, 1H), 7.50 (m, 1H), 8.16 (d, 1H) LRMS: m/z ES ⁺ 323 [MNa] ⁺
61		¹ HNMR (CDCl ₃ , 400MHz) δ: 1.48-1.86 (m, 6H), 2.40 (s, 3H), 3.54 (m, 1H), 3.70-3.90 (m, 2H), 4.10 (m, 1H), 4.18 (m, 2H), 4.74 (m, 1H), 7.20 (m, 1H), 7.44 (d, 1H), 7.92-8.06 (m, 1H) LRMS: m/z ES ⁺ 303 [MNa] ⁺
62		¹ HNMR (CDCl ₃ , 400MHz) δ: 1.44-1.94 (m, 6H), 2.40 (s, 3H), 3.54 (m, 1H), 3.78-3.90 (m, 2H), 4.08-4.20 (m, 1H), 4.32-4.46 (m, 2H), 4.74 (m, 1H), 6.88 (s, 1H), 6.96 (m, 1H), 8.06 (d, 1H) LRMS: m/z ES ⁺ 303 [MNa] ⁺

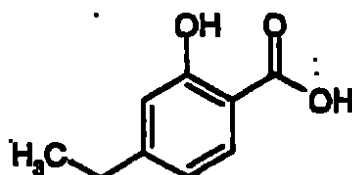
63		¹ HNMR (CDCl ₃ , 400MHz) δ: 1.44-1.94 (m, 6H), 2.34 (s, 3H), 3.56 (m, 1H), 3.78-3.92 (m, 2H), 4.12 (m, 1H), 4.30-4.44 (m, 2H), 4.72 (m, 1H), 6.96 (d, 1H), 7.34 (m, 1H), 8.00 (s, 1H) LRMS: m/z ES ⁺ 303 [MNa] ⁺
64		¹ HNMR (CDCl ₃ , 400MHz) δ: 1.50-1.92 (m, 6H), 3.56 (m, 1H), 3.84 (m, 2H), 4.08-4.20 (m, 1H), 4.34-4.48 (m, 2H), 4.74 (m, 1H), 7.06 (m, 1H), 7.16 (m, 1H), 7.56 (m, 1H), 8.20 (m, 1H) LRMS: m/z ES ⁺ 289 [MNa] ⁺

Preparation 65**2-Hydroxy-4-hydroxymethylbenzoic acid**

A mixture of 3-hydroxybenzylalcohol (10g, 80mmol) and potassium carbonate (33.35g, 240mmol) were stirred under carbon dioxide in a sealed vessel at 1500-2000psi and 150°C for 18 hours. The cooled residue was dissolved in water, acidified to pH 1 using concentrated hydrochloric acid and extracted with ethyl acetate. The combined organic extracts were washed with brine, dried (MgSO₄) and evaporated under reduced pressure. The product was recrystallised from cyclohexane/isopropyl acetate to afford the title compound, 740mg.

¹HNMR (CD₃OD, 400MHz) δ: 4.60 (s, 2H), 6.84 (m, 1H), 6.90 (s, 1H), 7.80 (d, 1H).

Preparation 66**4-Ethyl-2-hydroxy-benzoic acid**

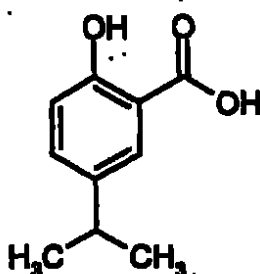


3-Ethyl phenol (10g, 82mmol) and potassium carbonate (34g, 246mmol) were heated in a sealed vessel at 150°C under an atmosphere of carbon dioxide for 18 hours. The cooled mixture was dissolved in water, the solution acidified with concentrated hydrochloric acid, and the resulting precipitate filtered and dried to afford the title compound as a white solid, 11.45g.

LRMS : m/z APCI⁺ 165 [M-H]⁺

Preparation 67

2-Hydroxy-5-Isopropyl-benzoic acid

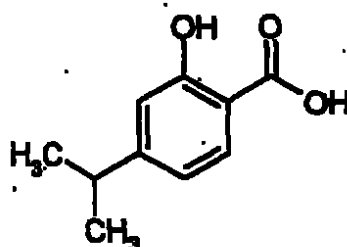


4-Isopropyl phenol (1.0g, 7.3mmol) and potassium carbonate (2.03g, 14.7mmol) were heated to 150°C under an atmosphere of carbon dioxide. The cooled residue was suspended in ethyl acetate and acidified carefully with 2N hydrochloric acid. The layers were separated, the aqueous phase extracted with ethyl acetate and the combined extracts dried (MgSO₄) and evaporated under reduced pressure to give a tan-coloured solid, 1.23g.

¹HNMR (CDCl₃, 400MHz) δ: 1.20 (d, 6H), 2.90 (m, 1H), 6.80 (d, 1H), 6.90 (s, 1H), 7.80 (d, 1H), 10.40 (s, 1H).

Preparation 68

2-Hydroxy-4-Isopropyl-benzoic acid

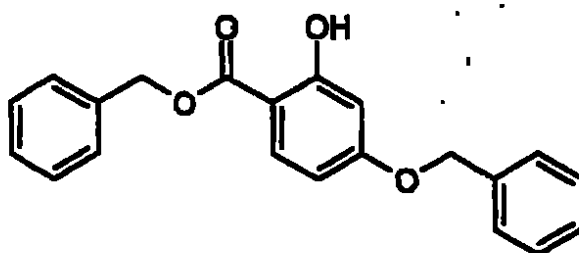


The title compound was obtained as a tan coloured solid from 3-Isopropyl phenol, following the procedure described in preparation 67.

^1H NMR (CDCl_3 , 400MHz) δ : 1.20 (d, 6H), 2.90 (m, 1H), 7.00 (d, 1H), 7.40 (d, 1H), 7.70 (s, 1H), 10.20 (s, 1H).

Preparation 69

Benzyl 4-benzyloxy-2-hydroxybenzoate



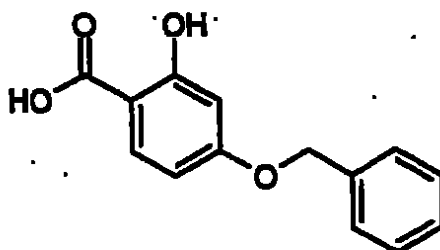
A mixture of benzyl bromide (111g, 0.65mol), potassium carbonate (90g, 0.65mol) and 2,4-dihydroxybenzoic acid (50g, 0.32mol) in N,N-dimethylformamide (250ml) was stirred at room temperature for 18 hours.

The solid was filtered off, washing with N,N-dimethylformamide. Water (125ml) was added to the filtrate, and the mixture extracted with ethyl acetate. The combined organic extracts were washed with 5% sodium hydroxide solution, dried (MgSO_4) and evaporated under reduced pressure. The crude product was recrystallised from 60/80 petroleum ether to give the title compound, 57.1g.

^1H NMR (CDCl_3 , 60MHz) δ : 5.05 (s, 2H), 5.30 (s, 2H), 6.50 (m, 2H), 7.35 (m, 11H).

Preparation 70

4-Benzyloxy-2-hydroxybenzoic acid

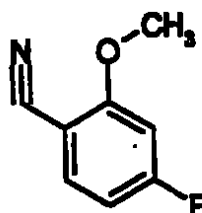


A solution of the compound from preparation 69 (9.0g, 27mmol) in 5% potassium hydroxide in ethanol was stirred under reflux for 6 hours. The mixture was concentrated under reduced pressure and the resulting solid dissolved in water and acidified using hydrochloric acid. The resulting solid was filtered off and recrystallised from toluene to afford the title compound, 3.1g.

m.p. 179-180.5°C

Preparation 71

4-Fluoro-2-methoxy-benzonitrile



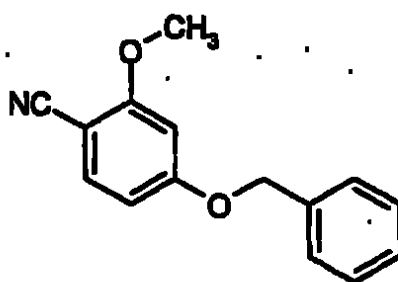
Potassium *tert*-butoxide (216ml, 1M in tetrahydrofuran, 216mmol) was added to ice-cooled methanol (8.7ml, 216mmol), and the solution stirred for 40 minutes. The resulting suspension was added dropwise to a solution of 2,4-difluorobenzonitrile (30g, 216mmol) in tetrahydrofuran at -78°C. Once addition was complete the reaction was allowed to warm to room temperature and stirred for 18 hours. The reaction was diluted with hexane (200ml) and the mixture washed with water (200ml), brine (2x200ml), then dried (MgSO₄) and evaporated under reduced pressure. The residual solid was recrystallised from ethyl acetate:hexane to give the title compound, 9.8g.

¹HNMR (CDCl₃, 300MHz) δ: 3.90 (s, 3H), 6.70 (m, 2H), 7.55 (dd, 1H).

LRMS : m/z ES⁺ 152 [MH⁺]

Preparation 72

4-Benzyloxy-2-methoxy-benzonitrile

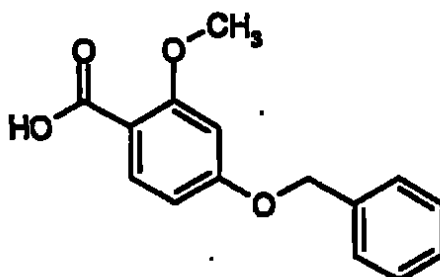


Potassium *tert*-butoxide (97ml, 1M in tetrahydrofuran, 97mmol) was added to an ice-cooled solution of benzyl alcohol (10.1ml, 97mmol) in tetrahydrofuran (50ml). This solution was then added to a solution of the compound from preparation 71 (9.8g, 65mmol) in tetrahydrofuran (50ml) and the reaction stirred at 40°C for 5 hours. The mixture was diluted with ethyl acetate, and washed with water and brine. The solution was dried (MgSO₄) and evaporated under reduced pressure. The residue was recrystallised from ethyl acetate:hexane to give the title compound, 12.73g.

¹HNMR (CDCl₃, 300MHz) δ: 3.88 (s, 3H), 5.10 (s, 2H), 6.60 (m, 2H), 7.35-7.50 (m, 6H).

Preparation 73

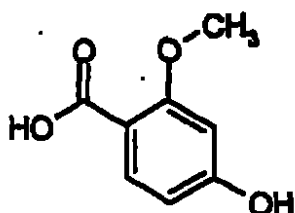
4-Benzyloxy-2-methoxy-benzoic acid



A solution of sodium hydroxide (6.7g, 170mmol) in water (50ml) was added to a suspension of the compound from preparation 72 (10g, 42mmol) in ethanol (100ml) and the reaction heated under reflux for 36 hours. Additional sodium hydroxide (2.0g, 5mmol) was added and the reaction heated for a further 24 hours. The cooled mixture was poured into ice/water (1L), and acidified with concentrated hydrochloric acid. The resulting precipitate was filtered off and dried to give the title compound.

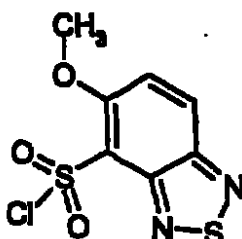
¹HNMR (CDCl₃, 300MHz) δ: 3.98 (s, 3H), 5.10 (s, 2H), 6.80 (m, 2H), 7.40 (m, 5H), 7.52 (m, 1H).

Preparation 74

4-Hydroxy-2-methoxy-benzoic acid

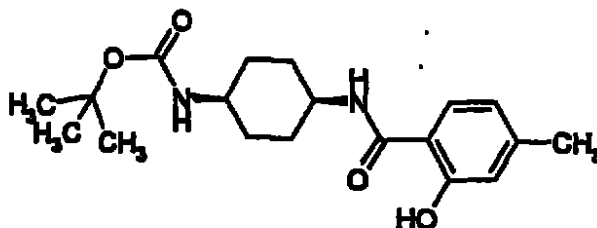
30% Palladium on charcoal (1.5g) was added to a solution of the compound from preparation 73 (11.47g, 44.4mmol) in methanol (300ml), and the mixture hydrogenated at 60psi and room temperature for 24 hours. The mixture was filtered through silica and the filtrate evaporated under reduced pressure. The residue was recrystallised from ethyl acetate:hexane to give the title compound.

$^1\text{H NMR}$ (CD_3OD , 300MHz) δ : 3.80 (s, 3H), 6.35 (d, 1H), 6.45 (s, 1H), 7.55 (d, 1H).

Preparation 755-Methoxy-benzotriazole-4-sulphonyl chloride

5-Methoxy-2,1,3-benzotriazole (500mg, 3.01mmol) was added to ice-cooled chlorosulphonic acid (1.0ml, 15mmol) and the reaction heated to 100°C for 1 hour. The cooled mixture was poured into ice-water (15ml), the resulting precipitate filtered off and dried to afford the title compound as a beige solid, 535mg.

LRMS : m/z APCI^+ 265, 267 [MH^+]

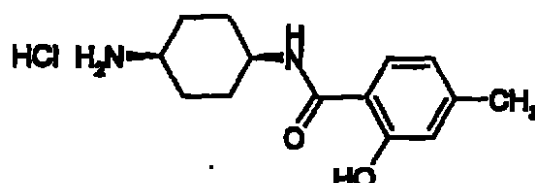
Preparation 76syn-[4-(2-Hydroxy-4-methyl-benzoylamino)-cyclohexyl]-carbamic acid tert-butyl ester

4-Methylsalicylic acid (3.5 g, 23 mmol) was added to a mixture of the amine from preparation 5 (5.35 g, 25 mmol) 1-hydroxybenzotriazole hydrate (3.88 g, 28.8 mmol) 1-(3-dimethylaminopropyl-3-ethylcarbodiimide hydrochloride (6.23 g, 32.5 mmol) and N-diisopropylethylamine (4.84 g, 37.5 mmol) in dichloromethane (65 ml). The mixture was stirred at room temperature for 72 hours and was diluted with dichloromethane (100 ml). Water (150 ml) was added and the aqueous layer was acidified to pH 3 by addition of 2M hydrochloric acid. The phases were separated and the organic phase was washed with water (2 x 100 ml) and dried (MgSO_4). The organic solution was concentrated *in-vacuo* and the residue was triturated with hot ethyl acetate to give the title compound, 5.2 g.

LRMS : m/z ES⁺ 371 [MNa^+]

Preparation 77

syn-N-(4-Amino-cyclohexyl)-2-hydroxy-4-methyl-benzamide hydrochloride



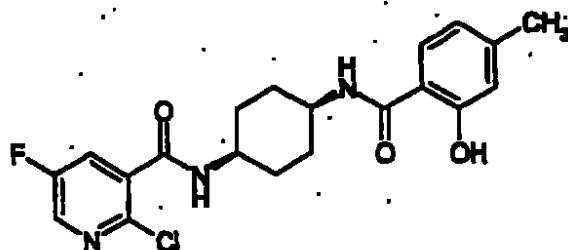
The compound from preparation 76 (5.1 g, 14.8 mmol) was suspended in dichloromethane (400 ml) and was cooled to 0°C. The mixture was purged under nitrogen and hydrogen chloride gas was bubbled into the mixture for 10 minutes to give a saturated solution. The reaction mixture was stirred at 4°C for 3 hours and then concentrated *in-vacuo*. The residue was co-evaporated with dichloromethane (2 x) and triturated with diethyl ether. The material obtained was isolated by filtration and was washed with diethyl ether to give the title compound as a white solid (4.21 g).

LRMS : m/z ES⁺ 249 [MH^+]

Preparation 78

syn-2-Chloro-5-fluoro-N-[4-(2-hydroxy-4-methyl-benzoylamino)-cyclohexyl]-nicotinamide

55

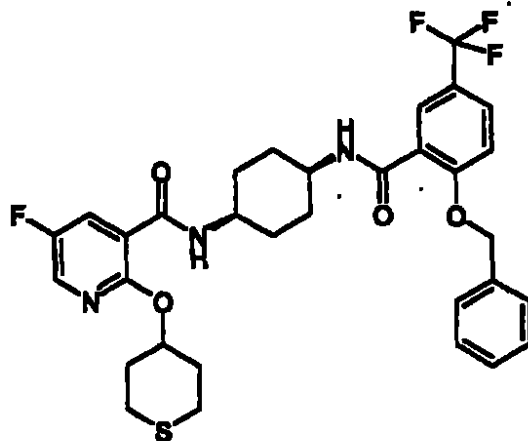


1-(3-Dimethylaminopropyl-3-ethylcarbodiimide hydrochloride (1.68 g, 5.85 mmol) was added to the compound from preparation 77 (2 g, 7.02 mmol) the acid from preparation 1 (1.03 g, 5.85 mmol), 1-hydroxybenzotriazole hydrate (0.95 g, 7.02 mmol) and N-diisopropylethylamine (4.6 ml, 26.3 mmol) in dichloromethane (50 ml) and the mixture was stirred at room temperature under a nitrogen atmosphere for 16 hours. Additional 1-(3-dimethylaminopropyl-3-ethylcarbodiimide hydrochloride (0.56 g, 2.9 mmol) was added and the mixture was stirred for a further 2 hours. The reaction mixture was partitioned between 1N hydrochloric acid and dichloromethane. The phases were separated and the aqueous layer was extracted with dichloromethane (2 x). The combined organic solutions were dried (MgSO₄) and concentrated *in-vacuo*. The material obtained was recrystallised from isopropyl acetate to give the title compound as a white solid (1.3 g).

LRMS : m/z ES⁺ 406 [MH⁺]

Preparation 79

Syn-N-[4-(2-Benzoyloxy-5-trifluoromethyl-benzoylamino)-cyclohexyl-5-fluoro-2-(tetrahydro-thiopyran-4-yloxy)-nicotinamide



1-(3-Dimethylaminopropyl-3-ethylcarbodiimide hydrochloride (374mg, 1.95mmol) was added to a mixture of the amine from preparation 15b (530mg, 1.5mmol), 2-benzoyloxy-5-trifluoromethylbenzoic acid (US 3953595, pg 9), (400mg, 1.35mmol), 1-

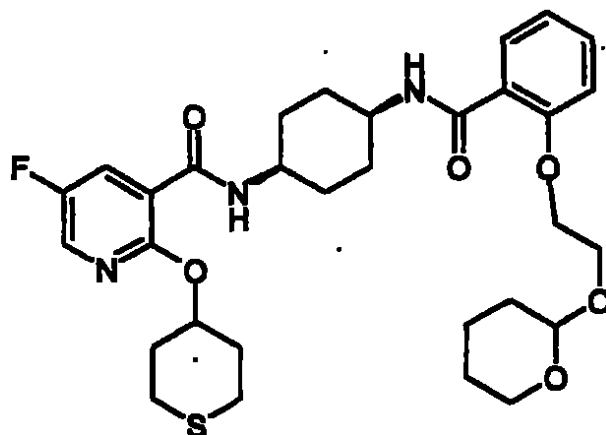
hydroxybenzotriazole hydrate (264mg, 1.98mmol) and N-ethyl-diisopropylamine (0.78ml, 4.5mmol) in N,N-dimethylformamide (30ml) and the reaction stirred at room temperature for 18 hours. The mixture was diluted with ethyl acetate (20ml), and washed with 1N citric acid (20ml), saturated sodium bicarbonate solution (20ml), then dried (MgSO_4) and evaporated under reduced pressure. The resulting solid was triturated with ether to give the title compound as a white solid, 728mg.

^1H NMR (CD_3OD , 400MHz) δ : 1.48 (m, 2H), 1.60 (m, 2H), 1.75 (m, 4H), 1.89 (m, 2H), 2.30 (m, 2H), 2.69 (m, 4H), 3.97 (m, 2H), 5.30 (m, 3H), 7.18 (m, 1H), 7.31 (m, 2H), 7.45 (d, 1H), 7.53 (d, 2H), 7.81 (d, 1H), 8.09 (m, 1H), 8.20 (m, 2H).

LRMS : m/z ES^+ 654 [MNa^+]

Preparation 80

Syn-5-Fluoro-N-(4-(2-(2-(tetrahydro-pyran-2-yloxy)-ethoxy)-benzoylamino)-cyclohexyl)-2-(tetrahydro-thiopyran-4-yloxy)-nicotinamide



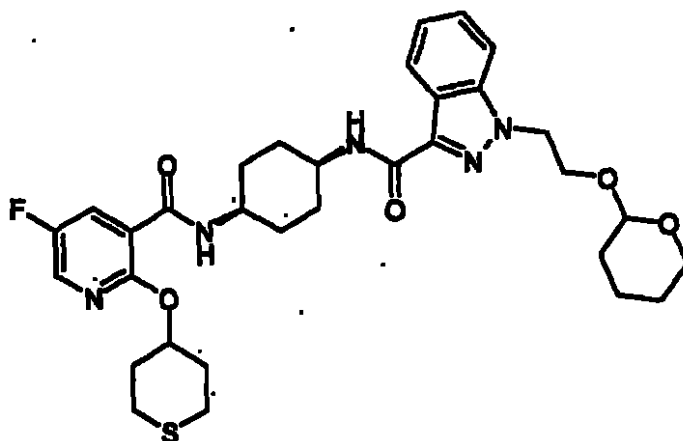
A mixture of the amine from preparation 15a (200mg, 0.51mmol), the acid from preparation 64 (150mg, 0.58mmol), 1-(3-dimethylaminopropyl)-3-ethylcarbodiimide hydrochloride (150mg, 0.78mol), 1-hydroxybenzotriazole hydrate (80mg, 0.59mmol) and N-ethyl-diisopropylamine (225 μ l, 1.29mmol) in N,N-dimethylformamide (2ml) was stirred at room temperature for 18 hours. The mixture was partitioned between ethyl acetate and 10% citric acid solution and the layers separated. The organic phase was washed with further 10% citric acid, saturated aqueous sodium bicarbonate solution, brine, then dried (MgSO_4) and evaporated under reduced pressure to give the title compound as a gum, 260mg.

¹HNMR (CD₃OD, 400MHz) δ: 1.27-2.02 (m, 15H), 2.40 (m, 2H), 2.65-2.79 (m, 4H), 3.38 (m, 1H), 3.72 (m, 2H), 3.88 (m, 1H), 4.02-4.16 (m, 4H), 4.37 (t, 3H), 4.58 (m, 1H), 5.31 (m, 1H), 7.07 (t, 1H), 7.16 (d, 1H), 7.47 (t, 1H), 7.95 (d, 1H), 8.06 (m, 1H), 8.17 (m, 1H), 8.43 (m, 1H).

LRMS: m/z APCI⁺ 518 [MH-THP]⁺

Preparation 81

Syn-1-[2-(Tetrahydro-pyran-2-yloxy)-ethyl]-1H-indazole-3-carboxylic acid (4-[5-fluoro-2-(tetrahydro-thiopyran-4-yloxy)-pyridine-3-carbonyl-amino]-cyclohexyl)-amide



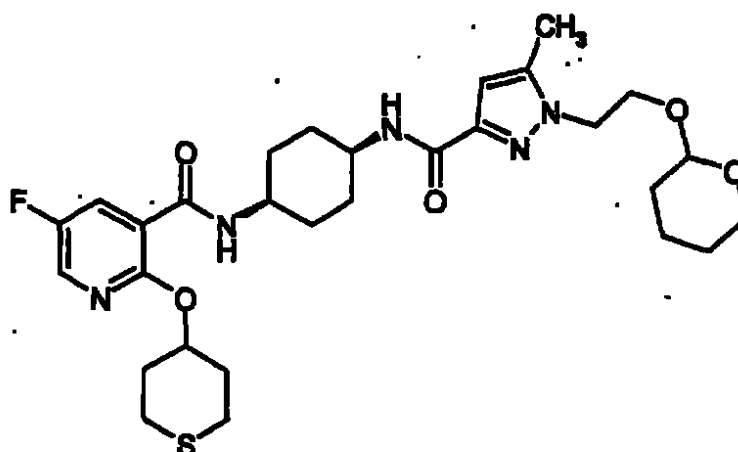
The title compound was obtained as a white solid, from the amine from preparation 15a and the acid from preparation 32, following a similar procedure to that described in preparation 80, except 1-methyl-2-pyrrolidinone was used as the reaction solvent.

¹HNMR (CD₃OD, 400MHz) δ: 1.20-1.53 (m, 6H), 1.78 (m, 8H), 1.94 (m, 2H), 2.27 (m, 2H), 2.65 (m, 2H), 2.80 (m, 2H), 3.22 (m, 1H), 3.30 (m, 1H), 3.80 (m, 1H), 3.97 (m, 3H), 4.47 (m, 1H), 4.65 (m, 2H), 5.20 (m, 1H), 7.23 (m, 1H), 7.43 (m, 1H), 7.65 (d, 1H), 7.78 (d, 1H), 7.97 (m, 1H), 8.10 (m, 2H), 8.29 (s, 1H).

LRMS : m/z ES⁺ 648 [MH⁺]

Preparation 82

Syn-5-Fluoro-N-[4-[(5-methyl-1-[2-(tetrahydro-pyran-2-yloxy)-ethyl]-1H-pyrazole-3-carbonyl-amino)-cyclohexyl]-2-(tetrahydro-thiopyran-4-yloxy)-nicotinamide



A mixture of the amine from preparation 15a (190mg, 0.48mmol), the acid from preparation 39 (125mg, 0.49mmol), 1-(3-dimethylaminopropyl)-3-ethylcarbodiimide hydrochloride (140mg, 0.73mol), 1-hydroxybenzotriazole hydrate (70mg, 0.52mmol) and N-ethyl-diisopropylamine (260 μ l, 1.44mmol) in N,N-dimethylformamide (3ml) was stirred at room temperature for 18 hours. The mixture was partitioned between ethyl acetate (50ml) and 10% citric acid solution (50ml) and the layers separated. The organic phase was washed with further 10% citric acid, saturated aqueous sodium bicarbonate solution, brine, then dried (MgSO₄) and evaporated under reduced pressure to give the title compound as a gum, 260mg.

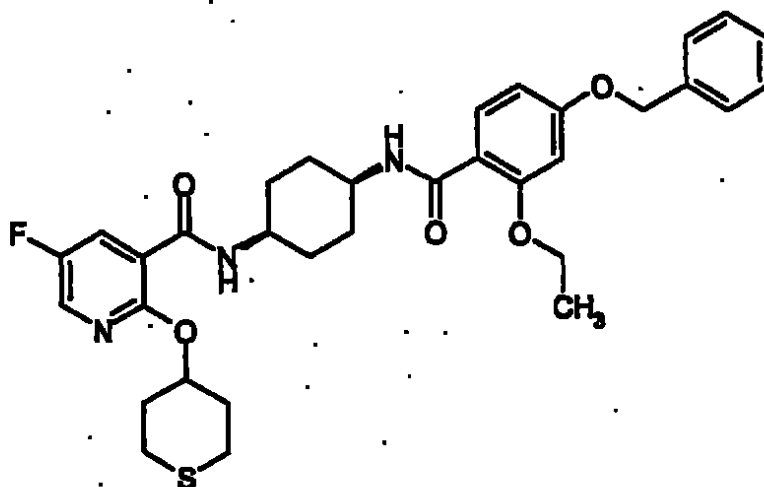
¹HNMR (CDCl₃, 400MHz) δ : 1.42-2.04 (m, 15H), 2.32-2.48 (m, 6H), 2.81 (m, 4H), 3.41 (m, 1H), 3.55 (m, 1H), 3.77 (m, 1H), 4.00-4.29 (m, 5H), 4.50 (m, 1H), 5.31 (m, 1H), 6.57 (s, 1H), 7.07 (m, 1H), 8.01-8.13 (m, 2H), 8.26 (m, 1H)

LRMS: m/z APCI⁺ 590 [MH]⁺

Preparation 83

Syn-N-[4-(4-Benzoyloxy-2-ethoxy-benzoylamino)-cyclohexyl]-5-fluoro-2-(tetrahydro-thiopyran-4-yloxy)-nicotinamide

57



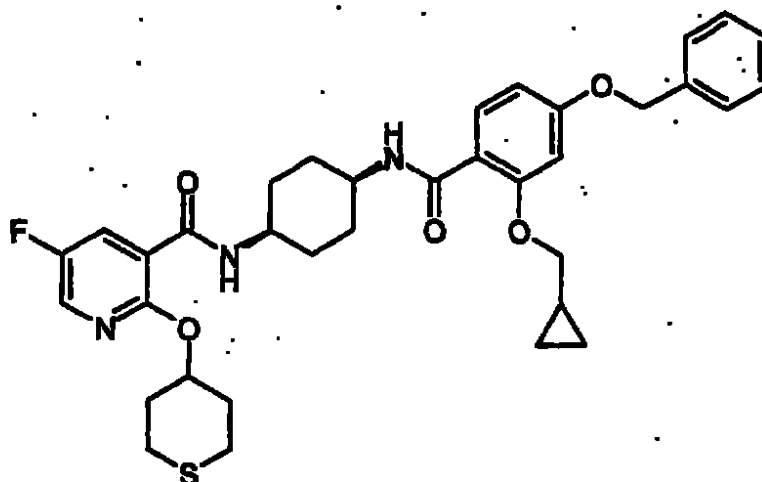
Potassium carbonate (88mg, 0.62mmol) and potassium iodide (5mg, 0.03mmol) were added to a solution of the phenol from example 79 (180mg, 0.31mmol) in acetonitrile (5ml) and N,N-dimethylformamide (1 ml). Ethyl bromide (30 μ l, 0.4mmol) was added and the mixture stirred at 35°C for 18 hours. The mixture was evaporated under reduced pressure and the residue partitioned between ethyl acetate and 1N hydrochloric acid, and the layers separated. The organic phase was washed with water, sodium carbonate solution and brine, then dried (MgSO₄) and evaporated under reduced pressure. The product was purified by column chromatography on silica gel using an elution gradient of ethyl acetate:pentane (20:80 to 70:30) to afford the title compound as an oil, 174mg.

¹HNMR (CDCl₃, 400MHz) δ : 1.52 (t, 3H), 1.60-2.08 (m, 10H), 2.42 (m, 2H), 2.74 (m, 4H), 4.08-4.22 (m, 4H), 5.10 (s, 2H), 5.26 (m, 1H), 6.56 (d, 1H), 6.68 (m, 1H), 7.32-7.46 (m, 5H), 8.04 (m, 3H), 8.20 (d, 1H), 8.26 (m, 1H)

LRMS: m/z ES⁺ 608 [MH]⁺

Preparation 84

Syn-N-[4-(4-Benzyloxy-2-cyclopropylmethoxy-benzoylamino)-cyclohexyl]-5-fluoro-2-(tetrahydro-thiopyran-4-yloxy)-nicotinamide



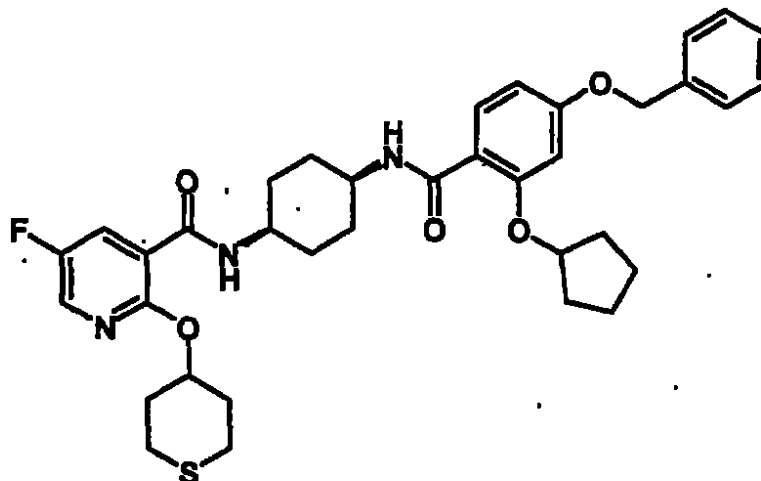
The title compound was obtained in 87% yield from the phenol from example 79 and (bromomethyl)cyclopropane, following the procedure described in preparation 83, except the reaction was performed at 90°C.

¹HNMR (CDCl₃, 400MHz) δ: 0.38 (m, 2H), 0.64 (m, 2H), 1.20-1.38 (m, 1H), 1.64-2.04 (m, 10H), 2.40 (m, 2H), 2.74 (m, 4H), 3.92 (d, 2H), 4.04-4.22 (m, 2H), 5.10 (s, 2H), 5.24 (m, 1H), 6.50 (d, 1H), 6.68 (m, 1H), 7.30-7.48 (m, 5H), 8.02 (m, 2H), 8.16-8.28 (m, 3H)

LRMS: m/z ES⁺ 656 [MNa]⁺

Preparation 85

Syn-N-[4-(4-Benzoyloxy-2-cyclopentoxy-benzoylamino)-cyclohexyl]-5-fluoro-2-(tetrahydro-thiopyran-4-yloxy)-nicotinamide



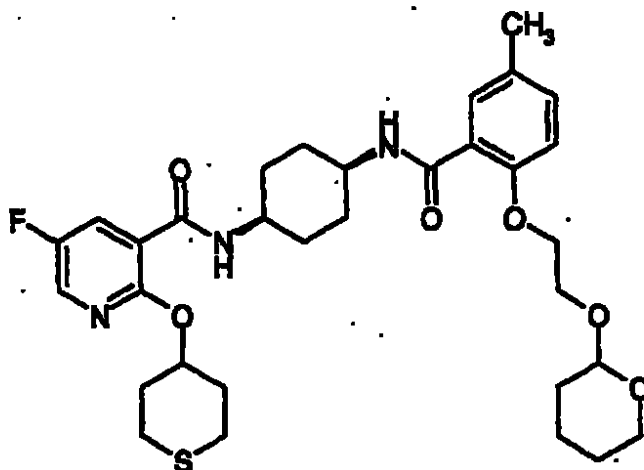
The title compound was obtained in 87% yield from the phenol from example 79 and cyclopentylbromide, following the procedure described in preparation 83, except the reaction was performed at 80°C.

¹HNMR (CDCl₃, 400MHz) δ: 1.38-2.06 (m, 18H), 2.24 (m, 2H), 2.68-2.72 (m, 4H), 4.12 (m, 2H), 4.90 (m, 1H), 5.10 (s, 1H), 5.24 (m, 1H), 6.46 (d, 1H), 6.66 (m, 1H), 7.30-7.48 (m, 5H), 7.94 (d, 1H), 8.04 (m, 2H), 8.16 (d, 1H), 8.28 (m, 1H)

LRMS: m/z ES⁺ 670 [MNa]⁺

Preparation 86

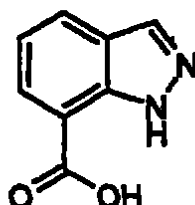
Syn-5-Fluoro-N-(4-{5-methyl-2-[2-(tetrahydro-pyran-2-yloxy)-ethoxy]-benzoylamino)-cyclohexyl)-2-(tetrahydro-thiopyran-4-yloxy)-nicotinamide



A mixture of the phenol from example 22 (1.29g, 2.65mmol), potassium carbonate (690mg, 5mmol), and 2-(2-bromoethoxy)tetrahydro-2H-pyran (840mg, 4mmol) in 1-methyl-2-pyrrolidinone (10ml), was heated at 60°C for 4 hours, followed by a further 18 hours at room temperature. The mixture was diluted with ethyl acetate and washed with water (x3), then brine, dried (MgSO₄) and evaporated under reduced pressure. The residue was purified by column chromatography on silica gel using ethyl acetate as the eluant to afford the title compound as a white foam, 1.20g.

¹HNMR (CDCl₃, 400MHz) δ: 1.37 (m, 2H), 1.46 (m, 2H), 1.61 (m, 4H), 1.76 (m, 4H), 1.92 (m, 4H), 2.33 (s, 3H), 2.43 (m, 2H), 2.72 (m, 4H), 3.39 (m, 1H), 3.72 (m, 1H), 3.86 (m, 1H), 4.13 (m, 3H), 4.30 (t, 2H), 4.54 (m, 1H), 5.24 (m, 1H), 6.87 (d, 1H), 7.21 (d, 1H), 8.04 (m, 3H), 8.13 (d, 1H), 8.26 (dd, 1H).

LRMS : m/z APCI: 614 [M-H]

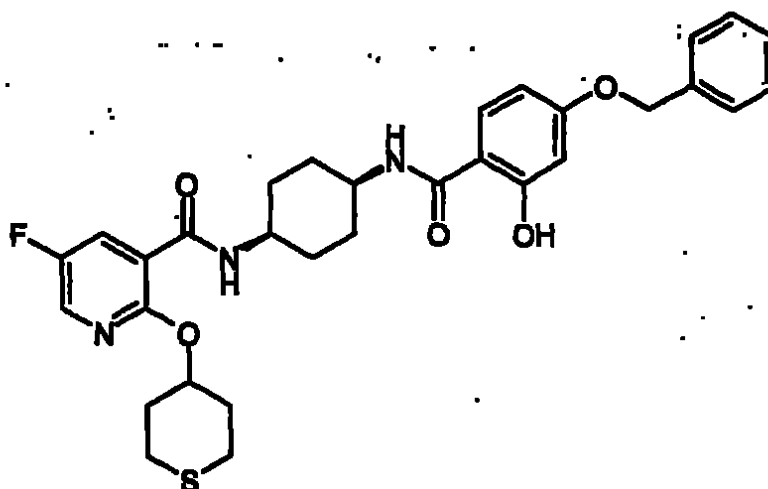
Preparation 87**1H-Indazole-7-carboxylic acid**

A solution of sodium nitrite (1.9g, 27.6mmol) in water (5ml) was added dropwise to an ice-cooled solution of methyl 2-amino-3-methyl benzoate (US 4,657,893 preparation II) (4.14g, 25mmol) in acetic acid (50ml). This solution was then added dropwise to a solution of *tert*-butyl mercaptan (2.26g, 25mmol) in ethanol (70ml) and stirred at room temperature. The pH of the mixture was adjusted to 5.5 using saturated sodium carbonate solution and the mixture poured into brine. This mixture was extracted with ethyl acetate, the combined organic extracts dried (Na_2SO_4), concentrated under reduced pressure and the residue azeotroped with dichloromethane and heptane. The residue was dissolved in dimethyl sulfoxide (40ml) and added dropwise to a suspension of potassium *tert*-butoxide (14.05g, 126mmol) in dimethyl sulfoxide (150ml), and the reaction stirred at room temperature for 2 hours. The reaction was poured carefully into 1N hydrochloric acid, and extracted with ethyl acetate. The combined organic extracts were washed with 1N hydrochloric acid, dried (Na_2SO_4) and evaporated under reduced pressure. The product was slurred with isopropanol, sufficient dichloromethane added for complete dissolution, and the solution allowed to evaporate. The resulting solid was filtered off, washed with isopropanol to afford the title compound as an off-white solid.

Microanalysis found: C, 59.26; H, 3.73; N, 17.28. $\text{C}_8\text{H}_6\text{N}_2\text{O}_2$ requires C, 59.31; H, 3.51; N, 17.42%.

Mpt. 230-233°C.

Preparation 88**Syn-N-[4-(4-Benzoyloxy-2-hydroxy-benzoylamino)-cyclohexyl]-5-fluoro-2-(tetrahydrothiopyran-4-yloxy)-nicotinamide**



The title compound was obtained as an oil in 32% yield from the amine from preparation 15a and the acid from preparation 70, following a similar procedure to that described in examples 6 to 14, except N,N-dimethylformamide was used as the reaction solvent.

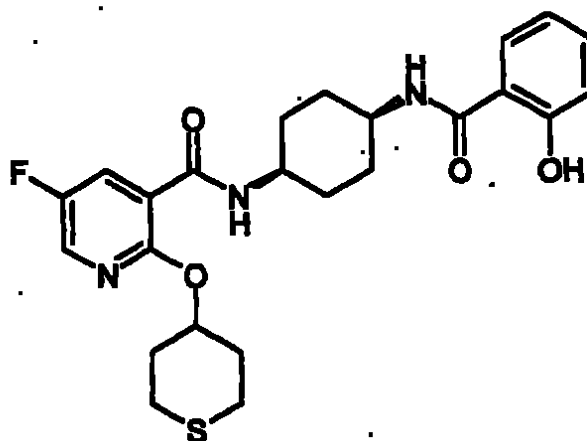
^1H NMR (CDCl_3 , 400MHz) δ : 1.60-2.10 (m, 10H), 2.40 (m, 2H), 2.70-2.90 (m, 4H), 4.14 (m, 1H), 4.28 (m, 1H), 5.08 (s, 2H), 5.48 (m, 1H), 6.16 (m, 1H), 6.48 (m, 1H), 6.56 (d, 1H), 7.30-7.46 (m, 6H), 8.04-8.14 (m, 2H), 8.28 (m, 1H)

LRMS: m/z ES^+ 602 $[\text{MNa}]^+$

Microanalysis found; C, 64.09; H, 5.96; N, 7.08, $\text{C}_{31}\text{H}_{34}\text{FN}_3\text{O}_5\text{S}$; requires C, 64.23; H, 5.91; N, 7.25 %.

Preparation 89

Syn-5-Fluoro-N-[4-(2-hydroxy-benzoviamino)-cyclohexyl]-2-(tetrahydrothiopyran-4-yloxy)-nicotinamide



A solution of 2-hydroxybenzoic acid (32mg, 0.21mmol) in N,N-dimethylformamide (0.5ml) was added to a mixture of 1-(3-dimethylaminopropyl)-3-ethylcarbodiimide hydrochloride (44mg, 0.23mmol), the amine from preparation 15a (82mg, 0.21mmol), 1-hydroxybenzotriazole hydrate (31mg, 0.23mmol) and N-methylmorpholine (48 μ l, 0.44mmol) in N,N-dimethylformamide (4ml), and the reaction stirred at room temperature for 18 hours. The mixture was evaporated under reduced pressure and the residue suspended in tetrahydrofuran (1ml) and 1N sodium hydroxide solution (1ml), and stirred at room temperature for 72 hours. The mixture was concentrated under reduced pressure, the aqueous solution acidified by the addition of 2N hydrochloric acid (1ml), and extracted with dichloromethane (5ml, 2ml). The combined organic extracts were washed with water (2ml), dried (MgSO₄) and evaporated under reduced pressure. The residue was crystallised from methanol to afford the title compound in 86% yield.

¹HNMR (CDCl₃, 400MHz) δ : 1.72(m, 2H), 1.81 (m, 2H), 1.97 (m, 6H), 2.39 (m, 2H), 2.80 (m, 4H), 4.15 (m, 1H), 4.28 (m, 1H), 5.47 (m, 1H), 6.37 (m, 1H), 6.87 (t, 1H), 6.99 (d, 1H), 7.42 (m, 2H), 8.06 (d, 1H), 8.11 (m, 1H), 8.28 (m, 1H), 12.22 (brs, 1H)

LRMS : m/z ES⁺ 496 [MNa]⁺

Microanalysis found; C, 60.60; H, 5.96; N, 8.71, C₂₄H₂₈FN₃O₄S; requires C, 60.87; H, 5.96, N, 8.87%.

IN VITRO ACTIVITY OF THE NICOTINAMIDE DERIVATIVES (I)

The PDE4 inhibitory activity of the nicotinamide derivatives of the formula (I) is determined by the ability of compounds to inhibit the hydrolysis of cAMP to AMP by PDE4 (Thompson JW, Teraski WL, Epstein PM, Strada SJ., "Assay of nucleotidophosphodiesterase and resolution of multiple molecular forms of the isoenzyme", *Advances in cyclic nucleotides research*, edited by Brooker G, Greengard P, Robinson GA. Raven Press, New York 1979, 10, p. 69-92). Tritium labelled cAMP is incubated with PDE4. Following incubation, the radiolabelled AMP produced is able to bind yttrium silicate SPA beads. These SPA beads subsequently produce light that can be quantified by scintillation counting. The addition of a PDE4 inhibitor prevents the formation of AMP from cAMP and counts are diminished. The IC₅₀ of a PDE4 inhibitor can be defined as the concentration of a compound that

60

leads to a 50% reduction in counts compared to the PDE4 only (no inhibitor) control wells.

The anti-inflammatory properties of the nicotinamide derivatives of the formula (I) are demonstrated by their ability to inhibit TNF α release from human peripheral blood mononuclear cells (see also Yoshimura T, Kurita C, Nagao T, Usami E, Nakao T, Watanabe S, Kobayashi J, Yamazaki F, Tanaka H, Nagai H., "Effects of cAMP-phosphodiesterase isozyme inhibitor on cytokine production by lipopolysaccharide-stimulated human peripheral blood mononuclear cells", *Gen. Pharmacol.*, 1997, 29(4), p. 63). Venous blood is collected from healthy volunteers and the mononuclear cells purified by centrifugation through Histopaque (Ficoll) cushions. TNF α production from these cells is stimulated by addition of lipopolysaccharide. After 18 hours incubation in the presence of LPS, the cell supernatant is removed and the concentration of TNF α in the supernatant determined by ELISA. Addition of PDE4 inhibitors reduces the amount of TNF α produced. An IC₅₀ is determined which is equal to the concentration of compound that gives 50% inhibition of TNF α production as compared to the LPS stimulated control wells.

All the examples were tested in the assay described above and found to have an IC₅₀ (TNF α screen) of less than 300 nM. And for most of the tested compounds, they were found to have an IC₅₀ (TNF α screen) of even less than 100 nM.

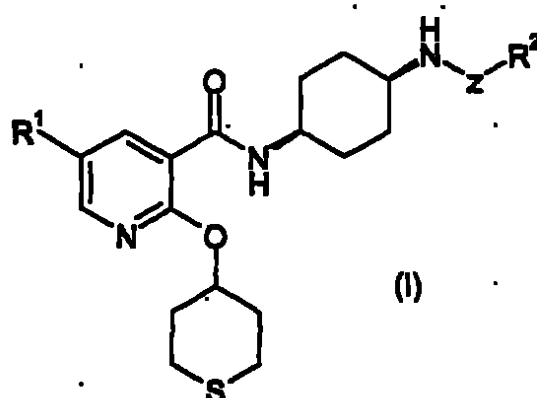
Data are presented below for the Examples in which the TNF α and PDE4 inhibition are presented as IC₅₀ values in nM.

Example No.	IC ₅₀ (TNF α screen) in nM	IC ₅₀ (PDE4 inhibition) in nM
1	0.7	
2	1.5	
3	0.02	
4	0.04	1.5
5	0.02	1

6	13	
7	0.09	
8	0.04	
9	0.1	2.8
10	0.04	5
11	0.1	
12	1.5	
13	4	
14	0.1	
15	0.1	
16	0.8	
17	10	
18	10	
19	2	
20	0.1	
21	1	
22	0.2	
23	0.2	
24	0.1	
25	0.03	
26	1	
27	5	
28	0.2	
29	0.4	

CLAIMS

1. A compound of formula (I) :



wherein :

R^1 is selected from H, halo and (C_1-C_4) alkyl;

Z is a linker group selected from CO and SO_2 ;

R^2 is selected from phenyl, benzyl, naphthyl, heteroaryl and (C_3-C_8) cycloalkyl, each of which being substituted with 1 substituent selected from (C_1-C_6) alkoxy, $((C_3-C_8)$ cycloalkyl)- (C_1-C_6) alkoxy, hydroxy- (C_2-C_6) alkoxy, $((C_3-C_8)$ cycloalkyl)oxy and phenyl substituted by (C_1-C_6) alkoxy (said phenyl being additionally optionally substituted by OH and/or halo),

and each of which being additionally optionally substituted with 1 or 2 substituents each independently selected from halo, CN, $CONR^3R^4$, (C_1-C_6) alkyl, halo- (C_1-C_6) alkyl, OH, hydroxy- (C_1-C_6) alkyl, $((C_3-C_8)$ cycloalkyl)- (C_1-C_6) alkyl, (C_3-C_8) cycloalkyl and NR^3R^4 ; and

R^3 and R^4 are each independently selected from H, (C_1-C_4) alkyl, and $SO_2(C_1-C_4)$ alkyl; and pharmaceutically acceptable salts and solvates thereof.

