



Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

Delegatura de propiedad Industrial

División de Nuevas Creaciones

SOLICITUD

PATENTE DE INVENCION

21. EXPEDIENTE No.

06-18102

54. TÍTULO

**DERIVADOS DE 5-FENIL-4-METIL-TIAZOL-2-IL-AMINA COMO INHIBIDORES DE
ENZIMAS DE CINASA FOSFATIDILINOSITOL 3 (PI3) PARA EL TRATAMIENTO
DE ENFERMEDADES INFLAMATORIAS DE LAS VIAS RESPIRATORIAS.**

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL

C03D 233/00, A61K 31/17, 31/427, A61P 11/00,

71. SOLICITANTE

NOVARTIS AG

DOMICILIO

BASEL, SUIZA

74. APODERADO

JIMENA ESCOBAR URIBE

22. BOGOTÁ, D. C.,

FEB. 23-2006

**FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD DE PATENTE
PCT**

ENTRADA EN FASE NACIONAL 28-03-2006

SOLICITUD DE:

☒ Patente de Invención ☐ Patente de Modelo de Utilidad

☒ Capítulo I ☐ Capítulo II

2
SOLICITANTE
(71)

Nombre: **NOVARTIS AG**
Dirección: Lichtstrasse 35, CH-4002 Basilea,
Suiza.
Nacionalidad o Domicilio: Basilea, Suiza
Lugar de Constitución: Suiza
Teléfono: 41613241111 Fax: 41613227532
E-mail:

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☐ NIT ☐

C.E. ☐ Otro ☐

Número:

3
REPRESENTANTE
O APODERADO
(74)

Nombre: **JIMENA ESCOBAR URIBE**
Dirección: Cra. 11A No. 94-76 (Of. 305)
Teléfono: 6 162051/61 Fax: 6 161889
E-mail: tm-patent@escobaruribe.com

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☒ NIT ☐

C.E. ☐ Otro ☐

Número 39.779.452T.P 68228

4
INVENTOR (ES)
(72)

Nombre: **VER ANEXOS**
Dirección:
Nacionalidad o domicilio:

5
PCT (86)

Solicitud Internacional No. PCT/EP2004/009586 Fecha 27 de agosto de 2004

Publicación Internacional No. WO 2005/021519-A2 Fecha 10 de marzo de 2005

6 TÍTULO (54) DERIVADOS DE 5-FENIL-4-METIL-TIAZOL-2-IL-AMINA COMO INHIBIDORES DE ENZIMAS DE CÍNSA FOSFATIDILINOSITOL 3 (PI3) PARA EL TRATAMIENTO DE ENFERMEDADES INFLAMATORIAS DE LAS VÍAS RESPIRATORIAS.

7 Clasificación Internacional (51) C07D 277/00, A61K 31/17, 31/427, A61P 11/00
A61P 29/00

8 Prioridad

SI ☒ NO ☐

(33) País de Origen ☒
Reino Unido de la Gran Bretaña

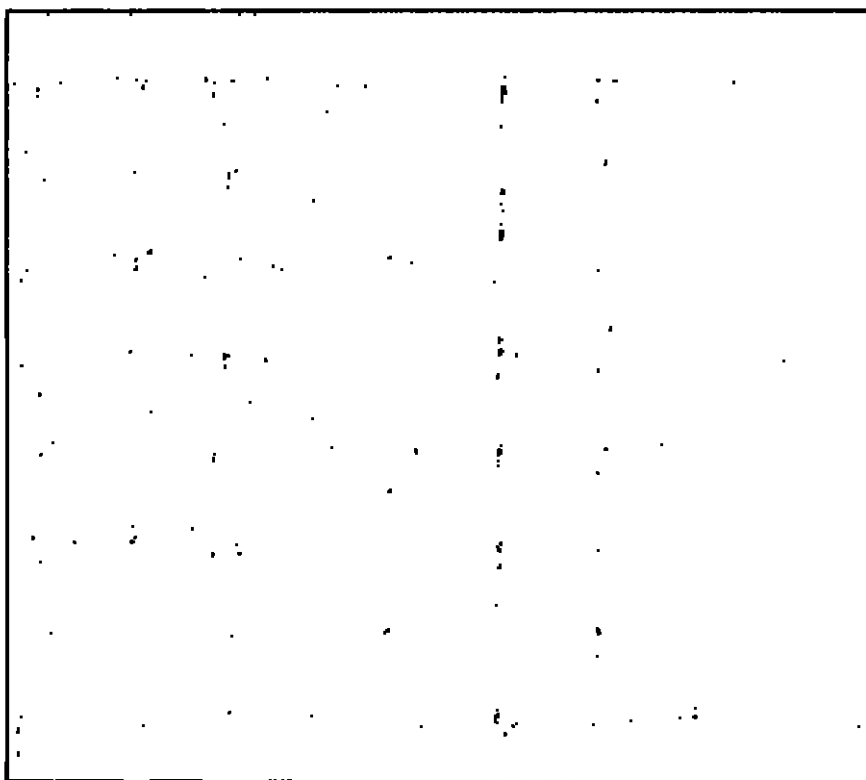
(32) Fecha 28 de agosto de 2003

(31) Número de Solicitud 0320197.7

9 Comprobante de pago N 06-9.685 **Fecha** 6 de febrero de 2006

- ☐ 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 No. 17.398
- ☐ Poderes si fuere el caso * Protocolo No. 17.398
- ☐ 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 de 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 deposito 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 "Opinión escrita".

11 FIGURA CARACTERÍSTICA



12 ¿ Ilcito la concesión de la patente

NOMBRE: JIMENA ESCOBAR URIBE

FIRMA: *Jimena Escobar*

C.C. 39.779.452 DE Usaquén T.P. 68.228

As. 2930/PCT

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicacion : 06018102 00000000 Folios: 171
Fecha (AMB): 2006-02-23 14:30:11
Tramite : 011 PCT-PATENT 278 FASE NACI 411 PRESENTAC
Dependencia: 2020 DIVISION DE MARCAS CREACIONES

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 06 - 9,685
FECHA : FEBRERO 6 DE 2006

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
ESCOBAR URIBE ASOCIADOS	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	42211427	03/02/2006	8,122,800.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01	SOLICITUDES	
		1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	463,000.00
		TOTAL :	\$ 463,000.00

. CUATROCIENTOS SESENTA Y TRES MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

ANEXOS

INVENTORES

- 1.) **BLOOMFIELD, Graham, Charles**
(Novartis Horsham Research Centre, Wimblehurst Road, Horsham, West Sussex RH12 5AB,
Reino Unido de la Gran Bretaña);
- 2.) **BRUCE, Ian**
(Novartis Horsham Research Centre, Wimblehurst Road, Horsham, West Sussex RH12 5AB
Reino Unido de la Gran Bretaña);
- 3.) **HAYLER, Judy, Fox**
(Novartis Horsham Research Centre, Wimblehurst Road, Horsham, West Sussex RH12 5AB
Reino Unido de la Gran Bretaña);
- 4.) **LEBLANC, Catherine**
(Novartis Horsham Research Centre, Wimblehurst Road, Horsham, West Sussex RH12 5AB
Reino Unido de la Gran Bretaña);
- 5.) **LE GRAND, Darren, Mark**
(Novartis Horsham Research Centre, Wimblehurst Road, Horsham, West Sussex RH12 5AB
Reino Unido de la Gran Bretaña);
- 6.) **MCCARTHY, Clive**
(Novartis AG, Lichtstrasse 35, CH-4056 Basilea, Suiza).

RETRO FOLIOS 5-8 PARA PUBLICAR.

Solicito expresamente a nombre de la sociedad **NOVARTIS AG**, sociedad constituida de conformidad con las leyes de Suiza, domiciliada en Lichtstrasse 35, CH-4056 Basilea, Suiza, el otorgamiento de Patente para la invención titulada **“DERIVADOS DE 5-FENIL -4-METIL-TIAZOL-2-IL-AMINA COMO INHIBIDORES DE ENZIMAS DE CINASA FOSFATIDILINOSITOL 3 (PI3) PARA EL TRATAMIENTO DE ENFERMEDADES INFLAMATORIAS DE LAS VÍAS RESPIRATORIAS”**.

Clase: C07D 277/00


JIMENA ESCOBAR URIBE
C.C. 39.779.452 de Usaquen.
T.P. 68.228

RESUMEN

Se describen compuestos de Fórmula (I); en forma libre o de sal, en donde R^a , R^b , R^2 , R^3 , R^4 y R^6 tienen los significados indicados en la especificación, son útiles para el tratamiento de condiciones que son mediadas por fosfatidilinositol 3-cinasa tal como enfermedades inflamatorias de las vías respiratorias. También se describen composiciones farmacéuticas que contienen los compuestos y un proceso para la preparación de los compuestos.

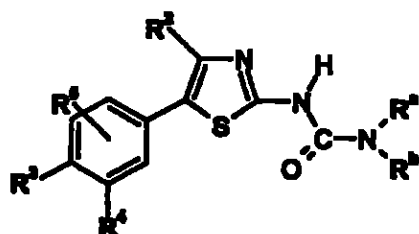
**DERIVADOS DE 5-FENIL-4-METIL-TIAZOL-2-IL-AMINA
COMO INHIBIDORES DE ENZIMAS DE CINASA
FOSFATIDILINOSITOL 3 (PI3) PARA EL TRATAMIENTO DE
ENFERMEDADES INFLAMATORIAS DE LAS VÍAS
RESPIRATORIAS**

Campo de la Invención

La presente invención se refiere a compuestos orgánicos, su preparación y su uso como farmacéuticos.

Sumario de la Invención

En un primer aspecto, la presente invención proporciona compuestos de fórmula I



en forma libre o de sal, en donde

R^a es hidrógeno o alquilo de C₁-C₄, R^b es alquilo de C₁-C₈ sustituido por piridilo, R³ es R⁶, y R⁴ es fluoro o haloalquilo de C₁-C₈,

o R^a es hidrógeno o alquilo de C₁-C₄, R^b es alquilo de C₁-C₈ sustituido por hidroxilo o nitrilo, R³ es R⁶, y R⁴ es hidrógeno o haloalquilo de C₁-C₈,

o R^a es hidrógeno o alquilo de C₁-C₄, R^b es alquilo de

C₁-C₈ sustituido por nitrilo, R³ es fluoro, y R⁴ es R⁷,

o R^a es hidrógeno o alquilo de C₁-C₄, R^b es alquilo de C₁-C₈ sustituido por hidroxilo, R³ es fluoro, y R⁴ es R⁷,

o R^a es hidrógeno o alquilo de C₁-C₄, R^b es alquilo de C₁-C₈ sustituido por di(alquilo de C₁-C₈)amino, R³ es R⁶, y R⁴ es haloalquilo de C₁-C₈,

o R^a es hidrógeno o alquilo de C₁-C₄, R^b es alquilo de C₁-C₈ sustituido por -O-alquilo de C₁-C₈-OH, R³ es R⁶, y R⁴ es fluoro o haloalquilo de C₁-C₈,

10 o R^a es hidrógeno o alquilo de C₁-C₄, R^b es -CH(CH₃)-CH₂-OH, R³ es R⁶, y R⁴ es fluoro,

o R^a es hidrógeno o alquilo de C₁-C₄, R^b es alquilo de C₁-C₈ sustituido por pirrolidinilo sustituido por alquilo de C₁-C₈, R³ es R⁶, y R⁴ es haloalquilo de C₁-C₈,

15 o R^a es hidrógeno o alquilo de C₁-C₄, R^b es alquilo de C₁-C₈ sustituido por oxazolilo sustituido por alquilo de C₁-C₈, R³ es R⁶, y R⁴ es nitrilo o imidazolilo,

o R^a es hidrógeno o alquilo de C₁-C₄, R^b es alquilo de C₁-C₈ sustituido por imidazolilo, R³ es R⁶, y R⁴ es fluoro,

20 o R^a es hidrógeno o alquilo de C₁-C₄, R^b es alquilo de C₁-C₈ sustituido por benzoimidazolilo, R³ es R⁶, y R⁴ es fluoro,

o R^a es hidrógeno o alquilo de C₁-C₄, R^b es alquilo de C₁-C₈ sustituido por isoxazolilo sustituido por alquilo de C₁-C₈, R³ es R⁶, y R⁴ es R⁷,

25

o R^a es hidrógeno o alquilo de C₁-C₄, R^b es alquilo de C₁-C₈ sustituido por pirrolilo sustituido por alquilo de C₁-C₈, R³ es R⁶, y R⁴ es R⁷,

5 o R^a es hidrógeno o alquilo de C₁-C₄, R^b es alquilo de C₁-C₈ sustituido por pirazolilo sustituido por alquilo de C₁-C₈, R³ es R⁶, y R⁴ es R⁷,

o R^a es hidrógeno o alquilo de C₁-C₄, R^b es alquilo de C₁-C₈ sustituido por -CO-O-CH₃, -CO-O-butilo, -CO-di(alquilo de C₁-C₈)amino, -CO-NH₂, -NH-COO-alquilo de C₁-C₈, -SO₂-
10 alquilo de C₁-C₈, -CO-NH-R^c, donde R^c es naftilo, o por -CO-NH-alquilo de C₁-C₈ sustituido opcionalmente por di(alquilo de C₁-C₈)-amino, R³ es R⁶, y R⁴ es R⁷,

o R^a es hidrógeno o alquilo de C₁-C₄, R^b es -CH(CH₃)-CO-NH-alquilo de C₁-C₈ o -CH(CH₃)-CO-O-alquilo de C₁-C₈,
15 R³ es R⁶, y R⁴ es R⁷,

o R^a es hidrógeno o alquilo de C₁-C₄, R^b es alquilo de C₁-C₈ sustituido por -CH(OH)-CH₂-OH, R³ es R⁶, y R⁴ es R⁷,

o R^a es hidrógeno o alquilo de C₁-C₄, R^b es alquilo de C₁-C₈ sustituido por alcoxi de C₁-C₈, o por -S-alquilo de C₁-
20 C₈, R³ es R⁶, y R⁴ es R⁷,

o R^a es hidrógeno o alquilo de C₁-C₄, R^b es alquilo de C₁-C₈ sustituido por un anillo heterocíclico de 5 ó 6 miembros que tiene uno o más heteroátomos en el anillo seleccionado del grupo que consiste de oxígeno, nitrógeno y azufre, siendo
25 el anillo sustituido por oxo, R³ es R⁶, y R⁴ es R⁷,

o R^a es hidrógeno o alquilo de C₁-C₄, R^b es alquilo de C₁-C₈ sustituido por un anillo heterocíclico de 5 ó 6 miembros que tiene tres o más heteroátomos en el anillo seleccionado del grupo que consiste de oxígeno, nitrógeno y azufre, siendo
5 el anillo opcionalmente sustituido por alquilo de C₁-C₈, - alquilo de C₁-C₈-di(alquilo de C₁-C₈)amino, o por cicloalquilo de C₃-C₈, R³ es R⁶, y R⁴ es R⁷,

o R^a es hidrógeno o alquilo de C₁-C₄, R^b es alquilo de C₁-C₈ sustituido por oxazolilo sustituido por alquilo de C₃-C₈,
10 R³ es R⁶, y R⁴ es R⁷,

o R^a es hidrógeno o alquilo de C₁-C₄, R^b es alquilo de C₁-C₈ sustituido por imidazolilo sustituido por alquilo de C₁-C₈ opcionalmente sustituido por hidroxí o alcoxí de C₁-C₈, R³ es R⁶, y R⁴ es R⁷,

15 o R^a es hidrógeno o alquilo de C₁-C₄, R^b es alquilo de C₁-C₈ sustituido por -CO-Het donde Het es un anillo heterocíclico de 5 ó 6 miembros que tiene uno o más heteroátomos en el anillo seleccionado del grupo que consiste de oxígeno, nitrógeno y azufre, siendo el anillo
20 opcionalmente sustituido por alquilo de C₁-C₈, R³ es R⁶, y R⁴ es R⁷,

o R^a es hidrógeno o alquilo de C₁-C₄, R^b es un anillo heterocíclico de 5 ó 6 miembros que tiene uno o más heteroátomos en el anillo seleccionado del grupo que
25 consiste de oxígeno, nitrógeno y azufre, siendo el anillo

sustituido por oxo, R^3 es R^6 , y R^4 es R^7 ,

o R^a es hidrógeno o alquilo de C_1-C_4 , R^b es un anillo aza-biciclo[3.2.1]oct-3-ilo opcionalmente sustituido por alquilo de C_1-C_8 , R^3 es R^6 , y R^4 es R^7 ,

5 o R^a y R^b juntos forman un anillo de azetidina sustituido por alcoxicarbonilo de C_1-C_8 o nitrilo, R^3 es R^6 , y R^4 es R^7 ,

o R^a y R^b juntos forman un anillo de pirrolidina sustituido por $-CO-NH_2$ o nitrilo, R^3 es R^6 , y R^4 es R^7 ,

o R^a y R^b juntos forman un anillo de imidazo-piridina, R^3
10 es R^6 , y R^4 es R^7 ;

R^2 es alquilo de C_1-C_4 o halógeno;

R^5 es hidrógeno, halógeno o alquilo de C_1-C_8 ;

R^6 es halo, $-SO_2-CH_3$, $-SO_2-CF_3$, carboxi, $-CO-NH_2$, $-CO-$
di(alquilo de C_1-C_8)amino, o un anillo heterocíclico de 5 ó 6
15 miembros que tiene uno o más heteroátomos en el anillo
seleccionado del grupo que consiste de oxígeno, nitrógeno y
azufre, siendo el anillo opcionalmente sustituido por halo,
ciano, oxo, hidroxí, carboxi, nitro, cicloalquilo de C_3-C_8 ,
alquilcarbonilo de C_1-C_8 , alcoxi de C_1-C_8 opcionalmente
20 sustituido por aminocarbonilo, o alquilo de C_1-C_8
opcionalmente sustituido por hidroxí, alcoxi de C_1-C_8 ,
alquilamino de C_1-C_8 o di(alquilo de C_1-C_8)amino;

R^7 es hidrógeno, halo, $-SO_2-CH_3$, nitrilo, haloalquilo de
 C_1-C_8 , imidazolilo, alquilo de C_1-C_8 , $-NR^8R^9$, o $-SO_2-NR^8R^9$; y

25 R^8 y R^9 son independientemente hidrógeno, amino,

alquilamino de C₁-C₈, di(alquilo de C₁-C₈)amino, o alquilo de C₁-C₈ opcionalmente sustituido por hidroxil,

o R^a y R^b juntos forman un anillo heterocíclico de 5 a 10 miembros que tiene uno o más heteroátomos en el anillo seleccionado del grupo que consiste de oxígeno, nitrógeno y azufre, siendo el anillo opcionalmente sustituido por halo, ciano, oxo, hidroxil, carboxil, nitro, cicloalquilo de C₃-C₈, alquilcarbonilo de C₁-C₈, alcoxi de C₁-C₈ opcionalmente sustituido por aminocarbonilo, o alquilo de C₁-C₈ opcionalmente sustituido por hidroxil, alcoxi de C₁-C₈, alquilamino de C₁-C₈ o di(alquilo de C₁-C₈)amino.

Los términos utilizados en la especificación tienen los siguientes significados:

"Sustituido" como se utiliza en la presente significa el grupo referido que es sustituido en una o más posiciones por alguna o cualquier combinación de los radicales listados en adelante.

"Opcionalmente sustituido" como se utiliza en la presente significa el grupo referido que puede sustituirse en una o más posiciones por alguna o cualquier combinación de los radicales listados en adelante.

"Halógeno" o "halo" puede ser flúor, cloro, bromo o yodo. De preferencia halógeno o halo es flúor o cloro.

"Alquilo de C₁-C₈" significa un alquilo de C₁-C₈ de cadena lineal o ramificada. De preferencia, alquilo de C₁-C₈

es alquilo de C₁-C₄.

"Alcoxi de C₁-C₈" significa un alcoxi de C₁-C₈ de cadena lineal o ramificada. De preferencia, alcoxi de C₁-C₈ es alcoxi de C₁-C₄.

5 "Cicloalquilo de C₃-C₈" significa cicloalquilo que tiene de 3 a 8 átomos de carbono en el anillo, por ejemplo un grupo monocíclico tal como un ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo o ciclooctilo, cualquiera de los cuales puede ser sustituido por uno o más, normalmente uno o dos,
10 grupos alquilo de C₁-C₄, o un grupo bicíclico tal como bicicloheptilo o biciclooctilo. De preferencia, "cicloalquilo de C₃-C₈" es cicloalquilo de C₃-C₅, especialmente ciclopropilo o ciclobutilo.

 "Haloalquilo de C₁-C₈" significa alquilo de C₁-C₈ como se
15 definió anteriormente, sustituido por uno o más átomos de halógeno como se definió anteriormente. De preferencia, haloalquilo de C₁-C₈ es alquilo de C₁-C₄ sustituido por uno, dos o tres átomos de flúor o cloro, especialmente -CF₃.

 "Aminocarbonilo" como se utiliza en la presente significa
20 amino unido a través del átomo de nitrógeno a un grupo carbonilo.

 "Alquilcarbonilo de C₁-C₈" y "alcoxicarbonilo de C₁-C₈"
significan alquilo de C₁-C₈ y alcoxi de C₁-C₈ respectivamente
como se definió anteriormente unidos por un átomo de
25 carbono a un grupo carbonilo. De preferencia, alquilcarbonilo

de C₁-C₈ y alcóxicarbonilo de C₁-C₈ son respectivamente alquilcarbonilo de C₁-C₄ y alcóxicarbonilo de C₁-C₄.

"Alquilamino de C₁-C₈" y "di(alquilo de C₁-C₈)amino" como se utiliza en la presente significan amino sustituido
5 respectivamente por uno o dos grupos alquilo de C₁-C₈ como se definió anteriormente, que pueden ser iguales o diferentes. De preferencia, alquilamino de C₁-C₈ y di(alquilo de C₁-C₈)amino son respectivamente alquilamino de C₁-C₄ y di(alquilo de C₁-C₄)amino.

10 "Anillo heterocíclico de 5 ó 6 miembros que contiene al menos un heteroátomo en el anillo seleccionado del grupo que consiste de nitrógeno, oxígeno y azufre" como se utiliza en la presente puede ser, por ejemplo, furano, pirrol, pirrolidina, pirazol, imidazol, triazol, isotriazol, tetrazol,
15 tiadiazol, isotiazol, oxadiazol, piridina, oxazol, isoxazol, pirazina, piridazina, pirimidina, piperazina, morfolino, triazina, oxazina o tiazol. Anillos heterocíclicos preferidos incluyen piperazina, morfolino, imidazol, isotriazol, pirazol, piridina, furano, oxazol, isoxazol, oxadiazol y azetidina. El
20 anillo heterocíclico de 5 ó 6 miembros puede estar sustituido o no sustituido. Sustituyentes preferidos incluyen halo, ciano, oxo, hidroxí, carboxi, nitro, cicloalquilo de C₃-C₈, alquilcarbonilo de C₁-C₈, alcoxi de C₁-C₈ sustituido opcionalmente por aminocarbonilo, y alquilo de C₁-C₈
25 sustituido opcionalmente por hidroxí, alcoxi de C₁-C₈ o

di(alquilo de C₁-C₈)amino. Sustituyentes especialmente preferidos incluyen halo, oxo, cicloalquilo de C₃-C₈, y alquilo de C₁-C₄ sustituido opcionalmente por hidroxilo, alcoxi de C₁-C₄, alquilamino de C₁-C₈ o di(alquilo de C₁-C₄)amino.

5 "Anillo heterocíclico de 5 a 10 miembros que tiene uno o más heteroátomos en el anillo seleccionado del grupo que consiste de oxígeno, nitrógeno y azufre" como se utiliza en la presente puede ser, por ejemplo. Anillos heterocíclicos de 5 a 10 miembros preferidos incluyen morfolino, piperazinilo e
10 imidazolilo. El anillo heterocíclico de 5 a 10 miembros puede estar sustituido o no sustituido. Sustituyentes preferidos incluyen halo, ciano, oxo, hidroxilo, carboxi, nitro, cicloalquilo de C₃-C₈, alquilcarbonilo de C₁-C₈, alcoxi de C₁-C₈ sustituido opcionalmente por aminocarbonilo, o alquilo de C₁-C₈
15 sustituido opcionalmente por hidroxilo, alcoxi de C₁-C₈, alquilamino de C₁-C₈ o di(alquilo de C₁-C₈)amino. Sustituyentes especialmente preferidos incluyen alquilo de C₁-C₄.

En toda esta especificación y en las reivindicaciones
20 que siguen, a menos que lo requiera el contexto de otra manera, la palabra "comprende", o variaciones tales como "comprende" o "que comprende", se entenderá que implica la inclusión de un número entero o etapa o grupo de números enteros o etapas pero no la exclusión de cualquier otro
25 número entero o etapa o grupo de números enteros o etapas.

Compuestos preferidos de la presente invención incluyen compuestos de fórmula I en forma libre o de sal, en donde

R^a es hidrógeno, R^b es alquilo de C₁-C₈ sustituido por piridilo, R³ es R⁶, y R⁴ es fluoro o haloalquilo de C₁-C₈,

o R^a es hidrógeno, R^b es alquilo de C₁-C₈ sustituido por hidroxilo o nitrilo, R³ es R⁶, y R⁴ es hidrógeno o haloalquilo de C₁-C₈,

o R^a es hidrógeno, R^b es alquilo de C₁-C₈ sustituido por nitrilo, R³ es fluoro, y R⁴ es R⁷,

o R^a es hidrógeno, R^b es alquilo de C₁-C₈ sustituido por hidroxilo, R³ es fluoro, y R⁴ es R⁷,

o R^a es hidrógeno, R^b es alquilo de C₁-C₈ sustituido por di(alquilo de C₁-C₈)amino, R³ es R⁶, y R⁴ es haloalquilo de C₁-C₈,

o R^a es hidrógeno, R^b es alquilo de C₁-C₈ sustituido por -O-alquilo de C₁-C₈-OH, R³ es R⁶, y R⁴ es fluoro o haloalquilo de C₁-C₈,

o R^a es hidrógeno, R^b es -CH(CH₃)-CH₂-OH, R³ es R⁶, y R⁴ es fluoro,

o R^a es hidrógeno, R^b es alquilo de C₁-C₈ sustituido por pirrolidinilo sustituido por alquilo de C₁-C₈, R³ es R⁶, y R⁴ es haloalquilo de C₁-C₈,

o R^a es hidrógeno, R^b es alquilo de C₁-C₈ sustituido por oxazolilo sustituido por alquilo de C₁-C₈, R³ es R⁶, y R⁴ es

nitrilo o imidazolilo,

o R^a es hidrógeno, R^b es alquilo de C₁-C₈ sustituido por imidazolilo, R³ es R⁶, y R⁴ es fluoro,

5 o R^a es hidrógeno, R^b es alquilo de C₁-C₈ sustituido por benzoimidazolilo, R³ es R⁶, y R⁴ es fluoro,

o R^a es hidrógeno, R^b es alquilo de C₁-C₈ sustituido por isoxazolilo sustituido por alquilo de C₁-C₈, R³ es R⁶, y R⁴ es R⁷,

10 o R^a es hidrógeno, R^b es alquilo de C₁-C₈ sustituido por pirrolilo sustituido por alquilo de C₁-C₈, R³ es R⁶, y R⁴ es R⁷,

o R^a es hidrógeno, R^b es alquilo de C₁-C₈ sustituido por pirazolilo sustituido por alquilo de C₁-C₈, R³ es R⁶, y R⁴ es R⁷,

15 o R^a es hidrógeno, R^b es alquilo de C₁-C₈ sustituido por -CO-O-CH₃, -CO-O-butilo, -CO-di(alquilo de C₁-C₈)amino, -CO-NH₂, -NH-COO-alquilo de C₁-C₈, -SO₂-alquilo de C₁-C₈, -CO-NH-R^c, donde R^c es naftilo, o por -CO-NH-alquilo de C₁-C₈ sustituido opcionalmente por di(alquilo de C₁-C₈)-amino, R³ es R⁶, y R⁴ es R⁷,

20 o R^a es hidrógeno, R^b es -CH(CH₃)-CO-NH-alquilo de C₁-C₈ o -CH(CH₃)-CO-O-alquilo de C₁-C₈, R³ es R⁶, y R⁴ es R⁷,

o R^a es hidrógeno, R^b es alquilo de C₁-C₈ sustituido por -CH(OH)-CH₂-OH, R³ es R⁶, y R⁴ es R⁷,

25 o R^a es hidrógeno, R^b es alquilo de C₁-C₈ sustituido por

alcoxi de C₁-C₈, o por -S-alquilo de C₁-C₈, R³ es R⁶, y R⁴ es R⁷,

o R^a es hidrógeno, R^b es alquilo de C₁-C₈ sustituido por un anillo heterocíclico de 5 ó 6 miembros que tiene uno o más heteroátomos en el anillo seleccionado del grupo que consiste de oxígeno, nitrógeno y azufre, siendo el anillo sustituido por oxo, R³ es R⁶, y R⁴ es R⁷,

o R^a es hidrógeno, R^b es alquilo de C₁-C₈ sustituido por un anillo heterocíclico de 5 ó 6 miembros que tiene tres o más heteroátomos en el anillo seleccionado del grupo que consiste de oxígeno, nitrógeno y azufre, siendo el anillo opcionalmente sustituido por alquilo de C₁-C₈, -alquilo de C₁-C₈-di(alquilo de C₁-C₈)amino, o por cicloalquilo de C₃-C₈, R³ es R⁶, y R⁴ es R⁷,

o R^a es hidrógeno, R^b es alquilo de C₁-C₈ sustituido por oxazolilo sustituido por alquilo de C₁-C₈, R³ es R⁶, y R⁴ es R⁷,

o R^a es hidrógeno, R^b es alquilo de C₁-C₈ sustituido por imidazolilo sustituido por alquilo de C₁-C₈ opcionalmente sustituido por hidroxilo o alcoxi de C₁-C₈, R³ es R⁶, y R⁴ es R⁷,

o R^a es hidrógeno, R^b es alquilo de C₁-C₈ sustituido por -CO-Het donde Het es un anillo heterocíclico de 5 ó 6 miembros que tiene uno o más heteroátomos en el anillo seleccionado del grupo que consiste de oxígeno, nitrógeno y azufre, siendo el anillo opcionalmente sustituido por alquilo de C₁-C₈, R³ es R⁶, y R⁴ es R⁷,

18 22

o R^a es hidrógeno, R^b es un anillo heterocíclico de 5 ó 6 miembros que tiene uno o más heteroátomos en el anillo seleccionado del grupo que consiste de oxígeno, nitrógeno y azufre, siendo el anillo sustituido por oxo, R³ es R⁶, y R⁴ es R⁷,

o R^a es hidrógeno, R^b es un anillo aza-biciclo[3.2.1]oct-3-ilo opcionalmente sustituido por alquilo de C₁-C₈, R³ es R⁶, y R⁴ es R⁷,

o R^a y R^b juntos forman un anillo de azetidina sustituido por alcoxycarbonilo de C₁-C₈ o nitrilo, R³ es R⁶, y R⁴ es R⁷,

o R^a y R^b juntos forman un anillo de pirrolidina sustituido por -CO-NH₂ o nitrilo, R³ es R⁶, y R⁴ es R⁷,

o R^a y R^b juntos forman un anillo de imidazo-piridina, R³ es R⁶, y R⁴ es R⁷;

R² es alquilo de C₁-C₄ o halógeno;

R⁵ es hidrógeno;

R⁶ es halo o -SO₂-CH₃; y

R⁷ es hidrógeno, halo, -SO₂-CH₃, nitrilo, haloalquilo de C₁-C₈ o imidazolilo.

