



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

PCT

DELEGATURA DE PROPIEDAD INDUSTRIAL

DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

06-127754

SOLICITUD DE PATENTE DE
INVENCION

TITULO: PROCEDIMIENTOS PARA PREPARAR INHIBIDORES DE P2X7

SOLICITANTE: PFIZER PRODUCTS INC

DIRECCIÓN: EASTERN POINT ROAD, GROTON, CONNECTICUT 06340 E.U.A

APODERADO: CARLOS R. OLARTE

BOGOTÁ 20 de diciembre de 2006

SS.

P2006/000258

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

SOLICITUD DE:

1

☒

Patente de Invención.

☐

Patente de Modelo de Utilidad.

☐

Capítulo I.

☒

Capítulo II.

2

**SOLICITANTE
(71)**

Nombre: PFIZER PRODUCTS INC

Dirección: Eastern Point Road, Groton,
Connecticut 06340 E.U.A.

Nacionalidad o Domicilio: ESTADOUNIDENSE

Lugar de Constitución: Delaware, Estados
Unidos de América.

Teléfono: _____ **Fax:** _____

E-mail: _____

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☐ NIT ☐

C.E. ☐ Otro ☐

Cual _____

Número _____

**REPRESENTANTE
APODERADO**

Nombre: CARLOS R. OLARTE

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

Teléfono: 601-7700 **Fax:** 601-7799

E-mail: office@olarteraisbeck.com

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☒ NIT ☐

C.E. ☐ Otro ☐

Cual _____

Número 79782747Bta
TP 74.295

**INVENTOR (ES)
(72)**

Nombre: ZHENGONG B. LI

Dirección: Eastern Point Road, Groton, Connecticut 06340, E.U.A.

Nacionalidad o Domicilio: ESTADOUNIDENSE

3

PCT (86)

Solicitud Internacional No. PCT/IB2005/002036

Fecha Junio 16, 2005

Publicación Internacional No. WO 2006/003500

Fecha Enero 12, 2006

4

**Título (54) METODOS PARA PREPARAR DERIVADOS DE 5-'4-(2-HIDROXI-
PROPI)-3,5-DIHIDRO-3H'1,2,4-ITRIAZIN-2-IL-BENZAMIDAS, POR
DESPROTECCION DE PRECURSORES HIDROXI-PROTEGIDOS.**

Clasificación Internacional (51) C07D 253/06.

Prioridad

SI ☒ N ☐

(33) País de Origen

US

(32) Fecha

Junio 29, 2004

(31) Número de Solicitud

60/583.851

5

Comprobante de pago No. 06 -94.433

Fecha Diciembre 12, 2006

10

ANEXOS☒

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

☐

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

☒

Poderes, si fuere el caso. Ver expediente No. 06-051.744. Adjunto copia simple

☒

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

☐

Declaraciones.

☒

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

☒

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

☒

Copia del examen preliminar Internacional efectuado por la Autoridad Internacional de Examen Preliminar (IPEA).

☒

Traducción del examen preliminar Internacional efectuado por la IPEA.

☐

De ser el caso, copia del contrato de acceso.

☐

De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas.

☐

De ser el caso, certificado de depósito del material biológico.

☐

Arte final 12 x 12.

☐

De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.

☐

De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud Internacional.

☒

Otros. Búsqueda Internacional

11

FIGURA CARACTERÍSTICA:

12

Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: CARLOS R. OLARTEFIRMA: C.C. 79.782.747 Btá T.P. 74.295

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

3

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
Rad: 08-127754- -00000-0000
Fe: 2006-12-20 16:15:41 Dep. 2020 MULTICHECKAUNES
(RL 11 PATENTEIETI)
Evo: 3/A FASENACIONALI
Act 411 PRESENTACION Form: 162

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 890176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 06 - 94,433
FECHA : DICIEMBRE 12 DE 2006

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
OLARTE RAISDEGR	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	32747904	11/12/2006	7,734,000.00

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

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

SON: CUATROCIENTOS SESENTA Y TRES MIL PESOS

RESPONSABLE : 

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

4

TRADUCCION OFICIAL No. 05-223

Efectuada el día 9 de diciembre de 2005, de un documento escrito en Inglés, al cual para su identificación se le estampa el sello de Sergio Andrés Rueda Iglesias, Traductor e Intérprete Oficial por Resolución No. 0138 expedida por el Ministerio de Justicia y del Derecho el 11 de febrero de 2002.

Traducción de las Autenticaciones Notariales y subsiguientes correspondientes a un Poder otorgado por PFIZER PRODUCTS, INC., a Carlos R. Olarte y/o J. Ian Raisbeck y/o Ana María Frieri y/o Juan Guillermo Moure y/o Natalia Castro, documento este que viene en español, se explica por sí solo y fue firmado por Grover F. Fuller, Jr. el 17 de noviembre de 2005 en Nueva York, Estados Unidos de América.

También en inglés y en español viene Certificación Notarial mediante la cual se confirma el nombre y cargo de Grover F. Fuller, Jr, así como la existencia legal de la compañía. Dicha certificación notarial está firmada por Susan Z. Killian, Notario Público de Nueva York, cuyo cargo expira el 4 de octubre de 2008, según consta en su correspondiente sello notarial.

Suscrito y jurado ante mí el 17 de noviembre de 2005.

(Fdo.) Susan Z. Killian


SERGIO ANDRÉS RUEDA IGLESIAS
C. G. A. T.
TRADUCTOR E INTÉRPRETE OFICIAL
ESPAÑOL - INGLÉS / INGLÉS - ESPAÑOL
RESOLUCION No 0138 del 11 de febrero de 2002
MINISTERIO DE JUSTICIA Y DEL DERECHO

ESTADO DE NUEVA YORK - CONDADO DE NUEVA YORK No. 467518

El suscrito, Norman Goodman, Escribano del Condado y del Tribunal Supremo del Estado de Nueva York, tribunal éste provisto de sello por ley, por medio de este documento certifico conforme a la ley ejecutiva del Estado de Nueva York que Susan Z. Killian, cuyo nombre aparece suscrito en la declaración jurada o certificado de reconocimiento anexo, desempeñaba en el momento de tomar el mismo, las funciones de Notario Público, en y para el Estado de Nueva York, estando debidamente comisionado bajo juramento y habilitado como tal; que conforme a la ley en mi despacho obra un certificado de su nombramiento con su firma autógrafa; que conozco bien la letra manuscrita de dicho Notario Público o he comparado la firma que aparece en el instrumento anexo con la que reposa en los archivos de mi oficina, y creo en conciencia que la misma es auténtica.

EN FE DE LO CUAL, firmo de mi puño y letra y estampo mi sello oficial, el día 22 de noviembre de 2005.

(Fdo.) Norman Goodman, Escribano del Condado y del Tribunal Supremo del Estado de Nueva York.

SERGIO ANDRÉS RODA REYES
C. C. E. 773
TRADUCTOR E INTERPRETE OFICIAL
ESPAÑOL - INGLÉS / INGLÉS - ESPAÑOL
REGISTRO No. 0130 DE FEBRERO DE 2002
MINISTERIO DE JUSTICIA Y DEL DERECHO

6

APOSTILLA

(Convención de La Haya del 5 de octubre de 1961)

1. País: Estados Unidos de América

El presente documento público

2. Fue firmado por: Norman Goodman

3. Que actuó en su calidad de: Escribano del Condado

4. Lleva el sello del Condado de Nueva York

Se certificó:

5. En Nueva York, Nueva York

6. El 22 de noviembre de 2005

7. Por parte del Secretario de Estado, (Encargado) del
Estado de Nueva York

8. Bajo el Número NYC-10404952A

9. Aparece Sello del Estado de Nueva York

10. Firmado por: James Bizzarri, Secretario de Estado
Especial Encargado

Es traducción fiel y completa efectuada por:


Sergio Andrés Rueda Iglesias
c.c. 80.424.773 de Bogotá

SERGIO ANDRÉS RUEDA IGLESIAS
C.C. 80.424.773
TRADUCTOR E INTERPRETE OFICIAL
ESPAÑOL - INGLÉS / INGLÉS - ESPAÑOL
BOGOTÁ, COLOMBIA, 22 DE NOVIEMBRE DE 2005
BOGOTÁ, COLOMBIA, 22 DE NOVIEMBRE DE 2005

Apostille

(Convention de La Haye du 5 Octobre 1961)

2

1. Country: **United States of America**

This public document

2. has been signed by **Norman Goodman**

3. acting in the capacity of **County Clerk**

4. bears the seal/stamp of the county of **New York**

Certified

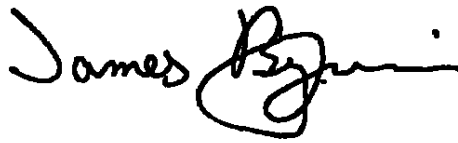
5. At New York, New York 6. the 22nd day of November 2005

7. by Special Deputy Secretary of State, State of New York

8. No. NYC-10404952A

9. Seal/Stamp

10. Signature



James Bizzari
Special Deputy Secretary of State

Carlos R. Olarte
J. Ian Raisbeck
Ana María Frieri
Juan Guillermo Moure
Natalia Castro
Zaida Chahin
Zuava Ravid
Jacqueline Chaparro
Jose Luis Londoño
Camilo Alvarez
Felipe Mendez
Camilo Rodríguez
Santiago Pardo
Of Counsel
Guillermo Chahin
Graciela Melo

Power of Attorney

Poder

The undersigned,

El suscrito,

PFIZER PRODUCTS INC.,

domiciled in

domiciliado en

Eastern Point Road, Groton, State of Connecticut 06340, United States of America

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

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

Signature/Firma:

PFIZER PRODUCTS INC.,

By:

Grover F. Fuller, Jr.

Vice President, Attorney-In-Fact

Date/Fecha:

17 November 2005

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

9

State of New York }
County of New York, ss.:



467518

Form 1

I, NORMAN GOODMAN, County Clerk and Clerk of the Supreme Court of the State of New York, in and for the County of New York, a Court of Record, having by law a seal,
DO HEREBY CERTIFY pursuant to the Executive Law of the State of New York, that

Section 7 Killion

who is subscribed to the annexed affidavit, deposition, certificate of acknowledgment or proof, was at the time of taking the same a NOTARY PUBLIC in and for the State of New York duly commissioned, sworn and qualified to act as such; that pursuant to law, a commission or a certificate of his official character, with his autograph signature has been filed in my office; that at the time of taking such proof, acknowledgment or oath, he was duly authorized to take the same; that I am well acquainted with the handwriting of such NOTARY PUBLIC or have compared the signature on the annexed instrument with his autograph signature deposited in my office, and I believe that such signature is genuine.

IN WITNESS WHEREOF, I have hereunto set my hand affixed my official seal this

FILED PAID \$3.00

1914 DEC 2 2005

Norman Goodman

County Clerk and Clerk of the Supreme Court, New York County

10

Notarial Certification

Certificación Notarial

On this date,

En esta fecha,

The undersigned Notary Public certifies:

el Notario Público suscrito certifica:

1. That

1. Que

of legal age and domiciled in

Grover F. Fuller, Jr.

mayor de edad y domiciliado

Street 150 East 42nd Street

City New York

State New York 10017-5612 USA

signed the foregoing document.

suscribió el documento que antecede.

2. That the grantor has executed the foregoing document as Vice President, Attorney-In-Fact of **PFIZER PRODUCTS INC.**

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

3. That **PFIZER PRODUCTS INC.**, having its principal place of business located in Groton, State of Connecticut 06340, United States of America

4. Que con sede principal ubicada en

is duly incorporated, is currently in existence, and that the purposes for which the Power of Attorney is granted are within the scope of its corporate purposes.

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

4. That the grantor has the authority to execute the Power of Attorney and that his/her representation is legal.

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

NOTARY PUBLIC (Signature):

Susan E. Kilian



SUSAN E. KILIAN
Notary Public, State of New York
No. 01K6116511
Qualified in New York County
Commission Expires October 4, 2008

State of New York
County of New York
SWORN to and subscribed before me
this 17 day of Nov. 2006
Susan E. Kilian

Yo, STEPHEN DAVID FINN, de 31 Amersham Hill Drive Hight Wycombe
Buckinghamshire debidamente licenciado y juramentado y en ejercicio en dicha
ciudad.

DOY FE Y CERTIFICO POR EL PRESENTE:

Que el documento adjunto presentado al suscrito es genuino llamado.

CESION A NOMBRE DE PFIZER PRODUCTS INC.

EN FE DE LO CUAL firmo y sello el presente con mi sello oficial en la ciudad de
High Wycombe según lo dicho anteriormente, el día de hoy 26 de octubre de
2006.

[Firmado y sellado]

STEPHEN FINN

Notario Público

Apostilla

(Convención de La Haya del 5 de octubre de 1961)

REINO UNIDO DE GRAN BRETAÑA E IRLANDA DEL NORTE

1. País: Reino Unido de Gran Bretaña e Irlanda del Norte
2. Este documento público ha sido firmado por: Stephen David Finn
3. obrando en su condición de Notario Público
4. lleva el sello/estampilla de dicho Notario Público

Certificado

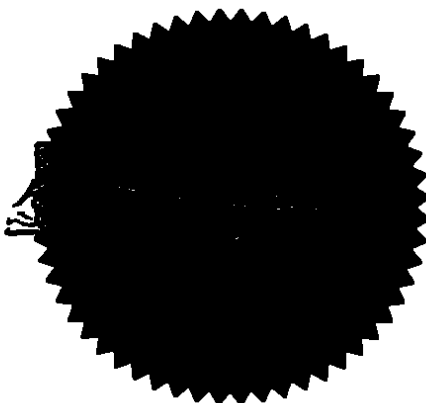
5. en Londres
6. el 30 de octubre de 2006
7. por: Secretario Principal de Estado de su Majestad para Asuntos Extranjeros
8. No. H183648
9. Sello / Estampilla
[Sellado]
10. Firma: Christopher Jones
[Firmado]

CESIÓN

A cambio de una contraprestación de valor, la cual me (nos) pagó PFIZER PRODUCTS INC una sociedad de responsabilidad limitada constituida y existente bajo las leyes del Estado de Connecticut, Estados Unidos de América, cuya dirección de correos es Eastern Point Road, Groton, Connecticut 06340, Estados Unidos de América, por el presente le vendo y le cedo (le vendemos y le cedemos) a la citada PFIZER PRODUCTS INC., la totalidad de mis (nuestros) derechos, el título y el interés que tengo (tenemos) en mi (nuestro) invento de una cierta mejora, nueva y útil, de **MÉTODOS PARA PREPARAR DERIVADOS DE 5-'4-(2-HIDROXI-PROPI)-3,5-DIHIDRO-3H'1,2,4'TRIAZIN-2-IL-BENZAMIDAS,** **POR DESPROTECCION DE PRECURSORES HIDROXI-PROTEGIDOS,** en la medida en que esta cesión concierna a la República de Colombia, tal y como se describe plenamente el mismo en las especificaciones, y yo (nosotros) autorizo (autorizamos) y le solicito (solicitamos) por el presente a la Oficina de Patentes de Colombia que le expida dicha patente a la citada PFIZER PRODUCTS INC. de conformidad con la presente cesión.

En fe de lo cual firmamos el presente el día de hoy.

Groton, Connecticut, 11 de octubre de 2006, (Fdo) Zhengong B. Li
Lugar, fecha y firma – Zhengong B. Li



14

**I, STEPHEN FINN, 31 Amersham Hill Drive, High Wycombe, Buckinghamshire,
duly admitted and sworn, practising in the said Town,**

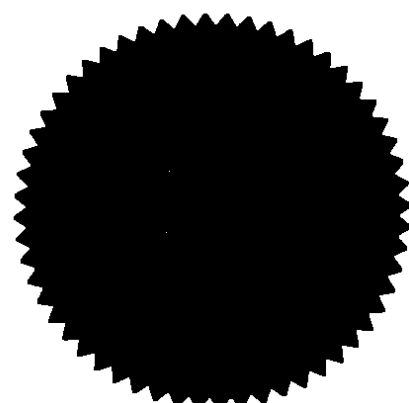
DO HEREBY CERTIFY AND ATTEST:

**THAT the document presented before me as attached is believed to be genuine
namely:**

**ASSIGNMENT in the name of
PFIZER PRODUCTS INC**

**IN TESTIMONY WHEREOF I have hereunto set my hand and affixed my Seal of
Office in the Town of High Wycombe aforesaid, this 26th day of October Two
Thousand and Six**

**STEPHEN FINN
NOTARY PUBLIC**



5772 07

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

UNITED KINGDOM OF GREAT BRITAIN AND NORTHERN IRELAND

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

This public document / Le présent acte public

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

5. at London/à Londres
6. the/le 30 October 2006
7. by Her Majesty's Principal Secretary of State for Foreign and Commonwealth Affairs /
par le Secrétaire d'Etat Principal de Sa Majesté aux Affaires Etrangères et du Commonwealth.
8. Number/sous No **H183648**
9. Stamp:
timbre:
10. Signature: Christopher Jones



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

If this document is to be used in a country which is not party to the Hague Convention of 5 October 1961, it should be presented to the consular section of the mission representing that country. An apostille or legalisation certificate only confirms that the signature, seal or stamp on the document is genuine. It does not mean that the contents of the document are correct or that the Foreign & Commonwealth Office approves of the contents.

15

ASSIGNMENT

For valuable consideration paid to me (us) by **PFIZER PRODUCTS INC.** a corporation organized under the laws of the State of Connecticut, United States of America whose full post office address is Eastern Point Road, Groton, Connecticut 06340, United States of America, I (we) do hereby sell and assign to the said **PFIZER PRODUCTS INC.**, all my (our) right, title and interest in and to my (our) invention for a new and useful Improvement in **METHOD FOR PREPARING 5'-4-(2-HYDROXY-PROPYL)-3,5-DIHYDRO-3H-1,2,4-TRIAZIN-2-YL-1-BENZAMIDE DERIVATIVES BY DEPROTECTING THE HYDROXYL-PROTECTED PRECURSERS** so far as the Republic of Colombia is concerned, as fully set forth and described in the specification, and I (we) do hereby authorize and request the Commissioner of Patents of Colombia to issue said patent to the said **PFIZER PRODUCTS INC.** in accordance with this assignment.

In witness whereof I (we) have hereunto set my (our) hand(s) this



Place, date and signature - Zhengong B. LI



CORRECTED VERSION

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
12 January 2006 (12.01.2006)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2006/003500 A1

(31) International Patent Classification⁷: C07D 253/06

(21) International Application Number:
PCT/IB2005/002036

(22) International Filing Date: 16 June 2005 (16.06.2005)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
60/583,851 29 June 2004 (29.06.2004) US

(71) Applicant (for all designated States except US): PFIZER
PRODUCTS INC. [US/US]; Eastern Point Road, Groton,
CT 06340 (US).

(72) Inventor, and

(73) Inventor/Applicant (for US only): LI, Zhongqiang, B.
[US/US]; Pfizer Global Research and Development,
Eastern Point Road, Groton, CT 06340 (US).

(74) Agents: FULLER, Grover, F., Jr. et al.; Pfizer Inc., 201
Tabor Road, Morris Plains, NJ 07950 (US).

(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, GR, GU, HT, IL, IN, IS, JP, KE,
KG, KM, KN, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA,
MD, MG, MK, MN, MW, MX, MY, NA, NG, NI, NO, NZ,
OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL,
SM, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC,
VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(84) Designated States (unless otherwise indicated, for every
kind of regional protection available): ARIPO (BW, GH,
GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM,
ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM),
European (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI,
FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, 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:

— with international search report

(48) Date of publication of this corrected version:

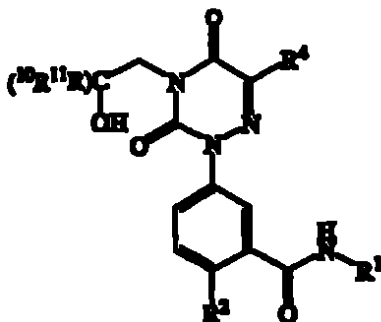
13 April 2006

(15) Information about Correction:

see PCT Gazette No. 15/2006 of 13 April 2006

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

(54) Title: METHOD FOR PREPARING 5-(4-(2-HYDROXY-PROPYL)-3,5-DIOXO-4,5-DIHYDRO-3H-1,2,4-TRI-
AZIN-2-YL)-BENZAMIDE DERIVATIVES BY DEPROTECTING THE HYDROXYL-PROTECTED PRECURSORS



(I)

(57) Abstract: The present invention relates to the methods for preparing
compounds of the formula (I); or the pharmaceutically acceptable salts
thereof, wherein R¹, R², R³, R⁴, and R⁵ have any of the values defined in
the specification. The compounds of the present invention are useful in the
treatment of diseases, including inflammatory diseases such as rheumatoid
arthritis.

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau



PCT

(43) International Publication Date
12 January 2006 (12.01.2006)

(10) International Publication Number
WO 2006/003500 A1

(51) International Patent Classification⁷: C07D 253/06

(21) International Application Number:
PCT/IB2005/002036

(22) International Filing Date: 16 June 2005 (16.06.2005)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
60/583,851 29 June 2004 (29.06.2004) US

(71) Applicant (for all designated States except US): PFIZER
PRODUCTS INC. [US/US]; Eastern Point Road, Groton,
CT 06340 (US).

(72) Inventor; and

(75) Inventor/Applicant (for US only): LI, Zhongqiang, B.
[CN/US]; Pfizer Global Research and Development,
Eastern Point Road, Groton, CT 06340 (US).

(74) Agents: FULLER, Groves, F., Jr. et al.; Pfizer Inc., P.O.
Box 1027, St. Louis, MO 63006 (US).

(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, GR, GU, HT, ID, IL, IN, IS, JP, KE,
KG, KM, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA,
MD, MG, MK, MN, MW, MX, MY, NA, NG, NI, NO, NZ,
OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL,
SM, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC,
VN, YU, ZA, ZM, ZW.

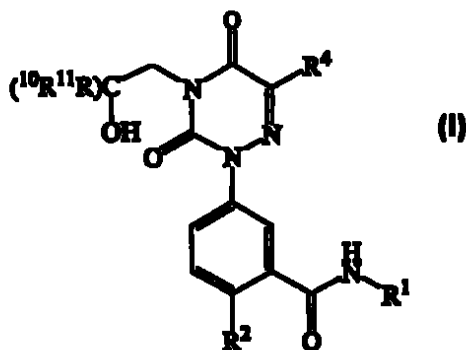
(84) Designated States (unless otherwise indicated, for every
kind of regional protection available): ARIPO (BW, GH,
GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM,
ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM),
European (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI,
FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, 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

— with international search report

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

(54) Title: METHOD FOR PREPARING 5'-4-(2-HYDROXY-PROPYL)-3,5-DIOXO-4,5-DIHYDRO-3H-1,2,4-TRI-
AZIN-2-YL-1-BENZAMIDE DERIVATIVES BY DEPROTECTING THE HYDROXYL-PROTECTED PRECURSORS



(57) Abstract: The present invention relates to the methods for prepar-
ing compounds of the formula (I): or the pharmaceutically acceptable
salts thereof, wherein R¹, R², R³, R⁴, and R⁵ have any of the values
defined in the specification. The compounds of the present invention
are useful in the treatment of diseases, including inflammatory diseases
such as rheumatoid arthritis.

-1-

METHOD FOR PREPARING 5-(4-(2-HYDROXY-PROPYL)-3,5-DIOXO-4,5-DIHYDRO-3H-1,2,4-
TRIAZIN-2-YL)-1-BENZAMIDE DERIVATIVES BY DEPROTECTING THE HYDROXYL-PROTECTED
PRECURSORS

CROSS-REFERENCE TO RELATED APPLICATIONS

This application claims priority from U.S. Provisional Patent Application
No. 60/583,851 filed June 29, 2004.

5

BACKGROUND OF THE INVENTION

The P2X₇ purinergic receptor (previously known as P2Z receptor), which
is a ligand-gated ion channel, is present on a variety of cell types, largely those
known to be involved in inflammatory/immune process, specifically,
macrophages, mast cells and lymphocytes (T and B). Activation of the P2X₇
10 receptor by extracellular nucleotides, in particular adenosine triphosphate, leads to
the release of interleukin-1 β (IL-1 β) and giant cell formation
(macrophages/microglial cells), degranulation (mast cells) and proliferation (T
cells), apoptosis, and L-selectin shedding (lymphocytes). P2X₇ receptors are also
located on antigen-presenting cells (APC), keratinocytes, salivary acinar cells
15 (parotid cells), hepatocytes and mesangial cells.

P2X₇ antagonists are known in the art, such as those described in
International Patent Publications WO 01/46200, WO 01/42194, WO 01/44213,
WO99/29660, WO 00/61569, WO 99/29661, WO 99/29686, WO 00/71529, and
WO 01/44170, as well as in WO2003042191.

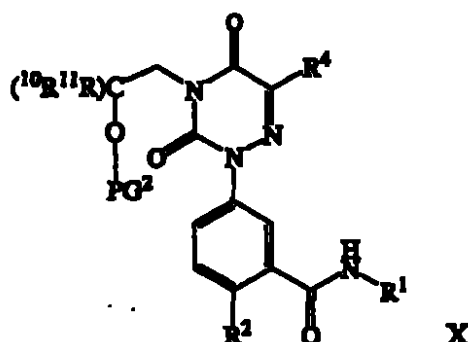
20 Benzamides, heteroarylamides and reverse amides for uses other than
inhibition of the P2X₇ receptor are described in various publications, such as
International Patent Publications WO 97/22600, EP 138,527, WO 00/71509, WO
98/28269, WO 99/17777 and WO 01/58883.

Antagonists of the P2X₇ receptor are being identified for the treatment of
25 human disease (see e.g., Alcaraz et al. (2003) *Bioorg Med Chem Lett.*
13(22):4043-4046; Baxter et al. (2003) *Bioorg Med Chem Lett.* 13(22):4047-
4050). There is a need for additional compounds, compositions, and methods of

preparing compounds that can inhibit the P2X₇ receptor for use as pharmaceutical agents.

SUMMARY OF THE INVENTION

In one aspect, the present invention provides for compounds of formula X:



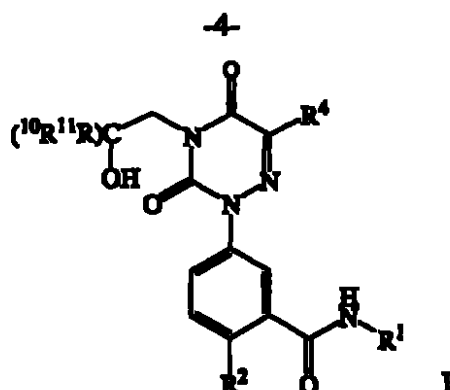
and pharmaceutically acceptable salts thereof, wherein R^1 is (C_1-C_6) alkyl, optionally substituted by (C_3-C_6) cycloalkyl, phenyl, naphthyl, a 5 or 6-membered heterocycloalkyl, or a 5- or 6-membered heteroaryl, wherein each of said (C_1-C_6) alkyl, (C_3-C_6) cycloalkyl, phenyl, naphthyl, a 5 or 6-membered heterocycloalkyl, or 5- or 6-membered heteroaryl are optionally substituted by one to three moieties independently selected from the group consisting of hydroxy, halo, -CN, (C_1-C_6) alkyl, $-(C_1-C_6)alkyl-OH$, $(C_1-C_6)alkyl-NH(C=O)-$, $NH_2(C=O)-$, $(C_1-C_6)alkoxy$, and $(C_3-C_6)cycloalkyl$; R^2 is hydrogen, halo, -CN, or (C_1-C_6) alkyl, wherein said (C_1-C_6) alkyl is optionally substituted by one to three moieties, independently selected from the group consisting of halo, hydroxy, amino, -CN, (C_1-C_6) alkyl, $(C_1-C_6)alkoxy$, $-CF_3$, CF_3O- , $(C_1-C_6)alkyl-NH-$, $[(C_1-C_6)alkyl]_2N-$, $(C_1-C_6)alkyl-S-$, $(C_1-C_6)alkyl-(S=O)-$, $(C_1-C_6)alkyl-(SO_2)-$, $(C_1-C_6)alkyl-O-(C=O)-$, formyl, $(C_1-C_6)alkyl-(C=O)-$, and $(C_3-C_6)cycloalkyl$; wherein R^4 is independently selected from the group consisting of hydrogen, halo, hydroxy, -CN, $HO-(C_1-C_6)alkyl$, $(C_1-C_6)alkyl$ optionally substituted with one to three fluoro, $(C_1-C_6)alkoxy$ optionally substituted with one to three fluoro, $-CO_2H$, $(C_1-C_6)alkyl-O-(C=O)-$, $R^5R^6N(O_2S)-$, $(C_1-C_6)alkyl-(O_2S)-NH-$, $(C_1-C_6)alkyl-O_2S-[(C_1-C_6)alkyl-N]-$, $R^5R^6N(C=O)-$, $R^5R^6N(CH_2)_m-$, phenyl, naphthyl, $(C_3-C_6)cycloalkyl$, a 5- or 6-membered heteroaryl, a 5 or 6-membered heterocycloalkyl, phenyl-O-, naphthyl-O-, $(C_3-C_6)cycloalkyl-O-$, a 5- or 6-

-3-

membered-heteroaryloxy and 5 or 6-membered heterocycloalkyl-O-; PG² is a hydroxyl protecting group; R⁵ and R⁶ are each independently selected from the group consisting of hydrogen, (C₁-C₆)alkyl, -(C₂-C₆)alkyl-OH, and (C₃-C₆)cycloalkyl, or R⁵ and R⁶ may optionally be taken together with the nitrogen atom to which they are attached to form a 5 or 6-membered heterocycloalkyl; R¹⁰ and R¹¹ are independently selected from the group consisting of: (C₁-C₆)alkyl optionally substituted with one to three halos, hydroxy, -CN, (C₁-C₆)alkoxy-, ((C₁-C₆)alkyl)₂-N-, (C₁-C₆)alkyl-(C=O)-, (C₃-C₆)cycloalkyl-(C=O)-, a 5 or 6-membered heterocycloalkyl-(C=O)-, phenyl-(C=O)-, naphthyl-(C=O)-, a 5- or 6-membered heteroaryl-(C=O)-, (C₁-C₆)alkyl-(C=O)O-, (C₁-C₆)alkyl-O(C=O)-, (C₃-C₆)cycloalkyl, phenyl, naphthyl, a 5 or 6-membered heterocycloalkyl, and 5- or 6-membered heteroaryl; and m is one or two. In one embodiment, the compound of formula X is 5-{4-[2-(tert-Butyl-dimethyl-silanyloxy)-3-methoxypropyl]-3,5-dioxo-4,5-dihydro-3H-[1,2,4]triazin-2-yl}-2-chloro-N-(1-hydroxycycloheptylmethyl)-benzamide. In certain embodiments, PG² is selected from the group consisting of: -SiR¹⁴R¹⁵R¹⁶, C₁-C₆alkyl, tetrahydropyranyl, and benzyl, where R¹⁴, R¹⁵, and R¹⁶ are each independently selected from the group consisting of: a (C₁-C₆)alkyl, and a phenyl. In certain embodiments, PG² is selected from the group consisting of: trimethylsilyl, triethylsilyl, tri-isopropylsilyl, dimethylisopropylsilyl, diethylisopropylsilyl, diethylisopropylsilyl, dimethylthexylsilyl, tert-butyl dimethylsilyl, di-tert-butylmethylsilyl, tert-butyl diphenylsilyl, tribenzylsilyl, tri-p-xylylsilyl, triphenylsilyl, diphenylmethylsilyl, and tert-butyl(methoxy)diphenylsilyl. In certain embodiments, R¹ is a (C₁-C₆)alkyl, optionally substituted by (C₃-C₆)cycloalkyl; wherein said (C₁-C₆)alkyl or (C₃-C₆)cycloalkyl are optionally substituted by one to three moieties independently selected from the group consisting of hydroxy, halo, -CN, (C₁-C₆)alkyl, -(C₁-C₆)alkyl-OH, (C₁-C₆)alkyl-NH(C=O)-, NH₂(C=O)-, (C₁-C₆)alkoxy, and (C₃-C₆)cycloalkyl. In other embodiments, R² is chloro, methyl or ethyl. In certain embodiments, R⁴ is hydrogen and R¹⁰ and R¹¹ are independently selected from the group consisting of: hydrogen and (C₁-C₆)alkyl optionally substituted with (C₁-C₆)alkoxy- or -OH.