2. A compound, salt or solvate according to claim 1 wherein R^1 is H, halo, CH_3 or C_2H_5 .

3. A compound, salt or solvate according to claim 1 or claim 2 wherein R^2 is phenyl, imidazole, pyrazine, indazole, purine, quinoline, quinazoline, benzofuran, dihydrobenzofuran, benzothiadiazole, benzoxadiazole, pyrazole, imidazopyridine, benzimidazole, pyrazolopyridine, pyrazolopyrimidine, benzyl or cyclopropyl,

each of which being substituted with 1 substituent selected from (C₁-C₆)alkoxy, ((C₃-C₆)cycloalkyl)-(C₁-C₆)alkoxy, hydroxy(C₂-C₆)alkoxy, ((C₃-C₆)cycloalkyl)oxy and phenyl substituted by (C₁-C₆)alkoxy (said phenyl being additionally optionally substituted by OH and/or halo),

and each of which being additionally optionally substituted with 1 or 2 substituents each independently selected from halo, CN, CONR³R⁴, (C₁-C₆)alkyl, halo(C₁-C₆)alkyl, OH, hydroxy(C₁-C₆)alkyl, ((C₃-C₆)cycloalkyl)-(C₁-C₆)alkyl, (C₃-C₆)cycloalkyl and NR³R⁴.

4. A compound, salt or solvate according to claim 1, 2 or 3 wherein R¹ is H, F, Cl or CH₃.

5. A compound, salt or solvate according to any one of claims 1, 2, 3 or 4 wherein R² is phenyl, imidazole, indazole, quinoline, quinazoline, dihydrobenzofuran, benzothiadiazole, benzoxadiazole, pyrazole, imidazopyridine, benzimidazole, pyrazolopyridine, benzyl or cyclopropyl,

each of which being substituted with 1 substituent selected from OCH₃, OC₂H₄OH, O(CH₂)₃OH, OC₂H₅, cyclopropylmethoxy or cyclopentylloxy, and

each of which being additionally optionally substituted by 1 or 2 substituents selected from CH₃, N(CH₃)SO₂CH₃, NHSO₂CH₂CH₃, NHSO₂CH(CH₃)₂, OH, CH₂OH, Cl, F, C₂H₅, CH(CH₃)₂, C₂H₄OH, CF₃.

6. A compound, salt or solvate according to any one of claims 1 to 5 wherein R¹ is F.

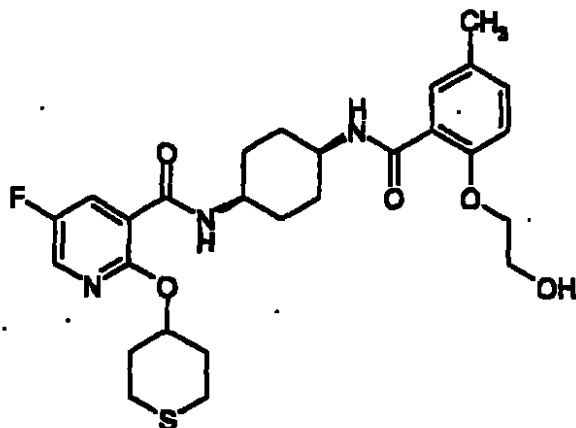
7. A compound, salt or solvate according to any one of claims 1 to 6 wherein Z is CO.

8. A compound, salt or solvate according to any one of claims 1 to 7 wherein R² is as defined in the Examples.

9. A compound, salt or solvate according to any one of claims 1 to 8 wherein R² is as defined in the Example 5.

10. A compound according to claim 1 selected from any one of the Examples, or a pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof.

11. Syn-5-Fluoro-N-{5-[2-(2-hydroxy-ethoxy)-4-methyl-benzoylamino]-cyclohexyl}-2-(tetrahydro-thiopyran-4-yloxy)-nicotinamide of formula :



or a pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof.

12. A pharmaceutical composition comprising a compound according to any one of claims 1 to 11, or a pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof, and a pharmaceutically acceptable carrier, diluent or excipient.

13. A compound salt or solvate according to any one of claims 1 to 11 or pharmaceutical composition according to claim 12, for use in medicine.

14. A compound, salt or solvate according to any one of claims 1 to 11 or a pharmaceutical composition according to claim 12, for use in the treatment of a disease, disorder or condition in which PDE4 inhibition is beneficial.

15. A compound according to claim 14, wherein the disease, disorder or condition is selected from

- asthma of whatever type, etiology, or pathogenesis, in particular asthma that is a member selected from the group consisting of atopic asthma, non-atopic asthma, allergic asthma, atopic bronchial IgE-mediated asthma, bronchial asthma, essential asthma, true asthma, intrinsic asthma caused by pathophysiologic disturbances, extrinsic asthma caused by environmental factors, essential asthma of unknown or inapparent cause, non-atopic asthma, bronchitic asthma, emphysematous asthma, exercise-induced asthma,

- allergen induced asthma, cold air induced asthma, occupational asthma, infective asthma caused by bacterial, fungal, protozoal, or viral infection, non-allergic asthma, incipient asthma and wheezy infant syndrome,
- chronic or acute bronchoconstriction, chronic bronchitis, small airways obstruction, and emphysema,
 - obstructive or inflammatory airways diseases of whatever type, etiology, or pathogenesis, in particular an obstructive or inflammatory airways disease that is a member selected from the group consisting of chronic eosinophilic pneumonia, chronic obstructive pulmonary disease (COPD), COPD that includes chronic bronchitis, pulmonary emphysema or dyspnea associated therewith, COPD that is characterized by irreversible, progressive airways obstruction, adult respiratory distress syndrome (ARDS) and exacerbation of airways hyper-reactivity consequent to other drug therapy
 - pneumoconiosis of whatever type, etiology, or pathogenesis, in particular pneumoconiosis that is a member selected from the group consisting of aluminosis or bauxite workers' disease, anthracosis or miners' asthma, asbestosis or steam-fitters' asthma, chalcosis or flint disease, ptilosis caused by inhaling the dust from ostrich feathers, siderosis caused by the inhalation of iron particles, silicosis or grinders' disease, byssinosis or cotton-dust asthma and talc pneumoconiosis;
 - bronchitis of whatever type, etiology, or pathogenesis, in particular bronchitis that is a member selected from the group consisting of acute bronchitis, acute laryngotracheal bronchitis, arachidic bronchitis, catarrhal bronchitis, croupus bronchitis, dry bronchitis, infectious asthmatic bronchitis, productive bronchitis, staphylococcus or streptococcal bronchitis and vesicular bronchitis,
 - bronchiectasis of whatever type, etiology, or pathogenesis, in particular bronchiectasis that is a member selected from the group consisting of cylindric bronchiectasis, sacculated bronchiectasis, fusiform bronchiectasis, capillary bronchiectasis, cystic bronchiectasis, dry bronchiectasis and follicular bronchiectasis,
 - seasonal allergic rhinitis or perennial allergic rhinitis or sinusitis of whatever type, etiology, or pathogenesis, in particular sinusitis that is a member selected from the group consisting of purulent or nonpurulent sinusitis, acute or chronic sinusitis and ethmoid, frontal, maxillary, or sphenoid sinusitis,

- rheumatoid arthritis of whatever type, etiology, or pathogenesis, in particular rheumatoid arthritis that is a member selected from the group consisting of acute arthritis, acute gouty arthritis, chronic inflammatory arthritis, degenerative arthritis, infectious arthritis, Lyme arthritis, proliferative arthritis, psoriatic arthritis and vertebral arthritis,
- gout, and fever and pain associated with inflammation,
- an eosinophil-related disorder of whatever type, etiology, or pathogenesis, in particular an eosinophil-related disorder that is a member selected from the group consisting of eosinophilia, pulmonary infiltration eosinophilia, Löffler's syndrome, chronic eosinophilic pneumonia, tropical pulmonary eosinophilia, bronchopneumonic aspergillosis, aspergilloma, granulomas containing eosinophils, allergic granulomatous angitis or Churg-Strauss syndrome, polyarteritis nodosa (PAN) and systemic necrotizing vasculitis,
- atopic dermatitis, allergic dermatitis, contact dermatitis, or allergic or atopic eczema,
- urticaria of whatever type, etiology, or pathogenesis, in particular urticaria that is a member selected from the group consisting of immune-mediated urticaria, complement-mediated urticaria, urticarogenic material-induced urticaria, physical agent-induced urticaria, stress-induced urticaria, idiopathic urticaria, acute urticaria, chronic urticaria, angioedema, cholinergic urticaria, cold urticaria in the autosomal dominant form or in the acquired form, contact urticaria, giant urticaria and papular urticaria,
- conjunctivitis of whatever type, etiology, or pathogenesis, in particular conjunctivitis that is a member selected from the group consisting of atopic conjunctivitis, acute catarrhal conjunctivitis, acute contagious conjunctivitis, allergic conjunctivitis, atopic conjunctivitis, chronic catarrhal conjunctivitis, purulent conjunctivitis and vernal conjunctivitis,
- uveitis of whatever type, etiology, or pathogenesis, in particular uveitis that is a member selected from the group consisting of inflammation of all or part of the uvea, anterior uveitis, iritis, cyclitis, iridocyclitis, granulomatous uveitis, nongranulomatous uveitis, phacoantigenic uveitis, posterior uveitis, choroiditis, and choroidoretinitis,
- multiple sclerosis of whatever type, etiology, or pathogenesis, in particular multiple sclerosis that is a member selected from the group consisting of

primary progressive multiple sclerosis and relapsing remitting multiple sclerosis,

- autoimmune/inflammatory diseases of whatever type, etiology, or pathogenesis, in particular an autoimmune/inflammatory disease that is a member selected from the group consisting of autoimmune hematological disorders, hemolytic anemia, aplastic anemia, pure red cell anemia, idiopathic thrombocytopenic purpura, systemic lupus erythematosus, polychondritis, scleroderma, Wegner's granulomatosis, dermatomyositis, chronic active hepatitis, myasthenia gravis, Stevens-Johnson syndrome, idiopathic sprue, autoimmune inflammatory bowel diseases, ulcerative colitis, endocrinopathies, Grave's disease, sarcoidosis, alveolitis, chronic hypersensitivity pneumonitis, primary biliary cirrhosis, juvenile diabetes or diabetes mellitus type I, keratoconjunctivitis sicca, epidemic keratoconjunctivitis, diffuse interstitial pulmonary fibrosis or interstitial lung fibrosis, idiopathic pulmonary fibrosis, cystic fibrosis, glomerulonephritis with and without nephrotic syndrome, acute glomerulonephritis, idiopathic nephrotic syndrome, minimal change nephropathy, inflammatory/hyperproliferative skin diseases, benign familial pemphigus, pemphigus erythematosus, pemphigus foliaceus, and pemphigus vulgaris,
- allogeneic graft rejection following organ transplantation,
- inflammatory bowel disease (IBD) of whatever type, etiology, or pathogenesis, in particular inflammatory bowel disease that is a member selected from the group consisting of collagenous colitis, colitis polyposa, transmural colitis, ulcerative colitis and Crohn's disease (CD),
- septic shock of whatever type, etiology, or pathogenesis, in particular septic shock that is a member selected from the group consisting of renal failure, acute renal failure, cachexia, malarial cachexia, hypophyseal cachexia, uremic cachexia, cardiac cachexia, cachexia suprarenalis or Addison's disease, cancerous cachexia and cachexia as a consequence of infection by the human immunodeficiency virus (HIV),
- liver injury,
- pulmonary hypertension of whatever type, etiology or pathogenesis including primary pulmonary hypertension / essential hypertension, pulmonary hypertension secondary to congestive heart failure, pulmonary hypertension

secondary to chronic obstructive pulmonary disease, pulmonary venous hypertension, pulmonary arterial hypertension and hypoxia-induced pulmonary hypertension,

- bone loss diseases, primary osteoporosis and secondary osteoporosis,
- central nervous system disorders of whatever type, etiology, or pathogenesis, in particular a central nervous system disorder that is a member selected from the group consisting of depression, Alzheimer's disease, Parkinson's disease, learning and memory impairment, tardive dyskinesia, drug dependence, arteriosclerotic dementia and dementias that accompany Huntington's chorea, Wilson's disease, paralysis agitans, and thalamic atrophies,
- infection, especially infection by viruses wherein such viruses increase the production of TNF- α in their host, or wherein such viruses are sensitive to upregulation of TNF- α in their host so that their replication or other vital activities are adversely impacted, including a virus which is a member selected from the group consisting of HIV-1, HIV-2, and HIV-3, cytomegalovirus (CMV), influenza, adenoviruses and Herpes viruses including *Herpes zoster* and *Herpes simplex*,
- yeast and fungus infections wherein said yeast and fungi are sensitive to upregulation by TNF- α or elicit TNF- α production in their host, e.g., fungal meningitis, particularly when administered in conjunction with other drugs of choice for the treatment of systemic yeast and fungus infections, including but are not limited to, polymyxins, e.g. Polymyxin B, imidazoles, e.g. clotrimazole, econazole, miconazole, and ketoconazole, triazoles, e.g. fluconazole and itraconazole as well as amphotericins, e.g. Amphotericin B and liposomal Amphotericin B,
- ischemia-reperfusion injury, ischemic heart disease, autoimmune diabetes, retinal autoimmunity, chronic lymphocytic leukemia, HIV infections, lupus erythematosus, kidney and ureter disease, urogenital and gastrointestinal disorders and prostate diseases,
- scar formation in the human or animal body, such as scar formation in the healing of acute wounds, and
- psoriasis, other dermatological and cosmetic uses, including anti-phlogistic, skin-softening, skin elasticity and moisture-increasing activities.

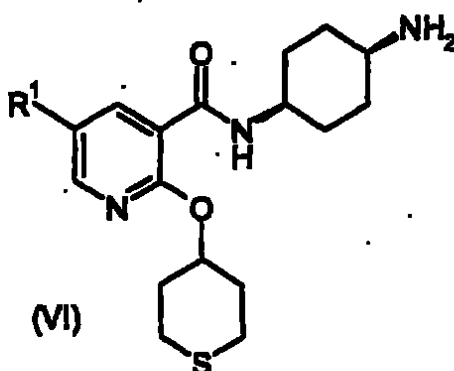
16. The use of a compound salt or solvate according to any one of claims 1 to 11 in the manufacture of a medicament for use in the treatment of a disease, disorder, or condition in which PDE4 inhibition is beneficial.

17. The use according to claim 16 wherein the disease, disorder or condition is selected from the list as defined in claim 15.

18. A method of treatment of a disease, disorder or condition in which PDE4 inhibition is beneficial, of a mammal, including a human being, with an effective amount of a compound, salt or solvate according to any one of claims 1 to 11 or pharmaceutical composition according to claim 12.

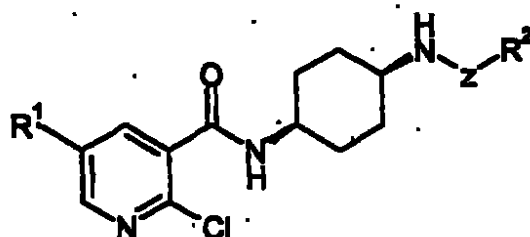
19. A method according to claim 18, wherein the disease, disorder or condition is selected from the list as defined in claim 15.

20. A process to make a compound of formula (I) as defined in claim 1, comprising reaction of a compound of formula (VI) with a reagent of formula Y-Z-R²,



wherein R¹, R² and Z are as defined in claim 1, and Y is a leaving group.

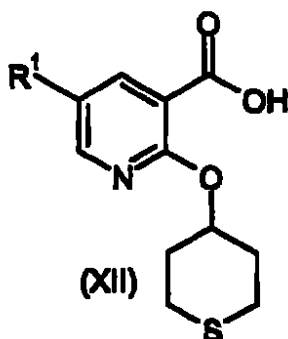
21. A process to make a compound of formula (I) as defined in claim 1, comprising reaction of a compound of formula (IX)



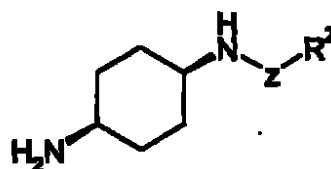
(IX)

with tetrahydrothiopyran-4-ol.

22. A process to make a compound of formula (I) as defined in claim 1, comprising reaction of a compound of formula (XII) with a compound of formula (VIII) :

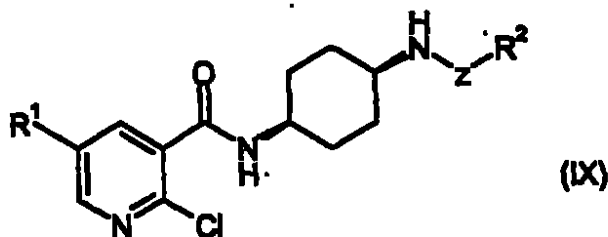


(XII)



(VIII)

23. A compound of formula (IX) :



(IX)

wherein R¹ and R² and Z are as defined in claim 1.

24. A combination of a compound according to any one of claims 1 to 11 with other therapeutic agents selected from :

- (a) 5-Lipoxygenase (5-LO) inhibitors or 5-lipoxygenase activating protein (FLAP) antagonists,
- (b) Leukotriene antagonists (LTRAs) including antagonists of LTB₄, LTC₄, LTD₄, and LTE₄,
- (c) Histaminic receptor antagonists including H₁, H₃ and H₄ antagonists,

- (d) α 1- and α 2-adrenoceptor agonist vasoconstrictor sympathomimetic agents for decongestant use,
- (e) Muscarinic M3 receptor antagonists or anticholinergic agents,
- (f) β 2-adrenoceptor agonists,
- (g) Theophylline,
- (h) Sodium cromoglycate,
- (i) COX-1 inhibitors (NSAIDs) and COX-2 selective inhibitors,
- (j) Oral or inhaled Glucocorticosteroids,
- (k) Monoclonal antibodies active against endogenous inflammatory entities,
- (l) Anti-tumor necrosis factor (anti-TNF- α) agents,
- (m) Adhesion molecule inhibitors including VLA-4 antagonists,
- (n) Kinin-B1 - and B2 -receptor antagonists,
- (o) Immunosuppressive agents,
- (p) Inhibitors of matrix metalloproteases (MMPs),
- (q) Tachykinin NK1, NK2 and NK3 receptor antagonists,
- (r) Elastase inhibitors,
- (s) Adenosine A2a receptor agonists,
- (t) Inhibitors of urokinase,
- (u) Compounds that act on dopamine receptors, e.g. D2 agonists,
- (v) Modulators of the NF κ b pathway, e.g. IKK inhibitors,
- (w) Agents that can be classed as mucolytics or anti-tussive,
- (x) antibiotics, and
- (y) p38 MAP kinase inhibitors.

COMPUESTOS

Esta invención se refiere a derivados de nicotinamida útiles como inhibidores de PDE4 y a los procedimientos para su preparación, intermediarios
5 usados en su preparación, composiciones que los contienen y usos de tales derivados.

Las fosfodiesterasas nucleotídicas 3',5'-cíclicas (PDE) comprenden una gran clase de enzimas divididas en al menos once familias diferentes que son estructural, bioquímica y farmacológicamente distintas una de otra. Las
10 enzimas de cada familia se denominan comúnmente isoenzimas o isozimas. En esta clase se incluye un total de más de quince productos genéticos diferentes, y una diversidad añadida es el como resultado del ajuste diferencial y del procesamiento post-translacional de esos productos genéticos. La presente invención se refiere principalmente a los cuatro productos genéticos de la
15 cuarta familia de PDE, es decir, PDE4A, PDE4B, PDE4C y PDE4D. Estas enzimas se denominan colectivamente isomorfas o subtipos de la familia de isoenzimas PDE4.

Las PDE4 se caracterizan por una degradación hidrolítica selectiva y de alta elevada afinidad del segundo nucleótido cíclico mensajero, adenosina
20 monofosfato 3',5'-cíclica (cAMP) y por la sensibilidad a la inhibición mediante rolipram. Se han descubierto un número de inhibidores selectivos de las PDE4 en los últimos años, y se han mostrado efectos farmacológicos beneficiosos que son el resultado de esa inhibición en una diversidad de modelos de enfermedad (véase, por ejemplo, Torphy y col., *Environ. Health Perspect.*,
25 1994, 102 Suppl. 10, págs 79-84; Duplantier y col., *J. Med. Chem.*, 1996, 39,

págs 120-125; Schneider y col., *Pharmacol. Biochem. Behav.*, 1995, 50, págs 211-217; Banner y Page, *Br. J. Pharmacol.*, 1995, 114, págs 93-98; Barnette y col., *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 1995, 273, págs 674-679; Wright y col., *Can. J. Physiol. Pharmacol.*, 1997, 75, págs 1001-1008; Manabe y col., *Eur. J. Pharmacol.*, 1997, 332, págs 97-107 y Ukita y col., *J. Med. Chem.*, 1999, 42, págs 1088-1099). Por consiguiente, continúa habiendo un interés considerable en la técnica con respecto al descubrimiento de otros inhibidores selectivos de PDE4.

Ya se han obtenido resultados satisfactorios en la técnica con el descubrimiento y el desarrollo de inhibidores selectivos de PDE4. In vivo, los inhibidores de PDE4 reducen la afluencia de los eosinófilos en los pulmones de animales expuestos a alergenitos mientras que también reducen la broncoconstricción y la respuesta bronquial elevada que tiene lugar después de la exposición a alergenitos. Los inhibidores de PDE4 también suprimen la actividad de las células inmunes (incluyendo linfocitos T de CD4⁺, monocitos, mastocitos y basófilos), reducen el edema pulmonar, inhiben la neurotransmisión excitadora no adrenérgica y no colinérgica (eNANC), potencian la neurotransmisión inhibitoria no adrenérgica y no colinérgica (iNANC), reducen la mitogénesis de los músculos lisos de las vías respiratorias e inducen la broncodilatación. Los inhibidores de PDE4 también suprimen la actividad de un número de células inflamatorias asociadas con la patofisiología de COPD, incluyendo monocitos/macrófagos, linfocitos T de CD4⁺, eosinófilos y neutrófilos. Los inhibidores de PDE4 también reducen la mitogénesis de los músculos lisos vasculares e interfieren potencialmente con la capacidad de las células epiteliales de las vías respiratorias para generar mediadores pro-

-inflamatorios. A través de la liberación de proteasas neutras e hidrolasas de ácidos desde sus gránulos, y de la degeneración de las especies reactivas de oxígeno, los neutrófilos contribuyen a la destrucción de tejidos asociada con la inflamación crónica y por lo tanto se implican en la patología de afecciones tales como efisema. Por lo tanto, los inhibidores de PDE4 son particularmente
5 útiles para el tratamiento de un gran número de enfermedades, trastornos o afecciones inflamatorias, respiratorias y alérgicas, y para heridas y algunos de ellos están en desarrollo clínico principalmente para el tratamiento del asma, COPD, bronquitis y enfisema.

10 Los efectos de los inhibidores de PDE4 sobre diversas respuestas celulares inflamatorias pueden usarse como una base para hacer un perfil y seleccionar inhibidores para estudios adicionales. Estos efectos incluyen elevación de cAMP e inhibición de la producción de superóxido, desgranulación, quimiotactismo, y liberación del factor alfa de necrosis tumoral
15 (TNF α) en eosinófilos, neutrófilos y monocitos.

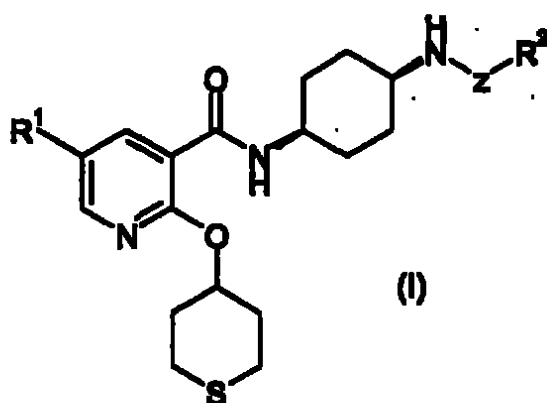
Ya se han fabricado algunos derivados de nicotinamida que tienen una actividad inhibidora de PDE4. Por ejemplo, la solicitud de patente WO 98/45268 describe derivados de nicotinamida que tienen actividad como inhibidores selectivos de la isoenzima PDE4D.

20 Las solicitudes de patente WO 01/57036 y WO 03/068235 también describen derivados de nicotinamida que son inhibidores de PDE4 útiles en el tratamiento de diversas enfermedades y afecciones inflamatorias, alérgicas y respiratorias.

Sin embargo, aún existe una enorme necesidad de inhibidores de PDE4
25 adicionales que sean buenos fármacos candidatos. En particular, los

compuestos preferidos deberían unirse potentemente a la enzima PDE4 mostrando además una mínima afinidad para otros receptores y enzimas. También deberían poseer actividades farmacocinéticas y metabólicas favorables, no ser tóxicos y demostrar pocos efectos secundarios. Además, también sería deseable que el fármaco candidato ideal existiera en una forma física que sea estable y que se formule fácilmente.

Por lo tanto, la presente invención proporciona nuevos derivados de nicotinamida de fórmula (I):



10 en la que:

R^1 se selecciona entre H, halo y alquilo (C_1-C_4);

Z es un grupo de enlace seleccionado entre CO y SO_2 ;

R^2 se selecciona entre fenilo, bencilo, naftilo, heteroarilo y cicloalquilo (C_3-C_8), cada uno de los cuales está sustituido con 1 sustituyente seleccionado entre alcoxi (C_1-C_6), (cicloalquil (C_3-C_8))-alcoxi (C_1-C_6), hidroxialcoxi (C_2-C_6), (cicloalquil (C_3-C_8))oxi y fenilo sustituido con alcoxi (C_1-C_6) (estando dicho fenilo opcionalmente sustituido adicionalmente con OH y/o halo), y cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido adicionalmente con 1 o 2 sustituyentes seleccionados cada uno independientemente entre halo, CN,

CONR^3R^4 , alquilo ($\text{C}_1\text{-C}_6$), halo-alquilo ($\text{C}_1\text{-C}_6$), OH, hidroxi-alquilo ($\text{C}_1\text{-C}_6$), (cicloalquil ($\text{C}_3\text{-C}_6$))-alquilo ($\text{C}_1\text{-C}_6$), cicloalquilo ($\text{C}_3\text{-C}_6$) y NR^3R^4 ; y

cada uno de R^3 y R^4 se selecciona independientemente entre H, alquilo ($\text{C}_1\text{-C}_4$) y SO_2 -alquilo ($\text{C}_1\text{-C}_4$);

5 y sales y solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos.

En la fórmula general (I) anterior mostrada en este documento, halo se refiere a un átomo de halógeno seleccionado entre el grupo compuesto por flúor (F), cloro (Cl), bromo (Br) y yodo (I), en particular flúor o cloro.

Los radicales alquilo ($\text{C}_1\text{-C}_4$) o alquilo ($\text{C}_1\text{-C}_6$) o alquilo ($\text{C}_2\text{-C}_6$) se refieren
10 a un grupo de cadena lineal o ramificada que contiene respectivamente de 1 a 4 o de 1 a 6 o de 2 a 6 átomos de carbono. Esto también se aplica si tienen sustituyentes o si aparecen como sustituyentes de otros radicales, por ejemplo en radicales alcoxi ($\text{C}_1\text{-C}_6$), hidroxi-alquilo ($\text{C}_1\text{-C}_6$), radicales hidroxi-alcoxi ($\text{C}_2\text{-C}_6$) y radicales haloalquilo ($\text{C}_1\text{-C}_6$). Ejemplos de radicales alquilo ($\text{C}_1\text{-C}_4$) y
15 alquilo ($\text{C}_1\text{-C}_6$) adecuados son metilo, etilo, *n*-propilo, *iso*-propilo, *n*-butilo, *iso*-butilo, *sec*-butilo, *terc*-butilo, pentilo, hexilo, etc. Los ejemplos de radicales alcoxi ($\text{C}_1\text{-C}_6$) y alcoxi ($\text{C}_2\text{-C}_6$) adecuados son metoxi, etoxi, *n*-propiloxi, *iso*-propiloxi, *n*-butiloxi, *iso*-butiloxi, *sec*-butiloxi, *terc*-butiloxi, pentiloxi, hexiloxi, etc. Los radicales hidroxi-alquilo ($\text{C}_1\text{-C}_6$) o hidroxi-alcoxi ($\text{C}_2\text{-C}_6$) pueden contener
20 más de un grupo hidroxi (-OH). De acuerdo con una realización preferida de dicha invención, tales radicales contienen un sustituyente hidroxi. Los ejemplos de radicales hidroxi-alquilo ($\text{C}_1\text{-C}_6$) adecuados son hidroximetilo, 1-hidroxietilo o 2-hidroxietilo. Por consiguiente, los radicales halo-alquilo ($\text{C}_1\text{-C}_6$) pueden contener más de un grupo halo. De acuerdo con una realización preferida de
25 dicha invención, tales radicales contienen 1, 2 ó 3 sustituyentes halo. Los

ejemplos de radicales halo-alquilo (C_1-C_8) adecuados son difluorometilo, trifluorometilo, difluoroetilo o trifluoroetilo.

En la fórmula general (I) mostrada anteriormente en este documento, "heteroarilo" significa un sistema de anillos monocíclico o policíclico que comprende al menos un anillo aromático, que tiene de 5 a 14 átomos en el anillo, donde el sistema de anillos contiene 1, 2, 3, 4 ó 5 heteroátomo(s) por anillo seleccionados independientemente entre N, O y S. Los ejemplos de radicales heteroarilo adecuados son pirrolo, furano, furazano, tiofeno, imidazol, pirazol, oxazol, isoxazol, tiazol, isotiazol, tetrazol, triazina, piridina, pirazina, pirimidina, piridazina, indolizina, indol, isoindol, indazol, purina, naftiridina, ftalazina, quinolina, isoquinolina, quinoxalina, quinazolina, cincolina, benzofurano, tiadiazol, benzotiadiazol, oxadiazol, benzofurano, dihidrobenzofurano, benzoxadiazol, benzopirimidina, benzotiofeno, benzoxazol, benzotiazol, imidazopiridina, bencimidazol, pirazolopiridina, pirazolopirimidina, etc., incluyendo, cuando está presente un átomo de nitrógeno en el anillo, los correspondientes N-óxidos y sales cuaternarias.

Finalmente, radical cicloalquilo (C_3-C_8) significa un anillo carbocíclico saturado de 3 miembros a 8 miembros. Los ejemplos de radicales cicloalquilo (C_3-C_8) adecuados son ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo y ciclooctilo.

Se ha descubierto que estos derivados de nicotinamida son inhibidores de las isoenzimas PDE4, particularmente útiles para el tratamiento de enfermedades y afecciones inflamatorias, respiratorias y alérgicas o para heridas.

En la fórmula general (I) de acuerdo con la presente invención, cuando

un radical está mono- o poli-sustituido, dicho(s) sustituyente(s) pueden estar en cualquier posición(es) deseada(s) y químicamente factible(s). Además, cuando un radical está polisustituido, dichos sustituyentes pueden ser idénticos o diferentes, a menos que se indique otra cosa.

- 5 Preferiblemente, R^1 es H, halo, CH_3 o C_2H_5 . Más preferiblemente, R^1 es H, F, Cl o CH_3 . Más preferiblemente R^1 es F.

- Preferiblemente, R^2 se selecciona entre el grupo compuesto por fenilo, imidazol, pirazina, indazol, purina, quinolina, quinazolina, benzofurano, dihidrobenzofurano, benzotiadiazol, benzoxadiazol, pirazol, imidazopiridina,
10 bencimidazol, pirazolopiridina, pirazolopirimidina, bencilo y ciclopropilo, cada uno de los cuales está sustituido con 1 sustituyente seleccionado entre alcoxi (C_1-C_6), (cicloalquil (C_3-C_8))-alcoxi (C_1-C_6), hidroxi-alcoxi (C_2-C_6), (cicloalquil (C_3-C_8))oxi y fenilo sustituido con alcoxi (C_1-C_6) (estando dicho fenilo opcionalmente sustituido adicionalmente con OH y/o halo),
15 y cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido adicionalmente con 1 o 2 sustituyentes seleccionados cada uno independientemente entre halo, CN, $CONR^3R^4$, alquilo (C_1-C_6), halo-alquilo (C_1-C_6), OH, hidroxi-alquilo (C_1-C_6), (cicloalquil (C_3-C_8))-alquilo (C_1-C_6), cicloalquilo (C_3-C_8) y NR^3R^4 .

- Más preferiblemente, R^2 es fenilo, imidazol, indazol, quinolina, quinazolina, dihidrobenzofurano, benzotiadiazol, benzoxadiazol, pirazol, imidazopiridina, bencimidazol, pirazolopiridina, bencilo o ciclopropilo,
20 cada uno de los cuales está sustituido con 1 sustituyente seleccionado entre OCH_3 , OC_2H_4OH , $O(CH_2)_3OH$, OC_2H_5 , ciclopropilmetoxi o ciclopentiloxi, y cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido adicionalmente con 1 o
25 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre CH_3 , $N(CH_3)SO_2CH_3$,

$\text{NHSO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$, $\text{NHSO}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, OH, CH_2OH , Cl, F, C_2H_5 , $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $\text{C}_2\text{H}_4\text{OH}$, CF_3 .

Más preferiblemente, R^2 es como se define en los Ejemplos.

Preferiblemente Z es CO.

- 5 Preferiblemente, el compuesto se selecciona entre uno cualquiera de los Ejemplos, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de los mismos.

Los compuestos preferidos de acuerdo con la presente invención son los derivados de nicotinamida de fórmula (I) en la que:

- R^1 es H, halo, CH_3 o C_2H_5 , más preferiblemente R^1 es H, F, Cl o CH_3 y
10 aún más preferiblemente R^1 es F, y

R^2 se selecciona entre el grupo compuesto por fenilo, imidazol, pirazina, indazol, purina, quinolina, quinazolina, benzofurano, dihidrobenzofurano, benzotiadiazol, benzoxadiazol, pirazol, imidazopiridina, bencimidazol, pirazolopiridina, pirazolopirimidina, bencilo y ciclopropilo,

- 15 cada uno de los cuales está sustituido con 1 sustituyente seleccionado entre alcoxi ($\text{C}_1\text{-C}_8$), (cicloalquil ($\text{C}_3\text{-C}_8$))-alcoxi ($\text{C}_1\text{-C}_8$), hidroxi-alcoxi ($\text{C}_2\text{-C}_8$), (cicloalquil ($\text{C}_3\text{-C}_8$))oxi y fenilo sustituido con alcoxi ($\text{C}_1\text{-C}_8$) (estando dicho fenilo opcionalmente sustituido adicionalmente con OH y/o halo),

- y cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido adicionalmente con 1 o
20 2 sustituyentes seleccionados cada uno independientemente entre halo, CN, CONR^3R^4 , alquilo ($\text{C}_1\text{-C}_8$), halo-alquilo ($\text{C}_1\text{-C}_8$), OH, hidroxi-alquilo ($\text{C}_1\text{-C}_8$), (cicloalquil ($\text{C}_3\text{-C}_8$))-alquilo ($\text{C}_1\text{-C}_8$), cicloalquilo ($\text{C}_3\text{-C}_8$) y NR^3R^4 .

- Más preferiblemente, los compuestos se seleccionan entre los derivados de nicotinamida de la fórmula (I) como se ha descrito en este documento en el
25 párrafo anterior donde Z es CO.

Otros compuestos preferidos de acuerdo con la presente invención son los derivados de nicotinamida de fórmula (I) en la que:

R^1 es H, halo, CH_3 o C_2H_5 , más preferiblemente R^1 es H, F, Cl o CH_3 y aún más preferiblemente R^1 es F, y

5 R^2 es fenilo, imidazol, indazol, quinolina, quinazolina, dihidrobenzofurano, benzotiadiazol, benzoxadiazol, pirazol, imidazopiridina, bencimidazol, pirazolopiridina, bencilo o ciclopropilo,

cada uno de los cuales está sustituido con 1 sustituyente seleccionado entre OCH_3 , OC_2H_4OH , $O(CH_2)_3OH$, OC_2H_5 , ciclopropilmetoxi o ciclopentiloxi,

10 y cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido adicionalmente con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre CH_3 , $N(CH_3)SO_2CH_3$, $NHSO_2CH_2CH_3$, $NHSO_2CH(CH_3)_2$, OH, CH_2OH , Cl, F, C_2H_5 , $CH(CH_3)_2$, C_2H_4OH , CF_3 .

Aún más preferiblemente, los compuestos se seleccionan entre los
15 derivados de nicotinamida de fórmula (I) como se ha descrito en este documento en el párrafo anterior donde Z es CO.

Aún más preferiblemente, el compuesto se selecciona entre uno cualquiera de los Ejemplos 4, 5, 7, 8, 9, 10, 14, 15, 16, 19, 20, 23 y 25 o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de los mismos.

20 Aún más preferiblemente, el compuesto se selecciona entre uno cualquiera de los Ejemplos 4, 5, 7, 8, 9, 10, 15 y 20 o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de los mismos.

Un compuesto más preferido es el del Ejemplo 5 o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo.

25 Los derivados de nicotinamida de fórmula (I) pueden prepararse usando

las Vías descritas a continuación en este documento y ejemplificadas en los Ejemplos y Preparaciones, donde los sustituyentes R¹, R² y Z son como se han definido anteriormente para los derivados de nicotinamida de la fórmula (I) a menos que se indique otra cosa. Pueden usarse otros procedimientos
5 convencionales de acuerdo con los conocimientos de un especialista.

A menos que se proporcione otra cosa en este documento:

PyBOP® significa Hexafluorofosfato de benzotriazol-1-iloxitris(pirrolidino)fosfonio;

PyBrOP® significa hexafluorofosfato de bromo-*tris*-pirrolidino-fosfonio;

10 CDI significa *N,N'*-carbonildiimidazol;

WSCDI significa clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida;

Reactivo de Mukaiyama significa yoduro de 2-cloro-1-metilpiridinio;

HATU significa Hexafluorofosfato de *O*-(7-azabenzotriazol-1-il)-*N,N,N',N'*-tetrametiluronio;
15

HBTU significa Hexafluorofosfato de *O*-benzotriazol-1-il-*N,N,N',N'*-tetrametiluronio;

DCC significa *N,N'*-diciclohexilcarbodiimida;

CDI significa *N,N'*-carbonildiimidazol;

20 HOAT significa 1-hidroxi-7-azabenzotriazol;

HOBT significa 1-hidroxibenzotriazol hidrato;

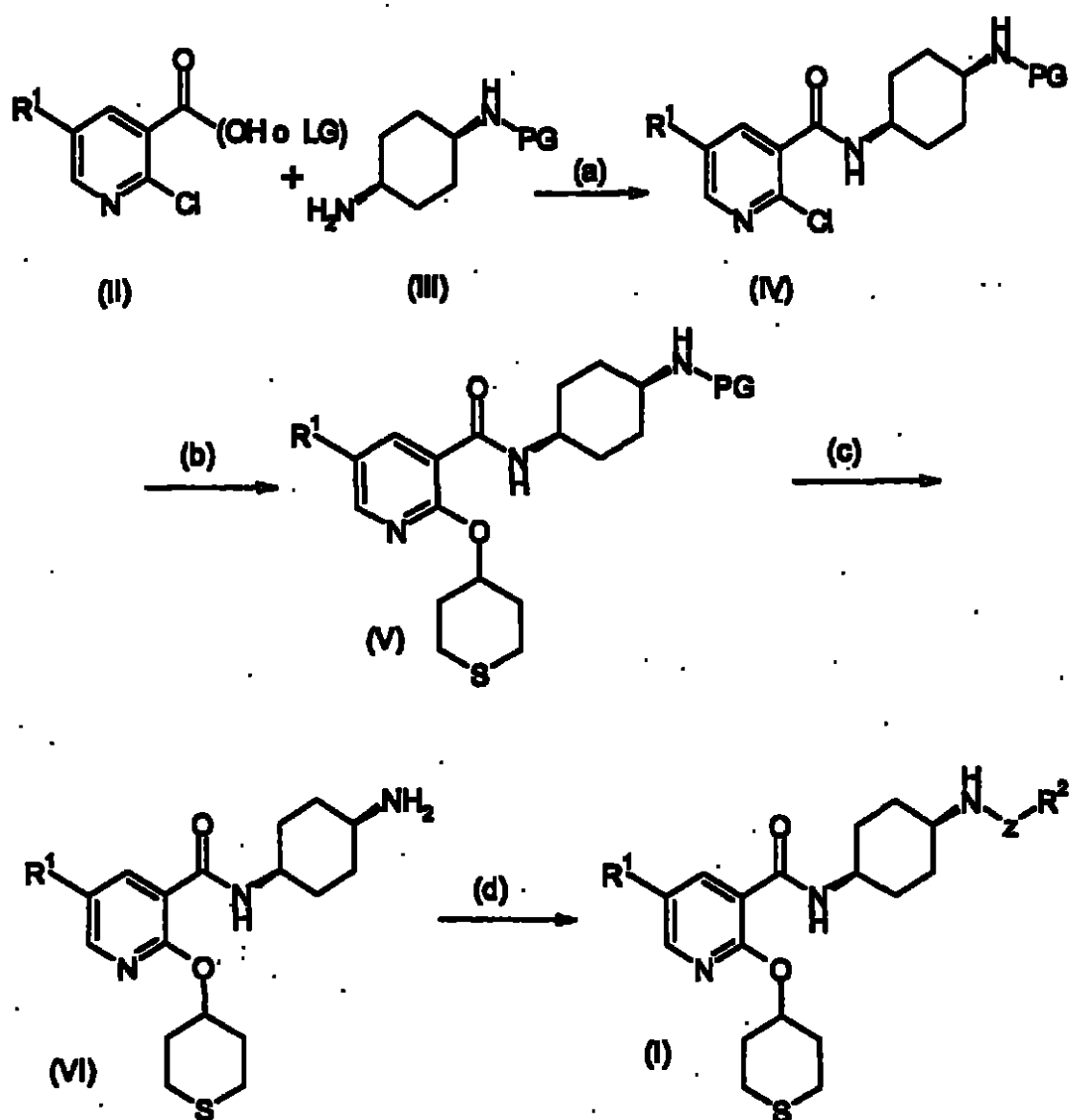
Base de Hünig significa *N*-etil-diisopropilamina;

Et₃N significa trietilamina;

NMM significa *N*-metilmorfolina;

25 NMP significa 1-metil-2-pirrolidinona;

- DMAP significa 4-dimetilaminopiridina;
NMO significa *N*-óxido de 4-metilmorfolina;
KHMDS significa *bis*(trimetilsilil)amiduro potásico;
NaHMDS significa *bis*(trimetilsilil)amiduro sódico;
5 DIAD significa azodicarboxilato de diisopropilo;
DEAD significa azodicarboxilato de dietilo;
DIBAL significa hidruro de diisobutilamonio;
Peryodinano Dess-Martin significa 1,1,1-triacetoxi-1,1-dihidro-1,2-benzodioxol-3(1*H*)-ona;
10 TBDMS-Cl significa *terc*-butildimetilclorosilano;
TMS-Cl significa clorotrimetilsilano;
Boc significa *terc*-butoxicarbonilo;
CBz significa benciloxicarbonilo;
MeOH significa metanol, EtOH significa etanol y EtOAc significa acetato
15 de etilo;
THF significa tetrahidrofurano, DMSO significa dimetilsulfóxido y DCM significa diclorometano; DMF significa *N,N*-dimetilformamida;
AcOH significa ácido acético, TFA significa ácido trifluoroacético; t.a. significa temperatura ambiente; 3° significa terciario; equiv. significa
20 equivalentes; Me significa metilo; Et significa etilo, Bn significa bencilo; se usan otras abreviaturas de acuerdo con la práctica química sintética convencional.

Ruta A

Los ácidos nicotínicos de fórmula (II) están disponibles en el mercado o pueden obtenerse por analogía con los procedimientos de Haylor y col. 5 (documento EP 0634413); y Marzi y col., European J. Org. Chem. (2001), (7), 1371-1376.

Las aminas protegidas de fórmula (III) están disponibles en el mercado o pueden prepararse por analogía con el procedimiento de Oku y col.

(documento WO 99/54284).

En el esquema anterior, R^1 , R^2 y Z son como se han definido anteriormente, PG es un grupo protector de amina adecuado, típicamente Boc, CBz o Bn, y preferiblemente Boc y LG es un grupo saliente adecuado, típicamente halo y preferiblemente Cl.

Etapas (a) - Acoplamiento ácido-amina.

Este acoplamiento ácido/amina puede realizarse usando

- (i) un derivado de cloruro de acilo de ácido (II) + amina (III), con un exceso de aceptor de ácido en un disolvente adecuado, o
- (ii) el ácido (II) con un agente de acoplamiento convencional + amina (III), opcionalmente en presencia de un catalizador, con un exceso de aceptor de ácido en un disolvente adecuado.

Típicamente, las condiciones son las siguientes:

- (i) cloruro de ácido del ácido (II) (generado in situ), un exceso de la amina (III), opcionalmente con un exceso de amina 3° tal como Et_3N , base de Hünig o NMM, en DCM o THF, sin calentamiento durante de 1 a 24 horas, o
- (ii) el ácido (II), WSCDI/DCC/CDI opcionalmente en presencia de HOBT o HOAT, un exceso de la amina (III), con un exceso de NMM, Et_3N , base de Hünig en THF, DCM o EtOAc, a t.a. durante de 4 a 48 horas; o el ácido (II), PYBOP®/PyBrOP®/reactivo de Mukaiyama/HATU/HBTU, un exceso de la amina (III), con un exceso de NMM, Et_3N , base de Hünig en THF, DCM o EtOAc, a t.a. durante de 4 a 24 horas.

Las condiciones preferidas son: cloruro de ácido del ácido (II) (generado in situ), aproximadamente 1,1 equiv. de la amina (III), en DCM a t.a. durante 18 horas, o el ácido (II), 1,1 equiv. de la amina (III), CDI en DMF a t.a. durante

78
79

hasta 72 horas.

Etapas (b) - Formación de éter

El cloruro (IV) se trata con un exceso de tetrahidropirán-4-ol, en presencia de una base de metal alcalino adecuada (NaH, K₂CO₃, Cs₂CO₃) en un disolvente adecuado (por ejemplo MeCN, DMF) y opcionalmente en presencia de un catalizador (por ejemplo imidazol, DMAP), proporcionando el éter (V).

Las condiciones preferidas son: cloruro (IV), 1,5-2,5 equiv. de tetrahidropirán-4-ol, en presencia de un exceso de Cs₂CO₃ en MeCN a aproximadamente la temperatura de reflujo de la reacción.

Etapas (c) - Retirada del grupo protector

La desprotección del grupo protector de N (PG) se realiza usando la metodología convencional, como se describe en "Protective Groups in Organic Synthesis" por T. W. Greene y P. Wutz.

Cuando el PG es Boc, las condiciones preferidas son: ácido clorhídrico en dioxano y diclorometano a t.a. durante aproximadamente 3 horas.

Etapas (d) - Reacción del grupo amino con Y-Z-R²

Los compuestos de fórmula (I) pueden prepararse por reacción de la amina (VI) con un reactivo adecuado de fórmula Y-Z-R² en la que Y representa OH o Cl.

Cuando Z representa CO e Y representa OH o Cl, los compuestos de fórmula (I) pueden prepararse por reacción de la amina de fórmula (VI) con R²CO₂H de acuerdo con los procedimientos generales descritos anteriormente para la etapa (a).

Las condiciones preferidas son: WSCDI, HOBT, amina (VI), R²CO₂H, un

exceso de base de amina 3° (base de Hünig, Et₃N o NMM) en diclorometano, *N,N*-dimetilformamida, NMP o DMA, a t.a. durante hasta 36 horas, o amina (VI), ácido R²CO₂H, HBTU en presencia de un exceso de base de amina 3° (base de Hünig, Et₃N o NMM) en DMF durante hasta 24 horas a t.a.