Compuestos especialmente preferidos de la presente invención incluyen compuestos de fórmula I en forma libre o de sal, en donde

R^a es hidrógeno, R^b es alquilo de C₁-C₄ sustituido por piridilo, R³ es R⁶, y R⁴ es fluoro o haloalquilo de C₁-C₄,

o R^a es hidrógeno, R^b es alquilo de C₁-C₄ sustituido por

hidroxi o nitrilo, R^3 es R^6 , y R^4 es hidrógeno o haloalquilo de C_1-C_4 ,

o R^a es hidrógeno, R^b es alquilo de C_1-C_4 sustituido por nitrilo, R^3 es fluoro, y R^4 es R^7 ,

5 o R^a es hidrógeno, R^b es alquilo de C_1-C_4 sustituido por hidroxi, R^3 es fluoro, y R^4 es R^7 ,

o R^a es hidrógeno, R^b es alquilo de C_1-C_4 sustituido por di(alquilo de C_1-C_4)amino, R^3 es R^6 , y R^4 es haloalquilo de C_1-C_4 ,

10 o R^a es hidrógeno, R^b es alquilo de C_1-C_4 sustituido por $-O$ -alquilo de C_1-C_4-OH , R^3 es R^6 , y R^4 es fluoro o haloalquilo de C_1-C_4 ,

o R^a es hidrógeno, R^b es $-CH(CH_3)-CH_2-OH$, R^3 es R^6 , y R^4 es fluoro,

15 o R^a es hidrógeno, R^b es alquilo de C_1-C_4 sustituido por pirrolidinilo sustituido por alquilo de C_1-C_4 , R^3 es R^6 , y R^4 es haloalquilo de C_1-C_4 ,

o R^a es hidrógeno, R^b es alquilo de C_1-C_4 sustituido por oxazolilo sustituido por alquilo de C_1-C_4 , R^3 es R^6 , y R^4 es
20 nitrilo o imidazolilo,

o R^a es hidrógeno, R^b es alquilo de C_1-C_4 sustituido por imidazolilo, R^3 es R^6 , y R^4 es fluoro,

o R^a es hidrógeno, R^b es alquilo de C_1-C_4 sustituido por benzoimidazolilo, R^3 es R^6 , y R^4 es fluoro,

25 o R^a es hidrógeno, R^b es alquilo de C_1-C_4 sustituido por

isoxazolilo sustituido por alquilo de C₁-C₄, R³ es R⁶, y R⁴ es R⁷,

o R^a es hidrógeno, R^b es alquilo de C₁-C₄ sustituido por pirrolilo sustituido por alquilo de C₁-C₄, R³ es R⁶, y R⁴ es R⁷,

5 o R^a es hidrógeno, R^b es alquilo de C₁-C₄ sustituido por pirazolilo sustituido por alquilo de C₁-C₄, R³ es R⁶, y R⁴ es R⁷,

o R^a es hidrógeno, R^b es alquilo de C₁-C₄ sustituido por -CO-O-CH₃, -CO-O-butilo, -CO-di(alquilo de C₁-C₄)amino, -
10 CO-NH₂, -NH-COO-alquilo de C₁-C₄, -SO₂-alquilo de C₁-C₄, -CO-NH-R^c, donde R^c es naftilo, o por -CO-NH-alquilo de C₁-C₄ sustituido opcionalmente por di(alquilo de C₁-C₄)-amino, R³ es R⁶, y R⁴ es R⁷,

o R^a es hidrógeno, R^b es -CH(CH₃)-CO-NH-alquilo de
15 C₁-C₄ o -CH(CH₃)-CO-O-alquilo de C₁-C₄, R³ es R⁶, y R⁴ es R⁷,

o R^a es hidrógeno, R^b es alquilo de C₁-C₄ sustituido por -CH(OH)-CH₂-OH, R³ es R⁶, y R⁴ es R⁷,

o R^a es hidrógeno, R^b es alquilo de C₁-C₄ sustituido por
20 alcoxi de C₁-C₈, o por -S-alquilo de C₁-C₄, R³ es R⁶, y R⁴ es R⁷,

o R^a es hidrógeno, R^b es alquilo de C₁-C₄ sustituido por un anillo heterocíclico de 5 ó 6 miembros que tiene uno o más heteroátomos en el anillo seleccionado del grupo que
25 consiste de oxígeno, nitrógeno y azufre, siendo el anillo

sustituido por oxo, R^3 es R^6 , y R^4 es R^7 ,

o R^a es hidrógeno, R^b es alquilo de C_1-C_4 sustituido por un anillo heterocíclico de 5 ó 6 miembros que tiene tres o más heteroátomos en el anillo seleccionado del grupo que
5 consiste de oxígeno, nitrógeno y azufre, siendo el anillo opcionalmente sustituido por alquilo de C_1-C_6 , -alquilo de C_1-C_6 -di(alquilo de C_1-C_4)amino, o por cicloalquilo de C_3-C_6 , R^3 es R^6 , y R^4 es R^7 ,

o R^a es hidrógeno, R^b es alquilo de C_1-C_4 sustituido por
10 oxazolilo sustituido por alquilo de C_3-C_6 , R^3 es R^6 , y R^4 es R^7 ,

o R^a es hidrógeno, R^b es alquilo de C_1-C_4 sustituido por imidazolilo sustituido por alquilo de C_1-C_4 opcionalmente sustituido por hidroxilo o alcoxi de C_1-C_4 , R^3 es R^6 , y R^4 es R^7 ,

o R^a es hidrógeno, R^b es alquilo de C_1-C_4 sustituido por
15 -CO-Het donde Het es un anillo heterocíclico de 5 ó 6 miembros que tiene uno o más heteroátomos en el anillo seleccionado del grupo que consiste de oxígeno, nitrógeno y azufre, siendo el anillo opcionalmente sustituido por alquilo de C_1-C_4 , R^3 es R^6 , y R^4 es R^7 ,

20 o R^a es hidrógeno, R^b es un anillo heterocíclico de 5 ó 6 miembros que tiene uno o más heteroátomos en el anillo seleccionado del grupo que consiste de oxígeno, nitrógeno y azufre, siendo el anillo sustituido por oxo, R^3 es R^6 , y R^4 es R^7 ,

25 o R^a es hidrógeno, R^b es un anillo aza-biciclo[3.2.1]oct-

3-ilo opcionalmente sustituido por alquilo de C₁-C₄, R³ es R⁶, y R⁴ es R⁷,

o R^a y R^b juntos forman un anillo de azetidina sustituido por alcoxicarbonilo de C₁-C₄ o nitrilo, R³ es R⁶, y R⁴ es R⁷,

5 o R^a y R^b juntos forman un anillo de pirrolidina sustituido por -CO-NH₂ o nitrilo, R³ es R⁶, y R⁴ es R⁷,

o R^a y R^b juntos forman un anillo de imidazo-piridina, R³ es R⁶, y R⁴ es R⁷;

R² es alquilo de C₁-C₄ o halógeno;

10 R⁵ es hidrógeno;

R⁶ es halo o -SO₂-CH₃; y

R⁷ es hidrógeno, halo, -SO₂-CH₃, nitrilo, haloalquilo de C₁-C₄ o imidazolilo.

Muchos de los compuestos representados por la fórmula
15 I son capaces de formar sales de adición de ácido, particularmente sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables. Las sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables del compuesto de fórmula I incluyen aquellas de
20 ácidos inorgánicos, por ejemplo, ácidos halhídricos tales como ácido fluorhídrico, ácido clorhídrico, ácido bromhídrico o ácido yodhídrico, ácido nítrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico; y ácidos orgánicos, por ejemplo ácidos monocarboxílicos alifáticos tales como ácido fórmico, ácido acético, ácido trifluoroacético, ácido proplónico y ácido
25 butírico, hidroxiaácidos alifáticos tales como ácido láctico,

ácido cítrico, ácido tartárico o ácido málico, ácidos dicarboxílicos tales como ácido maleico o ácido succínico, ácidos carboxílicos aromáticos tales como ácido benzoico, ácido p-clorobenzoico, ácido difenilacético o ácido trifenilacético, hidroxiacidos aromáticos tales como ácido o-hidroxibenzoico, ácido p-hidroxibenzoico, ácido 1-hidroxinaftalen-2-carboxílico o ácido 3-hidroxinaftalen-2-carboxílico, y ácido sulfónicos tales como ácido metansulfónico o ácido bencensulfónico. Estas sales pueden prepararse a partir de compuestos de la fórmula I por procedimientos conocidos que forman la sal.

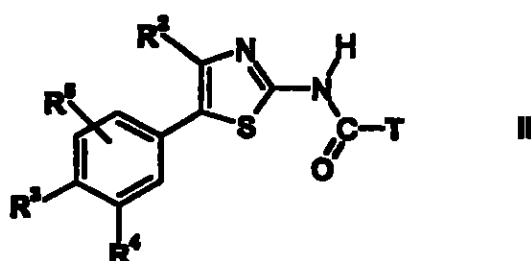
Los compuestos de fórmula I que contienen grupos ácidos, por ejemplo grupos carboxilo, también son capaces de formar sales con bases, en particular bases farmacéuticamente aceptables tales como aquellas bien conocidas en la técnica; tales sales adecuadas incluyen sales de metal, particularmente sales de metal alcalino o de metal alcalinotérreo como sales de sodio, potasio, magnesio o calcio, o sales con amoníaco o aminas orgánicas farmacéuticamente aceptables o bases heterocíclicas como etanolaminas, bencilaminas o piridina. Estas sales pueden prepararse a partir de compuestos de fórmula I por procedimientos conocidos que forman la sal.

Se describen compuestos preferidos específicos de fórmula I de aquí en adelante en los Ejemplos.

En un segundo aspecto, la presente invención proporciona un proceso para preparar un compuesto de fórmula I en forma libre o de sal en donde R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^a y R^b son definidos anteriormente, cuyo proceso comprende las etapas de:

(i) (A) hacer reaccionar un compuesto de fórmula II

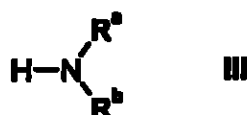
10



15

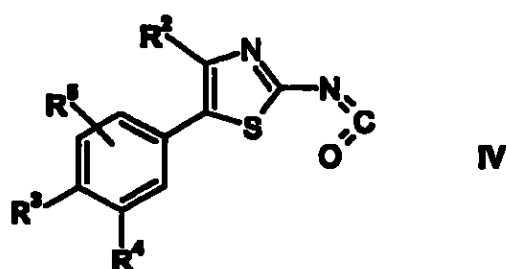
en donde R^2 , R^3 , R^4 y R^5 se definieron anteriormente y T es un anillo heterocíclico de 5 a 6 miembros que tiene uno o más heteroátomos en el anillo seleccionado del grupo que consiste de oxígeno, nitrógeno y azufre, con un compuesto de la fórmula III

20



en donde R^a y R^b son definidos anteriormente;
(B) hacer reaccionar compuestos de la fórmula IV

25

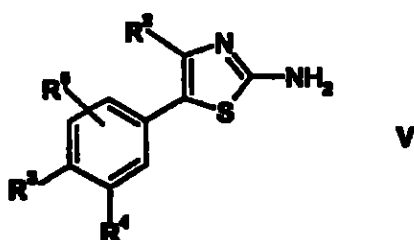


5

en donde R^2 , R^3 , R^4 y R^5 son definidos anteriormente con un compuesto de la fórmula III en donde R^a y R^b son definidos anteriormente;

(C) para la preparación de compuestos de fórmula I en donde R^a es hidrógeno y R^2 , R^3 , R^4 , R^5 y R^b son como se definieron anteriormente, haciendo reaccionar un compuesto de la fórmula V

15



en donde R^2 , R^3 , R^4 y R^5 son definidos anteriormente, con un compuesto de la fórmula VI

20



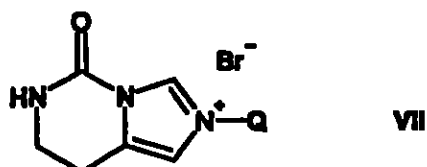
en donde R^b es como se definió anteriormente; o

(D) para la preparación de compuestos de fórmula I en donde R^a es hidrógeno, R^b es alquilo de C_1-C_8 sustituido por imidazolilo sustituido por alquilo de C_1-C_8 opcionalmente

25

sustituido por hidroxilo o alcoxi de C₁-C₈ y R², R³, R⁴ y R⁵ son como se definieron anteriormente, haciendo reaccionar un compuesto de la fórmula V en donde R², R³, R⁴ y R⁵ son definidos anteriormente, con un compuesto de la fórmula VII

5



donde Q es alquilo de C₁-C₈ opcionalmente sustituido por hidroxilo o alcoxi de C₁-C₈; y

(ii) recuperar el compuesto resultante de la fórmula I en forma libre o de sal.

La variante del proceso (A) puede llevarse a cabo utilizando procedimientos conocidos para hacer reaccionar intermediarios de carbonilo di-heterocíclicos (por ejemplo acilimidazolidas cuando T es imidazol) con aminas para formar ureas, o análogamente, por ejemplo, como se describió en adelante en los Ejemplos. La reacción puede llevarse a cabo en un solvente orgánico, por ejemplo dimetilformamida (DMF) o dioxano, en presencia o ausencia de una base, por ejemplo tiretilamina o hidruro de sodio. La temperatura de reacción puede ser de aproximadamente 10°C a aproximadamente 100°C, pero convenientemente a temperatura ambiente.

La variante del proceso (B) puede llevarse a cabo

utilizando procedimientos conocidos para hacer reaccionar isocianatos con aminas, o análogamente, por ejemplo como se describe en adelante en los Ejemplos. La reacción puede llevarse a cabo en un solvente orgánico, por ejemplo dioxano o DMF. La temperatura de reacción puede ser una temperatura elevada, por ejemplo de 50°C a 100°C, pero de preferencia aproximadamente 80°C.

La variante del proceso (C) puede llevarse a cabo utilizando procedimientos conocidos para hacer reaccionar isocianatos con aminas, o análogamente, por ejemplo como se describe en adelante en los Ejemplos. La reacción puede llevarse a cabo en un solvente orgánico, por ejemplo dioxano o DMF. La temperatura de reacción puede ser una temperatura elevada, por ejemplo de 50°C a 100°C, pero de preferencia aproximadamente 80°C.

La variante del proceso (D) puede llevarse a cabo utilizando procedimientos conocidos para hacer reaccionar 2-alkuil-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-imidazo[1,5-c]pirimidin-2-io con 2-amino-5-fenil-tiazoles, o análogamente, por ejemplo como se describe en adelante en los Ejemplos. La reacción puede llevarse a cabo en un solvente orgánico, por ejemplo DMF en presencia de una base, por ejemplo trietilamina. La temperatura de reacción puede ser 100-170°C, pero de manera conveniente aproximadamente 120°C.

Los compuestos de fórmula II o de fórmula IV pueden

prepararse haciendo reaccionar un compuesto de fórmula V en donde R^2 , R^3 , R^4 y R^5 son como se definieron anteriormente con un compuesto de fórmula VIII



en donde cada T, que puede ser igual o diferente, es un anillo heterocíclico de 5 ó 6 miembros que tiene uno o más heteroátomos en el anillo seleccionado del grupo que
10 consiste de oxígeno, nitrógeno y azufre, utilizando procedimientos conocidos, o análogamente, por ejemplo como se describe en los Ejemplos. El compuesto de fórmula VIII es de preferencia 1,1'-carbonildiimidazol (CDI). La reacción puede llevarse a cabo en un solvente orgánico, por ejemplo
15 diclorometano (DCM). La temperatura de reacción puede ser de 20°C a la temperatura de reflujo del solvente, pero de manera conveniente aproximadamente 40°C.

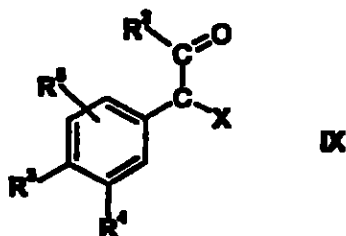
Los compuestos de fórmula IV también pueden prepararse haciendo reaccionar un compuesto de fórmula V
20 en donde R^2 , R^3 , R^4 y R^5 son como se definieron anteriormente, con fosgeno, utilizando procedimientos conocidos, o análogamente, por ejemplo, como se describe en los Ejemplos.

Los compuestos de fórmula III están disponibles
25 comercialmente o pueden prepararse por métodos conocidos,

o análogamente, por ejemplo como se describe en los Ejemplos.

Los compuestos de fórmula V pueden prepararse haciendo reaccionar un compuesto de fórmula IX

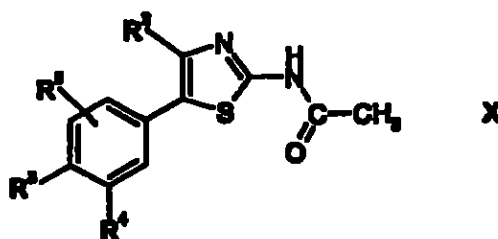
5



10 en donde R², R³, R⁴ y R⁵ son como se definieron anteriormente y X es halógeno, con tiourea, o análogamente, utilizando procedimientos conocidos para preparar aminotiazoles. Por ejemplo como se describe en los Ejemplos más adelante o como se describe en la especificación de
15 patente Europea EP 117082 A. La reacción puede llevarse a cabo en un solvente orgánico, por ejemplo un alcohol tal como etanol. La temperatura de reacción puede ser de la temperatura ambiente a la temperatura de reflujo del solvente, pero manera conveniente de aproximadamente 50°C
20 a aproximadamente 70°C.

Los compuestos de fórmula V en donde R², R³, R⁴ y R⁵ son como se definieron anteriormente, también pueden prepararse al hidrolizar un compuesto de fórmula X

25



5

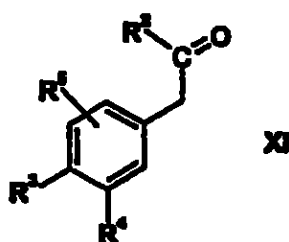
en donde R^2 , R^3 , R^4 y R^5 son como se definieron anteriormente, utilizando una solución de hidróxido de sodio acuoso o de ácido clorhídrico a temperaturas de 50°C hasta la temperatura de reflujo del solvente. Puede agregarse un
10 co-solvente, de preferencia etanol a la solubilidad auxiliar del material de partida.

Los compuestos de fórmula VI están disponibles comercialmente o pueden prepararse por métodos conocidos, o análogamente, por ejemplo como se describe en los
15 Ejemplos.

Los compuestos de fórmula VII pueden prepararse por métodos conocidos, por ejemplo como se describen en R. Jain y L.A. Cohen, *Tetrahedron* (1996), 52, p5363-5370.

Los compuestos de fórmula VIII están disponibles
20 comercialmente o pueden prepararse por métodos conocidos, o análogamente, por ejemplo como se describe en los Ejemplos.

Los compuestos de fórmula IX están disponibles comercialmente o pueden prepararse haciendo reaccionar un
25 compuesto de fórmula XI



5

en donde R^2 , R^3 , R^4 y R^5 son como se definieron anteriormente, con un agente halogenante, por ejemplo bromo, o análogamente, por ejemplo como se describe en los Ejemplos.

10

Los compuestos de fórmula X, en donde R^3 es $-\text{SO}_2\text{CH}_3$, R^4 es NR^5R^6 y R^2 y R^5 son como se definieron anteriormente, pueden prepararse a partir de los compuestos de fórmula IX donde R^3 es SO_2CH_3 , R^4 es un halógeno, de preferencia flúor, y R^2 y R^5 son como se definieron anteriormente, utilizando

15

procedimientos conocidos para hacer reaccionar haluros de arilo, orto a un grupo de extracción de electrones, con aminas primaras o secundarias, o análogamente, por ejemplo, como se describe en adelante en los Ejemplos. La reacción puede llevarse a cabo ya sea sin mezcla o en un solvente orgánico, por ejemplo dimetilsulfóxido. La temperatura de reacción puede ser de 100°C a 170°C pero de manera conveniente de aproximadamente 120°C a 140°C .

20

Los compuestos de fórmula X, en donde R^3 es $-\text{SO}_2\text{CH}_3$, y R^2 , R^4 y R^5 son como se definieron anteriormente, pueden prepararse a partir de compuestos de fórmula X, en donde R^3

25

es $-\text{SO}_2\text{Cl}$ y R^2 , R^4 y R^5 son como se definieron anteriormente, utilizando los procedimientos conocidos en R. W. Brown, *J. Org. Chem.*, (1991), 56, 4974 para convertir haluros de sulfonilo a sulfonas, o análogamente, por ejemplo como se describe en adelante en los Ejemplos. El procedimiento puede llevarse a cabo utilizando un sulfito de metal alcalino, por ejemplo sulfito de sodio, y un bicarbonato de metal alcalino, por ejemplo bicarbonato de sodio, en agua a una temperatura de 20°C a 100°C , pero de manera conveniente a aproximadamente 75°C . La reacción con ácido bromoacético puede llevarse a cabo a una temperatura de 50°C a 150°C , pero de manera conveniente a aproximadamente 100°C . Un haluro de alquilo, por ejemplo yodometano, puede utilizarse en lugar de ácido bromoacético.

Los compuestos de fórmula X en donde R^2 , R^3 , R^4 y R^5 son como se definieron anteriormente, pueden prepararse a partir de compuestos de fórmula IX, en donde R^2 , R^3 , R^4 y R^5 son como se definieron anteriormente, como se describe análogamente para la preparación de compuestos de fórmula V, en donde R^2 , R^3 , R^4 y R^5 son como se definieron anteriormente, pero utilizando N-acetiltiourea en lugar de tiourea.

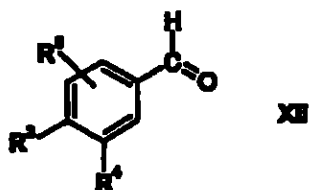
Los compuestos de fórmula X, en donde R^3 es $-\text{SO}_2\text{-Cl}$ y R^2 , R^4 y R^5 son como se definieron anteriormente, pueden prepararse haciendo reaccionar compuestos de la fórmula X,

en donde R^3 es $-NH_2$ y R^2 , R^4 y R^5 son como se definieron anteriormente, con ácido nitroso para dar un compuesto diazo que se hace reaccionar luego con dióxido de azufre en presencia de cloruro de cobre, por ejemplo por el método
5 descrito en E. E. Gilbert, *Synthesis* (1969), 1-10, para dar los cloruros de sulfonilo correspondientes.

Los compuestos de fórmula X, en donde R^3 es $-NH_2$ y R^2 , R^4 y R^5 son como se definieron anteriormente, pueden prepararse por reducción de compuestos de fórmula X, en
10 donde R^3 es $-NO_2$ y R^2 , R^4 y R^5 son como se definieron anteriormente utilizando técnicas estándar conocidas para la reducción de nitrocompuestos aromáticos a anilinas, por ejemplo hidrogenación catalítica utilizando un catalizador de metal de transición, de preferencia paladio sobre carbón, en
15 un solvente orgánico, por ejemplo acetato de etilo, bajo una atmósfera de hidrógeno.

Los compuestos de fórmula X, en donde R^3 es $-NO_2$ y R^2 , R^4 y R^5 son como se definieron anteriormente se preparan por procedimientos conocidos, por ejemplo como se describe
20 en J. Liebscher, E. Mitzner, *Synthesis*, (1985), 4, 414-417.

Los compuestos de fórmula XI están disponibles comercialmente o pueden prepararse a partir de compuestos de fórmula XII



5 en donde R^3 , R^4 y R^5 son como se definieron anteriormente, utilizando el método descrito en R.V. Heinzelman, *Org. Synth.* (1963), IV, 573, o análogamente, por ejemplo como se describe en los Ejemplos.

Los compuestos de fórmula XI en donde R^3 es halo, R^4
 10 es $-\text{SO}_2\text{CH}_3$ y R^2 y R^5 son como se definieron anteriormente pueden prepararse a partir de un compuesto de fórmula XI en donde R^3 es halo, R^4 es hidrógeno y R^2 y R^5 son como se definieron anteriormente, utilizando procedimientos estándar por ejemplo, tratamiento con ácido clorosulfónico seguido por
 15 reducción con sulfito de sodio utilizando el procedimiento conocido en R. W. Brown, *J. Org. Chem.*, (1991), 56, 4974 para convertir haluros de sulfonilo a sulfonas, o análogamente, por ejemplo como se describe en adelante en los Ejemplos. La reducción puede llevarse a cabo con un
 20 sulfito de metal alcalino, por ejemplo sulfito de sodio, y el bicarbonato de metal alcalino, por ejemplo, bicarbonato de sodio en agua a una temperatura de 20°C a 100°C , pero convenientemente a aproximadamente 75°C seguido por alquilación con yoduro de metilo.

25 Los compuestos de fórmula XII están disponibles

comercialmente o pueden prepararse por métodos conocidos, o análogamente, por ejemplo, como se describe en los Ejemplos.

Los compuestos de fórmula XII en donde R^3 es $-\text{SO}_2\text{CH}_3$ y R^4 y R^5 son como se definieron anteriormente pueden prepararse a partir de compuestos de fórmula XII en donde R^3 es halo y R^4 y R^5 son como se definieron anteriormente, por ejemplo por el método descrito por A. Ulman y E. Urankar en *J. Org. Chem.*, (1989), 54, p 4691-4692, o análogamente, por ejemplo como se describe en los Ejemplos.

Los compuestos de fórmula I en forma libre puede convertirse en forma de sal, y viceversa, en una manera convencional. Los compuestos en forma libre o de sal pueden obtenerse en la forma de hidratos o solvatos que contienen un solvente utilizado para cristalización. Los compuestos de fórmula I pueden recuperarse a partir de mezclas de reacción y purificarse de una manera convencional. Isómeros, tales como enantiómeros, pueden obtenerse de una manera convencional, por ejemplo por cristalización fraccional o síntesis asimétrica a partir de los materiales de partida que correspondientemente se sustituyente asimétricamente, por ejemplo ópticamente activos.

Los compuestos de fórmula I y sus sales farmacéuticamente aceptables, referidos en adelante alternativamente como agentes de la invención, son útiles

como farmacéuticos. En particular, presentan inhibición de las enzimas fosfatidilinositol 3-cinasa (cinasa PI3), especialmente la isoforma gamma (p110 γ), que son responsables para generar productos de señalización fosforilados. Las propiedades inhibidoras de los compuestos de fórmula I pueden demostrarse en los siguientes procedimientos de prueba:

El baculovirus que expresa diferentes fragmentos de PI3K γ fusionado con GST ha sido descrito previamente por Stoyanova, S., Bulgarelli-Leva, G., Kirsch, C., Hanck, T., Klinger, R., Wetzker, R., Wymann, M.P. (1997) Lipid- y actividades de la proteína cinasa de PI 3-cinasa g acoplada con la proteína G: estructura-análisis de actividad e interacciones con wortmannina. *Biochem. J.*, 324-489. Se subclonaron residuos de 38-1102 de PI3K γ de humano en los sitios BamH1 y EcoR1 del vector de transferencia pAcG2T (PharMingen) para crear un GST-PI3K γ que carece de los primeros 37 residuos de PI3K γ . Para expresar la proteína recombinante, se mantuvieron rutinariamente células de insectos Sf9 (*Spodoptera frugiperda* 9) a densidades entre 3×10^6 y 3×10^6 células/ml en un suero que contiene un medio de TNMFH (Sigma). Las células Sf9, a una densidad de 2×10^6 se infectaron con baculovirus GST-PI3K $\gamma\Delta$ en una multiplicidad de infección (m.o.i.) de 1 durante 72 horas. Las

células infectadas se cosecharon por centrifugación a 1400 g durante 4 minutos a 4°C y los pellets celulares se congelaron a -80°C. Tanto las células Sf9 como Sf21 trabajaron igualmente bien. Las células Sf9 (1×10^9) se resuspendieron en 100 ml de tampón o amortiguador de lisis frío (4°C) (Tris-HCl 50 mM de pH 7.5, Triton X-100 al 1%, NaCl 150 mM, NaF 1 mM, DTT 2 mM e inhibidores de proteasa. Las células se incubaron en hielo durante 30 minutos después se centrifugaron a 15000 g durante 20 minutos a 4°C. La purificación de la muestra de sobrenadante se lleva cabo a 4°C por cromatografía de afinidad utilizando perlas de gel de garosa SEPHAROSE™ acopladas con glutatión (de Amersham Pharmacia Biotech). Se utilizó una proporción de lisado celular/resina de GST de 50:1. La resina de GST se pre-enjuagó principalmente para eliminar el conservador de etano y luego se equilibró con tampón de lisis. El lisado celular (sobrenadante) se agregó (normalmente como lisado de 50 ml a resina de GST de 1 ml en tubos de 50 ml) y se hizo girar suavemente en un mezclador a 4°C durante 2-3 horas. El flujo ilimitado a través de la muestra se recolectó por centrifugación a 1000 g durante 5 minutos a 4°C utilizando un tubo de centrifuga FALCON™ de 15 ml para lavado subsecuente y etapas de elución. Principalmente una serie de 3 ciclos de lavados (mezclado por inversión suave) se realizó con 15 ml de Tampón A de lavado frío (Tris-HCl 50

mM de pH 7.5, Triton X-100 al 1%, DTT 2 mM) intercalado con centrifugación a 1000 g durante 5 minutos a 4°C. Se realizó una etapa de lavado simple final con Tampón B de lavado enfriado con hielo de 15 ml (Tris-HCl 50 mM de pH 7.5, DTT 2 mM) y luego se centrifugó a 1000 g durante 5 minutos a 4°C. La resina de GST lavada se eluyó finalmente con 4 ciclos de tampón de elución enfriado con hielo de 1ml (Tris-HCl 50 mM de pH 7.5, glutatión reducido 10 mM, DTT 2 mM, NaCl 150 mM, NaF 1 mM, 50% de etilenglicol e inhibidores de proteasa) intercalados con centrifugación a 1000 g durante 5 minutos a 4°C. Las muestras se hicieron alícuotas y se almacenaron a -20°C.

Se estableció un ensayo de cinasa *in vitro* que midió la transferencia del fosfato terminal de trifosfato de adenosina a fosfatidilinositol. Se realizó la reacción de cinasa en una placa microtituladora de 96 cavidades como un Ensayo de Proximidad de Centelleo. Cada cavidad contiene 10 µl de compuesto de prueba en 5% de dimetilsulfóxido y 20 µl de una mezcla de ensayo (Tris 40 mM, NaCl 200 mM, etilenglicol-aminoetil-ácido tetraacético (EGTA) 2 mM, fosfatidilinositol 15 µg/ml, trifosfato de adenosina 12.5 µM (ATP), MgCl₂ 25 mM, [³³P]ATP µCi 0.1). La reacción se inició por la adición de 20 µl de una mezcla de enzima (Tris 40 mM, NaCl 200 mM, EGTA 2 mM que contiene GST-p110_γ recombinante). La placa se incubó a temperatura ambiente

durante 60 minutos y se terminó la reacción al agregar 150 μ l de solución de interrupción de perlas con WGA (Tris 40 mM, NaCl 200 mM, EGTA 2 mM, etilendiamina-ácido tetraacético 1.3 mM (EDTA), 2.6 μ M de ATP y 0.5 mg de perlas de SPA con Aglutinina de Germen de Trigo (Amersham Biosciences) a cada cavidad. La placa se selló, se incubó a temperatura ambiente durante 60 minutos, se centrifugó a 1200 rpm y luego se contó durante 1 minutos utilizando un contador de centelleo. La actividad total se determinó al agregar 10 μ l de dimetilsulfóxido al 5% (DMSO) y se determinó la actividad no específica al agregar 10 μ l de EDTA 50 mM en lugar del compuesto de prueba.

Los compuestos de los Ejemplos posteriormente tienen valores IC_{50} (γ) debajo de 0.5 μ M en el ensayo mencionado anteriormente o demuestra selectividad con respecto al isoforma γ , α , δ o β como se determina por un ensayo correspondiente. Por ejemplo los compuestos de los Ejemplos 11, 19, 29, 40, 66, 75, 89, 96, 98 y 116 tienen valores IC_{50} (γ, α, δ) μ M de (0.016, 3.018, 0.626), (0.012, 0.009, 0.028), (0.047, 0.035, 0.180), (0.213, 2.059, 2.616), (0.177, 0.218, 0.637), (0.195, 0.190, -), (0.074, 0.839, 3.792), (0.038, 0.934, 2.150), (0.044, 1.500, 0.420) y (0.032, 0.156, 0.170) respectivamente, y los compuestos de los Ejemplos 121, 124, 131, 138, 145 y 150 tienen valores IC_{50} (γ) μ M de 0.019,

A
20

0.007, 0.018, 0.017 y 0.056 respectivamente.

Dependiendo de su inhibición de enzimas fosfatidilinositol 3-cinasa, los compuestos de fórmula I en forma libre o de sal farmacéuticamente aceptable, en
5 adelante referidos alternativamente como "agentes de la invención", son útiles en el tratamiento de condiciones que son mediadas por la activación de las enzimas PI3 cinasa, particularmente condiciones inflamatorias o alérgicas. El tratamiento de acuerdo con la invención puede ser
10 sintomática o profiláctica.

Por consiguiente, los agentes de la invención son útiles en el tratamiento de enfermedades inflamatorias o vías áreas permeables obstructivas, que resultan, por ejemplo, en reducción de daño tisular, inflamación de las vías
15 respiratorias, hiper-reactividad bronquial, remodelación o progresión de la enfermedad. Las enfermedades de las vías respiratorias inflamatorias u obstructivas para la cual es aplicable la presente invención incluye asma de cualquier tipo o génesis incluyendo tanto el asma intrínseca (no alérgica)
20 como extrínseca (alérgica), asma leve, asma moderada, asma severa, asma bronquítica, asma inducida por ejercicio, asma ocupacional y asma inducida después de infección bacteriana. El tratamiento del asma es también para ser entendido como tratamiento que abarca a sujetos, por ejemplo de menos de 4
25 ó 5 años de edad, que presentan síntomas de respiración

silbante (resuello) y diagnosticado o diagnosticable como "niños jadeantes", una categoría establecida al paciente de interés médico principal y ahora con frecuencia identificados como asmáticos incipientes o de fase temprana. (Para
5 conveniencia esta condición asmática particular es referida como "síndrome del niño jadeante".)

La eficacia profiláctica en el tratamiento del asma se evidenciará por la frecuencia reducida o severidad del ataque sintomático, por ejemplo de ataque asmático agudo o
10 broncoconstrictor, mejoramiento en la función pulmonar o hiper-reactividad de las vías respiratorias mejoradas. Puede ser además evidenciado por el requerimiento reducido para otras, terapia sintomática, es decir terapia para o destinada para restringir o abortar el ataque sintomático cuando éste
15 ocurre, por ejemplo anti-inflamatorio (por ejemplo corticosteroide) o broncodilatador. El beneficio profiláctico en el asma puede en particular ser aparente en sujetos boca abajo para "inclinarse de mañana". El "inclinarse de mañana" es un síndrome asmático reconocido, común para un
20 porcentaje sustancial de asmáticos y caracterizado por ataque asmático, por ejemplo entre las horas de aproximadamente 4 a 6 am, es decir en un tiempo normalmente en forma sustancialmente distante de cualquier terapia de asma sintomática previamente administrada.

25 Otras enfermedades y condiciones de las vías

respiratorias inflamatorias u obstructivas para la cual es aplicación la presente invención incluyen lesión pulmonar agudo (ALI), síndrome de sufrimiento respiratorio en adulto (ARDS), enfermedad pulmonar obstructiva crónica, 5 enfermedad del pulmón o de las vías respiratorias (COPD, COAD o COLD), incluyendo bronquitis crónica o disnea asociada con la misma, enfisema, así como también exacerbación de la hiper-actividad de las vías áreas o respiratorias consecuente de otra terapia de droga, en particular otra terapia de droga inhalada. La invención 10 también es aplicable para el tratamiento de bronquitis de cualquier tipo o génesis incluyendo, por ejemplo, bronquitis aguda, araquídica, catarral, crups laríngeas, crónica o ftinoidea. Otras enfermedades de las vías respiratorias 15 inflamatorias u obstructivas para la cual es aplicable la presente invención incluyen neumoconiosis (una enfermedad de los pulmones inflamatoria, comúnmente ocupacional, frecuentemente acompañada por obstrucción de las vías respiratorias, ya sea crónica o aguda, y ocasionada por 20 inhalación repetida de polvos) de cualquier tipo o génesis, incluyendo, por ejemplo, aluminosis, antracosis, asbestosis, calicosis, fibrosis cística, ptilosis, siderosis, silicosis, tabacosis y bisinosis.