In another aspect, the present invention provides for methods of preparing compounds of the formula I:

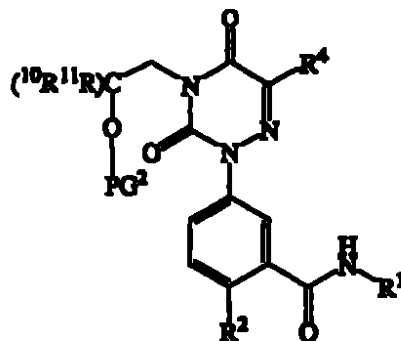
21



or a pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein R^1 is (C₁-C₆)alkyl, optionally substituted by (C₃-C₆)cycloalkyl, phenyl, naphthyl, a 5 or 6-membered heterocycloalkyl, or a 5- or 6-membered heteroaryl, wherein each of said (C₁-C₆)alkyl, (C₃-C₆)cycloalkyl, phenyl, naphthyl, a 5 or 6-membered heterocycloalkyl, or 5- or 6-membered heteroaryl are optionally substituted by one to three moieties independently selected from the group consisting of hydroxy, halo, -CN, (C₁-C₆)alkyl, -(C₁-C₆)alkyl-OH, (C₁-C₆)alkyl-NH(C=O)-, NH₂(C=O)-, (C₁-C₆)alkoxy, and (C₃-C₆)cycloalkyl; R^2 is hydrogen, halo, -CN, or (C₁-C₆)alkyl, wherein said (C₁-C₆)alkyl is optionally substituted by one to three moieties, independently selected from the group consisting of halo, hydroxy, amino, -CN, (C₁-C₆)alkyl, (C₁-C₆)alkoxy, -CF₃, CF₃O-, (C₁-C₆)alkyl-NH-, [(C₁-C₆)alkyl]₂N-, (C₁-C₆)alkyl-S-, (C₁-C₆)alkyl-(S=O)-, (C₁-C₆)alkyl-(SO₂)-, (C₁-C₆)alkyl-O-(C=O)-, formyl, (C₁-C₆)alkyl-(C=O)-, and (C₃-C₆)cycloalkyl; wherein R^4 is independently selected from the group consisting of hydrogen, halo, hydroxy, -CN, HO-(C₁-C₆)alkyl, (C₁-C₆)alkyl optionally substituted with one to three fluoro, (C₁-C₆)alkoxy optionally substituted with one to three fluoro, -CO₂H, (C₁-C₆)alkyl-O-(C=O)-, $R^5R^6N(O_2S)-$, (C₁-C₆)alkyl-(O₂S)-NH-, (C₁-C₆)alkyl-O₂S-[(C₁-C₆)alkyl-N]-, $R^5R^6N(C=O)-$, $R^5R^6N(CH_2)_m-$, phenyl, naphthyl, (C₃-C₆)cycloalkyl, a 5- or 6-membered heteroaryl, a 5 or 6-membered heterocycloalkyl, phenyl-O-, naphthyl-O-, (C₃-C₆)cycloalkyl-O-, a 5- or 6-membered heteroaryloxy and 5 or 6-membered heterocycloalkyl-O-; R^{10} and R^{11} are independently selected from the group consisting of: (C₁-C₆)alkyl optionally substituted with one to three halos, hydroxy, -CN, (C₁-C₆)alkoxy, ((C₁-C₆)alkyl)₂N-, (C₁-C₆)alkyl-(C=O)-, (C₃-C₆)cycloalkyl-(C=O)-, a 5 or 6-membered heterocycloalkyl-(C=O)-, phenyl-(C=O)-, naphthyl-(C=O)-, a 5- or 6-membered heteroaryl-(C=O)-, (C₁-C₆)alkyl-(C=O)O-, (C₁-C₆)alkyl-O(C=O)-,

-5-

(C₃-C₈)cycloalkyl, phenyl, naphthyl, a 5 or 6-membered heterocycloalkyl, and 5- or 6-membered heteroaryl; R⁵ and R⁶ are each independently selected from the group consisting of hydrogen, (C₁-C₆)alkyl, -(C₂-C₆)alkyl-OH, and (C₃-C₈)cycloalkyl, or R⁵ and R⁶ may optionally be taken together with the nitrogen atom to which they are attached to form a 5 or 6-membered heterocycloalkyl; and m is one or two; wherein said method comprises removing PG² from a compound of formula X



X

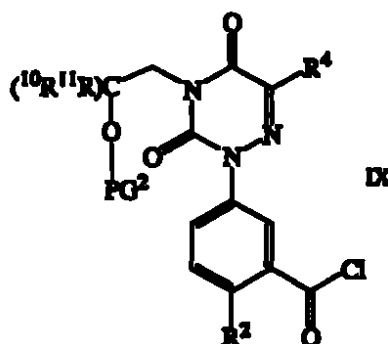
and pharmaceutically acceptable salts thereof, wherein PG² is a hydroxyl protecting group; to form a compound of formula I. In one embodiment, the compound of formula X is 5-[4-[2-(tert-Butyl-dimethyl-silyloxy)-3-methoxypropyl]-3,5-dioxo-4,5-dihydro-3H-[1,2,4]triazin-2-yl]-2-chloro-N-(1-hydroxy-cycloheptylmethyl)-benzamida. In one embodiment, the compound of formula I is 2-Chloro-N-(1-hydroxy-cycloheptylmethyl)-5-[4-(2R-hydroxy-3-methoxypropyl)-3,5-dioxo-4,5-dihydro-3H-[1,2,4]triazin-2-yl]-benzamide. In certain embodiments, R¹ is a (C₁-C₄)alkyl, optionally substituted by (C₃-C₈)cycloalkyl; wherein said (C₁-C₄)alkyl or (C₃-C₈)cycloalkyl are optionally substituted by one to three moieties independently selected from the group consisting of hydroxy, halo, -CN, (C₁-C₆)alkyl, -(C₁-C₆)alkyl-OH, (C₁-C₆)alkyl-NH(C=O)-, NH₂(C=O)-, (C₁-C₆)alkoxy, and (C₃-C₈)cycloalkyl. In other embodiments, R² is chloro, methyl or ethyl. In certain embodiments, R⁴ is hydrogen and R¹⁰ and R¹¹ are independently selected from the group consisting of: hydrogen and (C₁-C₆)alkyl optionally substituted with (C₁-C₆)alkoxy- or -OH. In certain embodiments, PG² is selected from the group consisting of: -SiR¹⁴R¹⁵R¹⁶, C₁-C₆alkyl, tetrahydropyranyl, and benzyl, where R¹⁴, R¹⁵, and R¹⁶ are each independently

23

-6-

selected from the group consisting of: a (C₁-C₆)alkyl, and a phenyl. In certain
embodiments, PG² is selected from the group consisting of: trimethylsilyl,
triethylsilyl, tri-isopropylsilyl, dimethylisopropylsilyl, diethylisopropylsilyl
diethylisopropylsilyl, dimethylthexylsilyl, tert-butyl dimethylsilyl, di-tert-
butylmethylsilyl, tert-butyl diphenylsilyl, tribenzylsilyl, tri-p-xylylsilyl,
5 triphenylsilyl, diphenylmethylsilyl, and tert-butyl(methoxy)diphenylsilyl. In
certain embodiments, PG² is -SiR¹⁴R¹⁵R¹⁶, and PG² is removed using at least one
reagent selected from the group consisting of: tetrabutylammonium fluoride,
Bu₄N⁺F⁻, KF, HF, BF₃·Et₂O pyridine-HF, triethylamine-HF, PH₃C⁺BF₄⁻,
10 trifluoroacetic acid, p-toluenesulfonic acid and HCl.

In another aspect, the present invention provides for compounds of
formula IX:



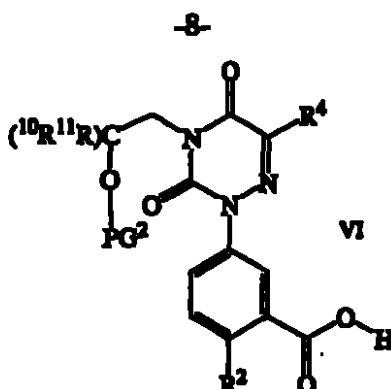
and pharmaceutically acceptable salts thereof, wherein R² is hydrogen, halo, -CN,
15 or (C₁-C₆)alkyl, wherein said (C₁-C₆)alkyl is optionally substituted by one to three
moieties, independently selected from the group consisting of halo, hydroxy,
amino, -CN, (C₁-C₆)alkyl, (C₁-C₆)alkoxy, -CF₃, CF₃O-, (C₁-C₆)alkyl-NH-, [(C₁-
C₆)alkyl]₂N-, (C₁-C₆)alkyl-S-, (C₁-C₆)alkyl-(S=O)-, (C₁-C₆)alkyl-(SO₂)-, (C₁-
C₆)alkyl-O-(C=O)-, formyl, (C₁-C₆)alkyl-(C=O)-, and (C₃-C₆)cycloalkyl; wherein
20 R⁴ is independently selected from the group consisting of hydrogen, halo,
hydroxy, -CN, HO-(C₁-C₆)alkyl, (C₁-C₆)alkyl optionally substituted with one to
three fluoro, (C₁-C₆)alkoxy optionally substituted with one to three fluoro, -CO₂H,
(C₁-C₆)alkyl-O-(C=O)-, R⁵R⁶N(O₂S)-, (C₁-C₆)alkyl-(O₂S)-NH-,
(C₁-C₆)alkyl-O₂S-[(C₁-C₆)alkyl-N]-, R⁵R⁶N(C=O)-, R⁵R⁶N(CH₂)_m-, phenyl,
25 naphthyl, (C₃-C₆)cycloalkyl, a 5- or 6-membered heteroaryl, a 5 or 6-membered
heterocycloalkyl, phenyl-O-, naphthyl-O-, (C₃-C₆)cycloalkyl-O-, a 5- or 6-
membered heteroaryloxy and 5 or 6-membered heterocycloalkyl-O-; PG² is a

-7-

hydroxyl protecting group; R^5 and R^6 are each independently selected from the group consisting of hydrogen, (C_1-C_6) alkyl, $-(C_2-C_6)$ alkyl-OH, and (C_3-C_6) cycloalkyl, or R^5 and R^6 may optionally be taken together with the nitrogen atom to which they are attached to form a 5 or 6-membered heterocycloalkyl; R^{10} and R^{11} are independently selected from the group consisting of: (C_1-C_6) alkyl optionally substituted with one to three halos, hydroxy, -CN, (C_1-C_6) alkoxy-, $((C_1-C_6)alkyl)_2-N-$, $(C_1-C_6)alkyl-(C=O)-$, $(C_3-C_6)cycloalkyl-(C=O)-$, a 5 or 6-membered heterocycloalkyl- $(C=O)-$, phenyl- $(C=O)-$, naphthyl- $(C=O)-$, a 5- or 6-membered heteroaryl- $(C=O)-$, $(C_1-C_6)alkyl-(C=O)O-$, $(C_1-C_6)alkyl-O(C=O)-$, $(C_3-C_6)cycloalkyl$, phenyl, naphthyl, a 5 or 6-membered heterocycloalkyl, and 5- or 6-membered heteroaryl; and m is one or two. In certain embodiments, the compound of formula IX is 2-Chloro-N-(1-hydroxy-cycloheptylmethyl)-5-[4-(2R-hydroxy-3-methoxy-propyl)-3,5-dioxo-4,5-dihydro-3H-[1,2,4]triazin-2-yl]-benzamide. In certain embodiments, PG^2 is selected from the group consisting of: $-SiR^{14}R^{15}R^{16}$, C_1-C_6 alkyl, tetrahydropyranyl, and benzyl, where R^{14} , R^{15} , and R^{16} are each independently selected from the group consisting of: a (C_1-C_6) alkyl, and a phenyl. In certain embodiments, PG^2 is selected from the group consisting of: trimethylsilyl, triethylsilyl, tri-isopropylsilyl, dimethylisopropylsilyl, diethylisopropylsilyl, diethylisopropylsilyl, dimethylhexylsilyl, tert-butyl dimethylsilyl, di-tert-butylmethylsilyl, tert-butyl diphenylsilyl, tribenzylsilyl, tri-p-xylylsilyl, triphenylsilyl, diphenylmethylsilyl, and tert-butyl(methoxy)diphenylsilyl. In other embodiments, R^2 is chloro, methyl or ethyl. In certain embodiments, R^4 is hydrogen and R^{10} and R^{11} are independently selected from the group consisting of: hydrogen and (C_1-C_6) alkyl optionally substituted with (C_1-C_6) alkoxy- or -OH.

In another aspect, the present invention provides for compounds of formula VI:

25



and pharmaceutically acceptable salts thereof, R^2 is hydrogen, halo, -CN, or (C₁-C₆)alkyl, wherein said (C₁-C₆)alkyl is optionally substituted by one to three moieties, independently selected from the group consisting of halo, hydroxy, amino, -CN, (C₁-C₆)alkyl, (C₁-C₆)alkoxy, -CF₃, CF₃O-, (C₁-C₆)alkyl-NH-, [(C₁-C₆)alkyl]₂N-, (C₁-C₆)alkyl-S-, (C₁-C₆)alkyl-(S=O)-, (C₁-C₆)alkyl-(SO₂)-, (C₁-C₆)alkyl-O-(C=O)-, formyl, (C₁-C₆)alkyl-(C=O)-, and (C₃-C₆)cycloalkyl; wherein R^4 is independently selected from the group consisting of hydrogen, halo, hydroxy, -CN, HO-(C₁-C₆)alkyl, (C₁-C₆)alkyl optionally substituted with one to three fluoro, (C₁-C₆)alkoxy optionally substituted with one to three fluoro, -CO₂H, (C₁-C₆)alkyl-O-(C=O)-, $R^5R^6N(O_2S)-$, (C₁-C₆)alkyl-(O₂S)-NH-, (C₁-C₆)alkyl-O₂S-[(C₁-C₆)alkyl-N]-, $R^5R^6N(C=O)-$, $R^5R^6N(CH_2)_m-$, phenyl, naphthyl, (C₃-C₆)cycloalkyl, a 5- or 6-membered heteroaryl, a 5 or 6-membered heterocycloalkyl, phenyl-O-, naphthyl-O-, (C₃-C₆)cycloalkyl-O-, a 5- or 6-membered heteroaryloxy and 5 or 6-membered heterocycloalkyl-O-; PG² is a hydroxyl protecting group; R^5 and R^6 are each independently selected from the group consisting of hydrogen, (C₁-C₆)alkyl, -(C₂-C₆)alkyl-OH, and (C₃-C₆)cycloalkyl, or R^5 and R^6 may optionally be taken together with the nitrogen atom to which they are attached to form a 5 or 6-membered heterocycloalkyl; R^{10} and R^{11} are independently selected from the group consisting of: (C₁-C₆)alkyl optionally substituted with one to three halos, hydroxy, -CN, (C₁-C₆)alkoxy-, [(C₁-C₆)alkyl]₂N-, (C₁-C₆)alkyl-(C=O)-, (C₃-C₆)cycloalkyl-(C=O)-, a 5 or 6-membered heterocycloalkyl-(C=O)-, phenyl-(C=O)-, naphthyl-(C=O)-, a 5- or 6-membered heteroaryl-(C=O)-, (C₁-C₆)alkyl-(C=O)O-, (C₁-C₆)alkyl-O(C=O)-, (C₃-C₆)cycloalkyl, phenyl, naphthyl, a 5 or 6-membered heterocycloalkyl, and 5- or 6-membered heteroaryl; and m is one or two. In certain embodiments, the compound of formula V is 5-[4-[2-(tert-Butyl-dimethyl-silanyloxy)-3-methoxy-

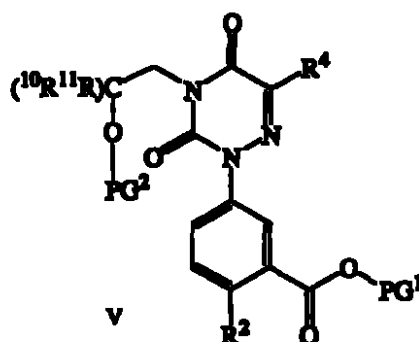
26

-9-

propyl]-3,5-dioxo-4,5-dihydro-3H-[1,2,4]triazin-2-yl}-2-chloro-benzoic acid. In certain embodiments, PG² is selected from the group consisting of: -SiR¹⁴R¹⁵R¹⁶, C₁-C₆alkyl, tetrahydropyranyl, and benzyl, where R¹⁴, R¹⁵, and R¹⁶ are each independently selected from the group consisting of: a (C₁-C₆)alkyl, and a phenyl.

5 In certain embodiments, PG² is selected from the group consisting of: trimethylsilyl, triethylsilyl, tri-isopropylsilyl, dimethylisopropylsilyl, diethylisopropylsilyl, diethylisopropylsilyl, dimethylthexylsilyl, tert-butyl(dimethylsilyl), di-tert-butylmethylsilyl, tert-butyl(diphenylsilyl), tribenzylsilyl, tri-p-xylylsilyl, triphenylsilyl, diphenylmethylsilyl, and tert-
10 butyl(methoxy)diphenylsilyl. In other embodiments, R² is chloro, methyl or ethyl. In certain embodiments, R⁴ is hydrogen and R¹⁰ and R¹¹ are independently selected from the group consisting of: hydrogen and (C₁-C₆)alkyl optionally substituted with (C₁-C₆)alkoxy- or -OH.

15 In another aspect, the present invention provides for compounds of formula V:



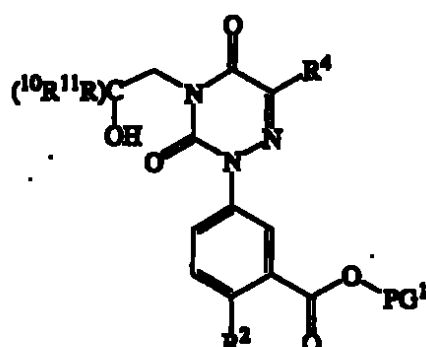
and pharmaceutically acceptable salts thereof, wherein PG¹ is a carboxyl protecting group; R² is hydrogen, halo, -CN, or (C₁-C₆)alkyl, wherein said (C₁-C₆)alkyl is optionally substituted by one to three moieties, independently selected
20 from the group consisting of halo, hydroxy, amino, -CN, (C₁-C₆)alkyl, (C₁-C₆)alkoxy, -CF₃, CF₃O-, (C₁-C₆)alkyl-NH-, [(C₁-C₆)alkyl]₂N-, (C₁-C₆)alkyl-S-, (C₁-C₆)alkyl-(S=O)-, (C₁-C₆)alkyl-(SO₂)-, (C₁-C₆)alkyl-O-(C=O)-, formyl, (C₁-C₆)alkyl-(C=O)-, and (C₃-C₆)cycloalkyl; wherein R⁴ is independently selected from the group consisting of hydrogen, halo, hydroxy, -CN, HO-(C₁-C₆)alkyl,
25 (C₁-C₆)alkyl optionally substituted with one to three fluoro, (C₁-C₆)alkoxy optionally substituted with one to three fluoro, -CO₂H, (C₁-C₆)alkyl-O-(C=O)-, R⁵R⁶N(O₂S)-, (C₁-C₆)alkyl-(O₂S)-NH-, (C₁-C₆)alkyl-O₂S-[(C₁-C₆)alkyl-N]-,

-10-

$R^5R^6N(C=O)-$, $R^5R^6N(CH_2)_m-$, phenyl, naphthyl, (C_3-C_6) cycloalkyl, a 5- or 6-membered heteroaryl, a 5 or 6-membered heterocycloalkyl, phenyl-O-, naphthyl-O-, (C_3-C_6) cycloalkyl-O-, a 5- or 6-membered heteroaryloxy and 5 or 6-membered heterocycloalkyl-O-; PG^2 is a hydroxyl protecting group; R^5 and R^6 are each independently selected from the group consisting of hydrogen, (C_1-C_6) alkyl, $-(C_2-C_6)$ alkyl-OH, and (C_3-C_6) cycloalkyl, or R^5 and R^6 may optionally be taken together with the nitrogen atom to which they are attached to form a 5 or 6-membered heterocycloalkyl; R^{10} and R^{11} are independently selected from the group consisting of: (C_1-C_6) alkyl optionally substituted with one to three halos, hydroxy, -CN, (C_1-C_6) alkoxy-, $((C_1-C_6)alkyl)_2N-$, $(C_1-C_6)alkyl-(C=O)-$, $(C_3-C_6)cycloalkyl-(C=O)-$, a 5 or 6-membered heterocycloalkyl-(C=O)-, phenyl-(C=O)-, naphthyl-(C=O)-, a 5- or 6-membered heteroaryl-(C=O)-, $(C_1-C_6)alkyl-(C=O)O-$, $(C_1-C_6)alkyl-O(C=O)-$, $(C_3-C_6)cycloalkyl$, phenyl, naphthyl, a 5 or 6-membered heterocycloalkyl, and 5- or 6-membered heteroaryl; and m is one or two. In certain embodiments, the compound of formula V is 5-{4-[2-(tert-Butyl-dimethylsilyloxy)-3-methoxy-propyl]-3,5-dioxo-4,5-dihydro-3H-[1,2,4]triazin-2-yl}-2-chloro-benzoic acid methyl ester. In certain embodiments, PG^2 is selected from the group consisting of: $-SiR^{14}R^{15}R^{16}$, C_1-C_6 alkyl, tetrahydropyranyl, and benzyl, where R^{14} , R^{15} , and R^{16} are each independently selected from the group consisting of: a (C_1-C_6) alkyl, and a phenyl. In certain embodiments, PG^2 is selected from the group consisting of: trimethylsilyl, triethylsilyl, triisopropylsilyl, dimethylisopropylsilyl, diethylisopropylsilyl, diethylisopropylsilyl, dimethylthexylsilyl, tert-butyl dimethylsilyl, di-tert-butylmethylsilyl, tert-butyl diphenylsilyl, tribenzylsilyl, tri-p-xylylsilyl, triphenylsilyl, diphenylmethylsilyl, and tert-butyl(methoxy)diphenylsilyl. In certain embodiments, PG^1 is selected from the group consisting of: (C_1-C_6) alkyl, $-SiR^{14}R^{15}R^{16}$, C_1-C_6 alkyl, tetrahydropyranyl, and benzyl, where R^{14} , R^{15} , and R^{16} are each independently selected from the group consisting of: a (C_1-C_6) alkyl, and a phenyl. In other embodiments, R^2 is chloro, methyl or ethyl. In certain embodiments, R^4 is hydrogen and R^{10} and R^{11} are independently selected from the group consisting of: hydrogen and (C_1-C_6) alkyl optionally substituted with (C_1-C_6) alkoxy- or -OH.

-11-

In another aspect, the present invention provides for compounds of formula IV:



IV

and pharmaceutically acceptable salts thereof, wherein PG¹ is a carboxyl protecting group; R² is hydrogen, halo, -CN, or (C₁-C₆)alkyl, wherein said (C₁-C₆)alkyl is optionally substituted by one to three moieties, independently selected from the group consisting of halo, hydroxy, amino, -CN, (C₁-C₆)alkyl, (C₁-C₆)alkoxy, -CF₃, CF₃O-, (C₁-C₆)alkyl-NH-, [(C₁-C₆)alkyl]₂N-, (C₁-C₆)alkyl-S-, (C₁-C₆)alkyl-(S=O)-, (C₁-C₆)alkyl-(SO₂)-, (C₁-C₆)alkyl-O-(C=O)-, formyl, (C₁-C₆)alkyl-(C=O)-, and (C₃-C₈)cycloalkyl; wherein R⁴ is independently selected from the group consisting of hydrogen, halo, hydroxy, -CN, HO-(C₁-C₆)alkyl, (C₁-C₆)alkyl optionally substituted with one to three fluoro, (C₁-C₆)alkoxy optionally substituted with one to three fluoro, -CO₂H, (C₁-C₆)alkyl-O-(C=O)-, R⁵R⁶N(O₂S)-, (C₁-C₆)alkyl-(O₂S)-NH-, (C₁-C₆)alkyl-O₂S-[(C₁-C₆)alkyl-N]-, R⁵R⁶N(C=O)-, R⁵R⁶N(CH₂)_m-, phenyl, naphthyl, (C₃-C₈)cycloalkyl, a 5- or 6-membered heteroaryl, a 5 or 6-membered heterocycloalkyl, phenyl-O-, naphthyl-O-, (C₃-C₈)cycloalkyl-O-, a 5- or 6-membered heteroaryloxy and 5 or 6-membered heterocycloalkyl-O-; R¹⁰ and R¹¹ are independently selected from the group consisting of: (C₁-C₆)alkyl optionally substituted with one to three halos, hydroxy, -CN, (C₁-C₆)alkoxy-, [(C₁-C₆)alkyl]₂N-, (C₁-C₆)alkyl-(C=O)-, (C₃-C₈)cycloalkyl-(C=O)-, a 5 or 6-membered heterocycloalkyl-(C=O)-, phenyl-(C=O)-, naphthyl-(C=O)-, a 5- or 6-membered heteroaryl-(C=O)-, (C₁-C₆)alkyl-(C=O)O-, (C₁-C₆)alkyl-O(C=O)-, (C₃-C₈)cycloalkyl, phenyl, naphthyl, a 5 or 6-membered heterocycloalkyl, and 5- or 6-membered heteroaryl; R⁵ and R⁶ are each independently selected from the group consisting of hydrogen, (C₁-C₆)alkyl, -(C₂-C₆)alkyl-OH, and (C₃-C₈)cycloalkyl, or R⁵ and R⁶ may optionally be taken

29

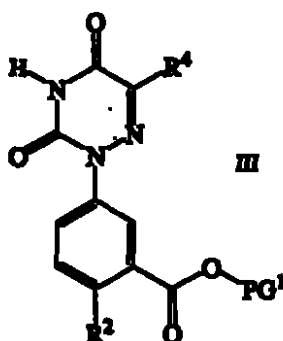
-12-

together with the nitrogen atom to which they are attached to form a 5 or 6-membered heterocycloalkyl; and m is one or two. In certain embodiments, the compound of formula IV is 2-Chloro-5-[4-(2-hydroxy-3-methoxy-propyl)-3,5-dioxo-4,5-dihydro-3H-[1,2,4]triazin-2-yl]-benzoic acid methyl ester. In certain

5 embodiments, PG¹ is selected from the group consisting of: (C₁-C₆)alkyl, -SiR¹⁴R¹⁵R¹⁶, C₁-C₆alkyl, tetrahydropyranyl, and benzyl, where R¹⁴, R¹⁵, and R¹⁶ are each independently selected from the group consisting of: a (C₁-C₆)alkyl, and a phenyl. In other embodiments, R² is chloro, methyl or ethyl. In certain

10 embodiments, R⁴ is hydrogen and R¹⁰ and R¹¹ are independently selected from the group consisting of: hydrogen and (C₁-C₆)alkyl optionally substituted with (C₁-C₆)alkoxy- or -OH.