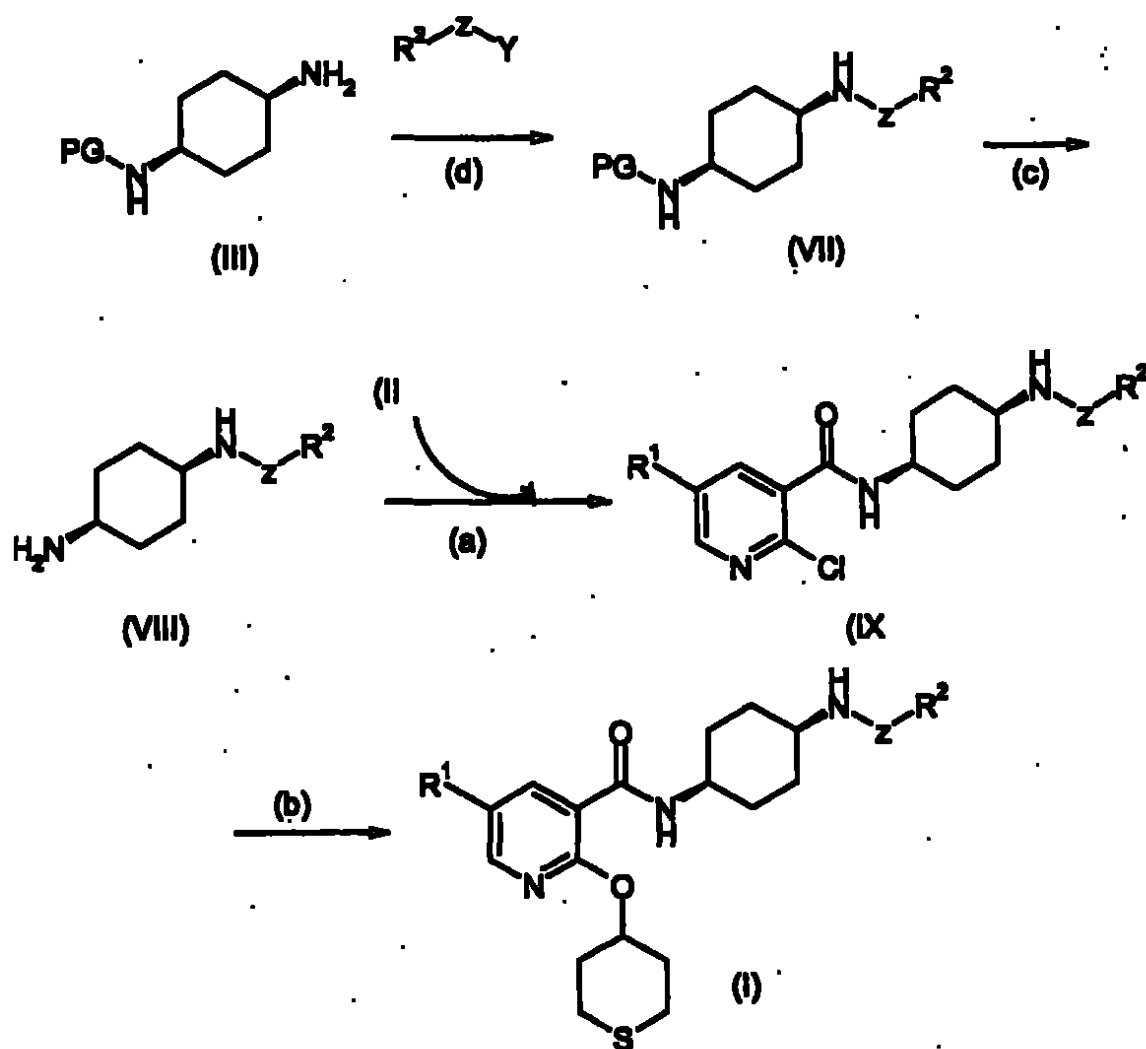
- 5 Cuando Z representa SO₂ e Y representa Cl, los compuestos de fórmula (I) pueden prepararse por reacción de la amina de fórmula (VI) con R²SO₂Cl por analogía con los procedimientos generales descritos en la etapa (a).

 Las condiciones preferidas son: WSCDI, HOBt, amina (VI), R²SO₂Cl, un exceso de base de amina 3° (base de Hünig, Et₃N o NMM) en *N,N*-
10 dimetilformamida, a t.a. durante 18 horas, o amina (IV), R²SO₂Cl en presencia de un exceso de Et₃N en diclorometano a t.a.

 Los compuestos de fórmula R²ZY están disponibles en el mercado o pueden obtenerse usando la metodología convencional, o cuando R² es un heterociclo, por analogía con los procedimientos descritos en Comprehensive
15 Heterocyclic Chemistry I y II (Elsevier Science Ltd.) y en las referencias citadas en ese documento.

 La etapa (d) se ejemplifica a continuación en los Ejemplos 1-3, 6-13, y 25-29.

Ruta B



El compuesto de fórmula (VII) puede prepararse a partir de la amina (III) por reacción con R^2ZY de acuerdo con los procedimientos descritos
5 anteriormente para la etapa (d), Ruta A.

El compuesto de fórmula (VIII) puede prepararse a partir del compuesto de fórmula (VII) por analogía con los procedimientos descritos anteriormente en la etapa (c), Ruta A.

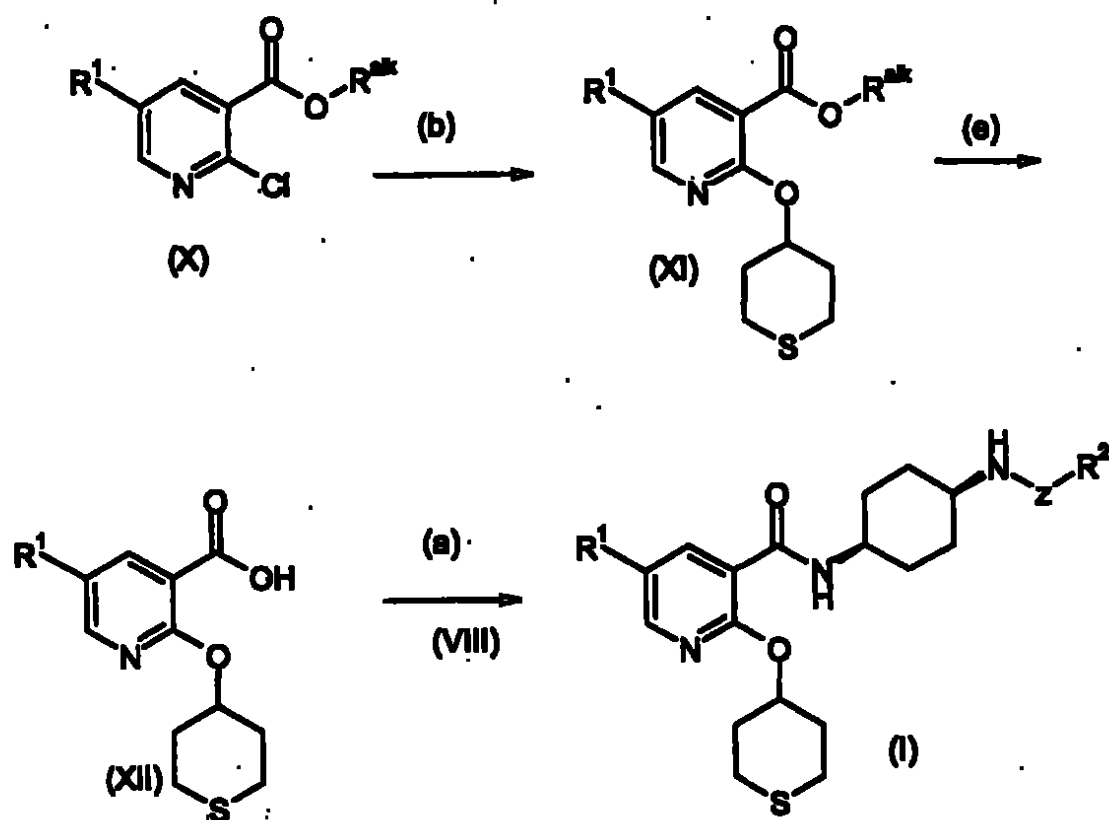
Los compuestos de fórmula (IX) pueden prepararse por reacción de la
10 amina de fórmula (VIII) con el ácido o derivado de ácido (II) de acuerdo con los

procedimientos descritos anteriormente en la etapa (a), Ruta A.

Los compuestos de fórmula (I) pueden prepararse por reacción de los compuestos de fórmula (IX) con tetrahidrotiopian-4-ol como se ha descrito anteriormente en la etapa (d), Ruta A.

5 La transformación de (IX) en (I) se ejemplifica mediante el Ejemplo 88.

Ruta C



R^{alk} representa un grupo alquilo C₁-C₄, preferiblemente Me o Et.

Los compuestos de fórmula (X) están disponibles en el mercado o
10 pueden obtenerse a partir de los compuestos de fórmula (II), usando condiciones de esterificación convencionales.

Los compuestos de fórmula (XI) pueden prepararse por reacción del éster (X) con tetrahidrotiopian-4-ol, como se ha descrito anteriormente en la

etapa (b), Ruta A.

Etapa (e) - Hidrólisis del éster

La hidrólisis del éster (XI) puede realizarse en presencia de un ácido o de una base, en un disolvente adecuado, opcionalmente a temperatura elevada, produciendo el ácido (XII).

5 Típicamente, el éster (XI) se trata con un hidróxido de metal alcalino (por ejemplo Li, Na, Cs) en un disolvente acuoso (MeOH, EtOH, dioxano, THF) a entre la t.a. y la temperatura de reflujo de la reacción, dando el ácido de fórmula (XII).

10 La reacción del ácido (XII) con la amina (VIII) como se ha descrito anteriormente en la etapa (a) proporciona los compuestos de fórmula (I).

Vías Adicionales

Ciertos grupos R^2 pueden experimentar otras interconversiones de grupo funcional (FGI) y transformaciones, tales como alquilación de un grupo hidroxifenol, usando un bromuro de alquilo adecuado, en presencia de una base de metal alcalino adecuada (tal como K_2CO_3), opcionalmente en presencia de un catalizador (Por ejemplo KI) en un disolvente adecuado tal como acetonitrilo y/o *N,N*-dimetilformamida a temperatura elevada (véanse los Ejemplos 15-21), o desmetilación de un grupo metoxi por tratamiento con yoduro de litio en piridina o colidina, o por tratamiento con BBr_3 en diclorometano.

20 Para ciertos compuestos de la descripción, puede emplearse una estrategia de grupos protectores adecuada. Por ejemplo, un grupo hidroxilo puede protegerse usando un grupo tetrahidropirano, y la desprotección puede realizarse por tratamiento con una solución de ácido acético:agua:tetrahidrofurano (4:1:2 en volumen) a t.a. durante hasta 18 horas

(véanse los Ejemplos 4 a 21). Además, un grupo benciloxi puede usarse y desprotegerse, dando el correspondiente compuesto hidroxilo, por ejemplo usando una reducción (por ejemplo con paladio negro en ácido).

Las estrategias de FGI y protección/desprotección se ejemplifican en los
5 Ejemplos 4-5 y 22-24.

Todas las reacciones y preparaciones anteriores de nuevos materiales de partida usados en los procedimientos precedentes son reactivos convencionales y apropiados, y las condiciones de reacción para su realización o preparación así como procedimientos para el aislamiento de los productos
10 deseados se conocerán bien por los especialistas en la técnica con respecto a los precedentes bibliográficos y a los ejemplos y preparaciones hasta la fecha.

Como se ha mencionado anteriormente, el uso de estrategias de protección/desprotección es necesario en algunos casos. Pueden usarse procedimientos tales como los descritos por T. W. GREENE (*Protective Groups in Organic Synthesis*, A. Wiley-Interscience Publication, 1981) o por McOMIE
15 (*Protective Groups in Organic Chemistry*, Plenum Press, 1973).

Los compuestos de fórmula (I), así como los intermedios para la preparación de los mismos pueden purificarse de acuerdo con diversos procedimientos conocidos, tales como por ejemplo cristalización o
20 cromatografía.

Los derivados de nicotinamida de fórmula (I) también pueden transformarse opcionalmente en sales farmacéuticamente aceptables. En particular, las sales farmacéuticamente aceptables de los derivados de nicotinamida de la fórmula (I) incluyen sales de adición de ácidos y de bases
25 (incluyendo disales) de los mismos.

Las sales de adición de ácido adecuadas se forman a partir de ácidos que forman sales no tóxicas. Los ejemplos incluyen las sales acetato, aspartato, benzoato, besilato, bicarbonato/carbonato, bisulfato, camsilato, citrato, edisilato, esilato, fumarato, gluceptato, gluconato, glucuronato, hibenzoato, clorhidrato/cloruro, bromhidrato/bromuro, yodhidrato/yoduro, hidrogenofosfato, isetionato, *D*- y *L*-lactato, malato, maleato, malonato, mesilato, metilsulfato, 2-napsilato, nicotinato, nitrato, orotato, palmoato, fosfato, sacarato, estearato, succinato sulfato, *D*- y *L*-tartrato, 1-hidroxi-2-naftoato, 3-hidroxi-2-naftoato y tosilato.

10 Las sales de bases adecuadas se forman a partir de bases que forman sales no tóxicas. Los ejemplos incluyen las sales de aluminio, arginina, benztatina, calcio, colina, dietilamina, diolamina, glicina, lisina, magnesio, meglumina, olamina, potasio, sodio, trometamina y cinc.

Para una revisión sobre las sales adecuadas, véase Stahl y Wermuth, 15 Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection and Use, Wiley-VCH, Weinheim, Alemania (2002).

Una sal farmacéuticamente aceptable de un derivado de nicotinamida de fórmula (I) puede prepararse fácilmente mezclando soluciones del derivado de nicotinamida de fórmula (I) y el ácido o base deseada, según sea apropiado. La 20 sal puede precipitar de la solución y recogerse por filtración o puede recuperarse por evaporación del disolvente.

Los solvatos farmacéuticamente aceptables de acuerdo con la invención incluyen hidratos y solvatos en los que el disolvente de cristalización puede sustituirse isotópicamente, por ejemplo D₂O, d₆-acetona, d₆-DMSO.

25 También se incluyen dentro del alcance de la invención los clatratos,

complejos de inclusión fármaco-huésped en los que, en contraste con los solvatos mencionados anteriormente, el fármaco y el huésped están presentes en cantidades no estequiométricas. Para una revisión de tales complejos, véase J Pharm Sci, 64 (8), 1269-1288 por Halebian (agosto de 1975).

5 En lo sucesivo, todas las referencias a derivados de nicotinamida de fórmula (I) incluyen referencias a sales de los mismos y a solvatos y clatratos de los compuestos de fórmula (I) y a las sales de los mismos.

La invención incluye todos los polimorfos de los derivados de nicotinamida de fórmula (I).

10 También se incluyen dentro del alcance de la invención los denominados "profármacos" de los derivados de nicotinamida de fórmula (I). De esta manera, ciertos derivados de los derivados de nicotinamida de fórmula (I) que tienen poca o ninguna actividad farmacológica pueden, cuando se metabolizan tras la administración dentro de o sobre el cuerpo, dar lugar a derivados de
15 nicotinamida de fórmula (I) que tengan la actividad deseada. Tales derivados se denominan "profármacos".

Los profármacos de acuerdo con la invención pueden producirse, por ejemplo, reemplazando funcionalidades apropiadas presentes en los derivados de nicotinamida de fórmula (I) con ciertos restos conocidos por los especialistas
20 en la técnica como "pro-restos" como se describe, por ejemplo, en "Design of Prodrugs" por H Bundgaard (Elsevier, 1985).

Finalmente, ciertos derivados de nicotinamida de fórmula (I) pueden actuar por sí solos como profármacos de otros derivados de nicotinamida de fórmula (I).

25 Los derivados de nicotinamida de fórmula (I) que contienen uno o más

átomos de carbono asimétricos pueden existir en forma de dos o más isómeros ópticos. Cuando un derivado de nicotinamida de fórmula (I) contiene un grupo alquenilo o alquenileno, son posibles los isómeros geométricos cis/trans (o Z/E), y cuando el derivado de nicotinamida contiene, por ejemplo, un grupo
5 ceto u oxima, puede aparecer isomería tautomérica ('tautomería'). Se concluye que, a menos que se defina otra cosa, un derivado de nicotinamida unitario puede mostrar más de un tipo de isomería.

Se incluyen dentro del alcance de la presente invención todos los isómeros ópticos, isómeros geométricos y formas tautoméricas de los
10 derivados de nicotinamida de fórmula (I), incluyendo compuestos que muestran más de un tipo de isomería, y mezclas de uno o más de los mismos.

Los isómeros cis/trans pueden separarse mediante técnicas convencionales bien conocidas por los especialistas en la técnica, por ejemplo, cristalización fraccionada o cromatografía.

15 Las técnicas convencionales para la preparación/aislamiento de estereoisómeros individuales incluyen la conversión de un precursor ópticamente puro adecuado, resolución del racemato (o del racemato de una sal o derivado) usando, por ejemplo, HPLC quiral, o cristalización fraccionada de sales diastereoisoméricas formadas por reacción del racemato con un ácido
20 o base ópticamente activo adecuado, por ejemplo, ácido tartárico.

La presente invención también incluye todas las variaciones isotópicas farmacéuticamente aceptables de un derivado de nicotinamida de fórmula (I). Una variación isotópica se define como aquella en la que al menos un átomo se reemplaza por un átomo que tenga el mismo número atómico pero una masa
25 atómica diferente de la masa atómica encontrada normalmente en la

naturaleza.

Los ejemplos de isótopos adecuados para la inclusión en los derivados de nicotinamida de la invención incluyen isótopos de hidrógeno, tales como ^2H , y ^3H , carbono, tales como ^{13}C y ^{14}C , nitrógeno, tales como ^{15}N , oxígeno, tales como ^{17}O y ^{18}O , fósforo, tales como ^{32}P , azufre, tales como ^{35}S , flúor, tales como ^{18}F y cloro, tales como ^{36}Cl .

La sustitución con isótopos del derivado de nicotinamida de fórmula (I) tales como deuterio, es decir, ^2H , puede producir ciertas ventajas terapéuticas que resultan de una mayor estabilidad metabólica, por ejemplo, semivida in vivo aumentada o requerimientos de dosificación reducidos, y por lo tanto pueden preferirse en algunas circunstancias.

Ciertas variaciones isotópicas de los derivados de nicotinamida de fórmula (I), por ejemplo, las que incorporan un isótopo radiactivo, son útiles en los estudios de distribución en tejido de fármacos y/o sustrato. Los isótopos radiactivos tritio, es decir, ^3H y carbono-14, es decir, ^{14}C , son particularmente útiles para este propósito en vista de su facilidad de incorporación y simples medios de detección.

Las variaciones isotópicas de los derivados de nicotinamida de fórmula (I) pueden prepararse generalmente mediante técnicas convencionales conocidas por los especialistas en la técnica o por procedimientos análogos a los descritos en los Ejemplos y Preparaciones acompañantes usando variaciones isotópicas apropiadas de los reactivos adecuados.

De acuerdo con un aspecto más, la presente invención se refiere a mezclas de derivados de nicotinamida de fórmula (I), así como a mezclas con o de sus sales, solvatos, polimorfos, formas isoméricas y/o formas isotópicas

farmacéuticamente aceptables.

De acuerdo con la presente invención, todas las formas mencionadas anteriormente en este documento de los derivados de nicotinamida de fórmula (I) excepto las sales farmacéuticamente aceptables (es decir, solvatos, polimorfos, formas isoméricas y formas isotópicas), se definen como "formas derivadas" de los derivados de nicotinamida de fórmula (I) en lo sucesivo.

Los derivados de nicotinamida de fórmula (I), sus sales y/o formas derivadas farmacéuticamente aceptables, son compuestos farmacéuticos activos evaluables, que son adecuados para la terapia y profilaxis de numerosos trastornos en los que están implicadas las enzimas PDE4, en particular los trastornos inflamatorios, trastornos alérgicos, enfermedades respiratorias y heridas.

Los derivados de nicotinamida de fórmula (I) y sus sales y formas derivadas farmacéuticamente aceptables que se han mencionado anteriormente pueden administrarse de acuerdo con la invención a animales, preferiblemente a mamíferos y en particular a seres humanos, en forma de composiciones farmacéuticas para terapia o profilaxis. Pueden administrarse per se, en mezclas con otros o en combinación con otros fármacos, o en forma de preparaciones farmacéuticas que permitan la administración entérica (gástrica) o parenteral (no gástrica) y cuyo constituyente activo contenga una dosis eficaz de al menos un derivado de nicotinamida de fórmula (I), sus sales y/o formas derivadas farmacéuticamente aceptables, además de excipientes y/o aditivos farmacéuticamente inocuos convencionales. El término "excipiente" se usa en este documento para describir cualquier ingrediente que no sea el compuesto de la invención. La elección del excipiente dependerá enormemente

del modo particular de administración.

Los derivados de nicotinamida de fórmula (I), sus sales y/o formas derivadas farmacéuticamente aceptables pueden liofilizarse, secarse por nebulización o secarse por evaporación para proporcionar un lecho sólido, polvo o película de material cristalino o amorfo. Puede usarse el secado por microondas o por radiofrecuencia para este propósito.

ADMINISTRACIÓN ORAL

Los derivados de nicotinamida de fórmula (I) y sus sales y/o formas derivadas farmacéuticamente aceptables de la invención pueden administrarse oralmente. La administración oral puede implicar el tragar, para que el compuesto entre en el tracto gastrointestinal, o puede emplearse administración bucal o sublingual mediante la cual el compuesto entra en la corriente sanguínea desde la boca.

Las formulaciones adecuadas para administración oral incluyen formulaciones sólidas tales como comprimidos, cápsulas que contienen partículas, líquidos o polvos, pastillas (incluyendo las rellenas de líquido), chicles, multi- y nano-partículas, geles, películas (incluyendo las muco-adhesivas), óvulos, nebulizaciones y formulaciones líquidas.

Las formulaciones líquidas incluyen suspensiones, soluciones, nebulizaciones y elixires. Tales formulaciones pueden emplearse como rellenos en cápsulas duras o blandas y comprenden típicamente un vehículo, por ejemplo agua, etanol, propilenglicol, metilcelulosa, o un aceite adecuado, y uno o más agentes emulsionantes y/o agentes de suspensión. Las formulaciones líquidas también pueden prepararse para la reconstitución de un sólido, por ejemplo, a partir de un sobre.

Los derivados de nicotinamida de fórmula (I), sus sales y/o formas derivadas farmacéuticamente aceptables de la invención también pueden usarse en formas de dosificación de disolución rápida y disgregación rápida tales como las descritas en Expert Opinion in Therapeutic Patents, 11 (6), 981-986 por Liang y Chen (2001).

La composición de un comprimido típico de acuerdo con la invención puede comprender:

Ingrediente	% p/p
Derivado de nicotinamida de fórmula (I)	10,00*
Celulosa microcristalina	64,12
Lactosa	21,38
Croscarmelosa sódica	3,00
Estearato de magnesio	1,50

*Cantidad ajustada de acuerdo con la actividad del fármaco

Un comprimido típico puede prepararse usando procedimientos convencionales conocidos por un químico de formulación, por ejemplo, por compresión directa, granulación (en seco, húmedo o fundido), congelación por fusión o extrusión. La formulación de comprimidos puede comprender una o más capas y puede recubrirse o no recubrirse.

Los ejemplos de excipientes adecuados para la administración oral incluyen vehículos, por ejemplo, celulosa, carbonato cálcico, fosfato cálcico dibásico, manitol y citrato sódico, aglutinantes de granulación, por ejemplo, polivinilpirrolidona, hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa y gelatina, disgregantes, por ejemplo, almidón glicolato sódico y silicatos, agentes lubricantes, por ejemplo, estearato de magnesio y ácido esteárico, agentes

humectantes, por ejemplo, laurilsulfato sódico, conservantes, anti-oxidantes, aromatizantes y colorantes.

Las formulaciones sólidas para la administración oral pueden formularse para ser de liberación inmediata y/o modificada. Las formulaciones de liberación modificada incluyen liberación retrasada, sostenida, pulsada, controlada, dual, objetivizada y programada. Los detalles de las tecnologías de liberación modificada adecuadas tales como dispersiones de energía elevada, partículas osmóticas y recubiertas se encuentran en Verma y col., Pharmaceutical Technology On-line, 25 (2), 1-14 (2001). Otras formulaciones de liberación modificada se describen en la Patente de Estados Unidos N° 6.106.864.

ADMINISTRACIÓN PARENTERAL

Los derivados de nicotinamida de fórmula (I), sus sales y/o formas derivadas farmacéuticamente aceptables de la invención también pueden administrarse directamente a la corriente sanguínea, en los músculos o en un órgano interno. Los medios adecuados para la administración parenteral incluyen intravenosa, intraarterial, intraperitoneal, intratecal, intraventricular, intrauretral, intraesternal, intracraneal, intramuscular y subcutánea. Los dispositivos adecuados para administración parenteral incluyen inyector de 20 aguja (incluyendo microagujas), inyector sin agujas y técnicas de infusión.

Las formulaciones parenterales son típicamente soluciones acuosas que pueden contener excipientes tales como sales, carbohidratos y agentes tamponantes (preferiblemente a un pH de aproximadamente 3 a 9) pero, para algunas aplicaciones, pueden formularse más adecuadamente en forma de una 25 solución no acuosa estéril o como una forma secada para usarse junto con un

vehículo adecuado tal como agua estéril sin pirógenos.

La preparación de formulaciones parenterales en condiciones estériles, por ejemplo, por liofilización, puede realizarse fácilmente usando las técnicas farmacéuticas convencionales bien conocidas por los especialistas en la
5 técnica.

La solubilidad de los derivados de nicotinamida de fórmula (I) usados en la preparación de soluciones parenterales puede aumentarse mediante un procesamiento adecuado, por ejemplo, el uso de dispersiones de energía elevada secadas por nebulización (véase el documento WO 01/47495) y/o
10 mediante el uso de técnicas de formulación apropiadas, tales como el uso de agentes potenciadores de la solubilidad.

Las formulaciones para administración parenteral pueden formularse para liberación inmediata y/o modificada. Las formulaciones de liberación modificada incluyen liberación retrasada, sostenida, pulsada, controlada, dual,
15 objetivizada y programada.

ADMINISTRACIÓN TÓPICA

Los derivados de nicotinamida de la invención también pueden administrarse tópicamente en la piel o mucosa, dérmica o transdérmicamente. Las formulaciones típicas para este propósito incluyen geles, hidrogeles, lociones, soluciones, cremas, pomadas, polvos, vendajes, espumas, películas,
20 parches para la piel, obleas, implantes, esponjas, fibras, vendajes y microemulsiones. Pueden usarse también liposomas. Los vehículos típicos incluyen alcohol, agua, aceite mineral, vaselina líquida, vaselina blanca, glicerina y propilenglicol. Pueden incorporarse potenciadores de la penetración
25 - véase, por ejemplo, J Pharm Sci, 88 (10), 955-958 por Finnin y Morgan

(octubre de 1999).

Otros medios de administración tópica incluyen liberación por iontoforesis, eletroporación, fonoforesis, sonoforesis e inyección sin agujas o por microagujas.

- 5 Las formulaciones para administración tópica pueden formularse para ser de liberación inmediata y/o modificada. Las formulaciones de liberación modificada incluyen liberación retrasada, sostenida, pulsada, controlada, dual, objetivizada y programada. De esta manera, los derivados de nicotinamida de fórmula (I) pueden formularse en una forma más sólida para administración en
- 10 forma de un depósito implantado que proporciona una liberación a largo plazo del compuesto activo.

ADMINISTRACIÓN INHALADA/INTRANASAL

- Los derivados de nicotinamida de fórmula (I) también pueden administrarse intranasalmente o por inhalación, típicamente en forma de un
- 15 polvo seco (solo, en forma de una mezcla, por ejemplo en un relleno seco con lactosa en forma anhidra o monohidrato, preferiblemente monohidrato, manitol, dextrano, glucosa, maltosa, sorbitol, xilitol, fructosa, sacarosa o trehalosa, o en forma de una partícula de componente mixto, por ejemplo mezclado con fosfolípidos) en un inhalador de polvo seco o en forma de un nebulizador de
- 20 aerosol desde un contenedor presurizado, bomba, nebulizador, atomizador (preferiblemente un atomizador usando la electrohidrodinámica para producir una neblina fina), o un nebulizador, con o sin el uso de un propulsor adecuado, tal como diclorofluorometano.

- El envase presurizado, bomba, nebulizador, atomizador o nebulizador
- 25 contiene una solución o suspensión del compuesto activo que comprende, por

ejemplo, etanol (opcionalmente, etanol acuoso) o un agente alternativo adecuado para la dispersión, solubilización o liberación extendida del propulsor(es) activo(s) en forma de un disolvente y de un tensioactivo opcional, tal como trioleato de sorbitano o un ácido oligoláctico.

- 5 Antes del uso en una formulación de polvo seco o de suspensión, el producto fármaco se microniza a un tamaño adecuado para liberarse por inhalación (típicamente de menos de 5 micras). Esto puede conseguirse mediante cualquier procedimiento de trituración apropiado, tal como molienda en espiral, molienda en lecho fluido, procesamiento con fluido supercrítico para
10 formar nanopartículas, homogenización a alta presión o secado por nebulización.

- Una formulación en solución adecuada para el uso en un atomizador usando la electrodinámica para producir una neblina fina puede contener de 1 µg a 20 mg del derivado de nicotinamida de fórmula (I) por actuación y el
15 volumen de actuación puede variar de 1 µl a 100 µl. Una formulación típica puede comprender un derivado de nicotinamida de fórmula (I), propilenglicol, agua estéril, etanol y cloruro sódico. Los disolventes alternativos que pueden usarse en lugar de propilenglicol incluyen glicerol y polietilenglicol.

- Las cápsulas, ampollas y cartuchos (fabricados, por ejemplo, en gelatina
20 o HPMC) para el uso en un inhalador o insuflador pueden formularse de manera que contengan una mezcla de polvo del derivado de nicotinamida de fórmula (I), una base en polvo adecuada tal como lactosa o almidón y un modificador de la actuación tal como H-leucina, manitol o estearato de magnesio.

- 25 En el caso de inhaladores y aerosoles de polvo seco, la unidad de

dosificación se determina por medio de una válvula que libera una cantidad medida. Las unidades de acuerdo con la invención se disponen típicamente para administrar una dosis medida o "descarga" que contenga de 1 μg a 4000 μg del derivado de nicotinamida de fórmula (I). La dosis diaria total estará típicamente en el intervalo de 1 μg a 20 mg que pueden administrarse en una
5 única dosis o, más normalmente, en forma de dosis divididas a lo largo del día.

Las formulaciones para administración inhalada/intranasal pueden formularse para liberación inmediata y/o modificada. Las formulaciones de liberación modificada incluyen liberación retrasada, sostenida, pulsada,
10 controlada, dual, objetivizada y programada. La liberación sostenida o controlada puede obtenerse usando por ejemplo poli(ácido *D,L*-láctico-co-glicólico).

Pueden añadirse a la formulación agentes aromatizantes, tales como mentol y levomentol y/o edulcorantes tales como sacarina o sacarina sódica.

15 De acuerdo con un aspecto preferido, los derivados de nicotinamida de fórmula (I) de la presente invención se administran intranasalmente o por inhalación.

ADMINISTRACIÓN RECTAL/INTRAVAGINAL

Los derivados de nicotinamida de fórmula (I) pueden administrarse rectal
20 o vaginalmente, por ejemplo, en forma de un supositorio, pesario o enema. La manteca de cacao es la base de supositorio tradicional, aunque pueden usarse diversas alternativas según sea apropiado.

Las formulaciones para administración rectal/vaginal pueden formularse para liberación inmediata y/o modificada. Las formulaciones de liberación
25 modificada incluyen liberación retrasada, sostenida, pulsada, controlada, dual,

objetivizada y programada.

ADMINISTRACIÓN OCULAR/ANDIAL

Los derivados de nicotinamida de fórmula (I) también pueden administrarse directamente en el ojo o en el oído, típicamente en forma de gotas de una suspensión o solución micronizada en solución salina isotónica, estéril y de pH ajustado. Otras formulaciones adecuadas para administración ocular y andial incluyen pomadas, implantes biodegradables (por ejemplo esponjas de gel absorbible, colágeno) y no biodegradables (por ejemplo, silicona), obleas, lentes y sistemas particulados o vesiculares, tales como niosomas o liposomas. Puede incorporarse un polímero tal como ácido poliacrílico reticulado, alcohol polivinílico, ácido hialurónico, un polímero celulósico, por ejemplo hidroxipropilmetilcelulosa, hidroxietilcelulosa o metilcelulosa, o un polímero heteropolisacárido, por ejemplo, goma de gelan, con un conservante, tal como cloruro de benzalconio. Tales formulaciones también pueden liberarse por iontoforesis.

Las formulaciones para administración ocular/andial pueden formularse para liberación inmediata y/o modificada. Las formulaciones de liberación modificada incluyen liberación retrasada, sostenida, pulsada, controlada, dual, objetivizada o programada.

20 TECNOLOGÍAS DE HABILITACIÓN

Los derivados de nicotinamida de fórmula (I) pueden combinarse con entidades macromoleculares solubles tales como ciclodextrina o polímeros que contienen polietilenglicol para mejorar su solubilidad, velocidad de disolución, sabor, biodisponibilidad y/o estabilidad.

25 Se ha descubierto, por ejemplo, que los complejos de fármaco-

ciclodextrina son generalmente útiles para la mayoría de las formas de dosificación y vías de administración. Pueden usarse tanto los complejos de inclusión como los de no inclusión. Como una alternativa a la complejación directa con el fármaco, la ciclodextrina puede usarse como un aditivo auxiliar, es decir, como un vehículo, diluyente o solubilizador. Las más comúnmente usadas para estos propósitos son las alfa-, beta- y gamma-ciclodextrinas, ejemplos de las cuales pueden encontrarse en las Solicitudes de Patente Internacional N° WO 91/11172, WO 94/02518 y WO 98/55148.

DOSIFICACIÓN

10 Para la administración a pacientes humanos, la dosis diaria total de los derivados de nicotinamida de fórmula (I) está típicamente en el intervalo de 0,001 mg/kg a 100 mg/kg dependiendo, por supuesto, del modo de administración. La dosis diaria total puede administrarse en dosis unitarias o divididas. El médico será fácilmente capaz de determinar dosis para sujetos
15 dependiendo de la edad, peso, estado de salud y sexo del paciente así como de la gravedad de la enfermedad.

De acuerdo con otra realización de la presente invención, los derivados de nicotinamida de fórmula (I), sus sales y/o sus formas derivadas farmacéuticamente aceptables, también pueden usarse como una combinación
20 con uno o más agentes terapéuticos adicionales para co-administrarse a un paciente para obtener algún resultado final terapéutico particularmente deseado. El segundo y el resto de agentes terapéuticos adicionales también pueden ser derivados de nicotinamida de fórmula (I), sus sales y/o sus formas derivadas farmacéuticamente aceptables, o uno o más inhibidores de PDE4
25 conocidos en la técnica. Más típicamente, el segundo y el resto de agentes

terapéuticos se seleccionarán entre una clase diferente de agentes terapéuticos.

Como se usan en este documento, los términos "co-administración", "co-administrado" y "en combinación con", cuando se refieren a los derivados de nicotinamida de fórmula (I) y a uno o más de otros agentes terapéuticos, pretenden significar, y se refieren a e incluyen los siguientes:

- administración simultánea de tal combinación de derivado(s) de nicotinamida y agente(s) terapéutico(s) a un paciente en necesidad de tratamiento, cuando tales componentes se formulan juntos en una forma de dosificación unitaria que libera dichos componentes sustancialmente a la vez a dicho paciente,
- administración sustancialmente simultánea de tal combinación de derivado(s) de nicotinamida y agente(s) terapéutico(s) a un paciente en necesidad de tratamiento, cuando tales componentes se formulan uno aparte del otro en formas de dosificación separadas que se toman sustancialmente a la vez por dicho paciente, mientras que dichos compuestos se liberan sustancialmente al mismo tiempo en dicho paciente,
- administración secuencial de tal combinación de derivado(s) de nicotinamida y agente(s) terapéutico(s) a un paciente en necesidad de tratamiento, cuando tales componentes se formulan uno aparte del otro en formas de dosificación separadas que se toman en momentos consecutivos por dicho paciente con un intervalo de tiempo significativo entre cada administración, mientras que dichos componentes se liberan sustancialmente en momentos diferentes a dicho paciente; y

- **administración secuencial de tal combinación de derivado(s) de nicotinamida y agente(s) terapéutico(s) a un paciente en necesidad de tratamiento, cuando tales componentes se formulan juntos en una forma de dosificación unitaria que libera dichos componentes de una manera controlada mientras que se administran concurrente, consecutiva y/o solapadamente a la vez y/o en momentos diferentes por dicho paciente.**

Los ejemplos adecuados de otros agentes terapéuticos que pueden usarse en combinación con los derivados de nicotinamida de fórmula (I), sus sales y/o sus formas derivadas farmacéuticamente aceptables incluyen, pero de ningún modo se limitan a:

- (a) **Inhibidores de 5-lipooxigenasa (5-LO) o antagonistas de la proteína activadora de 5-lipooxigenasa (FLAP),**
- (b) **Antagonistas de leucotrieno (LTRA) incluyendo antagonistas de LTB₄, LTC₄, LTD₄ y LTE₄,**
- (c) **Antagonistas del receptor histamínico incluyendo antagonistas de H₁, H₃ y H₄,**
- (d) **agentes simpaticomiméticos vasoconstrictores agonistas de los adrenoceptores α_1 y α_2 para el uso descongestionante,**
- (e) **Antagonistas del receptor muscarínico M₃ o agentes anticolinérgicos,**
- (f) **agonistas del adrenoceptor β_2 ,**
- (g) **Teofilina,**
- (h) **Cromoglicato sódico**
- (i) **Inhibidores de COX-1 (NSAID) e inhibidores selectivos de COX-2,**
- (j) **Glucocorticoesteroides orales o inhalados,**

- (K) Anticuerpos monoclonales activos frente a entidades inflamatorias endógenas,
- (l) Agentes del factor de necrosis anti-tumorales (anti-TNF- α)
- (m) Inhibidores de moléculas de adhesión incluyendo antagonistas de VLA-4,
- (n) Antagonistas del receptor de quinina-B1 y B2,
- (o) Agentes inmunosupresores,
- (p) Inhibidores de metaloproteasas de matriz (MMP),
- (q) Antagonistas del receptor de taquiquinina NK1, NK2 y NK3,
- (r) Inhibidores de elastasa,
- (s) Agonistas del receptor de adenosina A2a,
- (t) Inhibidores de uroquinasa,
- (u) Compuestos que actúan sobre los receptores de dopamina, por ejemplo agonistas de D2,
- (v) Moduladores de la ruta de NF κ b, por ejemplo inhibidores de IKK,
- (w) Agentes que pueden clasificarse como mucolíticos o anti-tusivos,
- (x) Antibióticos, e
- (y) Inhibidores de la quinasa p38 MAP.

De acuerdo con la presente invención, se prefiere la combinación de los derivados de nicotinamida de fórmula (I) con:

- agonistas del receptor muscarínico M3 o agentes anticolinérgicos incluyendo en particular sales de ipratropio, en concreto bromuro, sales de tiotropio, en concreto bromuro, sales de oxitropio, en concreto bromuro, perencepina y telencepina,
- agonistas del adrenoceptor β 2 incluyendo albutarol, salbutamol,

formoterol y salmeterol,

- inhibidores de la quinasa p38 MAP,
- antagonistas H3,
- glucocorticoesteroides, en particular glucocorticoesteroides inhalados con efectos secundarios sistémicos reducidos, incluyendo prednisona, prednisolona, flunisolida, acetona de triamcinolona, dipropionato de beclometasona, budesonida, propionato de fluticasona y furoato de mometasona,
- o agonistas del receptor de adenosina A2a

10 Debe apreciarse que todas las referencias de este documento al tratamiento incluyen tratamiento curativo, paliativo y profiláctico. La descripción que se muestra a continuación se refiere a las aplicaciones terapéuticas a las que pueden aplicarse los derivados de nicotinamida de fórmula (I).

Los derivados de nicotinamida de fórmula (I) inhiben la isoenzima PDE4 y por lo tanto tienen un gran intervalo de aplicaciones terapéuticas, como se describe con detalle a continuación, a causa del papel esencial, que la familia PDE4 de isoenzimas juega en la fisiología de todos los mamíferos. El papel enzimática representada por las isoenzimas PDE4 es la hidrólisis intracelular de 3',5'-monofosfato de adenosina (cAMP) dentro de los leucocitos pro-inflamatorios. cAMP, a su vez, es responsable de mediar los efectos de numerosas hormonas en el cuerpo, y como consecuencia, la inhibición de PDE4 juega un papel significativo en una diversidad de procesos fisiológicos. Hay gran bibliografía en la técnica que describe los efectos de los inhibidores de PDE sobre diversas respuestas celulares inflamatorias, que además del incremento de cAMP, incluyen la inhibición de la producción de superóxido,

desgranulación, quimiotactismo y liberación del factor de necrosis tumoral (TNF) en eosinófilos, neutrófilos y monocitos.

Por lo tanto, un aspecto más de la presente invención se refiere al uso de los derivados de nicotinamida de fórmula (I), sus sales y/o formas derivadas farmacéuticamente aceptables, en el tratamiento de enfermedades, trastornos y afecciones en las que se implican las isoenzimas PDE4. Más específicamente, la presente invención también se refiere al uso de los derivados de nicotinamida de fórmula (I), sus sales y/o formas derivadas farmacéuticamente aceptables, en el tratamiento de enfermedades, trastornos y afecciones seleccionadas entre el grupo compuesto por:

- asma de cualquier tipo, etiología o patogénesis, en particular asma que es un miembro seleccionado entre el grupo compuesto por asma atópico, asma no atópico, asma alérgico, asma atópico bronquial mediado por IgE, asma bronquial, asma esencial, asma verdadero, asma intrínseco provocado por trastornos patofisiológicos, asma extrínseco provocado por factores medioambientales, asma esencial de motivo desconocido o inaparente, asma no atópico, asma bronquítico, asma enfisematoso, asma inducido por el ejercicio, asma inducido por alergia, asma inducido por aire frío, asma ocupacional, asma infeccioso provocado por una infección bacteriana, fúngica, protozoaria o vírica, asma no alérgico, asma incipiente y síndrome de respiración sibilante infantil,
- broncoconstricción crónica o aguda, bronquitis crónica, obstrucción de las vías respiratorias pequeñas y enfisema,
- enfermedades obstructivas o inflamatorias de las vías respiratorias de

- cualquier tipo, etiología o patogénesis, en particular una enfermedad obstructiva o inflamatoria de las vías respiratorias que es un miembro seleccionado entre el grupo compuesto por neumonía eosinófila crónica, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (COPD), COPD que incluye
- 5 bronquitis crónica, enfisema pulmonar o disnea asociada con ello, COPD que se caracteriza por obstrucción irreversible y progresiva de las vías respiratorias, síndrome de insuficiencia respiratoria en adultos (ARDS) y exacerbación de la hiper-reactividad de las vías respiratorias consecuente con otra terapia de fármacos
- 10 • neumoconiosis de cualquier tipo, etiología o patogénesis, en particular neumoconiosis que es un miembro seleccionado entre el grupo compuesto por aluminosis o enfermedad de los trabajadores de la bauxita, antracosis o asma de los mineros, asbestosis o asma del reparador de dispositivos de vapor, calicosis o enfermedad por
- 15 inhalación de pequeñas partículas de piedra, ptílosis provocada por la inhalación de polvo de pluma de avestruz, siderosis provocada por la inhalación de partículas de hierro, silicosis o enfermedad de los mineros, bisinosis o asma de polvo de algodón y neumoconiosis de talco;
- bronquitis de cualquier tipo, etiología o patogénesis, en particular
- 20 bronquitis que es un miembro seleccionado entre el grupo compuesto por bronquitis aguda, bronquitis laringotraqueal aguda, bronquitis araquídica, bronquitis catarral, bronquitis crupal, bronquitis seca, bronquitis asmática infecciosa, bronquitis productiva, estafilococos o bronquitis estafilococal y bronquitis vesicular,
- 25 • bronquiectasia de cualquier tipo, etiología o patogénesis, en particular

bronquiectasia que es un miembro seleccionado entre el grupo compuesto por bronquiectasia cilíndrica, bronquiectasia sacular, bronquiectasia fusiforme, bronquiectasia capilar, bronquiectasia quística, bronquiectasia seca y bronquiectasia folicular,

- 5 • rinitis alérgica estacional o rinitis alérgica perenne o sinusitis de cualquier tipo, etiología o patogénesis, en particular sinusitis que es un miembro seleccionado entre el grupo compuesto por sinusitis purulenta o no purulenta, sinusitis aguda o crónica y sinusitis etmoide, frontal, maxilar o esenoide,
- 10 • artritis reumatoide de cualquier tipo, etiología o patogénesis, en particular artritis reumatoide que es un miembro seleccionado entre el grupo compuesto por artritis aguda, artritis gotosa aguda, artritis inflamatoria crónica, artritis degenerativa, artritis infecciosa, artritis de Lyme, artritis proliferativa, artritis psoriática y artritis vertebral,
- 15 • gota, fiebre y dolor asociado con inflamación,
- un trastorno relacionado con los eosinófilos de cualquier tipo, etiología o patogénesis, en particular un trastorno relacionado con los eosinófilos que es un miembro seleccionado entre el grupo compuesto por eosinofilia, eosinofilia de infiltración pulmonar, síndrome de Löffler,
- 20 neumonía eosinófila crónica, eosinofilia pulmonar tropical, aspergilosis bronconeumónica, aspergiloma, granulomas que contienen eosinófilos, angitis granulomatosa alérgica o síndrome de Churg-Strauss, poliarteritis nodosa (PAN) y vasculitis necrotizante sistémica,
- dermatitis atópica, dermatitis alérgica, dermatitis de contacto, o eccema
- 25 alérgico o atópico,

- urticaria de cualquier tipo, etiología o patogénesis, en particular urticaria que es un miembro seleccionado entre el grupo compuesto por urticaria mediada inmune, urticaria mediada complemento, urticaria inducida por material urticariogénico, urticaria inducida por agentes físicos, urticaria inducida por estrés, urticaria idiopática, urticaria aguda, urticaria crónica, angioedema, urticaria colinérgica, urticaria fría en la forma autosomal dominante o en la forma adquirida, urticaria de contacto, urticaria gigante y urticaria papular,
- conjuntivitis de cualquier tipo, etiología o patogénesis, en particular conjuntivitis que es un miembro seleccionado entre el grupo compuesto por conjuntivitis actínica, conjuntivitis catarral aguda, conjuntivitis contagiosa aguda, conjuntivitis alérgica, conjuntivitis atópica, conjuntivitis catarral crónica, conjuntivitis purulenta y conjuntivitis vernal,
- uveítis de cualquier tipo, etiología o patogénesis, en particular uveítis que es un miembro seleccionado entre el grupo compuesto por la inflamación de toda o de parte de la uvea, uveítis anterior, iritis, ciclitis, iridociclitis, uveítis granulomatosa, uveítis no granulomatosa, uveítis facoantigénica, uveítis posterior, coroiditis; y corioretinitis,
- psoriasis;
- esclerosis múltiple de cualquier tipo, etiología o patogénesis, en particular esclerosis múltiple que es un miembro seleccionado entre el grupo compuesto por esclerosis múltiple progresiva primaria y esclerosis múltiple con remisiones y recaídas,
- enfermedades autoinmunes/inflamatorias de cualquier tipo, etiología o patogénesis, en particular enfermedades autoinmunes/inflamatorias que

- son un miembro seleccionado entre el grupo compuesto por trastornos hematológicos autoinmunes, anemia hemolítica, anemia aplásica, anemia pura de las células rojas, púrpura trombocitopénica idiopática, lupus eritematoso sistémico, policondritis, esclerodermia, granulomatosis de Wegner, dermatomiositis, hepatitis activa crónica, miastenia gravis, síndrome de Stevens-Johnson, enteropatía idiopática, enfermedades inflamatorias autoinmunes del intestino, colitis ulcerosa, oftalmopatía endocrina, enfermedad de Grave, sarcoidosis, alveolitis, neumonitis hipersensible crónica, cirrosis biliar primaria, diabetes juvenil o diabetes mellitus de tipo I, queratoconjuntivitis sicca, queratoconjuntivitis epidémica, fibrosis pulmonar intersticial difusa o fibrosis pulmonar intersticial, fibrosis pulmonar idiopática, fibrosis quística, glomerulonefritis con y sin síndrome nefrótico, glomerulonefritis aguda, síndrome nefrótico idiopático, nefropatía de cambio mínimo, enfermedades inflamatorias/hiperproliferativas de la piel, pénfigo familiar benigno, pénfigo eritematoso, pénfigo foliáceo y pénfigo vulgar,
- prevención de rechazo a injertos alogénicos siguientes a transplante de órganos,
 - enfermedad inflamatoria del intestino (IBD) de cualquier tipo, etiología o patogénesis, en particular enfermedad inflamatoria del intestino que es un miembro seleccionado entre el grupo compuesto por colitis colagenosa, colitis poliposa, colitis transmural, colitis ulcerosa y enfermedad de Crohn (CD),
 - choque séptico de cualquier tipo, etiología o patogénesis, en particular choque séptico que es un miembro seleccionado entre el grupo

- compuesto por insuficiencia renal, insuficiencia renal aguda, caquexia, caquexia malárica, caquexia hipofisiaria, caquexiaurémica, caquexia cardiaca, caquexia suprarrenal o enfermedad de Addison, caquexia cancerosa y caquexia como consecuencia de una infección por el virus de inmunodeficiencia humano (VIH),
- 5
- lesión del hígado,
 - hipertensión pulmonar de cualquier tipo, etiología o patogénesis incluyendo hipertensión pulmonar primaria/hipertensión esencial, hipertensión pulmonar secundaria a insuficiencia cardiaca congestiva,
 - 10 hipertensión pulmonar secundaria a enfermedad pulmonar obstructiva crónica, hipertensión venosa pulmonar, hipertensión arterial pulmonar e hipertensión pulmonar inducida por hipoxia,
 - enfermedades de pérdida ósea, osteoporosis primaria y osteoporosis secundaria,
 - 15 • trastornos del sistema nervioso central de cualquier tipo, etiología o patogénesis, en particular un trastorno del sistema nervioso central que es un miembro seleccionado entre el grupo compuesto por depresión, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, alteración de aprendizaje y de memoria, disquinesia tardía, dependencia de fármacos,
 - 20 demencia arterioesclerótica y demencias que acompañan a la corea de Huntington, enfermedad de Wilson, parálisis agitante y atrofas talámicas,
 - infección, especialmente infección por virus donde tales virus aumentan la producción de $\text{TNF-}\alpha$ en su huésped, o donde tales virus son
 - 25 sensibles a sobreregulación de $\text{TNF-}\alpha$ en su huésped para que su

- replicación u otras actividades vitales se vean impactadas de forma adversa, incluyendo un virus que es un miembro seleccionado entre el grupo compuesto por VIH-1, VIH-2 y VIH-3, citomegalovirus (CMV), gripe, adenovirus y virus Herpes incluyendo *Herpes zoster* y *Herpes simplex*,
- 5
- infecciones de levaduras y hongos donde dicha levadura y dicho hongo son sensibles a sobreregulación por TNF- α o provocan la producción de TNF- α en su huésped, por ejemplo meningitis fúngica, particularmente cuando se administra junto con otros fármacos de selección para el
- 10
- tratamiento de infecciones sistémicas por levadura y hongos, incluyendo pero sin limitación, polimixinas, por ejemplo Polimicina B, imidazoles, por ejemplo clotrimazol, econazol, miconazol y cetoconazol, triazoles, por ejemplo fluconazol e itranazol así como anfotericinas, por ejemplo Anfotericina B y Anfotericina B liposomal,
- 15
- lesión isquémica por reperfusión, enfermedad cardíaca isquémica, diabetes autoinmune, autoinmunidad retinal, leucemia linfocítica crónica, infecciones por VIH, lupus eritematoso, enfermedad de riñón y uréter, trastornos urogenitales y gastrointestinales y enfermedades de la próstata,
- 20
- reducción de la formación de cicatrices en el cuerpo humano o animal, tal como formación de cicatrices en la curación de heridas agudas, y
 - psoriasis, otros usos dermatológicos y cosméticos, incluyendo actividades antiflogísticas, suavizantes de la piel, elasticidad de la piel e hidratantes.
- 25
- De acuerdo con un aspecto la presente invención se refiere en particular

al tratamiento de una enfermedad respiratoria, tal como síndrome de insuficiencia respiratoria en adultos (ARDS), bronquitis, bronquitis crónica, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (COPD), fibrosis quística, asma, enfisema, bronquiectasia, sinusitis crónica y rinitis.