Dependiendo de su actividad anti-inflamatoria, en 25 particular en relación a la inhibición de la activación de

eosinófilos, los agentes de la invención también son útiles en el tratamiento de trastornos relacionados con los eosinófilos, por ejemplo eosinofilia, en particular trastornos relacionados con eosinófilos de las vías respiratorias (por ejemplo que
5 implica la infiltración eosinofílica mórbida de tejidos pulmonares) incluyendo hiper-eosinofilia cuando se efectúa en las vías respiratorias y/o pulmones así como también, por ejemplo, trastornos relacionados con eosinófilos de las vías respiratorias consecuencial o concomitante al síndrome de
10 Löffler, neumonía eosinofílica, infestación parasitaria (en particular metazoan) (incluyendo eosinófilos tropicales), aspergilosis broncopulmonar, poliarteritis nodosa (incluyendo síndrome de Churg-Stratuss), granuloma eosinofílica y trastornos relacionados con eosinófilos que afectan las vías
15 respiratorias ocasionadas por reacción a las drogas.

Agentes de la invención también son útiles en el tratamiento de condiciones alérgicas o inflamatorias de la piel, por ejemplo soriasis, dermatitis por contacto, dermatitis atópica, alopecia areata, eritema multiforme, dermatitis
20 herpetiformis, escleroderma, vitiligo, angitis por hipersensibilidad, urticaria, pemfigoide bullosa, lupus eritematoso, pénfigo, epidermolisis bullosa ávida, y otras condiciones inflamatorias o alérgicas de la piel.

Agentes de la invención también pueden utilizarse para
25 el tratamiento de otras enfermedades o condiciones, en

particular enfermedades o condiciones que tienen un componente inflamatorio, por ejemplo, tratamiento de enfermedades y condiciones del ojo tal como conjuntivitis, queratoconjuntivitis seca, y conjuntivitis vernal, 5 enfermedades que afectan la nariz incluyendo rinitis alérgica, y enfermedad inflamatoria en la cual están implicadas reacciones autoinmunes o que tienen un componente o etiología autoinmune, incluyendo trastornos hematológicos autoinmunes (por ejemplo anemia, anemia aplásica, anemia 10 eritocitaria pura y trombocitopenia idiopática), lupus eritematoso sistémico, policondritis, esclerodoma, granulomatosis de Wegener, dermatomiositis, hepatitis activa crónica, miastenia gravis, síndrome de Steven-Johnson, esprue idiopático, enfermedad inflamatoria intestinal 15 autoinmune (por ejemplo colitis ulcerativa y enfermedad de Crohn), oftalmopatía endocrina, enfermedad de Grave, sarcoidosis, alveolitis, neumonitis de hipersensibilidad crónica, esclerosis múltiple, cirrosis biliar primaria, uveítis (anterior y posterior), queratoconjuntivitis seca y 20 queratoconjuntivitis vernal, fibrosis pulmonar intersticial, artritis psoriática y glomerulonefritis (con o sin síndrome nefrótico, por ejemplo incluyendo síndrome nefrótico idiopático o nefropatía de cambio minal.

Otras enfermedades o condiciones que pueden tratarse 25 con agentes de la invención incluyen choque séptico, artritis

reumatoide, osteoartritis, enfermedades proliferativas tales como cáncer, aterosclerosis, rechazo aloinjerto después del trasplante, ataque, obesidad, restenosis, diabetes, por ejemplo, diabetes mellitus tipo I (diabetes juvenil) y diabetes mellitus tipo II, enfermedades diarreicas, lesiones por isquemia/reperfusión, retinopatía, tal como retinopatía diabética o retinopatía inducida por oxígeno hiperbárico, y condiciones caracterizadas por presión intraocular elevado o secreción de humor acuoso ocular tal como glaucoma.

10 La efectividad de un agente de la invención en la inhibición de condiciones inflamatorias, por ejemplo en enfermedades de las vías respiratorias inflamatorias, pueden demostrarse en un modelo animal, por ejemplo, un modelo de ratón o de rata, de inflamación de las vías respiratorias u
15 otras condiciones inflamatorias, por ejemplo como se describe en Szarka et al, *J. Immunol. Methods* (1997) 202:49-57; Renzi et al, *Am. Rev. Respir. Dis.* (1993) 148:932-939; Tsuyuki et al., *J. Clin. Invest.* (1995) 96:2924-2931; y Cernadas et al (1999) *Am. J. Respir. Cell Mol. Biol.*, 20:1-8.

20 Los agentes de la invención también son útiles como agentes co-terapéuticos para uso en combinación con otras sustancias de drogas tales como sustancias de droga anti-inflamatorias, broncodilatadoras o antihistaminas, particularmente en el tratamiento de enfermedades de las
25 vías respiratorias obstructivas o inflamatorias tales como las

mencionadas anteriormente, por ejemplo como potenciadores de la actividad terapéutica de tales drogas o como un medio de dosificación de reducción requerida o efectos secundarios potenciales de tales drogas. Un agente de la invención puede
5 mezclarse con otra sustancia de droga en una composición farmacéutica fija o puede administrarse por separado, antes, de manera simultánea con o después de la otra sustancia de droga. Por consiguiente, la invención incluye una combinación de un agente de la invención como se describió
10 anteriormente con una sustancia de droga anti-inflamatoria, broncodilatadora, antihistamina o anti-tusivo, el agente de la invención y la sustancia de droga está en la misma o diferentes composición farmacéutica.

Drogas anti-inflamatorias adecuadas incluyen
15 esteroides, en particular glucocorticosteroides tales como budesonida, dipropionato de beclametasona, propionato de fluticasona, furoato de mometasona o ciclesonida, o los esteroides descritos en la WO 02/88167, WO 02/12266, WO 02/100879, WO 02/00679 (especialmente aquellas de los
20 Ejemplos 3, 11, 14, 17, 19, 26, 34, 37, 39, 51, 60, 67, 72, 73, 90, 99 y 101), WO 03/035668, WO 03/048181, WO 03/062259, WO 03/064445, WO 03/072592, agonistas receptores de glucocorticoide no esteroideales tales como aquellos descritos en la WO 00/00531, WO 02/10143, WO 03/082280, WO
25 03/082787, WO 03/104195, WO 04/005229; antagonistas de

LTB4 tales como LY293111, CGS025019C, CP-195543, SC-53228, BIIL 284, ONO 4057, SB 209247 y aquellos descritos en US 5451700; antagonistas de LTD4 tales como montelukast y zafirlukast; inhibidores de PDE4 tales como

5 cilomilast (Ariflo® Glaxo-SmithKline), Roflumilast (Byk Gulden), V-11294A (Napp), BAY19-8004 (Bayer), SCH-351591 (Schering-Plough), Arofyline (Almirall Prodesfarma), PD189659 / PD168787 (Parke-Davis), AWD-12-281 (Asta Medica), CDC-801 (Celgene), SelCID(TM) CC-10004

10 (Celgene), VM554/UM565 (Vernalis), T-440 (Tanabe), KW-4490 (Kyowa Hakko Kogyo), y aquellos descritos en WO 92/19594, WO 93/19749, WO 93/19750, WO 93/19751, WO 98/18796, WO 99/16766, WO 01/13953, WO 03/104204, WO 03/104205, WO 03/39544, WO 04/000814, WO 04/000839, WO

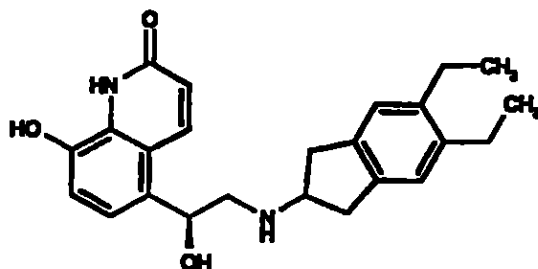
15 04/005258, WO 04/018450, WO 04/018451, WO 04/018457, WO 04/018465, WO 04/018431, WO 04/018449, WO 04/018450, WO 04/018451, WO 04/018457, WO 04/018465, WO 04/019944, WO 04/019945, WO 04/045607 y WO 04/037805; agonistas A2a tales como aquellos descritos en

20 EP 409595A2, EP 1052264, EP 1241176, WO 94/17090, WO 96/02543, WO 96/02553, WO 98/28319, WO 99/24449, WO 99/24450, WO 99/24451, WO 99/38877, WO 99/41267, WO 99/67263, WO 99/67264, WO 99/67265, WO 99/67266, WO 00/23457, WO 00/77018, WO 00/78774, WO 01/23399, WO

25 01/27130, WO 01/27131, WO 01/60835, WO 01/94368, WO

02/00676, WO 02/22630, WO 02/96462, WO 03/086408, WO
04/039762, WO 04/039766, WO 04/045618 y WO 04/046083;
antagonistas A2b tales como aquellos descritos en WO
02/42298; y agonistas del adrenoceptor beta-2 tales como
5 albuterol (salbutamol), metaproterenol, terbutalina, salmeterol
fenoterol, procaterol, y especialmente, formoterol y sales de
los mismos farmacéuticamente aceptable, y compuestos (en
forma de sal o solvato) de fórmula I de la WO 0075114, cuyo
documento se incorpora en la presente por referencia, de
10 preferencia compuestos de los Ejemplos de los mismos,
especialmente un compuesto de fórmula

15



y sales del mismo farmacéuticamente aceptable, así como
también (en forma libre o sal o solvato) de fórmula I de la WO
20 04/16601, y también los compuestos de la WO 04/033412.

Drogas broncodilatadoras adecuadas incluyen agentes
anticolinérgicos o antimuscarínicos, en particular bromuro de
ipratropio, bromuro de oxitropio, sales de tiotropio y CHF
4226 (Chiesi), y glicopirrolato, pero también aquellos
25 descritos en WO 01/04118, WO 02/51841, WO 02/53564, WO

03/00840, WO 03/87094, WO 04/05285, WO 02/00652, WO 03/53966, EP 424021, US 5171744, US 3714357, WO 03/33495 y WO 04/018422.

Substancias de droga antihistamina adecuadas incluyen
5 clorhidrato de cetirizina, acetaminofen, fumarato de clemastina, prometazina, loratidina, desloratidina, difenildramina y clorhidrato de fexofenadina, activastina, astemizol, azelastina, ebastina, epinastina, mizolastina y tefanadina así como también aquellos descritos en WO
10 03/099807, WO 04/026841 y JO 2004107299.

Otras combinaciones útiles de agentes de la invención con drogas anti-inflamatorias son aquellas con antagonistas de receptores de quimiocina, por ejemplo CCR-1, CCR-2, CCR-3, CCR-4, CCR-5, CCR-6, CCR-7, CCR-8, CCR-9 y
15 CCR10, CXCR1, CXCR2, CXCR3, CXCR4, CXCR5, particularmente antagonistas de CCR-5 tales como antagonistas de Shering-Plough SC-351125, SCH-55700 y SCH-D, antagonistas de Takeda como cloruro de N-[[4-[[[6,7-dihidro-2-(4-metilfenil)-5H-benzo-ciclohepten-8-
20 il]carbonil]amino]fenil]-metil]tetrahidro-N,N-dimetil-2H-piran-4-aminio (TAK-770), y antagonistas de CCR-5 descritos en US 6166037 (particularmente las reivindicaciones 18 y 19), WO 00/66558 (particularmente la reivindicación 8), WO 00/66559 (particularmente la reivindicación 9), WO 04/018425 y WO
25 04/026873.

Los agentes de la invención pueden administrarse por cualquier ruta apropiada, por ejemplo oralmente, por ejemplo en la forma de una tableta o cápsula; parenteralmente, por ejemplo intravenosamente; por inhalación, por ejemplo en el tratamiento de una enfermedad de las vías respiratorias inflamatoria u obstructiva; intranasalmente, por ejemplo en el tratamiento de rinitis alérgica; tópicamente a la piel, por ejemplo en el tratamiento de dermatitis atópica; o rectalmente, por ejemplo en el tratamiento de la enfermedad inflamatoria intestinal.

La presente invención también proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula I en forma libre o en la forma de una sal farmacéuticamente aceptable, opcionalmente junto con un diluyente o portador farmacéuticamente aceptable para el mismo. La composición puede contener un agente co-terapéutico tal como una droga anti-inflamatoria, broncodilatador o antihistamina como se describe en adelante. Tales composiciones pueden prepararse utilizando diluyentes o excipientes convencionales y técnicas conocidas en la técnica galénica. Estas formas de dosificación oral pueden incluir tabletas y cápsulas. Las formulaciones para la administración tópica puede tomar la forma de cremas, ungüentos, geles o sistemas de suministro transdérmico, por ejemplo parches. Las composiciones para la inhalación

pueden comprender formulaciones en aerosol u otras atomizables o formulaciones en polvo seco.

Cuando la composición comprende una formulación en aerosol, de preferencia contiene, por ejemplo, un propelente de hidro-fluoro-alcano (HFA) tal como HFA134a o HFA22 o una mezcla de éstas, y puede contener uno o más co-solventes conocidos en la técnica como etanol (hasta un 20% en peso), y/o uno o más surfactantes o agentes tensioactivos tales como ácido oleico o trioleato de sorbitán, y/o uno o más agentes que aumentan el volumen como lactosa. Cuando la composición comprende una formulación de polvo seco, de preferencia contiene, por ejemplo, el compuesto de fórmula I que tiene un diámetro de partícula de hasta 10 micras, opcionalmente junto con un diluyente o portador, tal como lactosa, de la distribución de tamaño de partícula deseado y un compuesto que ayuda a proteger contra de la deterioración de realización de producto debido a la humedad, por ejemplo estearato de magnesio. Cuando la composición comprende una formulación nebulizada, de preferencia contiene, por ejemplo, el compuesto de fórmula I ya sea disuelta, o suspendida, en un vehículo que contiene agua, un co-solvente como etanol o propilenglicol y un estabilizador, que puede ser un surfactante.

La invención incluye (A) un agente de la invención en forma inhalable, por ejemplo en un aerosol u otra composición

atomizable o en forma particulada inhalable, por ejemplo micronizada, (B) un medicamento inhalable que comprende un agente de la invención en forma inhalable; (C) un producto farmacéutico que comprende tal agente de la invención en forma inhalable en asociación con un dispositivo de inhalación; y (D) un dispositivo de inhalación que contiene un agente de la invención en forma inhalable.

Dosificaciones de agentes de la invención empleadas en la práctica de la presente invención por supuesto variará dependiendo, por ejemplo, de la condición particular a ser tratada, el efecto deseado y el modo de administración. En general, dosificaciones diarias adecuadas para la administración oral son del orden de 0.1 a 10 mg/kg.

Descripción Detallada de la Invención

15 EJEMPLOS

Las abreviaciones utilizadas son como sigue: CDI es 1,1'-carbonildiimidazol, DCM es diclorometano, DIPEA es diisopropiletilamina, DMF es Dimetilforamida, THF es tetrahidrofurano, HPLC es Cromatografía Líquida de Alto Rendimiento, DMF-DMA es N,N-Dimetilformamida dimetilacetal, DMSO es sulfóxido de dimetilo, HCl es Ácido clorhídrico, TFA es Ácido trifluoroacético, HOBt es Hidroxi-benzotriazol, y HOAt es Hidroxi-azabenzotriazol.

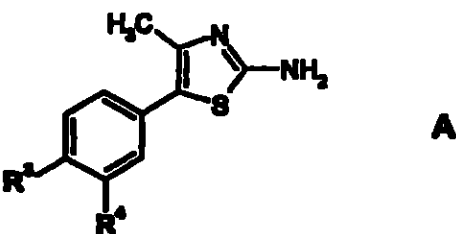
Preparación de Intermedarios

25 Los siguientes intermedarios de aminotiazol de fórmula

57
53

(A)

5



se muestran en la Tabla 1 a continuación, su método de preparación que se describe en adelante.

TABLA 1

10

Intermediario	R ³	R ⁴	M/ MH+
AA	-SO ₂ CH ₃	F	287.11
AB	-SO ₂ CH ₃	CF ₃	337.00
AC	-SO ₂ CH ₃	Cl	302.99
AD	-SO ₂ CH ₃	CN	294.02
AE	-SO ₂ CH ₃	H	268.90
AF	-SO ₂ CH ₃		335.07
AG	F	-SO ₂ CH ₃	286.99

15

Las aminas que se utilizan para preparar los compuestos finales de los Ejemplos en las Tablas 4 y 5 están disponibles comercialmente o se preparan por métodos estándar. Las aminas ejemplificadas en la Tabla 3 y utilizadas para preparar los compuestos finales de los Ejemplos en la Tabla 6 no son fácilmente disponibles comercialmente, los métodos de preparación que se describen a continuación.

25

Intermediario AA**5-(3-Fluoro-4-metansulfonil-fenil)-4-metil-tiazol-2-ilamina****AA1) 3-Fluoro-4-metansulfonil-benzaldehído:**

Se agregó sal sódica de ácido metansulfónico (20.1 g,
5 200 mmol) a una solución agitada de 3,4-difluorobenzaldehído
(22.5 g, 158 mmol) en DMSO seco (200 ml) a 75°C. Después
de 2 horas se vertió la reacción en agua con hielo (200 ml).
Se filtró el precipitado, se lavó con agua y se disolvió en
cloroformo (400 ml). El extracto orgánico se lavó con agua (2
10 x 200 ml), se secó sobre MgSO_4 , se filtró, y el solvente se
eliminó para dar el compuesto del título como un sólido
blanco.

AA2) 2-Fluoro-1-metansulfonil-4-(2-nitro-propenil)benceno:

Una mezcla agitada de 3-fluoro-4-metansulfonil-
15 benzaldehído (Ejemplo AA1)(24 g, 0.119 mmol), nitroetano
(70 ml, 0.97 mol) y acetato de amonio (2.75 g, 35 mmol) se
calentó a reflujo bajo argón durante 24 horas. La mezcla se
concentró para dar un aceite que se disolvió en cloroformo
(200 ml) y se lavó con agua (2 x 200 ml), seguido por
20 salmuera (100 ml). El extracto orgánico se secó (MgSO_4), se
filtró y el solvente se eliminó para dar el producto como un
aceite anaranjado. Este se utilizó inmediatamente en la
siguiente etapa.

AA3) 1-(3-Fluoro-4-metansulfonil-fenil)-propan-2-ona:

25 Se agregó polvo de hierro (25 g, 0.45 mol) a una mezcla

agitada de 2-fluoro-1-metansulfonil-4-(2-nitro-propenil)-
benceno preparada recientemente (Ejemplo AA2)(29 g, 0.112
mol) en THF (50 ml). Se agregó agua (110 ml) y la mezcla se
calentó a 60°C. Se agregó lentamente ácido clorhídrico
5 concentrado (50 ml) durante 1 hora a 60-90°C. La reacción se
agitó luego a 100°C durante 20 horas, luego se diluyó con
agua fría (500 ml) y se filtró a través de un material de filtro
Celite^{MR} que se lava con cloroformo (500 ml). El extracto
orgánico se lavó con agua (200 ml) seguido por salmuera
10 (200 ml). Después del secado (MgSO₄) la mezcla se absorbió
sobre sílice y se purificó por cromatografía, eluyendo con
hexano – acetato de etilo (1:1) para dar el compuesto del
título.

AA4) 5-(3-Fluoro-4-metansulfonil-fenil)-4-metil-tiazol-2-
15 ilumina:

1-(3-Fluoro-4-metansulfonil-fenil)-propan-2-ona (AA3)
(1.0 g, 4.34 mmol) se disolvió en dioxano (35 ml) y se enfrió
la solución a 10°C punto en el cual se semi-congeló la
mezcla. Se agregó lentamente bromo (0.201 ml, 3.6 mmol, 0.8
20 eq.) y la mezcla se agitó durante unos 15 minutos adicionales
en un estado semi-congelado. La mezcla se dejó luego
calentar a temperatura ambiente y el solvente se eliminó para
dar un aceite café que contiene el material de partida y 1-
bromo-1-(3-fluoro-4-metansulfonil-fenil)-propan-2-ona. Este
25 material se disolvió en etanol (30 ml) y se agregó tiourea

(0.236 g, 3.1 mmol) en una porción. La mezcla se agitó a 60°C durante 30 minutos luego se dejó enfriar después de lo cual se cristalizó el producto. La filtración produjo la sal bromhidrato del producto como un sólido blanco. La base libre se preparó al disolver la sal bromhidrato en un diluido de ácido clorhídrico acuoso y al agregar una solución de hidróxido de sodio hasta alcalina. El compuesto del título se precipitó como la base libre.

Intermediario AB

10 5-(4-Metansulfonil-3-trifluorometil-fenil)-4-metil-tiazol-2-ilamina

AB1) N-[5-(4-Metansulfonil-3-trifluorometil-fenil)-4-metil-tiazol-2-il]-acetamida:

El compuesto del título se hizo vía un método análogo a 5-(3-Fluoro-4-metansulfonil-fenil)-4-metil-tiazol-2-ilamina (Ejemplo AA) reemplazando 3,4-difluorobenzaldehído (etapa AA1) con 4-cloro-3-trifluorometil-benzaldehído, y tiourea (etapa AA4) con N-acetiltiourea.

AB2) 5-(4-Metansulfonil-3-trifluorometil-fenil)-4-metil-tiazol-2-ilamina:

N-[5-(4-Metansulfonil-3-trifluorometil-fenil)-4-metil-tiazol-2-il]-acetamida (AB1) (0.115 g, 0.3 mmol) se suspendió en etanol (5 ml). Se agregó ácido clorhídrico (1.58 ml, HCl 6N) y la mezcla de reacción se calentó a reflujo durante dos horas. El solvente se eliminó *in vacuo* y el residuo crudo se

suspendió en agua y se agregó una solución de hidróxido de sodio hasta que se ajustó el pH a pH 13-14. El precipitado amarillo se agitó a temperatura ambiente durante 45 minutos y luego se filtró, se lavó con agua y se secó *in vacuo* para producir el compuesto del título.

Intermediario AC

5-(3-Cloro-4-metansulfonil-fenil)-4-metil-tiazol-2-ilamina

Este material se preparó por el procedimiento descrito en el Experimento AA, reemplazando 3,4-difluorobenzaldehído en la primera etapa (AA1) con 3,4-dicloro-benzaldehído.

Intermediario AD

5-(2-Amino-4-metil-tiazol-5-il)-2-metansulfonil-benzonitrilo

Este material se preparó por el procedimiento descrito en el Experimento AA, reemplazando 3,4-difluorobenzaldehído en la primera etapa (AA1) con 2-fluoro-5-formil-benzonitrilo.

Intermediario AE

5-(4-Metansulfonil-fenil)-4-metil-tiazol-2-ilamina

AE1) N-[5-(4-Amino-fenil)-4-metil-tiazol-2-il]-acetamida:

Se disolvió N-[4-Metil-5-(4-nitro-fenil)-tiazol-2-il]-acetamida (J. Liebscher, E. Mitzner, *Synthesis*, 1985, (4), p 414)(10.0 g, 3.6 mmol) en acetato de etilo / THF (5/1, 600 ml) y se agitó a temperatura ambiente bajo una atmósfera de argón. La solución se trató luego con paladio sobre carbono al 10% (10 g). La mezcla de reacción se purgó tres veces con nitrógeno y se colocó bajo una atmósfera de hidrógeno

durante la noche. La mezcla se filtró luego a través de un material de filtro Celite^{MR} y el catalizador se lavó con tetrahidrofurano (600 ml). El solvente se eliminó *in vacuo* para llevar N-[5-(4-amino-fenil)-4-metil-tiazol-2-il]-acetamida
5 como un sólido blanquecino.

AE2) Cloruro de 4-(2-acetilamino-4-metil-tiazol-5-il)-bencensulfonilo:

Se trató N-[5-(4-Amino-fenil)-4-metil-tiazol-2-il]-acetamida (AE1) (7.9 g, 31.9 mmol) en una suspensión en
10 ácido acético glacial (250 ml) con una solución de HCl acuoso al 32% (40 ml). La solución resultante se enfrió luego aproximadamente a 10°C y se trató en gotas con una solución de nitrito de sodio (2.2 g, 31.9 mmol) en agua (2 ml). Después de 10 minutos se agregó la mezcla de reacción a
15 una solución agitada de SO₂/AcOH/CuCl₂/H₂O (200 ml) (la preparación del reactivo se describe más adelante). La mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente. Después de agitar durante la noche se vertió la mezcla de reacción se vertió en agua (1000 ml) y se extrajo con acetato
20 de etilo (3 x 300 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (2 x 250 ml) seguido por salmuera (200 ml) y se secaron sobre MgSO₄. Después de la filtración del solvente se eliminó *in vacuo* para dar el compuesto del título.

Preparación del reactivo SO₂/AcOH/CuCl₂/H₂O:

25 De acuerdo con el procedimiento reportado (E. E.

Gilbert, Synthesis 1969, 1-10, p6), ácido acético glacial (100 ml) vigorosamente agitado a temperatura ambiente se trató burbujeando gas SO₂. Una vez que se logró la solución saturada (aproximadamente 10 g por 100 ml), se trató la
5 solución con cloruro de cobre(II) (4 g) en agua (5 ml). La mezcla resultante se dejó asentar para dar una solución verde.

AE3) 5-(4-Metansulfonil-fenil)-4-metil-tiazol-2-ilamina:

Se agregó en gotas cloruro de 4-(2-acetilamino-4-metil-
10 tiazol-5-il)-bencensulfonilo (AE2) (0.5 g, 1.5 mmol) en dioxano (2 ml) a una solución agitada de sulfito de sodio (0.378 g, 3.0 mmol) y carbonato ácido de sodio (0.252 g, 3.0 mmol) en agua a 75°C. Después de 1 hora a 75°C, se agregó ácido bromoacético (0.417 g, 3.0 mmol) y se continuó el
15 calentamiento durante 1 hora a 100°C. Se agregó luego hidróxido de sodio (0.24 g, 6.0 mmol) en agua (0.25 ml) y la mezcla se calentó con agitación a 90°C durante 16 horas. La mezcla de reacción se dejó enfriar, se diluyó con agua (100 ml) y se extrajo con diclorometano (3 x 75 ml). Los extractos
20 orgánicos combinados se lavaron con salmuera (75 ml), se secaron (MgSO₄), se filtraron, y el solvente se eliminó para dar el compuesto del título.

Intermediario AF

5-(3-Imidazol-1-il-4-metansulfonil-fenil)-4-metil-tiazol-2-ilamina
25 ilamina

AF1) N-[5-(3-fluoro-4-metansulfonil-fenil)-4-metil-tiazol-2-il]-acetamida:

Este material se preparó a partir de 1-(3-fluoro-4-metansulfonil-fenil)-propan-2-ona (AA3) siguiendo el
5 procedimiento descrito en la etapa (AA4), reemplazando tiourea con N-acetiltiourea. El compuesto del título se cristaliza de la mezcla de reacción.

AF2) N-[5-(3-Imidazol-1-il-4-metansulfonil-fenil)-4-metil-tiazol-2-il]-acetamida:

10 Una mezcla agitada de N-[5-(3-fluoro-4-metansulfonil-fenil)-4-metil-tiazol-2-il]-acetamida (AF1) (5.0 g, 15 mmol), imidazol (2.07 g, 30 mmol) y carbonato de cesio (9.93 g, 30 mmol) en NMP seco (30 ml) se calentó bajo argón a 135°C durante 18 horas. La mezcla de reacción se vertió luego en
15 agua (50 ml) después de lo cual se precipita el producto del título y se recrystaliza a partir de etanol – agua.

AF3) 5-(3-Imidazol-1-il-4-metansulfonil-fenil)-4-metil-tiazol-2-Ilamina:

Se disolvió N-[5-(3-Imidazol-1-il-4-metansulfonil-fenil)-4-
20 metil-tiazol-2-il]-acetamida (AF2) (5.0 g, 13 mmol) en HCl 7M (50 ml) y la solución se calentó a 100°C durante 3 horas. Cuando se enfría la solución se conduce a pH 8 mediante la adición de NaOH acuoso después de los cual se precipita el producto del título. Este se lava con etanol seguido por
25 EtOAc, Et₂O y se seca.

Intermediario AG**5-(4-Fluoro-3-metansulfonil-fenil)-4-metil-tiazol-2-ilamina****AG1) Cloruro de 2-fluoro-5-(2-oxo-propil)-bencensulfonilo:**

A un matraz agitado de ácido clorosulfónico (344 g, 2.96
5 mol) enfriado a -10°C se agregó en gotas 1-(4-fluoro-fenil)-
propan-2-ona (10 g, 65 mmol). La mezcla de reacción se dejó
agitar a temperatura ambiente durante la noche y luego se
vertió cuidadosamente sobre hielo. La solución resultante se
extrajo con acetato de etilo y los extractos orgánicos se
10 combinaron, se secaron (MgSO_4) y se concentraron *in vacuo*
para producir el compuesto del título.

**AG2) Sal sódica de ácido 2-fluoro-5-(2-oxo-propil)-
bencensulfínico:**

A una solución agitada de cloruro de 2-fluoro-5-(2-oxo-
15 propil)-bencensulfonilo (AG1) (16.25 g, 86.36 mmol) en
dioxano (200 ml) se agregó en gotas una solución de sulfito
de sodio (16.38 g, 130 mmol) y carbonato ácido de sodio
(10.92 g, 130 mmol) en agua (200 ml). La mezcla de reacción
se calentó a 70°C durante 20 minutos y luego se dejó enfriar
20 a temperatura ambiente. El solvente se eliminó *in vacuo* y el
residuo resultante se utilizó crudo en la siguiente etapa.

AG3) 1-(4-Fluoro-3-metansulfonil-fenil)-propan-2-ona:

Una solución que comprende sal sódica de ácido 2-
fluoro-5-(2-oxo-propil)-bencensulfínico (AG2) (15.43 g, 64.83
25 mmol) en DMF (300 ml) se trató con yoduro de metilo (18.45

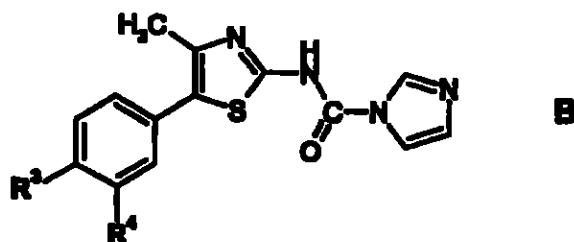
g, 130 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Se llevó a cabo la purificación por cromatografía sobre sílice (eluyendo con hexano-acetato de etilo 4:1) para producir el compuesto del título.

5 AG4) 5-(4-Fluoro-3-metansulfonil-fenil)-4-metil-tiazol-2-ilamina:

Se preparó el compuesto del título vía un método análogo a 5-(3-fluoro-4-metansulfonil-fenil)-4-metil-tiazol-2-ilamina (Intermediario AA) reemplazando 1-(3-fluoro-4-
10 metansulfonil-fenil)-propan-2-ona (AA3) en la etapa AA4 con 1-(4-fluoro-3-metansulfonil-fenil)-propan-2-ona (AG3).

Los siguientes intermediarios de imidazol-urea de fórmula (B)

15



20 se muestran en la Tabla 2 a continuación, siendo el método de preparación descrito más adelante.

25

62
63

TABLA 2

Intermediario	R ³	R ⁴	Material de partida	Método
BA	-SO ₂ CH ₃	F	AA	Ba
BB	-SO ₂ CH ₃	CF ₃	AB	Ba
BC	-SO ₂ CH ₃	Cl	AC	Ba
BD	-SO ₂ CH ₃	CN	AD	Bb
BE	-SO ₂ CH ₃	H	AE	Ba
BF	-SO ₂ CH ₃		AF	Bb
BG	F	-SO ₂ CH ₃	AG	Ba

Método (Ba)

Una suspensión del aminotiazol (17.5 mmol) y 1,1'-carbonildiimidazol (4.26 g, 26.3 mmol, 1.5 equivalentes) en CH₂Cl₂ (100 ml) se calentó a 40°C – reflujo bajo argón hasta que no hubo residuos del material de partida (30 min – 5 horas) como se determinó por CLAR y RMN. Cuando se enfría el precipitado sólido se elimina por filtración. Este sólido consiste del intermediario de imidazol-urea (B) junto con cantidades variables del isocianato e imidazol resultantes que resulta de la eliminación térmica reversible de imidazol bajo condiciones de reacción. Este sólido se utiliza en las etapas subsecuentes ya que el Intermediario de imidazol-urea y el intermediario de isocianato son igualmente adecuados como precursores para ureas.

Los siguientes Intermediarios se prepararon por este

método, a saber: [5-(3-fluoro-4-metansulfonil-fenil)-4-metil-tiazol-2-il]-amida del ácido imidazol-1-carboxílico (BA), [5-(4-metansulfonil-3-trifluorometil-fenil)-4-metil-tiazol-2-il]-amida del ácido imidazol-1-carboxílico (BB), [5-(3-cloro-4-metansulfonil-fenil)-4-metil-tiazol-2-il]-amida del ácido imidazol-1-carboxílico (BC), [5-(4-metansulfonil-fenil)-4-metil-tiazol-2-il]-amida del ácido imidazol-1-carboxílico (BE) y [5-(4-fluoro-3-metansulfonil-fenil)-4-metil-tiazol-2-il]-amida del ácido imidazol-1-carboxílico (BG).