In another aspect, the present invention provides for compounds of formula III:



15 and pharmaceutically acceptable salts thereof, wherein PG¹ is a carboxyl protecting group; R² is hydrogen, halo, -CN, or (C₁-C₆)alkyl, wherein said (C₁-C₆)alkyl is optionally substituted by one to three moieties, independently selected from the group consisting of halo, hydroxy, amino, -CN, (C₁-C₆)alkyl, (C₁-C₆)alkoxy, -CF₃, CF₃O-, (C₁-C₆)alkyl-NH-, [(C₁-C₆)alkyl]₂-N-, (C₁-C₆)alkyl-S-,

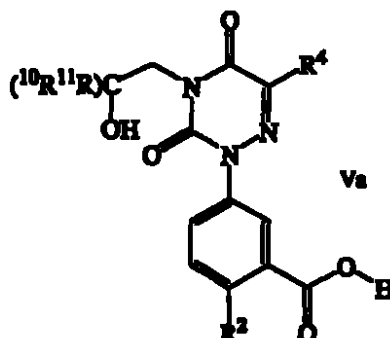
20 (C₁-C₆)alkyl-(S=O)-, (C₁-C₆)alkyl-(SO₂)-, (C₁-C₆)alkyl-O-(C=O)-, formyl, (C₁-C₆)alkyl-(C=O)-, and (C₃-C₆)cycloalkyl; wherein R⁴ is independently selected from the group consisting of hydrogen, halo, hydroxy, -CN, HO-(C₁-C₆)alkyl, (C₁-C₆)alkyl optionally substituted with one to three fluoro, (C₁-C₆)alkoxy optionally substituted with one to three fluoro, -CO₂H, (C₁-C₆)alkyl-O-(C=O)-,

25 R⁵R⁶N(O₂S)-, (C₁-C₆)alkyl-(O₂S)-NH-, (C₁-C₆)alkyl-O₂S-[(C₁-C₆)alkyl-N]-, R⁵R⁶N(C=O)-, R⁵R⁶N(CH₂)_m-, phenyl, naphthyl, (C₃-C₆)cycloalkyl, a 5- or 6-membered heteroaryl, a 5 or 6-membered heterocycloalkyl, phenyl-O-, naphthyl-

-13-

O-, (C₃-C₈)cycloalkyl-O-, a 5- or 6-membered heteroaryloxy and 5 or 6-membered heterocycloalkyl-O-; R⁵ and R⁶ are each independently selected from the group consisting of hydrogen, (C₁-C₆)alkyl, -(C₂-C₆)alkyl-OH, and (C₃-C₈)cycloalkyl, or R⁵ and R⁶ may optionally be taken together with the nitrogen atom to which they are attached to form a 5 or 6-membered heterocycloalkyl; and m is one or two. In certain embodiments, the compound of formula III is 2-Chloro-5-(3,5-dioxo-4,5-dihydro-3H-[1,2,4]triazin-2-yl)-benzoic acid methyl ester. In certain embodiments, PG¹ is selected from the group consisting of: (C₁-C₆)alkyl, -SiR¹⁴R¹⁵R¹⁶, C₁-C₆alkyl, tetrahydropyranyl, and benzyl, where R¹⁴, R¹⁵, and R¹⁶ are each independently selected from the group consisting of: a (C₁-C₆)alkyl, and a phenyl. In other embodiments, R² is chloro, methyl or ethyl. In certain embodiments, R⁴ is hydrogen.

In another aspect, the present invention provides for compounds of formula Va:

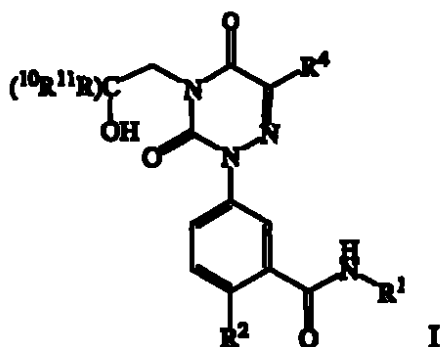


and pharmaceutically acceptable salts thereof, wherein R² is hydrogen, halo, -CN, or (C₁-C₆)alkyl, wherein said (C₁-C₆)alkyl is optionally substituted by one to three moieties, independently selected from the group consisting of halo, hydroxy, amino, -CN, (C₁-C₆)alkyl, (C₁-C₆)alkoxy, -CF₃, CF₃O-, (C₁-C₆)alkyl-NH-, [(C₁-C₆)alkyl]₂-N-, (C₁-C₆)alkyl-S-, (C₁-C₆)alkyl-(S=O)-, (C₁-C₆)alkyl-(SO₂)-, (C₁-C₆)alkyl-O-(C=O)-, formyl, (C₁-C₆)alkyl-(C=O)-, and (C₃-C₈)cycloalkyl; wherein R⁴ is independently selected from the group consisting of hydrogen, halo, hydroxy, -CN, HO-(C₁-C₆)alkyl, (C₁-C₆)alkyl optionally substituted with one to three fluoro, (C₁-C₆)alkoxy optionally substituted with one to three fluoro, -CO₂H, (C₁-C₆)alkyl-O-(C=O)-, R⁵R⁶N(O₂S)-, (C₁-C₆)alkyl-(O₂S)-NH-, (C₁-C₆)alkyl-O₂S-[(C₁-C₆)alkyl-N]-, R⁵R⁶N(C=O)-, R⁵R⁶N(CH₂)_m-, phenyl, naphthyl, (C₃-C₈)cycloalkyl, a 5- or 6-membered heteroaryl, a 5 or 6-membered

-14-

heterocycloalkyl, phenyl-O-, naphthyl-O-, (C₃-C₈)cycloalkyl-O-, a 5- or 6-membered heteroaryloxy and 5 or 6-membered heterocycloalkyl-O-; R⁵ and R⁶ are each independently selected from the group consisting of hydrogen, (C₁-C₆)alkyl, -(C₂-C₆)alkyl-OH, and (C₃-C₈)cycloalkyl, or R⁵ and R⁶ may optionally be taken together with the nitrogen atom to which they are attached to form a 5 or 6-membered heterocycloalkyl; R¹⁰ and R¹¹ are independently selected from the group consisting of: (C₁-C₆)alkyl optionally substituted with one to three halos, hydroxy, -CN, (C₁-C₆)alkoxy-, ((C₁-C₆)alkyl)₂-N-, (C₁-C₆)alkyl-(C=O)-, (C₃-C₈)cycloalkyl-(C=O)-, a 5 or 6-membered heterocycloalkyl-(C=O)-, phenyl-(C=O)-, naphthyl-(C=O)-, a 5- or 6-membered heteroaryl-(C=O)-, (C₁-C₆)alkyl-(C=O)O-, (C₁-C₆)alkyl-O(C=O)-, (C₃-C₈)cycloalkyl, phenyl, naphthyl, a 5 or 6-membered heterocycloalkyl, and 5- or 6-membered heteroaryl; and m is one or two.

In another aspect, the present invention provides for methods of preparing compounds of the formula I:

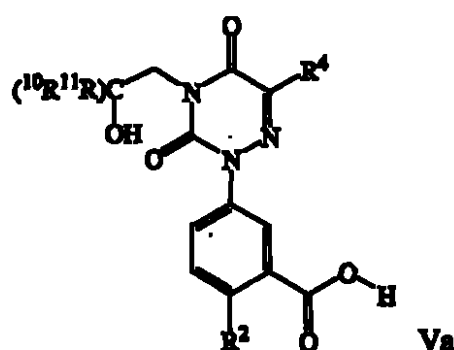


or a pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein R¹ is (C₁-C₆)alkyl, optionally substituted by (C₃-C₈)cycloalkyl, phenyl, naphthyl, a 5 or 6-membered heterocycloalkyl, or a 5- or 6-membered heteroaryl, wherein each of said (C₁-C₆)alkyl, (C₃-C₈)cycloalkyl, phenyl, naphthyl, a 5 or 6-membered heterocycloalkyl, or 5- or 6-membered heteroaryl are optionally substituted by one to three moieties independently selected from the group consisting of hydroxy, halo, -CN, (C₁-C₆)alkyl, -(C₁-C₆)alkyl-OH, (C₁-C₆)alkyl-NH(C=O)-, NH₂(C=O)-, (C₁-C₆)alkoxy, and (C₃-C₈)cycloalkyl; R² is hydrogen, halo, -CN, or (C₁-C₆)alkyl, wherein said (C₁-C₆)alkyl is optionally substituted by one to three moieties, independently selected from the group consisting of halo, hydroxy, amino, -CN, (C₁-C₆)alkyl, (C₁-C₆)alkoxy, -CF₃, CF₃O-, (C₁-C₆)alkyl-NH-, [(C₁-C₆)alkyl]₂-N-,

-15-

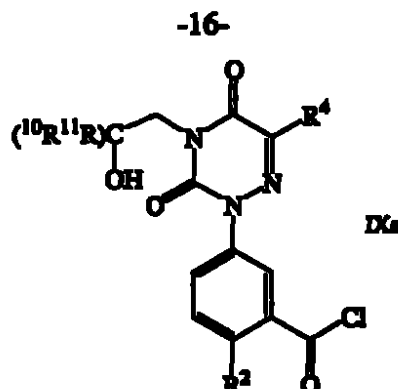
(C₁-C₆)alkyl-S-, (C₁-C₆)alkyl-(S=O)-, (C₁-C₆)alkyl-(SO₂)-, (C₁-C₆)alkyl-O-(C=O)-, formyl, (C₁-C₆)alkyl-(C=O)-, and (C₃-C₆)cycloalkyl; wherein R⁴ is independently selected from the group consisting of hydrogen, halo, hydroxy, -CN, HO-(C₁-C₆)alkyl, (C₁-C₆)alkyl optionally substituted with one to three fluoro, (C₁-C₆)alkoxy optionally substituted with one to three fluoro, -CO₂H, (C₁-C₆)alkyl-O-(C=O)-, R⁵R⁶N(O₂S)-, (C₁-C₆)alkyl-(O₂S)-NH-, (C₁-C₆)alkyl-O₂S-[(C₁-C₆)alkyl-N]-, R⁵R⁶N(C=O)-, R⁵R⁶N(CH₂)_m-, phenyl, naphthyl, (C₃-C₆)cycloalkyl, a 5- or 6-membered heteroaryl, a 5 or 6-membered heterocycloalkyl, phenyl-O-, naphthyl-O-, (C₃-C₆)cycloalkyl-O-, a 5- or 6-membered heteroaryloxy and 5 or 6-membered heterocycloalkyl-O-; R¹⁰ and R¹¹ are independently selected from the group consisting of: (C₁-C₆)alkyl optionally substituted with one to three halos, hydroxy, -CN, (C₁-C₆)alkoxy-, ((C₁-C₆)alkyl)₂N-, (C₁-C₆)alkyl-(C=O)-, (C₃-C₆)cycloalkyl-(C=O)-, a 5 or 6-membered heterocycloalkyl-(C=O)-, phenyl-(C=O)-, naphthyl-(C=O)-, a 5- or 6-membered heteroaryl-(C=O)-, (C₁-C₆)alkyl-(C=O)O-, (C₁-C₆)alkyl-O(C=O)-, (C₃-C₆)cycloalkyl, phenyl, naphthyl, a 5 or 6-membered heterocycloalkyl, and 5- or 6-membered heteroaryl; R⁵ and R⁶ are each independently selected from the group consisting of hydrogen, (C₁-C₆)alkyl, -(C₂-C₆)alkyl-OH, and (C₃-C₆)cycloalkyl, or R⁵ and R⁶ may optionally be taken together with the nitrogen atom to which they are attached to form a 5 or 6-membered heterocycloalkyl; and m is one or two; wherein said method comprises reacting

(a) a compound of formula Va:



with a compound of formula NH₂R¹; or

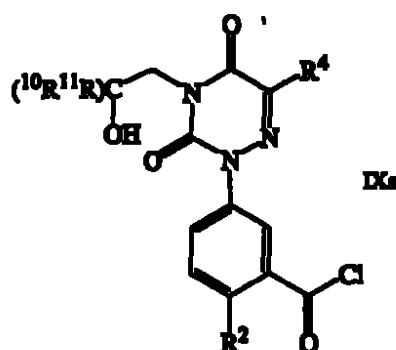
(b) a compound of formula IXa:



with a compound of formula NH_2R^1 . In certain embodiments, Va is 2-Chloro-5-[4-(2R-hydroxy-3-methoxy-propyl)-3,5-dioxo-4,5-dihydro-3H-[1,2,4]triazin-2-yl]-benzoic acid). In certain embodiments, the compound of formula I is 2-Chloro-N-(1-hydroxy-cycloheptylmethyl)-5-[4-(2R-hydroxy-3-methoxy-propyl)-3,5-dioxo-4,5-dihydro-3H-[1,2,4]triazin-2-yl]-benzamide. In certain embodiments, $\text{H}_2\text{N-R}^1$ is 1-aminomethyl-cycloheptanol. In certain embodiments, the compound of formula IXa is 2-Chloro-5-[4-(2R-hydroxy-3-methoxy-propyl)-3,5-dioxo-4,5-dihydro-3H-[1,2,4]triazin-2-yl]-benzoyl chloride.

In certain embodiments, R^1 is a $(\text{C}_1\text{-C}_4)$ alkyl, optionally substituted by $(\text{C}_3\text{-C}_8)$ cycloalkyl; wherein said $(\text{C}_1\text{-C}_4)$ alkyl or $(\text{C}_3\text{-C}_8)$ cycloalkyl are optionally substituted by one to three moieties independently selected from the group consisting of hydroxy, halo, $-\text{CN}$, $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ alkyl, $-(\text{C}_1\text{-C}_6)$ alkyl-OH, $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ alkyl-NH(C=O)-, $\text{NH}_2(\text{C=O})-$, $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ alkoxy, and $(\text{C}_3\text{-C}_8)$ cycloalkyl. In other embodiments, R^2 is chloro, methyl or ethyl. In certain embodiments, R^4 is hydrogen and R^{10} and R^{11} are independently selected from the group consisting of hydrogen and $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ alkyl optionally substituted with $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ alkoxy- or -OH.

In another aspect, the present invention provides for compounds of formula IXa:



-17-

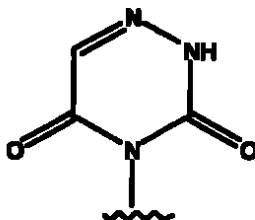
and pharmaceutically acceptable salts thereof, wherein R^2 is hydrogen, halo, -CN, or (C₁-C₆)alkyl, wherein said (C₁-C₆)alkyl is optionally substituted by one to three moieties, independently selected from the group consisting of halo, hydroxy, amino, -CN, (C₁-C₆)alkyl, (C₁-C₆)alkoxy, -CF₃, CF₃O-, (C₁-C₆)alkyl-NH-, [(C₁-C₆)alkyl]₂N-, (C₁-C₆)alkyl-S-, (C₁-C₆)alkyl-(S=O)-, (C₁-C₆)alkyl-(SO₂)-, (C₁-C₆)alkyl-O-(C=O)-, formyl, (C₁-C₆)alkyl-(C=O)-, and (C₃-C₆)cycloalkyl; wherein R^4 is independently selected from the group consisting of hydrogen, halo, hydroxy, -CN, HO-(C₁-C₆)alkyl, (C₁-C₆)alkyl optionally substituted with one to three fluoro, (C₁-C₆)alkoxy optionally substituted with one to three fluoro, -CO₂H, (C₁-C₆)alkyl-O-(C=O)-, $R^5R^6N(O_2S)-$, (C₁-C₆)alkyl-(O₂S)-NH-, (C₁-C₆)alkyl-O₂S-[(C₁-C₆)alkyl-N]-, $R^5R^6N(C=O)-$, $R^5R^6N(CH_2)_m-$, phenyl, naphthyl, (C₃-C₆)cycloalkyl, a 5- or 6-membered heteroaryl, a 5 or 6-membered heterocycloalkyl, phenyl-O-, naphthyl-O-, (C₃-C₆)cycloalkyl-O-, a 5- or 6-membered heteroaryloxy and 5 or 6-membered heterocycloalkyl-O-; R^5 and R^6 are each independently selected from the group consisting of hydrogen, (C₁-C₆)alkyl, -(C₂-C₆)alkyl-OH, and (C₃-C₆)cycloalkyl, or R^5 and R^6 may optionally be taken together with the nitrogen atom to which they are attached to form a 5 or 6-membered heterocycloalkyl; R^{10} and R^{11} are independently selected from the group consisting of: (C₁-C₆)alkyl optionally substituted with one to three halos, hydroxy, -CN, (C₁-C₆)alkoxy, ((C₁-C₆)alkyl)₂N-, (C₁-C₆)alkyl-(C=O)-, (C₃-C₆)cycloalkyl-(C=O)-, a 5 or 6-membered heterocycloalkyl-(C=O)-, phenyl-(C=O)-, naphthyl-(C=O)-, a 5- or 6-membered heteroaryl-(C=O)-, (C₁-C₆)alkyl-(C=O)O-, (C₁-C₆)alkyl-O(C=O)-, (C₃-C₆)cycloalkyl, phenyl, naphthyl, a 5 or 6-membered heterocycloalkyl, and 5- or 6-membered heteroaryl; and m is one or two.

The compounds of this invention include all stereoisomers (e.g., cis and trans isomers) and all optical isomers (e.g., R and S enantiomers), as well as racemic, diastereomeric and other mixtures of such isomers.

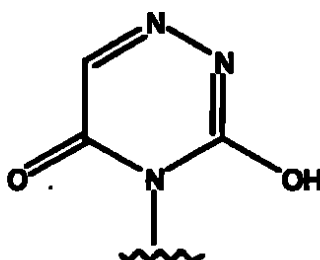
The compounds, and salts of the present invention can exist in several tautomeric forms, including the enol and imine form, and the keto and enamine form and geometric isomers and mixtures thereof. All such tautomeric forms are included within the scope of the present invention. Tautomers exist as mixtures of a tautomeric set in solution. In solid form, usually one tautomer predominates.

-18-

Even though one tautomer may be described, the present invention includes all tautomers of the present compounds. One example of a tautomeric structure is when R^3 is a group of the formula



5 One skilled in the art will appreciate that this group can also be drawn as its tautomer



The present invention also includes atropisomers. Atropisomers refer to compounds that can be separated into rotationally restricted isomers.

10 The compounds of this invention may contain olefin-like double bonds. When such bonds are present, the compounds of the invention exist as cis and trans configurations and as mixtures thereof.

In another aspect, the present invention provides for methods of treating a subject suffering from a disease selected from the group consisting of rheumatoid arthritis, ankylosing spondylitis, osteoarthritis, psoriatic arthritis, psoriasis, inflammatory diseases, and autoimmune diseases, comprising: administering to a pharmaceutical composition comprising a therapeutically effective amount of a compound of formula I. In certain embodiments, the disease is rheumatoid arthritis. In certain embodiments, the disease is an "IL-1 mediated disease." As defined herein, a "IL-1 mediated disease" includes but is not limited to a disease or disorder selected from the group consisting of arthritis (including psoriatic arthritis, Reiter's syndrome, rheumatoid arthritis, gout, traumatic arthritis, rubella arthritis, rheumatoid spondylitis, osteoarthritis, gouty arthritis and acute synovitis), inflammatory bowel disease, Crohn's disease, emphysema, acute respiratory distress syndrome, adult respiratory distress syndrome, asthma, bronchitis chronic

15
20
25

-19-

obstructive pulmonary disease, chronic pulmonary inflammatory disease, silicosis, pulmonary sarcoidosis, allergic reactions, allergic contact hypersensitivity, eczema, contact dermatitis, psoriasis, sunburn, cancer, tissue ulceration, restenosis, periodontal disease, epidermolysis bullosa, osteoporosis, bone resorption disease, loosening of artificial joint implants, atherosclerosis, aortic aneurysm, congestive heart failure, myocardial infarction, strokes, cerebral ischemia, head trauma, neurotrauma, spinal cord injury, neuro-degenerative disorders, Alzheimer's disease, Parkinson's disease, migraine, depression, peripheral neuropathy, pain, cerebral amyloid angiopathy, nootropic or cognition enhancement, amyotrophic lateral sclerosis, multiple sclerosis, ocular angiogenesis, corneal injury, macular degeneration, corneal scarring, scleritis, abnormal wound healing, burns, autoimmune disorders, Huntington's disease, diabetes, AIDS, cachexia, sepsis, septic shock, endotoxic shock, conjunctivitis shock, gram negative sepsis, toxic shock syndrome, cerebral malaria, cardiac and renal reperfusion injury, thrombosis, glomerulonephritis, graft vs. host reaction, allograft rejection, organ transplant toxicity, ulcerative colitis, and muscle degeneration.

DEFINITIONS

The term "alkyl group" or "alkyl" includes straight and branched carbon chain radicals. The term "alkylene" refers to a diradical of an unsubstituted or substituted alkane. For example, a "C₂₋₆ alkyl" is an alkyl group having from 2 to 6 carbon atoms. Examples of C₂-C₆ straight-chain alkyl groups include, but are not limited to, ethyl, n-propyl, n-butyl, n-pentyl, and n-hexyl. Examples of branched-chain alkyl groups include, but are not limited to, isopropyl, *tert*-butyl, isobutyl, etc. Examples of alkylene groups include, but are not limited to, -CH₂-, -CH₂-CH₂-, -CH₂-CH(CH₃)-CH₂-, and -(CH₂)₁₋₃. Alkylene groups can be substituted with groups as set forth below for alkyl.

The term alkyl includes both "unsubstituted alkyls" and "substituted alkyls," the latter of which refers to alkyl moieties having substituents replacing a hydrogen on one or more carbons of the hydrocarbon backbone. Such substituents are independently selected from the group consisting of: halo, I, Br, Cl, F, -OH, -COOH, trifluoromethyl, -NH₂, -OCF₃, and O-C₁-C₃.

-20-

Typical substituted alkyl groups thus are 2,3-dichloropentyl, 3-hydroxy-5-carboxyhexyl, 2-aminopropyl, pentachlorobutyl, trifluoromethyl, methoxyethyl, 3-hydroxypentyl, 4-chlorobutyl, 1,2-dimethyl-propyl, and pentafluoroethyl.

"Halo" includes fluoro, chloro, bromo, and iodo.

5 The term "C₃-C₈cycloalkyl" refers to a cycloalkyl group containing from 3 to 8 carbons. Thus, the term "C₃-C₈cycloalkyl" encompasses monocyclic cycloalkyl groups containing from 3 to 8 carbons and bicyclic cycloalkyl groups containing 7 or 8 carbons. Examples of "C₃-C₈cycloalkyls" include, but are not limited to, cyclopropyl, cyclobutyl, cyclopentyl, cyclohexyl, cycloheptyl, and
10 bicyclo[2.2.1]heptyl; the cycloalkyl group may optionally contain 1 or 2 double bonds (i.e., a cycloalkylenyl) including, but not limited to, cyclopentenyl, cyclohexenyl, and cycloheptenyl. A "C₃-C₈cycloalkyl" may be substituted with 1 or 2 groups independently selected from C₁-C₃alkyl (e.g., methyl) and -O-C₁-C₃alkyl (e.g., methoxy). Examples of substituted cycloalkyl groups include, but
15 are not limited to, methyl-cyclopropyl, dimethyl-cyclohexyl, 2-methyl-cyclohexyl, 3-methyl-cyclohexyl, 3,5-dimethyl-cyclohexyl, and 4-methyl-cyclohexyl.

A "5-membered heterocycloalkyl" is a stable 5-membered, monocyclic cycloalkyl ring having from 2 to 4 carbon atoms and from 1 to 3 heteroatoms selected from the group consisting of: 1 O; 1 S; 1 N; 2 N; 3 N; 1 S and 1 N; 1 S,
20 and 2 N; 1 O and 1 N; and 1 O and 2 N. Illustrative examples of stable 5-membered heterocycloalkyls include tetrahydrofuranyl, dihydrofuranyl, tetrahydrothienyl, dihydrothienyl, imidazolidinyl, oxazolidinyl, imidazoliny, isoxazolidinyl, pyrrolidinyl, 2-pyrrolinyl, and 3-pyrrolinyl.

A "6-membered heterocycloalkyl" is a stable 6-membered, monocyclic cycloalkyl ring having from 3 to 5 carbon atoms and from 1 to 3 heteroatoms selected from the group consisting of: 1 O; 2 O; 1 S; 2 S; 1 N; 2 N; 3 N; 1 S, 1 O,
25 and 1 N; 1 S and 1 N; 1 S and 2 N; 1 S and 1 O; 1 S and 2 O; 1 O and 1 N; and 1 O and 2 N. Illustrative examples of stable 6-membered heterocycloalkyls include tetrahydropyranyl, dihydropyranyl, dioxanyl, 1,3-dioxolanyl, 1,4-dithianyl, hexahydropyrimidine, morpholinyl, piperazinyl, piperidinyl, 2H-pyranyl, 4H-pyranyl, pyrazolidinyl, pyrazolinyl, 1,2,3,6-tetrahydropyridinyl,
30

-21-

tetrahydrothiopyranyl, 1,1-dioxo-hexahydro-1 λ^6 -thiopyranyl, 1,1-dioxo-1 λ^6 -thiomorpholinyl, thiomorpholinyl, thioxanyl, and trithianyl.

The foregoing heterocycloalkyls can be C-attached or N-attached. For example, piperidiny1 can be piperidin-1-yl (N-attached) or piperidin-4-yl (C-attached).

Embraced within the term "5 or 6 membered heterocycloalkyl" are 5 membered rings having one carbon-carbon or one carbon-nitrogen double bond in the ring (e.g., 2-pyrrolinyl, 3-pyrrolinyl, etc.) and 6 membered rings having one carbon-carbon or one carbon-nitrogen double bond in the ring (e.g., dihydro-2H-pyranyl, 1,2,3,4-tetrahydropyridine, 3,4-dihydro-2H-[1,4]oxazine, etc.). "5 or 6-membered heterocycloalkyls" may be substituted such as those set out above for C₃-C₆cycloalkyls, where possible.

The term "phenyl" refers to unsubstituted and substituted phenyl groups. A phenyl group may be substituted with 1 to 3 substituents independently selected from the group consisting of: C₁-C₃alkyl, -O-C₁-C₃alkyl, -OCF₃, halo, and a C₃-C₆cycloalkyl.

Typical substituted phenyl groups include, but are not limited to, 3-chlorophenyl, 2,6-dibromophenyl, 2,4,6-tribromophenyl, 2,6-dichlorophenyl, 4-trifluoromethylphenyl, 3-methyl-phenyl, 4-methyl-phenyl, 3,5-dimethyl-phenyl, 3,4,5-trimethoxy-phenyl, 3,5-dimethoxy-phenyl, 3,4-dimethoxy-phenyl, 3-methoxy-phenyl, 4-methoxy-phenyl, 3,5-difluoro-phenyl, 4-chloro-phenyl, 3-trifluoromethyl-phenyl, 3,5-dichloro-phenyl, 2-methoxy-5-methyl-phenyl, 2-fluoro-5-methyl-phenyl, 4-chloro-2-trifluoromethyl-phenyl, and the like.

A "5-membered heteroaryl" is a stable 5-membered, monocyclic, aromatic ring radical having from 1 to 4 carbon atoms and from 1 to 4 heteroatoms selected from the group consisting of: 1 O; 1 S; 1 N; 2 N; 3 N; 4 N; 1 S and 1 N; 1 S and 2 N; 1 O and 1 N; and 1 O and 2 N. Illustrative examples of stable 5-membered heteroaryls include, but are not limited to, furanyl, 2-furanyl, 3-furanyl, imidazolyl, isoxazolyl, isothiazolyl, oxadiazolyl, oxazolyl, pyridinyl, 2-, 3-, or 4-pyridinyl, pyrimidinyl, 2-, 4-, or 5-pyrimidinyl, pyrazolyl, pyrrolyl, 2- or 3-pyrrolyl, pyrazinyl, pyridazinyl, 3- or 4-pyridazinyl, 2-pyrazinyl, thienyl, 2-thienyl, 3-thienyl, tetrazolyl, thiazolyl, thiadiazolyl, triazinyl and triazolyl.

-22-

A "6-membered heteroaryl" is a stable 6-membered, monocyclic, aromatic ring radical having from 3 to 5 carbon atoms and from 1 to 3 heteroatoms selected from the group consisting of: 1 N; 2 N; and 3 N. Illustrative examples of stable 6-membered heteroaryl include pyridin-2-yl, pyridin-4-yl, pyrimidin-2-yl, pyridazin-4-yl, and pyrazin-2-yl.

A 5- or 6- membered heteroaryl group may be optionally substituted with 1 to 3 substituents independently selected from the group consisting of: C₁-C₃alkyl, -O-C₁-C₃alkyl, -OCF₃, and halo.

A "naphthyl group" refers to unsubstituted and substituted naphthyl groups. A naphthyl group may be substituted with 1 to 4 substituents independently selected from the group consisting of: C₁-C₃alkyl, -O-C₁-C₃alkyl, -OCF₃, halo, and a C₃-C₆ cycloalkyl.

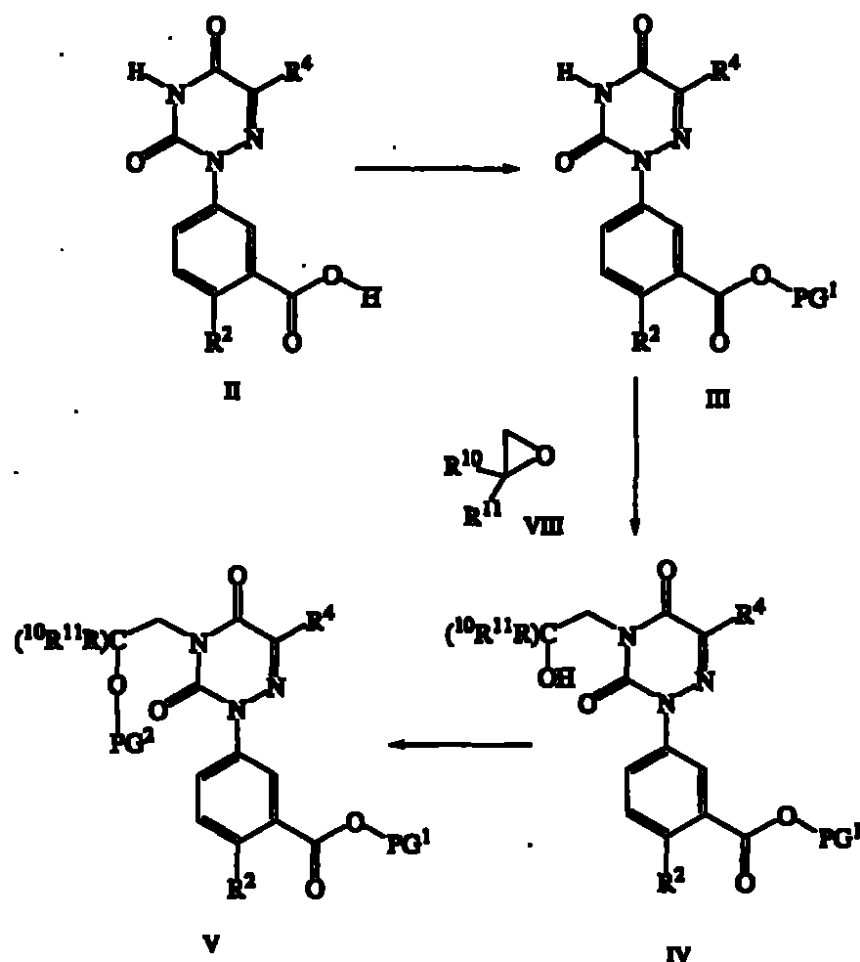
DETAILED DESCRIPTION OF THE INVENTION

L PROCESS OF PREPARING COMPOUNDS

Compounds of formula I may be prepared as follows. R¹ through R¹¹ in the reaction schemes and discussion that follows are as defined above.