5 De acuerdo con otro aspecto la presente invención se refiere en particular al tratamiento de trastornos gastrointestinales (GI), en particular enfermedades inflamatorias del intestino (IBD) tales como enfermedad de Crohn, ileitis, colitis colagenosa, colitis poliposa, colitis transmural y colitis ulcerosa.

10 Un aspecto más de la presente invención también se refiere al uso de los derivados de nicotinamida de fórmula (I), sus sales y/o formas derivadas farmacéuticamente aceptables, para la fabricación de un fármaco que tenga una actividad inhibidora de PDE4. En particular, las presentes invenciones se refieren al uso de los derivados de nicotinamida de fórmula (I), sus sales y/o
15 formas derivadas farmacéuticamente aceptables, para la fabricación de un fármaco para el tratamiento de enfermedades, trastornos y afecciones inflamatorias, respiratorias, alérgicas y de formación de cicatrices, y más precisamente para el tratamiento de las enfermedades, trastornos y afecciones que se han enumerado anteriormente.

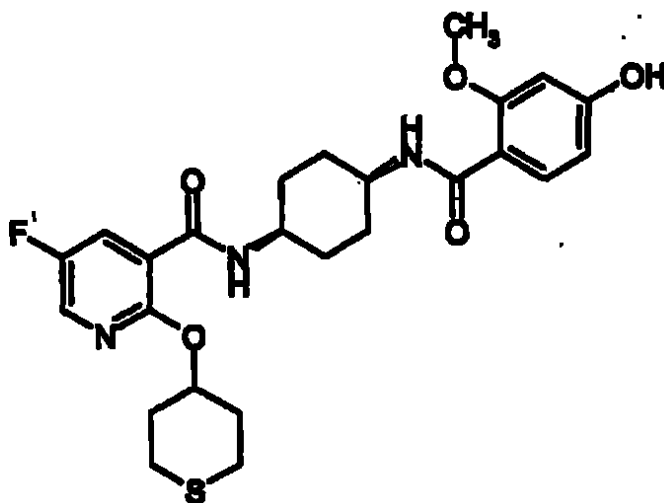
20 Como consecuencia, la presente invención proporciona un procedimiento particularmente interesante de tratamiento de un mamífero, incluyendo un ser humano, con un inhibidor de PDE4 incluyendo el tratamiento de dicho mamífero con una cantidad eficaz de un derivado de nicotinamida de fórmula (I), sus sales y/o formas derivadas farmacéuticamente aceptables. Más
25 precisamente, la presente invención proporciona un procedimiento

particularmente interesante de tratamiento de un mamífero, incluyendo un ser humano, para tratar una enfermedad, trastorno o afección inflamatoria, respiratoria, alérgica y de formación de cicatrices, incluyendo tratar a dicho mamífero con una cantidad eficaz de un derivado de nicotinamida de fórmula (I), sus sales y/o formas derivadas farmacéuticamente aceptables.

Otros aspectos de la invención se mencionan en las reivindicaciones.

Los siguientes Ejemplos ilustran la preparación de los derivados de nicotinamida de fórmula (I):

Ejemplo 1



10

Se disolvió el clorhidrato de amina de la preparación 15a en diclorometano, la solución se lavó con una solución 1 N de hidróxido sódico, después se secó (MgSO_4) y se evaporó a presión reducida.

Se añadió clorhidrato de 1-(3-dimetilanotropil)-3-etilcarbodiimida (200 mg, 1,05 mmol) a una solución de la amina preparada recientemente (200 mg, 0,57 mmol), 1-hidroxibenzotriazol hidrato (93 mg, 0,69 mmol), el ácido apropiado (0,52 mmol) y *N*-etildiisopropilamina (480 μl , 2,28 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (3 ml), y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante

18 horas. La mezcla se repartió entre acetato de etilo y ácido clorhídrico 2 N y las fases se separaron. La fase orgánica se lavó con más ácido clorhídrico 2 N, una solución de bicarbonato sódico, agua y salmuera, después se secó (MgSO_4) y se concentró a presión reducida. Los productos brutos se purificaron por cromatografía en columna sobre gel de sílice usando un gradiente de elución de acetato de etilo:pentano (30:70 a 100:0) o usando acetonitrilo:diclorometano (1:99 a 50:50). Después, los productos se destilaron azeotrópicamente con diclorometano:éter diisopropílico y se trituraron con éter diisopropílico, produciendo los compuestos del título en forma de sólidos blancos (rendimiento = 64%).

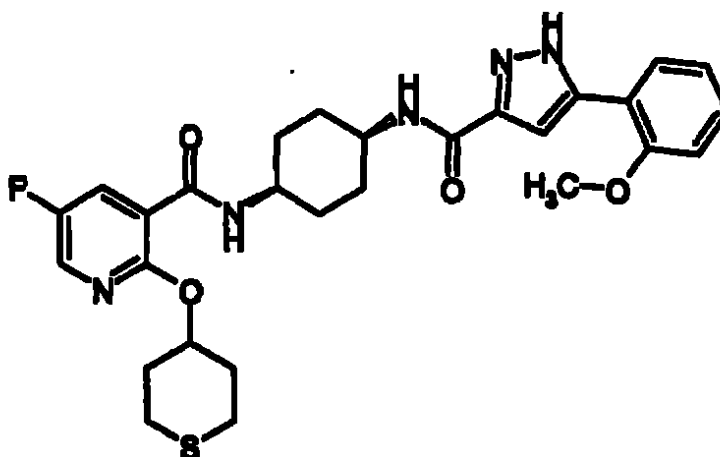
^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 1,60-2,04 (m, 10H), 2,44 (m, 2H), 2,76 (m, 4H), 3,96 (s, 3H), 4,10-4,24 (m, 2H), 5,30 (m, 1H), 6,52 (s, 1H), 6,60 (d, 1H), 8,04 (m, 4H), 8,26 (m, 1H)

EMBR: m/z EN^+ 526 [MNa] $^+$

15 Microanálisis encontrado: C, 59,45; H, 6,14; N, 8,05, $\text{C}_{25}\text{H}_{30}\text{FN}_3\text{O}_5\text{S}$; requiere C, 59,63; H, 6,00; N, 8,34%

Ejemplo 2

Syn-5-fluoro-N-(4-[5-(2-metoxi-fenil)-1H-pirazol-3-carbonil-amino]-ciclohexil)-2-(tetrahidro-tiopiran-4-iloxi)-nicotinamida



Se disolvió el clorhidrato de amina de la preparación 15a (325 mg, 0,83 mmol) en diclorometano, la solución se lavó con una solución de hidróxido sódico 1 N, después se secó (MgSO_4), y se evaporó a presión reducida.

- 5 Se añadió clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (176 mg, 0,92 mmol) a una solución de la amina preparada recientemente, 1-hidroxibenzotriazol hidrato (124 mg, 0,92 mmol), ácido 5-(2-metoxil-fenil)-2H-pirazol-3-carboxílico (200 mg, 0,92 mmol) y *N*-metilmorfolina (101 μl , 0,92 mmol) en diclorometano (5 ml), y la reacción se agitó a temperatura ambiente
- 10 durante 18 horas. La mezcla se repartió entre acetato de etilo (20 ml) y ácido clorhídrico 2 N (20 ml) y las fases se separaron. La fase acuosa se extrajo con más acetato etilo (20 ml), los extractos orgánicos combinados se lavaron con una solución de bicarbonato sódico (20 ml) y salmuera (20 ml), después se
- 15 secaron (MgSO_4) y se evaporaron a presión reducida. El producto bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice, usando acetato de etilo:pentano (50:50) como eluyente, produciendo el compuesto del título en forma de cristales blancos, 273mg.

^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 1,75-1,92 (m, 4H), 1,93-2,13 (m, 6H), 2,46 (m, 2H), 2,84 (m, 4H), 4,04 (s, 3H), 4,23 (s a, 2H), 5,30 (m, 1H), 7,08 (m, 2H), 7,21

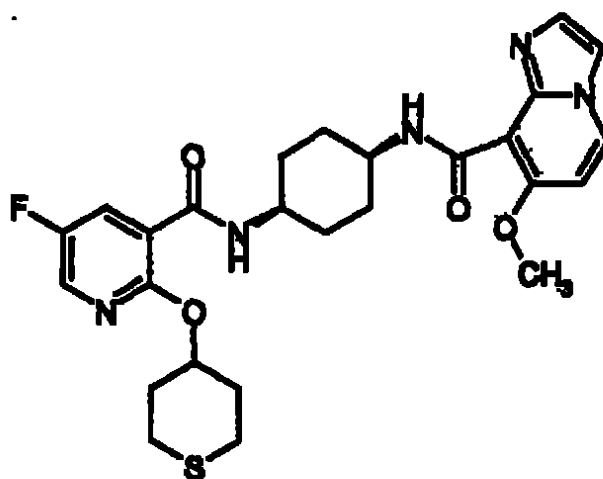
(s, 1H), 7,35 (m, 2H), 7,71 (d, 1H), 8,03 (s, 1H), 8,10 (d, 1H), 8,26 (d, 1H)

EMBR: m/z EN⁺ 576 [MNa]⁺

Ejemplo 3

(4-((5-Fluoro-2-tetrahidro-tiopiran-4-iloxi)-piridin-3-carbonil]-amino)ciclohexil)-

5 amida del ácido Syn-7-metoxi-imidazo[1,2-a]piridin-8-carboxílico



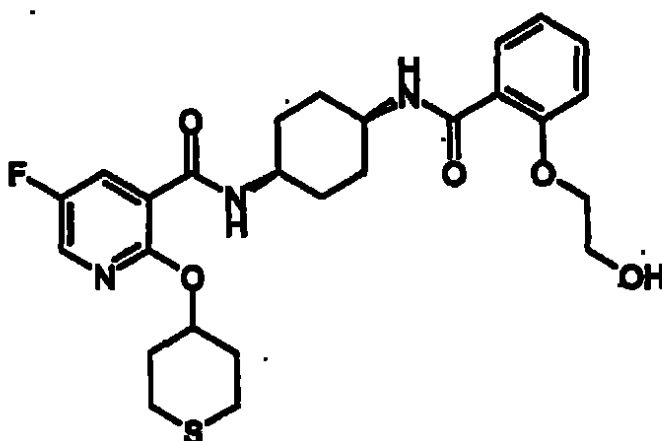
Una mezcla del clorhidrato de amina de la preparación 15a (270 mg, 0,07 mmol), el ácido de la preparación 25 (125 mg, 0,65 mmol), hexafluorofosfato de O-(1H-benzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (152 mg, 0,65 mmol) y trietilamina (388 μ l, 2,88 mmol) en N,N-dimetilformamida (5 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas. La solución se concentró a presión reducida y el residuo se diluyó con ácido cítrico al 10% y se extrajo con acetato de etilo. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con una solución de bicarbonato sódico y salmuera, después se secaron (MgSO₄) y se evaporaron a presión reducida. El producto bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice usando un gradiente de elución del diclorometano:metanol:amoníaco 0,88 (95:5:0,5 a 90:10:1), produciendo el compuesto del título, 70mg.

^1H RMN (CD_3OD , 400 MHz) δ : 1,82-2,00 (m, 10H), 2,35-2,42 (m, 2H), 2,72 (m, 4H), 4,09 (m, 4H), 4,17 (m, 1H), 5,31 (m, 1H), 7,20 (d, 1H), 7,60 (s, 1H), 7,84 (s, 1H), 8,05 (m, 1H), 8,15 (d, 1H), 8,60 (d, 1H).

EMBR: m/z EN^+ 528 $[\text{MH}]^+$

5 Ejemplo 4

Syn-5-fluoro-N-(4-[2-(2-hidroxi-etoxi)-benzoilamino]-ciclohexil)-2-(tetrahydro-tiopiran-4-iloxi)-nicotinamida



Una mezcla del compuesto de la preparación 80 (230 mg, 0,38 mmol),
 10 ácido acético (4 ml), agua (1 ml) y tetrahidrofurano (2 ml) se agitó a 80°C
 durante 18 horas. La reacción enfriada se repartió entre éter y una solución
 saturada de bicarbonato sódico, y las fases se separaron. La fase orgánica se
 lavó con agua, ácido clorhídrico 2 N, después se secó (MgSO_4) y se evaporó a
 presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel
 15 de sílice usando un gradiente de elución de acetato de etilo:pentano (50:50 a
 100:0). El producto se trituró con éter isopropílico, produciendo el compuesto
 del título en forma un sólido blanco, 161 mg.

^1H RMN (CD_3OD , 400 MHz) δ : 1,83-2,07 (m, 10H), 2,38 (m, 2H), 2,63-2,81 (m, 4H), 3,91 (t, 2H), 4,11 (m, 2H), 4,25 (t, 2H), 5,27 (m, 1H), 7,06 (m, 1H), 7,12 (m,

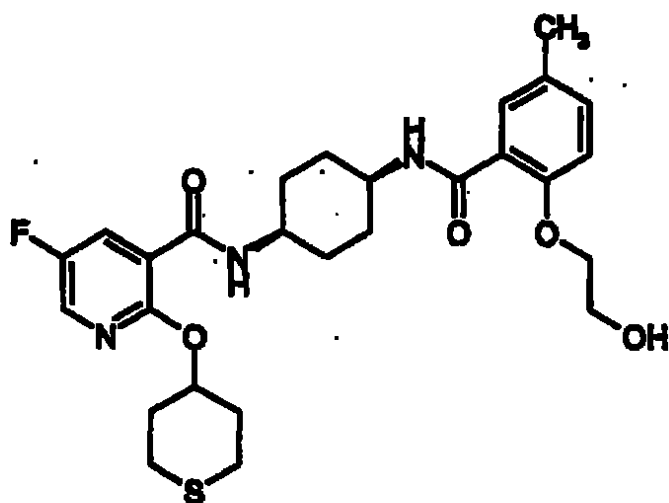
1H), 7,48 (m, 1H), 7,93 (m, 1H), 8,02 (m, 1H) 8,15 (m, 1H)

EMBR: m/z IQPA⁺ 518 [MH]⁺

Microanálisis encontrado: C, 60,30; H, 6,22; N, 8,09, C₂₂H₃₂FN₃O₅S requiere C, 60,33; H, 6,23, N, 8,12%.

5 Ejemplo 5

Syn-5-fluoro-N-[5-[2-(2-hidroxi-etoxi)-4-metil-benzoilamino]-ciclohexil]-2-(tetrahidro-tiopiran-4-iloxi)-nicotinamida



Una mezcla del compuesto de la preparación 86 (1,19 g, mmol) en agua
 10 (5 ml), ácido acético (20 ml) y tetrahidrofurano (10 ml) se calentó a 60°C
 durante 24 horas. La mezcla de reacción se evaporó a presión reducida y el
 residuo se disolvió en acetato de etilo y se lavó con agua, una solución de
 bicarbonato sódico saturada y salmuera, después se seco (MgSO₄) y se
 concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en
 15 columna sobre gel de sílice usando acetato de etilo y el producto se cristalizó
 en acetato de isopropilo, produciendo el compuesto del título, 683 mg.

¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz) δ: 1,60-2,04 (m, 10H), 2,34 (s, 3H), 2,42 (m, 2H),
 2,78 (m, 4H), 4,04 (m, 2H), 4,10-4,30 (m, 4H), 5,26 (m, 1H), 6,86 (m, 1H), 7,22

(m, 1H), 7,98 (m, 1H), 8,04 (m, 1H), 8,10 (m, 1H), 8,16 (m, 1H), 8,28 (m, 1H)

EMBR: m/z IQPA⁺ 532 [MH]⁺

Procedimiento adicional:

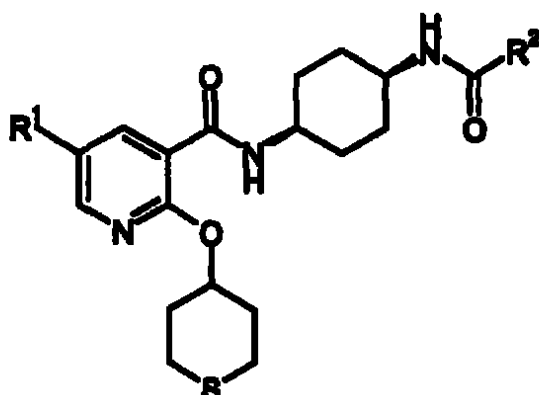
Una mezcla del compuesto de la preparación 86 (21,2 g, 34,5 mmol) en
 5 agua (75 ml), ácido acético (300 ml) y tetrahidrofurano (150 ml) se calentó a
 70°C durante 24 horas. La mezcla de reacción se evaporó a presión reducida y
 el residuo se disolvió en acetato de etilo y se lavó con agua, una solución
 saturada de bicarbonato sódico y salmuera, después se secó (MgSO₄) y se
 concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en metanol (200 ml), se
 10 añadió ácido tósico (1 g) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante
 1,5 horas. La solución se vertió en acetato de etilo y se lavó con una solución
 saturada de bicarbonato sódico y salmuera, después se secó (MgSO₄) y se
 evaporó a presión reducida. El sólido resultante se recrystalizó en acetato de
 isopropilo, produciendo el compuesto del título en forma de sólido blanco, 14,12
 15 g.

¹H RMN (CD₃OD, 400 MHz) δ: 1,89 (m, 8H), 2,01 (m, 2H), 2,32 (s, 3H), 2,38
 (m, 2H), 2,74 (m, 4H), 3,94 (t, 2H), 4,10 (m, 2H), 4,24 (t, 2H), 5,28 (m, 1H), 7,03
 (d, 1H), 7,29 (dd, 1H), 7,77 (d, 1H), 8,02 (dd, 1H), 8,14 (d, 1H)

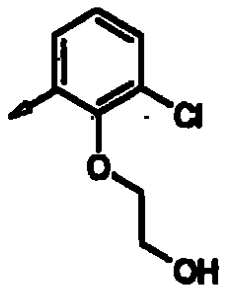
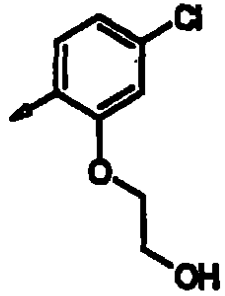
EMBR: m/z IQPA⁺ 532 [MH]⁺

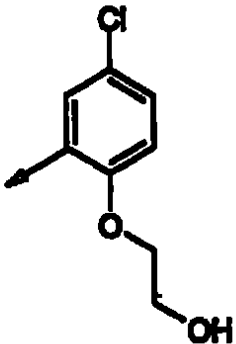
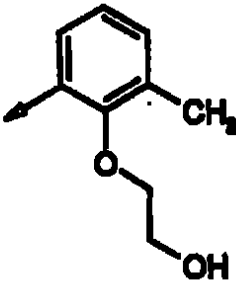
20 Microanálisis encontrado: C, 60,18; H, 6,42; N, 7,75. C₂₇H₃₄FN₃O₅S; 0,4H₂O
 requiere C, 60,18; H, 6,51; N, 7,80%.

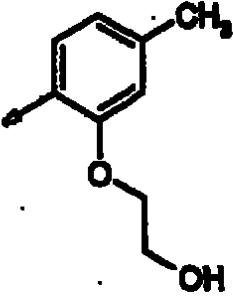
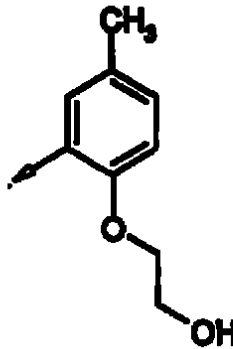
Ejemplos 6 al 12

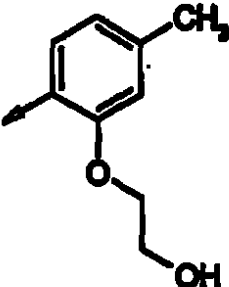


Se añadió clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (1,5-2 equiv.) a una solución de la amina apropiada (preparaciones 15a y 18) (1-1,5 equiv.), 1-hidroxibenzotriazol hidrato (1,25 equiv.), los ácidos apropiados de las preparaciones 58 a 63 (1 equiv.) y *N*-etilidisopropilamina (3 equiv.) en *N,N*-dimetiformamida (3-4 ml mmol⁻¹) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. La mezcla se repartió entre acetato de etilo y una solución de ácido cítrico al 10%, y las fases se separaron. La fase orgánica se lavó con agua y una solución de carbonato sódico, se secó (MgSO₄) y se evaporó a presión reducida. El residuo se disolvió en tetrahidrofurano (2,5 ml mmol⁻¹), y se añadieron ácido acético (5 ml mmol⁻¹) y agua (1,25 ml mmol⁻¹), y la solución se agitó a 70°C durante 18 horas. La mezcla se repartió entre acetato de etilo y agua, las fases se separaron y la fase orgánica se lavó con una solución de bicarbonato sódico, agua y salmuera, después se secó (MgSO₄) y se evaporó a presión reducida. Los productos brutos se purificaron por cromatografía en columna sobre gel de sílice usando gradientes de elución de acetonitrilo:diclorometano (20:80 a 100:0) o acetato de etilo:pentano (30:70 a 100:0) y después se trituró en éter isopropílico formando los compuestos del título en forma de sólidos blancos.

Ejemplo Nº	R ¹	R ²	Rendimiento (%)	Datos
6	F		51	¹ H RMN (CDCl ₃ , 400 MHz) δ: 1,62-2,04 (m, 10H), 2,44 (m, 2H), 2,80 (m, 4H), 2,80-3,20 (s a, 1H), 4,00 (m, 2H), 4,10-4,25 (m, 4H), 5,30 (m, 1H), 7,16 (m, 1H), 7,50 (m, 1H), 7,80 (m, 1H), 7,92 (m, 1H), 8,02 (m, 1H), 8,12 (m, 1H), 8,22 (m, 1H) EMBR: m/z EN ⁺ 574 [MNa] ⁺ Microanálisis encontrado: C, 56,54; H, 5,67; N, 7,54, C ₂₃ H ₃₁ ClFN ₃ O ₆ S; requiere C, 56,57; H 5,66; N, 7,61%
7	F		56	¹ H RMN (CDCl ₃ , 400 MHz) δ: 1,68-1,96 (m, 10H), 2,40 (m, 2H), 2,78 (m, 4H), 2,80-3,15 (s a, 1H), 4,04 (m, 2H), 4,12 (m, 2H), 4,22 (m, 2H), 5,24 (m, 1H), 6,92 (m, 1H), 7,00 (m, 1H), 8,00-8,22 (m, 5H) EMBR: m/z EN ⁺ 574 [MNa] ⁺ Microanálisis encontrado; C,

				56,24; H, 5,63; N, 7,60, $C_{28}H_{31}ClFN_3O_5S$; requiere C, 56,57; H, 5,66; N, 7,61%
8	F		64	1H RMN ($CDCl_3$, 400 MHz) δ : 1,68-1,96 (m, 10H), 2,40 (m, 2H), 2,78 (m, 4H), 2,80-3,15 (s, 1H), 4,04 (m, 2H), 4,12 (m, 2H), 4,22 (m, 2H), 5,24 (m, 1H), 6,92 (m, 1H), 7,00 (m, 1H), 8,00-8,22 (m, 5H) EMBR: m/z EN^+ 574 $[MNa]^+$ Microanálisis encontrado; C, 56,24; H, 5,63; N, 7,60, $C_{28}H_{31}ClFN_3O_5S$; requiere C, 56,57; H, 5,66; N, 7,61%
9	F		43	1H RMN ($CDCl_3$, 400 MHz) δ : 1,60-2,06 (m, 10H), 2,34 (s, 3H), 2,44 (m, 2H), 2,78 (m, 4H), 3,92-4,02 (m, 4H), 4,14-4,30 (m, 2H), 5,30 (m, 1H), 7,14 (t, 1H), 7,32 (d, 1H), 7,70 (d, 1H), 7,84 (m, 1H), 8,04 (d, 1H), 8,14 (d, 1H), 8,25 (m, 1H) EMBR: m/z EN^+ 554 $[MNa]^+$

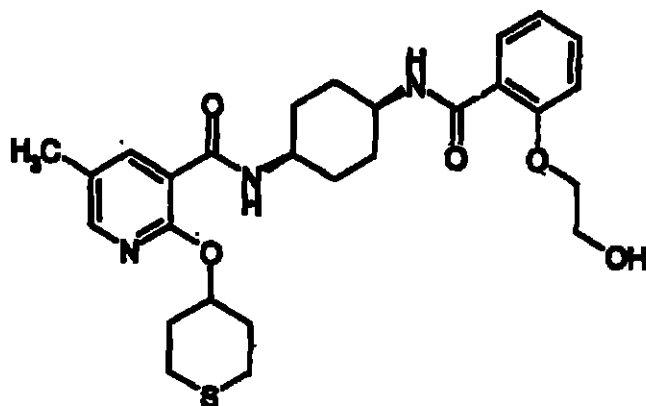
				Microanálisis encontrado; C, 60,09; H, 6,52; N, 7,77, C ₂₇ H ₃₄ FN ₃ O ₅ S; 0,45 H ₂ O requiere C, 60,08; H, 6,52; N, 7,78%
10	F		66	¹ H RMN (CDCl ₃ , 400 MHz) δ: 1,68-2,10 (m, 10H), 2,38 (s, 3H), 2,44 (m, 2H), 2,78 (m, 4H), 4,04 (m, 2H), 4,10-4,30 (m, 4H), 5,28 (m, 1H), 6,76 (m, 1H), 6,92 (m, 1H), 8,00-8,18 (m, 4H), 8,26 (m, 1H) EMBR: m/z EN ⁺ 554 [MNa] ⁺ Microanálisis encontrado; C, 60,53; H, 6,47; N, 7,84, C ₂₇ H ₃₄ FN ₃ O ₅ S; 0,2H ₂ O requiere C, 60,59; H, 6,48; N, 7,85% C₂₇H₃₄FN₃O₅S
11 ^A	H		40	¹ H RMN (CD ₃ OD, 400 MHz) δ: 1,80-2,06 (m, 10H), 2,31 (s, 3H), 2,38 (m, 2H), 2,65-2,81 (m, 4H), 3,92 (t, 2H), 4,11 (m, 2H), 4,22 (t, 2H), 5,37 (m, 1H), 7,05 (m, 2H), 7,29 (d, 1H), 7,77

				(s, 1H), 8,25 (m, 2H). EMBR: m/z IQPA⁺ 514 [MH]⁺ Microanálisis encontrado; C, 62,96; H, 6,86; N, 8,05. C₂₇H₃₅N₃O₅S; requiere C, 63,14; H, 6,87; N, 8,18%
12 ^A	H		54	¹H RMN (CD₃OD, 400 MHz) δ: 1,80-2,05 (m, 10H), 2,38 (m, 5H), 2,65-2,81 (m, 4H), 3,39 (t, 2H), 4,10 (m, 2H), 4,24 (t, 2H), 5,37 (m, 1H), 6,88 (d, 1H), 6,97 (s, 1H), 7,09 (m, 1H), 7,84 (d, 1H), 8,22 (m, 2H) EMBR: m/z IQPA⁺ 514 [MH]⁺ Microanálisis encontrado; C, 62,61; H, 6,90; N, 7,96. C₂₇H₃₅N₃O₅S; 0,25 H₂O requiere C, 62,59; H, 6,91; N, 8,11%

A = se usó trietilamina en lugar de N-etildisopropilamina

Ejemplo 13

Syn-N-(4-[2-(2-hidroxi-etoxi)-benzoilamino]-ciclohexil]-5-metil-2-(tetrahidro-
tiopiran-4-iloxi)-nicotinamida

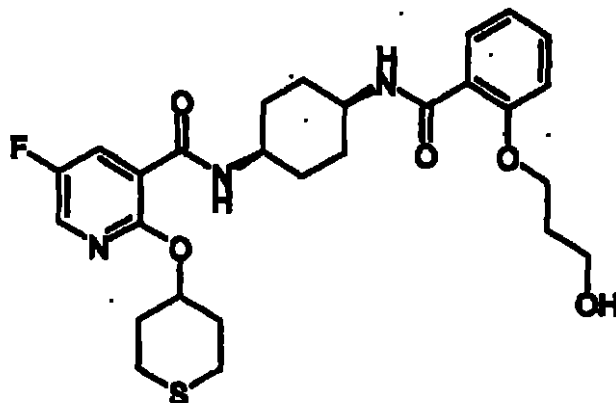


15 El producto bruto se purificó por HPLC usando una columna Phenomenex C₁₈, y un gradiente de elución de ácido trifluoroacético acuoso al 0,1%:acetonitrilo (95:5 a 0:100) dando el compuesto del título.

EMAR: m/z IQPA⁺ 514,2353 [MH⁺] req 514,2370

Ejemplo 14

Syn-5-fluoro-N-[4-[2-(3-hidroxi-propoxi)-benzoilamino]-ciclohexil]-2-(tetrahidro-
tiopiran-4-iloxi)-nicotinamida



Se añadieron carbonato potásico (130 mg, 0,94 mmol), yoduro potásico
5 (8,3 mg, 0,05 mmol) y 1-tetrahidropirani-3-bromopropano (105 μ l, 0,62
mmol) a una solución del fenol de la preparación 89 (226 mg, 0,47 mmol) en
acetonitrilo (8 ml) y *N,N*-dimetilformamida (1 ml) y la reacción se agitó a 90°C
durante 4 horas. La mezcla se repartió entre acetato etílico y ácido cítrico al
10% y las fases se separaron. La fase orgánica se lavó con agua, y una
10 solución de bicarbonato sódico y salmuera, después se secó (MgSO_4) y se
evaporó a presión reducida. El residuo se disolvió en ácido
acético:tetrahidrofurano:agua (4 ml:2 ml:1 ml), y la solución se agitó a 70°C
durante 18 horas. La reacción se repartió entre acetato de etilo y agua, las
fases se separaron, y la fase orgánica se lavó con una solución de bicarbonato
15 sódico, agua y salmuera, luego se secó (MgSO_4) y se evaporó a presión
reducida. El producto bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel
de sílice usando un gradiente de elución de acetato de etilo:pentano (40:60 a
100:0) y el producto se trituró con éter diisopropílico, produciendo el compuesto
del título en forma de un sólido blanco, 85 mg.

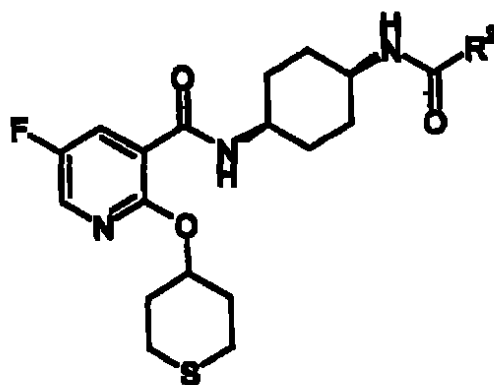
^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 1,60-2,00 (m, 10H), 2,14 (m, 2H), 2,42 (m, 2H), 2,64-2,80 (m, 4H), 3,80 (t, 2H), 4,08 (m, 2H), 4,30 (t, 2H), 5,24 (m, 1H), 6,94-7,08 (m, 2H), 7,38 (t, 1H), 8,04 (m, 3H), 8,10 (m, 1H), 8,20 (m, 1H)

EMBR: m/z EN^+ 554 $[\text{MNa}]^+$

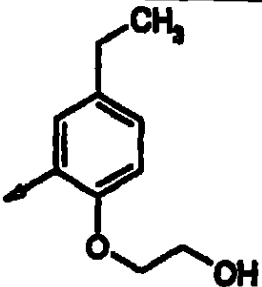
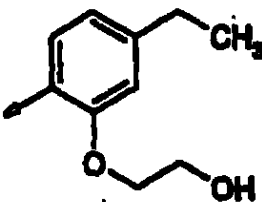
- 5 Microanálisis encontrado: C, 60,85; H, 6,51; N, 7,76, $\text{C}_{27}\text{H}_{34}\text{FN}_3\text{O}_5\text{S}$; requiere C, 61,00; H, 6,45; N, 7,90%

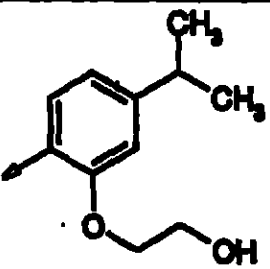
Ejemplos 15 a 21

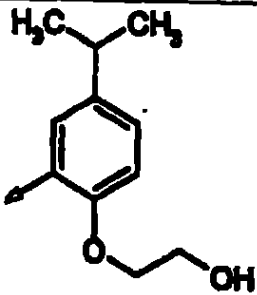
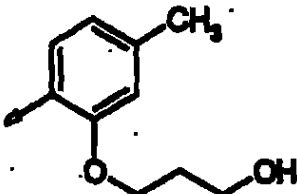
Los siguientes compuestos de fórmula general:

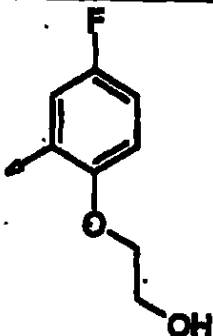
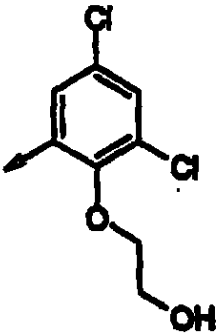


- 10 se prepararon en forma de sólidos blancos a partir de los fenoles apropiados (ejemplos 37-40 y 48) y 2-(2-bromoetoxi)tetrahydro-2-pirano o 1-tetrahidropiranol-3-bromopropeno siguiendo el procedimiento descrito en el ejemplo 14.

Ejemplo Nº	R ²	Rendimiento (%)	Datos
15 ¹		47	¹ H RMN (CDCl ₃ , 400 MHz) δ: 1,22 (m, 3H), 1,64-2,04 (m, 10H), 2,10 (m, 2H), 2,60 (c, 2H), 2,76 (m, 4H), 3,20-3,50 (s, 1H), 4,00 (m, 2H), 4,10 (m, 2H), 4,22 (m, 2H), 5,22 (m, 1H), 6,94 (d, 1H), 7,22 (m, 1H), 7,96 (m, 1H), 8,00 (m, 1H), 8,06 (d, 1H), 8,16-2,26 (m, 2H) EMBR: m/z EN ⁺ 546 [MH] ⁺ Microanálisis encontrado; C, 61,45; H, 6,73; N, 7,46, C ₂₈ H ₃₈ FN ₃ O ₅ S; requiere C, 61,63; H, 6,65; N, 7,70%
16 ²		50	¹ H RMN (CDCl ₃ , 400 MHz) δ: 1,22 (m, 3H), 1,64-2,04 (m, 10H), 2,42 (m, 2H), 2,66 (c, 2H), 2,78 (m, 4H), 3,00-3,30 (s, 1H), 4,04 (t, 2H), 4,14 (m, 2H), 4,26 (t, 2H), 5,24 (m, 1H), 6,76 (s, 1H), 6,90 (d, 1H), 8,00-8,12 (m, 3H), 8,14-8,26 (m, 2H)

			EMBR: m/z EN^+ 588 $[MNa]^+$ Microanálisis encontrado: C, 61,25; H, 6,89; N, 7,67, $C_{28}H_{36}FN_3O_5S$; 0,2H_2O requiere: C, 61,23; H, 6,68; N, 7,65%
17 ^s		41	1H RMN ($CDCl_3$, 400 MHz) δ: 1,24 (d, 6H), 1,64-2,00 (m, 10H), 2,42 (m, 2H), 2,76 (m, 4H), 2,88 (m, 1H), 3,20-3,60 (s a, 1H), 4,04 (m, 2H), 4,10 (m, 2H), 4,26 (m, 2H), 5,22 (m, 1H), 6,78 (s, 1H), 6,92 (d, 1H), 8,00-8,10 (m, 3H), 8,20 (m, 2H) EMBR: m/z EN^+ 582 $[MNa]^+$ Microanálisis encontrado: C, 61,86; H, 6,88; N, 7,38, $C_{29}H_{38}FN_3O_5S$; 0,2H_2O requiere: C, 61,84; H, 6,87; N, 7,46%

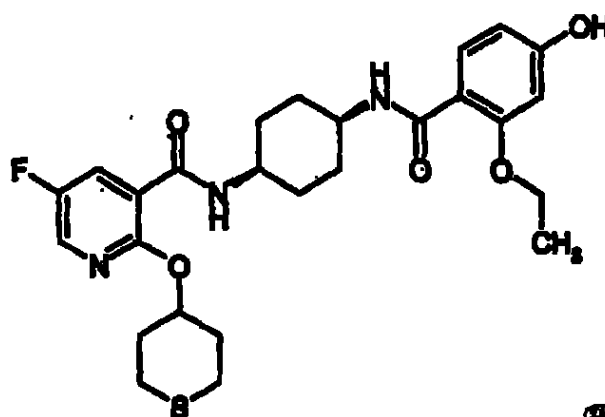
18 ⁴		56	¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz) δ: 1,24 (d, 6H), 1,64-2,00 (m, 10H), 2,42 (m, 2H), 2,76(m, 4H), 2,90 (m, 1H), 3,20-3,40 (s, 1H), 4,02 (m, 2H), 4,08 (m, 2H), 4,26 (m, 2H), 5,24 (m, 1H), 6,78 (s, 1H), 6,94 (d, 1H), 8,00-8,10 (m, 3H), 8,20 (m, 2H) EMBR: m/z EN⁺ 582 [MNa]⁺ Microanálisis encontrado: C, 61,84; H, 6,85; N, 7,43, C₂₉H₃₈FN₃O₅S; 0,2H₂O requiere: C, 61,84; H, 6,87; N, 7,46%
19		30	¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz) δ: 1,64-2,04 (m, 10H), 2,12 (m, 2H), 2,36-2,50 (m, 5H), 2,78 (m, 4H), 3,86 (t, 2H), 4,08-4,22 (m, 2H), 4,30 (t, 2H), 5,26 (m, 1H), 6,80 (s, 1H), 6,88 (d, 1H), 7,94 (m, 1H), 8,06 (m, 3H), 8,26 (m, 1H) EMBR: m/z EN⁺ 568 [MNa]⁺ Microanálisis encontrado: C, 61,16; H, 6,57; N, 7,58,

			$C_{28}H_{30}FN_3O_5S$; 0,2H ₂ O requiere: C, 61,23; H, 6,68; N, 7,65%
20		54	¹ H RMN (DMSO-d ₆ 400 MHz) δ: 1,70 (m, 8H), 1,86 (m, 2H), 2,25 (m, 2H), 2,62 (m, 2H), 2,72 (m, 2H), 3,74 (c, 2H), 3,92 (m, 2H), 4,15 (t, 2H), 4,98 (t, 1H), 5,14 (m, 1H), 7,20 (m, 1H), 7,32 (m, 1H), 7,58 (dd, 1H), 7,96 (dd, 1H), 8,05 (d, 1H), 8,27 (d, 1H), 8,40 (d, 1H). EMBR: m/z EN ⁺ 558 [MNa] ⁺ Microanálisis encontrado: C, 58,20; H, 5,87; N, 7,75, $C_{28}H_{31}F_2N_3O_5S$; requiere C, 58,30; H, 5,83; N, 7,85%
21		49	¹ H RMN (DMSO-d ₆ 400 MHz) δ: 1,70 (m, 8H), 1,85 (m, 2H), 2,27 (m, 2H), 2,64 (m, 2H), 2,75 (m, 2H), 3,65 (c, 2H), 3,85 (m, 1H), 3,95 (m, 1H), 4,02 (t, 2H), 4,95 (t, 1H), 5,16 (m, 1H), 7,46 (s, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,96

			(m, 1H), 8,07 (d, 1H), 8,26 (d, 1H), 8,40 (d, 1H). EMBR: m/z EN ⁺ 608 [MNa] ⁺ Microanálisis encontrados: C, 53,26; H, 5,23; N, 7,03, C ₂₈ H ₃₀ Cl ₂ FN ₃ O ₅ S; requiere C, 53,25; H, 5,16; N, 7,16%
--	--	--	--

Ejemplo 22

Syn-N-[4-(2-etoxi-4-hidroxi-benzoilamino)-ciclohexil]-5-fluoro-2-(tetrahidro-tiopiran-4-iloxi)-nicotinamida



5

Se añadió negro de paladio (180 mg) a una solución del compuesto de la preparación 83 (172 mg, 0,28 mmol) en ácido fórmico (20 ml, 4,4% en metanol) y *N,N*-dimetilformamida (2 ml), y la reacción se agita en una atmósfera de nitrógeno durante 18 horas. El análisis por CCF mostró que quedaba material de partida, de forma que se añadió ácido fórmico (0,72 ml) y más negro de paladio (90 mg) y la mezcla se agitó durante 48 horas más. La reacción se filtró, el filtrado se evaporó a presión reducida, y el residuo se repartió entre

10

bicarbonato sódico y acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con agua y salmuera, después se secó (MgSO_4) y se concentró a presión reducida. El producto bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice usando un gradiente de elución de acetato de etilo:pentano (40:60 a 100:0) produciendo el compuesto del título en forma de un sólido blanco, 45 mg.

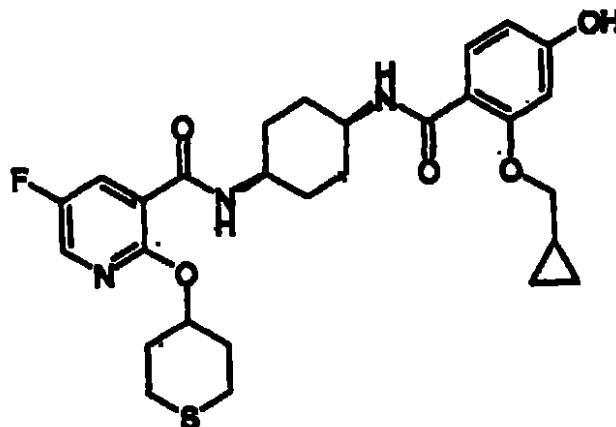
^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 1,50 (t, 3H), 1,60-2,06 (m, 10H), 2,42 (m, 2H), 2,74 (m, 4H), 4,04-4,24 (m, 4H), 5,24 (m, 1H), 6,54 (s, 1H), 6,62 (m, 1H), 8,06 (m, 3H), 8,24 (m, 2H), 9,08-9,36 (m, 1H)

EMBR: m/z EN^+ 540 $[\text{MNa}]^+$

- 10 Microanálisis encontrado; C, 58,56; H, 6,29; N, 7,81, $\text{C}_{26}\text{H}_{32}\text{FN}_3\text{O}_5\text{S}$; 0,85 H_2O requiere C, 58,60; H, 6,37; N, 7,88%

Ejemplo 23

Syn-N-[4-(2-ciclopropilmetoxi-4-hidroxi-benzoilamino)-ciclohexil]-5-fluoro-2-(tetrahydro-tiopiran-4-iloxi)-nicotinamida



15

El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido blanco con un rendimiento del 59% a partir del compuesto de la preparación 84, siguiendo el procedimiento descrito en el ejemplo 22.