10 Método (Bb)

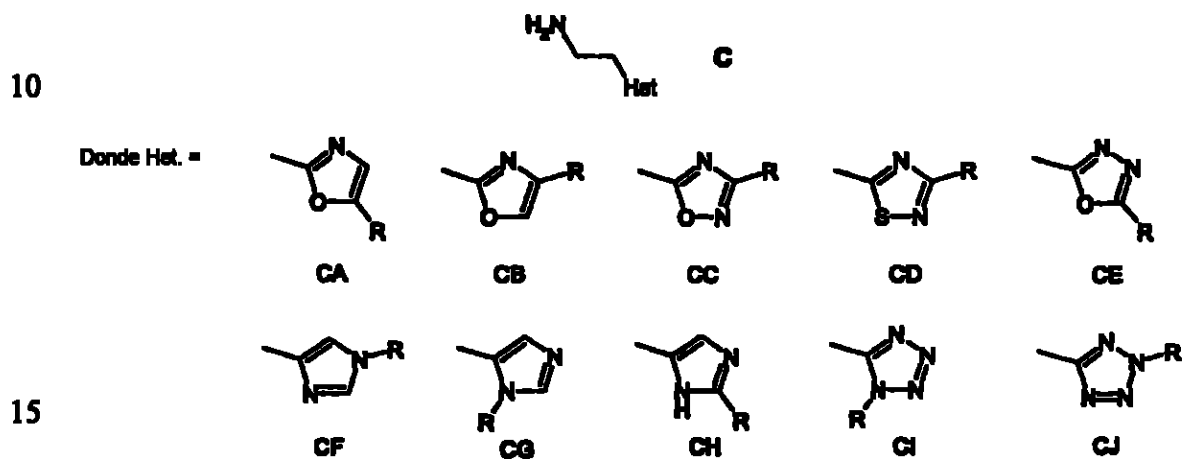
Se agregó trietilamina o hidruro de sodio (1.25 equivalentes) a una suspensión agitada del aminotiazol (7.5 mmol) y carbonildiimidazol (1.3 g, 8.2 mmol, 1.1 equivalentes) en CH_2Cl_2 seco (40 ml) que contiene unas pocas gotas de DMF para auxiliar la solubilidad. La reacción se calentó a reflujo bajo argón hasta que no hubo residuos del material de partida (18 horas) como se determinó por CLAR y RMN. Cuando se enfría el precipitado sólido se elimina por filtración y se lava con éter dietílico. Este sólido consiste del intermediario de carbonil-diimidazol (B) junto con cantidades variables del isocianato e imidazol correspondientes que resultan de la eliminación térmica de imidazol bajo las condiciones de reacción. Este sólido se utiliza en las etapas subsecuentes ya que el intermediario de CDI (B) y el intermediario de isocianato son igualmente adecuados como

6A
6S

precursores para ureas.

Los siguientes intermediarios se prepararon por este método: [5-(3-ciano-4-metansulfonil-fenil)-4-metil-tiazol-2-il]-amida del ácido imidazol-1-carboxílico (BD) y [5-(3-imidazol-1-il-4-metansulfonil-fenil)-4-metil-tiazol-2-il]-amida del ácido imidazol-1-carboxílico (BF).

Los siguientes intermediarios de amina de fórmula (C)



se muestran en la Tabla 3 a continuación, siendo el método de preparación descrito más adelante.

20

25

20
66

TABLA 3

5

10

15

Intermediario	Haz	R
CA1	CA	-CH ₂ CH ₃
CA2	CA	-CH ₃
CA3	CA	-C(CH ₃) ₃
CB1	CB	-CH ₃
CB2	CB	-CH ₂ CH ₃
CC1	CC	-CH ₃
CC2	CC	-CH ₂ CH ₃
CC3	CC	-CH ₂ CH ₂ CH ₃
CC4	CC	-CH(CH ₃) ₂
CC5	CC	-Ciclopropilo
CC6	CC	-C(CH ₃) ₃
CC7	CC	-CH ₂ N(CH ₃) ₂
CD1	CD	-CH ₃
CE1	CE	-CH ₃
CE2	CE	-CH ₂ CH ₃
CE3	CE	-CH ₂ CH ₂ CH ₃
CE4	CE	-CH(CH ₃) ₂
CE5	CE	-Ciclopropilo
CE6	CE	-Ciclobutilo
CE7	CE	-C(CH ₃) ₃
CF1	CF	-CH ₂ CH ₃
CG1	CG	-CH ₂ CH ₃
CH1	CH	-C(CH ₃) ₃
CH2	CH	-CH(CH ₃) ₂
CI	CI	-H
CJ	CJ	-CH ₂ CH ₃
CJ1	CJ	-CH ₂ CH ₃

Intermediario CA1
2-(5-Etil-oxazol-2-il)-etilamina

20 **Etap** **1**: Éster bencílico del ácido [2-(2-hidroxi-
butilcarbamoil)-etil]-carbámico:

Una mezcla que comprende Z-Beta-Ala-OH (9.0 g, 40.3 mmol), EDCI.HCl (10.0 g, 52.4 mmol), hidroxibenzotriazol (5.45 g, 40.3 mmol), trietilamina (7.3 ml, 52.4 mmol) en DCM
25 (150 ml) se agitó a 0°C durante 30 minutos. Se agregó 1-

31
62

amino-2-butanol (4.2 ml, 44.3 mmol) en una porción y se continúa la agitación durante 1 hora. La mezcla de reacción se diluyó con agua (150 ml) y se extrajo con diclorometano (2 x 150 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron *in vacuo* para producir un sólido blanco crudo. El producto se purificó por cromatografía sobre sílice eluyendo con etanol-acetato de etilo (1:10) para dar el compuesto del título.

5 **Etapa 2:** Éster bencílico del ácido [2-(2-oxo-butilcarbamoil)-etil]-carbámico:

A una solución agitada de cloruro de oxalilo (2 M en DCM) (13.35 ml, 26.5 mmol) en DCM seco a -78°C se agregó en gotas DMSO (2.5 ml, 35.4 mmol). Después de agitar durante 15 minutos, la mezcla de reacción se trató con una solución de éster bencílico del ácido [2-(2-hidroxi-butilcarbamoil)-etil]-carbámico (etapa 1) (6.5 g, 22.1 mol) en DCM seco (40 ml). Se agregó trietilamina (13 ml) después de 1 hora y después de agitar a -78°C durante 90 minutos, la mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente.

15 La reacción se diluyó con DCM (100 ml) y se lavó con HCl (1M, 200 ml), solución de bicarbonato de sodio saturado (200 ml), agua (200 ml) y salmuera (200 ml). La porción orgánica se secó sobre MgSO₄, se filtró y concentró *in vacuo* para producir el compuesto del título como un sólido blanco.

25 **Etapa 3:** Éster bencílico del ácido [2-(5-etil-oxazol-2-il)-etil]-

carbámico:

A una suspensión agitada de trifenilfosfeno soportado con polímero (19.6 g, 58.9 mmol) en DCM (250 ml) se agregó yodo (14.95 g, 58.9 mmol). Después de agitar a temperatura ambiente durante 10 minutos, la mezcla se trató con trietilamina (16.4 ml, 117.5 mmol) seguido por una solución de éster bencílico del ácido [2-(2-oxo-butilcarbamoil)-etil]-carbámico (etapa 2) (6.88 g, 23.5 mmol) en DCM (50 ml). La mezcla de reacción se agitó durante la noche y luego se filtró a través de un material de filtro de Celite^{MR}, se lavó a través de DCM (500 ml) y el solvente se eliminó *in vacuo* para producir el compuesto del título como un sólido café.

Etapas 4: 2-(5-Etil-oxazol-2-il)-etilamina:

Se agregó formato de amonio (0.316 g, 5 mmol) a una solución de éster bencílico del ácido [2-(5-etil-oxazol-2-il)-etil]-carbámico (etapa 3) (1.66 mmol) en metanol (15 ml) y se agregó Pd sobre carbono al 10% bajo una atmósfera inerte. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. El catalizador se eliminó por filtración y el filtrado se evaporó. El residuo se diluyó con diclorometano, se filtró para eliminar un sólido sin disolver y el solvente se eliminó. El residuo se disolvió en DCM y se trató con solución de hidróxido de sodio acuoso 1M (5 ml). El extracto orgánico se separó, se secó (MgSO₄), se filtró y se eliminó el solvente. La cristalización a partir de acetato de etilo/diclorometano

produjo el compuesto del título.

Intermediario CA2

2-(5-Metil-oxazol-2-il)-etilamina

Este compuesto se hizo por un procedimiento análogo a
5 2-(5-etil-oxazol-2-il)-etilamina (CA1) reemplazando 1-amino-2-butanol (CA1, etapa 1) con 1-amino-propan-2-ol.

Intermediario CA3

2-(5-ter-Butil-oxazol-2-il)-etilamina

Etapas 1: 1-Azido-3,3-dimetil-butan-2-ol:

10 Se agregaron azida de sodio (10 g, 154 mmol) y cloruro de amonio (3.7 g, 070 mmol) a una solución de 3,3-dimetil-1,2-epoxibutano (4.26 ml, 35 mmol) en metanol: agua (8:1, 315 ml), y la mezcla se calentó a reflujo durante 7 horas. La reacción se vertió en hielo/agua (400 ml) y se extrajo con
15 diclorometano (3 x 200 ml). Los materiales orgánicos combinados se secaron (MgSO₄), se filtraron y evaporaron para producir un aceite transparente (4.7 g, 94%).

Etapas 2: 1-Amino-3,3-dimetil-butan-2-ol:

1-Azido-3,3-dimetil-butan-2-ol (4.7 g, 33 mmol) en
20 etanol (200 ml) se agitó bajo hidrogenado durante 36 horas en presencia de paladio sobre carbono al 10%. El catalizador se eliminó por filtración y el filtrado se evaporó para dar el compuesto del título como un sólido cristalino incoloro (2.7 g, 69%). El compuesto final (CA3) se preparó luego por un
25 procedimiento análogo a 2-(5-etil-oxazol-2-il)-etilamina (CA1)

reemplazando 1-amino-2-butanol (CA1, etapa 1) con 1-amino-3,3-dimetil-butan-2-ol.

Intermediarios CB1 y CB2

Estos compuestos, a saber 2-(4-metil-oxazol-2-il)-etilamina (CB1) y 2-(4-etil-oxazol-2-il)-etilamina (CB2) se preparan por un procedimiento idéntico a 2-(5-Etil-oxazol-2-il)-etilamina (CA1) reemplazando 1-amino-2-butanol (CA1, etapa 1) en este procedimiento con 2-amino-1-butanol (para CB1) y 2-amino-1-propanol (para CB2) respectivamente.

10 Intermediarios CC1-CC7

Estos compuestos, a saber, 2-(3-Metil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-etilamina (CC1), 2-(3-Etil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-etilamina (CC2), 2-(3-Propil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-etilamina (CC3), 2-(3-Isopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-etilamina (CC4), 2-(3-Ciclopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-etilamina (CC5), 2-(3-ter-Butil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-etilamina (CC6) y 2-(3-Dimetilamino-metil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-etilamina (CC7) se preparan por un procedimiento idéntico comenzando a partir del nitrilo apropiado. Esto se ejemplifica por la preparación del intermediario CC3. La preparación del nitrilo utilizado para el intermediario CC7 se describe en C. S. Hollander; R. A. Yoncoskie & P. L. DeBenneville, *J. Org. Chem.*, (1958) 23, 112-215.

Intermediario CC3

25 2-(3-Propil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-etilamina

Etapa 1: N-Hidroxi-butiramidina:

Etanol (80 ml) seguido por clorhidrato de hidroxilamina (4.0 g, 57 mmol) se agregó a una solución de K_2CO_3 (7.9 g, 57 mmol) en agua (25 ml). Se agregó luego butironitrilo (5.0 ml, 57 mmol) y la mezcla se calentó a reflujo durante 18 horas. Después de enfriar, se eliminó el solvente *in vacuo* y se agregó etanol hasta disolver el producto. La solución se separó de cualquier sólido sin disolver y se eliminó el solvente para dejar el compuesto del título como un aceite amarillo.

Etapa 2: Éster ter-butilico del ácido [2-(3-propil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-etil]-carbámico:

Se agregó N-hidroxi-butiramidina (0.425 g, 4.16 mmol) en DMF (2 ml) a una suspensión agitada de hidruro de sodio (0.183 g de una dispersión en aceite al 60%, 4.58 mmol) en presencia de tamices moleculares (0.4 g). El matraz de reacción se sumergió luego en un baño de aceite precalentado a 50°C y se continuó la agitación durante 5 minutos. Se agregó éster etílico del ácido 3-ter-butoxicarbonilamino-propiónico (0.904 g, 4.16 mmol) en DMF (2 ml) durante 5 minutos seguido por más DMF (2 ml). Después de 3 horas a 50°C se enfrió la mezcla hasta 0°C y se agregó agua (3 ml). La mezcla se dejó calentar a temperatura ambiente luego del filtrado del material de filtro Celite^{MR}, lavando con acetato de etilo, y se eliminó el solvente. La

purificación por cromatografía, eluyendo con DCM:MeOH (95:5 aumentando a 85:15) produjo el compuesto del título.

Etapas 3: 2-(3-Propil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-etilamina:

Se agregó TFA (6 ml) a una solución agitada de éster ter-butílico del ácido [2-(3-propil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-etil]-carbámico (0.67 g, 2.62 mmol) en DCM (10 ml). Después de 1 hora se eliminaron los solventes para producir el compuesto del título.

Intermediario CD1

10 **2-(3-Metil-[1,2,4]tiadiazol-5-il)-etilamina**

Etapas 1: Éster ter-butílico del ácido [2-(1-dimetilamino-etilidentiocarbamoil)-etil]-carbámico:

Se agregó dimetilacetamida dimetilacetal (1.56 g, 11.7 mmol) a una solución agitada de éster ter-butílico del ácido (2-tiocarbamoil-etil)-carbámico (1.0 g, 4.9 mmol) en DCM (50 ml). La reacción se agitó durante 24 horas a temperatura ambiente seguida por la eliminación del solvente. El residuo se purificó por cromatografía sobre sílice, eluyendo con acetato de etilo – éter dietílico (1:1) para dar el compuesto del título como un aceite amarillo.

Etapas 2: 2-(3-Metil-[1,2,4]tiadiazol-5-il)-etilamina:

Se agregó ácido hidroxilamina-O-sulfónico (0.68 g, 6.0 mmol) en metanol (5 ml) a una solución de éster ter-butílico del ácido [2-(1-dimetilamino-etilidentiocarbamoil)-etil]-carbámico (1.43 g, 5.0 mmol) y piridina (0.83 ml, 10 mmol) en

etanol (25 ml). Después de agitar la reacción durante 18 horas a temperatura ambiente se eliminó el solvente *in vacuo* y el residuo se dividió entre agua y DCM. El extracto orgánico se separó, se secó (MgSO₄), y el solvente se eliminó para dar un aceite incoloro que se disolvió en etanol (20 ml). Se agregó HCl acuoso (2M, 10 ml) y la mezcla se calentó a reflujo durante 1 hora. Después de enfriar a temperatura ambiente se eliminó el solvente. El producto se disolvió en NaHCO₃ acuoso y la base libre se extrajo con acetato de etilo. El extracto orgánico se secó (MgSO₄) y el solvente se eliminó para dar el compuesto del título.

Intermediario CE1

2-(5-Metil-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-etilamina

Etapas 1: Éster ter-butilico del ácido [3-(N'-acetil-hidrazino)-3-oxo-propil]-carbámico:

Se agregaron EDCI.HCl (3.05 g, 15.95 mmol), HOBt (1.66 g, 12.27 mmol) y trietilamina (2.22 ml, 15.95 mmol) a una solución agitada de BOC-β-Ala-OH (2.32 g, 12.27 mmol) en DCM (60 ml). Después de agitar durante 30 minutos a 0°C se agregó hidrazida de ácido acético (1.0 g, 13.5 mmol) en una porción. La mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 1 hora. La reacción se diluyó con agua y se extrajo varias veces con DCM. El extracto orgánico se secó (MgSO₄) y el solvente se eliminó para dar un aceite. La purificación por cromatografía sobre sílice, eluyendo con EtOAc aumentando a

EtOAc 10:1, produjo el compuesto del título.

Etapa 2: Éster ter-butilico del ácido [2-(5-metil-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-etil]-carbámico:

Se agregó yodo (0.261 g, 1.028 mmol) a una solución
5 agitada de trifenilfosfina soportada con polímero (3 mmol/g,
1.03 mmol) en DCM (10 ml). Después de agitar durante 10
minutos a temperatura ambiente se agregaron trietilamina
(0.287 ml, 2.06 mmol) y éster ter-butilico del ácido [3-(N'-
acetil-hidrazino)-3-oxo-propil]-carbámico (0.126 g, 0.514
10 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante
18 horas, luego se filtró a través de un tapón de material de
filtro Celite^{MR}, lavando con DCM. El solvente se eliminó y el
residuo se purificó por cromatografía sobre sílice, eluyendo
con EtOAc, para producir el compuesto del título.

15 **Etapa 3:** 2-(5-Metil-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-etilamina:

Se agregó TFA (1 ml) a una solución agitada de éster
ter-butilico del ácido [2-(5-metil-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-etil]-
carbámico (0.077 g, 0.34 mmol) en DCM (5 ml). Después de 1
hora a temperatura ambiente se eliminaron los solventes. El
20 residuo se disolvió en DCM y se lavó con una solución de
NaOH acuoso 4M. El extracto orgánico se separó, se secó
(MgSO₄) y el solvente se eliminó para dar el compuesto del
título.

Intermediarios CE2-CE7

25 Estos compuestos, a saber, 2-(5-Etil-[1,3,4]oxadiazol-2-

il)-etilamina (CE2), 2-(5-Propil-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-etilamina (CE3), 2-(5-Isopropil-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-etilamina (CE4), 2-(5-Ciclopropil-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-etilamina (CE5), 2-(5-Ciclobutil-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-etilamina (CE6) y 2-(5-ter-
5 Butil-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-etilamina (CE7), se prepararon por un procedimiento análogo al intermediario CE1 utilizando la hidrazida apropiada en la etapa 1.

Intermediario CF1 y CG1

2-(1-Etil-1H-imidazol-4-il)-etilamina y 2-(3-Etil-3H-imidazol-4-il)-etilamina
10 il)-etilamina

Etapas 1: 2-[2-(1H-imidazol-4-il)-etil]-isoindol-1,3-diona:

Se agregó N-carboxi-ftalimida (2.45 g, 11 mmol) durante 10 minutos a una solución vigorosamente agitada de histamina (1.13 g, 1.0 mmol) y Na_2CO_3 (1.19 g, 1.1 mmol) en
15 agua (22 ml). Después de 1 hora se eliminó la suspensión blanca por filtración, se lavó con etanol y se secó para producir el compuesto del título.

Etapas 2: 2-[2-(1-Etil-1H-imidazol-4-il)-etil]-isoindol-1,3-diona y 2-[2-(3-etil-3H-imidazol-4-il)-etil]-isoindol-1,3-diona:

20 Una suspensión de 2-[2-(1H-imidazol-4-il)-etil]-isoindol-1,3-diona (5.0 g, 20.7 mmol) en DMF (41.5 ml) se agregó lentamente a una suspensión agitada de NaH (0.83 g de una dispersión de aceite mineral al 60%, 21 mmol) a 0°C. La mezcla se agitó a 0°C durante 15 minutos seguido por
25 calentamiento a temperatura ambiente durante 45 minutos

luego de enfriar nuevamente a 0°C. Se agregó en gotas una solución de bromoetano (1.54 ml, 20.7 mmol) en DMF (10 ml). La reacción se agitó a 5°C durante 30 minutos seguido por temperatura ambiente durante 24 horas. El solvente se
5 eliminó y el residuo se purificó por cromatografía sobre sílice eluyendo con DCM y MeOH (1% aumentando al 3%) para dar una mezcla de 2-[2-(1-etil-1H-imidazol-4-il)-etil]-isoindol-1,3-diona y el regioisómero, 2-[2-(3-etil-3H-imidazol-4-il)-etil]-isoindol-1,3-diona.

10 **Etapas 3:** 2-(1-Etil-1H-imidazol-4-il)-etilamina y 2-(3-Etil-3H-imidazol-4-il)-etilamina:

Se agregó hidrato de hidrazina (0.18 ml, 3.71 mmol) a una mezcla agitada 70:30 de 2-[2-(1-etil-1H-imidazol-4-il)-etil]-isoindol-1,3-diona y 2-[2-(3-etil-3H-imidazol-4-il)-etil]-
15 isoindol-1,3-diona (1.0 g, 3.71 mmol) suspendido en EtOH seco (7.4 ml) y la mezcla se calentó a 95°C durante 90 minutos. Después de enfriar a temperatura ambiente la mezcla se filtró y el solvente se eliminó del filtrado para producir una mezcla de los compuestos del título como un
20 aceite amarillo.

Intermediarios CH1 y CH2

Estos compuestos, a saber 2-(2-ter-Butil-3H-imidazol-4-il)-etilamina (CH1) y 2-(2-Isopropil-3H-imidazol-4-il)-etilamina (CH2) se preparan de acuerdo con los protocolos descritos en
25 R. Jain, L.A. Cohen, N.A. El-Kadi y M.M. King, *Tetrahedron*

81
77

(1997), 53, páginas 2365-2370.

Intermediarios C11

2-(1H-Tetrazol-5-il)-etilamina

Este material se prepara por los protocolos descritos en
5 N. A. Delaney, G. C. Rovnyak y M. Loots, especificación de
patente Europea EP 449523.

Intermediario C12

2-(1-Etil-1H-tetrazol-5-il)-etilamina

Etapas 1: Éster ter-butilico del ácido [2-(1-etil-1H-tetrazol-5-
10 il)-etil]-carbámico:

Una solución de éster ter-butilico del ácido [2-(1H-
tetrazol-5-il)-etil]-carbámico (EP 449523) (1.0 g, 4.69 mmol)
en THF seco (20 ml) se trató con una dispersión de hidruro de
sodio al 60% en aceite mineral (0.19 g, 4.69 mmol) y se agitó
15 a temperatura ambiente durante 10 minutos. Se agregó
yoduro de etilo (0.375 ml, 4.69 mmol) y la mezcla de reacción
se calentó a reflujo durante 7 horas, luego se diluyó con
acetato de etilo y se filtró. El filtrado se evaporó y el residuo
purificación por cromatografía de sílice instantánea (elución
20 hexano/acetato de etilo 3:2) para producir éster ter-butilico
del ácido [2-(2-etil-2H-tetrazol-5-il)-etil]-carbámico, que se
eluye primero, y el compuesto del título, éster ter-butilico del
ácido [2-(1-etil-1H-tetrazol-5-il)-etil]-carbámico, que se eluye
después.

25 **Etapas 2:** 2-(1-Etil-1H-tetrazol-5-il)-etilamina:

Se disolvió éster ter-butilico del ácido [2-(1-etil-1H-tetrazol-5-il)-etil]-carbámico (0.33 g, 1.36 mmol) en diclorometano (3 ml) y se trató con ácido trifluoroacético (1 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. El solvente se eliminó para producir el compuesto del título como la sal TFA.

Intermediario CJ1

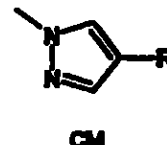
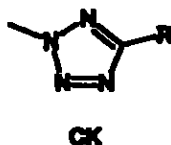
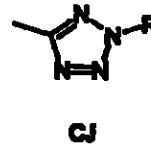
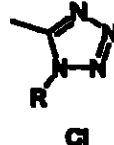
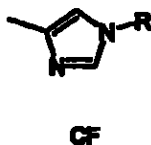
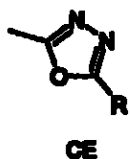
2-(1-Etil-1H-tetrazol-5-il)-etilamina

El éster ter-butilico del ácido [2-(2-etil-2H-tetrazol-5-il)-etil]-carbámico, obtenido como un segundo producto en la síntesis del éster ter-butilico del ácido [2-(1-etil-1H-tetrazol-5-il)-etil]-carbámico (Intermediario CI2, etapa 1) se trató con TFA como se describe para 2-(1-Etil-1H-tetrazol-5-il)-etilamina (CI2, etapa 2) para producir el compuesto del título.

Los siguientes intermediarios de amina adicionales de fórmula (C)



20 Donde Het, =



25

Intermediario CE8**2-[5-(2-Amino-etil)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-2-metil-propan-1-ol**

Este material se prepara por un procedimiento análogo al intermediario CE1 utilizando la hidrazida apropiada en la
5 etapa 1.

Intermediario CF2-CF6

Estos compuestos, a saber 2-[1-(2-Fluoro-etil)-1H-imidazol-4-il]-etilamina (CF2), 2-[1-(3,3,3-Trifluoro-propil)-1H-imidazol-4-il]-etilamina (CF3), 4-[4-(2-Amino-etil)-imidazol-1-il]-butan-2-ol (CF4), (S)-3-[4-(2-Amino-etil)-imidazol-1-il]-2-metil-propan-1-ol (CF5) y 2-[1-(2-Cloro-etil)-1H-imidazol-4-il]-etilamina, se prepararon por un procedimiento análogo al
10 intermediario CF1 utilizando el aducto halo apropiado en la etapa 2.

15 Intermediario CI3**3-[5-(2-Amino-etil)-tetrazol-1-il]-propan-1-ol**

Este material se prepara por un procedimiento análogo al intermediario CI2 reemplazando el yoduro de etilo en la etapa 1 con el 3-bromo-1-propanol.

20 Intermediario CJ2**2-[2-(2-Fluoro-etil)-2H-tetrazol-5-il]-etilamina**

Etapas 1: Éster ter-butilico del ácido {2-[2-(2-Fluoro-etil)-2H-tetrazol-5-il]-etil}-carbámico:

A una solución que comprende éster ter-butilico del
25 ácido [2-(1H-tetrazol-5-il)-etil]-carbámico (EP 449523) (0.125

g, 0.586 mmol) en DMF (5 ml) se agregó carbonato de cesio (0.23 g, 0.703 mmol) seguido por 1-bromo-2-fluoroetano (0.174 ml, 2.344 mmol) y la mezcla de reacción se dejó agitar a temperatura ambiente durante 3 días. El solvente se eliminó *in vacuo* y el residuo crudo se purificó por cromatografía de sílice instantánea (elución de hexano/acetato de etilo 3:2 aumentando a 1:4) para producir el compuesto del título y éster ter-butilico del ácido {2-[1-(2-fluoro-etil)-1H-tetrazol-5-il]-etil}-carbámico.

10 **Etapa 2: 2-[2-(2-Fluoro-etil)-2H-tetrazol-5-il]-etilamina:**

Una solución de éster ter-butilico del ácido {2-[2-(2-Fluoro-etil)-2H-tetrazol-5-il]-etil}-carbámico (etapa 1) (0.025 g, 0.0964 mmol) en DCM (3 ml) se trató con ácido clorhídrico (1 ml, 4M en dioxano) y se dejó agitar a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción se concentró *in vacuo* para producir el compuesto del título como un sólido blanco.

Intermediario CJ3 y CJ4

Estos compuestos a saber, 2-[5-(2-Amino-etil)-tetrazol-2-il]-etanol y 3-[5-(2-Amino-etil)-tetrazol-2-il]-propan-1-ol se prepararon análogamente al intermediario C12 pero reemplazando el yoduro de etilo en la etapa 1 con el haloalcohol apropiado y tratando el producto con HCl 4M en lugar de ácido trifluoroacético (etapa 2).

Intermediario CJ5

25 **2-(2-Isopropil-2H-tetrazol-5-il)-etilamina**

Este compuesto se prepara por un procedimiento análogo al intermediario Cl2 reemplazando el yoduro de etilo en la etapa 1 con el haloalcano apropiado.

Intermediario CK1

5 2-(5-Metil-tetrazol-2-il)-etilamina

Este compuesto se prepara por un procedimiento análogo al intermediario Cl2 reemplazando éster ter-butilico del ácido [2-(1H-tetrazol-5-il)-etil]-carbámico en la etapa 1 con 5-Metil-2H-tetrazol y reemplazando yoduro de etilo con
10 éster ter-butilico del ácido (2-bromo-etil)-carbámico.

Intermediario CK2

2-(5-Ciclopropil-tetrazol-2-il)-etilamina

Este compuesto se prepara por un procedimiento análogo al intermediario CK1 reemplazando 5-Metil-2H-tetrazol en la etapa 1 con 5-Ciclopropil-2H-tetrazol.
15

Intermediario CL1

2-Imidazol-1-il-etilamina

Una mezcla que comprende clorhidrato de 2-cloroetilamina (3.00 g, 25.86 mmol), imidazol (1.63 g, 23.94
20 mmol), sulfato ácido de tetrabutilamonio (0.3 g, cat.), NaOH (3.45 g, 86.18 mmol) y acetonitrilo (75 ml) se agitó a reflujo (81°C) bajo una atmósfera inerte durante 20 horas. La mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y la suspensión se filtró y el solvente se concentró *in vacuo* para
25 producir el compuesto del título como un aceite amarillo

pálido.

Intermediario CM1

2-Pirazol-1-il-etilamina

Este compuesto se preparó de acuerdo con el protocolo
5 descrito en A.M. Cuadro, M.P. Matia, J.L. García, J.J.
Vaquero, J. Alvarez-Bailla, *Synth. Commun.* 1991, 21, p535.

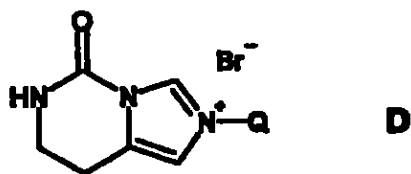
Intermediario CM2

2-(4-Metil-pirazol-1-il)-etilamina

Este compuesto se preparó utilizando un procedimiento
10 análogo al intermediario CM1 reemplazando 1H-pirazol con 4-
Metil-1H-pirazol.

Los intermediarios de amina (C) que se utilizan para
preparar los compuestos de los Ejemplos 121 a están
disponibles comercialmente o se preparan por el
15 procedimiento que es análogo a aquel descrito en el Ejemplo
121.

Los siguientes intermediarios de urea de fórmula (D)



se muestran en la Tabla 4 a continuación, siendo el método
de preparación descrito más adelante.

88
84

TABLA 4

Intermediario	Q
DA	-CH ₂ CH ₂ CH ₃
DB	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃
DC	-CH(CH ₃) ₂
DD	-CH ₂ CH(CH ₃) ₂
DE	-CH ₂ CH ₂ OH
DF	-CH ₂ CH ₂ OCH ₃
DG	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ OH

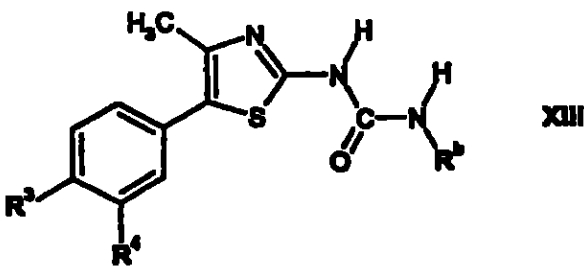
5

Intermediarios DA-DG

Los compuestos mostrados en la Tabla 4, a saber:
Bromuro de 5-oxo-2-propil-5,6,7,8-tetrahidro-imidazo[1,5-
10 c]pirimidin-2-io (DA), Bromuro de 2-butil-5-oxo-5,6,7,8-
tetrahidro-imidazo[1,5-c]pirimidin-2-io (DB), Bromuro de 2-
isopropil-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-imidazo[1,5-c]pirimidin-2-io
(DC), Bromuro de 2-isobutil-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-
imidazo[1,5-c]pirimidin-2-io (DD), Bromuro de 2-(2-hidroxi-
15 etil)-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-imidazo[1,5-c]pirimidin-2-io
(DE), Bromuro de 2-(2-metoxi-etil)-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-
imidazo[1,5-c]pirimidin-2-io (DF) y Bromuro de 2-(3-hidroxi-
propil)-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-imidazo[1,5-c]pirimidin-2-io
(DG) son preparados por alquilación de 7,8-Dihidro-6H-
20 imidazo[1,5-c]pirimidin-5-ona con el bromuro de alquilo
apropiado siguiendo el método descrito en R. Jain y L. A.
Cohen, *Tetrahedron*, (1996), 52, 5363-5370.

Preparación de compuestos finales

Los compuestos de fórmula I que también son de
25 fórmula XIII



5

se muestran en la Tabla 5 a continuación, siendo el método de preparación descrito en adelante. La tabla también muestra los datos de espectrometría de masas. Los Ejemplos están en forma libre.