-23-

Schema 1



In Scheme 1, a compound of formula II (e.g., 2-Chloro-5-(3,5-dioxo-4,5-dihydro-3H-[1,2,4]triazin-2-yl)-benzoic acid) is reacted with a carboxyl protecting group reagent to form a compound of formula III. Those of skill in the art will recognize that a wide variety of protecting groups can be used as a suitable protecting group for a carboxyl group (see e.g., Greene and Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, Wiley-Interscience; 3rd edition (1999)). Examples of suitable PG^1 carboxyl protecting groups include, but are not limited to, substituted methyl groups, phenyl, tetrahydropyranyl, tetrahydrofuranyl, cyclopentyl, cyclohexyl, 3-buten-1-yl, and $-\text{SiR}^{14}\text{R}^{15}\text{R}^{16}$, where R^{14} , R^{15} , and R^{16} are each independently selected from the group consisting of: a (C_1-C_6) alkyl, and a phenyl.

Examples of substituted methyl groups suitable as PG^1 include 9-fluorenylmethyl, methoxymethyl, methylthiomethyl, methoxyethoxymethyl, 2-

41

-24-

(trimethylsilyl)ethoxy-methyl, benzyloxymethyl, phenacyl, p-bromophenacyl, α -methylphenacyl, p-methoxyphenacyl, carboxamidomethyl, N-phthalimidomethyl, 2,2,2-trichloroethyl, 2-haloethyl, ω -chloroalkyl, 2-(trimethylsilyl)ethyl, 2-methylthioethyl, 1,3-dithianyl-2-methyl, 2(p-nitrophenylsulfenyl)-ethyl, 2-(p-toluenesulfonyl)ethyl, 2-(2'-pyridyl)ethyl, 2-(diphenylphosphino)ethyl, 1-methyl-1-phenylethyl, allyl, 4-(trimethylsilyl)-2-buten-1-yl, cinnamyl, α -methylcinnamyl, p-(methylmercapto)-phenyl, benzyl, triphenylmethyl, diphenylmethyl, bis(o-nitrophenyl)methyl, 9-anthrylmethyl, 2-(9,10-dioxo)anthrylmethyl, 5-dibenzo-suberyl, 1-pyrenylmethyl, 2-(trifluoromethyl)-6-chromylmethyl, 2,4,6-trimethylbenzyl, p-bromobenzyl, o-nitrobenzyl, p-nitrobenzyl, p-methoxybenzyl, 2,6-dimethoxybenzyl, 4-(methylsulfinyl)benzyl, 4-sulfobenzyl, and piperonyl.

Examples of $-\text{SiR}^{14}\text{R}^{15}\text{R}^{16}$ groups suitable as PG^1 include trimethylsilyl, triethylsilyl, tri-isopropylsilyl, dimethylisopropylsilyl, diethylisopropylsilyl, diethylisopropylsilyl, dimethylhexylsilyl, tert-butyl dimethylsilyl, di-tert-butylmethylsilyl, tert-butyl diphenylsilyl, tribenzylsilyl, tri-p-xylylsilyl, triphenylsilyl, phenyl dimethylsilyl, diphenylmethylsilyl, and tert-butyl(methoxy)diphenylsilyl. The silylation step may be effected according to standard methodologies that will be known to one of ordinary skill in the art.

Compounds of formula III may be made by reacting a compound of formula II in a solvent such as dichloromethane with an acid chloride such as thionyl chloride or oxalyl chloride in the presence of a polar aprotic solvent such as ethyl acetate, methylene chloride, or dichloroethane and dimethylformamide to form the corresponding acid chloride IIa (e.g., 2-Chloro-5-(3,5-dioxo-4,5-dihydro-3H-[1,2,4]triazin-2-yl)-benzoyl chloride). The acid chloride is then reacted with a suitable carboxyl protecting group reagent (e.g., sodium methoxide) to form a compound of formula III.

In addition, II can be reacted with a base (e.g. triethylamine, alkyl-lithium, a Grignard reagent, a hydride base (e.g., sodium hydride), sodium hydroxide, NaO-tBu, KO-tBu, lithium dialkylamide, lithium diisopropylamide, lithium diethylamide, lithium bis(trimethylsilyl)amide ($\text{LiN}(\text{TMS})_2$), sodium bis(trimethylsilyl)amide ($\text{NaN}(\text{TMS})_2$), followed by treatment of an $\text{C}_1\text{-C}_6$ alkyl halide to give the corresponding carboxylate ester. Alternatively, addition of an

-25-

appropriate silylating agent gives the corresponding silyl carboxylate ester. The carboxylate esters may also be formed under acidic conditions (eg. Catalytic amount of concentrated H₂SO₄ in methanol, catalytic amount of p-TsOH in methanol, and acidic ion-exchange resin in methanol). Such silylating agents may
5 comprise, for example, those silyl derivatives of the formula X-SiR¹⁴R¹⁵R¹⁶, where R¹⁴, R¹⁵, and R¹⁶ are each independently selected from the group consisting of: a (C₁-C₆)alkyl, and a phenyl, and wherein X comprises an appropriate leaving group such as a halo group (e.g., chloro or bromo), cyano, imidazolyl, triflate (trifluoromethanesulfonate), and the like. Examples of silylating agents of
10 formula X-SiR¹⁴R¹⁵R¹⁶ include tert-butyldimethylsilyl chloride (TBDMSCl), triethylchlorosilane, triisopropylchlorosilane, diphenylmethylchlorosilane and tert-butyl-dimethylsilyl triflate.

Compounds of formula IV (e.g., 2-Chloro-5-[4-(2-hydroxy-3-methoxypropyl)-3,5-dioxo-4,5-dihydro-3H-[1,2,4]triazin-2-yl]-benzoic acid methyl ester)
15 may be prepared from compounds of formula III (e.g., 2-Chloro-5-(3,5-dioxo-4,5-dihydro-3H-[1,2,4]triazin-2-yl)-benzoic acid methyl ester) by reaction of an appropriately substituted epoxide of formula VIII (e.g., (R)-(-)-glycidyl methyl ether) either neat or in the presence of a polar solvent including but not limited to dimethylformamide, dimethylsulfoxide, and tetrahydrofuran (THF). The
20 aforesaid reaction can be performed at temperatures ranging from 0 °C to 100 °C for a period of 2 to 72 hours, where the preferred conditions are dimethylformamide (DMF) at 60 °C for 24 hours.

The reaction of a compound of formula III with a compound of formula VIII to form a compound of formula IV may also be carried out in the presence of
25 a catalytically effective amount of a Lewis acid, and a polar solvent including but not limited to N,N-dimethylformamide, N,N-dimethyl acetamide, or N-methylpyrrolidinone, dimethylsulfoxide, and tetrahydrofuran. The reaction can be performed at temperatures ranging from 0 °C to 100 °C for a period of 2 to 72 hours, where the preferred conditions are dimethylformamide at 60 °C for 24
30 hours. In certain embodiments, the reaction can be carried out under inert reaction conditions using an inert solvent (e.g., an anhydrous solvent) under an inert gas atmosphere (e.g., nitrogen gas). Examples of Lewis acids include compounds having the formula MX₃, where M is selected from the group containing Al, As,

-26-

B, Fe, Ga, Mg, Nb, Sb, Sn, Ti, and Zn. X is a halide selected from the group consisting of Cl, I, F, and Br. Those of skill in the art will recognize that t is an integer from 2 to 5 depending on the valence state of M. Examples of compounds of formula MX_t include, but are not limited to: $AlCl_3$, AlI_3 , AlF_3 , $AlBr_3$, $AsCl_3$, AsI_3 , AsF_3 , $AsBr_3$, BCl_3 , BBr_3 , BI_3 , BF_3 , $FeCl_3$, $FeBr_3$, FeI_3 , FeF_3 , $FeCl_2$, $FeBr_2$, FeI_2 , FeF_2 , $GaCl_3$, GaI_3 , GaF_3 , $GaBr_3$, $MgCl_2$, MgI_2 , MgF_2 , $MgBr_2$, $NbCl_5$, $SbCl_3$, SbI_3 , SbF_3 , $SbBr_3$, $SbCl_5$, SbI_5 , SbF_5 , $SbBr_5$, $SnCl_2$, SnI_2 , SnF_2 , $SnBr_2$, $SnCl_4$, SnI_4 , SnF_4 , $SnBr_4$, $TiBr_4$, $TiCl_2$, $TiCl_3$, $TiCl_4$, TiF_3 , TiF_4 , TiI_4 , $ZnCl_2$, ZnI_2 , ZnF_2 , and $ZnBr_2$. In addition, Lewis acids such as Al_2O_3 , $BF_3 \cdot BCl_3 \cdot SMe_2$, $BI_3 \cdot SMe_2$, $BF_3 \cdot SMe_2$, $BBr_3 \cdot SMe_2$, $BF_3 \cdot OEt_2$, Et_2AlCl , $EtAlCl_2$, $MgCl_2 \cdot OEt_2$, $MgI_2 \cdot OEt_2$, $MgF_2 \cdot OEt_2$, $MgBr_2 \cdot OEt_2$, Et_2AlCl , $EtAlCl_2$, $LiClO_4$ (lithium perchlorate), $Ti(O-Pr^i)_4$ (titanium tetraisopropoxide), and $Zn(OAc)_2$ may be employed. In another embodiment, Cobalt (II), Copper (II), and Nickel (II) salts such as $(CH_3CO_2)_2Co$, $CoBr_2$, $CoCl_2$, CoF_2 , CoI_2 , $Co(NO_3)_2$, cobalt (II) triflate, cobalt (II) tosylate, $(CH_3CO_2)_2Cu$, $CuBr_2$, $CuCl_2$, CuF_2 , CuI_2 , $Cu(NO_3)_2$, copper (II) triflate, copper (II) tosylate, $(CH_3CO_2)_2Ni$, $NiBr_2$, $NiCl_2$, NiF_2 , NiI_2 , $Ni(NO_3)_2$, nickel (II) triflate, and nickel (II) tosylate can be used in the reaction of VIII and II. Monoalkyl boronhalides, dialkyl boronhalides, monoaryl boronhalides, and diaryl boronhalides may be employed as Lewis acids. Rare earth metal trifluoromethanesulfonates such as $Eu(OTf)_3$, $Dy(OTf)_3$, $Ho(OTf)_3$, $Er(OTf)_3$, $Lu(OTf)_3$, $Yb(OTf)_3$, $Nd(OTf)_3$, $Gd(OTf)_3$, $La(OTf)_3$, $Pr(OTf)_3$, $Tm(OTf)_3$, $Sc(OTf)_3$, $Sm(OTf)_3$, $AgOTf$, $Y(OTf)_3$, and polymer resins thereof (e.g., Scandium triflate polystyrene resin; $PS-Sc(OTf)_2$) can be used in a solution such as one part water and four to nine parts tetrahydrofuran. Furthermore, silica gels may be employed in the reaction such as silica gel (CAS 112926-00-8) used for column chromatography, preferably in the range of 80 – 500 mesh particle size. In certain embodiments, the Lewis Acid is a silica gel and the reaction is carried out in a solvent such as N,N-dimethylformamide, N,N-dimethyl acetamide, or N-methylpyrrolidinone, or mixtures thereof. The aforementioned Lewis acids also include heteropoly acids or their salts, zeolite-type molecular sieves, Lewis conjugate acid-type super acids, or Lewis acid (such as $AlCl_3$, BF_3 , or XF_3 ($X = P, As, Sb, \text{ or } Bi$))- treated oxide or molecular sieves, and loaded with

-27-

porous inorganic carrier (such as activated C, SiO₂, Al₂O₃, MgO, TiO₂, natural or synthetic aluminosilicate-type zeolite).

The compounds of formula IV can then be reacted with a hydroxyl protecting group reagent that comprises PG² to provide a compound of formula V.

5 The term "hydroxyl protecting group" means a functional group to protect a hydroxyl group against undesirable reactions during synthetic procedures. Examples of "hydroxyl protecting group" include, but are not limited to silyl ethers, methyl ether, C₁-C₆alkylethers, tetrahydropyranyl and -SiR¹⁴R¹⁵R¹⁶, where R¹⁴, R¹⁵, and R¹⁶ are each independently selected from the group consisting of: a
10 (C₁-C₆)alkyl, and a phenyl (See, for example, T. W. Greene, P. G. M. Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis, New York, Wiley, 1999).

Examples of PG² include ethyl, ethyl, propyl, t-butyl, isopropyl, methoxymethyl (MOM), methylthiomethyl, t-butylthiomethyl, (phenyldimethylsilyl) methoxymethyl, benzyloxymethyl, p-
15 ethoxybenzyloxymethyl, (4-methoxyphenoxy) methyl, guaiacolmethyl, t-butoxymethyl, 4-pentenylloxymethyl, siloxymethyl, 2-methoxyethoxymethyl, 2,2,2-trichloroethoxymethyl, bis(2-chloro-ethoxy)methyl, and 2-(trimethylsilyl)-ethoxymethyl, 1-ethoxyethyl, 1-(2-chloroethoxy)ethyl, 1-methyl-1-methoxyethyl, 1-methyl-1-benzyloxyethyl, 1-methyl-1-benzyloxy-2-fluoroethyl, 2,2,2-
20 trichloroethyl, 2-trimethylsilyl, 2-(phenylselenyl)ethyl, allyl, p-chlorophenyl, p-methoxyphenyl, 2,4-dinitrophenyl, benzyl, p-methoxybenzyl, 3,4-dimethoxybenzyl, o-nitrobenzyl, p-nitrobenzyl, p-halobenzyl, 2,6-dichlorobenzyl, p-cyanobenzyl, p-phenylbenzyl, 2- and 4-picoly, 3-methyl-2-picoly N-oxido, diphenylmethyl, p, p'-dinitrobenzhydryl, 5-dibenzosuberyl, triphenylmethyl, α-naphthyl
25 diphenylmethyl, p-methoxyphenyldiphenylmethyl, di(p-methoxyphenyl)phenylmethyl, tri-(p-methoxyphenyl)methyl, 4-(4'-bromophenacyloxy)phenyldiphenylmethyl, 4,4',4''-tris(4,5-dichlorophthalimidophenyl)methyl, 4,4',4''-tris(levulinoyloxyphenyl) methyl, 4,4',4''-tris(benzoyloxyphenyl)methyl, 3-(imidazol-1-ylmethyl)bis(4',4''-
30 dimethoxyphenyl)-methyl, 1,1-bis(4-methoxyphenyl)-1'-pyrenylmethyl, 9-anthryl, 9-(9-phenyl) xanthenyl, 9-(9-phenyl-10-oxo) anthryl, 1,3-benzodithiolan-2-yl, and benzoisothiazolyl S,S-dioxido) as well as tetrahydropyranyl, 3-bromotetrahydro-

-28-

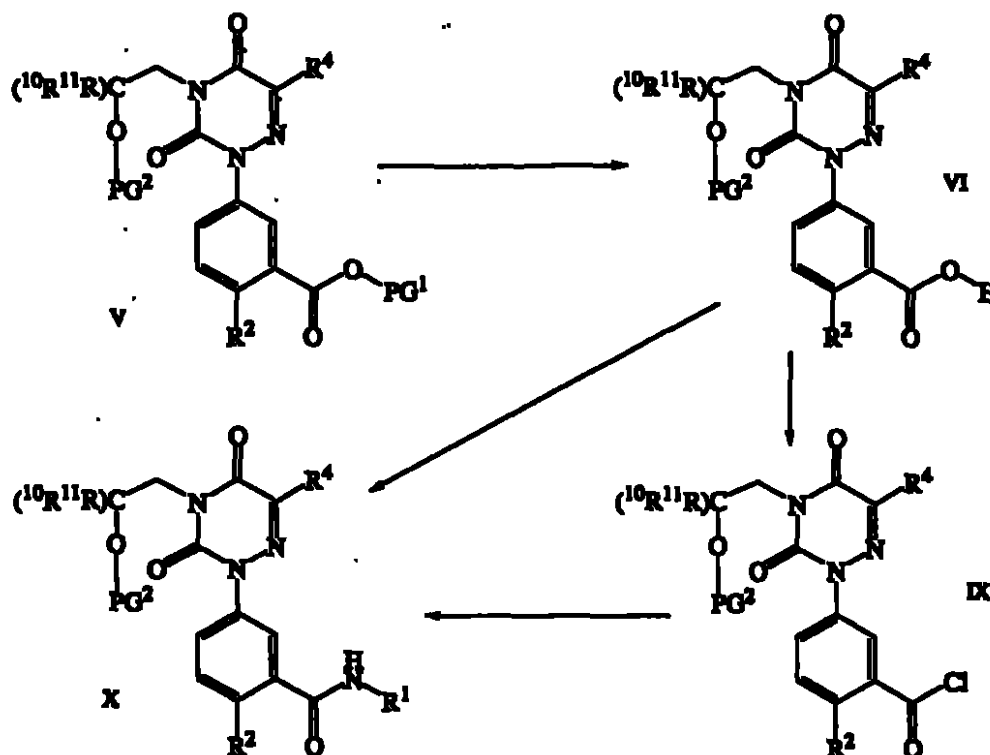
pyranyl, tetrahydrothiopyranyl, 1-methoxycyclohexyl, 4-methoxytetrahydropyranyl, 4-methoxytetrahydro-thiopyranyl, 4-methoxytetrahydrothiopyranyl S,S-dioxido, 1-[(2-chloro-4-methyl)phenyl]-4-methoxypiperidin-4-yl, 1,4-dioxan-2-yl, tetrahydrofuranyl, tetrahydrothiofuranyl, and 2,3,3a,4,5,6,7,7a-octahydro-7,8,8-trimethyl-4,7-ethanobenzofuran-2-yl.

Examples of $-\text{SiR}^{14}\text{R}^{15}\text{R}^{16}$ groups that may be employed as hydroxyl protecting groups include trimethylsilyl, triethylsilyl, tri-isopropylsilyl, dimethylisopropylsilyl, diethylisopropylsilyl, diethylisopropylsilyl, dimethylhexylsilyl, tert-butyl dimethylsilyl, di-tert-butylmethylsilyl, tert-butyl diphenylsilyl, tribenzylsilyl, tri-p-xylylsilyl, triphenylsilyl, diphenylmethylsilyl, and tert-butyl(methoxy)diphenylsilyl. The silylation step may be effected according to standard methodologies that will be known to one of ordinary skill in the art.

Treatment of IV with an appropriately substituted silylating agent to form V. Such silylating agents may comprise, for example, those silyl derivatives of the formula $\text{X-SiR}^{14}\text{R}^{15}\text{R}^{16}$, where R^{14} , R^{15} , and R^{16} are each independently selected from the group consisting of: a $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ alkyl, and a phenyl, and wherein X comprises an appropriate leaving group such as a halo group (e.g., chloro or bromo), cyano, imidazolyl, triflate (trifluoromethanesulfonate), and the like.

Examples of silylating agents of formula $\text{X-SiR}^{14}\text{R}^{15}\text{R}^{16}$ include tert-butyl dimethylsilyl chloride (TBDMSCl), triethylchlorosilane, triisopropylchlorosilane, diphenylmethylchlorosilane and tert-butyl-dimethylsilyl triflate.

-29-

Scheme 1a

Scheme 1a refers to the preparation of compounds of formula X. The carboxyl protecting group on V (e.g., 5-{4-[2-(tert-Butyl-dimethyl-silyloxy)-3-methoxy-propyl]-3,5-dioxo-4,5-dihydro-3H-[1,2,4]triazin-2-yl}-2-chloro-benzoic acid methyl ester) is removed to form VI (e.g., VI 5-{4-[2-(tert-Butyl-dimethyl-silyloxy)-3-methoxy-propyl]-3,5-dioxo-4,5-dihydro-3H-[1,2,4]triazin-2-yl}-2-chloro-benzoic acid). For example protecting groups that are esters are readily hydrolyzed under basic or acidic aqueous conditions, preferably under basic conditions in a mixture of water and an organic solvent (e.g., LiOH in water/methanol, NaOH in water/THF, K₂CO₃ in water/methanol), benzyl esters can be removed by hydrogenation conditions (eg. via reduction with a palladium/carbon catalyst in an alcohol solvent such as ethanol under hydrogen gas at a suitable pressure). The silyl carboxylate esters can be deprotected with a fluoride agent such as TBAF (tetrabutylammonium fluoride) (e.g., in THF), Bu₄N⁺F⁻ (e.g., in THF), KF, HF (e.g., in CH₃CN), BF₃·Et₂O (e.g. in methanol), pyridine-HF (e.g., in THF), triethylamine-HF (e.g. in cyclohexane), PH₃C⁺BF₄⁻ (e.g. in CH₃CN and CH₂Cl₂), trifluoroacetic acid (TFA) (e.g., in water and CH₂Cl₂)

-30-

(9:1)), and acidic conditions such as p-toluenesulfonic acid (TsOH) (e.g., in THF and water (20:1)), HCl (e.g., in ethanol), etc.

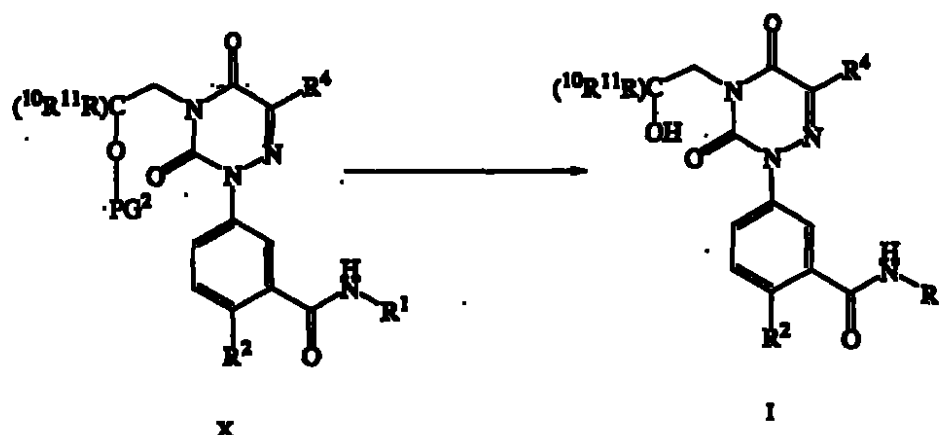
Compounds of formula X (e.g., 5-{4-[2-(tert-Butyl-dimethyl-silanyloxy)-3-methoxy-propyl]-3,5-dioxo-4,5-dihydro-3H-[1,2,4]triazin-2-yl}-2-chloro-N-(1-hydroxy-cycloheptylmethyl)-benzamide) can be prepared from compounds of formula VI by reacting with a compound of formula XIV, H_2N-R^1 , in the presence of a coupling reagent such as 1-[3-(dimethylamino)propyl]-3-ethylcarbodiimide (EDCI), dicyclohexylcarbodiimide (DCC), 1,1'-carbonyldiimidazole (CDI) and a base such as dimethylaminopyridine (DMAP) or triethylamine in an aprotic solvent, such as methylene chloride, dimethylformamide, or dimethylsulfoxide. The aforesaid reaction may be run at a temperature from 22 °C to 60 °C, for a period of 1 hour to 20 hours, preferably 22 °C for 18 hours. Compounds of formula X can also be provided by reaction of a compound of formula VI with a base such as DMAP, with N-methyl morpholine (NMM) and trichlorotriazine (TCT), in dichloromethane.

Compounds of formula X may also be prepared from compounds of formula VI by reaction by reacting with a compound of formula XIV in the presence of a base including but not limited to dimethylaminopyridine (DMAP), triethylamine, aqueous sodium hydroxide or aqueous potassium hydroxide in an aprotic solvent, such as methylene chloride, ethyl acetate, dichloroethane, dimethylformamide, or dimethylsulfoxide, preferably aqueous sodium hydroxide and dichloroethane. The aforesaid reaction may be run at a temperature from 22 °C to 60 °C, for a period of 1 hour to 24 hours, preferably at ambient temperature for 3 hours.

Compound VI may be reacted with a reagent capable of generating an acid chloride such as thionyl chloride or oxalyl chloride in the presence of a polar aprotic solvent such as ethyl acetate, methylene chloride, or dichloroethane at a temperature of 22 °C to 60 °C, for a period of 1 hour to 24 hours (e.g., preferably oxalyl chloride in methylene chloride at ambient temperature for 16 hours) to form a compound of formula IX (e.g., 5-{4-[2-(tert-Butyl-dimethyl-silanyloxy)-3-methoxy-propyl]-3,5-dioxo-4,5-dihydro-3H-[1,2,4]triazin-2-yl}-2-chloro-benzoyl

-31-

chloride). The acid chloride IX may be reacted with NH_2R^1 to provide a compound of X.

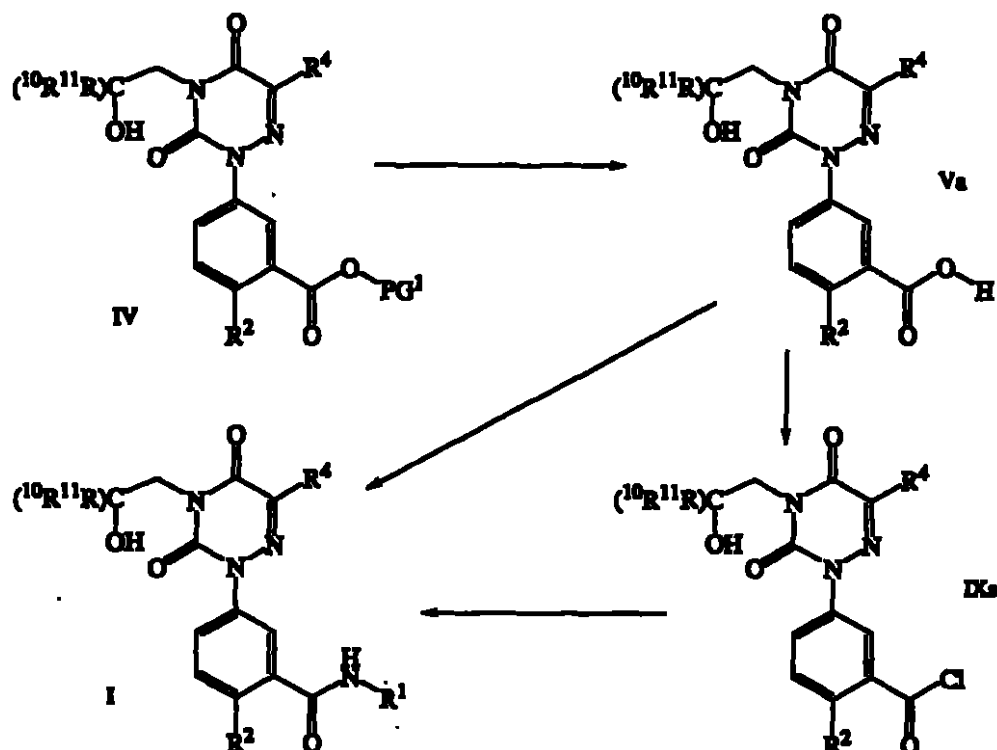
Scheme 2

5

In Scheme 2, a compound of Formula X is deprotected to form a compound of Formula I. A silyl group, such as a group of $-\text{SiR}^{14}\text{R}^{15}\text{R}^{16}$, can be removed with reaction a fluoride agent such as TBAF (tetrabutylammonium fluoride) (e.g., in THF), $\text{Bu}_4\text{N}^+\text{F}^-$ (e.g., in THF), KF, HF (e.g., in CH_3CN), $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ (e.g., in methanol), pyridine-HF (e.g., in THF), triethylamine-HF (e.g., in cyclohexane), $\text{PH}_3\text{C}^+\text{BF}_4^-$ (e.g., in CH_3CN and CH_2Cl_2), trifluoroacetic acid (TFA) (e.g., in water and CH_2Cl_2 (9:1)), and acidic conditions such as p-toluenesulfonic acid (TsOH) (e.g., in THF and water (20:1)), HCl ((e.g., in ethanol), etc. Methods for removing substituted methyl groups that serve as hydroxyl protecting groups as known in the art. For example, methoxymethyl ether can be hydrolyzed by HCl in methanol, CF_3COOH in methylene chloride, etc. Benzyloxymethyl groups can be removed by hydrogenation using hydrogen gas and a palladium/carbon catalyst (e.g., Pd-C). Benzyl and substituted benzyl ethers can be deprotected under hydrogenation conditions with hydrogen gas and a palladium carbon catalyst (e.g., Pd-C, $\text{Pd}(\text{OH})_2\text{-C}$, etc.). Groups such as tetrahydropyranyl can be hydrolyzed under acidic conditions (e.g. TsOH in methanol, Pyridinium p-Toluenesulfonate (PPTS), etc.).

20

-32-

Scheme 2a

Scheme 2a refers to the preparation of compounds of formula I. The carboxyl protecting group on IV (e.g., 2-Chloro-5-[4-(2R-hydroxy-3-methoxy-propyl)-3,5-dioxo-4,5-dihydro-3H-[1,2,4]triazin-2-yl]-benzoic acid methyl ester) is removed to form Va (e.g., 2-Chloro-5-[4-(2R-hydroxy-3-methoxy-propyl)-3,5-dioxo-4,5-dihydro-3H-[1,2,4]triazin-2-yl]-benzoic acid) as described in Scheme 1a for the transformation of V to VI.

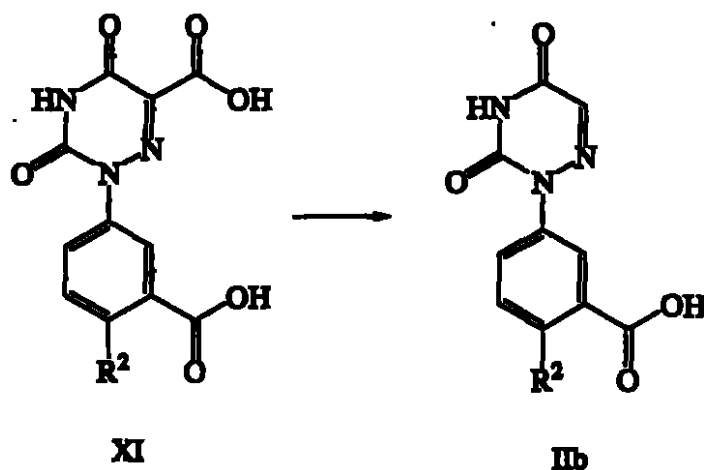
Compounds of formula I (e.g., 2-Chloro-N-(1-hydroxy-cycloheptylmethyl)-5-[4-(2R-hydroxy-3-methoxy-propyl)-3,5-dioxo-4,5-dihydro-3H-[1,2,4]triazin-2-yl]-benzamide) can be prepared from compounds of formula Va by reacting with a compound of formula XIV, H₂N-R¹ (e.g., 1-aminomethyl-cycloheptanol), as described in Scheme 1a for the transformation of VI to X.