^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 0,40 (m, 2H), 0,64 (m, 2H), 1,24-1,38 (m, 1H),

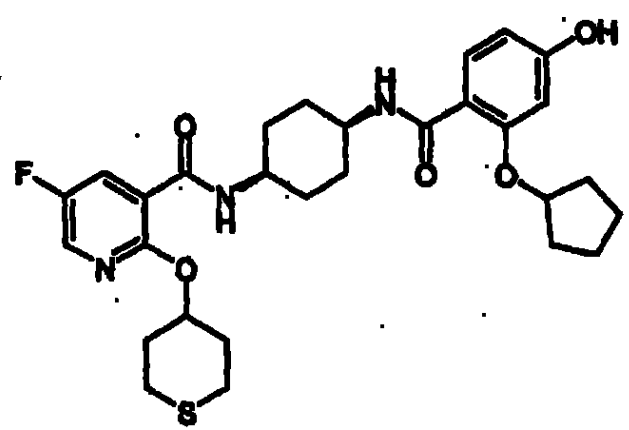
1,62-2,04 (m, 10H), 2,42 (m, 2H), 2,76 (m, 4H), 3,92 (d, 2H), 4,04-4,22 (m, 2H), 5,24 (m, 1H), 6,44 (s, 1H), 6,58 (d, 1H), 8,06 (m, 3H), 8,26 (m, 1H), 8,40 (d, 1H)

EMBR: m/z EN⁺ 566 [MNa]⁺

Microanálisis encontrado; C, 60,87; H, 6,37; N, 7,64, C₂₈H₃₄FN₃O₅S; 0,5 H₂O
 5 requiere C, 60,85; H, 6,38; N, 7,60%

Ejemplo 24

Syn-N-[4-(2-ciclopentoxi-4-hidroxi-benzoilamino)-ciclohexil]-5-fluoro-2-(tetrahidro-tiopiran-4-iloxi)-nicotinamida



10 El compuesto del título se obtuvo a partir de un sólido blanco con un rendimiento del 60% a partir del compuesto de la preparación 85, siguiendo el procedimiento descrito en el ejemplo 22.

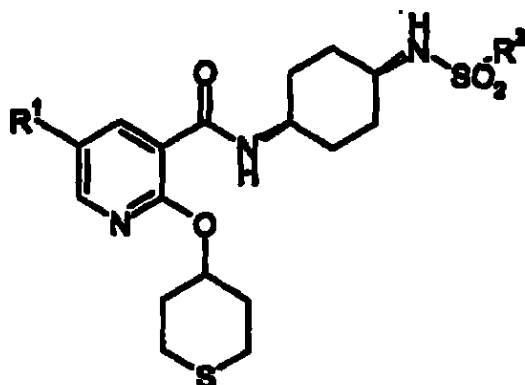
¹H RMN (CD₃OD, 400 MHz) δ: 1,64-2,12 (m, 18H), 2,20 (m, 2H), 2,68-2,82 (m, 2H), 4,00-4,14 (m, 3H), 5,02 (m, 1H), 5,30 (m, 1H), 6,46 (m, 1H), 6,52 (m, 1H),

15 7,84 (m, 1H), 8,04 (m, 1H), 8,16 (m, 1H), 8,22 (m, 1H)

EMBR: m/z EN⁺ 580 [MNa]⁺

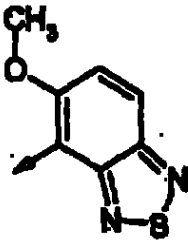
Microanálisis encontrado; C, 62,12; H, 6,50; N, 7,43, C₂₈H₃₈FN₃O₅S; requiere C, 62,46; H, 6,51; N, 7,53%

Ejemplos 25 y 26



Una mezcla del clorhidrato de amina apropiado de las preparaciones 15a y 18 (1 equiv.), los cloruros de sulfonilo apropiados (1,3 equiv.) y trietilamina (3 equiv.) en diclorometano (25 ml mmol^{-1}) se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. La solución se lavó con una solución de ácido cítrico al 10% y luego se evaporó a presión reducida. El producto se cristalizó en acetato de isopropilo, produciendo los compuestos del título en forma de sólidos.

Ejemplo Nº	R¹	R²	Rendimiento (%)	Datos
25	F		95	¹ H RMN (DMSO-d ₆ , 400 MHz) δ: 1,51 (m, 6H), 1,66 (m, 2H), 1,90 (m, 2H), 2,27 (m, 2H), 2,69 (m, 2H), 2,76 (m, 2H), 3,22 (m, 1H), 3,77 (m, 1H), 4,14 (s, 3H), 5,16 (m, 1H), 7,49 (d, 1H), 7,90 (d, 1H), 7,98 (dd, 1H), 8,03 (d, 1H), 8,28 (d, 1H), 8,35 (d,

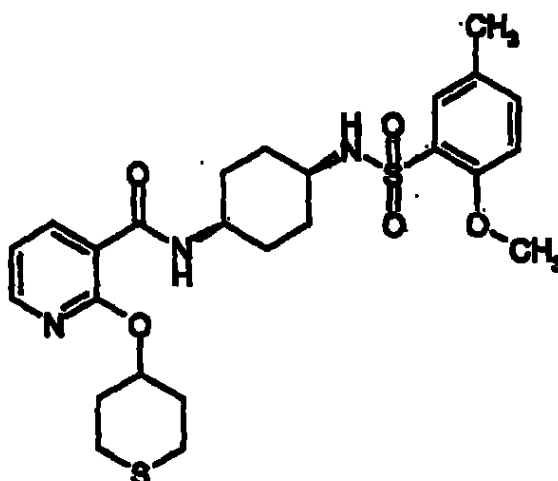
				1H). EMBR: m/z (IQPA⁺) 604 [MNa]⁺ Microanálisis encontrado; C, 48,89; H, 5,31; N, 11,49, C₂₄H₂₈FN₅O₅S₃; 0,4 H₂O requiere C, 48,95; H, 4,93; N, 11,89%
26 ^B	H		57	¹H RMN (DMSO-d₆, 400 MHz) δ: 1,52 (m, 6H), 1,67 (m, 2H), 1,90 (m, 2H), 2,32 (m, 2H), 2,70-2,82 (m, 4H), 3,23 (m, 1H), 3,76 (m, 1H), 4,13 (s, 3H), 5,25 (m, 1H), 7,10 (dd, 1H), 7,49 (d, 1H), 7,90 (d, 1H), 7,93 (d, 1H), 8,11 (d, 1H), 8,25 (m, 1H), 8,35 (d, 1H). EMBR: m/z (IQPA⁺) 586 [MNa]⁺ Microanálisis encontrado; C, 50,60; H, 5,11; N, 12,23, C₂₄H₂₈N₅O₆S₃; 0,1 H₂O requiere C, 50,97; H, 5,20; N,

				12,38%
--	--	--	--	--------

B= compuesto purificado adicionalmente por cromatografía en columna sobre gel de sílice usando diclorometano:metanol (99:1).

Ejemplo 27

Syn-N-[4-(2-metoxi-5-metil-bencenosulfonilamino)-ciclohexil]-2-(tetrahydro-
5 tiopiran-4-iloxi)-nicotinamida



Se disolvió el clorhidrato de amina de la preparación 18 (500 mg, 1,34 mmol) en diclorometano, la solución se lavó con una solución de hidróxido sódico 1 N, después se secó (MgSO₄) y se evaporó a presión reducida.

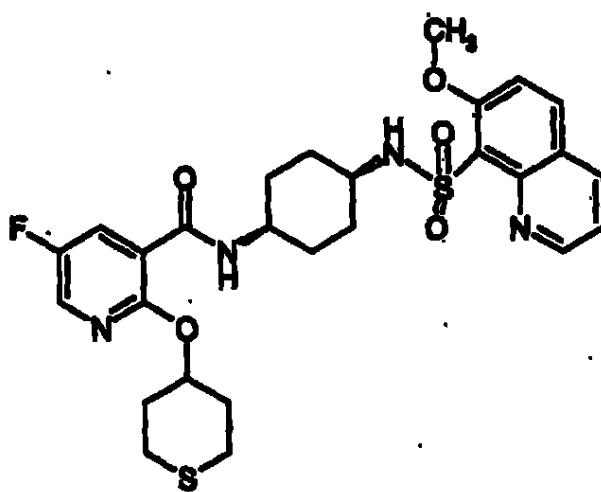
- 10 Se añadió clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (385 mg, 2,01 mmol) a una solución de esta amina, 1-hidroxibenzotriazol hidrato (181 mg, 1,34 mmol), cloruro de 6-metoxi-m-toluenosulfonilo (267 mg, 1,21 mmol) y *N*-etildiisopropilamina (934 μ l, 5,36 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (5 ml), y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. La mezcla
- 15 se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice usando acetato de etilo:pentano (50:50) produciendo el compuesto del título en forma de un sólido blanco, 317 mg.

¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz) δ: 1,53-1,72 (m, 6H), 1,74-1,87 (m, 2H), 1,90-2,02 (m, 2H), 2,33 (s, 3H), 2,38.2,49 (m, 2H), 2,72.2,86 (m, 4H), 3,23 (s a, 1H), 3,89-4,04 (m, 4H), 5,10 (d, 1H), 5,36 (m, 1H), 6,91 (d, 1H), 7,01 (m, 1H), 7,31 (d, 1H), 7,64 (s, 1H), 7,93 (d, 1H), 8,18 (d, 1H), 8,47 (d, 1H)

5 EMBR: m/z EN⁺ 542 [MNa]⁺

Ejemplo 28

Syn-5-Fluoro-N-[4-(7-metoxi-quinolin-8-sulfonilamino)-ciclohexil]-2-(tetrahidro-
tiopiran-4-iloxi)-nicotinamida



- 10 Se añadió gota a gota ácido clorosulfónico (0,21 ml, 3,2 mmol) a 7-metoxiquinolona enfriada con hielo (Syn. Comm. 2000; 30(2); 367) (100 mg, 0,63 mmol), y después la solución se calentó a 100°C durante 1 hora. La mezcla enfriada se vertió en hielo, se añadió lentamente bicarbonato sódico seguido de acetonitrilo (30 ml) y la amina de la preparación 15a (171 mg, 0,44
- 15 mmol). Después se añadió trietilamina (0,2 ml, 1,44 mmol) y la solución se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. La solución se evaporó a presión reducida y el residuo se repartió entre diclorometano y agua. La fase orgánica se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó por

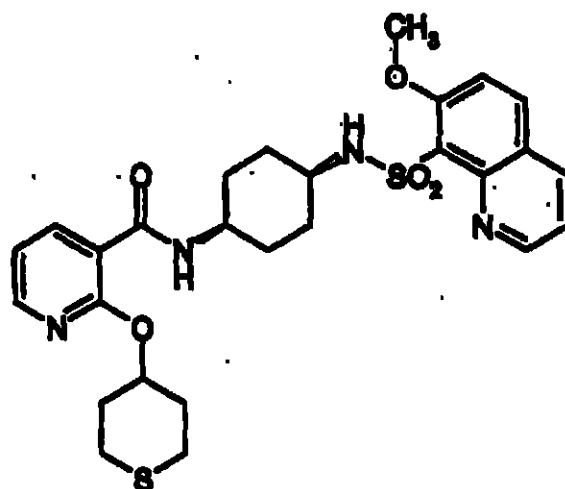
cromatografía en columna sobre gel de sílice usando diclorometano:metanol (98:2) dando el compuesto del título en forma de un sólido blanco, 154 mg.

¹H RMN (DMSO-d₆, 400 MHz) δ: 1,42 (m, 4H), 1,54 (m, 4H), 1,86 (m, 2H), 2,23 (m, 2H), 2,66 (m, 2H), 2,77 (m, 2H), 3,25 (m, 1H), 3,75 (m, 1H), 4,03 (s, 3H),
5 5,16 (m, 1H), 7,53 (dd, 1H), 7,60 (d, 1H), 7,70 (d, 1H), 7,89 (dd, 1H), 8,01 (d, 1H), 8,26 (m, 2H), 8,45 (d, 1H), 8,98 (dd, 1H).

EMBR: m/z (IQPA) 573 [M-H]⁺

Ejemplo 29

Syn-N-[4-(7-metoxiquinolin-8-sulfonilamino)-ciclohexil]-2-(tetrahidro-tioplan-4-iloxi)-nicotinamida



El compuesto del título se obtuvo en forma de cristales blancos a partir de la amina de la preparación 18 y 7-metoxiquinolina (Syn. Comm. 2000; 30(2); 367) siguiendo el procedimiento descrito en el ejemplo 28.

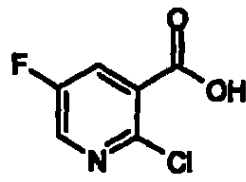
15 ¹H RMN (DMSO-d₆, 400 MHz) δ: 1,40 (m, 4H), 1,52 (m, 4H), 1,88 (m, 2H), 2,24 (m, 2H), 2,67 (m, 2H), 2,76 (m, 2H), 3,25 (m, 1H), 3,74 (m, 1H), 4,02 (s, 3H), 5,24 (m, 1H), 7,08 (dd, 1H), 7,52 (dd, 1H), 7,60 (d, 1H), 7,70 (d, 1H), 7,92 (dd, 1H), 8,03 (d, 1H), 8,25 (m, 2H), 8,45 (d, 1H), 8,99 (dd, 1H).

EMBR: m/z (IQPA⁺) 579 [MNa]⁺

Microanálisis encontrado; C, 56,88; H, 5,87; N, 9,80. $C_{27}H_{32}N_4O_5S_2$; 0,6 H_2O requiere C, 57,14; H, 5,90; N, 9,87%.

Preparación 1

5 Ácido 2-cloro-5-fluoro-nicotínico



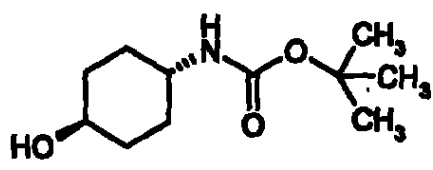
Se disolvió 2-cloro-5-fluoro-nicotinato de etilo (50,4 g, 0,247 mol) (véase la referencia *J. Med. Chem.*, 1993, 36 (18), 2676-88) en tetrahidrofurano (350 ml) y se le añadió una solución acuosa 2 M de hidróxido de litio (247 ml, 0,495 mol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 días. El pH de la solución se redujo a pH 1 mediante la adición de ácido clorhídrico 6 N y después se extrajo con diclorometano (3 x). Los extractos combinados se secaron ($MgSO_4$) y el disolvente se evaporó a presión reducida, dando un sólido que se trituró con éter dietílico y después se secó, dando el compuesto del título (40,56 g) en forma de un sólido blanco.

1H RMN ($DMSO-d_6$, 400 MHz) δ : 8,20 (s, 1H), 8,62 (s, 1H)

EMBR (EN⁺): m/z [MH]⁺ 174.

Preparación 2

(4-Hidroxi-ciclohexil)-carbamato de trans-N-terc-butilo

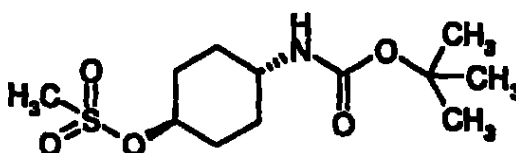


Se añadió *trans*-4-aminociclohexanol (100 g, 0,87 mol) a acetonitrilo (1 l), con agitación seguido de dicarbonato de di-*terc*-butilo (208 g, 0,96 mol) en porciones durante 1 hora. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas, el precipitado resultante se retiró por filtración y se lavó con acetato de etilo:hexano (1:3, 250 ml) y después con hexano (250 ml) y se secó, produciendo el compuesto del título en forma de un sólido blanco, 166,9 g.

p.f. 167-170°C

Preparación 3

4-*terc*-Butoxicarbonilamino-ciclohexil-éster del ácido *trans*-metanosulfónico



10

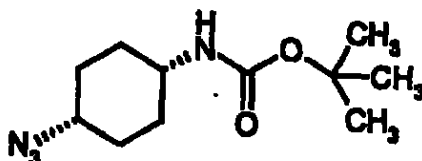
Una solución de cloruro de mesilo (122,4 g, 1,07 mol) en diclorometano (400 ml) se añadió gota a gota durante 45 minutos a una solución enfriada con hielo del alcohol de la preparación 2 (200 mg, 0,93 mol) y trietilamina (112,8 g, 1,115 mol) en diclorometano (1 l). La reacción se agitó durante 15 minutos y después se dejó calentar a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla se lavó con agua (3 x 1,5 l) y después se agitó con sílice (76-32 Merck 60H). Esta mezcla se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida hasta aproximadamente un cuarto del volumen. Se añadió hexano (500 ml), la mezcla se enfrió a 0°C y el sólido resultante se retiró por filtración, se secó y se recristalizó en acetato de etilo, dando el compuesto del título, 221,1 g.

20

p.f. 146-148°C

Preparación 4

Éster *terc*-butilico del ácido *syn*-(4-azido-ciclohexil)-carbámico

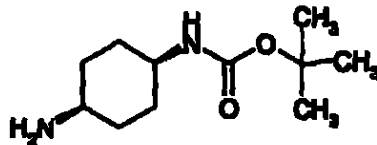


Se añadió azida sódica (25,5 g, 0,39 mol) a una solución del mesilato de la preparación 3 (100 g, 0,34 mol) en *N,N*-dimetilformamida (500 ml) y la reacción se calentó lentamente a 80°C y se agitó durante 24 horas más a esta temperatura. A la solución enfriada se le añadió lentamente hielo/agua (1 l) y el precipitado resultante se retiró por filtración, se lavó con agua y se secó. El sólido se disolvió en acetato de etilo (200 ml) y la solución se lavó con agua, se secó (MgSO₄) y se evaporó a presión reducida. El sólido residual se recristalizó en hexano, produciendo el compuesto del título en forma de un sólido blanco, 50,8 g.

p.f. 79-81°C.

Preparación 5

4-Aminociclohexilcarbamato de *syn*-*tert*-butilo



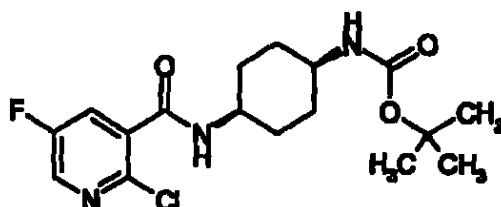
Se mezcló paladio al 5% sobre carbono (5 g) con tolueno (10 ml) y se añadió a la azida de la preparación 4 (170 g, 0,71 mol) en metanol (400 ml). La mezcla se hidrogenó (80 atmósferas (8106 kPa)) a temperatura ambiente durante 18 horas y después se filtró. El disolvente se evaporó al vacío y el residuo se trituró con acetato de etilo (50 ml) y después con hexano (200 ml). El sólido obtenido se aisló por filtración, se disolvió en acetato de etilo (600 ml) y se filtró a través de Celite®. El filtrado se concentró al vacío, dando una pasta

que se diluyó con hexano (300 ml). El sólido obtenido se aisló por filtración y se lavó con acetato de etilo en hexano (20:80). Las aguas madre se combinaron y se evaporaron al vacío y el residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice usando acetato de etilo y después metanol como eluyente. El material
5 obtenido se cristalizó en acetato de etilo y hexano y se combinó con el primer cultivo, dando el compuesto del título en forma de un sólido blanco (76 g).

p.f. 88-90°C

Preparación 6

Éster *tert*-butilico del ácido *syn*-[4-[(2-cloro-5-fluoropiridina-3-carbonil)amino]-ciclohexil]-carbámico
10



Se añadió cloruro de oxalilo (8 ml, 90 mmol) durante 10 minutos a una suspensión enfriada con hielo del ácido de la preparación 1 (10 g, 57 mmol) y *N,N*-dimetilformamida (5 gotas) en diclorometano (200 ml). Después, la
15 suspensión se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas y se concentró a presión reducida. El residuo se destiló azeotrópicamente con diclorometano, dando el cloruro de ácido intermedio en forma de un sólido blanco.

Este se disolvió en diclorometano (200 ml) y la solución se enfrió en un baño de agua y después se le añadieron *N*-diisopropiletilamina (20 ml, 115
20 mmol) y la amina de la preparación 5 (13,4 g, 62 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 18 horas, se diluyó con diclorometano (100 ml) y se lavó secuencialmente con una solución al 10% de ácido cítrico, con una solución

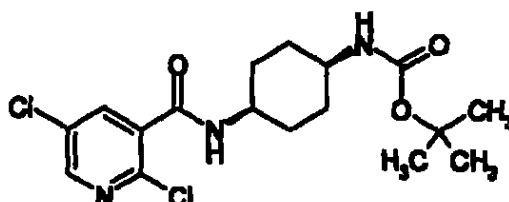
saturada de bicarbonato sódico (x 2), con agua y después con salmuera. La solución orgánica se secó (MgSO_4) y se evaporó a presión reducida, produciendo el compuesto del título en forma de una espuma amarilla, 20,2 g.

^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 1,27 (s, 9H), 1,76 (m, 2H), 1,86 (m, 6H),
5 3,64 (m, 1H), 4,16 (m, 1H), 4,54 (m, 1H), 6,67 (s, 1H), 7,80 (m, 1H), 8,33 (d, 1H).

EMBR: m/z EN^+ 394 $[\text{MNa}]^+$

Preparación 7

Éster terc-butílico del ácido *syn*-{4-[(2,5-dicloro-piridina-3-carbonil)-amino]-
10 ciclohexil}-carbámico



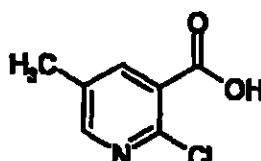
Se añadió carbonildiimidazol (1,7 g, 10,5 mmol) a una solución de ácido
2,5-dicloronicotínico (documento WO 95/30676, pág 19, procedimiento 1b) (2 g,
10,55 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (20 ml) y la solución se agitó a
15 temperatura ambiente durante 1 hora. Se añadió la amina de la preparación 5
(2,46 g, 11,5 mmol) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3
días. La mezcla se concentró a presión reducida y el residuo se repartió entre
una solución al 10% de ácido cítrico y éter. Las fases se separaron, la fase
orgánica se lavó con más solución al 10% de ácido cítrico, agua, solución
20 saturada de bicarbonato sódico y salmuera. La solución se secó (MgSO_4) y se
evaporó a presión reducida, produciendo el compuesto del título en forma de
una espuma blanca, 3,61 g.

^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 1,43 (s, 9H), 1,44–1,92 (m, 8H), 3,63 (m, 1H), 4,17 (m, 1H), 4,54 (m, 1H), 6,55 (m, 1H), 8,14 (s, 1H), 8,42 (s, 1H)

EMBR: m/z IQPA $^-$ 388 [M-H] $^-$

Preparación 8

5 Ácido 2-cloro-5-metilnicotínico



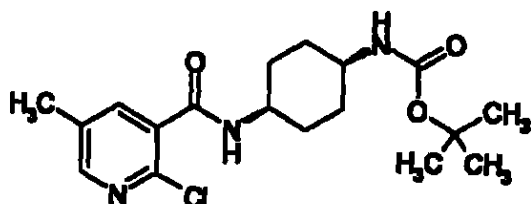
Se añadió 2,2,6,6-tetrametilpiperidina (4,4 ml, 26 mmol) a una solución enfriada (-78°C) de *n*-butilitio (9,4 ml, 2,5 M en hexano, 23,5 mmol) en tetrahidrofurano (50 ml) y la solución se agitó durante 30 minutos. Después, se
10 añadió 2-cloro-5-metilpiridina (3 g, 23,5 mmol) y la reacción se agitó a -78°C durante 2,5 horas. La solución se vertió en dióxido de carbono sólido y se calentó a temperatura ambiente usando un baño de agua. La solución se extrajo con agua y la fase acuosa se acidificó con HCl 2 N y se extrajo con éter. Estos extractos orgánicos se lavaron con agua y salmuera, se secaron
15 (MgSO_4) y se evaporaron a presión reducida, produciendo el compuesto del título en forma de un sólido amarillo, 1,65 g.

^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 2,41 (s, 3H), 8,16 (s, 1H), 8,41 (s, 1H).

EMBR: m/z IQPA $^+$ 172 [MH] $^+$

Preparación 9

20 Éster *terc*-butilico del ácido *syn*-[4-[(2-cloro-5-metil-piridina-3-carbonil)-amino]-ciclohexil]-carbámico



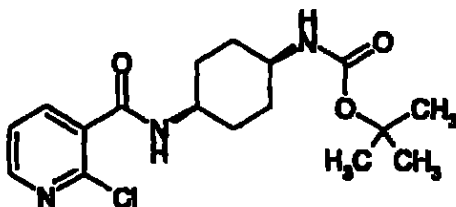
El compuesto del título se obtuvo en forma de una espuma blanca con un rendimiento del 82% a partir del ácido nicotínico de la preparación 8 y la amina de la preparación 5, siguiendo el procedimiento de la preparación 7.

- 5 ^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 1,45 (s, 9H), 1,68-1,88 (m, 8H), 2,38 (s, 3H), 3,62 (m, 1H), 4,08 (m, 1H), 4,52 (m, 1H), 6,55 (m, 1H), 7,97 (s, 1H), 8,27 (s, 1H).

EMBR: m/z IQPA⁺ 312 [$\text{MH}_2\text{-Bu}$]⁺

Preparación 10

- 10 Éster *tert*-butílico del ácido *syn*-{4-[(2-cloro-piridina-3-carbonil)-aminol]-ciclohexil}-carbámico



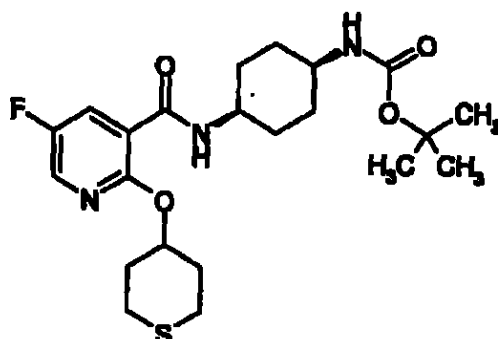
- El compuesto del título se obtuvo con un rendimiento del 97% a partir de ácido 2-cloronicotínico y la amina de la preparación 5, siguiendo el procedimiento descrito en la preparación 6.

15 ^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 1,33-1,49 (s a, 9H), 1,52-1,94 (m, 8H), 3,63 (m, 1H), 4,17 (s a, 1H), 4,53 (s a, 1H), 6,57 (s a, 1H), 7,38 (m, 1H), 8,16 (m, 1H), 8,48 (d, 1H).

EMBR: m/z EN⁺ 376 [MNa]⁺

Preparación 11

Éster *tert*-butílico del ácido *syn*-(4-[5-fluoro-2-(tetrahidrotiopiran-4-iloxi)-piridina-3-carbonil]-amino)-ciclohexil)-carbámico



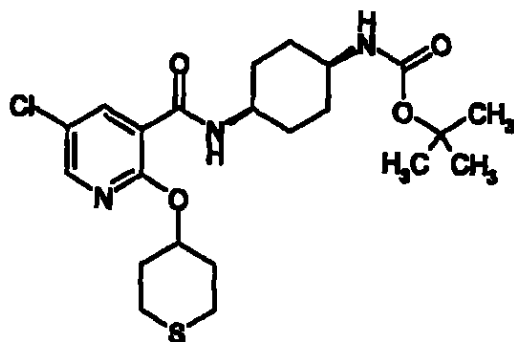
5 Una mezcla del cloruro de la preparación 8 (3 g, 8,1 mmol), tetrahidrotiopiran-4-ol (documento WO 94/14793, pág 77) (2,4 g, 20,3 mmol) y carbonato de cesio (8,5 g, 20 mmol) en acetonitrilo (15 ml) se agitó a 100°C durante 24 horas. La mezcla enfriada se repartió entre agua y acetato de etilo y las fases se separaron. La fase orgánica se lavó con una solución al 10% de
10 ácido cítrico, una solución saturada de bicarbonato sódico, agua y salmuera, después se secó (MgSO₄) y se evaporó a presión reducida, produciendo el compuesto del título, 4,1 g.

¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz) δ: 1,44-1,49 (s, 9H), 1,50-1,77 (m, 4H), 1,79-1,99 (m, 4H), 2,42 (m, 2H), 2,81 (m, 4H), 3,65 (m, 1H), 4,12 (m, 1H), 4,55 (m,
15 1H), 5,32 (m, 1H), 8,03 (m, 2H), 8,26 (m, 1H).

EMBR: m/z IQPA⁺ 476 [MNa]⁺

Preparación 12

Éster *tert*-butílico del ácido *syn*-(4-[5-cloro-2-(tetrahidrotiopiran-4-iloxi)-piridina-3-carbonil]-amino)-ciclohexil)-carbámico



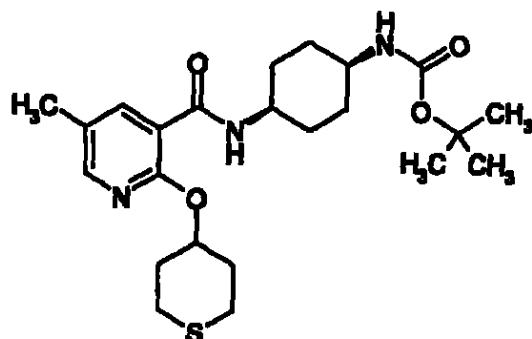
Una mezcla del cloruro de la preparación 7 (1 g, 2,57 mmol), tetrahidrotiopiran-4-ol (documento WO 94/14793, pág 77) (500 mg, 4,23 mmol) y carbonato de cesio (1,4 g, 4,23 mmol) en acetonitrilo (5 ml) y se agitó a temperatura de reflujo durante 20 horas. La mezcla enfriada se repartió entre agua (75 ml) y acetato de etilo (75 ml) y las fases se separaron. La fase orgánica se lavó con agua, HCl 1 N, una solución saturada de bicarbonato sódico y salmuera, después se secó (MgSO₄) y se evaporó a presión reducida. El producto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice usando un gradiente de elución de acetato de etilo:pentano (de 5:95 a 70:30), produciendo el compuesto del título en forma de un sólido blanco, 1,02 g.

¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz) δ: 1,45 (s, 9H), 1,49-2,00 (m, 10H), 2,41 (m, 2H), 2,79 (m, 4H), 3,67 (m, 1H), 4,13 (m, 1H), 4,60 (m, 1H), 5,34 (m, 1H), 7,91 (m, 1H), 8,14 (d, 1H), 8,47 (d, 1H)

EMBR: m/z IQPA⁺ 470 [MH]⁺

Preparación 13

Éster *tert*-butilico del ácido *syn*-(4-((5-metil-2-(tetrahidrotiopiran-4-iloxi)-piridina-3-carbonil)-amino)-ciclohexil)-carbámico



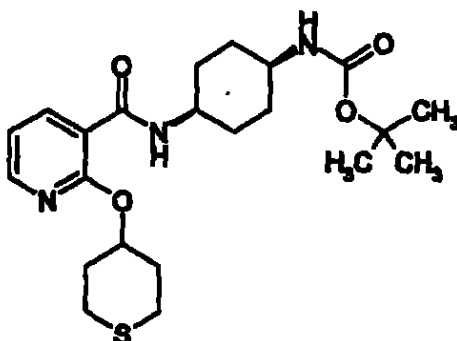
El compuesto del título se obtuvo con un rendimiento del 67% a partir el cloruro de la preparación 9 y tetrahidrotiopiran-4-ol (documento WO 94/14793, pág 77), siguiendo el procedimiento descrito en la preparación 12.

- 5 ^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 1,45 (s, 9H), 1,62-1,75 (m, 4H), 1,80-1,97 (m, 6H), 2,27 (s, 3H), 2,41 (m, 2H), 2,80 (m, 4H), 3,63 (m, 1H), 4,11 (m, 1H), 4,60 (m, 1H), 5,37 (m, 1H), 8,01 (s, 2H), 8,35 (m, 1H).

EMBR: m/z IQPA⁺ 450 [MH]⁺

Preparación 14

- 10 Éster *tert*-butilico del ácido *syn*-(4-((2-(tetrahidrotiopiran-4-iloxi)-piridina-3-carbonil)-amino)-ciclohexil)-carbámico



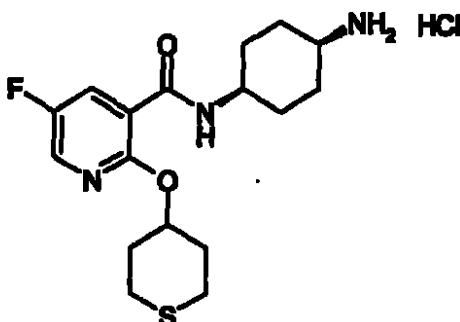
- El compuesto del título se obtuvo con un rendimiento del 84% a partir del cloruro de la preparación 10 y tetrahidrotiopiran-4-ol (documento WO 94/14793, pág 77), siguiendo el procedimiento de la preparación 12.
- 15

^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 1,37-1,50 (s, 9H), 1,52-2,91 (m, 16H), 3,64 (m, 1H), 4,12 (m, 1H), 4,58 (s a, 1H), 5,41 (m, 1H), 7,04 (m, 1H), 7,98 (d, 1H), 8,22 (m, 1H), 8,53 (d, 1H).

EMBR: m/z EN^+ 436 $[\text{MH}]^+$, 458 $[\text{MNa}]^+$

5 Preparación 15a

Clorhidrato de *syn-N*-(4-amino-ciclohexil)-5-fluoro-2-(tetrahidropirán-4-iloxi)-nicotinamida



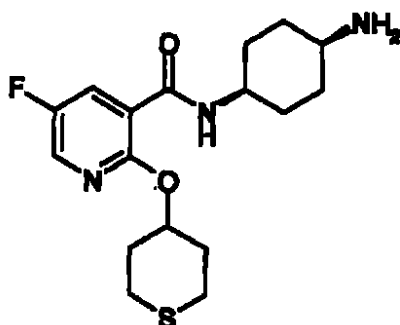
Se añadió ácido clorhídrico 4 N en dioxano (50 ml) a una solución de la amina protegida de la preparación 11 (4,1 g, 9,0 mmol) en diclorometano (10 ml) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. La mezcla se evaporó a presión reducida, el residuo se suspendió en éter y la suspensión se sonicó. La mezcla se filtró y el sólido se secó a 50°C al vacío, dando el compuesto del título en forma de un sólido blanquecino, 2,8 g.

^1H RMN (CD_3OD , 400 MHz) δ : 1,64-2,02 (m, 10H), 2,42 (m, 2H), 2,78 (m, 4H), 3,30 (m, 1H), 4,10 (m, 1H), 5,30 (m, 1H), 8,04 (m, 1H), 8,18 (d, 1H).

EMBR: m/z EN^+ 354 $[\text{MH}]^+$

Preparación 15b

Syn-N-(4-Amino-ciclohexil)-5-fluoro-2-(tetrahidropirán-4-iloxi)-nicotinamida

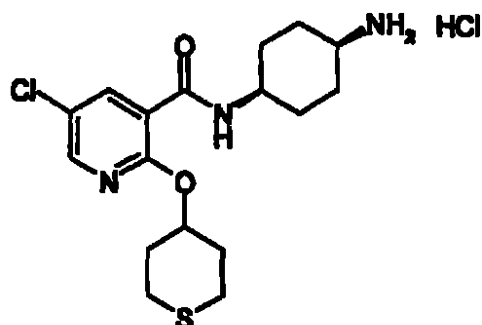


El clorhidrato de amina de la preparación 15a (95 mg, 0,24 mmol) se repartió entre diclorometano y una solución 1 N de hidróxido sódico y las fases se separaron. La fase acuosa se extrajo de nuevo con diclorometano (2 x) y las soluciones orgánicas combinadas se secaron (MgSO_4) y se evaporaron a presión reducida, dando el compuesto del título, 75 mg.

^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 1,56-2,06 (m, 12H), 2,44 (m, 2H), 2,78 (m, 4H), 2,98 (m, 1H), 4,16 (m, 1H), 5,28 (m, 1H), 8,04 (m, 2H), 8,24 (m, 1H)

Preparación 16

10 Clorhidrato de *syn*-N-(4-amino-ciclohexil)-5-cloro-2-(tetrahidrotiopiran-4-iloxi)-nicotinamida



Se añadió ácido clorhídrico 4 N en dioxano (15 ml) a una solución del compuesto de la preparación 12 (980 mg, 2,1 mmol) en diclorometano (5 ml) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. Se añadió éter diisopropílico, la suspensión resultante se filtró y el sólido se lavó con más éter

diisopropílico y se secó al vacío, produciendo el compuesto del título, 835 mg.

^1H RMN (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ : 1,57-1,93 (m, 10H), 2,22-2,30 (m, 2H), 2,61-2,78 (m, 4H), 3,15 (m, 1H), 3,92 (m, 1H), 5,17 (m, 1H), 7,92-8,12 (m, 5H), 8,32 (s, 1H).

5 EMBR: m/z IQPA $^+$ 370 [MH] $^+$

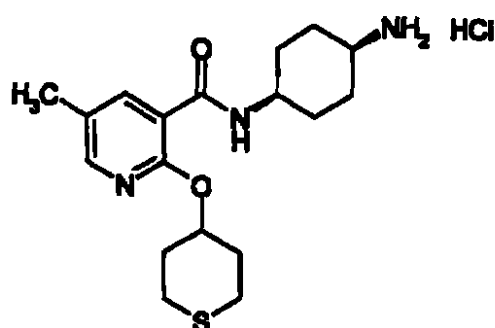
Microanálisis encontrado; C, 49,92; H, 6,29; N, 10,09.

$\text{C}_{17}\text{H}_{24}\text{ClN}_3\text{O}_2\text{S}\cdot\text{HCl}\cdot 0,15 \text{ H}_2\text{O}$ requiere C, 49,91; H, 6,23; N, 10,27%.

Preparación 17

Clorhidrato de *syn-N*-(4-amino-ciclohexil)-5-metil-2-(tetrahidrotiopirán-4-iloxi)-

10 nicotinamida



Se añadió ácido clorhídrico 4 N en dioxano (15 ml) a una solución de la amina protegida de la preparación 13 (800 mg, 1,78 mmol) en diclorometano (5 ml) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. La mezcla se evaporó a presión reducida, el residuo se suspendió en éter diisopropílico y la suspensión se sonicó. La mezcla se filtró y el sólido se secó a 50°C al vacío, dando el compuesto del título en forma de un sólido blanquecino, 457 mg.

^1H RMN (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ : 1,57-1,92 (m, 10H), 2,22-2,34 (m, 5H), 2,64-2,77 (m, 4H), 3,15 (m, 1H), 3,91 (m, 1H), 5,17 (m, 1H), 7,89-8,07 (s a, 4H), 8,11 (s, 1H).

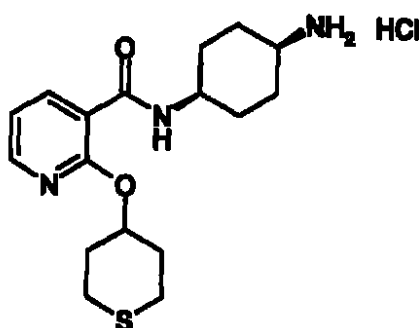
EMBR: m/z IQPA⁺ 350 [MH]⁺

Microanálisis encontrado; C, 55,52; H, 7,43; N, 10,38.

C₁₈H₂₇FN₃O₂S·HCl·0,33 H₂O requiere C, 55,18; H, 7,37; N, 10,72%.

Preparación 18

- 5 Clorhidrato de *syn*-N-(4-amino-ciclohexil)-2-(tetrahidropirán-4-iloxi)-nicotinamida



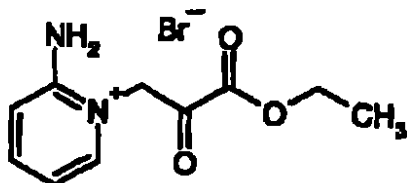
- El compuesto del título se obtuvo con un rendimiento del 96% a partir del compuesto de la preparación 14, siguiendo el procedimiento de la preparación
10 15a.

¹H RMN (DMSO-d₆, 400 MHz) δ: 1,54-2,00 (m, 8H), 2,27-2,39 (m, 2H), 2,50 (s, 2H), 2,59-2,80 (m, 4H), 3,14 (s a, 1H), 3,92 (s a, 1H), 5,22 (m, 1H), 7,10 (c, 1H), 8,01 (d, 1H), 8,11 (m, 2H), 8,27 (m, 1H)

EMBR: m/z EN⁺ 336 [MH]⁺

- 15 Preparación 19

Bromuro de 2-amino-1-(3-etoxi-2,3-dioxopropil)piridinio



Se añadió gota a gota bromopiruvato de etilo (51,9 g, 266 mmol) a una

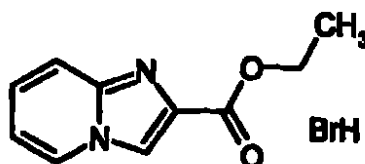
solución de 2-aminopiridina (25 g, 266 mmol) en éter dimetílico de etilenglicol (270 ml) y después la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. El precipitado resultante se retiró por filtración y el sólido se lavó con éter y se secó, produciendo el compuesto del título en forma de un sólido amarillo pálido,

5 71,9 g.

^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 1,35 (t, 3H), 4,35 (c, 2H), 4,70 (d, 1H), 5,15 (d, 1H), 7,10-7,20 (m, 2H), 8,10 (m, 1H), 8,25 (d, 1H).

Preparación 20

Bromhidrato de imidazo[1,2-a]piridina-2-carboxilato de etilo



10

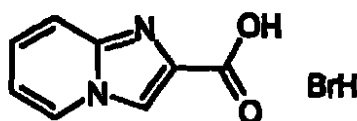
Una suspensión del compuesto de la preparación 19 (71,9 g, 249 mmol) en etanol (750 ml) se calentó a reflujo durante 3 horas y después se dejó enfriar. La mezcla se concentró a presión reducida y el residuo se trituró con éter, se filtró y se secó, produciendo el compuesto del título en forma de un

15 sólido, 64,17 g.

^1H RMN (CD_3OD , 300 MHz) δ : 1,45 (t, 3H), 4,50 (c, 2H), 7,55 (m, 1H), 7,95 (m, 1H), 8,10 (dd, 1H), 8,80 (s, 1H), 8,85 (d, 1H)

Preparación 21

Bromhidrato del ácido imidazo[1,2-a]piridina-2-carboxílico



20

Una solución del éster de la preparación 20 (5,0 g, 18,4 mmol) en ácido

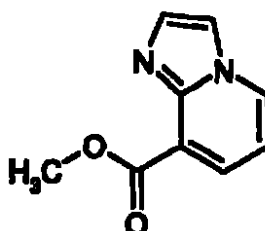
bromhídrico acuoso al 10% (90 ml) se calentó a reflujo durante 6 horas. La mezcla enfriada se concentró a presión reducida y el residuo se trituró con dioxano. El sólido resultante se retiró por filtración, lavando con hexano y el filtrado se evaporó a presión reducida. El residuo se trituró de nuevo con dioxano y el sólido se filtró y se secó, produciendo más compuesto, 3,83 g en total.

^1H RMN (CD_3OD , 300 MHz) δ : 7,57 (m, 1H), 7,96 (d, 1H), 8,06 (m, 1H), 8,78 (s, 1H), 8,84 (s, 1H).

EMBR: m/z EN^+ 163 $[\text{MH}]^+$

10 Preparación 22

Imidazo[1,2-a]piridina-8-carboxilato de metilo



Una mezcla de 2-aminonicotinato de metilo (documento WO 89/01488 pág 33, prep. 17) (1 g, 6,56 mmol) y cloroacetaldehído (1,05 ml, 6,56 mmol) en etanol (5 ml) se calentó a reflujo durante 18 horas. La mezcla enfriada se diluyó con agua (10 ml), se le añadió amoníaco 0,88 (1 ml) y la solución se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en metanol y la solución oscura se trató con carbono, la mezcla se filtró y el filtrado se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice usando diclorometano:metanol:amoníaco 0,88 (97:2,5:0,5) como eluyente, y el producto se trituró con éter, produciendo el compuesto del título, 768 mg.

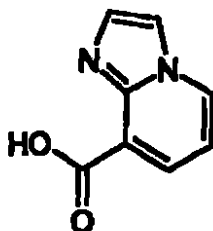
^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 4,02 (s, 3H), 6,83 (s, 1H), 7,63 (s, 1H),

7,79 (s, 1H), 8,00 (d, 1H), 8,31 (d, 1H)

EMBR: m/z TSP⁺ 177,2 [MH⁺]

Preparación 23

Ácido imidazo[1,2-a]piridina-8-carboxílico



5

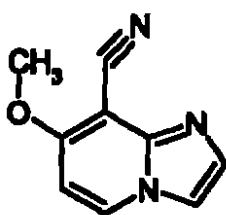
Se añadió una solución de hidróxido de litio (2,5 ml, 1 M en agua) a una solución del éster de la preparación 22 (400 mg, 2,27 mmol) en metanol (5 ml) y la solución se agitó a temperatura ambiente durante 90 minutos. La solución se concentró a presión reducida para retirar el metanol, la solución acuosa se
10 acidificó usando ácido clorhídrico 2 N y la mezcla se evaporó a presión reducida, dando el compuesto del título en forma de un sólido amarillo.

¹H RMN (DMSO-d₆, 400 MHz) δ: 7,60 (dd, 1H), 8,10 (s, 1H), 8,41 (d, 1H), 8,55 (s, 1H), 9,18 (d, 1H)

EMBR: m/z TSP⁺ 163 [MH]⁺

15 Preparación 24

7-Metoxi-imidazo[1,2-a]piridina-8-carbonitrilo



Una mezcla de 2-amino-4-metoxinicotinonitrilo (Archiv. Der. Pharmazie 318 (6); 1985; 481) (1 g, 6,5 mmol) y cloroacetaldehído (1,25 g, 8 mmol) en

etanol (10 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora y después se calentó a reflujo durante 18 horas. La mezcla enfriada se basificó mediante la adición de una solución saturada de bicarbonato sódico y el sólido resultante se retiró por filtración, se lavó con agua y se secó al vacío, produciendo el

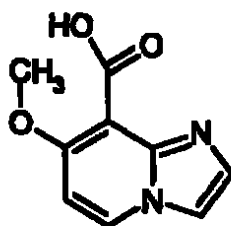
5 compuesto del título, 1 g.

^1H RMN (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ : 4,03 (s, 3H), 7,11 (d, 1H), 7,51 (s, 1H), 7,91 (s, 1H), 8,82 (d, 1H).

EMBR: m/z IQPA $^+$ 174 [MH] $^+$

Preparación 25

10 Ácido 7-metoxi-imidazo[1,2-a]piridina-8-carboxílico



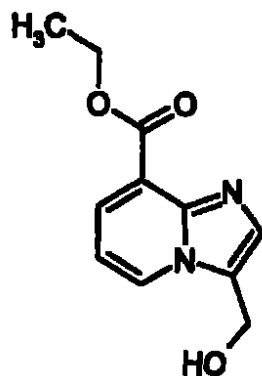
Una solución del nitrilo de la preparación 24 (600 mg, 3,47 mmol) en ácido sulfúrico (3 ml) y agua (3 ml) se agitó a 60°C durante 24 horas. La solución enfriada se diluyó con éter (20 ml) y después se le añadió etanol hasta

15 que se produjo la precipitación. El sólido resultante se retiró por filtración, se lavó con etanol y éter y se secó al vacío. El sólido se disolvió en ácido clorhídrico 6 N y la solución se agitó a 90°C durante 5 horas y se concentró a presión reducida, produciendo el compuesto del título, 110 mg.

EMBR: m/z IQPA $^+$ 193 [MH] $^+$

20 Preparación 26

3-Hidroximetil-imidazo[1,2-a]piridina-8-carboxilato de etilo

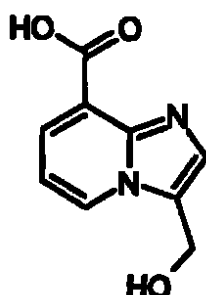


Una mezcla de 8-carboetoximidazo[1,2-a]piridina (documento US 5294812, ej. 114(b)) (655 mg, 3,45 mmol), acetato sódico (1,06 g, 13 mmol), formaldehído (solución acuosa al 37%, 1,8 ml, 22 mmol) y ácido acético (0,75 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas y después se calentó a reflujo durante 6 horas. La mezcla enfriada se disolvió en agua (20 ml), se le añadió carbonato potásico, para conseguir el pH 8, y la solución se extrajo con acetato de etilo (3 x 25 ml). Las soluciones orgánicas combinadas se lavaron con una solución saturada de bicarbonato sódico y salmuera, después se secaron (MgSO₄) y se concentraron a presión reducida. El producto bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice usando un gradiente de elución de diclorometano:metanol:amoníaco 0,88 (de 99,5:0,5:0 a 94:6:0,6), produciendo el compuesto del título.

¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz) δ: 1,45 (t, 3H), 2,47 (s a, 1H), 4,51 (c, 2H), 4,94 (s, 2H), 6,39 (m, 1H), 7,40 (s, 1H), 8,00 (d, 1H), 8,51 (d, 1H).

Preparación 27

Ácido 3-hidroximetil-imidazo[1,2-a]piridina-8-carboxílico



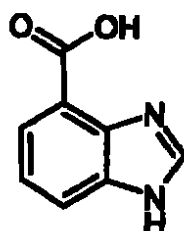
Una solución del éster de la preparación 26 (200 mg, 0,9 mmol), hidróxido sódico 1 N (1 ml) y metanol (5 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. La solución se acidificó usando ácido clorhídrico 2 N (2 ml) y se evaporó a presión reducida.

^1H RMN (CD_3OD , 400 MHz) δ : 5,06 (s, 2H), 7,67 (m, 1H), 8,03 (s, 1H), 8,86 (d, 1H), 9,04 (d, 1H)

EMBR: m/z EN^+ 193 $[\text{MH}]^+$

Preparación 28

10 Ácido 1H-benzimidazolo-4-carboxílico



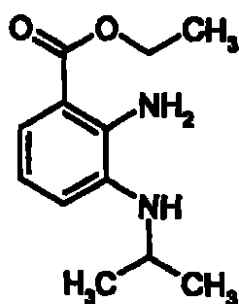
Una suspensión de ácido 3-nitroantranílico (J. Chem. Soc. 127; 1925; 1791) (4,0 g, 22 mmol) y paladio sobre carbono (400 mg) en etanol se hidrogenó a temperatura ambiente usando un agitador Parr durante 4 horas. La mezcla se filtró y el filtrado se acidificó con ácido clorhídrico conc. Se añadió ácido fórmico (2,49 ml, 65,9 mmol) y la solución se calentó a reflujo durante 2 horas. La solución se concentró a presión reducida hasta bajo volumen, se

enfrió en hielo y el precipitado resultante se filtró. Tuvo lugar una precipitación adicional del filtrado, este sólido se filtró y los productos combinados se recrystalizaron en ácido clorhídrico 0,5 N, dando el compuesto del título, 2,62 g.

EMBR: m/z 162,1 $[MH]^+$

5 Preparación 29

2-Amino-3-isopropilamino-benzoato de etilo



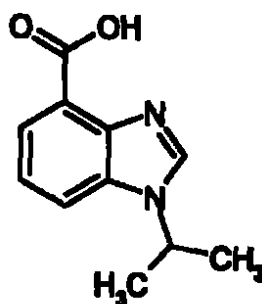
Se añadió 2-yodopropano (2,0 ml, 20 mmol) a una solución de 2,3-diaminobenzoato de etilo (documento WO 97/10219 ej. 51(1)) (3 g, 16,67 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (20 ml) y la solución se agitó a 50°C durante 3 horas. La mezcla se concentró a presión reducida, el residuo se repartió entre acetato de etilo (200 ml) y agua (50 ml) y las fases se separaron. La fase orgánica se lavó con agua (5 x 50 ml), se secó ($MgSO_4$) y se evaporó a presión reducida. El producto bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice usando acetato de etilo:pentano (de 5:95 a 90:10), produciendo el compuesto del título en forma de un aceite amarillo, 1,4 g.

1H RMN ($CDCl_3$, 400 MHz) δ : 1,20 (d, 6H), 1,38 (t, 3H), 3,56 (m, 1H), 4,31 (c, 2H), 5,60 (s a, 2H), 6,84 (m, 1H), 6,80 (d, 1H), 7,42 (d, 1H).

EMBR: m/z EN^+ 223 $[MH]^+$

20 Preparación 30

Ácido 1-isopropil-1H-benzoimidazol-4-carboxílico



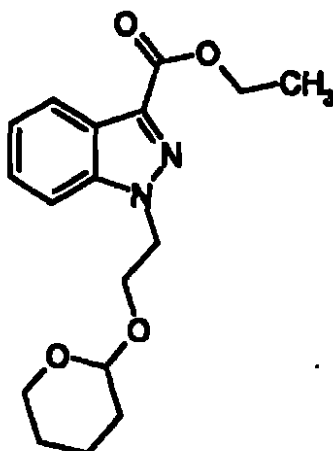
Una solución de la amina de la preparación 29 (1,4 g, 6,31 mmol) en ácido fórmico (15 ml) se agitó a 60°C durante 45 minutos. Se añadieron ácido clorhídrico 2 M (20 ml) y más ácido fórmico (15 ml) y la reacción se calentó a
5 reflujo durante 12 horas. La mezcla enfriada se evaporó a presión reducida, el residuo se trituró inicialmente con acetato de etilo y el sólido se filtró y se secó. Después, este sólido se trituró con acetato de etilo caliente y el sólido se filtró y se secó a 60°C, dando el compuesto del título en forma de un sólido rosa pálido, 1,16 g.

10 ^1H RMN ($\text{DMSO}-d_6$, 400 MHz) δ : 1,61 (d, 6H), 5,10 (m, 1H), 7,72 (m, 1H), 8,13 (d, 1H), 8,39 (d, 1H), 9,75 (s, 1H).

EMBR: m/z TSP⁺ 205 [MH]⁺

Preparación 31

1-[2-(Tetrahidropiran-2-iloxi)-etil]-1H-indazolo-3-carboxilato de etilo



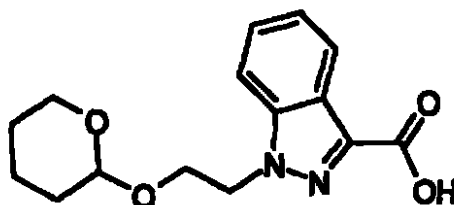
Una mezcla de éster etílico del ácido indazolo-3-carboxílico (Chem. Ber. 52; 1919; 1345) (1,9 g, 10 mmol), 2-(2-bromoetiloxtetrahidropirano (2,25 g, 10,8 mmol), carbonato potásico (1,43 g, 10,4 mmol) y yoduro de litio (67 mg, 0,5 mmol) en 1-metil-2-pirrolidinona (20 ml) se calentó a 80°C durante 17 horas. La mezcla se repartió entre agua (250 ml) y acetato de etilo (250 ml) y las fases se separaron. La fase orgánica se lavó con agua (3 x 200 ml), se secó (MgSO₄) y se evaporó a presión reducida. El aceite residual se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice usando un gradiente de elución de pentano:acetato de etilo (de 91:9 a 50:50), produciendo el compuesto del título en forma de un aceite amarillo pálido, 1,88 g.

¹H RMN (DMSO-d₆, 400 MHz) δ: 1,20-1,53 (m, 6H), 1,35 (t, 3H), 3,30 (m, 2H), 3,80 (m, 1H), 4,00 (m, 1H), 4,37 (c, 2H), 4,48 (m, 1H), 4,70 (m, 2H), 7,32 (m, 1H), 7,80 (d, 1H), 8,05 (d, 1H).

EMBR: m/z EN⁺ 341 [MNa⁺]

Preparación 32

Ácido 1-[2-(tetrahidropiran-2-iloxi)-etil]-1H-indazolo-3-carboxílico



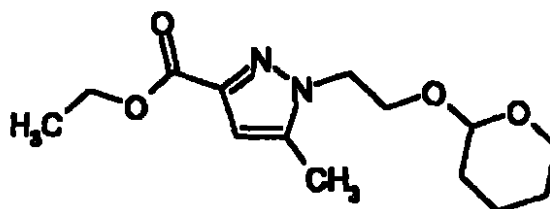
Una solución de hidróxido sódico (413 mg, 10,3 mmol) en agua (3,75 ml) se añadió gota a gota a una solución del éster de la preparación 31 (1,83 g, 5,74 mmol) en etanol (14,7 ml) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 días. La mezcla se acidificó a pH 3 usando ácido clorhídrico 2 N y la mezcla se repartió entre acetato de etilo (75 ml) y agua (75 ml). Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo de nuevo con acetato de etilo (3 x 60 ml). Las soluciones orgánicas combinadas se secaron (MgSO_4) y se evaporaron a presión reducida, dando el compuesto del título en forma de un sólido cristalino blanco, 1,44 g.

^1H RMN ($\text{DMSO}-d_6$, 400 MHz) δ : 1,20-1,55 (m, 6H), 3,30 (m, 2H), 3,80 (m, 1H), 4,00 (m, 1H), 4,48 (m, 1H), 4,68 (m, 2H), 7,28 (m, 1H), 7,46 (m, 1H), 7,80 (d, 1H), 8,08 (d, 1H), 12,90 (s a, 1H).

EMBR: m/z EN 289 $[\text{M}-\text{H}]^-$

15 Preparación 33

5-Metil-1-[2-(tetrahidropiran-2-iloxi)etil]-1H-pirazolo-3-carboxilato de etilo



Se añadió 3-metilpirazolo-5-carboxilato de etilo (3 g, 19,5 mmol) a una suspensión de hidruro sódico (934 mg, dispersión al 80% en aceite mineral,

23,35 mmol) en tetrahidrofurano (50 ml) y la solución se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Se añadieron 2-(2-bromoetoxi)tetrahidro-2-pirano (3,5 ml, 23,35 mmol) y yoduro de litio (50 mg, 0,37 mmol) y la reacción se calentó a reflujo durante 16 horas. La mezcla enfriada se repartió entre agua y acetato de etilo y las fases se separaron. La fase orgánica se lavó secuencialmente con ácido cítrico al 10%, agua, una solución saturada de bicarbonato sódico, agua y después salmuera, se secó (MgSO_4) y se concentró a presión reducida. El producto bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice usando un gradiente de elución de metanol:diclorometano (de 1:99 a 5:95), produciendo el compuesto del título, 4,47 g.

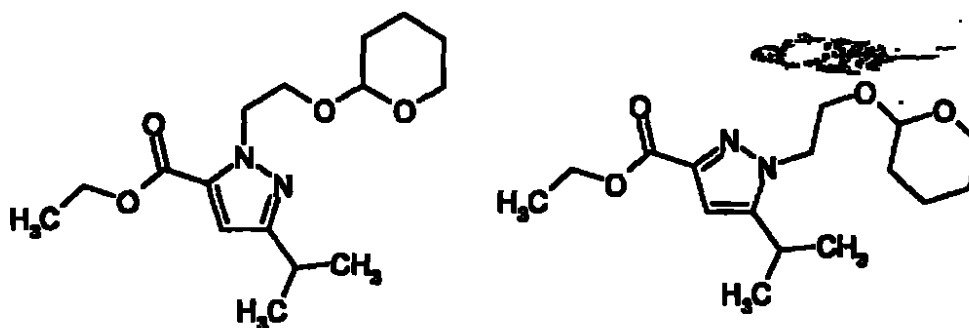
^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 1,38 (t, 3H), 1,40-1,76 (m, 6H), 2,36 (s, 1H), 3,41 (m, 1H), 3,59 (m, 1H), 3,76 (m, 1H), 4,06 (m, 1H), 4,32 (t, 2H), 4,37 (c, 2H), 4,47 (m, 1H), 6,53 (s, 1H)

EMBR: m/z EN^+ 305 $[\text{MNa}]^+$

15 Preparaciones 34 y 35

5-Isopropil-2-[2-(tetrahidro-piran-2-iloxi)etil]-2H-pirazolo-3-carboxilato de etilo y

5-Isopropil-1-[2-(tetrahidro-piran-2-iloxi)etil]-1H-pirazolo-3-carboxilato de etilo



Una mezcla de 5-isopropil-1H-pirazolo-3-carboxilato de etilo (Chem. y Pharm. Bull. 1984; 32 (4); 1568) (509 mg, 2,8 mmol), 2-(2-bromoetoxi)tetrahidro-2-pirano (732 mg, 3,5 mmol) y carbonato potásico (483

153
163

mg, 3,5 mmol) en 1-metil-2-pirrolidinona (5 ml) se agitó a 80°C durante 18 horas. La mezcla enfriada se vertió en acetato de etilo, se lavó con agua y salmuera, después se secó (MgSO₄) y se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice usando un
5 gradiente de elución de acetato de etilo:pentano (de 20:80 a 40:60), produciendo el compuesto del título de la preparación 34 en forma de un aceite transparente, 663 mg.

¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz) δ: 1,25 (d, 6H), 1,37 (t, 3H), 1,44-1,71 (m, 6H), 2,97 (m, 1H), 3,42 (m, 1H), 3,54 (m, 1H), 3,75 (m, 1H), 4,00 (m, 1H), 4,32
10 (c, 2H), 4,54 (t, 1H), 4,68 (m, 1H), 4,76 (m, 1H), 6,64 (s, 1H).

EMBR: m/z IQPA⁺ 311 [MH]⁺

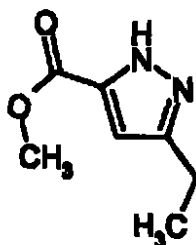
Una elución adicional proporcionó el compuesto del título de la preparación 35, 242 mg.

¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz) δ: 1,25 (d, 6H), 1,38 (t, 3H), 1,46-1,72 (m, 6H), 3,15 (m, 1H), 3,45 (m, 1H), 3,65 (m, 1H), 3,81 (m, 1H), 4,10 (m, 1H), 4,34
15 (m, 2H), 4,39 (m, 2H), 4,49 (t, 1H), 6,57 (s, 1H).

EMBR: m/z IQPA⁺ 311 [MH]⁺

Preparación 36

5-Etil-2H-pirazolo-3-carboxilato de metilo



20

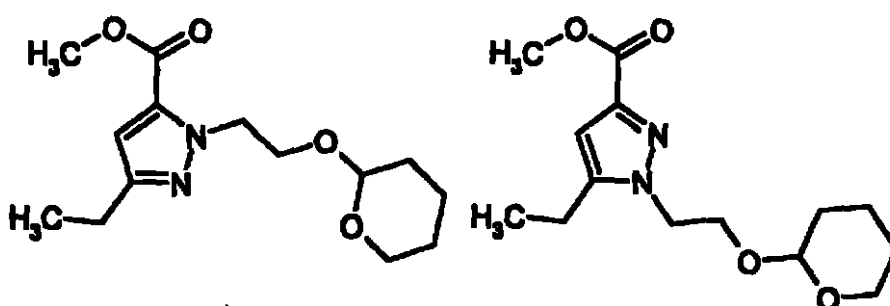
El compuesto del título se preparó por analogía con el procedimiento descrito en Chem. y Pharm. Bull. 1984; 32 (4); 1568.

^1H RMN ($\text{DMSO}-d_6$, 400 MHz) δ : 1,20 (t, 3H), 2,60 (c, 2H), 3,60 (s, 3H), 6,50 (s, 1H).

EMBR: m/z IQPA $^+$ 155 [MH] $^+$

Preparación 37 y 38

- 5 3-Etil-1-[2-(tetrahidro-2H-piran-2-iloxi)etil]-1H-pirazolo-5-carboxilato de metilo y
5-Etil-1-[2-(tetrahidro-2H-piran-2-iloxi)etil]-1H-pirazolo-3-carboxilato de metilo



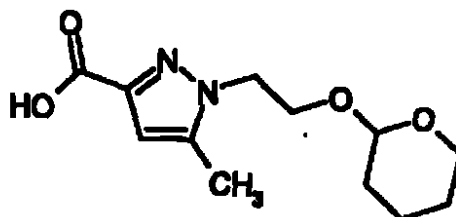
- Los compuestos del título se prepararon a partir del éster de la
 preparación 36 y de 2-(2-bromoetoxi)tetrahidro-2-pirano por analogía con el
 10 procedimiento descrito para las preparaciones 34 y 35.

Preparación 37: ^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 1,16 (t, 3H), 1,38-1,75 (m, 6H), 2,48 (m, 2H), 3,35 (m, 1H), 3,54 (m, 1H), 3,70 (m, 1H), 3,80 (s, 3H), 3,95 (m, 1H), 4,50 (m, 1H), 4,68 (m, 2H), 6,60 (s, 1H).

- Preparación 38: ^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 1,25 (t, 3H), 1,38-1,88 (m, 6H), 2,70 (t, 2H), 3,38 (m, 1H), 3,54 (m, 1H), 3,72 (m, 1H), 3,85 (s, 3H), 4,04 (m, 1H), 4,25 (m, 2H), 4,43 (m, 1H), 6,54 (s, 1H).

Preparación 39

Ácido 5-metil-1-[2-(tetrahidro-piran-2-iloxi)etil]-1H-pirazolo-3-carboxílico



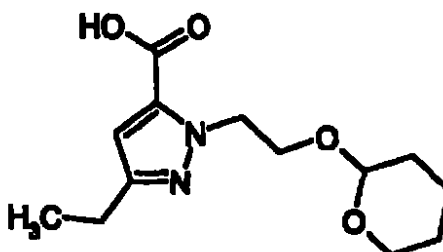
Una mezcla del éster de la preparación 33 (3 g, 10,6 mmol) y una solución de hidróxido de litio (50 ml, 1 M, 50 mmol) en tetrahidrofurano (50 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas. La mezcla se diluyó con acetato de etilo y las fases se separaron. La fase acuosa se acidificó usando ácido clorhídrico 2 N y se extrajo con acetato de etilo. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua y salmuera, después se secaron (MgSO_4) y se evaporaron a presión reducida, produciendo el compuesto del título, 1,8 g.

^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 1,42-1,75 (m, 6H), 2,37 (s, 3H), 3,33 (m, 1H), 3,58 (m, 1H), 3,78 (m, 1H), 4,11 (m, 1H), 4,35 (t, 2H), 4,50 (m, 1H), 6,59 (s, 1H).

EMBR: m/z IQPA $^-$ 253 $[\text{M}-\text{H}]^-$

Preparación 40

Ácido 3-etil-1-[2-(tetrahydro-2H-piran-2-iloxy)etil]-1H-pirazole-5-carboxílico



15

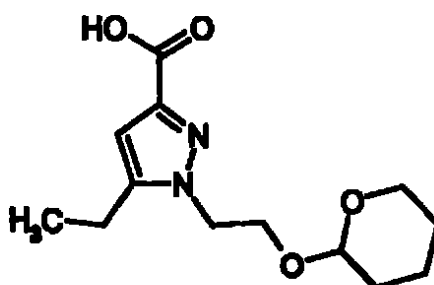
El compuesto del título se preparó en forma de un sólido a partir del éster de la preparación 37, siguiendo el procedimiento descrito en la preparación 39.

^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 1,24 (t, 3H), 1,41-1,85 (m, 5H), 2,64 (c, 2H), 3,42 (m, 1H), 3,60 (m, 1H), 3,76 (m, 2H), 4,02 (m, 1H), 4,57 (m, 1H), 4,65-4,81 (m, 2H), 6,73 (s, 1H).

EMBR: m/z EN^+ 291 $[\text{MNa}]^+$

5 Preparación 41

Ácido 5-etil-1-[2-(tetrahidro-2H-piran-2-iloxi)etil]-1H-pirazolo-3-carboxílico



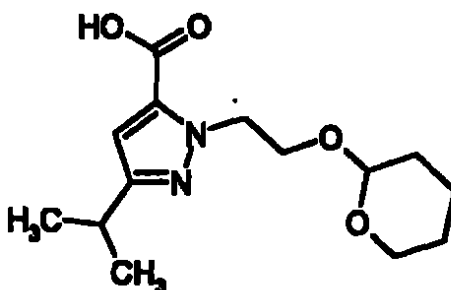
El compuesto del título se preparó en forma de un sólido a partir del éster de la preparación 38, siguiendo el procedimiento descrito en la
10 preparación 39.

^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 1,27 (t, 3H), 1,41-1,89 (m, 6H), 2,71 (c, 2H), 3,38-3,64 (m, 2H), 3,7-3,85 (m, 1H), 3,97-4,12 (m, 1H), 4,30 (t, 2H), 4,48 (s, 1H), 4,93 (s, 1H), 6,73 (s, 1H)

EMBR: m/z EN^+ 291 $[\text{MNa}]^+$

15 Preparación 42

Ácido 5-isopropil-2-[2-(tetrahidro-piran-2-iloxi)etil]-2H-pirazolo-3-carboxílico



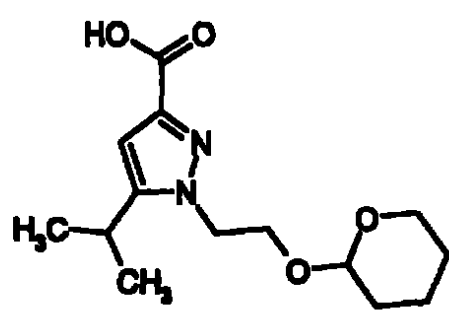
Una mezcla del éster de la preparación 34 (660 mg, 2,13 mmol) e hidróxido sódico 2 M (2,5 ml, 5 mmol) en etanol (10 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con ácido cítrico 0,5 N y salmuera, se secó (MgSO₄) y se evaporó a presión reducida, dando el compuesto del título en forma de un aceite transparente, 570 mg.

¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz) δ: 1,26 (d, 6H), 1,43-1,72 (m, 6H), 3,00 (m, 1H), 3,42 (m, 1H), 3,54 (m, 1H), 3,77 (m, 1H), 4,02 (m, 1H), 4,56 (m, 1H), 4,74 (m, 2H), 6,75 (s, 1H).

10 EMBR: m/z IQPA⁺ 283 [MH]⁺

Preparación 43

Ácido 5-isopropil-1-[2-(tetrahidro-piran-2-iloxi)-etil]-1H-pirazolo-3-carboxílico



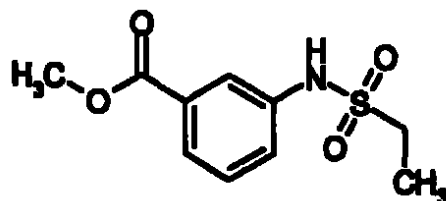
El compuesto del título se obtuvo cuantitativamente a partir del éster de la preparación 35 siguiendo el procedimiento descrito en la preparación 42.

¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz) δ: 1,28 (d, 6H), 1,46-1,71 (m, 6H), 3,15 (m, 1H), 3,45 (m, 1H), 3,62 (m, 1H), 3,83 (m, 1H), 4,12 (m, 1H), 4,34 (m, 2H), 4,57 (m, 1H), 6,63 (s, 1H).

EMBR: m/z IQPA⁻ 281 [M-H]⁻

20 Preparación 44

3-Etanosulfonilamino-benzoato de metilo



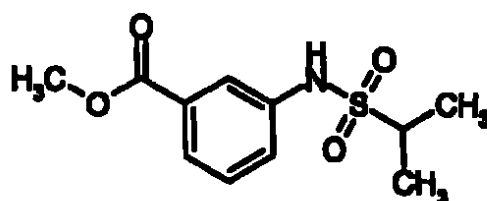
Una solución de cloruro de etilsulfonilo (1,25 ml, 13,2 mmol) en diclorometano (10 ml) se añadió gota a gota durante 5 minutos a una solución enfriada con hielo de 3-aminobenzoato de metilo (2 g, 13,2 mmol) y piridina
 5 (1,6 ml, 19,8 mmol) en diclorometano (30 ml). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas y después se repartió entre ácido clorhídrico 2 N y diclorometano. Las fases se separaron, la fase acuosa se extrajo con diclorometano y las soluciones orgánicas combinadas se secaron (MgSO_4) y se evaporaron a presión reducida. El producto bruto se purificó por
 10 cromatografía en columna sobre gel de sílice usando un gradiente de elución de diclorometano:acetonitrilo (de 99:1 a 90:10), produciendo el compuesto del título, 2,98 g.

^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 1,40 (t, 3H), 3,18 (c, 2H), 3,94 (s, 3H), 7,04 (s, 1H), 7,24 (m, 1H), 7,52 (m, 1H), 7,86 (m, 2H).

15 EMBR: m/z EN^+ 266 [MNa] $^+$

Preparación 45

3-Isopropilsulfonilamino-benzoato de metilo



El compuesto del título se obtuvo con un rendimiento del 12% a partir de

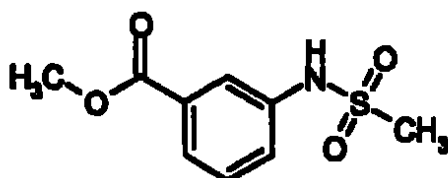
3-aminobenzoato de metilo y cloruro de isopropilsulfonilo siguiendo el procedimiento de la preparación 44.

^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 1,40 (d, 6H), 3,32 (m, 1H), 3,94 (s, 3H), 7,20 (m, 1H), 7,40 (m, 1H), 7,56 (m, 1H), 7,80 (m, 1H), 7,88 (s, 1H).

5 EMBR: m/z EN^+ 280 $[\text{MNa}]^+$

Preparación 46

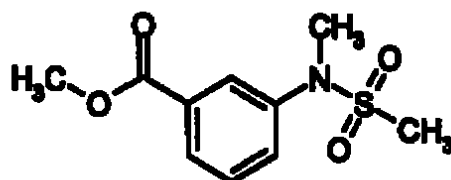
3-Metilsulfonilamino-benzoato de metilo



Una solución de cloruro de metanosulfonilo (1,03 ml, 13,2 mmol) en
 10 diclorometano (10 ml) se añadió gota a gota a una solución enfriada con hielo
 de 3-aminobenzoato de metilo (2 g, 13,2 mmol) y trietilamina (3,68 ml, 26,4
 mmol) en diclorometano (40 ml) y la reacción se agitó a temperatura ambiente
 durante 18 horas. Se añadieron más trietilamina (1,84 ml, 13,2 mmol) y cloruro
 de metanosulfonilo (0,52 ml, 6,6 mmol) y la reacción se agitó durante 2 horas
 15 más. La mezcla se acidificó cuidadosamente con ácido clorhídrico 1 N y
 después se extrajo con diclorometano (3 x). Los extractos orgánicos
 combinados se secaron (MgSO_4) y se evaporaron a presión reducida. El
 producto bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice
 usando diclorometano:acetonitrilo (de 99:1 a 94:6), dando el compuesto del
 20 título, 1,5 g.

^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 3,04 (s, 3H), 3,94 (s, 3H), 6,84 (s, 1H),
 7,44-7,58 (m, 2H), 7,86 (m, 2H)

EMBR: m/z EN^+ 252 $[\text{MNa}]^+$

Preparación 47**3-metanosulfonilmetilamino-benzoato de metilo**

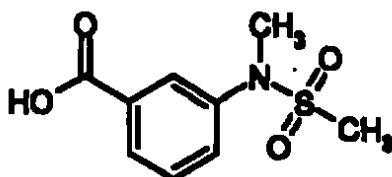
Se añadió hidruro sódico (340 mg, al 60% en aceite mineral, 8,5 mmol) a una solución enfriada con hielo de la sulfonamida de la preparación 46 (1,50 g, 6,5 mmol) en tetrahidrofurano (50 ml) y la solución se agitó durante 90 minutos. Se añadió yoduro de metilo (1,21 ml, 19,5 mmol) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. La mezcla se acidificó usando ácido clorhídrico 1 N y se extrajo con acetato de etilo (2 x). Los extractos orgánicos combinados se secaron (MgSO₄) y se evaporaron a presión reducida. El producto bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice usando un gradiente de elución de pentano:acetato de etilo:dietilamina (de 80:20:0,6 a 50:50:1), produciendo el compuesto del título en forma de un sólido blanco, 1,07 g.

¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz) δ: 2,96 (s, 3H), 3,38 (s, 3H), 3,94 (s, 3H), 7,08 (t, 1H), 7,64 (m, 1H), 7,98 (m, 2H)

EMBR: m/z EN⁺ 266 [MNa]⁺

Microanálisis encontrado: C, 49,48; H, 5,43; N, 5,78, C₁₀H₁₃NO₄S requiere C, 49,37; H, 5,39; N, 5,76%.

Preparación 48**Ácido 3-metanosulfonilmetilamino-benzoico**



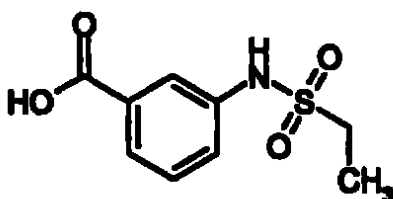
Una solución del éster de la preparación 47 (1,05 g, 4,3 mmol) e hidróxido de litio (43 ml, 1 M, 43 mmol) en tetrahidrofurano (43 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. La mezcla se concentró a presión reducida para retirar el tetrahidrofurano y la solución acuosa se acidificó usando ácido clorhídrico 2 N. El precipitado resultante se retiró por filtración, se lavó con agua y se secó al vacío, dando el compuesto del título, 773 mg.

^1H RMN (CD_3OD , 400 MHz) δ : 2,90 (s, 3H), 3,45 (s, 3H), 7,50 (m, 1H), 7,70 (d, 1H), 7,90 (d, 1H), 8,10 (s, 1H).

10 EMBR: m/z EN^+ 252 $[\text{MNa}]^+$

Preparación 49

Ácido 3-etanosulfonilamino-benzoico



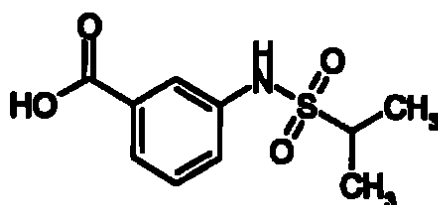
El compuesto del título se obtuvo con un rendimiento del 64% a partir del éster de la preparación 44 siguiendo el procedimiento de la preparación 48.

^1H RMN (CD_3OD , 400 MHz) δ : 1,30 (s, 3H), 3,10 (c, 2H), 7,45 (m, 2H), 7,70 (d, 1H), 7,90 (d, 1H).

EMBR: m/z EN^+ 252 $[\text{MNa}]^+$

Preparación 50

20 Ácido 3-isopropilsulfonilamino-benzoico



Una solución del éster de la preparación 45 (398 mg, 1,55 mmol) e hidróxido de litio (15 ml, 1 M, 15 mmol) en tetrahidrofurano (15 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. La mezcla se concentró a presión reducida para retirar el tetrahidrofurano y la solución acuosa se acidificó usando ácido clorhídrico 2 N. Esta solución se extrajo con acetato de etilo (x 3) y los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron (MgSO_4) y se evaporaron a presión reducida, dando el compuesto del título, 376 mg.

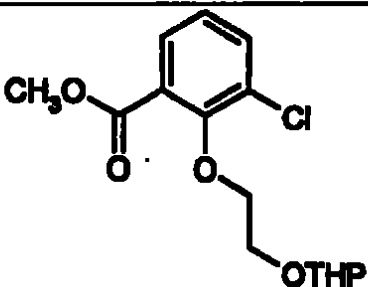
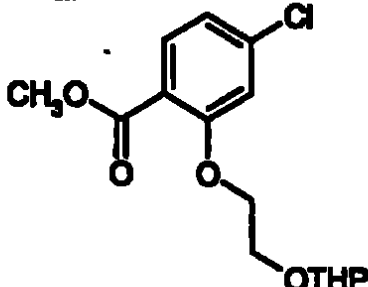
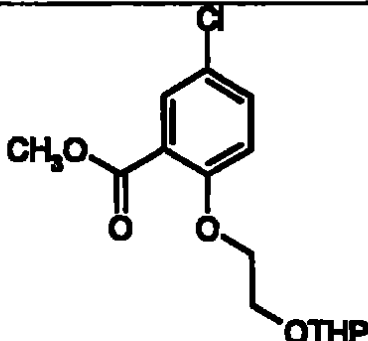
^1H RMN (CD_3OD , 400 MHz) δ : 1,35 (d, 6H), 3,30 (m, 1H), 7,40 (m, 1H), 7,50 (d, 1H), 7,70 (d, 1H), 7,90 (s, 1H).

EMBR: m/z EN^+ 242 $[\text{MH}]^+$

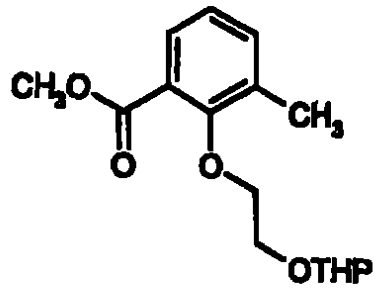
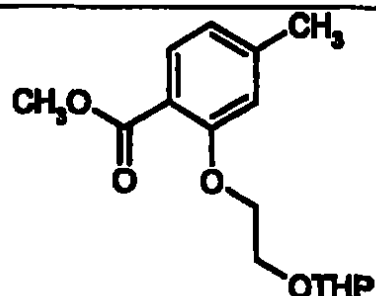
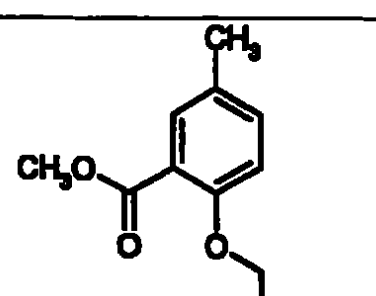
Preparaciones 51 a 57

Se añadieron carbonato potásico (2 equiv.) y yoduro potásico (0,1 equiv.) a una solución del fenol apropiado (1 equiv.) en acetonitrilo (1,25 $\text{ml} \cdot \text{mmol}^{-1}$) y la mezcla se calentó a 90°C . Se añadió 2-(2-bromoetoxi)tetrahydro-2H-pirano (1,3 equiv.) y la reacción se agitó a 90°C durante 72 horas. La reacción enfriada se concentró a presión reducida, el residuo se repartió entre acetato de etilo y una solución al 10% de ácido cítrico y las fases se separaron. La fase orgánica se lavó con agua, con una solución de bicarbonato sódico y con salmuera, después se secó (MgSO_4) y se evaporó a presión reducida. El producto bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice usando un gradiente de elución de acetato de etilo:pentano (de 5:95 a 50:50),

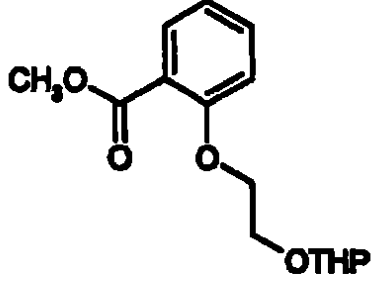
produciendo los compuestos del título en forma de aceites transparentes.

Prep. Nº		Rendimiento (%)	Datos
51 ¹		79	¹ H RMN (CDCl ₃ , 400 MHz) δ: 1,50-1,90 (m, 6H), 3,50 (m, 1 H), 3,90 (m, 5H), 4,10 (m, 1H), 4,20 (m, 2H), 4,70 (t, 1H), 7,10 (m, 1H), 7,50 (dd, 1H), 7,70 (dd, 1H). EMBR: m/z EN ⁺ 337 [MNa] ⁺
52 ²		72	¹ H RMN (CDCl ₃ , 400 MHz) δ: 1,44-1,90 (m, 6H), 3,54 (m, 1H), 3,80-3,96 (m, 5H), 4,06 (m, 1H), 4,24 (m, 2H), 4,74 (m, 1H), 6,96 (m, 1H), 7,04 (d, 1H), 7,74 (d, 1H) EMBR: m/z EN ⁺ 337 [MNa] ⁺
53 ³		84	¹ H RMN (CDCl ₃ , 400 MHz) δ: 1,46-1,90 (m, 6H), 3,50 (m, 1H), 3,80-3,94 (m, 5H), 4,06 (m, 1H), 4,20 (m, 2H), 4,74 (m, 1H), 6,96 (d, 1H), 7,38 (m, 1H), 7,74 (d, 1H) EMBR: m/z EN ⁺ 337 [MNa] ⁺

173
174

54 ^a		72	¹ H RMN (CDCl ₃ , 400 MHz) δ: 1,44-1,94 (m, 6H), 2,36 (s, 3H), 3,40-3,68 (m, 2H), 3,70-3,96 (m, 5H), 4,10 (m, 2H), 4,74 (m, 1H), 7,04 (m, 1H), 7,36 (m, 1H), 7,82 (m, 1H). EMBR: m/z EN ⁺ 317 [MNa] ⁺
55 ^a		46	¹ H RMN (CDCl ₃ , 400 MHz) δ: 1,48-1,92 (m, 6H), 2,38 (m, 3H), 3,54 (m, 1H), 3,80-3,94 (m, 5H), 4,06 (m, 1H), 4,22 (m, 2H), 4,76 (m, 1H), 6,80 (m, 2H), 7,70 (d, 1H) EMBR: m/z EN ⁺ 317 [MNa] ⁺
56 ^a		57	¹ H RMN (CDCl ₃ , 400 MHz) δ: 1,44-1,90 (m, 6H), 2,30 (m, 3H), 3,54 (m, 1H), 3,80-3,94 (m, 5H), 4,06 (m, 1H), 4,20 (m, 2H), 4,76 (m, 1H), 6,92 (d, 1H), 7,24 (m, 1H), 7,58 (m, 1H) EMBR: m/z EN ⁺ 317 [MNa] ⁺

112
175

57'		80	¹ H RMN (CDCl ₃ , 400 MHz) δ: 1,50-1,90 (m, 6H), 2,50 (t, 1H), 3,90 (m, 5H), 4,10 (m, 1H), 4,25 (m, 2H), 4,80 (m, 1H), 7,00 (m, 2H), 7,40 (dd, 1H), 7,80 (dd, 1H). EMBR: m/z EN ⁺ 303 [MNa] ⁺
-----	---	----	---

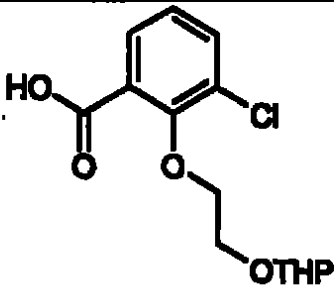
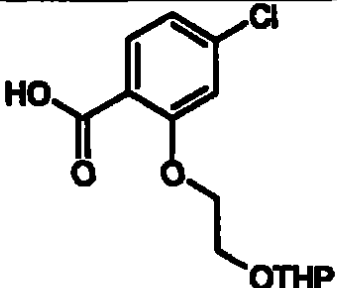
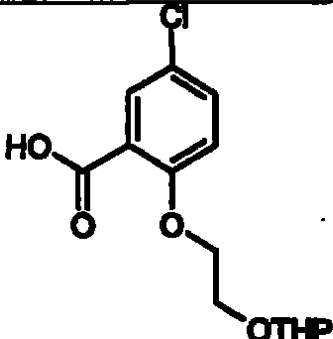
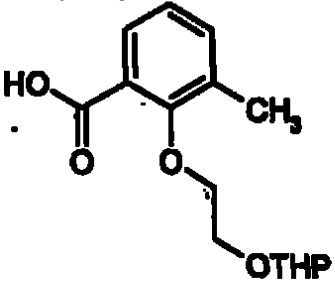
- 1 = El alcohol de partida fue 3-clorosalicilato de metilo (documento US 4.895.860, pág 14)
- 2 = El alcohol de partida fue 4-cloro-2-hidroxibenzoato de metilo (documento EP 0234872, ej. 2f)
- 5 3 = El alcohol de partida fue 5-cloro-2-hidroxibenzoato de metilo (documento EP 0234872, ej. 2c)
- 4 = El alcohol de partida fue 2-hidroxi-3-metilbenzoato de metilo
- 5 = El alcohol de partida fue 2-hidroxi-4-metilbenzoato de metilo
- 6 = El alcohol de partida fue 2-hidroxi-5-metilbenzoato de metilo
- 10 7 = Se usó salicilato de metilo como alcohol de partida

Preparaciones 58 a 64

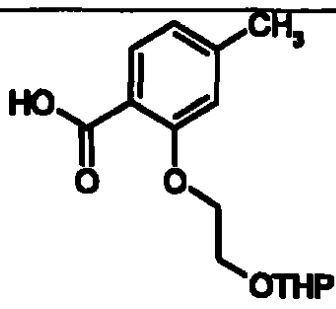
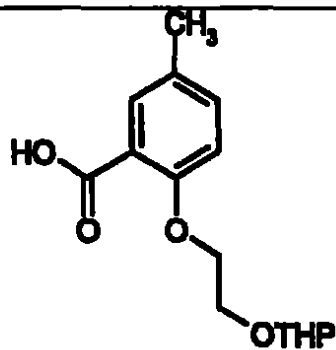
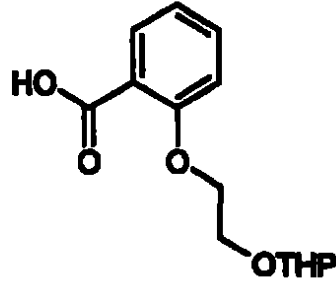
- Una mezcla del éster apropiado de las preparaciones 51 a 57 (1 equiv.) e hidróxido de litio (acuoso 1 M) (8-12 ml·mmol⁻¹) en tetrahidrofurano (5-11 ml·mmol⁻¹) se agitó a temperatura ambiente durante 72 horas. La mezcla de
- 15 reacción se concentró a presión reducida y el residuo se acidificó usando una solución acuosa al 10% de ácido cítrico. La solución acuosa se extrajo con acetato de etilo y los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron (MgSO₄) y se evaporaron a presión reducida, produciendo los

175
176

compuestos del título en forma de aceites transparentes.

Prep. Nº		Datos
58		^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 1,48-1,94 (m, 6H), 3,58 (m, 1H), 3,76-3,90 (m, 2H), 4,10 (m, 1H), 4,22 (m, 1H), 4,52 (m, 1H), 4,74 (m, 1H), 7,23 (t, 1H), 7,62 (m, 1H), 8,12 (m, 1H) EMBR: m/z EN^+ 323 $[\text{MNa}]^+$
59		^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 1,40-1,90 (m, 6H), 3,58 (m, 1H), 3,86 (m, 2H), 4,16 (m, 1H), 4,30-4,46 (m, 2H), 4,74 (m, 1H), 7,06 (s, 1H), 7,14 (m, 1H), 8,14 (d, 1H) EMBR: m/z EN^+ 323 $[\text{MNa}]^+$
60		^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 1,48-1,90 (m, 6H), 3,54 (m, 1H), 3,82 (m, 2H), 4,18 (m, 1H), 4,28-4,44 (m, 2H), 4,78 (m, 1H), 7,00 (d, 1H), 7,50 (m, 1H), 8,16 (d, 1H) EMBR: m/z EN^+ 323 $[\text{MNa}]^+$
61		^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 1,48-1,98 (m, 6H), 2,40 (s, 3H), 3,54 (m, 1H), 3,70-3,90 (m, 2H), 4,10 (m, 1H), 4,18 (m, 2H), 4,74 (m, 1H), 7,20 (m, 1H), 7,44 (d, 1H), 7,92-8,06 (m, 1H)

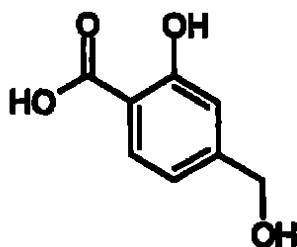
176
177

		EMBR: m/z EN ⁺ 303 [MNa] ⁺
62		¹ H RMN (CDCl ₃ , 400 MHz) δ: 1,44-1,94 (m, 6H), 2,40 (s, 3H), 3,54 (m, 1H), 3,78-3,90 (m, 2H), 4,08-4,20 (m, 1H), 4,32-4,46 (m, 2H), 4,74 (m, 1H), 6,88 (s, 1H), 6,96 (m, 1H), 8,06 (d, 1H) EMBR: m/z EN ⁺ 303 [MNa] ⁺
63		¹ H RMN (CDCl ₃ , 400 MHz) δ: 1,44-1,94 (m, 6H), 2,34 (s, 3H), 3,56 (m, 1H), 3,78-3,92 (m, 2H), 4,12 (m, 1H), 4,30-4,44 (m, 2H), 4,72 (m, 1H), 6,96 (d, 1H), 7,34 (m, 1H), 8,00 (s, 1H) EMBR: m/z EN ⁺ 303 [MNa] ⁺
64		¹ H RMN (CDCl ₃ , 400 MHz) δ: 1,50-1,92 (m, 6H), 3,56 (m, 1H), 3,84 (m, 2H), 4,08-4,20 (m, 1H), 4,34-4,48 (m, 2H), 4,74 (m, 1H), 7,06 (m, 1H), 7,16 (m, 1H), 7,56 (m, 1H), 8,20 (m, 1H) EMBR: m/z EN ⁺ 289 [MNa] ⁺

Preparación 65

Ácido 2-hidroxi-4-hidroximetilbenzoico

177
178

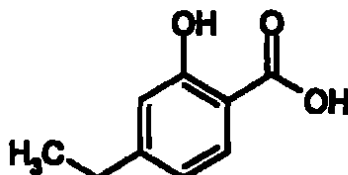


Una mezcla de 3-hidroxibencilalcohol (10 g, 80 mmol) y carbonato potásico (33,35 g, 240 mmol) se agitó en dióxido de carbono en un recipiente cerrado herméticamente a 10342-13789 kPa (1500-2000 psi) y a 150°C durante 18 horas. El residuo enfriado se disolvió en agua, se acidificó a pH 1 usando ácido clorhídrico concentrado y se extrajo con acetato de etilo. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron (MgSO₄) y se evaporaron a presión reducida. El producto se recristalizó en ciclohexano/acetato de isopropilo, produciendo el compuesto del título, 740 mg.

¹H RMN (CD₃OD, 400 MHz) δ: 4,60 (s, 2H), 6,84 (m, 1H), 6,90 (s, 1H), 7,80 (d, 1H).

Preparación 66

Ácido 4-etil-2-hidroxi-benzoico



Se calentaron 3-etilfenol (10 g, 82 mmol) y carbonato potásico (34 g, 246 mmol) en un recipiente cerrado herméticamente a 150°C en una atmósfera de dióxido de carbono durante 18 horas. La mezcla enfriada se disolvió en agua, la solución se acidificó con ácido clorhídrico concentrado y el precipitado resultante se filtró y se secó, produciendo el compuesto del título en forma de

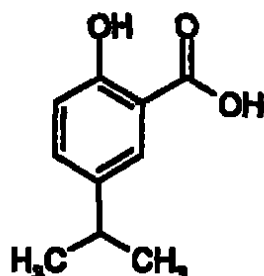
128
179

un sólido blanco, 11,45 g.

EMBR: m/z IQPA⁻ 165 [M-H]⁻

Preparación 67

Ácido 2-hidroxi-5-isopropil-benzoico



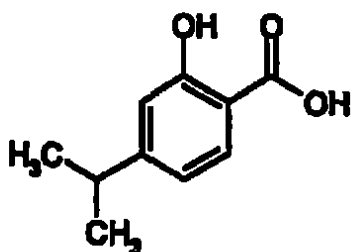
5

Se calentaron 4-isopropilfenol (1,0 g, 7,3 mmol) y carbonato potásico (2,03 g, 14,7 mmol) a 150°C en una atmósfera de dióxido de carbono. El residuo enfriado se suspendió en acetato de etilo y se acidificó cuidadosamente con ácido clorhídrico 2 N. Las fases se separaron, la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo y los extractos combinados se secaron (MgSO₄) y se evaporaron a presión reducida, dando un sólido de color castaño, 1,23 g.

¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz) δ: 1,20 (d, 6H), 2,90 (m, 1H), 6,80 (d, 1H), 6,90 (s, 1H), 7,80 (d, 1H), 10,40 (s, 1H).

Preparación 68

15 Ácido 2-hidroxi-4-isopropil-benzoico



El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color castaño a partir de 3-isopropilfenol, siguiendo el procedimiento descrito en la

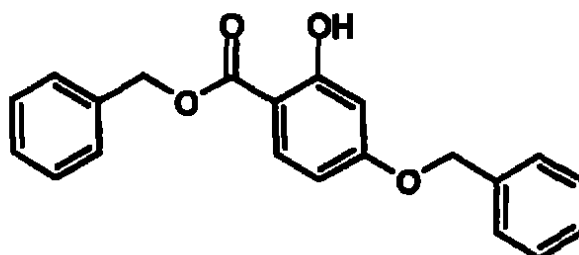
179
180

preparación 67.