10

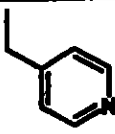
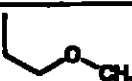
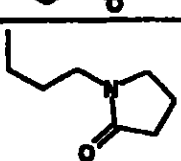
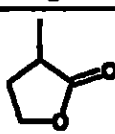
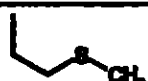
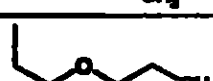
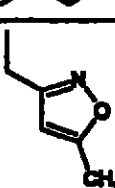
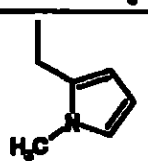
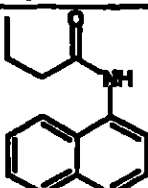
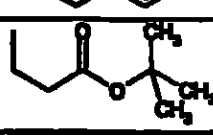
15

20

25

90
86

TABLA 5

Ej.	R ³	R ⁴	R ⁵	M/ ME+
1	-SO ₂ CH ₃	F		421.2
2	-SO ₂ CH ₃	F		388.2
3	-SO ₂ CH ₃	F		402.3
4	-SO ₂ CH ₃	F		455.3
5	-SO ₂ CH ₃	F		414.2
6	-SO ₂ CH ₃	F		404.2
7	-SO ₂ CH ₃	F		418.3
8	-SO ₂ CH ₃	F		425.3
9	-SO ₂ CH ₃	F		423.3
10	-SO ₂ CH ₃	F		527.1
11	-SO ₂ CH ₃	F		459.3

91
87

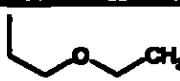
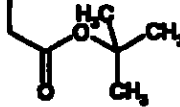
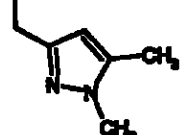
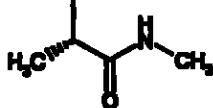
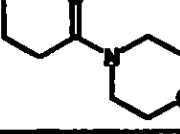
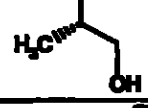
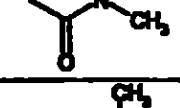
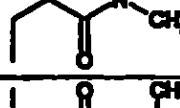
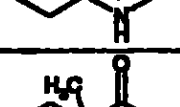
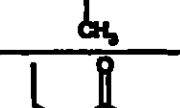
5

10

15

20

25

Ej.	R ³	R ⁴	R ⁵	M/ ME+
12	-SO ₂ CH ₃	F		402.3
13	-SO ₂ CH ₃	F		444.1
14	-SO ₂ CH ₃	F		438.1
15	-SO ₂ CH ₃	F		415.1
16	-SO ₂ CH ₃	F		471.2
17	-SO ₂ CH ₃	F		388.1
18	-SO ₂ CH ₃	F		416.1
19	-SO ₂ CH ₃	F		415.1
20	-SO ₂ CH ₃	F		429.1
21	-SO ₂ CH ₃	F		429.2
22	-SO ₂ CH ₃	F		429.1
23	-SO ₂ CH ₃	F		401.2

42
88

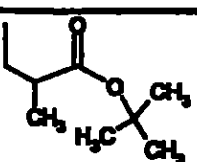
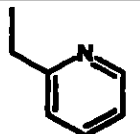
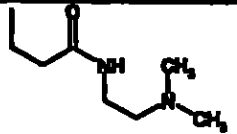
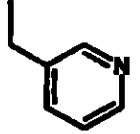
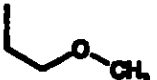
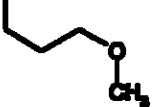
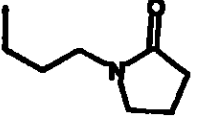
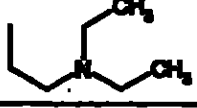
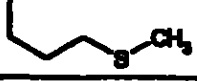
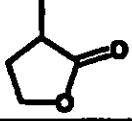
5

10

15

20

25

EJ.	R ³	R ⁴	R ⁵	M/ ME+
24	-SO ₂ CH ₃	F		472.2
25	-SO ₂ CH ₃	-CF ₃		471.1
26	-SO ₂ CH ₃	-CF ₃		522.2
27	-SO ₂ CH ₃	-CF ₃		471.1
28	-SO ₂ CH ₃	-CF ₃		438.1
29	-SO ₂ CH ₃	-CF ₃		424.1
30	-SO ₂ CH ₃	-CF ₃		452.1
31	-SO ₂ CH ₃	-CF ₃		452.1
32	-SO ₂ CH ₃	-CF ₃		505.2
33	-SO ₂ CH ₃	-CF ₃		479.2
34	-SO ₂ CH ₃	-CF ₃		468.1
35	-SO ₂ CH ₃	-CF ₃		464.1

23
89

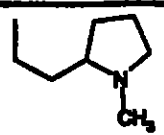
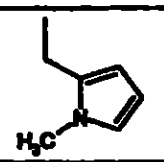
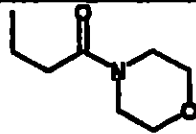
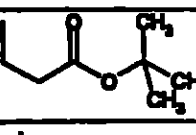
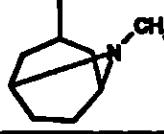
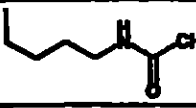
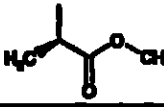
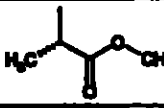
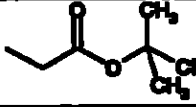
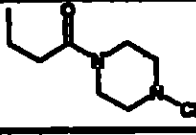
5

10

15

20

25

EJ.	R ³	R ⁴	R ⁵	M/ MH+
36	-SO ₂ CH ₃	-CF ₃		491.2
37	-SO ₂ CH ₃	-CF ₃		468.1
38	-SO ₂ CH ₃	-CF ₃		479.1
39	-SO ₂ CH ₃	-CF ₃		521.2
40	-SO ₂ CH ₃	-CF ₃		508.2
41	-SO ₂ CH ₃	-CF ₃		452.2
42	-SO ₂ CH ₃	-CF ₃		433.1
43	-SO ₂ CH ₃	-CF ₃		503.2
44	-SO ₂ CH ₃	-CF ₃		493.2
45	-SO ₂ CH ₃	-CF ₃		466.1
46	-SO ₂ CH ₃	-CF ₃		466.1
47	-SO ₂ CH ₃	-CF ₃		494.2
48	-SO ₂ CH ₃	-CF ₃		534.2

24
90

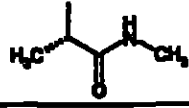
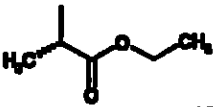
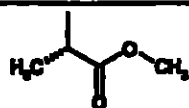
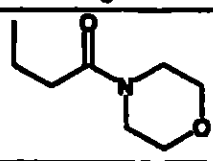
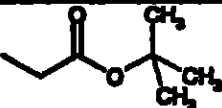
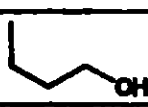
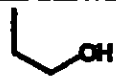
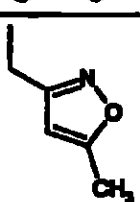
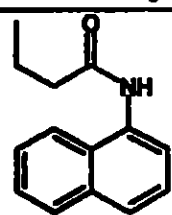
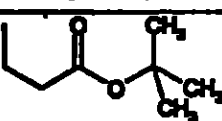
5

10

15

20

25

Ej.	R ³	R ⁴	R ⁵	M/ MH+
49	-SO ₂ CH ₃	-CF ₃		465.1
50	-SO ₂ CH ₃	-CF ₃		480.2
51	-SO ₂ CH ₃	H		398.1
52	-SO ₂ CH ₃	H		453.2
53	-SO ₂ CH ₃	H		426.2
54	-SO ₂ CH ₃	H		370.1
55	-SO ₂ CH ₃	H		356.2
56	-SO ₂ CH ₃	H		384.2
57	-SO ₂ CH ₃	H		407.2
58	-SO ₂ CH ₃	H		509.2
59	-SO ₂ CH ₃	H		440.2
60	-SO ₂ CH ₃	H		365.1

90
91

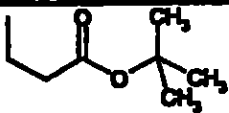
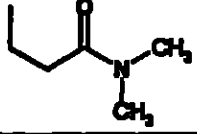
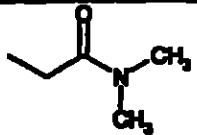
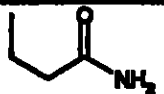
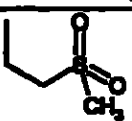
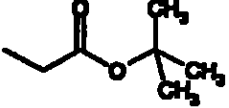
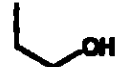
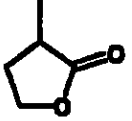
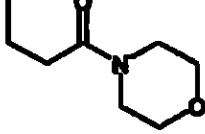
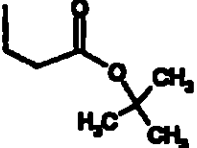
5

10

15

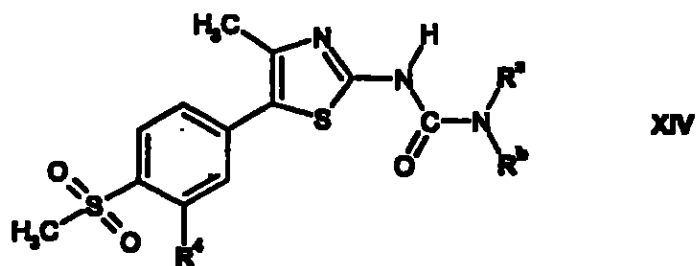
20

25

Ej.	R ³	R ⁴	R ⁵	M/ MH+
61	-SO ₂ CH ₃	CN		465.2
62	-SO ₂ CH ₃	CN		436.1
63	-SO ₂ CH ₃	CN		422.2
64	F	-SO ₂ CH ₃		383
65	F	-SO ₂ CH ₃		401
66	F	-SO ₂ CH ₃		436
67	F	-SO ₂ CH ₃		444
68	F	-SO ₂ CH ₃		374
69	F	-SO ₂ CH ₃		414
70	F	-SO ₂ CH ₃		471
71	-SO ₂ CH ₃	Cl		474.1
71a	-SO ₂ CH ₃	F		404.0

Los compuestos de fórmula I que también son de la fórmula XIV

5



XIV

se muestran en la Tabla 6 a continuación, siendo el método de preparación descrito en adelante. La tabla también muestra los datos de espectrometría de masas. Los Ejemplos están en forma libre.

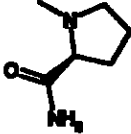
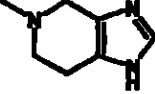
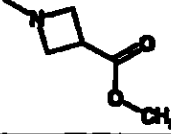
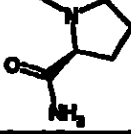
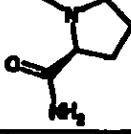
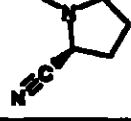
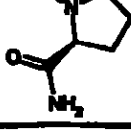
15

20

25

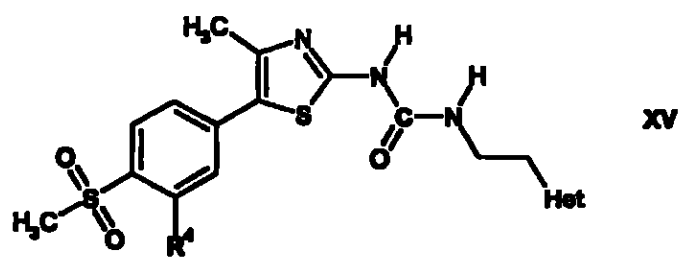
92
93

TABLA 6

Ej.	R ⁴		M/s MH ⁺
72	F		427.1
73	F		436.13
74	F		428.13
75	F		395.11
76	H		409.17
77	-CF ₃		477.16
78	-CF ₃		459.13
Ej.	R ⁴		M/s MH ⁺
78a			475.17

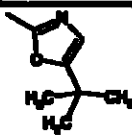
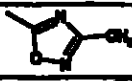
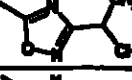
Los compuestos de fórmula I que también son de la
25 fórmula XV

98
94



se muestran en la Tabla 7 a continuación, siendo el método de preparación descrito en adelante. La tabla también muestra los datos de espectrometría de masas. Los Ejemplos están en forma libre.

TABLA 7

Ej.	R ⁴	Het	M/s MH ⁺
79	F		481.1
80	F		440.0
81	F		454.2
82	F		468.19
83	F		268.18
84	F		466.13
85	F		482.2
86	F		483.23

99
95

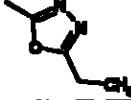
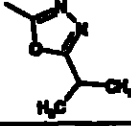
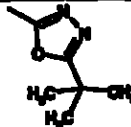
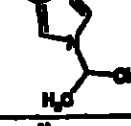
5

10

15

20

25

Ej.	R ⁴	Het	M/z MH ⁺
87	F		-
88	F		440.12
89	F		454.25
90	F		468.16
91	F		466.10
92	F		480.14
93	F		482.14
94	F		424.18
95	F		438.16
96	F		452.17
97	F		466.22
98	F		466.22
99	F		480.25

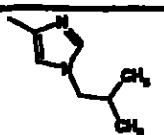
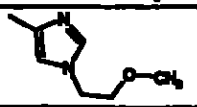
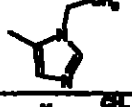
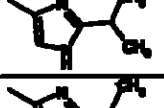
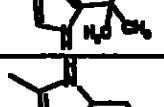
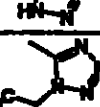
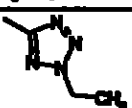
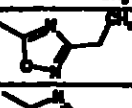
5

10

15

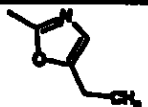
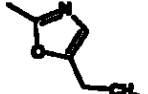
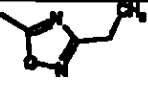
20

25

EJ.	R ⁴	Het	M/z MH ⁺
100	F		480.26
101	F		482.24
102	F		468.24
103	F		482.24
104	F		438.20
105	F		452.17
105a	F		466.23
106	F		480.26
107	F		474.89
108	F		426.18
109	F		454.17
110	F		454.15
111	-CF ₃		502.19
112	Cl		470.11
113	Cl		468.18

5

10

Ej.	R ⁴	Het	M/s MH ⁺
114	-CN		460.2
115	-CN		488.10
116			501.20
117			502.10
118			500.29
119	-CN		459.24
120	H		448.14

15 Preparación de Ejemplos Específicos

Las aminas que se utilizan para preparar los compuestos de los Ejemplos listados en las Tablas 5 y 6 están disponibles comercialmente o preparados por métodos estándar. Algunas de las aminas que son ejemplificadas en la Tabla 3 y se utilizan para preparar los compuestos de los Ejemplos listados en la Tabla 7 no están disponibles comercialmente, siendo los métodos de preparación descritos anteriormente. Diversos ejemplos en la Tabla 7 se preparan a partir de intermediarios que están listados en la Tabla 4.

25

Procedimiento General para la preparación de ejemplos de Urea a partir de intermediarios de Imidazol-urea (B) y aminas (C):

La amina (0.12 mmol) en DMF seco (0.12 mmol) se
5 agrego a una solución / suspensión del intermediario de
imidazol-urea (0.11 mmol) en DMF (1.0 ml). Puede agregarse
triethylamina para mejorar la velocidad de reacción y
especialmente si uno o ambos de los materiales de partida
está presente como una sal (1.1 equivalentes de Et₃N por
10 equivalente de sal). La mezcla de reacción es sonificada si es
necesario hasta que se obtiene una solución transparente. La
reacción se dejó proceder entre la temperatura ambiente y
70°C hasta que se consumió el material de partida (30
minutos a 24 horas). Cuando se completó, la mezcla se
15 concentró *in vacuo* hasta eliminar el solvente. El producto se
purificó convenientemente disolviendo el residuo crudo en
THF (2 ml) y agregando éste al isocianato soportado con
polímero (Argonaut Technologies, 0.5 g, 1.10 mmol) que ha
sido pre-expandido con THF (2 ml). La mezcla de reacción se
20 dejó gotear a través de la resina bajo gravedad y el solvente
se eliminó *in vacuo* para producir el compuesto del título.
Alternativamente el producto se purificó por un procedimiento
estándar por ejemplo cristalización, cromatografía o HPLC.

Un ejemplo típico es como sigue:

Ejemplo 114**1-[5-(3-Ciano-4-metansulfonil-fenil)-4-metil-tiazol-2-il]-3-[2-(5-etil-oxazol-2-il)-etil]-urea**

A una solución agitada de [5-(3-ciano-4-metansulfonil-fenil)-4-metil-tiazol-2-il]-amida del ácido imidazol-1-carboxílico (Intermediario BD) (0.05 g, 1.29 mmol) en DMF (1.5 ml) bajo una atmósfera inerte se agregó 2-(5-etil-oxazol-2-il)-etilamina (Amina) (0.018 g, 1.29 mmol) seguido por trietilamina (0.02 ml, 0.14 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 70°C durante 2.5 horas y luego se dejó enfriar a temperatura ambiente. El solvente se eliminó *in vacuo* y el residuo crudo resultante se disolvió en THF y se hizo pasar a través de una resina de isocianato soportada con polímero de 0.5 g (pre-lavada con THF). La solución se concentró *in vacuo* y el residuo crudo se disolvió en DCM y se lavó con agua, salmuera, se secó sobre MgSO₄ y se concentró *in vacuo* nuevamente. La trituración con éster produjo el compuesto del título como un sólido amarillo.

Los compuestos de los Ejemplos 97-103 se prepararon a partir de intermediarios DA-DG (Tabla 3). Un ejemplo típico es como sigue:

Ejemplo 97**1-[5-(3-Fluoro-4-metansulfonil-fenil)-4-metil-tiazol-2-il]-3-[2-(1-propil-1H-imidazol-4-il)-etil]-urea**

Una mezcla agitada de bromuro de 5-oxo-2-propil-

5,6,7,8-tetrahidro-imidazo[1,5-c]-pirimidin-2-io (Intermediario DA) (0.214 g, 0.83 mmol) y 5-(3-Fluoro-4-metansulfonil-fenil)-4-metil-tiazol-2-ilamina (Intermediario AA) (0.15 g, 0.55 mmol) y Et₃N (0.48 ml, 3.3 mmol) se calentó a 120°C durante 2 días. Después de enfriar a temperatura ambiente se diluyó la mezcla con EtOAc (50 ml) y se lavó con agua seguido por salmuera. El extracto orgánico se secó (MgSO₄) y el solvente se eliminó para dar un sólido. La purificación por cromatografía sobre sílice eluyendo con DCM : MeOH (95:5) produjo el compuesto del título (0.06 g, 25%).

Los compuestos de todos los otros Ejemplos hasta e incluyendo el Ejemplo 120 se prepararon análogamente. Estos compuestos son a saber, de la Tabla 5: 1-[5-(3-Fluoro-4-metansulfonil-fenil)-4-metil-tiazol-2-il]-3-piridin-4-ilmetil-urea (Ej. 1), 1-[5-(3-Fluoro-4-metansulfonil-fenil)-4-metil-tiazol-2-il]-3-(2-metoxi-etil)-urea (Ej. 2), 1-[5-(3-Fluoro-4-metansulfonil-fenil)-4-metil-tiazol-2-il]-3-(3-metoxi-propil)-urea (Ej. 3), 1-[5-(3-Fluoro-4-metansulfonil-fenil)-4-metil-tiazol-2-il]-3-[3-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-propil]-urea (Ej. 4), 1-[5-(3-Fluoro-4-metansulfonil-fenil)-4-metil-tiazol-2-il]-3-(2-oxo-tetrahidro-furan-3-il)-urea (Ej. 5), 1-[5-(3-Fluoro-4-metansulfonil-fenil)-4-metil-tiazol-2-il]-3-(2-metilsulfanil-etil)-urea (Ej. 6), 1-[5-(3-Fluoro-4-metansulfonil-fenil)-4-metil-tiazol-2-il]-3-[2-(2-hidroxi-etoxi)-etil]-urea (Ej. 7), 1-[5-(3-Fluoro-4-metansulfonil-fenil)-4-metil-tiazol-2-il]-3-(5-metil-

isoxazol-3-ilmetil)-urea (Ej. 8), 1-[5-(3-Fluoro-4-
metansulfonil-fenil)-4-metil-tiazol-2-il]-3-(1-metil-1H-pirrol-2-
ilmetil)-urea (Ej. 9), 3-{3-[5-(3-Fluoro-4-metansulfonil-fenil)-4-
metil-tiazol-2-il]-ureido}-N-naftalen-2-il-propionamida (Ej. 10),
5 éster ter-butilico del ácido 3-{3-[5-(3-Fluoro-4-metansulfonil-
fenil)-4-metil-tiazol-2-il]-ureido}-propiónico (Ej. 11), 1-(2-
Etoxi-etil)-3-[5-(3-fluoro-4-metansulfonil-fenil)-4-metil-tiazol-
2-il]-urea (Ej. 12), éster ter-butilico del ácido {3-[5-(3-Fluoro-
4-metansulfonil-fenil)-4-metil-tiazol-2-il]-ureido}-acético (Ej.
10 13), 1-(1,5-Dimetil-1H-pirazol-3-ilmetil)-3-[5-(3-fluoro-4-
metansulfonil-fenil)-4-metil-tiazol-2-il]-urea (Ej. 14), (S)-2-{3-
[5-(3-Fluoro-4-metansulfonil-fenil)-4-metil-tiazol-2-il]-ureido}-
N-metil-propionamida (Ej. 15), 1-[5-(3-Fluoro-4-metansulfonil-
fenil)-4-metil-tiazol-2-il]-3-(3-morfolin-4-il-3-oxo-propil)-urea
15 (Ej. 16), 1-[5-(3-Fluoro-4-metansulfonil-fenil)-4-metil-tiazol-2-
il]-3-((S)-2-hidroxi-1-metil-etil)-urea (Ej. 17), 1-[5-(3-Fluoro-4-
metansulfonil-fenil)-4-metil-tiazol-2-il]-3-(2-propoxi-etil)-urea
(Ej. 18), 2-{3-[5-(3-Fluoro-4-metansulfonil-fenil)-4-metil-
tiazol-2-il]-ureido}-N,N-dimetil-acetamida (Ej. 19), 3-{3-[5-(3-
20 Fluoro-4-metansulfonil-fenil)-4-metil-tiazol-2-il]-ureido}-N,N-
dimetil-propionamida (Ej. 20), N-Etil-3-{3-[5-(3-Fluoro-4-
metansulfonil-fenil)-4-metil-tiazol-2-il]-ureido}-propionamida
(Ej. 21), 3-{3-[5-(3-Fluoro-4-metansulfonil-fenil)-4-metil-
tiazol-2-il]-ureido}-2,2-dimetil-propionamida (Ej. 22), 3-{3-[5-
25 (3-Fluoro-4-metansulfonil-fenil)-4-metil-tiazol-2-il]-ureido}-

propionamida (Ej. 23), éster ter-butílico del ácido 3-{3-[5-(3-Fluoro-4-metansulfonil-fenil)-4-metil-tiazol-2-il]-ureido}-2-metil-propiónico (Ej. 24), 1-[5-(4-Metansulfonil-3-trifluorometil-fenil)-4-metil-tiazol-2-il]-3-piridin-2-ilmetil-urea (Ej. 25), N-(2-dimetilamino-etil)-3-{3-[5-(4-metansulfonil-3-trifluorometil-fenil)-4-metil-tiazol-2-il]-ureido}-propionamida (Ej. 26), 1-[5-(4-Metansulfonil-3-trifluorometil-fenil)-4-metil-tiazol-2-il]-3-piridin-3-ilmetil-urea (Ej. 27), 1-[5-(4-Metansulfonil-3-trifluorometil-fenil)-4-metil-tiazol-2-il]-3-(2-metoxi-etil)-urea (Ej. 28), 1-(2-Hidroxi-etil)-3-[5-(4-metansulfonil-3-trifluorometil-fenil)-4-metil-tiazol-2-il]-urea (Ej. 29), 1-(4-Hidroxi-butil)-3-[5-(4-metansulfonil-3-trifluorometil-fenil)-4-metil-tiazol-2-il]-urea (Ej. 30), 1-[5-(4-Metansulfonil-3-trifluorometil-fenil)-4-metil-tiazol-2-il]-3-(3-metoxi-propil)-urea (Ej. 31), 1-[5-(4-Metansulfonil-3-trifluorometil-fenil)-4-metil-tiazol-2-il]-3-[3-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-propil]-urea (Ej. 32), 1-(2-Dietilamino-etil)-3-[5-(4-metansulfonil-3-trifluorometil-fenil)-4-metil-tiazol-2-il]-urea (Ej. 33), 1-[5-(4-Metansulfonil-3-trifluorometil-fenil)-4-metil-tiazol-2-il]-3-(3-metilsulfanil-propil)-urea (Ej. 34), 1-[5-(4-Metansulfonil-3-trifluorometil-fenil)-4-metil-tiazol-2-il]-3-(2-oxo-tetrahydro-furan-3-il)-urea, (Ej. 35), 1-[5-(4-Metansulfonil-3-trifluorometil-fenil)-4-metil-tiazol-2-il]-3-[2-(1-metil-pirrolidin-2-il)-etil]-urea (Ej. 36), 1-[2-(2-Hidroxi-etoxi)-etil]-3-[5-(4-metansulfonil-3-trifluoro-metil-fenil)-4-metil-tiazol-2-il]-urea (Ej. 37), 1-[5-(4-Metansulfonil-

3-trifluorometil-fenil)-4-metil-tiazol-2-il]-3-(1-metil-1H-pirrol-2-ilmetil)-urea (Ej. 38), 1-[5-(4-Metansulfonil-3-trifluoro-metil-fenil)-4-metil-tiazol-2-il]-3-(3-morfolin-4-il-3-oxo-propil)-urea (Ej. 39), éster ter-butilico del ácido 3-{3-[5-(4-Metansulfonil-3-trifluorometil-fenil)-4-metil-tiazol-2-il]-ureido}-propiónico (Ej. 40), 1-(2-Etoxi-etil)-3-[5-(4-metansulfonil-3-trifluorometil-fenil)-4-metil-tiazol-2-il]-urea (Ej. 41), 1-(2-Ciano-etil)-3-[5-(4-metansulfonil-3-trifluorometil-fenil)-4-metil-tiazol-2-il]-urea (Ej. 42), 1-[5-(4-Metansulfonil-3-trifluorometil-fenil)-4-metil-tiazol-2-il]-3-(8-metil-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-il)-urea (Ej. 43), N-(4-{3-[5-(4-Metansulfonil-3-trifluorometil-fenil)-4-metil-tiazol-2-il]-ureido}-butil)-acetámida (Ej. 44), éster metílico del ácido (R)-2-{3-[5-(4-Metansulfonil-3-trifluorometil-fenil)-4-metil-tiazol-2-il]-ureido}-propiónico (Ej. 45), éster metílico del ácido (S)-2-{3-[5-(4-Metansulfonil-3-trifluorometil-fenil)-4-metil-tiazol-2-il]-ureido}-propiónico (Ej. 46), éster ter-butilico del ácido {3-[5-(4-Metansulfonil-3-trifluoro-metil-fenil)-4-metil-tiazol-2-il]-ureido}-acético (Ej. 47), 1-[5-(4-Metansulfonil-3-trifluorometil-fenil)-4-metil-tiazol-2-il]-3-[3-(4-metil-piperazin-1-il)-3-oxo-propil]-urea (Ej. 48), (S)-2-{3-[5-(4-Metansulfonil-3-trifluorometil-fenil)-4-metil-tiazol-2-il]-ureido}-N-metil-propionamida (Ej. 49), éster etílico del ácido (S)-2-{3-[5-(4-Metansulfonil-3-trifluorometil-fenil)-4-metil-tiazol-2-il]-ureido}-propiónico (Ej. 50), éster metílico del ácido (S)-2-{3-[5-(4-Metansulfonil-fenil)-4-metil-tiazol-2-il]-ureido}-propiónico (Ej.

51), 1-[5-(4-Metansulfonil-fenil)-4-metil-tiazol-2-il]-3-(3-morfolin-4-il-3-oxo-propil)-urea (Ej. 52), éster ter-butílico del ácido {3-[5-(4-Metansulfonil-fenil)-4-metil-tiazol-2-il]-ureido}-acético (Ej. 53), 1-(3-Hidroxi-propil)-3-[5-(4-metansulfonil-fenil)-4-metil-tiazol-2-il]-urea (Ej. 54), 1-(2-Hidroxi-etil)-3-[5-(4-metansulfonil-fenil)-4-metil-tiazol-2-il]-urea (Ej. 55), 1-(4-Hidroxi-butil)-3-[5-(4-metansulfonil-fenil)-4-metil-tiazol-2-il]-urea (Ej. 56), 1-[5-(4-Metansulfonil-fenil)-4-metil-tiazol-2-il]-3-(5-metil-isoxazol-3-ilmetil)-urea (Ej. 57), 3-{3-[5-(4-Metansulfonil-fenil)-4-metil-tiazol-2-il]-ureido}-N-naftalen-2-il-propionamida (Ej. 58), éster ter-butílico del ácido 3-{3-[5-(4-Metansulfonil-fenil)-4-metil-tiazol-2-il]-ureido}-propiónico (Ej. 59), 1-(2-Ciano-etil)-3-[5-(4-metansulfonil-fenil)-4-metil-tiazol-2-il]-urea (Ej. 60), éster ter-butílico del ácido 3-{3-[5-(3-Ciano-4-metansulfonil-fenil)-4-metil-tiazol-2-il]-ureido}-propiónico (Ej. 61), 3-{3-[5-(3-Ciano-4-metansulfonil-fenil)-4-metil-tiazol-2-il]-ureido}-N,N-dimetil-propionamida (Ej. 62), 2-{3-[5-(3-Ciano-4-metansulfonil-fenil)-4-metil-tiazol-2-il]-ureido}-N,N-dimetil-acetamida (Ej. 63), 1-(2-Ciano-etil)-3-[5-(4-fluoro-3-metansulfonil-fenil)-4-metil-tiazol-2-il]-urea (Ej. 64), 3-{3-[5-(4-Fluoro-3-metansulfonil-fenil)-4-metil-tiazol-2-il]-ureido}-propionamida (Ej. 65), 1-[5-(4-Fluoro-3-metansulfonil-fenil)-4-metil-tiazol-2-il]-3-(2-metansulfonil-etil)-urea (Ej. 66), éster ter-butílico del ácido {3-[5-(4-Fluoro-3-metansulfonil-fenil)-4-metil-tiazol-2-il]-ureido}-acético (Ej.