Compounds of formula IXa (e.g., 2-Chloro-5-[4-(2R-hydroxy-3-methoxy-propyl)-3,5-dioxo-4,5-dihydro-3H-[1,2,4]triazin-2-yl]-benzoyl chloride) may be prepared by reacting Va with a reagent capable of generating an acid chloride such as thionyl chloride or oxalyl chloride, as described in Scheme 1a for the transformation of VI to IX. IXa can then be reacted with a compound of formula

50

-33-

XIV, H_2N-R^1 to form a compound of formula I as described in Scheme 1a for the transformation of IX to X.

Scheme 3

5

Scheme 3 refers to the preparation of compounds of formula IIb.

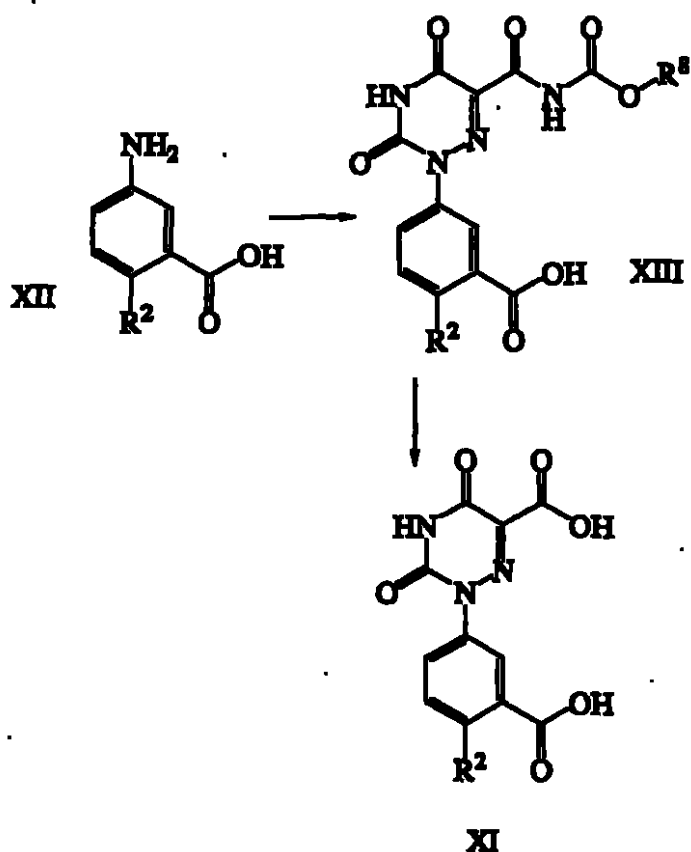
Compounds of formula IIb may be used in place of compounds of formula II in Scheme 1. Compounds of formula I can be prepared from compounds of formula XI using decarboxylation conditions, preferably mercaptoacetic acid in water containing a base such as sodium hydroxide at a temperature from 22 °C to 160 °C for a period of 1 hour to 24 hours, preferably 100 °C for 18 hours.

10

51

-34-

Scheme 4



Scheme 4 refers to the preparation of compounds of formula XIII and XI. Compounds of formula XI can be converted into compounds of formula IIb by the methods described in Scheme 3.

A compound of formula XI can be prepared from a compound of formula XIII, wherein R^8 is a suitable (C_1-C_2) alkyl, by reaction with an acid such as 50% sulfuric acid at a temperature between 60°C and 120°C , generally for a period between 30 minutes and 6 hours, preferably 2 hours at 120°C .

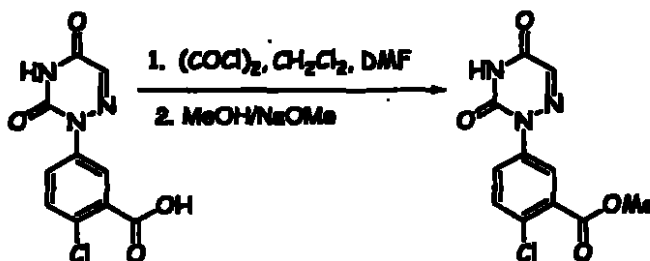
A compound of formula XIII, wherein R^8 is a suitable (C_1-C_2) alkyl, can be prepared from the diazonium intermediate derived from a compound of formula XII. The diazonium intermediate is prepared by reaction of a compound of formula XII with an acid such as hydrochloric acid and/or glacial acetic acid, followed by treatment with sodium nitrite in a solvent such as water at a temperature from 0°C to 25°C , and the reaction is generally run from a period of 30 minutes to about 2 hours, preferably 10°C for 30 minutes. A compound of formula XII is prepared by the reaction of the above diazonium intermediate with

-35-

a compound of formula XVII: $R^8O(C=O)N(C=O)CH_2(C=O)N(C=O)OR^8$, under basic conditions. The reaction is typically carried out with sodium acetate as the base at a temperature from 0°C to 120°C, preferably 10°C, then warmed to 120°C, and the reaction is generally run for a period of 1 hour to 24 hours, preferably 4 hours (Carroll et.al.; J. Med. Chem., 1983, 26, 96-100).

Prophetic Example 1

Intermediate 1. 2-Chloro-5-(3,5-dioxo-4,5-dihydro-3H-[1,2,4]triazin-2-yl)-benzoic acid methyl ester.

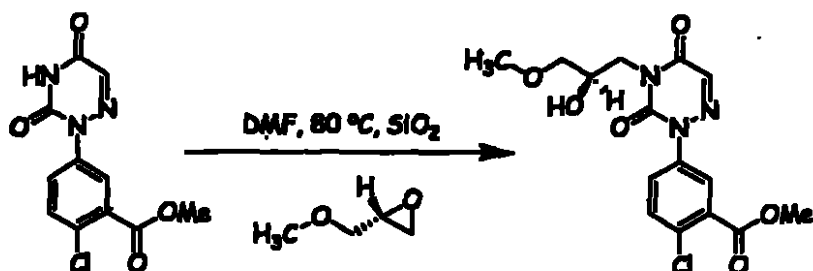


To a 1 L reaction vessel, 2-Chloro-5-(3,5-dioxo-4,5-dihydro-3H-[1,2,4]triazin-2-yl)-benzoic acid (20.0 g, 74.7 mmol) is charged, and dichloromethane (360 ml) is added, followed by oxalyl chloride (0.112 mol, 9.81 ml) and 0.2 ml of DMF. The reaction is then allowed to stir for 16 h. The resulting acid chloride is then isolated on a filter, washed with isopropyl ether, and blown dry with nitrogen gas. The acid chloride obtained is charged portionwise to a 500 ml reaction vessel containing 120 ml of 0.5 M NaOMe solution in methanol at 0°C. The reaction is allowed to warm to room temperature, and stirred for 1 h. The reaction mixture is then concentrated under vacuum to ~ 40 ml, and added to a beaker containing ice-cooled 1 N HCl solution (70 ml). The aqueous mixture is extracted with ethyl acetate (2 x 100 ml), and the combined organic phase is washed with 5% NaHCO₃ solution and brine solution. The organic phase is then dried over MgSO₄, and concentrated in vacuo to give 2-Chloro-5-(3,5-dioxo-4,5-dihydro-3H-[1,2,4]triazin-2-yl)-benzoic acid methyl ester.

Intermediate 2. 2-Chloro-5-[4-(2-hydroxy-3-methoxy-propyl)-3,5-dioxo-4,5-dihydro-3H-[1,2,4]triazin-2-yl]-benzoic acid methyl ester.

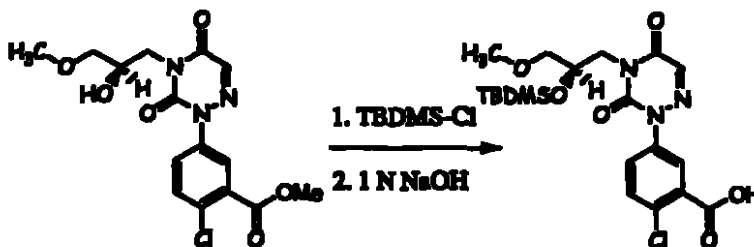


-36-



To 24 g of flash silica gel (Sigma-Aldrich Co. - catalog # 28859-4) in a reaction vessel is added 56.8 ml of DMF. Intermediate 1 (16.0 g, 56.8 mmol) is then added, followed by R-methyl glycidyl ether (7.51 g, 85.2 mmol). The reaction is heated at 80° C for 16 h, then cooled to 25° C. Ethyl acetate 500 ml is added to precipitate the silica gel. The silica gel is then filtered off. The ethyl acetate solution is washed with saturated 5% sodium bicarbonate solution (3X100 ml) and water (1X100 ml). The organic layers are then atmospherically concentrated in vacuum to give 2-Chloro-5-[4-(2-hydroxy-3-methoxy-propyl)-3,5-dioxo-4,5-dihydro-3H-[1,2,4]triazin-2-yl]-benzoic acid methyl ester.

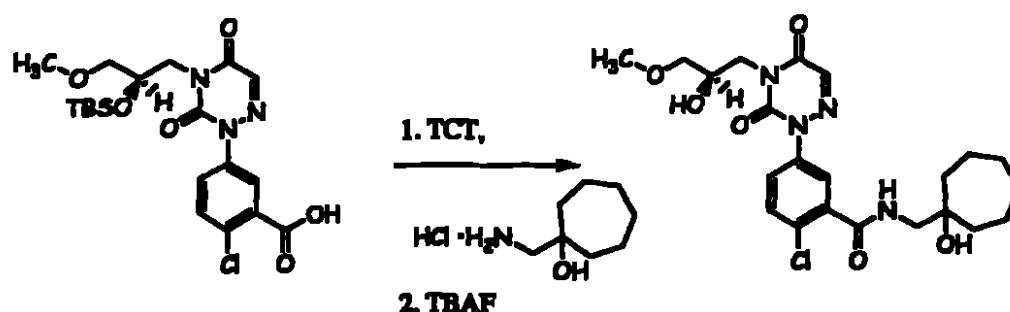
Intermediate 3. 5-[4-[2-(tert-Butyl-dimethyl-silanyloxy)-3-methoxy-propyl]-3,5-dioxo-4,5-dihydro-3H-[1,2,4]triazin-2-yl]-2-chloro-benzoic acid.



To Intermediate 2 (14.8 g, 40 mmol) in THF (200 ml) and triethylamine (44 mmol, 4.45) at 0°C, is added t-butyldimethylsilylchloride (TBDMS-Cl) (44 mmol, 6.63 g). The reaction is allowed to warm to room temperature and stirred overnight. 1 N NaOH solution (100 ml) is added, and the reaction is stirred at 40°C for 4 h. THF is evaporated under reduced pressure, and the resulting mixture is acidified with 1 N HCl to pH < 2. The mixture is extracted with ethyl acetate (2 x 100 ml). The organic phase is washed with brine solution, dried over MgSO₄, and concentrated in vacuo to give 5-[4-[2-(tert-Butyl-dimethyl-silanyloxy)-3-methoxy-propyl]-3,5-dioxo-4,5-dihydro-3H-[1,2,4]triazin-2-yl]-2-chloro-benzoic acid.

54

-37-



Example 1: 2-chloro-N-(1-hydroxy-cycloheptylmethyl)-5-[4-(2R-hydroxy-3-methoxy-propyl)-3,5-dioxo-4,5-dihydro-3H-[1,2,4]triazin-2-yl]-benzamide.

Intermediate 3 (4.7 g, 10 mmol), dimethylaminopyridine (DMAP) (0.2 mmol) and N-methyl morpholine (NMM) (22 mmol) in dichloromethane (100 ml) is stirred at 0°C. Trichlorotriazine (TCT) (3.6 mmol) is added in one portion. The resulting mixture is allowed to warm to room temperature and stirred for 4 h. Then 1-aminomethyl-cycloheptanol (10 mmol) is added in one portion, the resulting mixture is stirred overnight at room temperature. 1 N TBAF (tetrabutylammonium fluoride) solution in THF (12 ml) is added, and the mixture is stirred at 40°C until HPLC analysis shows sufficient deprotection of the TBDMS group. Water (100 ml) is added, and the mixture is extracted with dichloromethane. The combined organic phases are washed with water (3 x 100 ml), brine solution (1 x 50 ml), and dried over MgSO₄. The solution is then concentrated under vacuum, acetone (15 ml) is added to give a homogeneous solution. Then n-heptane is added until a slurry occurs, the mixture is then allowed to stir for 3 h at room temperature and filtered to give 2-chloro-N-(1-hydroxy-cycloheptylmethyl)-5-[4-(2R-hydroxy-3-methoxy-propyl)-3,5-dioxo-4,5-dihydro-3H-[1,2,4]triazin-2-yl]-benzamide.

Examples of compounds which may be made using the foregoing schemes and description include those in Table I:

5

-38-

Table I

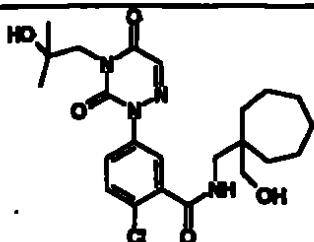
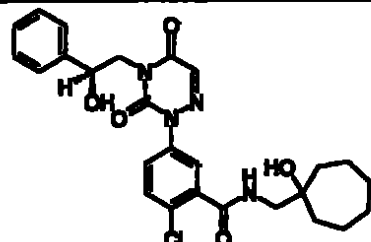
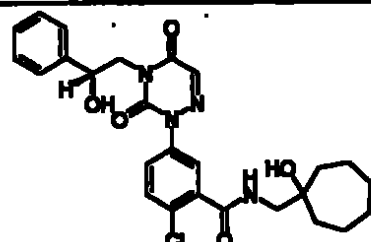
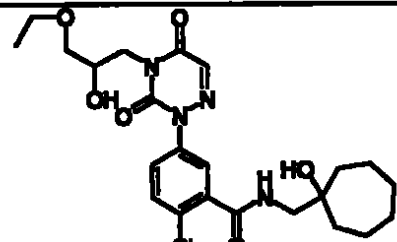
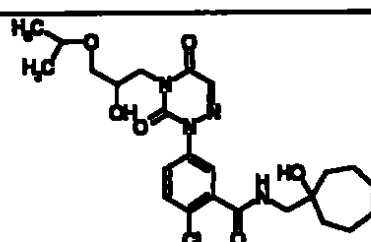
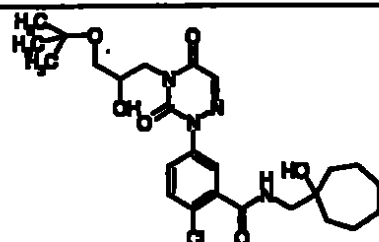
#	STRUCTURE	NAME
1		2-Chloro-N-(1-hydroxy-cycloheptylmethyl)-5-[4-(2-hydroxy-3-methoxy-propyl)-3,5-dioxo-4,5-dihydro-3H-[1,2,4]triazin-2-yl]-benzamide
2		2-Chloro-N-(1-hydroxy-cycloheptylmethyl)-5-[4-(2-hydroxy-3-methoxy-propyl)-3,5-dioxo-4,5-dihydro-3H-[1,2,4]triazin-2-yl]-benzamide
3		2-Chloro-5-[4-(2,3-dihydroxy-2-methyl-propyl)-3,5-dioxo-4,5-dihydro-3H-[1,2,4]triazin-2-yl]-N-(1-hydroxy-cycloheptylmethyl)-benzamide
4		2-Chloro-N-(1-hydroxy-cycloheptylmethyl)-5-[4-(2-hydroxy-2-methyl-propyl)-3,5-dioxo-4,5-dihydro-3H-[1,2,4]triazin-2-yl]-benzamide
5		2-Chloro-N-(1-hydroxy-cyclohexylmethyl)-5-[4-(2-hydroxy-2-methyl-propyl)-3,5-dioxo-4,5-dihydro-3H-[1,2,4]triazin-2-yl]-benzamide
6		2-Chloro-N-(1-hydroxy-cyclooctylmethyl)-5-[4-(2-hydroxy-2-methyl-propyl)-3,5-dioxo-4,5-dihydro-3H-[1,2,4]triazin-2-yl]-benzamide

56

-39-

#	STRUCTURE	NAME
7		2-Chloro-N-(1-hydroxy-cyclooctylmethyl)-5-[4-(2-hydroxy-3-methoxy-propyl)-3,5-dioxo-4,5-dihydro-3H-[1,2,4]triazin-2-yl]-benzamide
8		2-Chloro-N-(1-hydroxy-cycloheptylmethyl)-5-[4-(2-hydroxy-3-methoxy-propyl)-3,5-dioxo-4,5-dihydro-3H-[1,2,4]triazin-2-yl]-benzamide
9		2-Chloro-N-(1-hydroxy-cyclohexylmethyl)-5-[4-(2-hydroxy-3-methoxy-propyl)-3,5-dioxo-4,5-dihydro-3H-[1,2,4]triazin-2-yl]-benzamide
10		2-Chloro-N-(1-hydroxy-cyclooctylmethyl)-5-[4-(2-hydroxy-3-methoxy-propyl)-3,5-dioxo-4,5-dihydro-3H-[1,2,4]triazin-2-yl]-benzamide
11		2-Chloro-N-(1-hydroxy-cyclopentylmethyl)-5-[4-(2-hydroxy-3-methoxy-propyl)-3,5-dioxo-4,5-dihydro-3H-[1,2,4]triazin-2-yl]-benzamide
12		2-Chloro-N-(1-hydroxy-2-methyl-propyl)-5-[4-(2-hydroxy-3-methoxy-propyl)-3,5-dioxo-4,5-dihydro-3H-[1,2,4]triazin-2-yl]-benzamide

#	STRUCTURE	NAME
13		2-Chloro-N-(1-hydroxy-cyclopentylmethyl)-5-[4-(2-hydroxy-3-methoxy-propyl)-3,5-dioxo-4,5-dihydro-3H-[1,2,4]triazin-2-yl]-benzamide
14		2-Chloro-N-(1-hydroxy-cyclobutylmethyl)-5-[4-(2-hydroxy-3-methoxy-propyl)-3,5-dioxo-4,5-dihydro-3H-[1,2,4]triazin-2-yl]-benzamide
15		2-Chloro-N-(1-hydroxy-cyclobutylmethyl)-5-[4-(2-hydroxy-2-methyl-propyl)-3,5-dioxo-4,5-dihydro-3H-[1,2,4]triazin-2-yl]-benzamide
16		2-Chloro-N-(1-hydroxy-cyclopentylmethyl)-5-[4-(2-hydroxy-3-methoxy-propyl)-3,5-dioxo-4,5-dihydro-3H-[1,2,4]triazin-2-yl]-benzamide
17		2-Chloro-5-[4-(2-hydroxy-3-methoxy-propyl)-3,5-dioxo-4,5-dihydro-3H-[1,2,4]triazin-2-yl]-N-(1-hydroxymethyl-cycloheptylmethyl)-benzamide

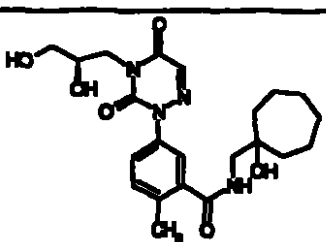
#	STRUCTURE	NAME
18		2-Chloro-N-(1-hydroxymethyl-cycloheptylmethyl)-5-[4-(2-hydroxy-2-methyl-propyl)-3,5-dioxo-4,5-dihydro-3H-[1,2,4]triazin-2-yl]-benzamide
19		2-Chloro-N-(1-hydroxy-cycloheptylmethyl)-5-[4-(2-hydroxy-2-phenyl-ethyl)-3,5-dioxo-4,5-dihydro-3H-[1,2,4]triazin-2-yl]-benzamide
20		2-Chloro-N-(1-hydroxy-cycloheptylmethyl)-5-[4-(2-hydroxy-2-phenyl-ethyl)-3,5-dioxo-4,5-dihydro-3H-[1,2,4]triazin-2-yl]-benzamide
21		2-Chloro-5-[4-(3-ethoxy-2-hydroxy-propyl)-3,5-dioxo-4,5-dihydro-3H-[1,2,4]triazin-2-yl]-N-(1-hydroxy-cycloheptylmethyl)-benzamide
22		2-Chloro-N-(1-hydroxy-cycloheptylmethyl)-5-[4-(2-hydroxy-3-isopropoxy-propyl)-3,5-dioxo-4,5-dihydro-3H-[1,2,4]triazin-2-yl]-benzamide
23		5-[4-(3-tert-Butoxy-2-hydroxy-propyl)-3,5-dioxo-4,5-dihydro-3H-[1,2,4]triazin-2-yl]-2-chloro-N-(1-hydroxy-cycloheptylmethyl)-benzamide

#	STRUCTURE	NAME
24		2-Chloro-N-[2-(2-chloro-phenyl)-ethyl]-5-[4-(2-hydroxy-3-methoxy-propyl)-3,5-dioxo-4,5-dihydro-3H-[1,2,4]triazin-2-yl]-benzamide
25		2-Chloro-5-[3,5-dioxo-4-(3,3,3-trifluoro-2-hydroxy-propyl)-4,5-dihydro-3H-[1,2,4]triazin-2-yl]-N-(1-hydroxy-cycloheptylmethyl)-benzamide
26		2-Chloro-N-(1-hydroxy-cycloheptylmethyl)-5-[4-(2-hydroxy-3,3-dimethyl-butyl)-3,5-dioxo-4,5-dihydro-3H-[1,2,4]triazin-2-yl]-benzamide
27		3-(2-(4-Chloro-3-[(1-hydroxy-cycloheptylmethyl)-carbamoyl]-phenyl)-3,5-dioxo-2,5-dihydro-3H-[1,2,4]triazin-4-yl)-2-hydroxy-2-methyl-propionic acid methyl ester
28		2-Chloro-N-(1-hydroxy-cycloheptylmethyl)-5-[4-(2-hydroxy-3-morpholin-4-yl-propyl)-3,5-dioxo-4,5-dihydro-3H-[1,2,4]triazin-2-yl]-benzamide
29		5-[4-(3-Benzyloxy-2-hydroxy-propyl)-3,5-dioxo-4,5-dihydro-3H-[1,2,4]triazin-2-yl]-2-chloro-N-(1-hydroxy-cycloheptylmethyl)-benzamide

#	STRUCTURE	NAME
30		2-Chloro-N-[2-(2-chloro-phenyl)-ethyl]-5-[4-(2-hydroxy-2-methyl-propyl)-3,5-dioxo-4,5-dihydro-3H-[1,2,4]triazin-2-yl]-benzamide
31		2-Chloro-N-[2-(2-chloro-phenyl)-ethyl]-5-[4-(2-hydroxy-2-phenyl-ethyl)-3,5-dioxo-4,5-dihydro-3H-[1,2,4]triazin-2-yl]-benzamide
32		2-Chloro-N-(2-hydroxy-cycloheptylmethyl)-5-[4-(2-hydroxy-2-methyl-propyl)-3,5-dioxo-4,5-dihydro-3H-[1,2,4]triazin-2-yl]-benzamide
33		2-Chloro-N-(2-hydroxy-cycloheptylmethyl)-5-[4-(2-hydroxy-2-phenyl-ethyl)-3,5-dioxo-4,5-dihydro-3H-[1,2,4]triazin-2-yl]-benzamide
34		2-Chloro-N-(2-hydroxy-cycloheptylmethyl)-5-[4-(2-hydroxy-3-methoxy-propyl)-3,5-dioxo-4,5-dihydro-3H-[1,2,4]triazin-2-yl]-benzamide
35		2-Chloro-5-[4-(2-hydroxy-3-methoxy-propyl)-3,5-dioxo-4,5-dihydro-3H-[1,2,4]triazin-2-yl]-N-(2-hydroxy-2-phenyl-ethyl)-benzamide

#	STRUCTURE	NAME
36		2-Chloro-5-[4-(2-hydroxy-3-methoxy-propyl)-3,5-dioxo-4,5-dihydro-3H-[1,2,4]triazin-2-yl]-N-(2-hydroxy-2-phenyl-ethyl)-benzamide
37		2-Chloro-5-[4-(2-hydroxy-2-methyl-propyl)-3,5-dioxo-4,5-dihydro-3H-[1,2,4]triazin-2-yl]-N-(2-hydroxy-2-phenyl-ethyl)-benzamide
38		2-Chloro-5-[4-(2-hydroxy-3-methoxy-propyl)-3,5-dioxo-4,5-dihydro-3H-[1,2,4]triazin-2-yl]-N-phenethyl-benzamide
39		2-Chloro-5-[4-(2-hydroxy-2-methyl-propyl)-3,5-dioxo-4,5-dihydro-3H-[1,2,4]triazin-2-yl]-N-(2-hydroxy-2-phenyl-ethyl)-benzamide
40		2-Chloro-5-[4-(2,3-dihydroxy-propyl)-3,5-dioxo-4,5-dihydro-3H-[1,2,4]triazin-2-yl]-N-(1-hydroxy-cyclohexylmethyl)-benzamide
41		5-[4-(2,3-Dihydroxy-propyl)-3,5-dioxo-4,5-dihydro-3H-[1,2,4]triazin-2-yl]-N-(1-hydroxy-cycloheptylmethyl)-2-methyl-benzamide

-45-

#	STRUCTURE	NAME
42		5-[4-(2,3-Dihydroxy-propyl)-3,5-dioxo-4,5-dihydro-3H-[1,2,4]triazin-2-yl]-N-(1-hydroxy-cycloheptylmethyl)-2-methyl-benzamide

II. IN VITRO EVALUATION OF COMPOUNDS

The activity of the compounds of the invention for the various disorders described above can be determined according to one or more of the following assays. All of the compounds of the invention that were tested had an IC_{50} of less than 10 μM in the *in vitro* assay described below.

Preferably, the compounds of the invention have an IC_{50} in the *in vitro* assays described below of less than 100 nM, more preferably less than 50 nM, and most preferably less than 10 nM. Still further, the compounds of the invention preferably have an IC_{50} in the range of 0.01 nM - 100 nM, more preferably between 0.05 nM - 50 nM, and most preferably between 0.10 nM - 10 nM.

PHARMACOLOGICAL ANALYSIS

Certain compounds such as benzoylbenzoyl adenosine triphosphate (bbATP) are known to be agonists of the $P2X_7$ receptor, effecting the formation of pores in the plasma membrane (Drug Development Research (1996), 37(3), p. 126).

Consequently, when the receptor is activated using bbATP in the presence of ethidium bromide (a fluorescent DNA probe), an increase in the fluorescence of intracellular DNA-bound ethidium bromide is observed. Alternatively, the propidium dye YOPRO-1 can be substituted for ethidium bromide so as to detect uptake of the dye. The increase in fluorescence can be used as a measure of $P2X_7$ receptor activation and therefore to quantify the effect of a compound on the $P2X_7$ receptor.

In this manner, the compounds of the invention can be tested for antagonist activity at the $P2X_7$ receptor. 96-Well flat bottomed microtitre plates are filled with 250 μl of test solution comprising 200 μl of a suspension of THP-1 cells (2.5×10^6 cells/ml, more preferably prestimulated as described in the literature with a

-46-

combination of LPS and TNF to promote receptor expression) containing 10^{-4} M ethidium bromide, 25 μ l of a high potassium, low sodium buffer solution (10mM Hepes, 150 mM KCl, 5 mM D-glucose and 1.0% FBS at pH 7.5) containing 10^{-5} M bbATP, and 25 μ l of the high potassium buffer solution containing 3×10^{-5} M test compound (more preferably 5×10^{-4} M, more preferably 1×10^{-4} M, more preferably 1×10^{-3} M). The plate is covered with a plastic sheet and incubated at 37°C for one hour. The plate is then read in a Perkin-Elmer fluorescent plate reader, excitation 520 nm, emission 595 nm, slit widths: Ex 15 nm, Em 20 nm. For the purposes of comparison, bbATP (a P2X₇ receptor agonist) and pyridoxal 5-phosphate (a P2X₇ receptor antagonist) can be used separately in the test as controls. From the readings obtained, a pIC₅₀ figure can be calculated for each test compound, this figure being the negative logarithm of the concentration of test compound necessary to reduce the bbATP agonist activity by 50%. In like manner, the compounds of the invention can be tested for antagonist activity at the P2X₇ receptor using the cytokine IL-1 β as the readout. Blood collected from normal volunteers in the presence of heparin is fractionated using lymphocyte separation medium obtained from Organon Technica (Westchester, PA). The region of the resulting gradient containing banded mononuclear cells is harvested, diluted with 10 ml of Maintenance Medium (RPMI 1640, 5% FBS, 25 mM Hepes, pH 7.2, 1% penicillin/streptomycin), and cells are collected by centrifugation. The resulting cell pellet was suspended in 10 ml of Maintenance Medium and a cell count was performed. In an average experiment, 2×10^5 mononuclear cells are seeded into each well of 96-well plates in a total volume of 0.1 ml. Monocytes are allowed to adhere for 2 hours, after which the supernatants are discarded and the attached cells are rinsed twice and then incubated in Maintenance Medium overnight at 37°C in a 5% CO₂ environment. The cultured monocytes can be activated with 10 ng/ml LPS (E. coli serotype 055:B5; Sigma Chemicals, St. Louis, MO). Following a 2-hour incubation, the activation medium is removed, the cells are rinsed twice with 0.1 ml of Chase Medium (RPMI 1640, 1% FBS, 20 mM Hepes, 5 mM NaHCO₃, pH 6.9), and then 0.1 ml of Chase Medium containing a test agent is added and the plate is incubated for 30 minutes; each test agent concentration can be evaluated in

-47-

triplicate wells. ATP then is introduced (from a 100 mM stock solution, pH 7) to achieve a final concentration of 2 mM and the plate is incubated at 37°C for an additional 3 hours. Media were harvested and clarified by centrifugation, and their IL-1 β content was determined by ELISA (R&D Systems; Minneapolis, MN).