^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 1,20 (d, 6H), 2,90 (m, 1H), 7,00 (d, 1H), 7,40 (d, 1H), 7,70 (s, 1H), 10,20 (s, 1H)

Preparación 69

5 4-Benciloxi-2-hidroxibenzoato de bencilo



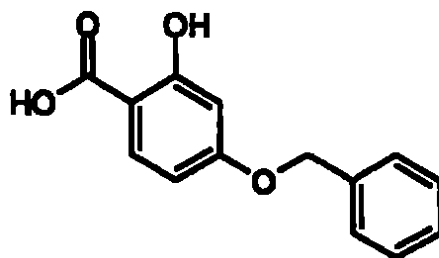
Una mezcla de bromuro de bencilo (111 g, 0,65 mol), carbonato potásico (90 g, 0,65 mol) y ácido 2,4-dihidroxibenzoico (50 g, 0,32 mol) en *N,N*-dimetilformamida (250 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas.

- 10 El sólido se retiró por filtración, lavando con *N,N*-dimetilformamida. Al filtrado se le añadió agua (125 ml) y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con una solución al 5% de hidróxido sódico, se secaron (MgSO_4) y se evaporaron a presión reducida. El producto bruto se recrystalizó en 60/80 de éter de petróleo, dando el compuesto
- 15 del título, 57,1 g. .

^1H RMN (CDCl_3 , 60 MHz) δ : 5,05 (s, 2H), 5,30 (s, 2H), 6,50 (m, 2H), 7,35 (m, 11H).

Preparación 70

Ácido 4-benciloxi-2-hidroxibenzoico

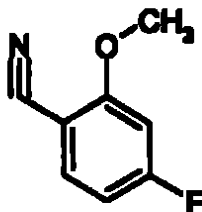


Una solución del compuesto de la preparación 69 (9,0 g, 27 mmol) en hidróxido potásico al 5% en etanol se agitó a temperatura de reflujo durante 6 horas. La mezcla se concentró a presión reducida y el sólido resultante se
5 disolvió en agua y se acidificó usando ácido clorhídrico. El sólido resultante se retiró por filtración y se recrystalizó en tolueno, produciendo el compuesto del título, 3,1 g.

p.f. 179-180,5°C

Preparación 71

10 4-Fluoro-2-metoxi-benzonitrilo



Se añadió *terc*-butoxido potásico (216 ml, 1 M en tetrahydrofurano, 216 mmol) a metanol enfriado con hielo (8,7 ml, 216 mmol) y la solución se agitó durante 40 minutos. La suspensión resultante se añadió gota a gota a una
15 solución de 2,4-difluorobenzonitrilo (30 g, 216 mmol) en tetrahydrofurano a -78°C. Después de que se completase la adición, la reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 18 horas. La reacción se diluyó con hexano (200 ml) y la mezcla se lavó con agua (200 ml) y salmuera (2 x 200 ml),

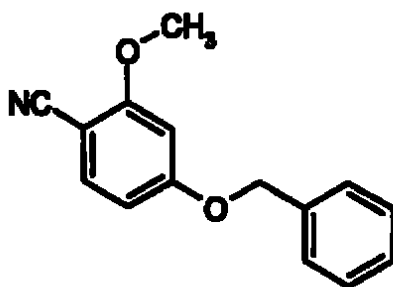
después se secó (MgSO_4) y se evaporó a presión reducida. El sólido residual se recrystalizó en acetato de etilo:hexano, dando el compuesto del título, 9,8 g.

^1H RMN (CDCl_3 , 300 MHz) δ : 3,90 (s, 3H), 6,70 (m, 2H), 7,55 (dd, 1H).

EMBR: m/z EN^+ 152 $[\text{MH}]^+$

5 Preparación 72

4-Benciloxi-2-metoxi-benzonitrilo

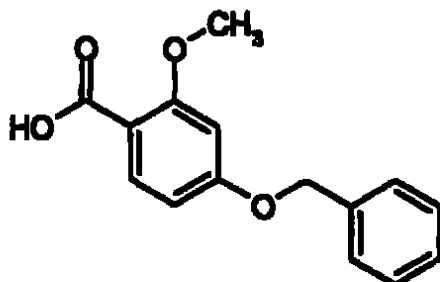


Se añadió *tert*-butoxido potásico (97 ml, 1 M en tetrahydrofurano, 97 mmol) a una solución enfriada con hielo de alcohol bencílico (10,1 ml, 97 mmol) en tetrahydrofurano (50 ml). Después, esta solución se añadió a una solución del compuesto de la preparación 71 (9,8 g, 65 mmol) en tetrahydrofurano (50 ml) y la reacción se agitó a 40°C durante 5 horas. La mezcla se diluyó con acetato de etilo y se lavó con agua y salmuera. La solución se secó (MgSO_4) y se evaporó a presión reducida. El residuo se recrystalizó en acetato de etilo:hexano, dando el compuesto del título 12,73 g.

^1H RMN (CDCl_3 , 300 MHz) δ : 3,88 (s, 3H), 5,10 (s, 2H), 6,60 (m, 2H), 7,35-7,50 (m, 6H).

Preparación 73

Ácido 4-benciloxi-2-metoxi-benzoico

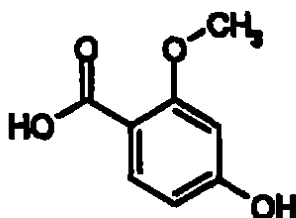


Una solución de hidróxido sódico (6,7 g, 170 mmol) en agua (50 ml) se añadió a una suspensión del compuesto de la preparación 72 (10 g, 42 mmol) en etanol (100 ml) y la reacción se calentó a reflujo durante 36 horas. Se añadió más hidróxido sódico (2,0 g, 5 mmol) y la reacción se calentó durante 24 horas más. La mezcla enfriada se vertió en hielo/agua (1 l) y se acidificó con ácido clorhídrico concentrado. El precipitado resultante se retiró por filtración y se secó, dando el compuesto del título.

^1H RMN (CDCl_3 , 300 MHz) δ : 3,98 (s, 3H), 5,10 (s, 2H), 6,80 (m, 2H), 7,40 (m, 5H), 7,52 (m, 1H).

Preparación 74

Ácido 4-hidroxi-2-metoxi-benzoico



Se añadió paladio al 30% sobre carbono (1,5 g) a una solución del compuesto de la preparación 73 (11,47 g, 44,4 mmol) en metanol (300 ml) y la mezcla se hidrogenó a 413,575 kPa (60 psi) y a temperatura ambiente durante 24 horas. La mezcla se filtró a través de sílice y el filtrado se evaporó a presión reducida. El residuo se recristalizó en acetato de etilo:hexano, dando el

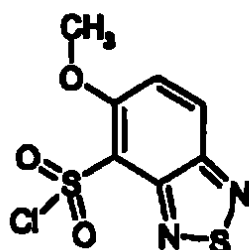
183
184

compuesto del título.

^1H RMN (CD_3OD , 300 MHz) δ : 3,80 (s, 3H), 6,35 (d, 1H), 6,45 (s, 1H), 7,55 (d, 1H).

Preparación 75

5 **Cloruro de 5-metoxi-benzo[1,2,5]tiadiazolo-4-sulfonilo**

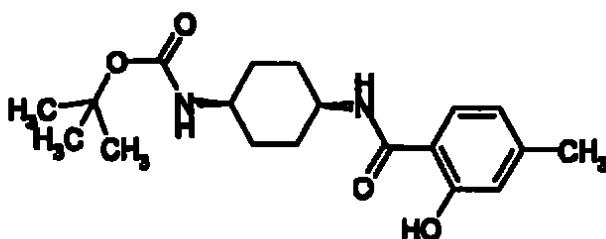


Se añadió 5-metoxi-2,1,3-benzotriazol (500 mg, 3,01 mmol) a ácido clorosulfónico enfriado con hielo (1,0 ml, 15 mmol) y la reacción se calentó a 100°C durante 1 hora. La mezcla enfriada se vertió en agua enfriada con hielo 10 (15 ml) y el precipitado resultante se retiró por filtración y se secó, produciendo el compuesto del título en forma de un sólido beige, 535 mg.

EMBR: m/z IQPA⁺ 265, 267 [MH]⁺

Preparación 76

15 **Éster *tert*-butilico del ácido *syn*-[4-(2-hidroxi-4-metil-benzoilamino)-ciclohexil]-carbámico**



Se añadió ácido 4-metilsalicílico (3,5 g, 23 mmol) a una mezcla de la amina de la preparación 5 (5,35 g, 25 mmol), 1-hidroxibenzotriazol hidrato (3,88

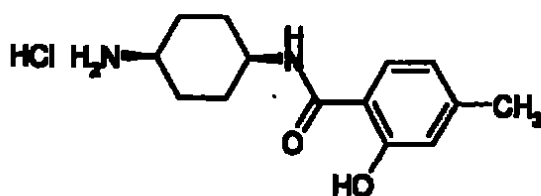
Def
185

g, 28,8 mmol), clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil-3-etilcarbodiimida) (6,23 g, 32,5 mmol) y N-diisopropiletilamina (4,84 g, 37,5 mmol) en diclorometano (65 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 72 horas y se diluyó con diclorometano (100 ml). Se añadió agua (150 ml) y la fase acuosa se
5 acidificó a pH 3 añadiendo ácido clorhídrico 2 M. Las fases se separaron y la fase orgánica se lavó con agua (2 x 100 ml) y se secó (MgSO₄). La solución orgánica se concentró *al vacio* y el residuo se trituró con acetato de etilo caliente para dar el compuesto del título, 5,2 g.

EMBR: m/z EN⁺ 371 [MNa]⁺

10 Preparación 77

Clorhidrato de *syn*-N-(4-amino-ciclohexil)-2-hidroxi-4-metil-benzamida

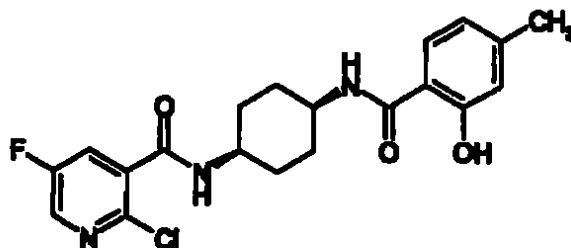


El compuesto de la preparación 76 (5,1 g, 14,6 mmol) se suspendió en diclorometano (400 ml) y se enfrió a 0°C. La mezcla se purgó en una atmósfera
15 de nitrógeno y se burbujeó gas cloruro de hidrógeno en la mezcla durante 10 minutos, dando una solución saturada. La mezcla de reacción se agitó a 4°C durante 3 horas y después se concentró al vacio. El residuo se co-evaporó con diclorometano (2 x) y se trituró con éter dietílico. El material obtenido se aisló por filtración y se lavó con éter dietílico, dando el compuesto del título en forma
20 de un sólido blanco (4,21 g).

EMBR: m/z EN⁺ 249 [MH]⁺

Preparación 78

syn-2-Cloro-5-fluoro-*N*-[4-(2-hidroxi-4-metil-benzoilamino)-ciclohexil]-nicotinamida

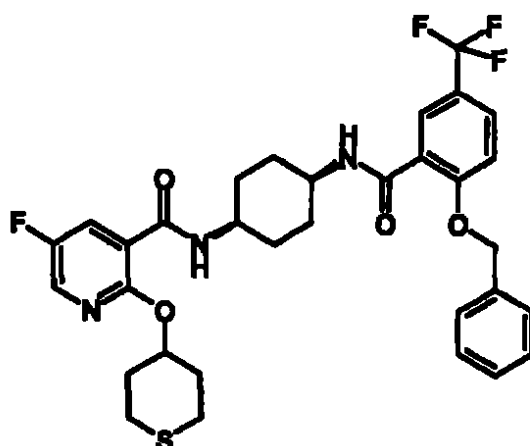


Se añadió clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (1,68 g, 5,85 mmol) al compuesto de la preparación 77 (2 g, 7,02 mmol), el ácido de la preparación 1 (1,03 g, 5,85 mmol), 1-hidroxibenzotriazol hidrato (0,95 g, 7,02 mmol) y *N*-diisopropiletilamina (4,8 ml, 26,3 mmol) en diclorometano (50 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente en una atmósfera de nitrógeno durante 16 horas. Se añadió más clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (0,56 g, 2,9 mmol) y la mezcla se agitó durante 2 horas más. La mezcla de reacción se repartió entre ácido clorhídrico 1 N y diclorometano. Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con diclorometano (2 x). Las soluciones orgánicas combinadas se secaron (MgSO₄) y se concentraron al vacío. El material obtenido se recristalizó en acetato de isopropilo, dando el compuesto del título en forma de un sólido blanco (1,3 g).

EMBR: m/z EN⁺ 406 [MH⁺]

Preparación 79

Syn-*N*-[4-(2-Benciloxi-5-trifluorometil-benzoilamino)-ciclohexil]-5-fluoro-2-(tetrahidro-tiopiran-4-iloxi)-nicotinamida



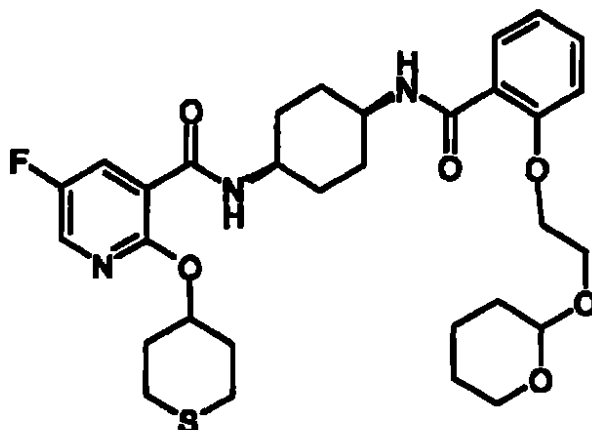
Se añadió clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (374 mg, 1,95 mmol) a una mezcla de la amina de la preparación 15b (530 mg, 1,5 mmol), ácido 2-benciloxi-5-trifluorometilbenzoico (documento US 3953595, pág 9), (400 mg, 1,35 mmol), 1-hidroxibenzotriazol hidrato (264 mg, 1,96 mmol) y *N*-etildiisopropilamina (0,78 ml, 4,5 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (30 ml) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. La mezcla se diluyó con acetato de etilo (20 ml), se lavó con ácido cítrico 1 N (20 ml) y con una solución saturada de bicarbonato sódico (20 m), se secó (MgSO₄) y se evaporó a presión reducida. El sólido resultante se trituró con éter, dando el compuesto del título en forma de un sólido blanco, 728 mg.

¹H RMN (CD₃OD, 400 MHz) δ: 1,48 (m, 2H), 1,60 (m, 2H), 1,75 (m, 4H), 1,89 (m, 2H), 2,30 (m, 2H), 2,69 (m, 4H), 3,97 (m, 2H), 5,30 (m, 3H), 7,18 (m, 1H), 7,31 (m, 2H), 7,45 (d, 1H), 7,53 (d, 2H), 7,81 (d, 1H), 8,09 (m, 1H), 8,20 (m, 2H).

EMBR: m/z EN⁺ 654 [MNa]⁺

Preparación 80

Syn-5-Fluoro-*N*-(4-(2-[2-(tetrahidro-piran-2-iloxi)-etoxi]-benzoilamino)-ciclohexil)-2-(tetrahidrotiopiran-4-iloxi)-nicotinamida



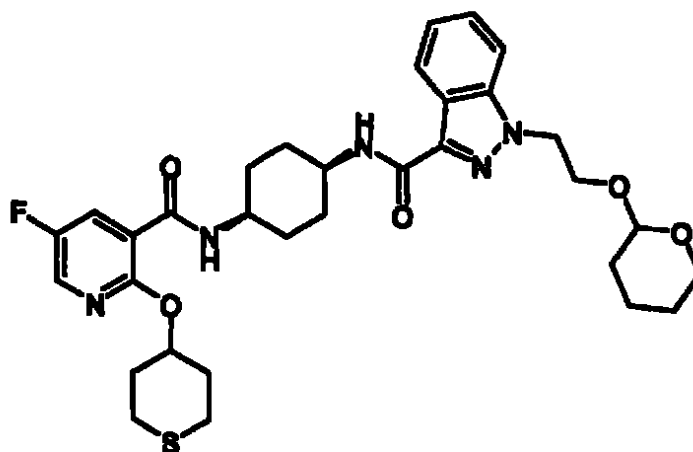
Una mezcla de la amina de la preparación 15a (200 mg, 0,51 mmol), el ácido de la preparación 84 (150 mg, 0,58 mmol), clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (150 mg, 0,78 mol), 1-hidroxibenzotriazol hidrato (80 mg, 0,59 mmol) y *N*-etil-diisopropilamina (225 μ l, 1,29 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (2 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. La mezcla se repartió entre acetato de etilo y una solución al 10% de ácido cítrico y las fases se separaron. La fase orgánica se lavó con más ácido cítrico al 10%, solución acuosa saturada de bicarbonato sódico y salmuera, después se secó (MgSO_4) y se evaporó a presión reducida, dando el compuesto del título en forma de una goma, 260 mg.

^1H RMN (CD_3OD , 400 MHz) δ : 1,27-2,02 (m, 15H), 2,40 (m, 2H), 2,65-2,79 (m, 4H), 3,38 (m, 1H), 3,72 (m, 2H), 3,88 (m, 1H), 4,02-4,16 (m, 4H), 4,37 (t, 3H), 4,58 (m, 1H), 5,31 (m, 1H), 7,07 (t, 1H), 7,16 (d, 1H), 7,47 (t, 1H), 7,95 (d, 1H), 8,06 (m, 1H), 8,17 (m, 1H), 8,43 (m, 1H).

EMBR: m/z IQPA $^+$ 518 [MH-THP] $^+$

Preparación 81

(4-([5-Fluoro-2-(tetrahidro-tiopiran-4-iloxi)-piridina-3-carbonil]-amino)-ciclohexil)-amida del ácido *syn*-1-[2-(tetrahidro-piran-2-iloxi)-etil]-1*H*-indazol-3-carboxílico



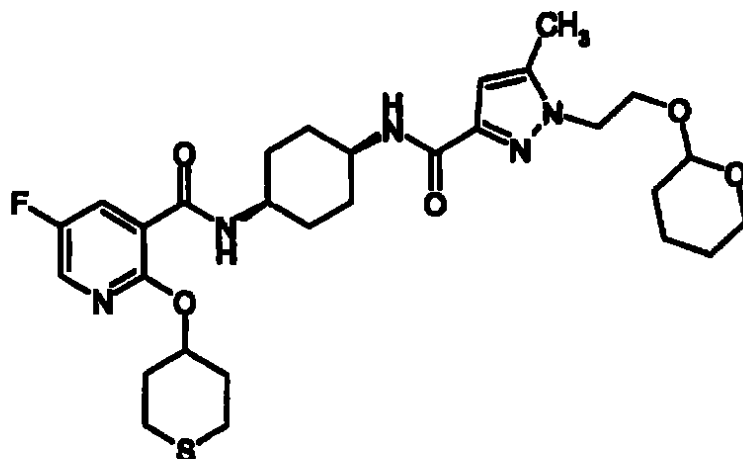
El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido blanco, a partir de la amina de la preparación 15a y el ácido de la preparación 32, siguiendo un procedimiento similar al descrito en la preparación 80, con la excepción de que se usó 1-metil-2-pirrolidinona como disolvente de reacción.

^1H RMN (CD_3OD , 400 MHz) δ : 1,20-1,53 (m, 6H), 1,78 (m, 8H), 1,94 (m, 2H), 2,27 (m, 2H), 2,65 (m, 2H), 2,80 (m, 2H), 3,22 (m, 1H), 3,30 (m, 1H), 3,80 (m, 1H), 3,97 (m, 3H), 4,47 (m, 1H), 4,65 (m, 2H), 5,20 (m, 1H), 7,23 (m, 1H), 7,43 (m, 1H), 7,65 (d, 1H), 7,78 (d, 1H), 7,97 (m, 1H), 8,10 (m, 2H), 8,29 (s, 1H).

EMBR: m/z EN^+ 648 [MH^+]

Preparación 82

Syn-5-Fluoro-N-[4-[(5-metil-1-[2-(tetrahidro-piran-2-iloxi)-etil]-1H-pirazolo-3-carbonil]-amino)-ciclohexil]-2-(tetrahidro-tiopiran-4-iloxi)-nicotinamida



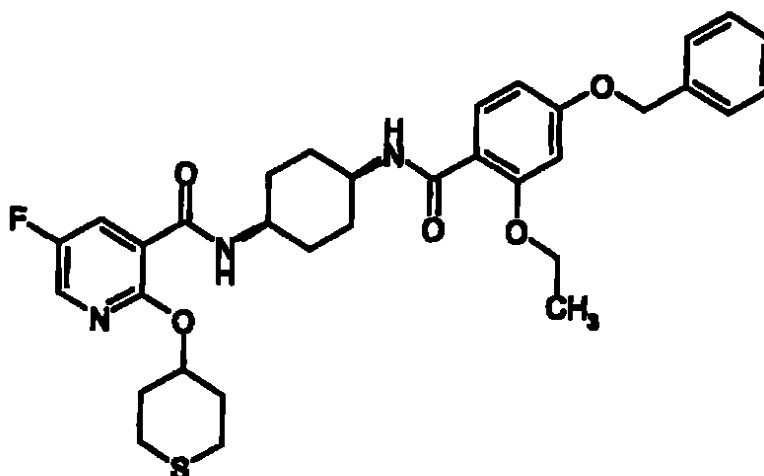
Una mezcla de la amina de la preparación 15a (190 mg, 0,48 mmol), el ácido de la preparación 39 (125 mg, 0,49 mmol), clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (140 mg, 0,73 mol), 1-hidroxibenzotriazol
5 hidrato (70 mg, 0,52 mmol) y *N*-etildiisopropilamina (260 μ l, 1,44 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (3 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. La mezcla se repartió entre acetato de etilo (50 ml) y una solución al 10% de ácido cítrico (50 ml) y las fases se separaron. La fase orgánica se lavó con más ácido cítrico al 10%, solución acuosa saturada de bicarbonato sódico y salmuera,
10 después se secó (MgSO_4) y se evaporó a presión reducida, dando el compuesto del título en forma de una goma, 260 mg.

^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 1,42-2,04 (m, 15H), 2,32-2,48 (m, 6H), 2,81 (m, 4H), 3,41 (m, 1H), 3,55 (m, 1H), 3,77 (m, 1H), 4,00-4,29 (m, 5H), 4,50 (m, 1H), 5,31 (m, 1H), 6,57 (s, 1H), 7,07 (m, 1H), 8,01-8,13 (m, 2H), 8,26 (m,
15 1H)

EMBR: m/z IQPA $^+$ 590 $[\text{MH}]^+$

Preparación 83

Syn-N-[4-(4-Benziloxi-2-etoxi-benzoylamino)-ciclohexil]-5-fluoro-2-(tetrahidrotiopiran-4-iloxi)-nicotinamida



Se añadieron carbonato potásico (86 mg, 0,62 mmol) y yoduro potásico (5 mg, 0,03 mmol) a una solución del fenol del ejemplo 79 (180 mg, 0,31 mmol) en acetonitrilo (5 ml) y *N,N*-dimetilformamida (1 ml). Se añadió bromuro de etilo (30 μ l, 0,4 mmol) y la mezcla se agitó a 35°C durante 18 horas. La mezcla se evaporó a presión reducida, el residuo se repartió entre acetato de etilo y ácido clorhídrico 1 N y las fases se separaron. La fase orgánica se lavó con agua y con una solución carbonato sódico y salmuera, después se secó (MgSO₄) y se evaporó a presión reducida. El producto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice usando un gradiente de elución de acetato de etilo:pentano (de 20:80 a 70:30), produciendo el Compuesto del título en forma de un aceite, 174 mg.

¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz) δ : 1,52 (t, 3H), 1,60-2,08 (m, 10H), 2,42 (m, 2H), 2,74 (m, 4H), 4,08-4,22 (m, 4H), 5,10 (s, 2H), 5,28 (m, 1H), 6,56 (d, 1H), 6,68 (m, 1H), 7,32-7,46 (m, 5H), 8,04 (m, 3H), 8,20 (d, 1H), 8,26 (m, 1H)

EMBR: m/z EN⁺ 608 [MH]⁺

Preparación 84

Syn-N-[4-(4-benzyloxy-2-ciclopropilmetoxi-benzoilamino)-ciclohexil]-5-fluoro-2-

O=C1C(=O)N(C1c2cc(F)ccn2)C3CCCCC3NC(=O)c4ccc(OC5CCCC5)c(OC6CCCCC6)c4

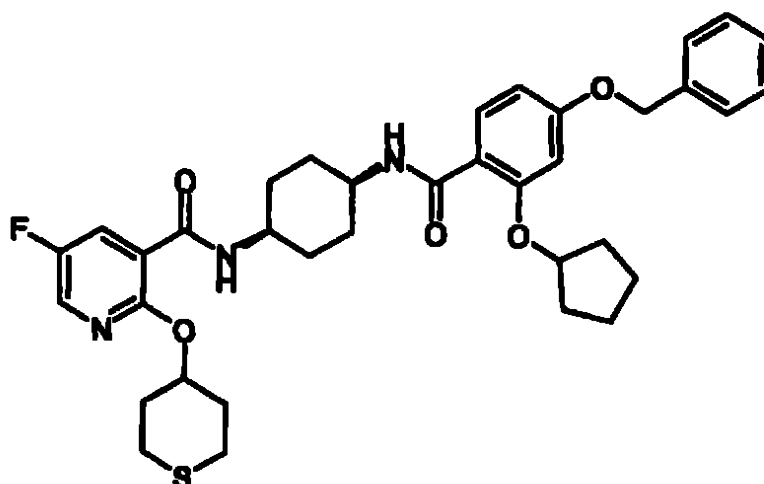
5

8,02 (m, 2H), 8,16-8,28 (m, 3H)

10

Preparación 85

Syn-N-[4-(4-Benciloxi-2-ciclopentoxi-benzoilamino)-ciclohexil]-5-fluoro-2-(tetrahidrotiopiran-4-iloxi)-nicotinamida



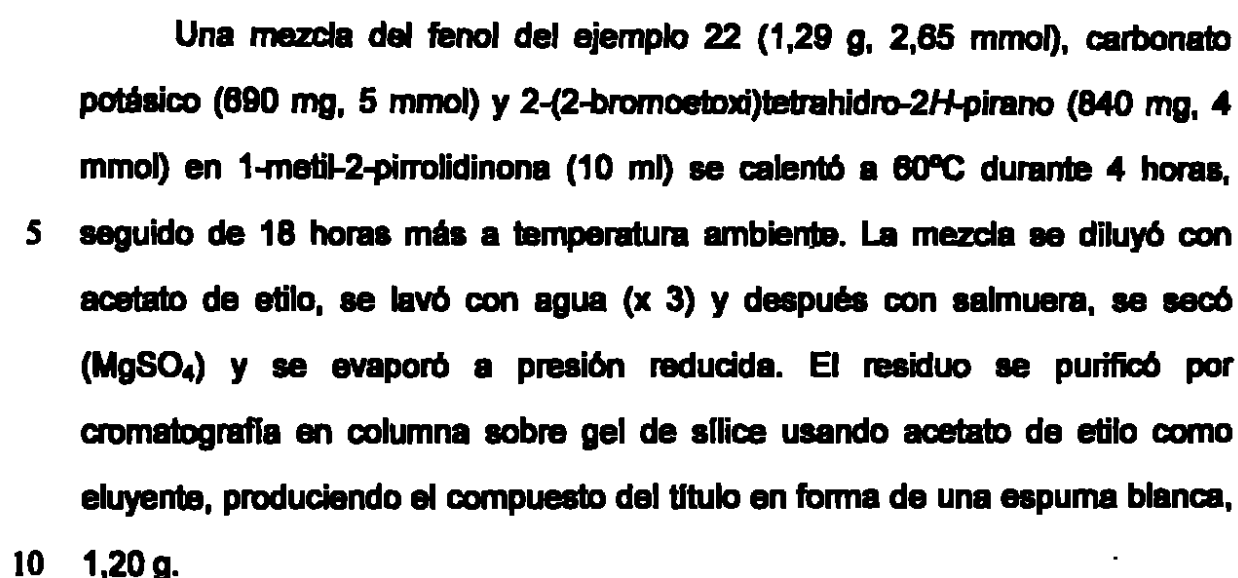
El compuesto del título se obtuvo con un rendimiento del 87% a partir del fenol del ejemplo 79 y bromuro de ciclopentilo, siguiendo el procedimiento de la preparación 83, con la excepción de que la reacción se realizó a 90°C.

- 5 ^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 1,38-2,06 (m, 18H), 2,24 (m, 2H), 2,68-2,72 (m, 4H), 4,12 (m, 2H), 4,90 (m, 1H), 5,10 (s, 1H), 5,24 (m, 1H), 6,46 (d, 1H), 6,66 (m, 1H), 7,30-7,48 (m, 5H), 7,94 (d, 1H), 8,04 (m, 2H), 8,16 (d, 1H), 8,28 (m, 1H).

EMBR: m/z EN^+ 670 $[\text{MNa}]^+$

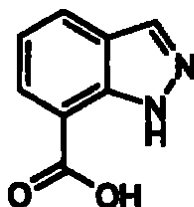
10 Preparación 86

Syn-5-Fluoro-N-(4-(5-metil-2-(2-(tetrahidro-piran-2-iloxi)-etoxi)-benzoilamino)-ciclohexil)-2-(tetrahidrotiopiran-4-iloxi)-nicotinamida



15 EMBR: m/z IQPA⁻ 614 [M-H]

Ácido 1*H*-indazolo-7-carboxílico



Una solución de nitrito sódico (1,9 g, 27,6 mmol) en agua (5 ml) se añadió gota a gota a una solución enfriada con hielo de 2-amino-3-metilbenzoato de metilo (documento US 4.657.893 preparación II) (4,14 g, 25 mmol) en ácido acético (50 ml). Después, esta solución se añadió gota a gota a una solución de *tert*-butilmercaptano (2,26 g, 25 mmol) en etanol (70 ml) y se agitó a temperatura ambiente. El pH de la mezcla se ajustó a 5,5 usando una solución saturada de carbonato sódico y la mezcla se vertió en salmuera. Esta mezcla se extrajo con acetato de etilo, los extractos orgánicos combinados se secaron (Na_2SO_4), se concentraron a presión reducida y el residuo se destiló azeotrópicamente con diclorometano y heptano. El residuo se disolvió en dimetilsulfóxido (40 ml) y se añadió gota a gota a una suspensión de *tert*-butoxido potásico (14,05 g, 126 mmol) en dimetilsulfóxido (150 ml) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La reacción se vertió cuidadosamente en ácido clorhídrico 1 N y se extrajo con acetato de etilo. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con ácido clorhídrico 1 N, se secaron (Na_2SO_4) y se evaporaron a presión reducida. El producto se suspendió en isopropanol, se añadió suficiente diclorometano para completar la disolución y la solución se dejó evaporar. El sólido resultante se retiró por filtración y se lavó con isopropanol, produciendo el compuesto del título en forma de un sólido blanquecino.

Microanálisis encontrado: C, 59,26; H, 3,73; N, 17,28. $\text{C}_9\text{H}_8\text{N}_2\text{O}_2$ requiere

195
196

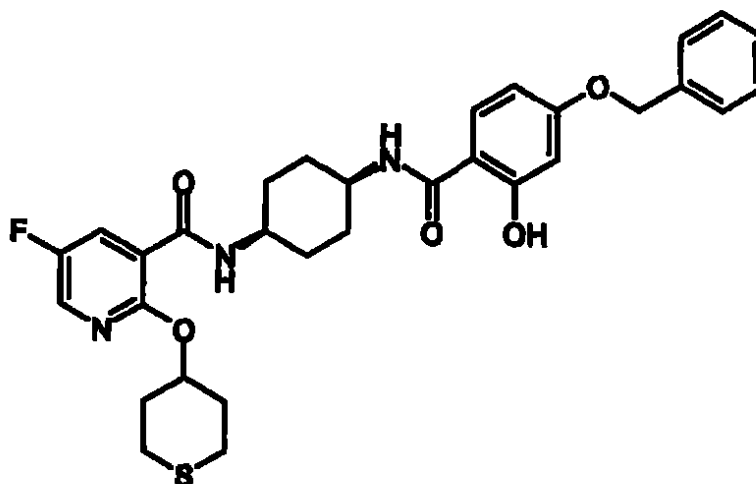
C, 59,31; H, 3,51; N, 17,42%.

p.f. 230-233°C.

Preparación 88

Syn-N-[4-(4-Benciloxi-2-hidroxi-benzoilamino)-ciclohexil]-5-fluoro-2-

5 **(tetrahidrotioplan-4-iloxi)-nicotinamida**

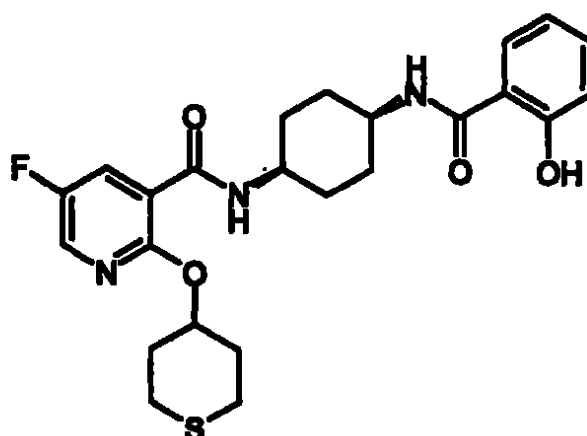


El compuesto del título se obtuvo en forma de un aceite con un rendimiento del 32% a partir de la amina de la preparación 15a y el ácido de la preparación 70, siguiendo un procedimiento similar al descrito en los ejemplos 6 a 14, con la excepción de que se usó *N,N*-dimetilformamida como disolvente de reacción.

¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz) δ: 1,60-2,10 (m, 10H), 2,40 (m, 2H), 2,70-2,90 (m, 4H), 4,14 (m, 1H), 4,28 (m, 1H), 5,08 (s, 2H), 5,48 (m, 1H), 6,16 (m, 1H), 6,48 (m, 1H), 6,56 (d, 1H), 7,30-7,48 (m, 6H), 8,04-8,14 (m, 2H), 8,28 (m, 1H).

EMBR: m/z EN⁺ 602 [MNa]⁺

Microanálisis encontrado: C, 64,09; H, 5,98; N, 7,08, C₃₁H₃₄FN₃O₅S; requiere C, 64,23; H, 5,91; N, 7,25%.

Preparación 89**Syn-5-fluoro-N-[4-(2-hidroxi-benzoilamino)-ciclohexil]-2-(tetrahidrotioplan-4-iloxi)-nicotinamida**

- 5 Se añadió una solución de ácido 2-hidroxibenzoico (32 mg, 0,21 mmol) en N,N-dimetilformamida (0,5 ml) a la mezcla de clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (44 mg, 0,23 mmol), la amina de la preparación 15a (82 mg, 0,21 mmol), 1-hidroxibenzotriazol hidrato (31 mg, 0,23 mmol) y N-metilmorfolina (48µl, 0,44 mmol) en N,N-dimetilformamida (4 ml) y la
- 10 reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. La mezcla se evaporó a presión reducida y el residuo se suspendió en tetrahidrofurano (1 ml) y una solución de hidróxido de sodio 1 N (1 ml), y se agitó a temperatura ambiente durante 72 horas. La mezcla se concentró a presión reducida, la solución acuosa se acidificó por la adicción de ácido clorhídrico 2 N (1 ml), y se
- 15 extrajo con diclorometano (5 ml, 2 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua (2 ml), se secaron (MgSO₄) y se evaporaron a presión reducida. El residuo se cristalizó a partir de metanol proporcionando el compuesto del título con un rendimiento del 86%.

¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz) δ: 1,72 (m, 2H), 1,81 (m, 2H). 1,97 (m, 6H), 2,39 (m,

197
198

2H), 2,80 (m, 4H), 4,15 (m, 1H), 4,26 (m, 1H), 5,47 (m, 1H), 6,37 (m, 1H), 6,87 (t, 1H), 6,99 (d, 1H), 7,42 (m, 2H), 8,06 (d, 1H), 8,11 (m, 1H), 8,28 (m, 1H), 12,22 (s a, 1H)

EMBR: m/z EN⁺ 496 [MNa]⁺

- 5 Microanálisis encontrado: C, 60,60; H, 5,96; N, 8,71, C₂₄H₂₈FN₃O₄S; requiere C, 60,87; H, 5,96, N, 8,87%

ACTIVIDAD IN VITRO DE LOS DERIVADOS DE NICOTINAMIDA (I)

- La actividad inhibidora de PDE4 de los derivados de nicotinamida de fórmula (I) se determina mediante la capacidad de los compuestos para inhibir la hidrólisis de AMPc a AMP por PDE4 (Thompson JW, Teraski WL, Epstein PM, Strada SJ., "Assay of nucleotidephosphodiesterase and resolution of multiple molecular forms of the isoenzyme", *Avances in cyclic nucleotides research*, editado por Brooker G, Greengard P, Robinson GA. Raven Press, Nueva York 1979, 10, págs 69-92). Se incubaba AMPc marcada con tritio con PDE4. Después de la incubación, la AMP radiomarcada producida es capaz de unirse a perlas SPA de silicato de itrio. Estas perlas SPA producen posteriormente luz que puede cuantificarse contando la escintilación. La adición de un inhibidor de PDE4 previene la formación de AMP a partir de AMPc y el conteo disminuye. La CI_{50} de un inhibidor de PDE4 puede definirse como la concentración de un compuesto que conduce a una reducción del 50% del conteo comparado con los pocillos control sólo con PDE4 (sin inhibidor).

- Las propiedades anti-inflamatorias de los derivados de nicotinamida de fórmula (I) se demuestran mediante su capacidad para inhibir la liberación de TNF α a partir de las células mononucleares sanguíneas periféricas humanas (véase también Yoshimura T, Kurita C, Nagao T, Usami E, Nakao T, Watanabe

100
199

S, Kobayashi J, Yamazaki F, Tanaka H, Nagai H., "Effects of cAMP-phosphodiesterase isozyme inhibitor on cytokine production by lipopolysaccharide-stimulated human peripheral blood mononuclear cells", *Gen. Pharmacol.*, 1997, 29 (4), pág 63). La sangre venosa se recoge de voluntarios sanos y las células mononucleares se purifican por centrifugación a través de amortiguadores Histopaque (Ficoll). La producción de $\text{TNF}\alpha$ a partir de estas células se estimula mediante la adición de lipopolisacárido. Después de 18 horas de incubación en presencia de LPS, el sobrenadante celular se retira y la concentración de $\text{TNF}\alpha$ en el sobrenadante se determina mediante ELISA. La adición de inhibidores de PDE4 reduce la cantidad de $\text{TNF}\alpha$ producido. Se determina una Cl_{50} que es igual a la concentración de compuesto que da un 50% de inhibición de la producción de $\text{TNF}\alpha$ comparado con los pocillos de control estimulados con LPS.

Todos los ejemplos se ensayaron en el ensayo descrito anteriormente y se descubrió que tenían una Cl_{50} (control de $\text{TNF}\alpha$) de menos de 300 nM. Y para la mayoría de los compuestos ensayados, se descubrió que tenían una Cl_{50} (control de $\text{TNF}\alpha$) de incluso menos de 100 nM.

Los datos se presentan a continuación para los Ejemplos en los que el $\text{TNF}\alpha$ y la inhibición de PDE4 se presentan como valores de Cl_{50} en nM.

Ejemplo N°	Cl_{50} (control de $\text{TNF}\alpha$) en nM	Cl_{50} (inhibición de PDE4) en nM
1	0,7	
2	1,5	
3	0,02	
4	0,04	1,5

199
200

5	0,02	1
6	13	
7	0,09	
8	0,04	
9	0,1	2,8
10	0,04	5
11	0,1	
12	1,5	
13	4	
14	0,1	
15	0,1	
16	0,8	
17	10	
18	10	
19	2	
20	0,1	
21	1	
22	0,2	
23	0,2	
24	0,1	
25	0,03	
26	1	
27	5	
28	0,2	

200
201

136

29	0,4	
----	-----	--

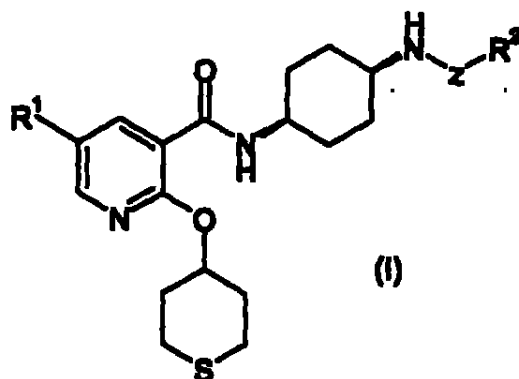
202

Habiendo descrito la invención como antecede, se declara como propiedad lo contenido en las siguientes

REVINDICACIONES

5

1. Un compuesto de fórmula (1):



en la que:

R^1 se selecciona entre H, halo y alquilo (C_1-C_4);

10

Z es un grupo de enlace seleccionado entre CO y SO_2 ;

R^2 se selecciona entre fenilo, bencilo, nafilo, heteroarilo y cicloalquilo

(C_3-C_8), cada uno de los cuales está sustituido con 1 sustituyente seleccionado entre alcoxi (C_1-C_8), (cicloalquil (C_3-C_8))-alcoxi (C_1-C_8), hidroxi-alcoxi (C_2-C_8), (cicloalquil (C_3-C_8))oxi y fenilo sustituido con alcoxi (C_1-C_8) (estando dicho fenilo

15

opcionalmente sustituido adicionalmente con OH y/o halo),

y cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido adicionalmente con 1 o 2 sustituyentes seleccionados cada uno independientemente entre halo, CN, $CONR^3R^4$, alquilo (C_1-C_8), halo-alquilo (C_1-C_8), OH, hidroxi-alquilo (C_1-C_8), (cicloalquil (C_3-C_8))-alquilo (C_1-C_8), cicloalquilo (C_3-C_8) y NR^3R^4 ; y

204
203

cada uno de R^3 y R^4 se selecciona independientemente entre H, alquilo (C_1-C_4) y SO_2 -alquilo (C_1-C_4);

y sales y solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos.

5 2. Un compuesto, sal o solvato de acuerdo con la reivindicación 1 donde R^1 es H, halo, CH_3 o C_2H_5 .

3. Un compuesto, sal o solvato de acuerdo con las reivindicaciones 1 o 2 donde R^2 es fenilo, imidazol, pirazina, indazol, purina, quinolina, quinazolina,
10 benzofurano, dihidrobenzofurano, benzotiadiazol, benzoxadiazol, pirazol, imidazopiridina, bencimidazol, pirazolopiridina, pirazolopirimidina, bencilo o ciclopropilo,

cada uno de los cuales está sustituido con 1 sustituyente seleccionado entre alcoxi (C_1-C_8), (cicloalquil (C_3-C_8))-alcoxi (C_1-C_8), hidroxi-alcoxi (C_2-C_8),
15 (cicloalquil (C_3-C_8))oxi y fenilo sustituido con alcoxi (C_1-C_8) (estando dicho fenilo opcionalmente sustituido adicionalmente con OH y/o halo),
y cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido adicionalmente con 1 o 2 sustituyentes seleccionados cada uno independientemente entre halo, CN, $CONR^3R^4$, alquilo (C_1-C_8), halo-alquilo (C_1-C_8), OH, hidroxi-alquilo (C_1-C_8),
20 (cicloalquil (C_3-C_8))-alquilo (C_1-C_8), cicloalquilo (C_3-C_8) y NR^3R^4 .

4. Un compuesto, sal o solvato de acuerdo con las reivindicaciones 1, 2 3 donde R^1 es H, F, Cl o CH_3 .

25 5. Un compuesto, sal o solvato de acuerdo con una cualquiera de las

203
204

reivindicaciones 1, 2, 3 o 4 donde R^2 es fenilo, imidazol, indazol, quinolina, quinazolina, dihidrobenzofurano, benzotiadiazol, benzoxadiazol, pirazol, imidazopiridina, bencimidazol, pirazolopiridina, bencilo o ciclopropilo, cada uno de los cuales está sustituido con 1 sustituyente seleccionado entre

5 OCH_3 , OC_2H_4OH , $O(CH_2)_3OH$, OC_2H_5 , ciclopropilmetoxi o ciclopentiloxi, y cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido adicionalmente con 1 o 2 sustituyentes seleccionados entre CH_3 , $N(CH_3)SO_2CH_3$, $NHSO_2CH_2CH_3$, $NHSO_2CH(CH_3)_2$, OH , CH_2OH , Cl , F , C_2H_5 , $CH(CH_3)_2$, C_2H_4OH , CF_3 .

10 6. Un compuesto, sal o solvato de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5 donde R^1 es F .

7. Un compuesto, sal o solvato de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6 donde Z es CO .

15

8. Un compuesto, sal o solvato de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7 donde R^2 es como se ha definido en los Ejemplos.

9. Un compuesto, sal o solvato de acuerdo con una cualquiera de las

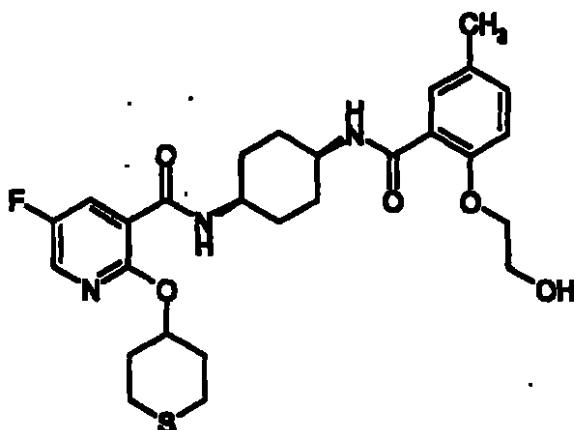
20 reivindicaciones 1 a 8 donde R^2 es como se ha definido en el Ejemplo 5.

10. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 seleccionado entre uno cualquiera de los Ejemplos, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo.

25

204
205

11. *Syn*-5-Fluoro-*N*-(5-[2-(2-hidroxi-etoxi)-4-metil-benzoilamino]-ciclohexil)-2-(tetrahidro-tiopiran-4-iloxi)-nicotinamida de fórmula:



o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo.

5

12. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, y un vehículo, diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptable.

10

13. Un compuesto, sal o solvato de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11 o una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 12, para usar en medicina.

- 15 14. Un compuesto, sal o solvato de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11 o una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 12, para usar en el tratamiento de una enfermedad, trastorno o afección en la que es beneficiosa la inhibición de PDE4.

15. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 14, donde la enfermedad, trastorno o afección se selecciona entre

- 5 • asma de cualquier tipo, etiología o patogénesis, en particular asma que es un miembro seleccionado entre el grupo compuesto por asma atópico, asma no atópico, asma alérgico, asma atópico bronquial
10 mediado por IgE, asma bronquial, asma esencial, asma verdadero, asma intrínseco provocado por trastornos patofisiológicos, asma extrínseco provocado por factores medioambientales, asma esencial de motivo desconocido o inaparente, asma no atópico, asma bronquítico,
15 asma enfisematoso, asma inducido por el ejercicio, asma inducido por alergia, asma inducido por aire frío, asma ocupacional, asma infeccioso provocado por una infección bacteriana, fúngica, protozoaria o vírica, asma no alérgico, asma incipiente y síndrome de respiración sibilante infantil,
- 20 • broncoconstricción crónica o aguda, bronquitis crónica, obstrucción de las vías respiratorias pequeñas y enfisema,
 • enfermedades obstructivas o inflamatorias de las vías respiratorias de cualquier tipo, etiología o patogénesis, en particular una enfermedad obstructiva o inflamatoria de las vías respiratorias que es un miembro
25 seleccionado entre el grupo compuesto por neumonía eosinófila crónica, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (COPD), COPD que incluye bronquitis crónica, enfisema pulmonar o disnea asociada con ello, COPD que se caracteriza por obstrucción irreversible y progresiva de las vías aéreas, síndrome de insuficiencia respiratoria en adultos (ARDS) y exacerbación de la hiper-reactividad de las vías respiratorias

206
207

consecuente con otra terapia de fármacos

- **neumoconiosis de cualquier tipo, etiología o patogénesis, en particular**
neumoconiosis que es un miembro seleccionado entre el grupo
compuesto por aluminosis o enfermedad de los trabajadores de la
bauxita, antracosis o asma de los mineros, asbestosis o asma del
reparador de dispositivos de vapor, calicosis o enfermedad por
inhalación de pequeñas partículas de piedra, ptilosis provocada por la
inhalación de polvo de pluma de avestruz, siderosis provocada por la
inhalación de partículas de hierro, silicosis o enfermedad de los mineros,
bisinosis o asma de polvo de algodón y neumooniosis de talco;
- **bronquitis de cualquier tipo, etiología o patogénesis, en particular**
bronquitis que es un miembro seleccionado entre el grupo compuesto
por bronquitis aguda, bronquitis laringotraqueal aguda, bronquitis
araquídica, bronquitis catarral, bronquitis crupal, bronquitis seca,
bronquitis asmática infecciosa, bronquitis productiva, estafilococos o
bronquitis estafilococal y bronquitis vesicular,
- **bronquiectasia de cualquier tipo, etiología o patogénesis, en particular**
bronquiectasia que es un miembro seleccionado entre el grupo
compuesto por bronquiectasia cilíndrica, bronquiectasia ~~sacular~~ sacular,
bronquiectasia fusiforme, bronquiectasia capilar, bronquiectasia quística,
bronquiectasia seca y bronquiectasia folicular,
- **rinitis alérgica estacional o rinitis alérgica perenne o sinusitis de**
cualquier tipo, etiología o patogénesis, en particular sinusitis que es un
miembro seleccionado entre el grupo compuesto por sinusitis purulenta
o no purulenta, sinusitis aguda o crónica y sinusitis etmoide, frontal,

207
700

maxilar o esenoide,

- artritis reumatoide de cualquier tipo, etiología o patogénesis, en particular artritis reumatoide que es un miembro seleccionado entre el grupo compuesto por artritis aguda, artritis gotosa aguda, artritis inflamatoria crónica, artritis degenerativa, artritis infecciosa, artritis de Lyme, artritis proliferativa, artritis psoriática y artritis vertebral,
- gota, fiebre y dolor asociado con inflamación,
- un trastorno relacionado con los eosinófilos de cualquier tipo, etiología o patogénesis, en particular un trastorno relacionado con los eosinófilos que es un miembro seleccionado entre el grupo compuesto por eosinofilia, eosinofilia de infiltración pulmonar, síndrome de Löffler, neumonía eosinófila crónica, eosinofilia pulmonar tropical, aspergilosis bronconeumónica, aspergiloma, granulomas que contienen eosinófilos, angitis granulomatosa alérgica o síndrome de Churg-Strauss, poliarteritis nodosa (PAN) y vasculitis necrotizante sistémica,
- dermatitis atópica, dermatitis alérgica, dermatitis de contacto, o eccema alérgico o atópico,
- urticaria de cualquier tipo, etiología o patogénesis, en particular urticaria que es un miembro seleccionado entre el grupo compuesto por urticaria mediada inmune, urticaria mediada complemento, urticaria inducida por material urticariogénico, urticaria inducida por agentes físicos, urticaria inducida por estrés, urticaria idiopática, urticaria aguda, urticaria crónica, angioedema, urticaria colinérgica, urticaria fría en la forma autosomal dominante o en la forma adquirida, urticaria de contacto, urticaria gigante y urticaria papular,

- 5 • conjuntivitis de cualquier tipo, etiología o patogénesis, en particular conjuntivitis que es un miembro seleccionado entre el grupo compuesto por conjuntivitis actínica, conjuntivitis catarral aguda, conjuntivitis contagiosa aguda, conjuntivitis alérgica, conjuntivitis atópica, conjuntivitis catarral crónica, conjuntivitis purulenta y conjuntivitis vernal,
- 10 • uveítis de cualquier tipo, etiología o patogénesis, en particular uveítis que es un miembro seleccionado entre el grupo compuesto por la inflamación de toda o de parte de la úvea, uveítis anterior, iritis, ciclitis, iridociclitis, uveítis granulomatosa, uveítis no granulomatosa, uveítis facoantigénica, uveítis posterior, coroiditis; y coriorretinitis,
- 15 • esclerosis múltiple de cualquier tipo, etiología o patogénesis, en particular esclerosis múltiple que es un miembro seleccionado entre el grupo compuesto por esclerosis múltiple progresiva primaria y esclerosis múltiple con remisiones y recaídas,
- 20 • enfermedades autoinmunes/inflamatorias de cualquier tipo, etiología o patogénesis, en particular enfermedades autoinmunes/inflamatorias que son un miembro seleccionado entre el grupo compuesto por trastornos hematológicos autoinmunes, anemia hemolítica, anemia aplásica, anemia pura de las células rojas, púrpura trombocitopénica idiopática,
- 25 lupus eritematoso sistémico, policondritis, esclerodermia, granulomatosis de Wegner, dermatomiositis, hepatitis activa crónica, miastenia grave, síndrome de Stevens-Johnson, enteropatía idiopática, enfermedades inflamatorias autoinmunes del intestino, colitis ulcerosa, oftalmopatía endocrina, enfermedad de Grave, sarcoidosis, alveolitis, neumonitis hipersensible crónica, cirrosis biliar primaria, diabetes juvenil o diabetes

- mellitus de tipo I, queratoconjuntivitis sicca, queratoconjuntivitis epidémica, fibrosis pulmonar intersticial difusa o fibrosis pulmonar intersticial, fibrosis pulmonar idiopática, fibrosis quística, glomerulonefritis con y sin síndrome nefrótico, glomerulonefritis aguda,**
- 5 síndrome nefrótico idiopático, nefropatía de cambio mínimo, enfermedades inflamatorias/hiperproliferativas de la piel, pénfigo familiar benigno, pénfigo eritematoso, pénfigo foliáceo y pénfigo vulgar,**
- rechazo a injertos alogénicos siguientes a trasplante de órganos,**
 - enfermedad inflamatoria del intestino (IBD) de cualquier tipo, etiología o**
- 10 patogénesis, en particular enfermedad inflamatoria del intestino que es un miembro seleccionado entre el grupo compuesto por colitis colagenosa, colitis poliposa, colitis transmural, colitis ulcerosa y enfermedad de Crohn (CD),**
- choque séptico de cualquier tipo, etiología o patogénesis, en particular**
- 15 choque séptico que es un miembro seleccionado entre el grupo compuesto por insuficiencia renal, insuficiencia renal aguda, caquexia, caquexia malárica, caquexia hipofisaria, caquexia urémica, caquexia cardiaca, caquexia suprarrenal o enfermedad de Addison, caquexia cancerosa y caquexia como consecuencia de una infección por el virus**
- 20 de inmunodeficiencia humano (VIH),**
- lesión del hígado,**
 - hipertensión pulmonar de cualquier tipo, etiología o patogénesis incluyendo hipertensión pulmonar primaria/hipertensión esencial,**
- 25 hipertensión pulmonar secundaria a insuficiencia cardiaca congestiva, hipertensión pulmonar secundaria a enfermedad pulmonar obstructiva**

- crónica, hipertensión venosa pulmonar, hipertensión arterial pulmonar e hipertensión pulmonar inducida por hipoxia,
- enfermedades de pérdida ósea, osteoporosis primaria y osteoporosis secundaria,
- 5 • trastornos del sistema nervioso central de cualquier tipo, etiología o patogénesis, en particular un trastorno del sistema nervioso central que es un miembro seleccionado entre el grupo compuesto por depresión, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, alteración de aprendizaje y de memoria, disquinesia tardía, dependencia de fármacos,
- 10 demencia arterioesclerótica y demencias que acompañan a la corea de Huntington, enfermedad de Wilson, parálisis agitante y atrofas talámicas,
- infección, especialmente infección por virus donde tales virus aumentan la producción de $\text{TNF-}\alpha$ en su huésped, o donde tales virus son
- 15 sensibles a sobreregulación de $\text{TNF-}\alpha$ en su huésped para que su replicación u otras actividades vitales se vean impactados de forma adversa, incluyendo un virus que es un miembro seleccionado entre el grupo compuesto por VIH-1, VIH-2 y VIH-3, citomegalovirus (CMV), gripe, adenovirus y virus Herpes incluyendo *Herpes zoster* y *Herpes simplex*,
- 20 • infecciones de levaduras y hongos donde dicha levadura y dicho hongo son sensibles a sobreregulación por $\text{TNF-}\alpha$ o provocan la producción de $\text{TNF-}\alpha$ en su huésped, por ejemplo meningitis fúngica, particularmente cuando se administra junto con otros fármacos de selección para el
- 25 tratamiento de infecciones sistémicas por levadura y hongos, incluyendo

24
212

pero sin limitación, polimixinas, por ejemplo Polimicina B, imidazoles, por ejemplo clotrimazol, econazol, miconazol y cetoconazol, triazoles, por ejemplo fluconazol e itranazol así como anfotericinas, por ejemplo Anfotericina B y Anfotericina B liposomal,

- 5 • lesión isquémica por reperfusión, enfermedad cardíaca isquémica, diabetes autoinmune, autoinmunidad retinal, leucemia linfocítica crónica, infecciones por VIH, lupus eritematoso, enfermedad de riñón y uréter, trastornos urogenitales y gastrointestinales y enfermedades de la próstata,
- 10 • formación de cicatrices en el cuerpo humano o animal, tal como formación de cicatrices en la curación de heridas agudas, y
- psoriasis, otros usos dermatológicos y cosméticos, incluyendo actividades antiflogísticas, suavizantes de la piel, elasticidad de la piel e hidratantes.

15

16. El uso de un compuesto, sal o solvato de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11 en la preparación de un medicamento para usar en el tratamiento de una enfermedad, trastorno o afección en la que es beneficiosa la inhibición de PDE4.

20

17. El uso de acuerdo con la reivindicación 16 en el que la enfermedad, trastorno o afección se selecciona entre la lista definida en la reivindicación 15.

18. Un procedimiento de tratamiento de una enfermedad, trastorno o

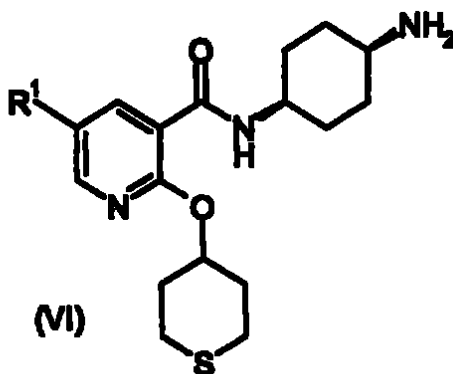
25 afección en la que es beneficiosa la inhibición de PDE4, de un mamífero,

212
213

incluyendo un ser humano, con una cantidad eficaz de un compuesto, sal o solvato de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11 o una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 12.

5 19. Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 18, donde la enfermedad, trastorno o afección se selecciona entre la lista definida en la reivindicación 15.

10 20. Un procedimiento para preparar un compuesto de fórmula (I) como se define en la reivindicación 1, que comprende la reacción de un compuesto de fórmula (VI) con un reactivo de fórmula Y-Z-R²,

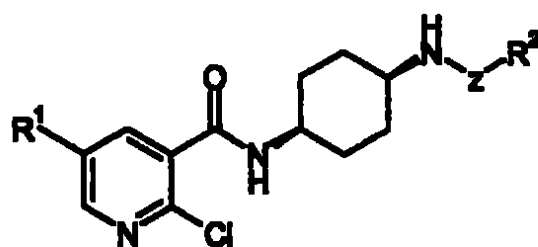


donde R¹, R² y Z son como se han definido en la reivindicación 1, e Y es un grupo saliente.

15

21. Un procedimiento para preparar un compuesto de fórmula (I) como se ha definido en la reivindicación 1, que comprende la reacción de un compuesto de fórmula (IX)

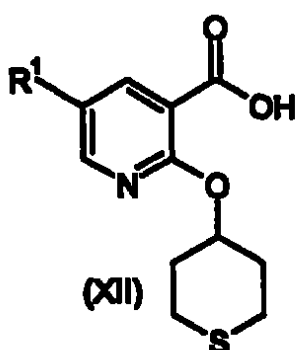
298
214



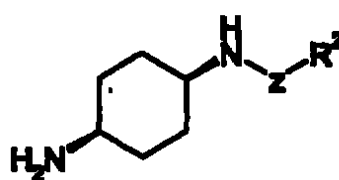
(IX)

con tetrahidrotioplan-4-ol.

22. Un procedimiento para preparar un compuesto de fórmula (I) como se ha
5 definido en la reivindicación 1, que comprende la reacción de un compuesto de
fórmula (XII) con un compuesto de fórmula (VIII):

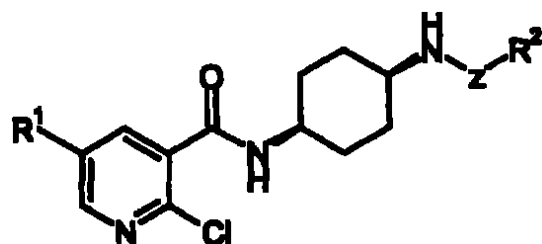


(XII)



(VIII)

23. Un compuesto de fórmula (IX):



(IX)

10

en la que R¹ y R² y Z son como se han definido en la reivindicación 1.

215

24. Una combinación de un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11 con otros agentes terapéuticos seleccionados entre:
- (a) Inhibidores de 5-lipooxigenasa (5-LO) o antagonistas de la proteína activadora de 5-lipooxigenasa (FLAP),
 - 5 (b) Antagonistas de leucotrieno (LTRA) incluyendo antagonistas de LTB₄, LTC₄, LTD₄ y LTE₄,
 - (c) Antagonistas del receptor histamínico incluyendo antagonistas de H₁, H₃ y H₄,
 - (d) agentes simpaticomiméticos vasoconstrictores agonistas de los
 - 10 adrenoreceptores α 1 y α 2 para el uso descongestionante,
 - (e) Antagonistas del receptor muscarínico M₃ o agentes anticolinérgicos,
 - (f) agonistas del adrenoreceptor β ₂,
 - (g) Teofilina,
 - 15 (h) Cromoglicato sódico ,
 - (i) Inhibidores de COX-1 (NSAID) e inhibidores selectivos de COX-2,
 - (j) Glucocorticoesteroides orales o inhalados,
 - (i) Anticuerpos monoclonales activos frente a entidades inflamatorias endógenas,
 - 20 (l) Agentes del factor de necrosis anti-tumoral (anti-TNF- α)
 - (m) Inhibidores de las moléculas de adhesión incluyendo antagonistas de VLA-4,
 - (n) Antagonistas del receptor de quinina-B₁ y B₂,
 - (o) Agentes inmunosupresores,
 - 25 (p) Inhibidores de metaloproteasas de matriz (MMP),

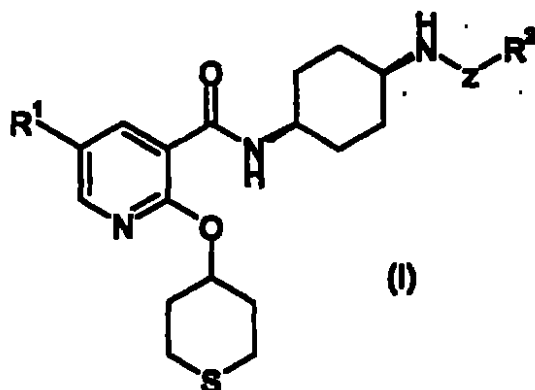
- (q) Antagonistas del receptor de taquiquinina NK1, NK2 y NK3,
- (r) Inhibidores de elastasa,
- (s) Agonistas del receptor de adenosina A2a,
- (t) Inhibidores de uroquinasa,
- 5 (u) Compuestos que actúan sobre los receptores de dopamina, por ejemplo agonistas de D2,
- (v) Moduladores de la ruta de NFkb, por ejemplo inhibidores de IKK,
- (w) Agentes que pueden clasificarse como mucolíticos o anti-tusivos,
- (x) Antibióticos, e
- 10 (y) Inhibidores de la quinasa p38 MAP.



RESUMEN

Esta invención se refiere a derivados de nicotinamida de fórmula general

(I):



(I)

5

en la que R^1 , Z y R^2 tienen los significados definidos en este documento, y a procedimientos para la preparación de intermedios usados en la preparación de composiciones que los contienen y a usos de dichos derivados.

10

216
218

TRATADO DE COOPERACIÓN DE PATENTES
PCT
NOTIFICACIÓN DE TRANSMISIÓN DEL REPORTE DE EXAMEN
PRELIMINAR INTERNACIONAL
(PCT Regla 71.1)
De: AUTORIDAD DE REVISIÓN PRELIMINAR INTERNACIONAL

Para:
WOOD, David J.
Pfizer Research and Development
Ramsgate Road
Sanwdwich
Kent CT13 9NJ
Gran Bretaña

**Sello del 17 de agosto de 2005, Departamento de Patentes European
Pharma**

Fecha de expedición: 18.08.2005
Referencia del expediente del solicitante o mandatario: PC32332A
Solicitud Internacional No.: PCT/IB2004/002380
Fecha de presentación internacional: 13.07.2004
Fecha de prioridad: 25.07.2003
Solicitante: PFIZER LIMITED et. al.

1. Se notifica al solicitante que la Administración Encargada del Examen Preliminar Internacional ha emitido el informe de examen preliminar internacional para la solicitud internacional y se lo transmite adjunto, acompañado, si procede, de sus anexos.
2. Se transmite una copia del presente informe y, si procede, de sus anexos, a la Oficina Internacional para comunicación a todas las Oficinas elegidas.
3. Si alguna Oficina elegida lo exige, la Oficina Internacional realizará una traducción en inglés del informe (con exclusión de sus anexos) y la transmitirá a las Oficinas interesadas.

4. RECORDATORIO

Para iniciar la fase nacional ante cada Oficina elegida, el solicitante debe cumplir ciertos actos (presentación de la traducción y pago de las tasas nacionales) en el plazo de 30 meses desde la fecha de prioridad (o más tarde por lo que respecta a ciertas oficinas) (Artículo 39.(1)) (véase también el recordatorio enviado por la Oficina Internacional en el formulario PCT/IB/301).

Cuando deba entregarse una traducción de la solicitud internacional o una oficina elegida, se incluirá la traducción de cualquier anexo de informe de Examen Preliminar Internacional. Corresponde al solicitante preparar la traducción en cuestión y entregarla directamente a cada Oficina elegida interesada

Para más amplios detalles en lo relativo a los plazos aplicables y las exigencias de las oficinas elegidas, véase el Volumen II de la guía del solicitante PCT.

Se llama la atención del solicitante sobre el Artículo 33(5) que prevé que los criterios de novedad, actividad inventiva y de aplicación industrial definidos en el Artículo 33(2) a (4) sólo servirán a los efectos del examen preliminar internacional, y que "todo Estado contratante puede aplicar criterios adicionales o diferentes al objeto de decidir, en ese Estado, si la invención es patentable o no" (véase también el Artículo 27(5)). Tales criterios adicionales pueden afectar, por ejemplo, a las excepciones de patentabilidad, requisitos específicos relativos a la divulgación, la claridad de las reivindicaciones.

Nombre y dirección postal de la Administración encargada del Examen Preliminar Internacional:

Oficina de Patentes Europea P.B. 5818 Patentlaan 2
NL-2280 HV Rijswijk - Pays Bas
Tel: +31 70 340-2040, Tx : 31 651 epo nl
Fax: +31 70 340-3016

Funcionario Autorizado: Cherqui, E
Tel: + 31 70 340-2643

240
200

TRATADO DE COOPERACIÓN DE PATENTES
PCT
INFORME PRELIMINAR INTERNACIONAL SOBRE PATENTABILIDAD
(Capítulo II del Tratado de Cooperación en materia de Patentes)
(PCT Artículo 36 y Regla 70)

Referencia del expediente del solicitante o mandatario: PC32332A
Solicitud Internacional No.: PCT/IB2004/002380
Fecha de presentación internacional: 13.07.2004
Fecha de prioridad: 25.07.2003
Clasificación Internacional de Patentes (IPC) o la vez clasificación nacional e IPC: C07D 409/12, A61P 11/00, A61P 37/00, A61K 31/4436, C07D 409/14, C07D 471/04, C07D 417/14, C07D 413/14.
Solicitante: PFIZER LIMITED et. al.

1. El presente informe preliminar internacional sobre patentabilidad, se establece por esta Administración encargada del examen preliminar internacional según el Artículo 35 y se transmite al solicitante conforme el Artículo 36.

2. Este INFORME consta de un total de 6 hojas, incluida la presente hoja de portada.

3. Este informe también contiene ANEXOS, que comprenden.

a. ☐ (remitido al solicitante y a la oficina internacional) un total de ___ hojas, descritas a continuación:

☐ hojas de la descripción, las reivindicaciones y/o los dibujos que han sido modificadas y que sirven de base al presente informe, y/o de hojas que contienen rectificaciones autorizadas por esta Administración (véase la Regla 70.16 y la Instrucción Administrativa 607 del PCT).

☐ hojas que reemplazan a otras hojas anteriores, pero que esta Administración considera que contienen modificaciones que se extienden más allá de la divulgación de la invención tal como fue originalmente presentada, según se indica en el punto 4 del Reglamento I y en el Recuadro Suplementario.

b. ☐ (remitido únicamente a la Oficina Internacional) un total de (indicar tipo y soporte(s) electrónico(s)) _____, que contienen una lista de secuencias y/o tabla(s) relativa(s), solo en formato legible por ordenador, como se indica en el Recuadro Suplementario relativo a Listas de Secuencias (ver Instrucción Administrativa 802).

249
221

4. El presente informe contiene indicaciones relativas a los siguientes puntos:

- | | | |
|-------------------------------------|---------------|--|
| ☒ | Recuadro I | Base de este informe |
| ☐ | Recuadro II | Prioridad |
| ☒ | Recuadro III | Ninguna formulación de opinión sobre la novedad, la actividad inventiva y la aplicación industrial |
| ☐ | Recuadro IV | Falta de unidad de Invención |
| ☒ | Recuadro V | Declaración motivada según el Artículo 35(2) sobre la novedad, la actividad inventiva y la aplicación industrial, citas y explicaciones en apoyo de esta declaración |
| ☐ | Recuadro VI | Ciertos documentos citados |
| ☐ | Recuadro VII | Defectos en la Solicitud Internacional |
| ☒ | Recuadro VIII | Observaciones relativas a la solicitud internacional |

Fecha de radicación de la demanda: 09.08.2004
Fecha de elaboración de este reporte: 18.08.2005

Nombre y dirección postal de la Administración encargada del Examen Preliminar Internacional:
Nombre y dirección postal de la Administración encargada del Examen Preliminar Internacional:
Oficina de Patentes Europea P.B. 5818 Patentlaan 2
NL-2280 HV Rijswijk - Pays Bas
Tel: +31 70 340-2040, Tx : 31 651 epo nl
Fax: +31 70 340-3016

Funcionario Autorizado: Bosma, P.
Tel: + 31 70 340-

220
222

Recuadro I. Base de este informe

1. Por lo que respecta al **idioma**, este informe se ha establecido sobre la base de la solicitud internacional en el idioma en el cual se depositó, salvo indicación en contra señalada a continuación.

- ☐ Este informe está basado en una traducción del idioma original al siguiente idioma , que es el de una traducción proporcionada a los fines de:
- ☐ búsqueda internacional (según Reglas 12.3 y 23.1 (b))
 - ☐ publicación de la solicitud internacional (según Regla 12.4)
 - ☐ examen preliminar internacional (según Reglas 55.2 y/o 55.3)

2. Por lo que respecta a los **elementos** de la solicitud internacional, esta opinión se ha establecido sobre la base de *(las hojas de reemplazo que hayan sido enviadas a la Oficina receptora en respuesta a un requerimiento según el Artículo 14 se las denomina en este informe como "inicialmente presentadas" y no se anexan al informe)*:

Descripción, Páginas

1 - 104 tal como se presentaron inicialmente

Reivindicaciones, Números

1 - 24 tal como se presentaron inicialmente

☐ una lista de secuencias y/o tabla(s) relativa(s) - ver Recuadro Suplementario relativo a Listas de Secuencias

3. ☐ Las modificaciones ha ocasionado la cancelación de:

- ☐ la descripción, páginas
- ☐ las reivindicaciones, Nos.
- ☐ los dibujos, hojas/fig.
- ☐ la lista de secuencias (especificar):
- ☐ tabla(s) relativa(s) a la lista de secuencias (especificar):

4. ☐ El presente informe ha sido establecido como si no se hubiesen presentado (algunas de) las modificaciones anexadas a este informe y listadas abajo, ya que se ha considerado que iban más allá de la divulgación de la invención tal como fue presentada, como se indica en el Recuadro Suplementario (Regla 70.2(c)).

- 24
VB
- ☐ la descripción, páginas
 - ☐ las reivindicaciones, Nos.
 - ☐ los dibujos, hojas/fig.
 - ☐ la lista de secuencias (especificar):
 - ☐ tabla(s) relativa(s) a la lista de secuencias (especificar):

* Si se utiliza el punto 4, algunas o todas estas páginas pueden llevar el sello de "sustituida".

Recuadro No. III. Ninguna formulación de opinión sobre la novedad, la actividad inventiva y la aplicación industrial

1. Las preguntas con respecto a si el invento reivindicado parece ser novedoso, implica una actividad inventiva (no ser evidente), o ser susceptible de aplicación industrial, por lo que respecta.

- ☐ al conjunto de la solicitud internacional,
- ☒ a las reivindicaciones Nos. 18, 19 con respecto a la Aplicación Industrial.

debido a que:

- ☒ la solicitud internacional, o las reivindicaciones Nos. 18, 19 en cuestión se refieren al objeto, respecto del cual no requiere examen preliminar internacional (especifique):

ver hoja separada

- ☐ a descripción, reivindicaciones, o los dibujos (indíquese cuales a continuación) o tales reivindicaciones Nos. en cuestión no son claras, de manera que no es posible formular una opinión significativa (especifique):
- ☐ las reivindicaciones, o las reivindicaciones Nos. en cuestión no son claras, de manera que no es posible formular una opinión significativa.
- ☐ no se ha emitido informe de búsqueda internacional para dichas reivindicaciones Nos.
- ☐ la lista de de secuencias nucleótidas y/o de aminoácidos no cumplen la norma estándar prevista en el Anexo C de las Instrucciones Administrativas por que:

La lista en papel

- ☐ no se presentó
- ☐ no cumple con la norma estándar

22a
224

La lista en formato legible por ordenador

- ☐ no se presentó
- ☐ no cumple con la norma estándar
- ☐ las tablas relativas a las listas de secuencias de nucleótidos y/o de aminoácidos, si únicamente se han presentado en formato legible por ordenador, no cumplen con los requisitos técnicos previstos en el Anexo C-bis de las Instrucciones Administrativas.
- ☐ Ver recuadro suplementario para más detalles.

Recuadro No. V Declaración razonada según el Artículo 35 (2) con respecto a la novedad, nivel inventivo o aplicación industrial: antecedentes y explicaciones que soportan tal declaración

1. Declaración

Novedad (N)	Si: Reivindicaciones 1-24
	No: Reivindicaciones
Nivel Inventivo (NI)	Si: Reivindicaciones 1-24
	No: Reivindicaciones
Aplicación Industrial (AI)	Si: Reivindicaciones 1-17, 20-24
	No: Reivindicaciones

2. Citas y explicaciones (Regla 70.7)

ver hoja separada.

Recuadro No. VIII Observaciones relativas a la solicitud internacional.

Se formulan las observaciones siguientes sobre la claridad de las reivindicaciones, de la descripción y de los dibujos o sobre si las reivindicaciones se fundan totalmente en la descripción:

ver hoja adjunta

22
225

REPORTE DE EXÁMEN PRELIMINAR INTERNACIONAL

- HOJA SEPARADA

PCT/IB2004/002380

Re Sección III

No se establece opinión con respecto a novedad, nivel inventivo y aplicación industrial

Las reivindicaciones 18 y 19 se relacionan con materia considerada por esta Autoridad cubierta por las provisiones establecidas en la Regla 67.1 (iv) del PCT. Por lo tanto, no se formulará ninguna opinión con respecto a la aplicación industrial de la materia de esta reivindicación (Artículo 34(4)(a)(I) del PCT).

Re Sección V

Declaración razonada con respecto a novedad, nivel inventivo o aplicación industrial; citaciones y explicaciones que soportan dicha declaración.

1. Se hace referencia a los siguientes documentos:

D1: WO 01/57036 A (MARFAT ANTHONY, PFIZER PROD INC (US), CHAMBER ROBERT JAMES (US)) 9 de Agosto de 2001 (2001-08-09).

D2: DATABASE CHEMCATS Chemical Abstracts Service, Columbus, Ohio, USA; XP 002253965

Novedad Y Nivel Inventivo

El documento D1 se mira como siendo el arte anterior más cercano de la materia de las reivindicaciones 1-22 y 24, y ha sido conocido en la descripción. D1 describe derivados de nicotinamida útiles como inhibidores de PDE4.

Los presentes compuestos difieren mucho estructuralmente de unos de estos conocidos en el documento D1 (eg. un radical heterociclil benzo fusionado - en D1 en estado del radical tetrahidrotiopiran-4-il de la presente invención) y es por lo tanto novedoso.

Los intermedios de acuerdo con la reivindicación 23 no fueron encontrados disponibles en la arte previo de los documentos. D2 divulga un compuesto que es estructuralmente diferente en el grupo R². Por lo tanto se le reconoce la novedad para estos intermedios.

226

La materia de la reivindicación 1-24 (compuestos, sus usos farmacéuticos, procesos para su preparación, e intermedios) es por lo tanto nueva (Artículo 33 (2) del PCT).

El problema a ser resuelto por la presente invención se puede ver como la disposición de otros compuestos que pueden ser usados como inhibidores PDE4.

La solución propuesta a este problema en las actuales reivindicaciones se considera como implicado el nivel inventivo (Artículo 33(3) del PCT) por las siguientes razones:

De los documentos del arte anterior no había incentivos para sustituir a un radical heterociclil benzo fusionado - como el conocido en el Documento 1 por el radical tetrahidro-tiopiran-4-il de la presente invención. Por otra parte el actual radical R² tiene un significado desconocido específico de los documentos disponibles del arte anterior. Los intermedios de la reivindicación 23 contribuye a la diferenciación estructural del producto final sobre el estado del arte D1 y D2 y un nivel inventivo puede ser reconocido para esta reivindicación 23 también.

Aplicación Industrial

Los compuestos actuales son útiles como inhibidores PCE4.

Para la evaluación de las presentes reivindicaciones 18 y 19 sobre la cuestión de si son industrialmente aplicables o no, no existe un criterio unificado en los Estados Contratantes del PCT. La patentabilidad también puede ser dependiente de la formulación de las reivindicaciones. El EPO, por ejemplo, no reconoce la materia de las reivindicaciones de uso de un compuesto en un tratamiento médico como industrialmente aplicable, pero puede permitir, no obstante, las reivindicaciones de primer uso de un compuesto conocido en un tratamiento médico y el uso de tal compuesto para la manufactura de un medicamento para un nuevo tratamiento médico.

Re Sección VIII

Observaciones relativas a la solicitud internacional

Las reivindicaciones 8-10 contienen referencias de los ejemplos en la descripción. De acuerdo con la Regla 6.2 (a) del PCT, las reivindicaciones no contendrían tales referencias excepto donde fueran absolutamente necesarias, que no es el caso aquí.

La reivindicación 11 comprende todas las características de la reivindicación 1 y por lo tanto no apropiadamente formulado como en la reivindicación dependiente en el último (Regla 6.4 del PCT).

PATENT COOPERATION TREATY

227
HJD / CC - Paris

From the
INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINING AUTHORITY

PCT

To:

WOOD, David, J.
Pfizer Research and Development
Ramsgate Road
Sandwich
Kent CT13 9NJ
GRANDE BRETAGNE

EUROPEAN PHARMA
PATENT DEPARTMENT

17 AUG 2005

NOTIFICATION OF TRANSMITTAL OF THE INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT ON PATENTABILITY

(PCT Rule 71.1)

Date of mailing
(day/month/year)

18.08.2005

Applicant's or agent's file reference
PC32332A

IMPORTANT NOTIFICATION

International application No.
PCT/IB2004/002380

International filing date (day/month/year)
13.07.2004

Priority date (day/month/year)
25.07.2003

Applicant
PFIZER LIMITED et al

1. The applicant is hereby notified that this International Preliminary Examining Authority transmits herewith the international preliminary report on patentability and its annexes, if any, established on the international application.
2. A copy of the report and its annexes, if any, is being transmitted to the International Bureau for communication to all the elected Offices.
3. Where required by any of the elected Offices, the International Bureau will prepare an English translation of the report (but not of any annexes) and will transmit such translation to those Offices.
4. **REMINDER**

The applicant must enter the national phase before each elected Office by performing certain acts (filing translations and paying national fees) within 30 months from the priority date (or later in some Offices) (Article 39(1)) (see also the reminder sent by the International Bureau with Form PCT/IB/301).

Where a translation of the international application must be furnished to an elected Office, that translation must contain a translation of any annexes to the international preliminary report on patentability. It is the applicant's responsibility to prepare and furnish such translation directly to each elected Office concerned.

For further details on the applicable time limits and requirements of the elected Offices, see Volume II of the PCT Applicant's Guide.

The applicant's attention is drawn to Article 33(5), which provides that the criteria of novelty, inventive step and industrial applicability described in Article 33(2) to (4) merely serve the purposes of international preliminary examination and that "any Contracting State may apply additional or different criteria for the purposes of deciding whether, in that State, the claimed inventions is patentable or not" (see also Article 27(5)). Such additional criteria may relate, for example, to exemptions from patentability, requirements for enabling disclosure, clarity and support for the claims.

FILING	☒
DEBIT NOTE	☐
RENEWALS	☐
RECORDABLE	☐

Name and mailing address of the international
preliminary examining authority:

European Patent Office - P.B. 5818 Patentlaan 2
NL-2280 HV Rijswijk - Pays Bas
Tel. +31 70 340 - 2040 Tlx 31 651 epo nl
Fax: +31 70 340 - 3016

Authorized Officer

Cherqui, E

Tel. +31 70 340-2643

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT ON PATENTABILITY

(Chapter II of the Patent Cooperation Treaty)

(PCT Article 36 and Rule 70)

Applicant's or agent's file reference PC32332A	FOR FURTHER ACTION See Form PCT/PEA/18	
International application No. PCT/IB2004/002380	International filing date (day/month/year) 13.07.2004	Priority date (day/month/year) 25.07.2003
International Patent Classification (IPC) or national classification and IPC C07D409/12, A61P11/00, A61P37/00, A61K31/4436, C07D409/14, C07D471/04, C07D417/14, C07D413/14		
Applicant PFIZER LIMITED et al		
1. This report is the international preliminary examination report, established by this International Preliminary Examining Authority under Article 35 and transmitted to the applicant according to Article 36. 2. This REPORT consists of a total of 6 sheets, including this cover sheet. 3. This report is also accompanied by ANNEXES, comprising: a. ☐ sent to the applicant and to the International Bureau a total of sheets, as follows: ☐ sheets of the description, claims and/or drawings which have been amended and are the basis of this report and/or sheets containing rectifications authorized by this Authority (see Rule 70.16 and Section 807 of the Administrative Instructions). ☐ sheets which supersede earlier sheets, but which this Authority considers contain an amendment that goes beyond the disclosure in the international application as filed, as indicated in item 4 of Box No. I and the Supplemental Box. b. ☐ (sent to the International Bureau only) a total of (indicate type and number of electronic carrier(s)) , containing a sequence listing and/or tables related thereto, in computer readable form only, as indicated in the Supplemental Box Relating to Sequence Listing (see Section 802 of the Administrative Instructions).		
4. This report contains indications relating to the following items: ☒ Box No. I Basis of the opinion ☐ Box No. II Priority ☒ Box No. III Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability ☐ Box No. IV Lack of unity of invention ☒ Box No. V Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement ☐ Box No. VI Certain documents cited ☐ Box No. VII Certain defects in the international application ☒ Box No. VIII Certain observations on the international application		
Date of submission of the demand 09.08.2004	Date of completion of this report 18.08.2005	
Name and mailing address of the international preliminary examining authority:  European Patent Office - P.B. 5818 Patentlaan 2 NL-2280 HV Rijswijk - Pays Bas Tel. +31 70 340 - 2040 Tlx 31 651 epo nl Fax +31 70 340 - 3016	Authorized Officer Boerma, P Telephone No. +31 70 340- 	

**INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT
ON PATENTABILITY**

International application No.
PCT/IB2004/002380

Box No. I Basis of the report

1. With regard to the language, this report is based on the International application in the language in which it was filed, unless otherwise indicated under this item.
- ☐ This report is based on translations from the original language into the following language, which is the language of a translation furnished for the purposes of:
- ☐ International search (under Rules 12.3 and 23.1(b))
 - ☐ publication of the international application (under Rule 12.4)
 - ☐ International preliminary examination (under Rules 55.2 and/or 55.3)
2. With regard to the elements* of the international application, this report is based on *(replacement sheets which have been furnished to the receiving Office in response to an invitation under Article 14 are referred to in this report as "originally filed" and are not annexed to this report)*:

Description, Pages

1-104 as originally filed

Claims, Numbers

1-24 as originally filed

- ☐ a sequence listing and/or any related table(s) - see Supplemental Box Relating to Sequence Listing

3. ☐ The amendments have resulted in the cancellation of:

- ☐ the description, pages
- ☐ the claims, Nos.
- ☐ the drawings, sheets/figs
- ☐ the sequence listing *(specify)*:
- ☐ any table(s) related to sequence listing *(specify)*:

4. ☐ This report has been established as if (some of) the amendments annexed to this report and listed below had not been made, since they have been considered to go beyond the disclosure as filed, as indicated in the Supplemental Box (Rule 70.2(c)).

- ☐ the description, pages
- ☐ the claims, Nos.
- ☐ the drawings, sheets/figs
- ☐ the sequence listing *(specify)*:
- ☐ any table(s) related to sequence listing *(specify)*:

* If item 4 applies, some or all of these sheets may be marked "superseded."

**INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT
ON PATENTABILITY**

International application No.
PCT/IB2004/002380

230

Box No. III Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability

1. The questions whether the claimed invention appears to be novel, to involve an inventive step (to be non-obvious), or to be industrially applicable have not been examined in respect of:

☐ the entire international application,

☒ claims Nos. 18,19 with respect to IA

because:

☒ the said international application, or the said claims Nos. 18,19 relate to the following subject matter which does not require an international preliminary examination (specify):

see separate sheet

☐ the description, claims or drawings (*indicate particular elements below*) or said claims Nos. are so unclear that no meaningful opinion could be formed (*specify*):

☐ the claims, or said claims Nos. are so inadequately supported by the description that no meaningful opinion could be formed.

☐ no international search report has been established for the said claims Nos.

☐ the nucleotide and/or amino acid sequence listing does not comply with the standard provided for in Annex C of the Administrative Instructions in that:

the written form

☐ has not been furnished

☐ does not comply with the standard

the computer readable form

☐ has not been furnished

☐ does not comply with the standard

☐ the tables related to the nucleotide and/or amino acid sequence listing, if in computer readable form only, do not comply with the technical requirements provided for in Annex C-bis of the Administrative Instructions.

☐ See separate sheet for further details

231

**INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT
ON PATENTABILITY**

International application No.
PCT/IB2004/002380

Box No. V Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

1. Statement

Novelty (N)	Yes: Claims	1-24
	No: Claims	
Inventive step (IS)	Yes: Claims	1-24
	No: Claims	
Industrial applicability (IA)	Yes: Claims	1-17,20-24
	No: Claims	

2. Citations and explanations (Rule 70.7):

see separate sheet

Box No. VIII Certain observations on the international application

The following observations on the clarity of the claims, description, and drawings or on the question whether the claims are fully supported by the description, are made:

see separate sheet

Re Item III

Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability

Claims 18 and 19 relate to subject-matter considered by this Authority to be covered by the provisions of Rule 67.1(iv) PCT. Consequently, no opinion will be formulated with respect to the industrial applicability of the subject-matter of these claims (Article 34(4)(a)(I) PCT).

Re Item V

Reasoned statement with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

Reference is made to the following documents:

- D1: WO 01/57036 A (MARFAT ANTHONY ;PFIZER PROD INC (US); CHAMBER ROBERT JAMES (US)) 9 August 2001 (2001-08-09)
D2: DATABASE CHEMCATS Chemical Abstracts Service, Columbus, Ohio, USA; XP002253965

Novelty and Inventive step

The document D1 is regarded as being the closest prior art to the subject-matter of claims 1-22 and 24, and has been acknowledged in the description. D1 also describes nicotinamide derivatives useful as PDE4 inhibitors.

The present compounds differ structurally very much from the ones of this known document D1 (eg a benzofused-heterocyclyl moiety in D1 in stead of the tetrahydro-thiopyran-4-yl moiety of the present invention) and are therefore novel.

The intermediates according to claim 23 were not found in the available prior art documents. D2 discloses a compound which is structurally different in the group R². Therefore novelty is recognised for these intermediates.

The subject-matter of claims 1-24 (compounds, their pharmaceutical use, processes for their preparation, and intermediates) is consequently new (Article 33(2) PCT).

The problem to be solved by the present invention may be regarded as the provision of further compounds which can be used as PDE4 inhibitors.

The solution to this problem proposed in the present claims is considered as involving an inventive step (Article 33(3) PCT) for the following reasons:

**INTERNATIONAL PRELIMINARY
REPORT ON PATENTABILITY
(SEPARATE SHEET)**

International application No.

PCT/IB2004/002380

From the prior art documents there were no incentives for replacing a benzofused-heterocyclyl moiety as known from D1 by the tetrahydro-thiopyran-4-yl moiety of the present invention. Moreover the present moiety R² has a specific meaning unknown from the available prior art documents.

The intermediates of claim 23 contribute to the structural differentiation of the end-products over the state of the art D1 and D2 and an inventive step can be recognised for this claim 23 as well.

Industrial applicability

The present compounds are useful as PDE4 inhibitors.

For the assessment of the present claims 18 and 19 on the question whether they are industrially applicable, no unified criteria exist in the PCT Contracting States. The patentability can also be dependent upon the formulation of the claims. The EPO, for example, does not recognize as industrially applicable the subject-matter of claims to the use of a compound in medical treatment, but may allow, however, claims to a known compound for first use in medical treatment and the use of such a compound for the manufacture of a medicament for a new medical treatment.

Re Item VIII

Certain observations on the International application

Claims 8-10 contain references to the examples in the description. According to Rule 6.2(a) PCT, claims should not contain such references except where absolutely necessary, which is not the case here.

Claim 11 comprises all the features of claim 1 and is therefore not appropriately formulated as a claim dependent on the latter (Rule 6.4 PCT).

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

IB2004/002380

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 C07D409/12 A61P11/00 A61P37/00 A61K31/4436 C07D409/14
C07D471/04 C07D417/14 C07D413/14

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 C07D A61P A61K

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, CHEM ABS Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 01/57036 A (MARFAT ANTHONY ; PFIZER PROD INC (US); CHAMBER ROBERT JAMES (US)) 9 August 2001 (2001-08-09) cited in the application the whole document	1, 12-19, 24
A	DATABASE CHEMCATS Chemical Abstracts Service, Columbus, Ohio, USA; XP002253965 order number P-0996176 abstract & "Akos (Lithuania)" 1 June 2003 (2003-06-01), AKOS CONSULTING AND SOLUTIONS GMBH, RIEHEN, CH-4125, SWITZERLAND	23

☐ Further documents are listed in the continuation of box C.☒ Patent family members are listed in 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.

"Z" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

5 October 2004

Date of mailing of the international search report

18/10/2004

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentkan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-8016

Authorized officer

Bosma, P

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/IB2004/002380

Box II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of Item 2 of first sheet)

This International Search Report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

Although claims 18,19 are directed to a method of treatment of the human/animal body, the search has been carried out and based on the alleged effects of the compound/composition.
2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the International Application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful International Search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of Item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this International application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this International Search Report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATI NAL SEARCH REPORT

IB2004/002380

735

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 0157036	A	09-08-2001	AU 2700201 A	14-08-2001
			BG 106852 A	28-02-2003
			BR 0107964 A	29-10-2002
			CA 2398182 A1	09-08-2001
			CN 1404481 T	19-03-2003
			CZ 20022410 A3	13-08-2003
			EE 200200425 A	15-10-2003
			EP 1252158 A1	30-10-2002
			HU 0204262 A2	28-04-2003
			WO 0157036 A1	09-08-2001
			JP 2003522176 T	22-07-2003
			NO 20023613 A	30-09-2002
			NZ 519547 A	26-03-2004
			SK 10142002 A3	04-11-2003
			TR 200201880 T2	21-11-2002
			US 2003186989 A1	02-10-2003
			ZA 200206033 A	29-07-2003

284
236

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicación : 05129967 00000000 Folios: 213
Fecha (MM): 2005-12-26 16:42:28
Trámite : 011 PCI-PATENT 379 FASE INCI 411 PRESENTAC
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

REQUISITOS NECESARIOS PARA PRESENTACION Y AGILIZACION DEL TRAMITE

	USUARIO	RADICADOR
PATENTE DE INVENCION <i>PCT</i> MODELO DE UTILIDAD	()	()
- Indicación de que se solicita la concesión de una patente.	()	()
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que se presenta la solicitud.	()	()
- Descripción de la invención.	()	()
- Dibujos de ser estos pertinentes.	()	()
- Comprobante de Pago de las tasas establecidas.	()	()

COMPLETA	<i>(X)</i>	INCOMPLETA	()	()
----------	------------	------------	-----	-----

DISEÑO INDUSTRIAL ()

- Indicación de que se solicita el registro de Diseño Industrial	()	()
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud.	()	()
- Representación gráfica o fotográfica del Diseño Industrial o muestra del Material que incorpora el diseño.	()	()
- Comprobante de pago de las tasas establecidas	()	()

COMPLETA	()	INCOMPLETA	()	()
----------	-----	------------	-----	-----

ESQUEMA DE TRAZADO ()

- Indicación de que solicita el registro de un Esquema de trazado.	()	()
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta La solicitud.	()	()
- Representación gráfica del esquema de trazado	()	()
- Comprobante de pago de las tasas establecidas.	()	()

COMPLETA	()	INCOMPLETA	()	()
----------	-----	------------	-----	-----

Firma Responsable:

Fecha:

235
137

REPUBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Bogotá,
2020

Doctor(a)
OLARTE GARCIA CARLOS REINALDO
Apoderado(a) y/o Representante de
PFIZER INC

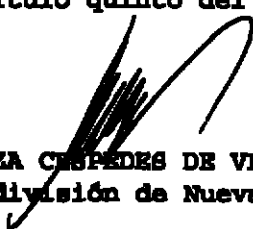
REFERENCIA	Radicación No.	5 129967
	Solicitud internacional	IB2004/002380
	Fecha inicio fase nacional	25/02/2006
	Trámite	11
	Evento	379
	Actuación	430
	Oficio No.	4298

Como resultado del examen de forma, realizado con fundamento en el artículo 38 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, artículo 27 del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), regla 51 bis del Reglamento y Circular Única de la Superintendencia de Industria y Comercio, se le comunica que:

1. La solicitud no contiene la copia del documento en que consta la cesión del derecho a la patente del inventor al solicitante o a su causante. (Art. 26-k) Decisión 486.

En cumplimiento de lo dispuesto por el artículo 39 de la Decisión 486, se le requiere para que dentro del término de dos meses siguientes a la fecha de notificación del presente oficio, complete los requisitos anteriormente enunciados. En caso de no dar cumplimiento al presente requerimiento, la solicitud se considerará abandonada y perderá su prelación.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo quinto del título primero de la Circular Unica No.10 de 2001.


ALIX CARMENZA CESPEDES DE VERGEL
Jefe de la división de Nuevas Creaciones

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de
fecha 21 ABR. 2006
adpal