67), 1-[5-(4-Fluoro-3-metansulfonil-fenil)-4-metil-tiazol-2-il]-3-(2-hidroxi-etil)-urea (Ej. 68), 1-[5-(4-Fluoro-3-metansulfonil-fenil)-4-metil-tiazol-2-il]-3-(2-oxo-tetrahidro-furan-3-il)-urea (Ej. 69), 1-[5-(4-Fluoro-3-metansulfonil-fenil)-4-metil-tiazol-2-il]-3-(3-morfolin-4-il-3-oxo-propil)-urea (Ej. 70), éster ter-butílico del ácido 3-{3-[5-(3-Cloro-4-metansulfonil-fenil)-4-metil-tiazol-2-il]-ureido}-propiónico (Ej. 71), y 1-(2,3-Dihidroxi-propil)-3-[5-(3-fluoro-4-metansulfonil-fenil)-4-metil-tiazol-2-il]-urea (Ej. 71a); de la Tabla 6: 1-{[5-(3-Fluoro-4-metansulfonil-fenil)-4-metil-tiazol-2-il]-amida} de 2-amida del ácido pirrolidin-1,2-dicarboxílico (Ej. 72), [5-(3-fluoro-4-metansulfonil-fenil)-4-metil-tiazol-2-il]-amida del ácido 1,4,6,7-tetrahidro-imidazo[4,5-c]-piridin-5-carboxílico (Ej. 73), éster metílico del ácido 1-[5-(3-Fluoro-4-metansulfonil-fenil)-4-metil-tiazol-2-il]-carbamoi]-azetidin-3-carboxílico (Ej. 74), [5-(3-Fluoro-4-metansulfonil-fenil)-4-metil-tiazol-2-il]-amida del ácido 3-ciano-azetidin-1-carboxílico (Ej. 75), 1-{[5-(4-Metansulfonil-fenil)-4-metil-tiazol-2-il]-amida} de 2-amida del ácido pirrolidin-1,2-dicarboxílico (Ej. 76), 1-(2-Hidroxi-etil)-3-[5-(4-metansulfonil-3-trifluoro-metil-fenil)-4-metil-tiazol-2-il]-1-metil-urea (Ej. 77), [5-(4-Metansulfonil-3-trifluorometil-fenil)-4-metil-tiazol-2-il]-amida del ácido 2-ciano-pirrolidin-1-carboxílico (Ej. 78) y 1-{[5-(3-Imidazol-1-il-4-metansulfonil-fenil)-4-metil-tiazol-2-il]-amida} de 2-amida del ácido (S)-pirrolidin-1,2-dicarboxílico (Ej. 78a); y de la Tabla 7: 1-[2-(5-

- ter-Butil-oxazol-2-il)-etil]-3-[5-(3-fluoro-4-metansulfonil-fenil)-
4-metil-tiazol-2-il]-urea (Ej. 79), 1-[5-(3-Fluoro-4-
Metansulfonil-fenil)-4-metil-tiazol-2-il]-3-[2-(3-metil-
[1,2,4]oxadiazol-5-il)-etil]-urea (Ej. 80), 1-[2-(3-Etil-
5 [1,2,4]oxadiazol-5-il)-etil]-3-[5-(3-fluoro-4-metansulfonil-
fenil)-4-metil-tiazol-2-il]-urea (Ej. 81), 1-[2-(3-Etil-
[1,2,4]oxadiazol-5-il)-etil]-3-[5-(3-fluoro-4-metansulfonil-
fenil)-4-metil-tiazol-2-il]-urea (Ej. 82), 1-[5-(3-Fluoro-4-
metansulfonil-fenil)-4-metil-tiazol-2-il]-3-[2-(3-isopropil-
10 [1,2,4]oxadiazol-5-il)-etil]-urea (Ej. 83), 1-[2-(3-Ciclopropil-
[1,2,4]oxadiazol-5-il)-etil]-3-[5-(3-fluoro-4-metansulfonil-
fenil)-4-metil-tiazol-2-il]-urea (Ej. 84), 1-[2-(3-ter-Butil-
[1,2,4]oxadiazol-5-il)-etil]-3-[5-(3-fluoro-4-metansulfonil-
fenil)-4-metil-tiazol-2-il]-urea (Ej. 85), 1-[2-(3-
15 Dimetilaminometil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-etil]-3-[5-(3-fluoro-4-
metansulfonil-fenil)-4-metil-tiazol-2-il]-urea (Ej. 86), 1-[5-(3-
Fluoro-4-metansulfonil-fenil)-4-metil-tiazol-2-il]-3-[2-(3-metil-
[1,2,4]tiadiazol-5-il)-etil]-urea (Ej. 87), 1-[5-(3-Fluoro-4-
metansulfonil-fenil)-4-metil-tiazol-2-il]-3-[2-(5-metil-
20 [1,2,4]oxadiazol-2-il)-etil]-urea (Ej. 88), 1-[2-(5-Etil-[1,3,4]-
oxadiazol-2-il)-etil]-3-[5-(3-fluoro-4-metansulfonil-fenil)-4-
metil-tiazol-2-il]-urea (Ej. 89), 1-[5-(3-Fluoro-4-metansulfonil-
fenil)-4-metil-tiazol-2-il]-3-[2-(5-isopropil-[1,3,4]oxadiazol-2-
il)-etil]-urea (Ej. 90), 1-[2-(5-Ciclopropil-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-
25 etil]-3-[5-(3-fluoro-4-metansulfonil-fenil)-4-metil-tiazol-2-il]-

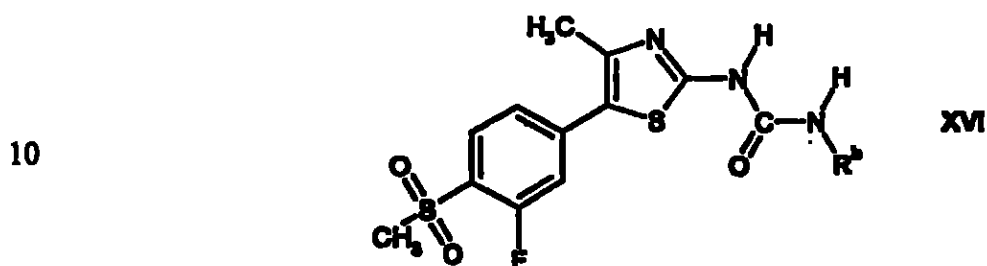
urea (Ej. 91), 1-[2-(5-Ciclobutil-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-etil]-3-[5-(3-fluoro-4-metansulfonil-fenil)-4-metil-tiazol-2-il]-urea (Ej. 92), 1-[2-(5-ter-Butil-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-etil]-3-[5-(3-fluoro-4-metansulfonil-fenil)-4-metil-tiazol-2-il]-urea (Ej. 93); 1-[5-
5 (3-Fluoro-4-metansulfonil-fenil)-4-metil-tiazol-2-il]-3-[2-(1H-imidazol-4-il)-etil]-urea (Ej. 94), 1-[5-(3-Fluoro-4-metansulfonil-fenil)-4-metil-tiazol-2-il]-3-[2-(1-metil-1H-imidazol-4-il)-etil]-urea (Ej. 95), 1-[2-(1-Etil-1H-imidazol-4-il)-etil]-3-[5-(3-fluoro-4-metansulfonil-fenil)-4-metil-tiazol-2-il]-
10 urea (Ej. 96), 1-[5-(3-Fluoro-4-metansulfonil-fenil)-4-metil-tiazol-2-il]-3-[2-(1-propil-1H-imidazol-4-il)-etil]-urea (Ej. 97), 1-[5-(3-Fluoro-4-metansulfonil-fenil)-4-metil-tiazol-2-il]-3-[2-(1-isopropil-(1H-imidazol-4-il)-etil)-urea (Ej. 98), 1-[2-(1-Butil-1H-imidazol-4-il)-etil]-3-[5-(3-fluoro-4-metansulfonil-fenil)-4-
15 metil-tiazol-2-il]-urea (Ej. 99), 1-[5-(3-Fluoro-4-metansulfonil-fenil)-4-metil-tiazol-2-il]-3-[2-(1-isobutil-1H-imidazol-4-il)-etil]-urea (Ej. 100), 1-[5-(3-Fluoro-4-metansulfonil-fenil)-4-metil-tiazol-2-il]-3-[2-[1-(2-metoxi-etil)-1H-imidazol-4-il]-etil]-urea (Ej. 101), 1-[5-(3-Fluoro-4-metansulfonil-fenil)-4-metil-
20 tiazol-2-il]-3-[2-[1-(2-hidroxi-etil)-1H-imidazol-4-il]-etil]-urea (Ej. 102), 1-[5-(3-Fluoro-4-metansulfonil-fenil)-4-metil-tiazol-2-il]-3-[2-[1-(3-hidroxi-propil)-1H-imidazol-4-il]-etil]-urea (Ej. 103), 1-[5-(3-Fluoro-4-metansulfonil-fenil)-4-metil-tiazol-2-il]-3-[2-(3-metil-3H-imidazol-4-il)-etil]-urea (Ej. 104), 1-[2-(3-Etil-3H-imidazol-4-il)-etil]-3-[5-(3-fluoro-4-metansulfonil-fenil)-4-
25

- metil-tiazol-2-il]-urea (Ej. 105), 1-[5-(3-Fluoro-4-metansulfonil-fenil)-4-metil-tiazol-2-il]-3-[2-(2-isopropil-3H-imidazol-4-il)-etil]-urea (Ej. 105a), 1-[2-(2-ter-Butil-1H-imidazol-4-il)-etil]-3-[5-(3-fluoro-4-metansulfonil-fenil)-4-
- 5 metil-tiazol-2-il]-urea (Ej. 106), 1-[2-(1H-Benzo-imidazol-2-il)-etil]-3-[5-(3-fluoro-4-metansulfonil-fenil)-4-metil-tiazol-2-il]-urea (Ej. 107), 1-[5-(3-Fluoro-4-metansulfonil-fenil)-4-metil-tiazol-2-il]-3-[2-(1H-tetrazol-5-il)-etil]-urea (Ej. 108), 1-[2-(1-Etil-1H-tetrazol-5-il)-etil]-3-[5-(3-fluoro-4-metansulfonil-fenil)-
- 10 4-metil-tiazol-2-il]-urea (Ej. 109), 1-[2-(2-Etil-2H-tetrazol-5-il)-etil]-3-[5-(3-fluoro-4-metansulfonil-fenil)-4-metil-tiazol-2-il]-urea (Ej. 110), 1-[2-(1-Etil-1H-imidazol-4-il)-etil]-3-[5-(4-metansulfonil-3-trifluoro-metil-fenil)-4-metil-tiazol-2-il]-urea (Ej. 111), 1-[5-(3-Cloro-4-metansulfonil-fenil)-4-metil-tiazol-2-
- 15 il]-3-[2-(3-etil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-etil]-urea (Ej. 112), 1-[5-(3-Cloro-4-metansulfonil-fenil)-4-metil-tiazol-2-il]-3-[2-(1-etil-1H-imidazol-4-il)-etil]-urea (Ej. 113), 1-[5-(3-Ciano-4-metansulfonil-fenil)-4-metil-tiazol-2-il]-3-[2-(5-etil-oxazol-2-il)-etil]-urea (Ej. 114), 1-[2-(5-ter-Butil-oxazol-2-il)-etil]-3-[5-
- 20 (3-ciano-4-metansulfonil-fenil)-4-metil-tiazol-2-il]-urea (Ej. 115), 1-[2-(5-Etil-oxazol-2-il)-etil]-3-[5-(3-imidazol-1-il-4-metansulfonil-fenil)-4-metil-tiazol-2-il]-urea (Ej. 116), 1-[2-(3-Etil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-etil]-3-[5-(3-imidazol-1-il-4-
- 25 metansulfonil-fenil)-4-metil-tiazol-2-il]-urea (Ej. 117), 1-[2-(1-Etil-1H-imidazol-4-il)-etil]-3-[5-(3-imidazol-1-il-4-

113
109

metansulfonil-fenil)-4-metil-tiazol-2-il]-urea (Ej. 118), 1-[5-(3-Ciano-4-metansulfonil-fenil)-4-metil-tiazol-2-il]-3-[2-(1-etil-1H-imidazol-4-il)-etil]-urea (Ej. 119), y 1-[5-(4-Metansulfonil-fenil)-4-metil-tiazol-2-il]-3-[2-(1-propil-1H-imidazol-4-il)-etil]-urea (Ej. 120).

Los compuestos de fórmula I que también son de fórmula XVI



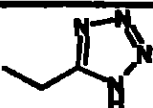
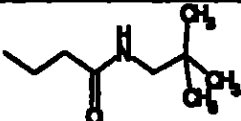
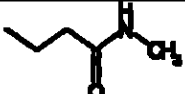
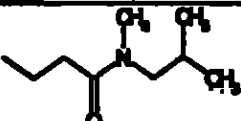
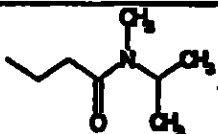
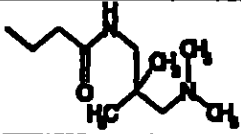
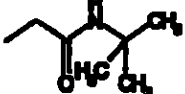
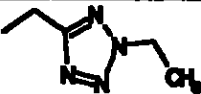
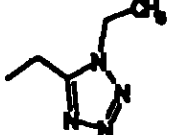
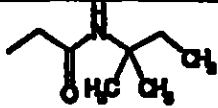
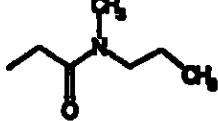
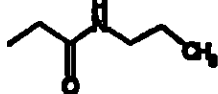
se muestran en la Tabla 8 a continuación, siendo el método de preparación descrito en adelante. La tabla también muestra los datos de espectrometría de masas. Los Ejemplos están en forma libre.

TABLA 8

20

Ej.	R ^b	M/ MH ⁺
121		457.1
122		474.2
123		446.2

25

EJ.	R ^b	M/n MB+
124		412.1
125		471.2
126		415.1
127		471.2
128		457.2
129		514.2
130		443.2
131		440.2
132		440.2
133		457.2
134		443.2
135		429.2

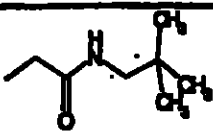
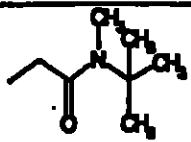
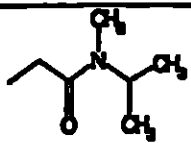
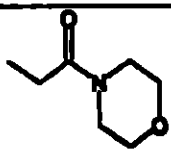
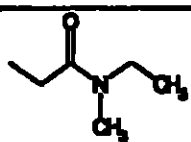
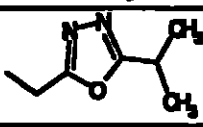
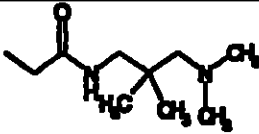
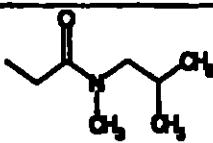
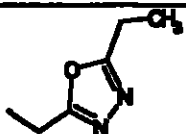
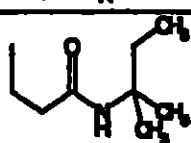
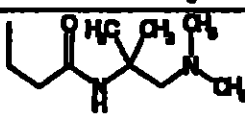
5

10

15

20

25

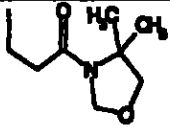
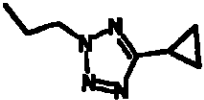
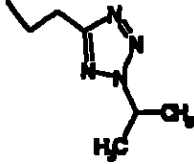
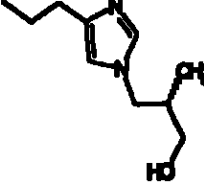
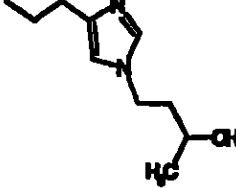
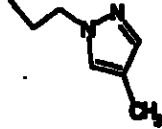
Ej.	R ^b	M/ MH ⁺
136		457.2
137		457.1
138		443.1
139		457.0
140		429.0
141		454.2
142		500.2
143		457.2
144		440.1
145		471.2
146		500.2

5

10

15

20

Ej.	R ¹	M/ ME+
147		485.3
148		440.2
149		466.1
150		468.1
151		424.1
152		496.2
153		496.2
154		438.1

Ejemplo 121

N-ter-Butil-3-{3-[5-(3-fluoro-4-metansulfonil-fenil)-4-metil-tiazol-2-il]-ureido}-propionamida

Etapas 1: Éster ter-butilico del ácido (2-ter-butilcarbamoil-etil)-carbámico:

Una solución de ácido 3-ter-Butoxicarbonilamino-propiónico (0.5 g, 2.64 mmol) en DCM (5 ml) bajo una atmósfera inerte se trató con 1-hidroxi-7-azabenzotriazol (0.108 g, 0.79 mmol) seguido por carbodiimida soluble en agua (0.491 g, 3.17 mmol) y ter-butilamina (0.305 ml, 2.91 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas y luego se agregó a la solución ácido cítrico (10 ml, 0.5 M) y se extrajo con DCM (2 x 10 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (10 ml) y se secaron sobre MgSO₄. Después de la filtración, se eliminó el solvente *in vacuo* para producir el compuesto del título como un aceite.

Etapas 2: 3-Amino-N-ter-butil-propionamida:

El éster ter-butilico del ácido (2-ter-butilcarbamoil-etil)-carbámico (0.65 g, 2.64 mmol) se disolvió en ácido trifluoroacético (3.5 ml) y se dejó agitar a temperatura ambiente bajo una atmósfera inerte durante 3 horas. El solvente se eliminó *in vacuo* para producir el compuesto del título como una sal TFA que se utiliza cruda en la siguiente etapa.

Etapas 3: N-ter-Butil-3-{3-[5-(3-fluoro-4-metansulfonil-fenil)-4-metil-tiazol-2-il]-ureido}-propionamida:

A una solución agitada de 3-amino-N-ter-butil-propionamida (0.075 g, 0.29 mmol) (etapa 2) en DMF (2 ml) se agregó trietilamina (0.092 ml, 0.66 mmol) seguido por [5-

(3-fluoro-4-metansulfonil-fenil)-4-metil-tiazol-2-il]-amida del ácido imidazol-1-carboxílico (0.1 g, 0.26 mmol). Después de agitar a temperatura ambiente durante la noche, se eliminó el solvente *in vacuo* y el residuo se disolvió en acetato de etilo (10 ml). Esta porción orgánica se lavó con agua (2 x 10 ml), salmuera (1 x 10 ml). Después de secar (MgSO₄) se absorbió la mezcla sobre sílice y se purificó por cromatografía, eluyendo con acetato de etilo para dar el compuesto del título.

10 Los compuestos de los Ejemplos 122 a 154 se prepararon análogamente utilizando el procedimiento general para la preparación de ejemplos de urea a partir de intermediarios imidazol-urea (B) y aminas (C) que se detallaron anteriormente.

15 . Estos compuestos de los Ejemplos 122 a 154 son a saber, 1-(4,4-Dietoxi-butil)-3-[5-(3-fluoro-4-metansulfonil-fenil)-4-metil-tiazol-2-il]-urea (Ej. 122), 1-(4,4-Dimetoxi-butil)-3-[5-(3-fluoro-4-metansulfonil-fenil)-4-metil-tiazol-2-il]-urea (Ej. 123), 1-[5-(3-Fluoro-4-metansulfonil-fenil)-4-metil-tiazol-2-il]-3-(1H-tetrazol-5-ilmetil)-urea (Ej. 124), N-(2,2-Dimetil-propil)-3-{3-[5-(3-fluoro-4-metansulfonil-fenil)-4-metil-tiazol-2-il]-ureido}-propionamida (Ej. 125), 3-{3-[5-(3-Fluoro-4-metansulfonil-fenil)-4-metil-tiazol-2-il]-ureido}-N-metil-propionamida (Ej. 126), 3-{3-[5-(3-Fluoro-4-metansulfonil-fenil)-4-metil-tiazol-2-il]-ureido}-N-isobutil-N-metil-

20

25

propionamida (Ej. 127), 3-{3-[5-(3-Fluoro-4-metansulfonil-fenil)-4-metil-tiazol-2-il]-ureido}-N-isopropil-N-metil-
 propionamida (Ej. 128), N-(3-Dimetilamino-2,2-dimetil-propil)-
 3-{3-[5-(3-fluoro-4-metansulfonil-fenil)-4-metil-tiazol-2-il]-
 5 ureido}-propionamida (Ej. 129), N-ter-Butil-2-{3-[5-(3-fluoro-4-metansulfonil-fenil)-4-metil-tiazol-2-il]-ureido}-acetamida (Ej. 130),
 1-(2-Etil-2H-tetrazol-5-ilmetil)-3-[5-(3-fluoro-4-metansulfonil-fenil)-4-metil-tiazol-2-il]-urea (Ej. 131), 1-(1-Etil-1H-tetrazol-5-ilmetil)-3-[5-(3-fluoro-4-metansulfonil-fenil)-
 10 4-metil-tiazol-2-il]-urea (Ej. 132), N-(1,1-Dimetil-propil)-2-{3-[5-(3-fluoro-4-metansulfonil-fenil)-4-metil-tiazol-2-il]-ureido}-acetamida (Ej. 133), 2-{3-[5-(3-Fluoro-4-metansulfonil-fenil)-4-metil-tiazol-2-il]-ureido}-N-metil-N-propil-acetamida (Ej. 134), 2-{3-[5-(3-Fluoro-4-metansulfonil-fenil)-4-metil-tiazol-2-il]-ureido}-N-propil-acetamida (Ej. 135), N-(2,2-Dimetil-propil)-2-{3-[5-(3-fluoro-4-metansulfonil-fenil)-4-metil-tiazol-2-il]-ureido}-acetamida (Ej. 136), N-ter-Butil-2-{3-[5-(3-fluoro-4-metansulfonil-fenil)-4-metil-tiazol-2-il]-ureido}-N-metil-
 acetamida (Ej. 137), 2-{3-[5-(3-Fluoro-4-metansulfonil-fenil)-
 20 4-metil-tiazol-2-il]-ureido}-N-isopropil-N-metil-acetamida (Ej. 138), 1-[5-(3-Fluoro-4-metansulfonil-fenil)-4-metil-tiazol-2-il]-3-(2-morfolin-4-il-2-oxo-etil)-urea (Ej. 139), N-Etil-2-{3-[5-(3-fluoro-4-metansulfonil-fenil)-4-metil-tiazol-2-il]-ureido}-N-metil-acetamida (Ej. 140), 1-[5-(3-Fluoro-4-metansulfonil-fenil)-4-metil-tiazol-2-il]-3-(5-isopropil-[1,3,4]oxadiazol-2-
 25

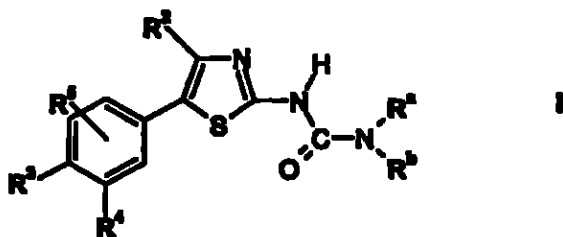
120
116

lmetil)-urea (Ej. 141), N-(3-Dimetilamino-2,2-dimetil-propil)-
2-{3-[5-(3-fluoro-4-metansulfonil-fenil)-4-metil-tiazol-2-il]-
ureido}-acetamida (Ej. 142), 2-{3-[5-(3-Fluoro-4-
metansulfonil-fenil)-4-metil-tiazol-2-il]-ureido}-N-isobutil-N-
5 metil-acetamida (Ej. 143), 1-(5-Etil-[1,3,4]oxadiazol-2-ilmetil)-
3-[5-(3-fluoro-4-metansulfonil-fenil)-4-metil-tiazol-2-il]-urea
(Ej. 144), N-(1,1-Dimetil-propil)-3-{3-[5-(3-fluoro-4-
metansulfonil-fenil)-4-metil-tiazol-2-il]-ureido}-propionamida
(Ej. 145), N-(2-Dimetilamino-1,1-dimetil-etil)-3-{3-[5-(3-fluoro-
10 4-metansulfonil-fenil)-4-metil-tiazol-2-il]-ureido}-propionamida
(Ej. 146), 1-[3-(4,4-Dimetil-oxazolidin-3-il)-3-oxo-propil]-3-[5-
(3-fluoro-4-metansulfonil-fenil)-4-metil-tiazol-2-il]-urea (Ej.
147), 1-[5-(3-Fluoro-4-metansulfonil-fenil)-4-metil-tiazol-2-il]-
3-[2-(5-metil-tetrazol-2-il)-etil]-urea (Ej. 148), 1-[2-(5-
15 Ciclopropil-tetrazol-2-il)-etil]-3-[5-(3-fluoro-4-metansulfonil-
fenil)-4-metil-tiazol-2-il]-urea (Ej. 149), 1-[5-(3-Fluoro-4-
metansulfonil-fenil)-4-metil-tiazol-2-il]-3-[2-(2-isopropil-2H-
tetrazol-5-il)-etil]-urea (Ej. 150), 1-[5-(3-Fluoro-4-
metansulfonil-fenil)-4-metil-tiazol-2-il]-3-(2-imidazol-1-il-etil)-
20 urea (Ej. 151), 1-[5-(3-Fluoro-4-metansulfonil-fenil)-4-metil-
tiazol-2-il]-3-{2-[1-((S)-3-hidroxi-2-metil-propil)-1H-imidazol-
4-il]-etil]-urea (Ej. 152), 1-[5-(3-Fluoro-4-metansulfonil-fenil)-
4-metil-tiazol-2-il]-3-{2-[1-(3-hidroxi-butil)-1H-imidazol-4-il]-
etil]-urea (Ej. 153), y 1-[5-(3-Fluoro-4-metansulfonil-fenil)-4-
25 metil-tiazol-2-il]-3-[2-(4-metil-pirazol-1-il)-etil]-urea (Ej. 154).

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula I

5



I

en forma libre o de sal, caracterizado porque

10 Rᵃ es hidrógeno o alquilo de C₁-C₄, Rᵇ es alquilo de C₁-C₈ sustituido por piridilo, R³ es R⁵, y R⁴ es fluoro o haloalquilo de C₁-C₈,

o Rᵃ es hidrógeno o alquilo de C₁-C₄, Rᵇ es alquilo de C₁-C₈ sustituido por hidroxilo o nitrilo, R³ es R⁵, y R⁴ es hidrógeno o haloalquilo de C₁-C₈,

15 o Rᵃ es hidrógeno o alquilo de C₁-C₄, Rᵇ es alquilo de C₁-C₈ sustituido por nitrilo, R³ es fluoro, y R⁴ es R⁷,

o Rᵃ es hidrógeno o alquilo de C₁-C₄, Rᵇ es alquilo de C₁-C₈ sustituido por hidroxilo, R³ es fluoro, y R⁴ es R⁷,

20 o Rᵃ es hidrógeno o alquilo de C₁-C₄, Rᵇ es alquilo de C₁-C₈ sustituido por di(alquilo de C₁-C₈)amino, R³ es R⁵, y R⁴ es haloalquilo de C₁-C₈,

o Rᵃ es hidrógeno o alquilo de C₁-C₄, Rᵇ es alquilo de C₁-C₈ sustituido por -O-alquilo de C₁-C₈-OH, R³ es R⁵, y R⁴ es fluoro o haloalquilo de C₁-C₈,

25 o Rᵃ es hidrógeno o alquilo de C₁-C₄, Rᵇ es -CH(CH₃)-

$\text{CH}_2\text{-OH}$, R^3 es R^6 , y R^4 es fluoro,

o R^a es hidrógeno o alquilo de $\text{C}_1\text{-C}_4$, R^b es alquilo de $\text{C}_1\text{-C}_8$ sustituido por pirrolidinilo sustituido por alquilo de $\text{C}_1\text{-C}_8$, R^3 es R^6 , y R^4 es haloalquilo de $\text{C}_1\text{-C}_8$,

5 o R^a es hidrógeno o alquilo de $\text{C}_1\text{-C}_4$, R^b es alquilo de $\text{C}_1\text{-C}_8$ sustituido por oxazolilo sustituido por alquilo de $\text{C}_1\text{-C}_8$, R^3 es R^6 , y R^4 es nitrilo o imidazolilo,

o R^a es hidrógeno o alquilo de $\text{C}_1\text{-C}_4$, R^b es alquilo de $\text{C}_1\text{-C}_8$ sustituido por imidazolilo, R^3 es R^6 , y R^4 es fluoro,

10 o R^a es hidrógeno o alquilo de $\text{C}_1\text{-C}_4$, R^b es alquilo de $\text{C}_1\text{-C}_8$ sustituido por benzoimidazolilo, R^3 es R^6 , y R^4 es fluoro,

o R^a es hidrógeno o alquilo de $\text{C}_1\text{-C}_4$, R^b es alquilo de $\text{C}_1\text{-C}_8$ sustituido por isoxazolilo sustituido por alquilo de $\text{C}_1\text{-C}_8$,

15 C_8 , R^3 es R^6 , y R^4 es R^7 ,

o R^a es hidrógeno o alquilo de $\text{C}_1\text{-C}_4$, R^b es alquilo de $\text{C}_1\text{-C}_8$ sustituido por pirrolilo sustituido por alquilo de $\text{C}_1\text{-C}_8$, R^3 es R^6 , y R^4 es R^7 ,

o R^a es hidrógeno o alquilo de $\text{C}_1\text{-C}_4$, R^b es alquilo de $\text{C}_1\text{-C}_8$ sustituido por pirazolilo sustituido por alquilo de $\text{C}_1\text{-C}_8$, R^3 es R^6 , y R^4 es R^7 ,

20 o R^a es hidrógeno o alquilo de $\text{C}_1\text{-C}_4$, R^b es alquilo de $\text{C}_1\text{-C}_8$ sustituido por $-\text{CO-O-CH}_3$, $-\text{CO-O-butilo}$, $-\text{CO-di(alquilo de C}_1\text{-C}_8\text{)amino}$, $-\text{CO-NH}_2$, $-\text{NH-COO-alquilo de C}_1\text{-C}_8$, $-\text{SO}_2\text{-alquilo de C}_1\text{-C}_8$, $-\text{CO-NH-R}^c$, donde R^c es naftilo, o por $-\text{CO-}$

25

NH-alquilo de C₁-C₈ sustituido opcionalmente por di(alquilo de C₁-C₈)-amino, R³ es R⁶, y R⁴ es R⁷,

o R^a es hidrógeno o alquilo de C₁-C₄, R^b es -CH(CH₃)-CO-NH-alquilo de C₁-C₈ o -CH(CH₃)-CO-O-alquilo de C₁-C₈,
5 R³ es R⁶, y R⁴ es R⁷,

o R^a es hidrógeno o alquilo de C₁-C₄, R^b es alquilo de C₁-C₈ sustituido por -CH(OH)-CH₂-OH, R³ es R⁶, y R⁴ es R⁷,

o R^a es hidrógeno o alquilo de C₁-C₄, R^b es alquilo de C₁-C₈ sustituido por alcoxi de C₁-C₈, o por -S-alquilo de C₁-
10 C₈, R³ es R⁶, y R⁴ es R⁷,

o R^a es hidrógeno o alquilo de C₁-C₄, R^b es alquilo de C₁-C₈ sustituido por un anillo heterocíclico de 5 ó 6 miembros que tiene uno o más heteroátomos en el anillo seleccionado del grupo que consiste de oxígeno, nitrógeno y azufre, siendo
15 el anillo sustituido por oxo, R³ es R⁶, y R⁴ es R⁷,

o R^a es hidrógeno o alquilo de C₁-C₄, R^b es alquilo de C₁-C₈ sustituido por un anillo heterocíclico de 5 ó 6 miembros que tiene tres o más heteroátomos en el anillo seleccionado del grupo que consiste de oxígeno, nitrógeno y azufre, siendo
20 el anillo opcionalmente sustituido por alquilo de C₁-C₈, -alquilo de C₁-C₈-di(alquilo de C₁-C₈)amino, o por cicloalquilo de C₃-C₈, R³ es R⁶, y R⁴ es R⁷,

o R^a es hidrógeno o alquilo de C₁-C₄, R^b es alquilo de C₁-C₈ sustituido por oxazolilo sustituido por alquilo de C₃-C₈,
25 R³ es R⁶, y R⁴ es R⁷,

o R^a es hidrógeno o alquilo de C₁-C₄, R^b es alquilo de C₁-C₈ sustituido por imidazolilo sustituido por alquilo de C₁-C₈ opcionalmente sustituido por hidroxilo o alcoxi de C₁-C₈, R³ es R⁶, y R⁴ es R⁷,

5 o R^a es hidrógeno o alquilo de C₁-C₄, R^b es alquilo de C₁-C₈ sustituido por: -CO-Het donde Het es un anillo heterocíclico de 5 ó 6 miembros que tiene uno o más heteroátomos en el anillo seleccionado del grupo que consiste de oxígeno, nitrógeno y azufre, siendo el anillo
10 opcionalmente sustituido por alquilo de C₁-C₈, R³ es R⁶, y R⁴ es R⁷,

o R^a es hidrógeno o alquilo de C₁-C₄, R^b es un anillo heterocíclico de 5 ó 6 miembros que tiene uno o más heteroátomos en el anillo seleccionado del grupo que
15 consiste de oxígeno, nitrógeno y azufre, siendo el anillo sustituido por oxo, R³ es R⁶, y R⁴ es R⁷,

o R^a es hidrógeno o alquilo de C₁-C₄, R^b es un anillo aza-biciclo[3.2.1]oct-3-ilo opcionalmente sustituido por alquilo de C₁-C₈, R³ es R⁶, y R⁴ es R⁷,

20 o R^a y R^b juntos forman un anillo de azetidina sustituido por alcóxicarbonilo de C₁-C₈ o nitrilo, R³ es R⁶, y R⁴ es R⁷,

o R^a y R^b juntos forman un anillo de pirrolidina sustituido por -CO-NH₂ o nitrilo, R³ es R⁶, y R⁴ es R⁷,

o R^a y R^b juntos forman un anillo de imidazo-piridina, R³
25 es R⁶, y R⁴ es R⁷;

R^2 es alquilo de C_1-C_4 o halógeno;

R^5 es hidrógeno, halógeno o alquilo de C_1-C_8 ;

R^6 es halo, $-SO_2-CH_3$, $-SO_2-CF_3$, carboxi, $-CO-NH_2$, $-CO-$
5 di(alquilo de C_1-C_8)amino, o un anillo heterocíclico de 5 ó 6
miembros que tiene uno o más heteroátomos en el anillo
seleccionado del grupo que consiste de oxígeno, nitrógeno y
azufre, siendo el anillo opcionalmente sustituido por halo,
ciano, oxo, hidroxí, carboxi, nitro, cicloalquilo de C_3-C_8 ,
alquilcarbonilo de C_1-C_8 , alcoxi de C_1-C_8 opcionalmente
10 sustituido por aminocarbonilo, o alquilo de C_1-C_8
opcionalmente sustituido por hidroxí, alcoxi de C_1-C_8 ,
alquilamino de C_1-C_8 o di(alquilo de C_1-C_8)amino;

R^7 es hidrógeno, halo, $-SO_2-CH_3$, nitrilo, haloalquilo de
 C_1-C_8 , imidazolilo, alquilo de C_1-C_8 , $-NR^8R^9$, o $-SO_2-NR^8R^9$; y

15 R^8 y R^9 son independientemente hidrógeno, amino,
alquilamino de C_1-C_8 , di(alquilo de C_1-C_8)amino, o alquilo de
 C_1-C_8 opcionalmente sustituido por hidroxí,

o R^8 y R^9 juntos forman un anillo heterocíclico de 5 a 10
miembros que tiene uno o más heteroátomos en el anillo
20 seleccionado del grupo que consiste de oxígeno, nitrógeno y
azufre, siendo el anillo opcionalmente sustituido por halo,
ciano, oxo, hidroxí, carboxi, nitro, cicloalquilo de C_3-C_8 ,
alquilcarbonilo de C_1-C_8 , alcoxi de C_1-C_8 opcionalmente
sustituido por aminocarbonilo, o alquilo de C_1-C_8
25 opcionalmente sustituido por hidroxí, alcoxi de C_1-C_8 ,

alquilamino de C₁-C₈ o di(alquilo de C₁-C₈)amino.