5 **III. PHARMACEUTICALLY ACCEPTABLE SALTS AND SOLVATES**

The compounds to be used in the present invention can exist in unsolvated forms as well as solvated forms, including hydrated forms. In general, the solvated forms, including hydrated forms, are equivalent to unsolvated forms and are intended to be encompassed within the scope of the present invention.

10 The compounds of the present invention (e.g., compounds of Formula I) are capable of further forming both pharmaceutically acceptable salts, including but not limited to acid addition and/or base salts. Pharmaceutically acceptable salts of the compounds of the present invention include the acid addition and base salts (including disalts) thereof. Examples of suitable salts can be found for
15 example in Stahl and Wermuth, *Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use*, Wiley-VCH, Weinheim, Germany (2002); and Berge et al., "Pharmaceutical Salts," *J. of Pharmaceutical Science*, 1977;66:1-19.

Pharmaceutically acceptable acid addition salts of the compounds of the present invention include non-toxic salts derived from inorganic acids such as
20 hydrochloric, nitric, phosphoric, sulfuric, hydrobromic, hydriodic, phosphorus, and the like, as well as the salts derived from organic acids, such as aliphatic mono- and dicarboxylic acids, phenyl-substituted alkanolic acids, hydroxy alkanolic acids, alkanedioic acids, aromatic acids, aliphatic and aromatic sulfonic acids, etc. Such salts thus include the acetate, aspartate, benzoate, besylate
25 (benzenesulfonate), bicarbonate/carbonate, bisulfate, caprylate, camsylate (camphor sulfonate), chlorobenzoate, citrate, edisylate (1,2-ethane disulfonate), dihydrogenphosphate, dinitrobenzoate, esylate (ethane.sulfonate), fumarate, gluceptate, gluconate, glucuronate, hibenzate, hydrochloride/chloride, hydrobromide/bromide, hydroiodide/iodide, isobutyrate, monohydrogen
30 phosphate, isethionate, D-lactate, L-lactate, malate, maleate, malonate, mandelate, mesylate (methanesulfonate), metaphosphate, methylbenzoate, methylsulfate, 2-napaylate (2-naphthalene sulfonate), nicotinate, nitrate, orotate, oxalate, palmoate,

-48-

phenylacetate, phosphate, phthalate, propionate, pyrophosphate, pyrosulfate, saccharate, sebacate, stearate, suberate, succinate sulfate, sulfite, D-tartrate, L-tartrate, tosylate (toluene sulfonate), and xinafoate salts, and the like of compounds of the present invention. Also contemplated are the salts of amino acids such as arginate, gluconate, galacturonate, and the like.

The acid addition salts of the basic compounds are prepared by contacting the free base form with a sufficient amount of the desired acid to produce the salt in the conventional manner. The free base form may be regenerated by contacting the salt form with a base and isolating the free base in the conventional manner. The free base forms differ from their respective salt forms somewhat in certain physical properties such as solubility in polar solvents, but otherwise the salts are equivalent to their respective free base for purposes of the present invention.

Pharmaceutically acceptable base addition salts are formed with metals or amines, such as alkali and alkaline earth metal hydroxides, or of organic amines. Examples of metals used as cations are aluminum, calcium, magnesium, potassium, sodium, and the like. Examples of suitable amines include arginine, choline, chlorprocaine, N,N'-dibenzylethylenediamine, diethylamine, diethanolamine, diolamine, ethylenediamine (ethane-1,2-diamine), glycine, lysine, meglumine, N-methylglucamine, olamine, procaine (benzathine), and tromethamine.

The base addition salts of acidic compounds are prepared by contacting the free acid form with a sufficient amount of the desired base to produce the salt in the conventional manner. The free acid form may be regenerated by contacting the salt form with an acid and isolating the free acid in a conventional manner. The free acid forms differ from their respective salt forms somewhat in certain physical properties such as solubility in polar solvents, but otherwise the salts are equivalent to their respective free acid for purposes of the present invention.

IV. PHARMACEUTICAL COMPOSITIONS AND METHODS OF ADMINISTRATION

This invention also provides for pharmaceutical compositions comprising a therapeutically effective amount of a compound of Formula I, or a pharmaceutically acceptable salt thereof together with a pharmaceutically

-49-

acceptable carrier, diluent, or excipient therefor. The phrase "pharmaceutical composition" refers to a composition suitable for administration in medical or veterinary use. The phrase "therapeutically effective amount" means an amount of a compound, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, sufficient to inhibit, halt, or allow an improvement in the disease being treated when administered alone or in conjunction with another pharmaceutical agent or treatment in a particular subject or subject population. For example in a human or other mammal, a therapeutically effective amount can be determined experimentally in a laboratory or clinical setting, or may be the amount required by the guidelines of the United States Food and Drug Administration, or equivalent foreign agency, for the particular disease and subject being treated.

It should be appreciated that determination of proper dosage forms, dosage amounts, and routes of administration is within the level of ordinary skill in the pharmaceutical and medical arts, and is described below.

A compound of the present invention can be formulated as a pharmaceutical composition in the form of a syrup, an elixir, a suspension, a powder, a granule, a tablet, a capsule, a lozenge, a troche, an aqueous solution, a cream, an ointment, a lotion, a gel, an emulsion, etc. Preferably, a compound of the present invention will cause a decrease in symptoms or a disease indicia associated with a IL-1 mediated disorder as measured quantitatively or qualitatively.

For preparing pharmaceutical compositions from the compounds of the present invention, pharmaceutically acceptable carriers can be either solid or liquid. Solid form preparations include powders, tablets, pills, capsules, cachets, suppositories, and dispersible granules. A solid carrier can be one or more substances which may also act as diluents, flavoring agents, binders, preservatives, tablet disintegrating agents, or an encapsulating material.

In powders, the carrier is a finely divided solid which is in a mixture with the finely divided active component. In tablets, the active component is mixed with the carrier having the necessary binding properties in suitable proportions and compacted in the shape and size desired.

The powders and tablets contain from 1% to 95% (w/w) of the active compound. In certain embodiments, the active compound ranges from 5% to 70%

-50-

(w/w). Suitable carriers are magnesium carbonate, magnesium stearate, talc, sugar, lactose, pectin, dextrin, starch, gelatin, tragacanth, methylcellulose, sodium carboxymethylcellulose, a low melting wax, cocoa butter, and the like. The term "preparation" is intended to include the formulation of the active compound with encapsulating material as a carrier providing a capsule in which the active component with or without other carriers, is surrounded by a carrier, which is thus in association with it. Similarly, cachets and lozenges are included. Tablets, powders, capsules, pills, cachets, and lozenges can be used as solid dosage forms suitable for oral administration.

For preparing suppositories, a low melting wax, such as a mixture of fatty acid glycerides or cocoa butter, is first melted and the active component is dispersed homogeneously therein, as by stirring. The molten homogeneous mixture is then poured into convenient sized molds, allowed to cool, and thereby to solidify.

Liquid form preparations include solutions, suspensions, and emulsions, for example, water or water/propylene glycol solutions. For parenteral injection, liquid preparations can be formulated in solution in aqueous polyethylene glycol solution.

Aqueous solutions suitable for oral use can be prepared by dissolving the active component in water and adding suitable colorants, flavors, stabilizers, and thickening agents as desired. Aqueous suspensions suitable for oral use can be made by dispersing the finely divided active component in water with viscous material, such as natural or synthetic gums, resins, methylcellulose, sodium carboxymethylcellulose, and other well-known suspending agents.

Also included are solid form preparations which are intended to be converted, shortly before use, to liquid form preparations for oral administration. Such liquid forms include solutions, suspensions, and emulsions. These preparations may contain, in addition to the active component, colorants, flavors, stabilizers, buffers, artificial and natural sweeteners, dispersants, thickeners, solubilizing agents, and the like.

The pharmaceutical preparation is preferably in unit dosage form. In such form the preparation is subdivided into unit doses containing appropriate quantities of the active component. The unit dosage form can be a packaged

-51-

preparation, the package containing discrete quantities of preparation, such as packeted tablets, capsules, and powders in vials or ampules. Also, the unit dosage form can be a capsule, tablet, cachet, or lozenge itself, or it can be the appropriate number of any of these in packaged form.

5 The quantity of active component in a unit dose preparation may be varied or adjusted from 0.1 mg to 1000 mg, preferably 1.0 mg to 100 mg, or from 1% to 95% (w/w) of a unit dose, according to the particular application and the potency of the active component. The composition can, if desired, also contain other compatible therapeutic agents.

10 Pharmaceutically acceptable carriers are determined in part by the particular composition being administered, as well as by the particular method used to administer the composition. Accordingly, there are a wide variety of suitable formulations of pharmaceutical compositions of the present invention (see, e.g., *Remington: The Science and Practice of Pharmacy*, 20th ed., Gennaro et al. Eds., Lippincott Williams and Wilkins, 2000).

15 A compound of the present invention, alone or in combination with other suitable components, can be made into aerosol formulations (i.e., they can be "nebulized") to be administered via inhalation. Aerosol formulations can be placed into pressurized acceptable propellants, such as dichlorodifluoromethane, propane nitrogen, and the like.

20 Formulations suitable for parenteral administration, such as, for example, by intravenous, intramuscular, intradermal, and subcutaneous routes, include aqueous and non-aqueous, isotonic sterile injection solutions, which can contain antioxidants, buffers, bacteriostats, and solutes that render the formulation isotonic with the blood of the intended recipient, and aqueous and nonaqueous sterile suspensions that can include suspending agents, solubilizers, thickening agents, stabilizers, and preservatives. In the practice of this invention, compositions can be administered, for example, by intravenous infusion, orally, topically, intraperitoneally, intravesically or intrathecally. The formulations of compounds
25 can be presented in unit-dose or multi-dose sealed containers, such as ampules and
30 vials. Injection solutions and suspensions can be prepared from sterile powders, granules, and tablets of the kind previously described.

-52-

The dose administered to a subject, in the context of the present invention should be sufficient to affect a beneficial therapeutic response in the subject over time. The term "subject" refers to a member of the class Mammalia. Examples of mammals include, without limitation, humans, primates, chimpanzees, rodents, mice, rats, rabbits, horses, livestock, dogs, cats, sheep, and cows.

The dose will be determined by the efficacy of the particular compound employed and the condition of the subject, as well as the body weight or surface area of the subject to be treated. The size of the dose also will be determined by the existence, nature, and extent of any adverse side-effects that accompany the administration of a particular compound in a particular subject. In determining the effective amount of the compound to be administered in the treatment or prophylaxis of the disorder being treated, the physician can evaluate factors such as the circulating plasma levels of the compound, compound toxicities, and/or the progression of the disease, etc. In general, the dose equivalent of a compound is from about 1 $\mu\text{g/kg}$ to 100 mg/kg for a typical subject. Many different administration methods are known to those of skill in the art.

For administration, compounds of the present invention can be administered at a rate determined by factors that can include, but are not limited to, the pharmacokinetic profile of the compound, contraindicated drugs, and the side-effects of the compound at various concentrations, as applied to the mass and overall health of the subject. Administration can be accomplished via single or divided doses.

Examples of a typical tablet, parenteral, and patch formulation include the following:

20

-53-

TABLET FORMULATION EXAMPLE 1

Tablet Formulation	
Ingredient	Amount
2-Chloro-N-(1-hydroxy-cycloheptylmethyl)-5-[4-(2R-hydroxy-3-methoxy-propyl)-3,5-dioxo-4,5-dihydro-3H-[1,2,4]triazin-2-yl]-benzamide	50 mg
Lactose	80 mg
Cornstarch (for mix)	10 mg
Cornstarch (for paste)	8 mg
Magnesium Stearate (1%)	2 mg
	150 mg

2-Chloro-N-(1-hydroxy-cycloheptylmethyl)-5-[4-(2R-hydroxy-3-methoxy-propyl)-3,5-dioxo-4,5-dihydro-3H-[1,2,4]triazin-2-yl]-benzamide can be mixed with the lactose and cornstarch (for mix) and blended to uniformity to a powder.

5 The cornstarch (for paste) is suspended in 6 mL of water and heated with stirring to form a paste. The paste is added to the mixed powder, and the mixture is granulated. The wet granules are passed through a No. 8 hard screen and dried at 50°C. The mixture is lubricated with 1% magnesium stearate and compressed into a tablet. The tablets are administered to a patient at the rate of 1 to 4 each day for

10 treatment of an IL-1 mediated disease.

PARENTERAL SOLUTION FORMULATION EXAMPLE 1

In a solution of 700 mL of propylene glycol and 200 mL of water for injection can be added 20.0 g of 2-Chloro-N-(1-hydroxy-cycloheptylmethyl)-5-[4-(2R-hydroxy-3-methoxy-propyl)-3,5-dioxo-4,5-dihydro-3H-[1,2,4]triazin-2-yl]-

15 benzamide. The mixture is stirred, and the pH is adjusted to 5.5 with hydrochloric acid. The volume is adjusted to 1000 mL with water for injection. The solution is sterilized, filled into 5.0 mL ampules, each containing 2.0 mL (40 mg of invention

21

-54-

compound), and sealed under nitrogen. The solution is administered by injection to a subject suffering from a IL-1 mediated disease and in need of treatment.

PATCH FORMULATION EXAMPLE 1

5 Ten milligrams of 2-Chloro-N-(1-hydroxy-cycloheptylmethyl)-5-[4-(2R-hydroxy-3-methoxy-propyl)-3,5-dioxo-4,5-dihydro-3H-[1,2,4]triazin-2-yl)]-benzamide can be mixed with 1 mL of propylene glycol and 2 mg of acrylic-based polymer adhesive containing a resinous cross-linking agent. The mixture is applied to an impermeable backing (30 cm²) and applied to the upper back of a patient for sustained release treatment of a IL-1 mediated disease (e.g., rheumatoid arthritis).

10

V. METHODS FOR TREATING IL-1 MEDIATED DISEASES

The compounds of the present invention and pharmaceutical compositions comprising a compound of the present invention can be administered to a subject suffering from a IL-1 mediated disease. IL-1 mediated diseases can be treated prophylactically, acutely, and chronically using compounds of the present invention, depending on the nature of the disease. Typically, the host or subject in each of these methods is human, although other mammals can also benefit from the administration of a compound of the present invention.

15

In therapeutic applications, the compounds of the present invention can be prepared and administered in a wide variety of oral and parenteral dosage forms. The term "administering" refers to the method of contacting a compound with a subject. Thus, the compounds of the present invention can be administered by injection, that is, intravenously, intramuscularly, intracutaneously, subcutaneously, intraduodenally, parentally, or intraperitoneally. Also, the compounds described herein can be administered by inhalation, for example, intranasally. Additionally, the compounds of the present invention can be administered transdermally, topically, via implantation, transdermally, topically, and via implantation. In certain embodiments, the compounds of the present invention are delivered orally. The compounds can also be delivered rectally, buccally, intravaginally, ocularly, andially, or by insufflation.

20

25

30

72

-55-

The compounds utilized in the pharmaceutical method of the invention can be administered at the initial dosage of about 0.001 mg/kg to about 100 mg/kg daily. In certain embodiments, the daily dose range is from about 0.1 mg/kg to about 10 mg/kg. The dosages, however, may be varied depending upon the requirements of the subject, the severity of the condition being treated, and the compound being employed. Determination of the proper dosage for a particular situation is within the skill of the practitioner. Generally, treatment is initiated with smaller dosages, which are less than the optimum dose of the compound. Thereafter, the dosage is increased by small increments until the optimum effect under circumstances is reached. For convenience, the total daily dosage may be divided and administered in portions during the day, if desired. The term "treatment" includes the acute, chronic, or prophylactic diminishment or alleviation of at least one symptom or characteristic associated with or caused by the disorder being treated. For example, treatment can include diminishment of several symptoms of a disorder, inhibition of the pathological progression of a disorder, or complete eradication of a disorder. The compounds of the present invention can be co-administered to a subject. The term "co-administered" means the administration of two or more different pharmaceutical agents or treatments (e.g., radiation treatment) that are administered to a subject by combination in the same pharmaceutical composition or separate pharmaceutical compositions. Thus co-administration involves administration at the same time of a single pharmaceutical composition comprising two or more pharmaceutical agents or administration of two or more different compositions to the same subject at the same or different times. For example, a subject that is administered a first dosage that comprises a compound of the present invention at 8 a.m. and then is administered a second therapeutic agent at 1-12 hours later, e.g., 6 p.m., of that same day has been co-administered with a compound of the present invention and the second therapeutic agent. Alternatively, for example, a subject could be administered with a single dosage comprising a compound of the present invention and a second therapeutic agent at 8 a.m. has been co-administered with a compound of the present invention and the second therapeutic agent.

23

-56-

Thus, compounds of the invention can also be co-administered with compounds that are useful for the treatment of cancer (e.g., cytotoxic drugs such as TAXOL®, taxotere, GLEEVEC® (Imatinib Mesylate), adriamycin, daunomycin, cisplatin, etoposide, a vinca alkaloid, vinblastine, vincristine, methotrexate, or adriamycin, daunomycin, cis-platinum, etoposide, and alkaloids, such as vincristine, farnesyl transferase inhibitors, endostatin and angiostatin, VEGF inhibitors, and antimetabolites such as methotrexate. The compounds of the present invention may also be used in combination with a taxane derivative, a platinum coordination complex, a nucleoside analog, an anthracycline, a topoisomerase inhibitor, or an aromatase inhibitor). Radiation treatments can also be co-administered with a compound of the present invention for the treatment of cancers.

The compounds of the invention can also be co-administered with compounds that are useful for the treatment of a thrombolytic disease, heart disease, stroke, etc., (e.g., aspirin, streptokinase, tissue plasminogen activator, urokinase, anticoagulants, antiplatelet drugs (e.g., PLAVIX®; clopidogrel bisulfate), a statin (e.g., LIPITOR® (Atorvastatin calcium), ZOCOR® (Simvastatin), CRESTOR® (Rosuvastatin), etc.), a Beta blocker (e.g., Atenolol), NORVASC® (amlodipine besylate), and an ACE inhibitor (e.g., Accupril® (Quinapril Hydrochloride), Lisinopril, etc.).

The compounds of the invention can also be co-administered for the treatment of hypertension with compounds such as ACE inhibitors, lipid lowering agents such as statins, LIPITOR® (Atorvastatin calcium), calcium channel blockers such as NORVASC® (amlodipine besylate). The compounds of the present invention may also be used in combination with fibrates, beta-blockers, NEPI inhibitors, Angiotensin-2 receptor antagonists and platelet aggregation inhibitors.

For the treatment of inflammatory diseases, including rheumatoid arthritis, the compounds of the invention may be co-administered with agents such as TNF- α inhibitors such as anti-TNF α monoclonal antibodies (such as REMICADE®, CDP-870 and HUMIRA™ (adalimumab) and TNF receptor-immunoglobulin fusion molecules (such as ENBREL®), IL-1 inhibitors, receptor antagonists or

74

-57-

soluble IL-1R α (e.g. KINERET™ or ICE inhibitors), nonsteroidal anti-inflammatory agents (NSAIDS), piroxicam, diclofenac, naproxen, flurbiprofen, fenoprofen, ketoprofen, ibuprofen, fenamates, mefenamic acid, indomethacin, sulindac, apazone, pyrazolones, phenylbutazone, aspirin, COX-2 inhibitors (such as CELEBREX® (celecoxib), VIOXX® (rofecoxib), BEXTRA® (valdecoxib) and etoricoxib, metalloprotease inhibitors (preferably MMP-13 selective inhibitors), NEUROTIN®, pregabalin, low dose methotrexate, sulfasalazine, leflunomide, hydroxychloroquine, d-penicillamine, auranofin or parenteral or oral gold.

The compounds of the invention may be co-administered with existing therapeutic agents for the treatment of osteoarthritis. Suitable agents to be used in combination include standard non-steroidal anti-inflammatory agents (hereinafter NSAID's) such as piroxicam, diclofenac, propionic acids such as naproxen, flurbiprofen, fenoprofen, ketoprofen and ibuprofen, fenamates such as mefenamic acid, indomethacin, sulindac, apazone, pyrazolones such as phenylbutazone, salicylates such as aspirin, COX-2 inhibitors such as celecoxib, valdecoxib, rofecoxib and etoricoxib, analgesics and intraarticular therapies such as corticosteroids and hyaluronic acids such as hyalgan and synvisc.

The compounds of the invention may also be co-administered with antiviral agents such as Viracept, AZT, aciclovir and famciclovir, and antiseptics compounds such as Valant.

The compounds of the present invention may further be co-administered with CNS agents such as antidepressants (such as sertraline), anti-Parkinsonian drugs (such as deprenyl, L-Dopa, Requip, Mirapex, MAOB inhibitors such as selegiline and rasagiline, COMT inhibitors such as Tasmart, A-2 inhibitors, dopamine reuptake inhibitors, NMDA antagonists, Nicotine agonists, Dopamine agonists and inhibitors of neuronal nitric oxide synthase), NEURONTIN®, pregabalin, and anti-Alzheimer's drugs such as ARICEPT®, tacrine, propentofylline or metrifonate.

The compounds of the present invention may additionally be co-administered with osteoporosis agents such as EVISTA® (raloxifene

75

-58-

hydrochloride), droloxifene, lasofoxifene, or FOSAMAX® and immunosuppressant agents such as FK-506 and rapamycin.

5 It is understood that the examples and embodiments described herein are for illustrative purposes only and that various modifications or changes in light thereof will be suggested to persons skilled in the art and are to be included within the spirit and purview of this application and the scope of the appended claims. All publications, patents, and patent applications cited herein are hereby incorporated by reference in their entirety for all purposes.

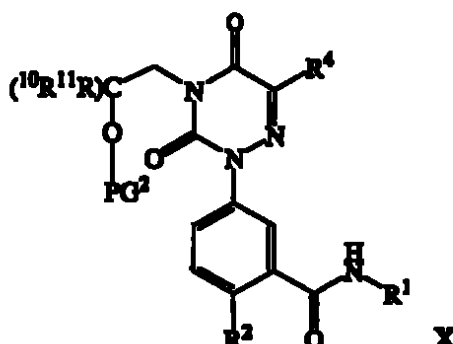


-59-

CLAIMS

What is claimed is:

1. A compound of formula X:



- 5 or a pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein R^1 is (C_1-C_6) alkyl, optionally substituted by (C_3-C_8) cycloalkyl, phenyl, naphthyl, a 5 or 6-membered heterocycloalkyl, or a 5- or 6-membered heteroaryl, wherein each of said (C_1-C_6) alkyl, (C_3-C_8) cycloalkyl, phenyl, naphthyl, a 5 or 6-membered heterocycloalkyl, or 5- or 6-membered heteroaryl are optionally
- 10 substituted by one to three moieties independently selected from the group consisting of hydroxy, halo, $-CN$, (C_1-C_6) alkyl, $-(C_1-C_6)$ alkyl-OH, (C_1-C_6) alkyl-NH(C=O)-, $NH_2(C=O)-$, (C_1-C_6) alkoxy, and (C_3-C_8) cycloalkyl; R^2 is hydrogen, halo, $-CN$, or (C_1-C_6) alkyl, wherein said (C_1-C_6) alkyl is
- 15 optionally substituted by one to three moieties, independently selected from the group consisting of halo, hydroxy, amino, $-CN$, (C_1-C_6) alkyl, (C_1-C_6) alkoxy, $-CF_3$, CF_3O- , (C_1-C_6) alkyl-NH-, $[(C_1-C_6)alkyl]_2N-$, $(C_1-C_6)alkyl-S-$, $(C_1-C_6)alkyl-(S=O)-$, $(C_1-C_6)alkyl-(SO_2)-$, $(C_1-C_6)alkyl-O-(C=O)-$, formyl, $(C_1-C_6)alkyl-(C=O)-$, and (C_3-C_8) cycloalkyl;
- 20 wherein R^4 is independently selected from the group consisting of hydrogen, halo, hydroxy, $-CN$, $HO-(C_1-C_6)alkyl$, $(C_1-C_6)alkyl$ optionally substituted with one to three fluoro, $(C_1-C_6)alkoxy$ optionally substituted with one to three fluoro, $-CO_2H$, $(C_1-C_6)alkyl-O-(C=O)-$, $R^5R^6N(O_2S)-$, $(C_1-C_6)alkyl-(O_2S)-NH-$,

XX

-60-

(C₁-C₆)alkyl-O₂S-[(C₁-C₆)alkyl-N]-, R⁵R⁶N(C=O)-, R⁵R⁶N(CH₂)_m-
 , phenyl, naphthyl, (C₃-C₈)cycloalkyl, a 5- or 6-membered
 heteroaryl, a 5 or 6-membered heterocycloalkyl, phenyl-O-,
 naphthyl-O-, (C₃-C₈)cycloalkyl-O-, a 5- or 6-membered
 heteroaryloxy and 5 or 6-membered heterocycloalkyl-O-;

PG² is a hydroxyl protecting group;

R⁵ and R⁶ are each independently selected from the group consisting of
 hydrogen, (C₁-C₆)alkyl, -(C₂-C₆)alkyl-OH, and (C₃-C₈)cycloalkyl,
 or R⁵ and R⁶ may optionally be taken together with the nitrogen
 atom to which they are attached to form a 5 or 6-membered
 heterocycloalkyl;

R¹⁰ and R¹¹ are independently selected from the group consisting of:

(C₁-C₆)alkyl optionally substituted with one to three halos,
 hydroxy, -CN, (C₁-C₆)alkoxy-, ((C₁-C₆)alkyl)₂N-, (C₁-C₆)alkyl-
 (C=O)-, (C₃-C₈)cycloalkyl-(C=O)-, a 5 or 6-membered
 heterocycloalkyl-(C=O)-, phenyl-(C=O)-, naphthyl-(C=O)-, a 5- or
 6-membered heteroaryl-(C=O)-, (C₁-C₆)alkyl-(C=O)O-, (C₁-
 C₆)alkyl-O(C=O)-, (C₃-C₈)cycloalkyl, phenyl, naphthyl, a 5 or 6-
 membered heterocycloalkyl, and 5- or 6-membered heteroaryl; and

m is one or two.

2. The compound of claim 1 wherein said compound of formula X is 5-[4-[2-(tert-butyl-dimethyl-silanyloxy)-3-methoxy-propyl]-3,5-dioxo-4,5-dihydro-3H-[1,2,4]triazin-2-yl]-2-chloro-N-(1-hydroxy-cycloheptylmethyl)-benzamide.

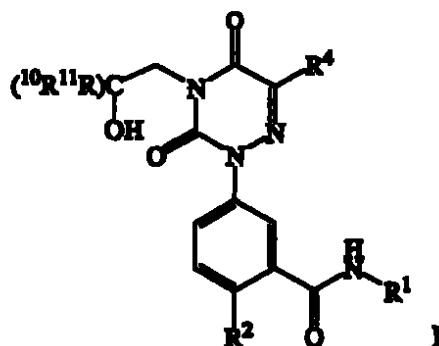
3. The compound of claim 1 wherein said PG² is selected from the group consisting of: a -SiR¹⁴R¹⁵R¹⁶, C₁-C₆alkyl, tetrahydropyranyl, and a substituted methyl ether, where R¹⁴, R¹⁵, and R¹⁶ are each independently selected from the group consisting of: a (C₁-C₆)alkyl, and a phenyl.

4. The compound of claim 3 wherein said PG² is selected from the group consisting of: trimethylsilyl, triethylsilyl, tri-isopropylsilyl,

-61-

dimethylisopropylsilyl, diethylisopropylsilyl, diethylisopropylsilyl, dimethylhexylsilyl, tert-butyl dimethylsilyl, di-tert-butylmethylsilyl, tert-butyl diphenylsilyl, tribenzylsilyl, tri-p-xylylsilyl, triphenylsilyl, diphenylmethylsilyl, and tert-butyl(methoxy)diphenylsilyl.