2. Un compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque

R^a es hidrógeno, R^b es alquilo de C₁-C₈ sustituido por
5 pirídilo, R³ es R⁶, y R⁴ es fluoro o haloalquilo de C₁-C₈,

o R^a es hidrógeno, R^b es alquilo de C₁-C₈ sustituido por
hidroxi o nitrilo, R³ es R⁶, y R⁴ es hidrógeno o haloalquilo de
C₁-C₈,

o R^a es hidrógeno, R^b es alquilo de C₁-C₈ sustituido por
10 nitrilo, R³ es fluoro, y R⁴ es R⁷,

o R^a es hidrógeno, R^b es alquilo de C₁-C₈ sustituido por
hidroxi, R³ es fluoro, y R⁴ es R⁷,

o R^a es hidrógeno, R^b es alquilo de C₁-C₈ sustituido por
di(alquilo de C₁-C₈)amino, R³ es R⁶, y R⁴ es haloalquilo de
15 C₁-C₈,

o R^a es hidrógeno, R^b es alquilo de C₁-C₈ sustituido por
-O-alquilo de C₁-C₈-OH, R³ es R⁶, y R⁴ es fluoro o haloalquilo
de C₁-C₈,

o R^a es hidrógeno, R^b es -CH(CH₃)-CH₂-OH, R³ es R⁶, y
20 R⁴ es fluoro,

o R^a es hidrógeno, R^b es alquilo de C₁-C₈ sustituido por
pirrolidinilo sustituido por alquilo de C₁-C₈, R³ es R⁶, y R⁴ es
haloalquilo de C₁-C₈,

o R^a es hidrógeno, R^b es alquilo de C₁-C₈ sustituido por
25 oxazolilo sustituido por alquilo de C₁-C₈, R³ es R⁶, y R⁴ es

nitrilo o imidazolilo,

o R^a es hidrógeno, R^b es alquilo de C_1-C_8 sustituido por imidazolilo, R^3 es R^6 , y R^4 es fluoro,

5 o R^a es hidrógeno, R^b es alquilo de C_1-C_8 sustituido por benzoimidazolilo, R^3 es R^6 , y R^4 es fluoro,

o R^a es hidrógeno, R^b es alquilo de C_1-C_8 sustituido por isoxazolilo sustituido por alquilo de C_1-C_8 , R^3 es R^6 , y R^4 es R^7 ,

10 o R^a es hidrógeno, R^b es alquilo de C_1-C_8 sustituido por pirrolilo sustituido por alquilo de C_1-C_8 , R^3 es R^6 , y R^4 es R^7 ,

o R^a es hidrógeno, R^b es alquilo de C_1-C_8 sustituido por pirazolilo sustituido por alquilo de C_1-C_8 , R^3 es R^6 , y R^4 es R^7 ,

15 o R^a es hidrógeno, R^b es alquilo de C_1-C_8 sustituido por $-\text{CO}-\text{O}-\text{CH}_3$, $-\text{CO}-\text{O}-\text{butilo}$, $-\text{CO}-\text{di}(\text{alquilo de } C_1-C_8)\text{amino}$, $-\text{CO}-\text{NH}_2$, $-\text{NH}-\text{COO}-\text{alquilo de } C_1-C_8$, $-\text{SO}_2-\text{alquilo de } C_1-C_8$, $-\text{CO}-\text{NH}-R^c$, donde R^c es naftilo, o por $-\text{CO}-\text{NH}-\text{alquilo de } C_1-C_8$ sustituido opcionalmente por $\text{di}(\text{alquilo de } C_1-C_8)\text{-amino}$, R^3 es R^6 , y R^4 es R^7 ,

20 o R^a es hidrógeno, R^b es $-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{CO}-\text{NH}-\text{alquilo de } C_1-C_8$ o $-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{CO}-\text{O}-\text{alquilo de } C_1-C_8$, R^3 es R^6 , y R^4 es R^7 ,

o R^a es hidrógeno, R^b es alquilo de C_1-C_8 sustituido por $-\text{CH}(\text{OH})-\text{CH}_2-\text{OH}$, R^3 es R^6 , y R^4 es R^7 ,

25 o R^a es hidrógeno, R^b es alquilo de C_1-C_8 sustituido por

alcoxi de C₁-C₈, o por -S-alquilo de C₁-C₈, R³ es R⁶, y R⁴ es R⁷,

o R^a es hidrógeno, R^b es alquilo de C₁-C₈ sustituido por un anillo heterocíclico de 5 ó 6 miembros que tiene uno o más heteroátomos en el anillo seleccionado del grupo que consiste de oxígeno, nitrógeno y azufre, siendo el anillo sustituido por oxo, R³ es R⁶, y R⁴ es R⁷,

o R^a es hidrógeno, R^b es alquilo de C₁-C₈ sustituido por un anillo heterocíclico de 5 ó 6 miembros que tiene tres o más heteroátomos en el anillo seleccionado del grupo que consiste de oxígeno, nitrógeno y azufre, siendo el anillo opcionalmente sustituido por alquilo de C₁-C₈, -alquilo de C₁-C₈-di(alquilo de C₁-C₈)amino, o por cicloalquilo de C₃-C₈, R³ es R⁶, y R⁴ es R⁷,

o R^a es hidrógeno, R^b es alquilo de C₁-C₈ sustituido por oxazolilo sustituido por alquilo de C₃-C₈, R³ es R⁶, y R⁴ es R⁷,

o R^a es hidrógeno, R^b es alquilo de C₁-C₈ sustituido por imidazolilo sustituido por alquilo de C₁-C₈ opcionalmente sustituido por hidroxilo o alcoxi de C₁-C₈, R³ es R⁶, y R⁴ es R⁷,

o R^a es hidrógeno, R^b es alquilo de C₁-C₈ sustituido por -CO-Het donde Het es un anillo heterocíclico de 5 ó 6 miembros que tiene uno o más heteroátomos en el anillo seleccionado del grupo que consiste de oxígeno, nitrógeno y azufre, siendo el anillo opcionalmente sustituido por alquilo de C₁-C₈, R³ es R⁶, y R⁴ es R⁷,

o R^a es hidrógeno, R^b es un anillo heterocíclico de 5 ó 6 miembros que tiene uno o más heteroátomos en el anillo seleccionado del grupo que consiste de oxígeno, nitrógeno y azufre, siendo el anillo sustituido por oxo, R³ es R⁶, y R⁴ es R⁷,

o R^a es hidrógeno, R^b es un anillo aza-biciclo[3.2.1]oct-3-ilo opcionalmente sustituido por alquilo de C₁-C₈, R³ es R⁶, y R⁴ es R⁷,

o R^a y R^b juntos forman un anillo de azetidina sustituido por alcoxicarbonilo de C₁-C₈ o nitrilo, R³ es R⁶, y R⁴ es R⁷,

o R^a y R^b juntos forman un anillo de pirrolidina sustituido por -CO-NH₂ o nitrilo, R³ es R⁶, y R⁴ es R⁷,

o R^a y R^b juntos forman un anillo de imidazo-piridina, R³ es R⁶, y R⁴ es R⁷;

R² es alquilo de C₁-C₄ o halógeno;

R⁵ es hidrógeno;

R⁶ es halo o -SO₂-CH₃; y

R⁷ es hidrógeno, halo, -SO₂-CH₃, nitrilo, haloalquilo de C₁-C₈ o imidazolilo.

3. Un compuesto de conformidad con la reivindicación 1 ó 2, caracterizado porque

R^a es hidrógeno, R^b es alquilo de C₁-C₄ sustituido por piridilo, R³ es R⁶, y R⁴ es fluoro o haloalquilo de C₁-C₄,

o R^a es hidrógeno, R^b es alquilo de C₁-C₄ sustituido por hidroxilo o nitrilo, R³ es R⁶, y R⁴ es hidrógeno o haloalquilo de

C₁-C₄,

o R^a es hidrógeno, R^b es alquilo de C₁-C₄ sustituido por nitrilo, R³ es fluoro, y R⁴ es R⁷,

5 o R^a es hidrógeno, R^b es alquilo de C₁-C₄ sustituido por hidroxilo, R³ es fluoro, y R⁴ es R⁷,

o R^a es hidrógeno, R^b es alquilo de C₁-C₄ sustituido por di(alquilo de C₁-C₄)amino, R³ es R⁶, y R⁴ es haloalquilo de C₁-C₄,

10 o R^a es hidrógeno, R^b es alquilo de C₁-C₄ sustituido por -O-alquilo de C₁-C₄-OH, R³ es R⁶, y R⁴ es fluoro o haloalquilo de C₁-C₄,

o R^a es hidrógeno, R^b es -CH(CH₃)-CH₂-OH, R³ es R⁶, y R⁴ es fluoro,

15 o R^a es hidrógeno, R^b es alquilo de C₁-C₄ sustituido por pirrolidinilo sustituido por alquilo de C₁-C₄, R³ es R⁶, y R⁴ es haloalquilo de C₁-C₄,

o R^a es hidrógeno, R^b es alquilo de C₁-C₄ sustituido por oxazolilo sustituido por alquilo de C₁-C₄, R³ es R⁶, y R⁴ es nitrilo o imidazolilo,

20 o R^a es hidrógeno, R^b es alquilo de C₁-C₄ sustituido por imidazolilo, R³ es R⁶, y R⁴ es fluoro,

o R^a es hidrógeno, R^b es alquilo de C₁-C₄ sustituido por benzoimidazolilo, R³ es R⁶, y R⁴ es fluoro,

25 o R^a es hidrógeno, R^b es alquilo de C₁-C₄ sustituido por isoxazolilo sustituido por alquilo de C₁-C₄, R³ es R⁶, y R⁴ es

R⁷,

o R^a es hidrógeno, R^b es alquilo de C₁-C₄ sustituido por pirrolilo sustituido por alquilo de C₁-C₄, R³ es R⁶, y R⁴ es R⁷,

o R^a es hidrógeno, R^b es alquilo de C₁-C₄ sustituido por pirazolilo sustituido por alquilo de C₁-C₄, R³ es R⁶, y R⁴ es R⁷,

o R^a es hidrógeno, R^b es alquilo de C₁-C₄ sustituido por -CO-O-CH₃, -CO-O-butilo, -CO-di(alquilo de C₁-C₄)amino, -CO-NH₂, -NH-COO-alquilo de C₁-C₄, -SO₂-alquilo de C₁-C₄, -CO-NH-R^c, donde R^c es naftilo, o por -CO-NH-alquilo de C₁-C₄ sustituido opcionalmente por di(alquilo de C₁-C₄)-amino, R³ es R⁶, y R⁴ es R⁷,

o R^a es hidrógeno, R^b es -CH(CH₃)-CO-NH-alquilo de C₁-C₄ o -CH(CH₃)-CO-O-alquilo de C₁-C₄, R³ es R⁶, y R⁴ es R⁷,

o R^a es hidrógeno, R^b es alquilo de C₁-C₄ sustituido por -CH(OH)-CH₂-OH, R³ es R⁶, y R⁴ es R⁷,

o R^a es hidrógeno, R^b es alquilo de C₁-C₄ sustituido por alcoxi de C₁-C₈, o por -S-alquilo de C₁-C₄, R³ es R⁶, y R⁴ es R⁷,

o R^a es hidrógeno, R^b es alquilo de C₁-C₄ sustituido por un anillo heterocíclico de 5 ó 6 miembros que tiene uno o más heteroátomos en el anillo seleccionado del grupo que consiste de oxígeno, nitrógeno y azufre, siendo el anillo sustituido por oxo, R³ es R⁶, y R⁴ es R⁷,

o R^a es hidrógeno, R^b es alquilo de C₁-C₄ sustituido por un anillo heterocíclico de 5 ó 6 miembros que tiene tres o más heteroátomos en el anillo seleccionado del grupo que consiste de oxígeno, nitrógeno y azufre, siendo el anillo
5 opcionalmente sustituido por alquilo de C₁-C₆, -alquilo de C₁-C₆-di(alquilo de C₁-C₄)amino, o por cicloalquilo de C₃-C₆, R³ es R⁶, y R⁴ es R⁷,

o R^a es hidrógeno, R^b es alquilo de C₁-C₄ sustituido por oxazolilo sustituido por alquilo de C₃-C₅, R³ es R⁶, y R⁴ es R⁷,

10 o R^a es hidrógeno, R^b es alquilo de C₁-C₄ sustituido por imidazolilo sustituido por alquilo de C₁-C₄ opcionalmente sustituido por hidroxilo o alcoxi de C₁-C₄, R³ es R⁶, y R⁴ es R⁷,

o R^a es hidrógeno, R^b es alquilo de C₁-C₄ sustituido por -CO-Het donde Het es un anillo heterocíclico de 5 ó 6
15 miembros que tiene uno o más heteroátomos en el anillo seleccionado del grupo que consiste de oxígeno, nitrógeno y azufre, siendo el anillo opcionalmente sustituido por alquilo de C₁-C₄, R³ es R⁶, y R⁴ es R⁷,

o R^a es hidrógeno, R^b es un anillo heterocíclico de 5 ó 6
20 miembros que tiene uno o más heteroátomos en el anillo seleccionado del grupo que consiste de oxígeno, nitrógeno y azufre, siendo el anillo sustituido por oxo, R³ es R⁶, y R⁴ es R⁷,

o R^a es hidrógeno, R^b es un anillo aza-biciclo[3.2.1]oct-
25 3-ilo opcionalmente sustituido por alquilo de C₁-C₄, R³ es R⁶,

y R^4 es R^7 ,

o R^a y R^b juntos forman un anillo de azetidina sustituido por alcoxycarbonilo de C_1-C_4 o nitrilo, R^3 es R^6 , y R^4 es R^7 ,

o R^a y R^b juntos forman un anillo de pirrolidina
5 sustituido por $-CO-NH_2$ o nitrilo, R^3 es R^6 , y R^4 es R^7 ,

o R^a y R^b juntos forman un anillo de imidazo-piridina, R^3 es R^6 , y R^4 es R^7 ;

R^2 es alquilo de C_1-C_4 o halógeno;

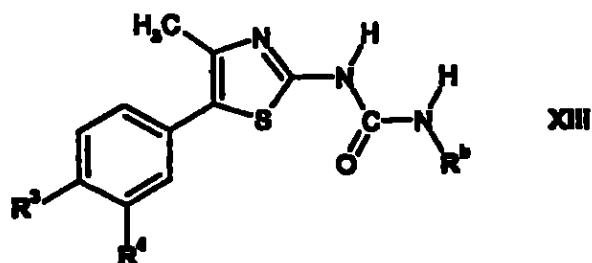
R^5 es hidrógeno;

10 R^6 es halo o $-SO_2-CH_3$; y

R^7 es hidrógeno, halo, $-SO_2-CH_3$, nitrilo, haloalquilo de C_1-C_4 o imidazolilo.

4. Un compuesto de fórmula I que también es un
compuesto de fórmula XIII

15



20

caracterizado porque R^3 , R^4 y R^b son como se muestran en la siguiente tabla:

25

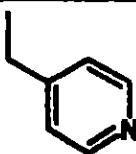
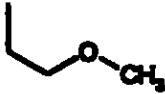
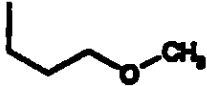
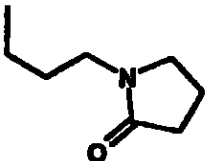
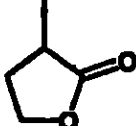
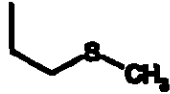
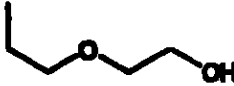
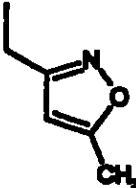
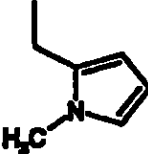
5

10

15

20

25

R ³	R ⁴	R ⁵
-SO ₂ CH ₃	F	
-SO ₂ CH ₃	F	
-SO ₂ CH ₃	F	
-SO ₂ CH ₃	F	
-SO ₂ CH ₃	F	
-SO ₂ CH ₃	F	
-SO ₂ CH ₃	F	
-SO ₂ CH ₃	F	
-SO ₂ CH ₃	F	

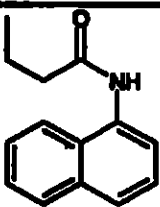
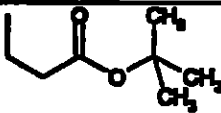
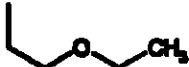
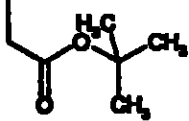
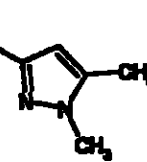
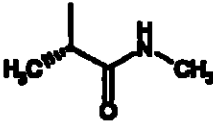
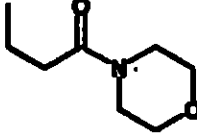
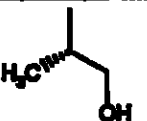
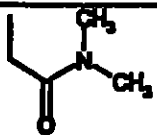
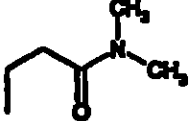
5

10

15

20

25

R ³	R ⁴	R ⁵
-SO ₂ CH ₃	F	
-SO ₂ CH ₃	F	
-SO ₂ CH ₃	F	
-SO ₂ CH ₃	F	
-SO ₂ CH ₃	F	
-SO ₂ CH ₃	F	
-SO ₂ CH ₃	F	
-SO ₂ CH ₃	F	
-SO ₂ CH ₃	F	
-SO ₂ CH ₃	F	
-SO ₂ CH ₃	F	

5

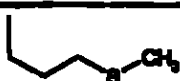
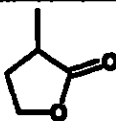
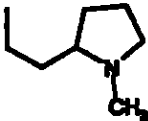
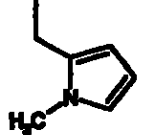
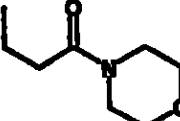
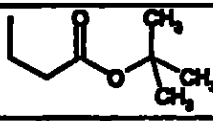
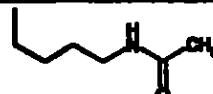
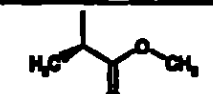
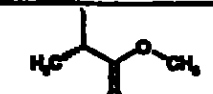
10

15

20

25

R ³	R ⁴	R ⁵
-SO ₂ CH ₃	F	
-SO ₂ CH ₃	F	
-SO ₂ CH ₃	F	
-SO ₂ CH ₃	F	
-SO ₂ CH ₃	-CF ₃	
-SO ₂ CH ₃	-CF ₃	
-SO ₂ CH ₃	-CF ₃	
-SO ₂ CH ₃	-CF ₃	
-SO ₂ CH ₃	-CF ₃	
-SO ₂ CH ₃	-CF ₃	
-SO ₂ CH ₃	-CF ₃	
-SO ₂ CH ₃	-CF ₃	
-SO ₂ CH ₃	-CF ₃	

R ¹	R ²	R ³
-SO ₂ CH ₃	-CF ₃	
-SO ₂ CH ₃	-CF ₃	
-SO ₂ CH ₃	-CF ₃	
-SO ₂ CH ₃	-CF ₃	
-SO ₂ CH ₃	-CF ₃	
-SO ₂ CH ₃	-CF ₃	
-SO ₂ CH ₃	-CF ₃	
-SO ₂ CH ₃	-CF ₃	
-SO ₂ CH ₃	-CF ₃	
-SO ₂ CH ₃	-CF ₃	
-SO ₂ CH ₃	-CF ₃	
-SO ₂ CH ₃	-CF ₃	
-SO ₂ CH ₃	-CF ₃	

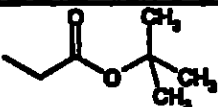
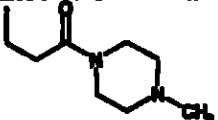
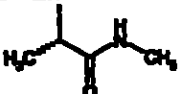
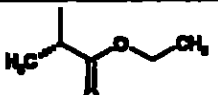
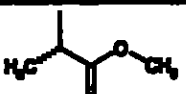
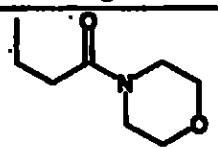
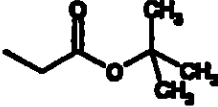
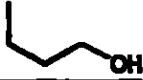
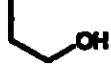
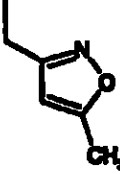
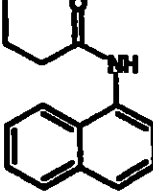
5

10

15

20

25

R ³	R ⁴	R ⁵
-SO ₂ CH ₃	-CF ₃	
-SO ₂ CH ₃	-CF ₃	
-SO ₂ CH ₃	-CF ₃	
-SO ₂ CH ₃	-CF ₃	
-SO ₂ CH ₃	H	
-SO ₂ CH ₃	H	
-SO ₂ CH ₃	H	
-SO ₂ CH ₃	H	
-SO ₂ CH ₃	H	
-SO ₂ CH ₃	H	
-SO ₂ CH ₃	H	
-SO ₂ CH ₃	H	

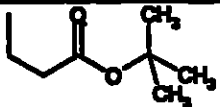
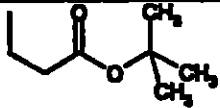
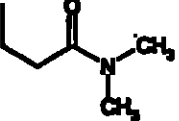
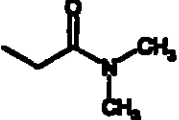
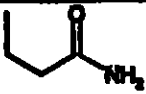
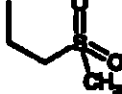
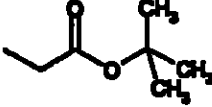
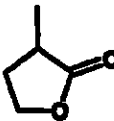
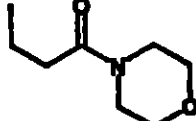
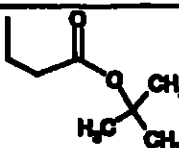
5

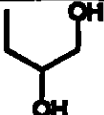
10

15

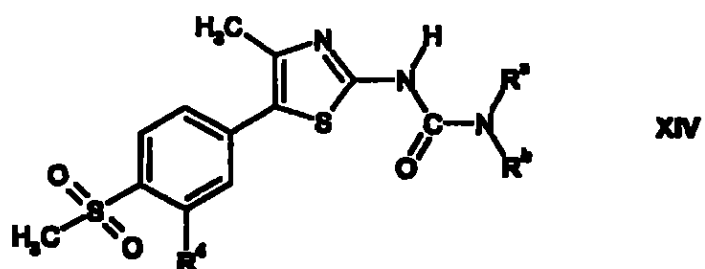
20

25

R ³	R ⁴	R ⁵
-SO ₂ CH ₃	H	
-SO ₂ CH ₃	H	
-SO ₂ CH ₃	CN	
-SO ₂ CH ₃	CN	
-SO ₂ CH ₃	CN	
F	-SO ₂ CH ₃	
F	-SO ₂ CH ₃	
F	-SO ₂ CH ₃	
F	-SO ₂ CH ₃	
F	-SO ₂ CH ₃	
F	-SO ₂ CH ₃	
F	-SO ₂ CH ₃	
-SO ₂ CH ₃	Cl	

R^3	R^4	R^5
$-\text{SO}_2\text{CH}_3$	F	

5. Un compuesto de fórmula I que también es un compuesto de fórmula XIV



caracterizado porque R^4 y $-\text{NR}^5\text{R}^6$ son como se muestran en la siguiente tabla:

15

20

25

5

10

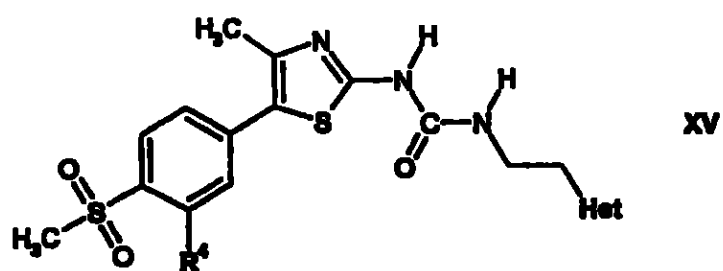
15

20

R^4	
F	
F	
F	
F	
H	
$-CF_3$	
R^4	
$-CF_3$	

6. Un compuesto de fórmula I que también es un
compuesto de fórmula XV

5



caracterizado porque R^4 y $-Het$ son como se muestran en la siguiente tabla:

10

R^4	$-Het$
F	
F	
F	
F	
F	
F	
F	
F	

15

20

25

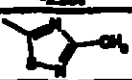
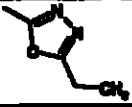
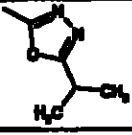
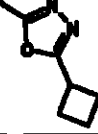
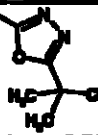
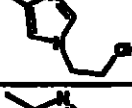
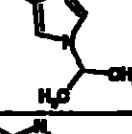
5

10

15

20

25

R ⁴	-Het
F	
F	
F	
F	
F	
F	
F	
F	
F	
F	
F	
F	
F	

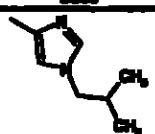
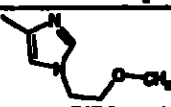
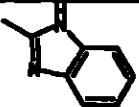
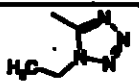
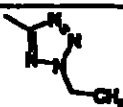
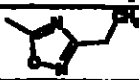
5

10

15

20

25

R ⁴	-Hos
F	
F	
F	
F	
F	
F	
F	
F	
F	
F	
F	
F	
-CH ₃	
Cl	
Cl	

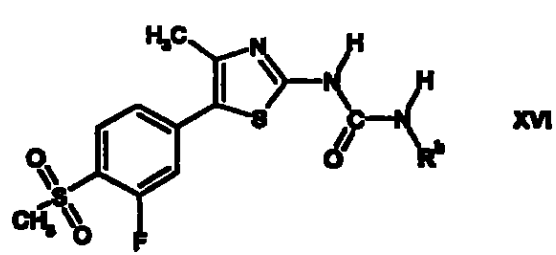
5

10

R ^a	-R ^{ac}
-CN	
-CN	
-CN	
H	

(7) Un compuesto de fórmula I que también es un compuesto de fórmula XVI

15



caracterizado porque R^b es como se muestra en la siguiente tabla:

25

R ^b

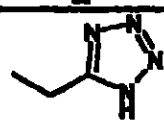
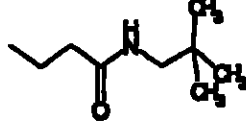
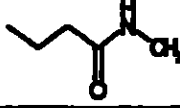
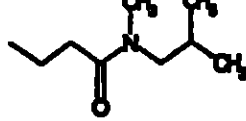
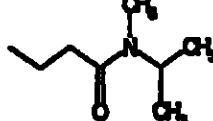
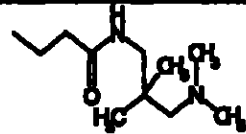
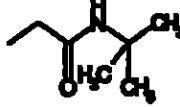
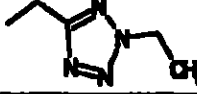
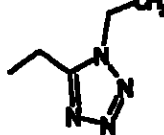
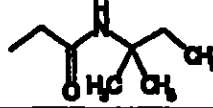
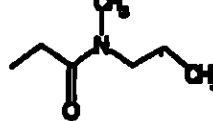
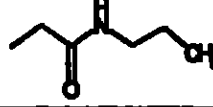
5

10

15

20

25

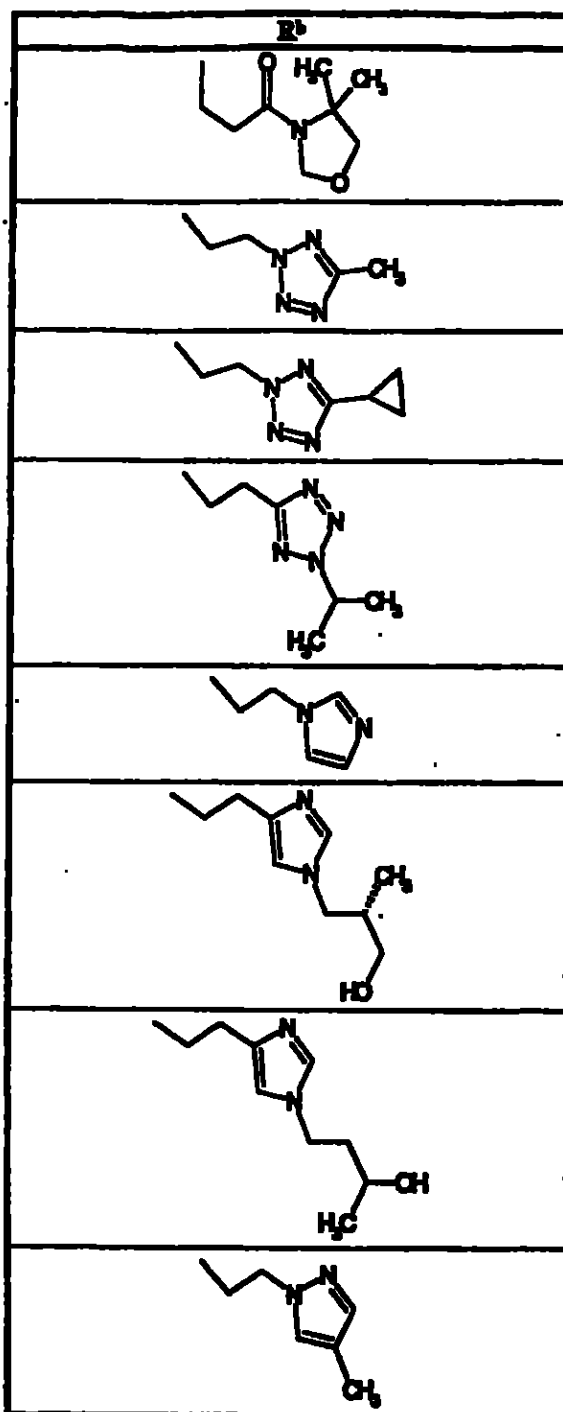
R ¹	
	
	
	
	
	
	
	
	
	
	
	
	

5

10

15

20



8. Un compuesto de conformidad con cualquiera de las
 25 reivindicaciones 1 a 7, caracterizado porque está en

combinación con una sustancia de droga anti-inflamatoria, broncodilatadora, antihistamínica o anti-tusiva.

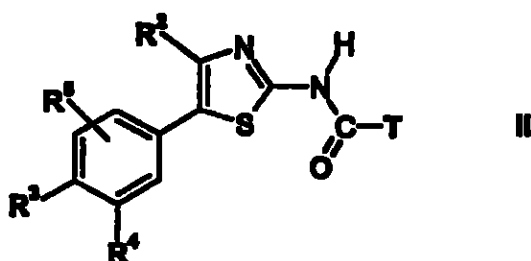
9. Un compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7 para uso como un fármaco.

5 10. Una composición farmacéutica, caracterizada porque comprende un compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7.

11. El uso de un compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7 en la elaboración de
10 un medicamento para el tratamiento de una enfermedad mediada por fosfatidilinositol 3-quinasa.

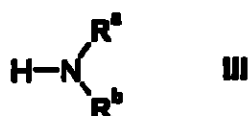
12. El uso de un compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7 en la elaboración de un medicamento para el tratamiento de enfermedades
15 respiratorias, alergias, artritis reumatoide, osteoartritis, trastornos reumáticos, soriasis, colitis ulcerativa, enfermedad de Crohn, choque séptico, trastornos proliferativos como cáncer, aterosclerosis, rechazo al injerto después del trasplante, diabetes, ataque, obesidad o restenosis,

20 13. Un proceso para la preparación de un compuesto de fórmula I de conformidad con la reivindicación 1, en forma libre o de sal, caracterizado porque comprende las etapas de:
(i) (A) hacer reaccionar un compuesto de fórmula II



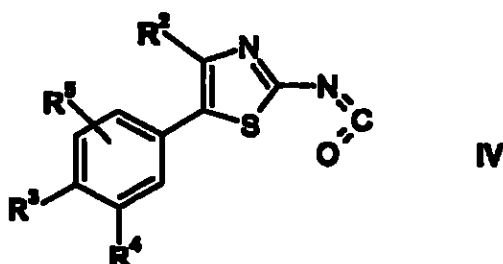
5

en donde R^2 , R^3 , R^4 y R^5 son de conformidad con la reivindicación 1 y T es un anillo heterocíclico de 5 a 6 miembros que tiene uno o más heteroátomos en el anillo
 10 seleccionado del grupo que consiste de oxígeno, nitrógeno y azufre, con un compuesto de la fórmula III



15 en donde R^a y R^b son de conformidad con la reivindicación 1;

(B) hacer reaccionar compuestos de la fórmula IV

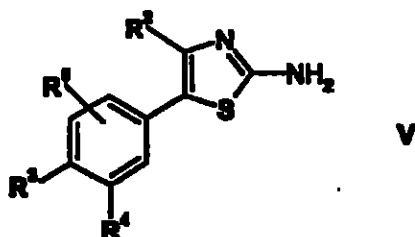


20

en donde R^2 , R^3 , R^4 y R^5 son de conformidad con la reivindicación 1 con un compuesto de la fórmula III en donde
 25 R^a y R^b son de conformidad con la reivindicación 1;

(C) para la preparación de compuestos de fórmula I en donde R^a es hidrógeno y R^2 , R^3 , R^4 , R^5 y R^b son de conformidad con la reivindicación 1, haciendo reaccionar un compuesto de la fórmula V

5



10 en donde R^2 , R^3 , R^4 y R^5 son de conformidad con la reivindicación 1, con un compuesto de la fórmula VI

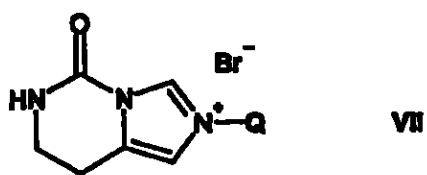


en donde R^b es de conformidad con la reivindicación 1;

15 o

(D) para la preparación de compuestos de fórmula I en donde R^a es hidrógeno, R^b es alquilo de C_1-C_8 sustituido por imidazolilo sustituido por alquilo de C_1-C_8 opcionalmente sustituido por hidroxilo o alcoxi de C_1-C_8 y R^2 , R^3 , R^4 y R^5 son de conformidad con la reivindicación 1, haciendo reaccionar un compuesto de la fórmula V en donde R^2 , R^3 , R^4 y R^5 son de conformidad con la reivindicación 1, con un compuesto de la fórmula VII

25



- 5 donde Q es alquilo de $\text{C}_1\text{-C}_8$ opcionalmente sustituido por hidroxilo o alcoxi de $\text{C}_1\text{-C}_8$; y
- (ii) recuperar el compuesto resultante de la fórmula I en forma libre o de sal.

PCT

REQUEST

The undersigned requests that the present international application be processed according to the Patent Cooperation Treaty.

For receiving Office use only

PCT/EP 2004 / 009586
International Application No.(27.08.2004) 27 AUG 2004
International Filing DateEUROPEAN PATENT OFFICE
PCT INTERNATIONAL APPLICATION

Name of receiving Office and "PCT International Application"

Applicant's or agent's file reference
(if desired) (12 characters maximum) PR/4 -33330A/HO 8Box No. I TITLE OF INVENTION
ORGANIC COMPOUNDS

Box No. II APPLICANT

☐ This person is also inventor

Name and address: (Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country. The country of the address indicated in this Box is the applicant's State (that is, country) of residence (if no State of residence is indicated below.)

Novartis AG
Lichtstrasse 35
4056 Basel
CHTelephone No.
+41 61 324 11 11Facsimile No.
+41 61 322 75 32

Teleprinter No.

Applicant's registration No. with the Office

State (that is, country) of nationality:
CHState (that is, country) of residence:
CHThis person is applicant
for the purposes of:☐ all designated
States☐ all designated States except
the United States of America☐ the United States
of America only☒ the States indicated in
the Supplemental Box

Box No. III FURTHER APPLICANT(S) AND/OR (FURTHER) INVENTOR(S)

Name and address: (Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country. The country of the address indicated in this Box is the applicant's State (that is, country) of residence (if no State of residence is indicated below.)

Novartis Pharma GmbH
Brunner Strasse 59
1230 Vienna
AT

This person is:

☒ applicant only☐ applicant and inventor☐ inventor only (if this check-box is
marked, do not fill in below.)

Applicant's registration No. with the Office

State (that is, country) of nationality:
ATState (that is, country) of residence:
ATThis person is applicant
for the purposes of:☐ all designated
States☐ all designated States except
the United States of America☐ the United States
of America only☒ the States indicated in
the Supplemental Box☒ Further applicants and/or (further) inventors are indicated on a continuation sheet.

Box No. IV AGENT OR COMMON REPRESENTATIVE; OR ADDRESS FOR CORRESPONDENCE

The person identified below is hereby/has been appointed to act on behalf
of the applicant(s) before the competent International Authorities as:☒ agent☐ common
representative

Name and address: (Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country.)

GRUBB, Phillip
Novartis AG
Corporate Intellectual Property
4002 Basel
CHTelephone No.
+41 61 324 11 11Facsimile No.
+41 61 322 75 32

Teleprinter No.

Agent's registration No. with the Office

☐ Address for correspondence: Mark this check-box where no agent or common representative is/has been appointed and the space above is used instead to indicate a special address to which correspondence should be sent.

Continuation of Box No. III FURTHER APPLICANT(S) AND/OR (FURTHER) INVENTOR(S)	
<i>If none of the following sub-boxes is used, this sheet should not be included in the request.</i>	
Name and address: <i>(Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country. The country of the address indicated in this box is the applicant's State (that is, country) of residence if no State of residence is indicated below.)</i> BLOOMFIELD, Graham Charles Novartis Horsham Research Centre Wimblehurst Road Horsham, West Sussex RH12 5AB GB	This person is: ☐ applicant only ☒ applicant and inventor ☐ inventor only <i>(If this check-box is marked, do not fill in below.)</i> Applicant's registration No. with the Office
State (that is, country) of nationality: GB	State (that is, country) of residence: GB
This person is applicant for the purposes of: ☐ all designated States ☐ all designated States except the United States of America ☒ the United States of America only ☐ the States indicated in the Supplemental Box	
Name and address: <i>(Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country. The country of the address indicated in this box is the applicant's State (that is, country) of residence if no State of residence is indicated below.)</i> BRUCE, Ian Novartis Horsham Research Centre Wimblehurst Road Horsham, West Sussex, RH12 5AB GB	This person is: ☐ applicant only ☒ applicant and inventor ☐ inventor only <i>(If this check-box is marked, do not fill in below.)</i> Applicant's registration No. with the Office
State (that is, country) of nationality: GB	State (that is, country) of residence: GB
This person is applicant for the purposes of: ☐ all designated States ☐ all designated States except the United States of America ☒ the United States of America only ☐ the States indicated in the Supplemental Box	
Name and address: <i>(Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country. The country of the address indicated in this box is the applicant's State (that is, country) of residence if no State of residence is indicated below.)</i> HAYLER, Judy Fox Novartis Horsham Research Centre Wimblehurst Road Horsham, West Sussex RH12 5AB GB	This person is: ☐ applicant only ☒ applicant and inventor ☐ inventor only <i>(If this check-box is marked, do not fill in below.)</i> Applicant's registration No. with the Office
State (that is, country) of nationality: GB	State (that is, country) of residence: GB
This person is applicant for the purposes of: ☐ all designated States ☐ all designated States except the United States of America ☒ the United States of America only ☐ the States indicated in the Supplemental Box	
Name and address: <i>(Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country. The country of the address indicated in this box is the applicant's State (that is, country) of residence if no State of residence is indicated below.)</i> LEBLANC, Catherine Novartis Horsham Research Centre Wimblehurst Road Horsham, West Sussex RH12 5AB GB	This person is: ☐ applicant only ☒ applicant and inventor ☐ inventor only <i>(If this check-box is marked, do not fill in below.)</i> Applicant's registration No. with the Office
State (that is, country) of nationality: FR	State (that is, country) of residence: GB
This person is applicant for the purposes of: ☐ all designated States ☐ all designated States except the United States of America ☒ the United States of America only ☐ the States indicated in the Supplemental Box	
☒ Further applicants and/or (further) inventors are indicated on another continuation sheet.	

Continuation of Box No. III FURTHER APPLICANT(S) AND/OR (FURTHER) INVENTOR(S)	
<i>If none of the following sub-boxes is used, this sheet should not be included in the request.</i>	
Name and address: <i>(Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country. The country of the address indicated in this Box is the applicant's State (that is, country) of residence if no State of residence is indicated below.)</i> LE GRAND, Darren Mark Novartis Horsham Research Centre Wimblehurst Road Horsham, West Sussex RH12 5AB GB	This person is: ☐ applicant only ☒ applicant and inventor ☐ inventor only <i>(If this check-box is marked, do not fill in below.)</i> Applicant's registration No. with the Office
State (that is, country) of nationality: GB	State (that is, country) of residence: GB
This person is applicant for the purposes of: ☐ all designated States ☐ all designated States except the United States of America ☒ the United States of America only ☐ the States indicated in the Supplemental Box	
Name and address: <i>(Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country. The country of the address indicated in this Box is the applicant's State (that is, country) of residence if no State of residence is indicated below.)</i> MCCARTHY, Clive Novartis AG Lichtstrasse 35 4056 Basel CH	This person is: ☐ applicant only ☒ applicant and inventor ☐ inventor only <i>(If this check-box is marked, do not fill in below.)</i> Applicant's registration No. with the Office
State (that is, country) of nationality: GB	State (that is, country) of residence: CH
This person is applicant for the purposes of: ☐ all designated States ☐ all designated States except the United States of America ☒ the United States of America only ☐ the States indicated in the Supplemental Box	
Name and address: <i>(Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country. The country of the address indicated in this Box is the applicant's State (that is, country) of residence if no State of residence is indicated below.)</i>	This person is: ☐ applicant only ☐ applicant and inventor ☐ inventor only <i>(If this check-box is marked, do not fill in below.)</i> Applicant's registration No. with the Office
State (that is, country) of nationality:	State (that is, country) of residence:
This person is applicant for the purposes of: ☐ all designated States ☐ all designated States except the United States of America ☐ the United States of America only ☐ the States indicated in the Supplemental Box	
Name and address: <i>(Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country. The country of the address indicated in this Box is the applicant's State (that is, country) of residence if no State of residence is indicated below.)</i>	This person is: ☐ applicant only ☐ applicant and inventor ☐ inventor only <i>(If this check-box is marked, do not fill in below.)</i> Applicant's registration No. with the Office
State (that is, country) of nationality:	State (that is, country) of residence:
This person is applicant for the purposes of: ☐ all designated States ☐ all designated States except the United States of America ☐ the United States of America only ☐ the States indicated in the Supplemental Box	
☐ Further applicants and/or (further) inventors are indicated on another continuation sheet.	

Supplemental Box*If the Supplemental Box is not used, this sheet should not be included in the request.*

1. *If, in any of the Boxes, except Boxes Nos. VIII(i) to (v) for which a special continuation box is provided, the space is insufficient to furnish all the information: in such case, write "Continuation of Box No. ..." (indicate the number of the Box) and furnish the information in the same manner as required according to the captions of the Box in which the space was insufficient, in particular:*

Continuation of Box No. II

Novartis AG is applicant for all designated States with the exception of: AT (Austria) and US (USA)

- (i) *If more than two persons are to be indicated as applicants and/or inventors and no "continuation sheet" is available: in such case, write "Continuation of Box No. III" and indicate for each additional person the same type of information as required in Box No. III. The country of the address indicated in this Box is the applicant's State (that is, country) of residence if no State of residence is indicated below;*

Continuation of Box No. III

Novartis Pharma GmbH is applicant for AT (Austria) only.

- (ii) *If, in Box No. II or in any of the sub-boxes of Box No. III, the indication "the States indicated in the Supplemental Box" is checked: in such case, write "Continuation of Box No. II" or "Continuation of Box No. III" or "Continuation of Boxes No. II and No. III" (as the case may be), indicate the name of the applicant(s) involved and, next to (each) such name, the State(s) (and/or, where applicable, ARIPO, Eurasian, European or OAPI patent) for the purposes of which the named person is applicant;*

- (iii) *If, in Box No. II or in any of the sub-boxes of Box No. III, the inventor or the inventor/applicant is not inventor for the purposes of all designated States or for the purposes of the United States of America: in such case, write "Continuation of Box No. II" or "Continuation of Box No. III" or "Continuation of Boxes No. II and No. III" (as the case may be), indicate the name of the inventor(s) and, next to (each) such name, the State(s) (and/or, where applicable, ARIPO, Eurasian, European or OAPI patent) for the purposes of which the named person is inventor;*

- (iv) *If, in addition to the agent(s) indicated in Box No. IV, there are further agents: in such case, write "Continuation of Box No. IV" and indicate for each further agent the same type of information as required in Box No. IV;*

- (v) *If, in Box No. VI, there are more than three earlier applications whose priority is claimed: in such case, write "Continuation of Box No. VI" and indicate for each additional earlier application the same type of information as required in Box No. VI.*

2. *If the applicant intends to make an indication of the wish that the international application be treated, in certain designated States, as an application for a patent of addition, certificate of addition, inventor's certificate of addition or utility certificate of addition: in such a case, write the name or two-letter code of each designated State concerned and the indication "patent of addition," "certificate of addition," "inventor's certificate of addition" or "utility certificate of addition," the number of the parent application or parent patent or other parent grant and the date of grant of the parent patent or other patent grant or the date of filing of the parent application (Rules 4.11(a)(ii) and 49bis.1(a) or (b)).*

3. *If the applicant intends to make an indication of the wish that the international application be treated, in the United States of America, as a continuation or continuation-in-part of an earlier application: in such a case, write "United States of America" or "US" and the indication "continuation" or "continuation-in-part" and the number and the filing date of the parent application (Rules 4.11(a)(iv) and 49bis.1(d)).*

Box No. V DESIGNATIONS

The filing of this request constitutes under Rule 4.9(a), the designation of all Contracting States bound by the PCT on the international filing date, for the grant of every kind of protection available and, where applicable, for the grant of both regional and national patents.

However,

- ☐ DE Germany is not designated for any kind of national protection
- ☐ KR Republic of Korea is not designated for any kind of national protection
- ☐ RU Russian Federation is not designated for any kind of national protection

(The check-boxes above may be used to exclude (irrevocably) the designations concerned in order to avoid the ceasing of the effect, under the national law, of an earlier national application from which priority is claimed. See the Notes to Box No. V as to the consequences of such national law provisions in these and certain other States.)

Box No. VI PRIORITY CLAIM

The priority of the following earlier application(s) is hereby claimed:

Filing date of earlier application (day/month/year)	Number of earlier application	Where earlier application is:		
		national application: country or Member of WTO	regional application: regional Office	international application: receiving Office
item (1) 28 August 2003 (28.08.03)	0320197.7	GB		
item (2)				
item (3)				

- ☐ Further priority claims are indicated in the Supplemental Box.

The receiving Office is requested to prepare and transmit to the International Bureau a certified copy of the earlier application(s) (only if the earlier application was filed with the Office which for the purposes of this international application is the receiving Office) identified above as:

- ☐ all items ☐ item (1) ☐ item (2) ☐ item (3) ☐ other, see Supplemental Box

* Where the earlier application is an ARIPO application, indicate at least one country party to the Paris Convention for the Protection of Industrial Property or one Member of the World Trade Organization for which that earlier application was filed (Rule 4.10(b)(ii)):

Box No. VII INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

Choice of International Searching Authority (ISA) (if two or more International Searching Authorities are competent to carry out the international search, indicate the Authority chosen; the two-letter code may be used):

ISA /

Request to see results of earlier search; reference to that search (if an earlier search has been carried out by or requested from the International Searching Authority):

Date (day/month/year) Number Country (or regional Office)

Box No. VIII DECLARATIONS

The following declarations are contained in Boxes Nos. VIII (i) to (v) (mark the applicable check-boxes below and indicate in the right column the number of each type of declaration):

Number of declarations

- | | | |
|---|--|---|
| ☐ Box No. VIII (i) | Declaration as to the identity of the inventor | : |
| ☐ Box No. VIII (ii) | Declaration as to the applicant's entitlement, as at the international filing date, to apply for and be granted a patent | : |
| ☐ Box No. VIII (iii) | Declaration as to the applicant's entitlement, as at the international filing date, to claim the priority of the earlier application | : |
| ☐ Box No. VIII (iv) | Declaration of inventorship (only for the purposes of the designation of the United States of America) | : |
| ☐ Box No. VIII (v) | Declaration as to non-prejudicial disclosures or exceptions to lack of novelty | : |

Box No. IX CHECK LIST; LANGUAGE OF FILING

This international application contains:		This international application is accompanied by the following item(s) (mark the applicable check-boxes below and indicate in right column the number of each item):		Number of items
(a) In paper form, the following number of sheets:		1. ☒ fee calculation sheet		1
request (including declaration sheets) :	6	2. ☒ original separate power of attorney		2
description (excluding sequence listing and/or tables related thereto) :	64	3. ☐ original general power of attorney		
claims :	23	4. ☒ copy of general power of attorney; reference number, if any: AV.36671 + 46171		2
abstract :	1	5. ☐ statement explaining lack of signature		
drawings :	0	6. ☒ priority document(s) identified in Box No. VI as item(s): (1)		1
Sub-total number of sheets :	94	7. ☐ translation of international application into (language):		
sequence listing :		8. ☐ separate indications concerning deposited microorganism or other biological material		
tables related thereto :		9. ☐ sequence listing in computer readable form (indicate type and number of carriers)		
(for both, actual number of sheets if filed in paper form, whether or not also filed in computer readable form; see (c) below)		(i) ☐ copy submitted for the purposes of international search under Rule 13ter only (and not as part of the international application) :		
Total number of sheets :	94	(ii) ☐ (only where check-box (b)(i) or (c)(i) is marked in left column) additional copies including, where applicable, the copy for the purposes of international search under Rule 13ter :		
(b) ☐ only in computer readable form (Section 801(a)(i))		(iii) ☐ together with relevant statement as to the identity of the copy or copies with the sequence listing mentioned in left column :		
(i) ☐ sequence listing		10. ☐ tables in computer readable form related to sequence listing (indicate type and number of carriers)		
(ii) ☐ tables related thereto		(i) ☐ copy submitted for the purposes of international search under Section 802(b-quater) only (and not as part of the international application) :		
(c) ☐ also in computer readable form (Section 801(a)(ii))		(ii) ☐ (only where check-box (b)(ii) or (c)(ii) is marked in left column) additional copies including, where applicable, the copy for the purposes of international search under Section 802(b-quater) :		
(i) ☐ sequence listing		(iii) ☐ together with relevant statement as to the identity of the copy or copies with the tables mentioned in left column :		
(ii) ☐ tables related thereto		11. ☐ other (specify):		
Type and number of carriers (diskette, CD-ROM, CD-R or other) on which are contained the				
☐ sequence listing:				
☐ tables related thereto:				
(additional copies to be indicated under items 9(ii) and/or 10(ii), in right column)				

Figure of the drawings which should accompany the abstract:

Language of filing of the international application:

English

Box No. X SIGNATURE OF APPLICANT, AGENT OR COMMON REPRESENTATIVE

Next to each signature, indicate the name of the person signing and the capacity in which the person signs (if such capacity is not obvious from reading the request).

In the name of the applicants, the representative



13.08.2004

GRUBB, Philip AV 36671 + 46171

For receiving Office use only		For International Bureau use only	
1. Date of actual receipt of the purported international application:	27 AUG 2004	2. Drawings:	
3. Corrected date of actual receipt due to later but timely received papers or drawings completing the purported international application:		☐ received:	
4. Date of timely receipt of the required corrections under PCT Article 11(2):		☐ not received:	
5. International Searching Authority (if two or more are competent): ISA /		6. ☐ Transmittal of search copy delayed until search fee is paid	

Date of receipt of the record copy by the International Bureau:

(19) World Intellectual Property
Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
10 March 2005 (10.03.2005)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2005/021519 A2

(51) International Patent Classification⁷: C07D 277/00

West Sussex RH12 5AB (GB). MCCARTHY, Clive [GB/CH]; Novartis AG, Lichtstrasse 35, CH-4056 Basel (CH).

(21) International Application Number:
PCT/EP2004/009586

(22) International Filing Date: 27 August 2004 (27.08.2004)

(74) Agent: GRUBB, Philip; Novartis AG, Corporate Intellectual Property, CH-4002 Basel (CH).

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
0320197.7 28 August 2003 (28.08.2003) GB

(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, GE, GH, GM, HR, 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, 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.

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

(71) Applicant (for AT only): NOVARTIS PHARMA GMBH [AT/AT]; Brunner Strasse 59, A-1230 Vienna (AT).

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (for US only): BLOOMFIELD, Graham, Charles [GB/GB]; Novartis Horsham Research Centre, Wimblehurst Road, Horsham, West Sussex RH12 5AB (GB). BRUCE, Ian [GB/GB]; Novartis Horsham Research Centre, Wimblehurst Road, Horsham, West Sussex RH12 5AB (GB). HAYLER, Judy, Fox [GB/GB]; Novartis Horsham Research Centre, Wimblehurst Road, Horsham, West Sussex RH12 5AB (GB). LEBLANC, Catherine [FR/GB]; Novartis Horsham Research Centre, Wimblehurst Road, Horsham, West Sussex RH12 5AB (GB). LE GRAND, Darren, Mark [GB/GB]; Novartis Horsham Research Centre, Wimblehurst Road, Horsham,

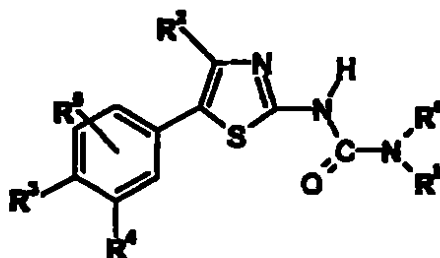
(84) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of regional protection available): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC,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

Published:

— without international search report and to be republished upon receipt of that report

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

(54) Title: ORGANIC COMPOUNDS



(I)

(57) Abstract: Compounds of Formula (I); in free or salt form, wherein R¹, R², R³, R⁴ and R⁵ have the meanings as indicated in the specification, are useful for treating conditions that are mediated by mediated by phosphatidylinositol 3-kinase. Pharmaceutical compositions that contain the compounds and a process for preparing the compounds are also described.

WO 2005/021519 A2

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

(PCT Article 18 and Rules 43 and 44)

Applicant's or agent's file reference PR/4-33330A/HO 86	FOR FURTHER ACTION see Form PCT/ISA/220 as well as, where applicable, Item 5 below.	
International application No. PCT/EP2004/009586	International filing date (day/month/year) 27/08/2004	(Earliest) Priority Date (day/month/year) 28/08/2003
Applicant NOVARTIS AG		

This International Search Report has been prepared by this International Searching Authority and is transmitted to the applicant according to Article 18. A copy is being transmitted to the International Bureau.

This International Search Report consists of a total of 5 sheets.

☒ It is also accompanied by a copy of each prior art document cited in this report.

1. Basis of the report

- a. With regard to the language, the international search was carried out on the basis of the international application in the language in which it was filed, unless otherwise indicated under this item.

☐ The international search was carried out on the basis of a translation of the international application furnished to this Authority (Rule 23.1(b)).

- b. ☐ With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application, see Box No. I.

2. ☐ Certain claims were found unsearchable (See Box II).

3. ☐ Unity of invention is lacking (see Box III).

4. With regard to the title,

☐ the text is approved as submitted by the applicant.

☒ the text has been established by this Authority to read as follows:

5-PHENYL-4-METHYL-THIAZOL-2-YL-AMINE DERIVATIVES AS INHIBITORS OF PHOSPHATIDYLINOSITOL 3 KINASE ENZYMES (PI3) FOR THE TREATMENT OF INFLAMMATORY AIRWAY DISEASES.

5. With regard to the abstract,

☐ the text is approved as submitted by the applicant.

☒ the text has been established, according to Rule 38.2(b), by this Authority as it appears in Box No. IV. The applicant may, within one month from the date of mailing of this international search report, submit comments to this Authority.

6. With regard to the drawings,

- a. the figure of the drawings to be published with the abstract is Figure No. _____

☐ as suggested by the applicant.

☐ as selected by this Authority, because the applicant failed to suggest a figure.

☐ as selected by this Authority, because this figure better characterizes the invention.

- b. ☐ none of the figures is to be published with the abstract.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

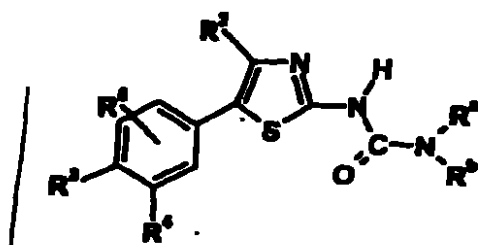
International application No.

PCT/EP2004/009586

157

Box No. IV Text of the abstract (Continuation of item 5 of the first sheet)

Compounds of Formula (I) in free or salt form, wherein R^2 , R^b , R^3 , R^3 , R^4 and R^5 have the meanings as indicated in the specification, are useful for treating conditions that are mediated by mediated by phosphatidylinositol 3-kinase such as inflammatory airway diseases. Pharmaceutical compositions that contain the compounds and a process for preparing the compounds are also described.



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/EP2004/009586

158

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 A61K31/427 C07D277/48 C07D417/12 C07C275/26 A61P11/06

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 A61K C07D C07C A61P

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the International search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, WPI Data, 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 02/10162 A (BRISTOL-MYERS SQUIBB CO (US)) 7 February 2002 (2002-02-07) the whole document	1-13
A	WO 01/98270 A (DUPONT (US)) 27 December 2001 (2001-12-27) the whole document	1-13
P,X	WO 03/072557 A (NOVARTIS AG (CH)) 4 September 2003 (2003-09-04) the whole document	1-13

☐ 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 doubt on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document relating 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.

"A" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

17 February 2005

Date of mailing of the international search report

01/03/2005

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentieren 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Cortés, J

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No
PCT/EP2004/009586

159

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 0210162	A	07-02-2002	US 6515004 B1	04-02-2003
			US 2001006976 A1	05-07-2001
			AU 2726401 A	25-06-2001
			AU 5576601 A	07-11-2001
			AU 5749301 A	13-02-2002
			AU 5936901 A	13-02-2002
			AU 5970401 A	13-02-2002
			BG 107468 A	30-01-2004
			BR 0016424 A	20-08-2002
			BR 0110396 A	01-07-2003
			BR 0112674 A	30-12-2003
			BR 0112745 A	09-09-2003
			BR 0112748 A	09-09-2003
			CA 2394552 A1	21-06-2001
			CA 2407507 A1	01-11-2001
			CA 2417254 A1	07-02-2002
			CA 2417259 A1	07-02-2002
			CA 2417260 A1	07-02-2002
			CN 1433416 T	30-07-2003
			CN 1440284 T	03-09-2003
			CN 1449395 T	15-10-2003
			CN 1444583 T	24-09-2003
			CN 1444584 T	24-09-2003
			CZ 20022015 A3	12-02-2003
			CZ 20030237 A3	18-06-2003
			CZ 20030238 A3	13-08-2003
			CZ 20030239 A3	13-08-2003
			EP 1240166 A1	18-09-2002
			EP 1282419 A2	12-02-2003
			EP 1303512 A1	23-04-2003
			EP 1303514 A1	23-04-2003
			EP 1303513 A1	23-04-2003
			HU 0301032 A2	28-08-2003
			HU 0301649 A2	29-12-2003
			HU 0301695 A2	29-12-2003
			HU 0303698 A2	28-04-2004
			JP 2003516987 T	20-05-2003
			JP 2003531158 T	21-10-2003
			JP 2004505079 T	19-02-2004
			JP 2004509857 T	02-04-2004
			JP 2004505080 T	19-02-2004
			LT 2003001 A , B	25-11-2003
			MX PA02005870 A	28-01-2003
			MX PA03000685 A	10-09-2003
			MX PA03000774 A	10-09-2003
			MX PA03000776 A	15-10-2003
			NO 20022817 A	14-08-2002
			NO 20030394 A	03-03-2003
WO 0198270	A	27-12-2001	US 6525069 B1	25-02-2003
			AU 7135901 A	02-01-2002
			CA 2413421 A1	27-12-2001
			EP 1294690 A2	26-03-2003
			JP 2004516238 T	03-06-2004
			WO 0198270 A2	27-12-2001
			US 2004034063 A1	19-02-2004
WO 03072557	A	04-09-2003	AU 2003214080 A1	09-09-2003

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP2004/009586

160

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 03072557	A	BR 0308030 A	28-12-2004
		CA 2477601 A1	04-09-2003
		WO 03072557 A1	04-09-2003
		EP 1480962 A1	01-12-2004

PATENT COOPERATION TREATY

163
161

From the
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

PCT

To:

see form PCT/ISA/220

WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY
(PCT Rule 43bis.1)

Date of mailing
(day/month/year) see form PCT/ISA/210 (second sheet)

Applicant's or agent's file reference
see form PCT/ISA/220

FOR FURTHER ACTION
See paragraph 2 below

International application No.
PCT/EP2004/009588

International filing date (day/month/year)
27.08.2004

Priority date (day/month/year)
28.08.2003

International Patent Classification (IPC) or both national classification and IPC
A61K31/427, C07D277/48, C07D417/12, C07C275/28, A61P11/06

Applicant
NOVARTIS AG

1. This opinion 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 Rule 43bis.1(a)(i) 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

2. FURTHER ACTION

If a demand for international preliminary examination is made, this opinion will usually be considered to be a written opinion of the International Preliminary Examining Authority ("IPEA"). However, this does not apply where the applicant chooses an Authority other than this one to be the IPEA and the chosen IPEA has notified the International Bureau under Rule 66.1bis(b) that written opinions of this International Searching Authority will not be so considered.

If this opinion is, as provided above, considered to be a written opinion of the IPEA, the applicant is invited to submit to the IPEA a written reply together, where appropriate, with amendments, before the expiration of three months from the date of mailing of Form PCT/ISA/220 or before the expiration of 22 months from the priority date, whichever expires later.

For further options, see Form PCT/ISA/220.

3. For further details, see notes to Form PCT/ISA/220.

Name and mailing address of the ISA:



European Patent Office
D-80289 Munich
Tel. +49 89 23399 - 0 Tx: 523656 epmu d
Fax: +49 89 23399 - 4465

Authorized Officer

Cortés, J

Telephone No. +49 89 23399-8206



**WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY**

International application No.
PCT/EP2004/009586

162

Box No. I Basis of the opinion

1. With regard to the language, this opinion has been established on the basis of the international application in the language in which it was filed, unless otherwise indicated under this item.
- ☐ This opinion has been established on the basis of a translation 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)).
2. With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application and necessary to the claimed invention, this opinion has been established on the basis of:
- a. type of material:
- ☐ a sequence listing
- ☐ table(s) related to the sequence listing
- b. format of material:
- ☐ in written format
- ☐ in computer readable form
- c. time of filing/furnishing:
- ☐ contained in the international application as filed.
- ☐ filed together with the international application in computer readable form.
- ☐ furnished subsequently to this Authority for the purposes of search.
3. ☐ In addition, in the case that more than one version or copy of a sequence listing and/or table relating thereto has been filed or furnished, the required statements that the information in the subsequent or additional copies is identical to that in the application as filed or does not go beyond the application as filed, as appropriate, were furnished.
4. Additional comments:

**WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY**

International application No.
PCT/EP2004/009586

167
163

Box No. II Priority

1. ☒ The following document has not been furnished:

☒ copy of the earlier application whose priority has been claimed (Rule 43bis.1 and 66.7(a)).

☐ translation of the earlier application whose priority has been claimed (Rule 43bis.1 and 66.7(b)).

Consequently it has not been possible to consider the validity of the priority claim. This opinion has nevertheless been established on the assumption that the relevant date is the claimed priority date.

2. ☐ This opinion has been established as if no priority had been claimed due to the fact that the priority claim has been found invalid (Rules 43bis.1 and 64.1). Thus for the purposes of this opinion, the international filing date indicated above is considered to be the relevant date.

3. ☐ It has not been possible to consider the validity of the priority claim because a copy of the priority document was not available to the ISA at the time that the search was conducted (Rule 17.1). This opinion has nevertheless been established on the assumption that the relevant date is the claimed priority date.

4. Additional observations, if necessary:

Box No. V Reasoned statement under Rule 43bis.1(a)(i) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

1. Statement

Novelty (N) Yes: Claims 1-13
 No: Claims

Inventive step (IS) Yes: Claims 1-13
 No: Claims

Industrial applicability (IA) Yes: Claims 1-13
 No: Claims

2. Citations and explanations

see separate sheet

Box No. VI Certain documents cited

1. Certain published documents (Rules 43bis.1 and 70.10)

and / or

2. Non-written disclosures (Rules 43bis.1 and 70.9)

see form 210

**WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING
AUTHORITY (SEPARATE SHEET)**

International application No.

PCT/EP2004/009586

Re Item V

Reasoned statement under Rule 66.2(a)(II) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

The following documents have been cited in the International Search Report:

D1: WO 02/10162 A (BRISTOL-MYERS SQUIBB CO (US)) 7 February 2002 (2002-02-07)

D2: WO 01/98270 A (DUPONT (US)) 27 December 2001 (2001-12-27)

Novelty (Article 33(2) PCT)

The claimed compounds differ from the compounds in D1 in the phenyl group and from the structurally closest compounds in D2 in the substituents R3 and Rb.

The present claim set is therefore novel.

Inventive Step (Article 33(3) PCT)

D1 discloses inhibitors of Pi3-kinase enzymes. D2 discloses compounds for the treatment of asthma. D1 can be regarded as the closest prior art.

The problem of the invention was the provision of new inhibitors of Pi3-kinase enzymes for the treatment of inflammatory airway diseases such as asthma.

The present compounds are not suggested by the prior art and therefore based on an inventive step.

167
165

**WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING
AUTHORITY (SEPARATE SHEET)**

International application No.

PCT/EP2004/009586

Re Item VI

Certain documents cited

Reference is made to the following P-document:

D3: WO 03/072557 A (NOVARTIS AG (CH)) 4 September 2003 (2003-09-04)

The priority documents pertaining to the present application were not available at the time of establishing this report. Hence, it is based on the assumption that all claims enjoy priority rights from the filing date of the priority document. If it later turns out that this is not correct, the P-document cited in the international search report could become relevant to assess whether the present claims satisfy the criteria set forth in Article 33(1) PCT.



Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA Y COMERCIO

Radicacion : 06018192 00000000

Folios: 171

Fecha (AMD): 2006-02-23 14:20:11

Tramite : 011 PCT-PATENT 376 PAGE NÚM 411 PRESENTAC

Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

Delegatura de Propiedad Industrial División de Nuevas Creaciones

REQUISITOS NECESARIOS PARA PRESENTACIÓN Y AGILIZACIÓN DEL TRAMITE

PCT

PATENTE DE INVENCION ☒	MODELO DE UTILIDAD ()	USUARIO ()	RADICADOR ()
-Indicación de que se solicita la concesión de una patente.		()	(X)
-Datos de identificación del solicitante o de la persona que se presenta la solicitud.		()	(X)
-Descripción de la invención.		()	(X)
-Dibujos de ser estos pertinentes.		()	(X)
-Comprobante de Pago de las tasas establecidas.		()	(X)
COMPLETA ☒	INCOMPLETA ()	()	()

DISEÑO INDUSTRIAL ()

-Indicación de que se solicita el registro de Diseño Industrial.	()	()
-Datos de identificación del solicitante o de la persona que se presenta la solicitud.	()	()
-Representación gráfica y fotográfica del Diseño Industrial o muestra del Material que incorpora el diseño.	()	()
-Comprobante de Pago de las tasas establecidas.	()	()
COMPLETA ()	INCOMPLETA ()	()

ESQUEMA DE TRAZADO ()

-Indicación de que se solicita el registro de Diseño Industrial.	()	()
-Datos de identificación del solicitante o de la persona que se presenta la solicitud.	()	()
-Representación gráfica del Esquema Trazado.	()	()
-Comprobante de Pago de las tasas establecidas.	()	()
COMPLETA ()	INCOMPLETA ()	()

Firma Responsable:

Fecha:

INFORME DE PROTOCOLO

Expediente 06 – 018102

Fecha: 23 de Febrero de 20006

Se certifica que:

Desde fecha 16 de abril de 1997,
del folio 90.643 al folio 90.650 del libro de
Protocolo N° 311 , obra el poder N° 17.398
conferido por NOVARTIS AG (NOVARTISSA)
(NOVARTIS INC.) domiciliado(a) en Basilea - Suiza al
doctor JIMENA ESCOBAR URIBE y/o IGNACIO
ESCOBAR URIBE.

Representante en Santafé de Bogotá D.C. Los mismos.

Facultad para deslstr y sustituir SI.

Revisado ramosjuano.

174
168

REPUBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Bogotá,
2020

Doctor(a)
ESCOBAR URIBE JIMENA
Apoderado(a) y/o Representante de
NOVARTIS AG

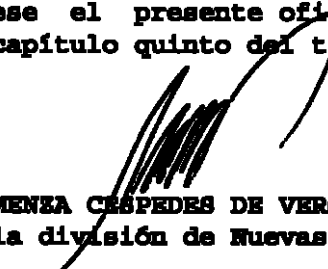
REFERENCIA	Radicación No.	6 18102
	Solicitud internacional	EP2004/009586
	Fecha inicio fase nacional	28/03/2006
	Trámite	11
	Evento	378
	Actuación	430
	Oficio No.	4314

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 nacional no contiene la traducción de la solicitud internacional tal como fue presentada. (Numeral 5.2.5, capítulo quinto del título décimo de la Circular Única de la SIC).
2. 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 Única 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 23 ABR 2006
jramos