- 5 5. The compound of claim 1 wherein R^1 is a (C_1-C_4) alkyl, optionally substituted by (C_3-C_8) cycloalkyl; wherein said (C_1-C_4) alkyl or (C_3-C_8) cycloalkyl are optionally substituted by one to three moieties independently selected from the group consisting of hydroxy, halo, -CN, (C_1-C_6) alkyl, $-(C_1-C_6)$ alkyl-OH, (C_1-C_6) alkyl-NH(C=O)-, $NH_2(C=O)-$, (C_1-C_6) alkoxy, and (C_3-C_8) cycloalkyl.
- 10 6. The compound of claim 3 wherein R^2 is chloro, methyl or ethyl.
7. The compound of claim 4 wherein R^4 is hydrogen and R^{10} and R^{11} are independently selected from the group consisting of: hydrogen and (C_1-C_6) alkyl optionally substituted with (C_1-C_6) alkoxy- or -OH.
- 15 8. A method of preparing a compound of the formula I



or a pharmaceutically acceptable salt thereof,

wherein R^1 is (C_1-C_6) alkyl, optionally substituted by (C_3-C_8) cycloalkyl, phenyl, naphthyl, a 5 or 6-membered heterocycloalkyl, or a 5- or 6-membered heteroaryl, wherein each of said (C_1-C_6) alkyl, (C_3-C_8) cycloalkyl, phenyl, naphthyl, a 5 or 6-membered heterocycloalkyl, or 5- or 6-membered heteroaryl are optionally substituted by one to three moieties independently selected from

29

-62-

the group consisting of hydroxy, halo, -CN, (C₁-C₆)alkyl, -(C₁-C₆)alkyl-OH, (C₁-C₆)alkyl-NH(C=O)-, NH₂(C=O)-, (C₁-C₆)alkoxy, and (C₃-C₈)cycloalkyl;

R² is hydrogen, halo, -CN, or (C₁-C₆)alkyl, wherein said (C₁-C₆)alkyl is optionally substituted by one to three moieties, independently selected from the group consisting of halo, hydroxy, amino, -CN, (C₁-C₆)alkyl, (C₁-C₆)alkoxy, -CF₃, CF₃O-, (C₁-C₆)alkyl-NH-, [(C₁-C₆)alkyl]₂N-, (C₁-C₆)alkyl-S-, (C₁-C₆)alkyl-(S=O)-, (C₁-C₆)alkyl-(SO₂)-, (C₁-C₆)alkyl-O-(C=O)-, formyl, (C₁-C₆)alkyl-(C=O)-, and (C₃-C₈)cycloalkyl;

wherein R⁴ is independently selected from the group consisting of hydrogen, halo, hydroxy, -CN, HO-(C₁-C₆)alkyl, (C₁-C₆)alkyl optionally substituted with one to three fluoro, (C₁-C₆)alkoxy optionally substituted with one to three fluoro, -CO₂H, (C₁-C₆)alkyl-O-(C=O)-, R⁵R⁶N(O₂S)-, (C₁-C₆)alkyl-(O₂S)-NH-, (C₁-C₆)alkyl-O₂S-[(C₁-C₆)alkyl-N]-, R⁵R⁶N(C=O)-, R⁵R⁶N(CH₂)_m-, phenyl, naphthyl, (C₃-C₈)cycloalkyl, a 5- or 6-membered heteroaryl, a 5 or 6-membered heterocycloalkyl, phenyl-O-, naphthyl-O-, (C₃-C₈)cycloalkyl-O-, a 5- or 6-membered heteroaryloxy and 5 or 6-membered heterocycloalkyl-O-;

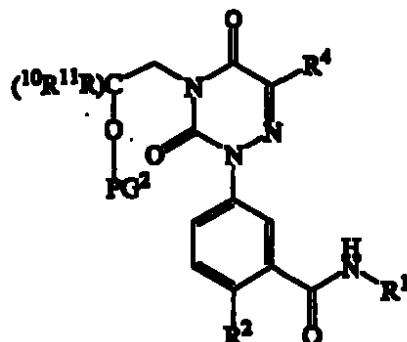
R¹⁰ and R¹¹ are independently selected from the group consisting of: (C₁-C₆)alkyl optionally substituted with one to three halos, hydroxy, -CN, (C₁-C₆)alkoxy-, ((C₁-C₆)alkyl)₂N-, (C₁-C₆)alkyl-(C=O)-, (C₃-C₈)cycloalkyl-(C=O)-, a 5 or 6-membered heterocycloalkyl-(C=O)-, phenyl-(C=O)-, naphthyl-(C=O)-, a 5- or 6-membered heteroaryl-(C=O)-, (C₁-C₆)alkyl-(C=O)O-, (C₁-C₆)alkyl-O(C=O)-, (C₃-C₈)cycloalkyl, phenyl, naphthyl, a 5 or 6-membered heterocycloalkyl, and 5- or 6-membered heteroaryl;

R⁵ and R⁶ are each independently selected from the group consisting of hydrogen, (C₁-C₆)alkyl, -(C₂-C₆)alkyl-OH, and (C₃-C₈)cycloalkyl, or R⁵ and R⁶ may optionally be taken together with the nitrogen atom to which they are attached to form a 5 or 6-membered heterocycloalkyl; and

-63-

m is one or two;

wherein said method comprises removing PG² from a compound of formula X



X

, or a pharmaceutically acceptable salt

5 thereof, wherein PG² is a hydroxyl protecting group; to form a compound of formula I

9. The method of claim 8 wherein said compound of formula X is 5-[4-[2-(tert-butyl-dimethyl-silanyloxy)-3-methoxy-propyl]-3,5-dioxo-4,5-dihydro-3H-[1,2,4]triazin-2-yl]-2-chloro-N-(1-hydroxy-cycloheptylmethyl)-benzamide.
10. The method of claim 8 wherein said compound of formula I is 2-chloro-N-(1-hydroxy-cycloheptylmethyl)-5-[4-(2R-hydroxy-3-methoxy-propyl)-3,5-dioxo-4,5-dihydro-3H-[1,2,4]triazin-2-yl]-benzamide.
11. The method of claim 8 wherein R¹ is a (C₁-C₄)alkyl, optionally substituted by (C₃-C₆)cycloalkyl; wherein said (C₁-C₄)alkyl or (C₃-C₆)cycloalkyl are optionally substituted by one to three moieties independently selected from the group consisting of hydroxy, halo, -CN, (C₁-C₄)alkyl, -(C₁-C₄)alkyl-OH, (C₁-C₄)alkyl-NH(C=O)-, NH₂(C=O)-, (C₁-C₄)alkoxy, and (C₃-C₆)cycloalkyl.
12. The method of claim 11 wherein R² is chloro, methyl or ethyl.

81

-64-

13. The method of claim 12 wherein said PG^2 is selected from the group consisting of: $-SiR^{14}R^{15}R^{16}$, C_1-C_6 alkyl, tetrahydropyranyl, and benzyl, where R^{14} , R^{15} , and R^{16} are each independently selected from the group consisting of: a (C_1-C_6) alkyl, and a phenyl.
- 5 14. The method of claim 13 wherein said PG^2 is selected from the group consisting of: trimethylsilyl, triethylsilyl, tri-isopropylsilyl, dimethylisopropylsilyl, diethylisopropylsilyl, diethylisopropylsilyl, dimethylhexylsilyl, tert-butyl dimethylsilyl, di-tert-butylmethylsilyl, tert-butyl diphenylsilyl, tribenzylsilyl, tri-p-xylylsilyl, triphenylsilyl, 10 diphenylmethylsilyl, and tert-butyl(methoxy)diphenylsilyl.
- 15 15. The method of claim 12 wherein said PG^2 is $-SiR^{14}R^{15}R^{16}$, and wherein PG^2 is removed using at least one reagent selected from the group consisting of: tetrabutylammonium fluoride, $Bu_4N^+F^-$, KF , HF , $BF_3 \cdot Et_2O$, pyridine- HF , triethylamine- HF , $PH_3C^+BF_4^-$, trifluoroacetic acid, p-toluenesulfonic acid and HCl .

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No.
PCT/IB2005/002036A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC 7 C07D253/06

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 C07D

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

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

EPO-Internal, WPI Data, 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.
X	WO 03/042191 A (PFIZER) 22 May 2003 (2003-05-22) page 4, line 26 - line 32 page 61, line 1 - line 5 page 74; example 52 page 83; claim 8	1-15
X	WO 03/042190 A (PFIZER) 22 May 2003 (2003-05-22) page 49, line 25 - line 29 page 3, line 31 - line 37 page 52; example 4 page 57; claim 8	1-15
	-/-	

☒ Further documents are listed in the continuation of box C.☒ Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

"A" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

2 September 2005

Date of mailing of the international search report

09/09/2005

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.O. 5818 Patenkönig 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-2018

Authorized officer

Cortés, J

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No. PCT/IB2005/002036
--

83

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
P,X	WO 2004/058270 A (PFIZER) 15 July 2004 (2004-07-15) page 4, line 27 - line 33 page 46, line 7 - line 11 page 61 - page 69; examples 63-66,72,75,78,86,92,97,99	1-15

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

situation on patent family members

International Application No.
PCT/IB2005/002036

84

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2003042191 A	22-05-2003	BR 0214044 A	13-10-2004
		CA 2466724 A1	22-05-2003
		CN 1585755 A	23-02-2005
		EP 1448535 A1	25-08-2004
		HU 0401936 A2	28-01-2005
		WO 03042191 A1	22-05-2003
		JP 2005509653 T	14-04-2005
		MA 27144 A1	03-01-2005
		US 2003186981 A1	02-10-2003
		ZA 200402754 A	08-04-2005
WO 03042190 A	22-05-2003	BR 0204588 A	16-09-2003
		CA 2411544 A1	12-05-2003
		EP 1310493 A1	14-05-2003
		WO 03042190 A1	22-05-2003
		JP 2003183263 A	03-07-2003
		MX PA02009783 A	21-05-2003
		US 2003144293 A1	31-07-2003
WO 2004058270 A	15-07-2004	AU 2003285716 A1	22-07-2004
		WO 2004058270 A1	15-07-2004
		NL 1025148 A1	01-07-2004
		US 2004180894 A1	16-09-2004

PROCEDIMIENTOS PARA PREPARAR INHIBIDORES DE P2X₇**REFERENCIA CRUZADA A LAS SOLICITUDES RELACIONADAS**

Esta solicitud reivindica la prioridad de la Solicitud de Patente Provisional
5 de Estados Unidos N° 60/583.851 presentada el 29 de junio de 2004.

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

El receptor purinérgico P2X₇ (conocido anteriormente como receptor
P2Z), que son canales iónicos abiertos por ligando, está presente en diversos
tipos de células, sobre todo aquellas que se sabe que están implicadas en
10 procesos inflamatorios/inmunes, específicamente, macrófagos, mastocitos y
linfocitos (T y B). La activación del receptor P2X₇ por nucleótidos
extracelulares, en particular trifosfato de adenosina, conduce a la liberación de
la interleuquina-1 β (IL-1 β) y a la formación de células gigantes
(macrófagos/células microgliales), desgranulación (mastocitos) y proliferación
15 (células T), apoptosis y supresión de L-selectina (linfocitos). Los receptores
P2X₇ también se encuentran en células que presentan antígenos (APC),
queratinocitos, células acinares salivares (células parótidas), hepatocitos y
células mesangiales.

En la técnica se conocen antagonistas de P2X₇, tales como los descritos
20 en las Publicaciones de Patente Internacional WO 01/46200, WO 01/42194,
WO 01/44213, WO 99/29660, WO 00/61569, WO 99/29661, WO 99/29686, WO
00/71529 y WO 01/44170, así como en el documento WO 2003042191.

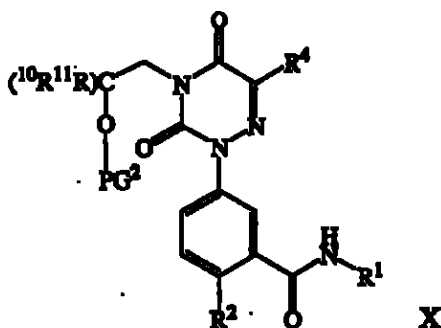
Las benzamidas, heteroarilamidas y amidas inversas para usos distintos
de la inhibición del receptor P2X₇ se describen en diversas publicaciones, tales

como las Publicaciones de Patente Internacional WO 97/22600, EP 138,527, WO 00/71509, WO 98/28269, WO 99/17777 y WO 01/58883.

Se están identificando antagonistas del receptor P2X₇ para el tratamiento de enfermedades humanas (véase, por ejemplo, Alcaraz y col. (2003) *Bioorg Med Chem Lett.* 13 (22): 4043-4046; Baxter y col. (2003) *Bioorg Med Chem Lett.* 13 (22): 4047-4050). Existe una necesidad para más compuestos, composiciones y procedimientos para preparar compuestos que puedan inhibir el receptor P2X₇ para uso como agentes farmacéuticos.

SUMARIO DE LA INVENCION

En un aspecto, la presente invención proporciona compuestos de fórmula X:



y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, en la que R¹ es alquilo (C₁-C₈), opcionalmente sustituido con cicloalquilo (C₃-C₈), fenilo, naftilo, un heterocicloalquilo de 5 ó 6 miembros o un heteroarilo de 5 ó 6 miembros, donde cada uno de dichos alquilo (C₁-C₈), cicloalquilo (C₃-C₈), fenilo, naftilo, un heterocicloalquilo de 5 ó 6 miembros o heteroarilo de 5 ó 6 miembros están opcionalmente sustituidos con uno a tres restos seleccionados independientemente entre el grupo compuesto por hidroxilo, halo, -CN, alquilo (C₁-C₈), -alquil (C₁-C₈)-OH, alquil (C₁-C₈)-NH(C=O)-, NH₂(C=O)-, alcoxi (C₁-C₈)

y cicloalquilo (C_3-C_8); R^2 es hidrógeno, halo, $-CN$ o alquilo (C_1-C_6), donde dicho alquilo (C_1-C_6) está opcionalmente sustituido con uno a tres restos, seleccionados independientemente entre el grupo compuesto por halo, hidroxilo, amino, $-CN$, alquilo (C_1-C_6), alcoxi (C_1-C_6), $-CF_3$, CF_3O- , alquil (C_1-C_6)- $NH-$,
5 [alquil (C_1-C_6)] $_2N-$, alquil (C_1-C_6)- $S-$, alquil (C_1-C_6)-($S=O$)-, alquil (C_1-C_6)-(SO_2)-, alquil (C_1-C_6)- $O-(C=O)-$, formilo, alquil (C_1-C_6)-($C=O$)- y cicloalquilo (C_3-C_8); donde R^4 se selecciona independientemente entre el grupo compuesto por hidrógeno, halo, hidroxilo, $-CN$, HO -alquilo (C_1-C_6), alquilo (C_1-C_6) opcionalmente sustituido con uno a tres fluoro, alcoxi (C_1-C_6) opcionalmente sustituido con uno
10 a tres fluoro, $-CO_2H$, alquil (C_1-C_6)- $O-(C=O)-$, $R^5R^6N(O_2S)-$, alquil (C_1-C_6)-(O_2S)- $NH-$, alquil (C_1-C_6)- O_2S -[alquil (C_1-C_6)- N]-, $R^5R^6N(C=O)-$, $R^5R^6N(CH_2)_m-$, fenilo, naftilo, cicloalquilo (C_3-C_8), un heteroarilo de 5 ó 6 miembros, un heterocicloalquilo de 5 ó 6 miembros, fenil- $O-$, naftil- $O-$, cicloalquil (C_3-C_8)- $O-$, un heteroariloxi de 5 ó 6 miembros y heterocicloalquil de 5 ó 6 miembros- $O-$;
15 PG^2 es un grupo protector de hidroxilo; cada uno de R^5 y R^6 se selecciona independientemente entre el grupo compuesto por hidrógeno, alquilo (C_1-C_6), -alquil (C_2-C_6)- OH y cicloalquilo (C_3-C_8), o R^5 y R^6 pueden tomarse opcionalmente junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos para formar un heterocicloalquilo de 5 ó 6 miembros; R^{10} y R^{11} se seleccionan
20 independientemente entre el grupo compuesto por: alquilo (C_1-C_6) opcionalmente sustituido con de uno a tres halos, hidroxilo, $-CN$, alcoxi (C_1-C_6)-, (alquil (C_1-C_6)) $_2N-$, alquil (C_1-C_6)-($C=O$)-, cicloalquil (C_3-C_8)-($C=O$)-, un heterocicloalquil de 5 ó 6 miembros-($C=O$)-, fenil-($C=O$)-, naftil-($C=O$)-, un heteroaril de 5 ó 6 miembros-($C=O$)-, alquil (C_1-C_6)-($C=O$) $O-$, alquil (C_1-C_6)-
25 $O(C=O)-$, cicloalquilo (C_3-C_8), fenilo, naftilo, un heterocicloalquilo de 5 ó 6



miembros y heteroarilo de 5 ó 6 miembros; y m es uno o dos. En una realización, el compuesto de fórmula X es 5-{4-[2-(*terc*-butil-dimetil-silanilo)-3-metoxi-propil]-3,5-dioxo-4,5-dihidro-3*H*-[1,2,4]triazin-2-il]-2-cloro-*N*-(1-hidroxi-cicloheptilmetil)-benzamida. En ciertas realizaciones, PG² se selecciona entre

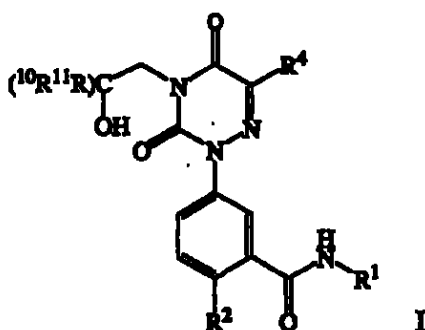
5 el grupo compuesto por: -SiR¹⁴R¹⁵R¹⁶, alquilo C₁-C₈, tetrahidropiranilo y bencilo, donde cada uno de R¹⁴, R¹⁵ y R¹⁶ se selecciona independientemente entre el grupo compuesto por: un alquilo (C₁-C₆) y un fenilo. En ciertas realizaciones, PG² se selecciona entre el grupo compuesto por: trimetilsililo, trietilsililo, triisopropilsililo, dimetilisopropilsililo, dietilisopropilsililo, dimetilhexilsililo, *terc*-

10 butildimetilsililo, di-*terc*-butilmetilsililo, *terc*-butildifenilsililo, tribencilsililo, tri-*p*-xililsililo, trifenilsililo, difenilmetilsililo y *terc*-butil(metoxi)difenilsililo. En ciertas realizaciones, R¹ es un alquilo (C₁-C₄), opcionalmente sustituido con cicloalquilo (C₃-C₈); donde dicho alquilo (C₁-C₄) o cicloalquilo (C₃-C₈) están opcionalmente sustituidos con uno a tres restos seleccionados

15 independientemente entre el grupo compuesto por hidroxilo, halo, -CN, alquilo (C₁-C₆), -alquil (C₁-C₆)-OH, alquil (C₁-C₆)-NH(C=O)-, NH₂(C=O)-, alcoxi (C₁-C₆) y cicloalquilo (C₃-C₈). En otras realizaciones, R² es cloro, metilo o etilo. En ciertas realizaciones, R⁴ es hidrógeno y R¹⁰ y R¹¹ se seleccionan independientemente entre el grupo compuesto por: hidrógeno y alquilo (C₁-C₆)

20 opcionalmente sustituido con alcoxi (C₁-C₆)- o -OH.

En otro aspecto, la presente invención proporciona procedimientos para preparar compuestos de fórmula I:



o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, en la que R^1 es alquilo (C_1-C_6), opcionalmente sustituido con cicloalquilo (C_3-C_6), fenilo, naftilo, un heterocicloalquilo de 5 ó 6 miembros o un heteroarilo de 5 ó 6 miembros, donde

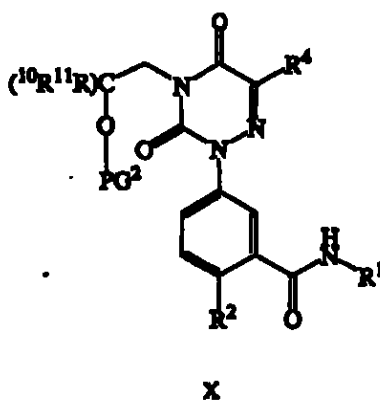
5 cada uno de dichos alquilo (C_1-C_6), cicloalquilo (C_3-C_6), fenilo, naftilo, heterocicloalquilo de 5 ó 6 miembros o heteroarilo de 5 ó 6 miembros están opcionalmente sustituidos con uno a tres restos seleccionados independientemente entre el grupo compuesto por hidroxilo, halo, $-CN$, alquilo (C_1-C_6), $-alquil (C_1-C_6)-OH$, alquil (C_1-C_6)- $NH(C=O)-$, $NH_2(C=O)-$, alcoxi (C_1-C_6)

10 y cicloalquilo (C_3-C_6); R^2 es hidrógeno, halo, $-CN$ o alquilo (C_1-C_6), donde dicho alquilo (C_1-C_6) está opcionalmente sustituido con uno a tres restos, seleccionados independientemente entre el grupo compuesto por halo, hidroxilo, amino, $-CN$, alquilo (C_1-C_6), alcoxi (C_1-C_6), $-CF_3$, CF_3O- , alquil (C_1-C_6)- $NH-$, $[alquil (C_1-C_6)]_2-N-$, alquil (C_1-C_6)- $S-$, alquil (C_1-C_6)- $(S=O)-$, alquil (C_1-C_6)- $(SO_2)-$,

15 alquil (C_1-C_6)- $O-(C=O)-$, formilo, alquil (C_1-C_6)- $(C=O)-$ y cicloalquilo (C_3-C_6); donde R^4 se selecciona independientemente entre el grupo compuesto por hidrógeno, halo, hidroxilo, $-CN$, $HO-alquilo (C_1-C_6)$, alquilo (C_1-C_6) opcionalmente sustituido con uno a tres fluoro, alcoxi (C_1-C_6) opcionalmente sustituido con uno a tres fluoro, $-CO_2H$, alquil (C_1-C_6)- $O-(C=O)-$, $R^5R^6N(O_2S)-$, alquil (C_1-C_6)- $(O_2S)-$

20 $NH-$, alquil (C_1-C_6)- $O_2S-[alquil (C_1-C_6)-N]-$, $R^5R^6N(C=O)-$, $R^5R^6N(CH_2)_m-$, fenilo,

- naftilo, cicloalquilo (C_3-C_8), un heteroarilo de 5 ó 6 miembros, un heterocicloalquilo de 5 ó 6 miembros, fenil-O-, naftil-O-, cicloalquil (C_3-C_8)-O-, un heteroariloxi de 5 ó 6 miembros y heterocicloalquil de 5 ó 6 miembros-O-; R^{10} y R^{11} se seleccionan independientemente entre el grupo compuesto por:
- 5 alquilo (C_1-C_6) opcionalmente sustituido con uno a tres halos, hidroxil, -CN, alcoxi (C_1-C_6)-, (alquil (C_1-C_6))₂-N-, alquil (C_1-C_6)-(C=O)-, cicloalquil (C_3-C_8)-(C=O)-, un heterocicloalquil de 5 ó 6 miembros-(C=O)-, fenil-(C=O)-, naftil-(C=O)-, un heteroaril de 5 ó 6 miembros-(C=O)-, alquil (C_1-C_6)-(C=O)O-, alquil (C_1-C_6)-O(C=O)-, cicloalquilo (C_3-C_8), fenilo, naftilo, un heterocicloalquilo de 5 ó
- 10 6 miembros y heteroarilo de 5 ó 6 miembros; cada uno de R^5 y R^6 se selecciona independientemente entre el grupo compuesto por hidrógeno, alquilo (C_1-C_6), -alquil (C_2-C_6)-OH y cicloalquilo (C_3-C_8), o R^5 y R^6 pueden tomarse opcionalmente junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos para formar un heterocicloalquilo de 5 ó 6 miembros; y m es uno o dos; donde
- 15 dicho procedimiento comprende retirar PG^2 de uno compuesto de fórmula X



y las sales farmacéuticamente aceptables del mismo, en la que PG^2 es un grupo protector de hidroxilo; para formar un compuesto de fórmula I. En una realización, el compuesto de fórmula X es 5-[4-[2-(*tert*-butil-dimetil-silanilo)oxi]-3-

metoxi-propil]-3,5-dioxo-4,5-dihidro-3*H*-[1,2,4]triazin-2-il]-2-cloro-*N*-(1-hidroxi-cicloheptilmetil)-benzamida. En una realización, el compuesto de fórmula I es 2-cloro-*N*-(1-hidroxi-cicloheptilmetil)-5-[4-(2*R*-hidroxi-3-metoxi-propil)-3,5-dioxo-4,5-dihidro-3*H*-[1,2,4]triazin-2-il]-benzamida. En ciertas realizaciones, R¹ es un

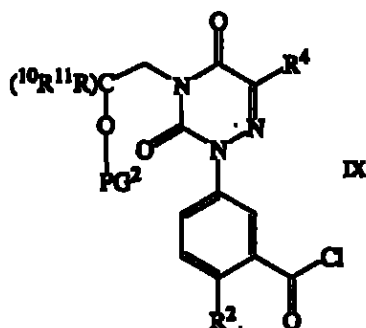
5 alquilo (C₁-C₄), opcionalmente sustituido con cicloalquilo (C₃-C₈); donde dicho alquilo (C₁-C₄) o cicloalquilo (C₃-C₈) están opcionalmente sustituidos con uno a tres restos seleccionados independientemente entre el grupo compuesto por hidroxi, halo, -CN, alquilo (C₁-C₆), -alquil (C₁-C₆)-OH, alquil (C₁-C₆)-NH(C=O)-, NH₂(C=O)-, alcoxi (C₁-C₆) y cicloalquilo (C₃-C₈). En otras realizaciones, R² es

10 cloro, metilo o etilo. En ciertas realizaciones, R⁴ es hidrógeno y R¹⁰ y R¹¹ se seleccionan independientemente entre el grupo compuesto por: hidrógeno y alquilo (C₁-C₆) opcionalmente sustituido con alcoxi (C₁-C₆)- o -OH. En ciertas realizaciones, PG² se selecciona entre el grupo compuesto por: -SiR¹⁴R¹⁵R¹⁶, alquilo C₁-C₆, tetrahidropiraniilo y bencilo, donde cada uno de R¹⁴, R¹⁵ y R¹⁶ se

15 selecciona independientemente entre el grupo compuesto por: un alquilo (C₁-C₆) y un fenilo. En ciertas realizaciones, PG² se selecciona entre el grupo compuesto por: trimetilsililo, trietilsililo, tri-isopropilsililo, dimetilisopropilsililo, dietilisopropilsililo, dimetilhexilsililo, *terc*-butildimetilsililo, di-*terc*-butilmetilsililo, *terc*-butildifenilsililo, tribencilsililo, tri-*p*-xililsililo, trifenilsililo, difenilmetilsililo y

20 *terc*-butil(metoxi)difenilsililo. En ciertas realizaciones, PG² es -SiR¹⁴R¹⁵R¹⁶, y PG² se retira usando al menos un reactivo seleccionado entre el grupo compuesto por: fluoruro de tetrabutilamonio, Bu₄N⁺F⁻, KF, HF, BF₃·Et₂O piridina-HF, trietilamina-HF, PH₃C⁺BF₄⁻, ácido trifluoroacético, ácido *p*-toluenosulfónico y HCl.

En otro aspecto, la presente invención proporciona compuestos de fórmula IX:



y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, en la que R^2 es

5 hidrógeno, halo, $-CN$ o alquilo (C_1-C_6), donde dicho alquilo (C_1-C_6) está opcionalmente sustituido con uno a tres restos, seleccionados independientemente entre el grupo compuesto por halo, hidroxilo, amino, $-CN$, alquilo (C_1-C_6), alcoxi (C_1-C_6), $-CF_3$, CF_3O- , alquil (C_1-C_6)- $NH-$, [alquil (C_1-C_6)]₂- $N-$, alquil (C_1-C_6)- $S-$, alquil (C_1-C_6)-($S=O$)-, alquil (C_1-C_6)-(SO_2)-, alquil (C_1-C_6)-

10 $O-(C=O)-$, formilo, alquil (C_1-C_6)-($C=O$)- y cicloalquilo (C_3-C_6); donde R^4 se selecciona independientemente entre el grupo compuesto por hidrógeno, halo, hidroxilo, $-CN$, HO -alquilo (C_1-C_6), alquilo (C_1-C_6) opcionalmente sustituido con uno a tres fluoro, alcoxi (C_1-C_6) opcionalmente sustituido con uno a tres fluoro, $-CO_2H$, alquil (C_1-C_6)- $O-(C=O)-$, $R^5R^5N(O_2S)-$, alquil (C_1-C_6)-(O_2S)- $NH-$, alquil

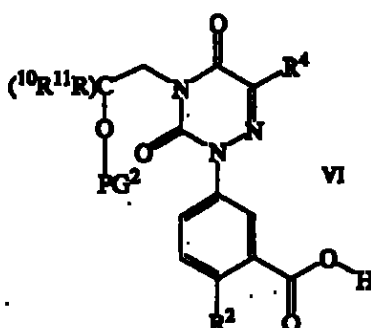
15 (C_1-C_6)- O_2S -[alquil (C_1-C_6)- N]-, $R^5R^6N(C=O)-$, $R^5R^6N(CH_2)_m-$, fenilo, naftilo, cicloalquilo (C_3-C_6), un heteroarilo de 5 ó 6 miembros, un heterocicloalquilo de 5 ó 6 miembros, fenil- $O-$, naftil- $O-$, cicloalquil (C_3-C_6)- $O-$, un heteroariloxi de 5 ó 6 miembros y heterocicloalquil de 5 ó 6 miembros- $O-$; PG^2 es un grupo protector de hidroxilo; cada uno de R^5 y R^6 se selecciona independientemente

20 entre el grupo compuesto por hidrógeno, alquilo (C_1-C_6), -alquil (C_2-C_6)- OH y

cicloalquilo (C₃-C₈) o R⁵ y R⁶ pueden tomarse opcionalmente junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos para formar un heterocicloalquilo de 5 ó 6 miembros; R¹⁰ y R¹¹ se seleccionan independientemente entre el grupo compuesto por: alquilo (C₁-C₆) opcionalmente sustituido con uno a tres halos, 5 hidroxi, -CN, alcoxi (C₁-C₆)-, (alquil(C₁-C₆))₂-N-, alquil (C₁-C₆)-(C=O)-, cicloalquil (C₃-C₈)-(C=O)-, un heterocicloalquil de 5 ó 6 miembros-(C=O)-, fenil-(C=O)-, naftil-(C=O)-, un heteroaril de 5 ó 6 miembros-(C=O)-, alquil (C₁-C₆)-(C=O)O-, alquil (C₁-C₆)-O(C=O)-, cicloalquilo (C₃-C₈), fenilo, naftilo, un heterocicloalquilo de 5 ó 6 miembros y heteroarilo de 5 ó 6 miembros; y m es uno o dos. En 10 ciertas realizaciones, el compuesto de fórmula IX es 2-cloro-N-(1-hidroxicicloheptilmetil)-5-[4-(2R-hidroxi-3-metoxi-propil)-3,5-dioxo-4,5-dihidro-3H-[1,2,4]triazin-2-il]-benzamida. En ciertas realizaciones, PG² se selecciona entre el grupo compuesto por: -SiR¹⁴R¹⁵R¹⁶, alquilo C₁-C₆, tetrahidropiraniolo y bencilo, donde cada uno de R¹⁴, R¹⁵ y R¹⁶ se selecciona independientemente entre el 15 grupo compuesto por: un alquilo (C₁-C₆) y un fenilo. En ciertas realizaciones, PG² se selecciona entre el grupo compuesto por: trimetilsililo, trietilsililo, triisopropilsililo, dimetilisopropilsililo, dietilisopropilsililo, dimetilhexilsililo, *terc*-butildimetilsililo, di-*terc*-butilmetilsililo, *terc*-butildifenilsililo, tribencilsililo, tri-*p*-xililsililo, trifenilsililo, difenilmetilsililo y *terc*-butil(metoxi)difenilsililo. En otras 20 realizaciones, R² es cloro, metilo o etilo. En ciertas realizaciones, R⁴ es hidrógeno y R¹⁰ y R¹¹ se seleccionan independientemente entre el grupo compuesto por: hidrógeno y alquilo (C₁-C₆) opcionalmente sustituido con alcoxi (C₁-C₆)- o -OH.

En otro aspecto, la presente invención proporciona compuestos de 25 fórmula VI:

94



y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, en la que R^2 es hidrógeno, halo, $-CN$ o alquilo (C_1-C_6), donde dicho alquilo (C_1-C_6) está opcionalmente sustituido con uno a tres restos, seleccionados

5 independientemente entre el grupo compuesto por halo, hidroxilo, amino, $-CN$, alquilo (C_1-C_6), alcoxi (C_1-C_6), $-CF_3$, CF_3O- , alquil (C_1-C_6)- $NH-$, [alquil (C_1-C_6)] $_2$ - $N-$, alquil (C_1-C_6)- $S-$, alquil (C_1-C_6)- $(S=O)-$, alquil (C_1-C_6)- $(SO_2)-$, alquil (C_1-C_6)- $O-(C=O)-$, formilo, alquil (C_1-C_6)- $(C=O)-$ y cicloalquilo (C_3-C_6); donde R^4 se selecciona independientemente entre el grupo compuesto por hidrógeno, halo,

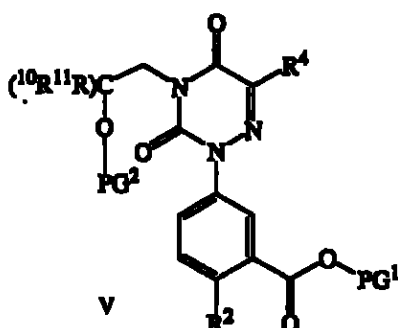
10 hidroxilo, $-CN$, HO -alquilo (C_1-C_6), alquilo (C_1-C_6) opcionalmente sustituido con uno a tres fluoro, alcoxi (C_1-C_6) opcionalmente sustituido con uno a tres fluoro, $-CO_2H$, alquil (C_1-C_6)- $O-(C=O)-$, $R^5R^6N(O_2S)-$, alquil (C_1-C_6)- $(O_2S)-NH-$, alquil (C_1-C_6)- O_2S -[alquil (C_1-C_6)- N]-, $R^5R^6N(C=O)-$, $R^5R^6N(CH_2)_m-$, fenilo, naftilo, cicloalquilo (C_3-C_6), un heteroarilo de 5 ó 6 miembros, un heterocicloalquilo de

15 5 ó 6 miembros, fenil- $O-$, naftil- $O-$, cicloalquil (C_3-C_6)- $O-$, un heteroariloxi de 5 ó 6 miembros y heterocicloalquil de 5 ó 6 miembros- $O-$; PG^2 es un grupo protector de hidroxilo; cada uno de R^5 y R^6 se selecciona independientemente entre el grupo compuesto por hidrógeno, alquilo (C_1-C_6), -alquil (C_2-C_6)- OH y cicloalquilo (C_3-C_6) o R^5 y R^6 pueden tomarse opcionalmente junto con el

20 átomo de nitrógeno al que están unidos para formar un heterocicloalquilo de 5

- ó 6 miembros; R^{10} y R^{11} se seleccionan independientemente entre el grupo compuesto por: alquilo (C_1-C_6) opcionalmente sustituido con uno a tres halos, hidroxí, $-CN$, alcoxi (C_1-C_6)-, (alquil (C_1-C_6))₂-N-, alquil (C_1-C_6)-(C=O)-, cicloalquil (C_3-C_6)-(C=O)-, un heterocicloalquil de 5 ó 6 miembros-(C=O)-, fenil-(C=O)-, naftil-(C=O)-, un heteroaril de 5 ó 6 miembros-(C=O)-, alquil (C_1-C_6)-(C=O)O-, alquil (C_1-C_6)-O(C=O)-, cicloalquilo (C_3-C_6), fenilo, naftilo, un heterocicloalquilo de 5 ó 6 miembros y heteroarilo de 5 ó 6 miembros; y m es uno o dos. En ciertas realizaciones, el compuesto de fórmula V es ácido 5-[4-[2-(*terc*-butil-dimetil-silanilo)-3-metoxi-propil]-3,5-dioxo-4,5-dihidro-3H-[1,2,4]triazin-2-il]-2-cloro-benzoico. En ciertas realizaciones, PG^2 se selecciona entre el grupo compuesto por: $-SiR^{14}R^{15}R^{16}$, alquilo C_1-C_6 , tetrahidropiraniilo y bencilo, donde cada uno de R^{14} , R^{15} y R^{16} se selecciona independientemente entre el grupo compuesto por: un alquilo (C_1-C_6) y un fenilo. En ciertas realizaciones, PG^2 se selecciona entre el grupo compuesto por: trimetilsililo, trietilsililo, tri-isopropilsililo, dimetilisopropilsililo, dietilisopropilsililo, dimetilhexilsililo, *terc*-butildimetilsililo, di-*terc*-butilmetilsililo, *terc*-butildifenilsililo, tribencilsililo, tri-*p*-xililsililo, trifenilsililo, difenilmetilsililo y *terc*-butil(metoxi)difenilsililo. En otras realizaciones, R^2 es cloro, metilo o etilo. En ciertas realizaciones, R^4 es hidrógeno y R^{10} y R^{11} se seleccionan independientemente entre el grupo compuesto por: hidrógeno y alquilo (C_1-C_6) opcionalmente sustituido con alcoxi (C_1-C_6)- o -OH.

En otro aspecto, la presente invención proporciona compuestos de fórmula V:



y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, en la que PG¹ es un grupo protector de carboxilo; R² es hidrógeno, halo, -CN o alquilo (C₁-C₈), donde dicho alquilo (C₁-C₈) está opcionalmente sustituido con uno a tres restos,

5 seleccionados independientemente entre el grupo compuesto por halo, hidroxilo, amino, -CN, alquilo (C₁-C₈), alcoxi (C₁-C₈), -CF₃, CF₃O-, alquil (C₁-C₈)-NH-, [alquil (C₁-C₈)₂-N-, alquil (C₁-C₈)-S-, alquil (C₁-C₈)-(S=O)-, alquil (C₁-C₈)-(SO₂)-, alquil (C₁-C₈)-O-(C=O)-, formilo, alquil (C₁-C₈)-(C=O)- y cicloalquilo (C₃-C₈); donde R⁴ se selecciona independientemente entre el grupo compuesto por

10 hidrógeno, halo, hidroxilo, -CN, HO-alquilo (C₁-C₈), alquilo (C₁-C₈) opcionalmente sustituido con uno a tres fluoro, alcoxi (C₁-C₈) opcionalmente sustituido con uno a tres fluoro, -CO₂H, alquil (C₁-C₈)-O-(C=O)-, R⁵R⁶N(O₂S)-, alquil (C₁-C₈)-(O₂S)-NH-, alquil (C₁-C₈)-O₂S-[alquil (C₁-C₈)-N]-, R⁵R⁶N(C=O)-, R⁵R⁶N(CH₂)_m-, fenilo, naftilo, cicloalquilo (C₃-C₈), un heteroarilo de 5 ó 6 miembros, un

15 heterocicloalquilo de 5 ó 6 miembros, fenil-O-, naftil-O-, cicloalquil (C₃-C₈)-O-, un heteroariloxi de 5 ó 6 miembros y heterocicloalquil de 5 ó 6 miembros-O-; PG² es un grupo protector de hidroxilo; cada uno de R⁵ y R⁶ se selecciona independientemente entre el grupo compuesto por hidrógeno, alquilo (C₁-C₈), -alquil (C₂-C₈)-OH y cicloalquilo (C₃-C₈), o R⁵ y R⁶ pueden tomarse

20 opcionalmente junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos para formar

un heterocicloalquilo de 5 ó 6 miembros; R^{10} y R^{11} se seleccionan independientemente entre el grupo compuesto por: alquilo (C_1-C_6) opcionalmente sustituido con uno a tres halos, hidroxí, $-CN$, alcoxi (C_1-C_6), (alquil (C_1-C_6))₂-N-, alquil (C_1-C_6)-(C=O)-, cicloalquil (C_3-C_6)-(C=O)-, un

5 heterocicloalquil de 5 ó 6 miembros-(C=O)-, fenil-(C=O)-, naftil-(C=O)-, un heteroaril de 5 ó 6 miembros-(C=O)-, alquil (C_1-C_6)-(C=O)O-, alquil (C_1-C_6)-O(C=O)-, cicloalquilo (C_3-C_6), fenilo, naftilo, un heterocicloalquilo de 5 ó 6 miembros y heteroarilo de 5 ó 6 miembros; y m es uno o dos. En ciertas realizaciones, el compuesto de fórmula V es éster metílico del ácido 5-{4-[2-

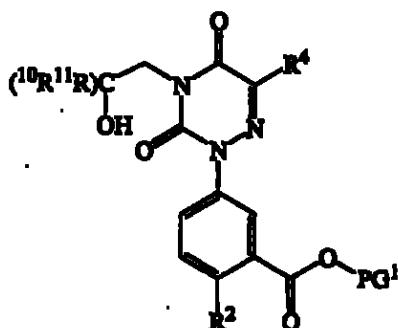
10 (terc-butil-dimetil-silanilo)-3-metoxi-propil]-3,5-dioxo-4,5-dihidro-3H-[1,2,4]triazin-2-il}-2-cloro-benzoico. En ciertas realizaciones, PG^2 se selecciona entre el grupo compuesto por: $-SiR^{14}R^{15}R^{16}$, alquilo C_1-C_6 , tetrahidropiranilo y bencilo, donde cada uno de R^{14} , R^{15} y R^{16} se selecciona independientemente entre el grupo compuesto por: un alquilo (C_1-C_6) y un fenilo. En ciertas

15 realizaciones, PG^2 se selecciona entre el grupo compuesto por: trimetilsililo, trietilsililo, tri-isopropilsililo, dimetilisopropilsililo, dietilisopropilsililo, dimetilhexilsililo, terc-butildimetilsililo, di-terc-butilmetilsililo, terc-butildifenilsililo, tribencilsililo, tri-p-xililsililo, trifenilsililo, difenilmetilsililo y terc-butil(metoxi)difenilsililo. En ciertas realizaciones, PG^1 se selecciona entre el

20 grupo compuesto por: alquilo (C_1-C_6), $-SiR^{14}R^{15}R^{16}$, alquilo C_1-C_6 , tetrahidropiranilo y bencilo, donde cada uno de R^{14} , R^{15} y R^{16} se selecciona independientemente entre el grupo compuesto por: un alquilo (C_1-C_6) y un fenilo. En otras realizaciones, R^2 es cloro, metilo o etilo. En ciertas realizaciones, R^4 es hidrógeno y R^{10} y R^{11} se seleccionan independientemente

entre el grupo compuesto por: hidrógeno y alquilo (C₁-C₆) opcionalmente sustituido con alcoxi (C₁-C₆)- o -OH.

En otro aspecto, la presente invención proporciona compuestos de fórmula IV:



IV

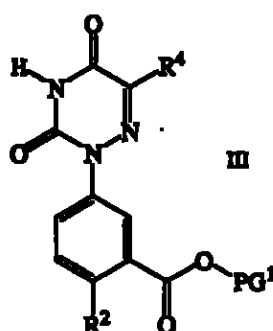
5

y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, en la que PG¹ es un grupo protector de carboxilo; R² es hidrógeno, halo, -CN o alquilo (C₁-C₆), donde dicho alquilo (C₁-C₆) está opcionalmente sustituido con uno a tres restos, seleccionados independientemente entre el grupo compuesto por halo, hidroxilo, amino, -CN, alquilo (C₁-C₆), alcoxi (C₁-C₆), -CF₃, CF₃O-, alquil (C₁-C₆)-NH-, [alquil (C₁-C₆)]₂-N-, alquil (C₁-C₆)-S-, alquil (C₁-C₆)-(S=O)-, alquil (C₁-C₆)-(SO₂)-, alquil (C₁-C₆)-O-(C=O)-, formilo, alquil (C₁-C₆)-(C=O)- y cicloalquilo (C₃-C₆); donde R⁴ se selecciona independientemente entre el grupo compuesto por hidrógeno, halo, hidroxilo, -CN, HO-alquilo (C₁-C₆), alquilo (C₁-C₆) opcionalmente sustituido con uno a tres fluoro, alcoxi (C₁-C₆) opcionalmente sustituido con uno a tres fluoro, -CO₂H, alquil (C₁-C₆)-O-(C=O)-, R⁵R⁶N(O₂S)-, alquil (C₁-C₆)-(O₂S)-NH-, alquil (C₁-C₆)-O₂S-[alquil (C₁-C₆)-N]-, R⁵R⁶N(C=O)-, R⁵R⁶N(CH₂)_m-, fenilo, naftilo, cicloalquilo (C₃-C₆), un heteroarilo de 5 ó 6 miembros, un heterocicloalquilo de 5 ó 6 miembros, fenil-O-, naftil-O-, cicloalquil (C₃-C₆)-O-,

15

un heteroariloxi de 5 ó 6 miembros y heterocicloalquil de 5 ó 6 miembros-O-; R¹⁰ y R¹¹ se seleccionan independientemente entre el grupo compuesto por: alquilo (C₁-C₆) opcionalmente sustituido con uno a tres halos, hidroxí, -CN, alcoxi (C₁-C₆)-, (alquil (C₁-C₆))₂-N-, alquil (C₁-C₆)-(C=O)-, cicloalquil (C₃-C₆)-(C=O)-, un heterocicloalquil de 5 ó 6 miembros-(C=O)-, fenil-(C=O)-, naftil-(C=O)-, un heteroaril de 5 ó 6 miembros-(C=O)-, alquil (C₁-C₆)-(C=O)O-, alquil (C₁-C₆)-O(C=O)-, cicloalquilo (C₃-C₆), fenilo, naftilo, un heterocicloalquilo de 5 ó 6 miembros y heteroarilo de 5 ó 6 miembros; cada uno de R⁵ y R⁶ se selecciona independientemente entre el grupo compuesto por hidrógeno, alquilo (C₁-C₆), -alquil (C₂-C₆)-OH y cicloalquilo (C₃-C₆) o R⁵ y R⁶ pueden tomarse opcionalmente junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos para formar un heterocicloalquilo de 5 ó 6 miembros; y m es uno o dos. En ciertas realizaciones, el compuesto de fórmula IV es éster metílico del ácido 2-cloro-5-[4-(2-hidroxí-3-metoxi-propil)-3,5-dioxo-4,5-dihidro-3H-[1,2,4]triazin-2-il]-benzoico. En ciertas realizaciones, PG¹ se selecciona entre el grupo compuesto por: alquilo (C₁-C₆), -SiR¹⁴R¹⁵R¹⁶, alquilo C₁-C₆, tetrahidropiranilo y bencilo, donde cada uno de R¹⁴, R¹⁵ y R¹⁶ se selecciona independientemente entre el grupo compuesto por: un alquilo (C₁-C₆) y un fenilo. En otras realizaciones, R² es cloro, metilo o etilo. En ciertas realizaciones, R⁴ es hidrógeno y R¹⁰ y R¹¹ se seleccionan independientemente entre el grupo compuesto por: hidrógeno y alquilo (C₁-C₆) opcionalmente sustituido con alcoxi (C₁-C₆)- o -OH.

En otro aspecto, la presente invención proporciona compuestos de fórmula III:



y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, en la que PG¹ es un grupo protector de carboxilo; R² es hidrógeno, halo, -CN o alquilo (C₁-C₆), donde dicho alquilo (C₁-C₆) está opcionalmente sustituido con uno a tres restos,

5 seleccionados independientemente entre el grupo compuesto por halo, hidroxilo, amino, -CN, alquilo (C₁-C₆), alcoxi (C₁-C₆), -CF₃, CF₃O-, alquil (C₁-C₆)-NH-, [alquil (C₁-C₆)₂-N-, alquil (C₁-C₆)-S-, alquil (C₁-C₆)-(S=O)-, alquil (C₁-C₆)-(SO₂)-, alquil (C₁-C₆)-O-(C=O)-, formilo, alquil (C₁-C₆)-(C=O)- y cicloalquilo (C₃-C₆); donde R⁴ se selecciona independientemente entre el grupo compuesto por

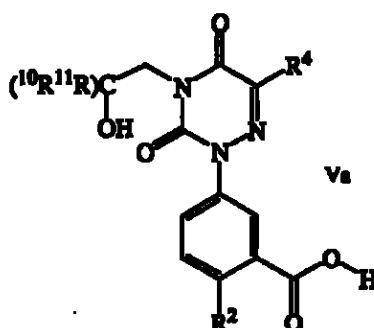
10 hidrógeno, halo, hidroxilo, -CN, HO-alquilo (C₁-C₆), alquilo (C₁-C₆) opcionalmente sustituido con uno a tres fluoro, alcoxi (C₁-C₆) opcionalmente sustituido con uno a tres fluoro, -CO₂H, alquil (C₁-C₆)-O-(C=O)-, R⁵R⁶N(O₂S)-, alquil (C₁-C₆)-(O₂S)-NH-, alquil (C₁-C₆)-O₂S-[alquil (C₁-C₆)-N]-, R⁵R⁶N(C=O)-, R⁵R⁶N(CH₂)_m-, fenilo, naftilo, cicloalquilo (C₃-C₆), un heteroarilo de 5 ó 6 miembros, un

15 heterocicloalquilo de 5 ó 6 miembros, fenil-O-, naftil-O-, cicloalquil (C₃-C₆)-O-, un heteroariloxi de 5 ó 6 miembros y heterocicloalquil de 5 ó 6 miembros-O-; cada uno de R⁵ y R⁶ se selecciona independientemente entre el grupo compuesto por hidrógeno, alquilo (C₁-C₆), -alquil (C₂-C₆)-OH y cicloalquilo (C₃-C₆) o R⁵ y R⁶ pueden tomarse opcionalmente junto con el átomo de nitrógeno al

20 que están unidos para formar un heterocicloalquilo de 5 ó 6 miembros; y m es

uno o dos. En ciertas realizaciones, el compuesto de fórmula III es éster metílico del ácido 2-cloro-5-(3,5-dioxo-4,5-dihidro-3H-[1,2,4]triazin-2-il)-benzoico. En ciertas realizaciones, PG¹ se selecciona entre el grupo compuesto por: alquilo (C₁-C₆), -SiR¹⁴R¹⁵R¹⁶, alquilo C₁-C₆, tetrahidropiraniilo y bencilo, donde cada uno de R¹⁴, R¹⁵ y R¹⁶ se selecciona independientemente entre el grupo compuesto por: un alquilo (C₁-C₆) y un fenilo. En otras realizaciones, R² es cloro, metilo o etilo. En ciertas realizaciones, R⁴ es hidrógeno.

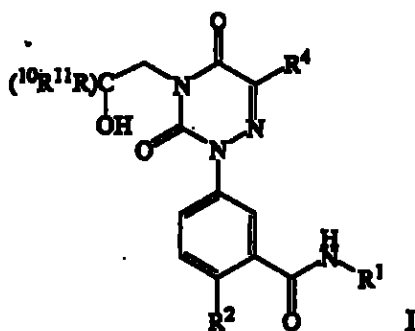
En otro aspecto, la presente invención proporciona compuestos de fórmula Va:



y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, en la que R² es hidrógeno, halo, -CN o alquilo (C₁-C₆), donde dicho alquilo (C₁-C₆) está opcionalmente sustituido con uno a tres restos, seleccionados independientemente entre el grupo compuesto por halo, hidroxilo, amino, -CN, alquilo (C₁-C₆), alcoxi (C₁-C₆), -CF₃, CF₃O-, alquil (C₁-C₆)-NH-, [alquil (C₁-C₆)]₂-N-, alquil (C₁-C₆)-S-, alquil (C₁-C₆)-(S=O)-, alquil (C₁-C₆)-(SO₂)-, alquil (C₁-C₆)-O-(C=O)-, formilo, alquil (C₁-C₆)-(C=O)- y cicloalquilo (C₃-C₆); donde R⁴ se selecciona independientemente entre el grupo compuesto por hidrógeno, halo, hidroxilo, -CN, HO-alquilo (C₁-C₆), alquilo (C₁-C₆) opcionalmente sustituido con

uno a tres fluoro, alcoxi (C₁-C₆) opcionalmente sustituido con uno a tres fluoro, -
 CO₂H, alquil (C₁-C₆)-O-(C=O)-, R⁵R⁶N(O₂S)-, alquil (C₁-C₆)-(O₂S)-NH-, alquil
 (C₁-C₆)-O₂S-[alquil (C₁-C₆)-N]-, R⁵R⁶N(C=O)-, R⁵R⁶N(CH₂)_m-, fenilo, naftilo,
 cicloalquilo (C₃-C₈), un heteroarilo de 5 ó 6 miembros, un heterocicloalquilo de
 5 ó 6 miembros, fenil-O-, naftil-O-, cicloalquil (C₃-C₈)-O-, un heteroariloxi de 5 ó
 6 miembros y heterocicloalquil de 5 ó 6 miembros-O-; cada uno de R⁵ y R⁶ se
 selecciona independientemente entre el grupo compuesto por hidrógeno,
 alquilo (C₁-C₆), -alquil (C₂-C₆)-OH y cicloalquilo (C₃-C₈), o R⁵ y R⁶ pueden
 tomarse opcionalmente junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos
 para formar un heterocicloalquilo de 5 ó 6 miembros; R¹⁰ y R¹¹ se seleccionan
 independientemente entre el grupo compuesto por: alquilo (C₁-C₆)
 opcionalmente sustituido con uno a tres halos, hidroxil, -CN, alcoxi (C₁-C₆)-,
 (alquil (C₁-C₆))₂N-, alquil (C₁-C₆)-(C=O)-, cicloalquil (C₃-C₈)-(C=O)-, un
 heterocicloalquil de 5 ó 6 miembros-(C=O)-, fenil-(C=O)-, naftil-(C=O)-, un
 heteroaril de 5 ó 6 miembros-(C=O)-, alquil (C₁-C₆)-(C=O)O-, alquil (C₁-C₆)-
 O(C=O)-, cicloalquilo (C₃-C₈), fenilo, naftilo, un heterocicloalquilo de 5 ó 6
 miembros y heteroarilo de 5 ó 6 miembros; y m es uno o dos.

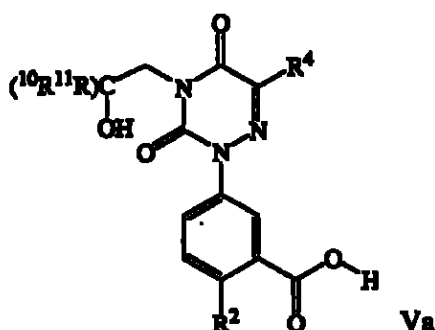
En otro aspecto, la presente invención proporciona procedimientos para
 preparar compuestos de fórmula I:



o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, en la que R^1 es alquilo (C_1-C_6), opcionalmente sustituido con cicloalquilo (C_3-C_6), fenilo, naftilo, un heterocicloalquilo de 5 ó 6 miembros o un heteroarilo de 5 ó 6 miembros, donde cada uno de dichos alquilo (C_1-C_6), cicloalquilo (C_3-C_6), fenilo, naftilo, 5 heterocicloalquilo de 5 ó 6 miembros o heteroarilo de 5 ó 6 miembros están opcionalmente sustituidos con uno a tres restos seleccionados independientemente entre el grupo compuesto por hidroxí, halo, -CN, alquilo (C_1-C_6), -alquil (C_1-C_6)-OH, alquil (C_1-C_6)-NH(C=O)-, $NH_2(C=O)-$, alcoxi (C_1-C_6) y cicloalquilo (C_3-C_6); R^2 es hidrógeno, halo, -CN o alquilo (C_1-C_6), donde dicho 10 alquilo (C_1-C_6) está opcionalmente sustituido con uno a tres restos, seleccionados independientemente entre el grupo compuesto por halo, hidroxí, amino, -CN, alquilo (C_1-C_6), alcoxi (C_1-C_6), -CF₃, CF₃O-, alquil (C_1-C_6)-NH-, [alquil (C_1-C_6)]₂-N-, alquil (C_1-C_6)-S-, alquil (C_1-C_6)-(S=O)-, alquil (C_1-C_6)-(SO₂)-, alquil (C_1-C_6)-O-(C=O)-, formilo, alquil (C_1-C_6)-(C=O)- y cicloalquilo (C_3-C_6); 15 donde R^4 se selecciona independientemente entre el grupo compuesto por hidrógeno, halo, hidroxí, -CN, HO-alquilo (C_1-C_6), alquilo (C_1-C_6) opcionalmente sustituido con uno a tres fluoro, alcoxi (C_1-C_6) opcionalmente sustituido con uno a tres fluoro, -CO₂H, alquil (C_1-C_6)-O-(C=O)-, $R^5R^6N(O_2S)-$, alquil (C_1-C_6)-(O₂S)-NH-, alquil (C_1-C_6)-O₂S-[alquil (C_1-C_6)-N]-, $R^5R^6N(C=O)-$, $R^5R^6N(CH_2)_m-$, fenilo, 20 naftilo, cicloalquilo (C_3-C_6), un heteroarilo de 5 ó 6 miembros, un heterocicloalquilo de 5 ó 6 miembros, fenil-O-, naftil-O-, cicloalquil (C_3-C_6)-O-, un heteroariloxi de 5 ó 6 miembros y heterocicloalquil de 5 ó 6 miembros-O-; R^{10} y R^{11} se seleccionan independientemente entre el grupo compuesto por: alquilo (C_1-C_6) opcionalmente sustituido con uno a tres halos, hidroxí, -CN, 25 alcoxi (C_1-C_6)-, (alquil (C_1-C_6))₂-N-, alquil (C_1-C_6)-(C=O)-, cicloalquil (C_3-C_6)-

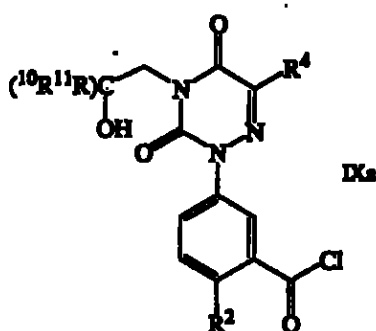
(C=O)-, un heterocicloalquil de 5 ó 6 miembros-(C=O)-, fenil-(C=O)-, naftil-(C=O)-, un heteroaril de 5 ó 6 miembros-(C=O)-, alquil (C₁-C₈)-(C=O)O-, alquil (C₁-C₈)-O(C=O)-, cicloalquilo (C₃-C₈), fenilo, naftilo, un heterocicloalquilo de 5 ó 6 miembros y heteroarilo de 5 ó 6 miembros; cada uno de R⁵ y R⁶ se
 5 selecciona independientemente entre el grupo compuesto por hidrógeno, alquilo (C₁-C₈), -alquil (C₂-C₈)-OH y cicloalquilo (C₃-C₈) o R⁵ y R⁶ pueden tomarse opcionalmente junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos para formar un heterocicloalquilo de 5 ó 6 miembros; y m es uno o dos; donde dicho procedimiento comprende hacer reaccionar

10 (a) un compuesto de fórmula Va:



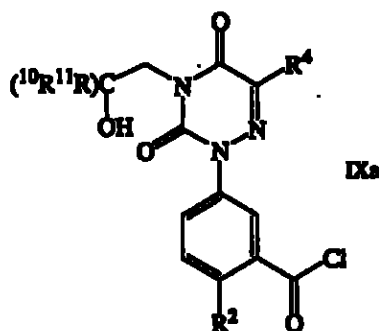
con un compuesto de fórmula NH₂R¹; o

(b) un compuesto de fórmula IXa:



con un compuesto de fórmula NH_2R^1 . En ciertas realizaciones, Va es ácido 2-cloro-5-[4-(2*R*-hidroxi-3-metoxi-propil)-3,5-dioxo-4,5-dihidro-3*H*-[1,2,4]triazin-2-il]-benzoico. En ciertas realizaciones, el compuesto de fórmula I es 2-cloro-*N*-(1-hidroxi-cicloheptilmetil)-5-[4-(2*R*-hidroxi-3-metoxi-propil)-3,5-dioxo-4,5-dihidro-3*H*-[1,2,4]triazin-2-il]-benzamida. En ciertas realizaciones, $\text{H}_2\text{N-R}^1$ es 1-aminometil-cicloheptanol. En ciertas realizaciones, el compuesto de fórmula IXa es cloruro de 2-cloro-5-[4-(2*R*-hidroxi-3-metoxi-propil)-3,5-dioxo-4,5-dihidro-3*H*-[1,2,4]triazin-2-il]-benzolfo. En ciertas realizaciones, R^1 es un alquilo ($\text{C}_1\text{-C}_4$), opcionalmente sustituido con cicloalquilo ($\text{C}_3\text{-C}_8$); donde dicho alquilo ($\text{C}_1\text{-C}_4$) o cicloalquilo ($\text{C}_3\text{-C}_8$) están opcionalmente sustituidos con uno a tres restos seleccionados independientemente entre el grupo compuesto por hidroxi, halo, -CN, alquilo ($\text{C}_1\text{-C}_8$), -alquil ($\text{C}_1\text{-C}_8$)-OH, alquil ($\text{C}_1\text{-C}_8$)-NH(C=O)-, $\text{NH}_2\text{(C=O)-}$, alcoxi ($\text{C}_1\text{-C}_8$) y cicloalquilo ($\text{C}_3\text{-C}_8$). En otras realizaciones, R^2 es cloro, metilo o etilo. En ciertas realizaciones, R^4 es hidrógeno y R^{10} y R^{11} se seleccionan independientemente entre el grupo compuesto por: hidrógeno y alquilo ($\text{C}_1\text{-C}_8$) opcionalmente sustituido con alcoxi ($\text{C}_1\text{-C}_8$)- o -OH.

En otro aspecto, la presente invención proporciona compuestos de fórmula IXa:



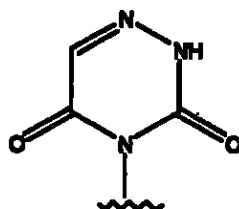
y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, en la que R^2 es hidrógeno, halo, -CN o alquilo (C_1-C_6), donde dicho alquilo (C_1-C_6) está opcionalmente sustituido con uno a tres restos, seleccionados independientemente entre el grupo compuesto por halo, hidroxilo, amino, -CN, alquilo (C_1-C_6), alcoxi (C_1-C_6), $-CF_3$, CF_3O- , alquil (C_1-C_6)-NH-, [alquil (C_1-C_6)]₂-N-, alquil (C_1-C_6)-S-, alquil (C_1-C_6)-(S=O)-, alquil (C_1-C_6)-(SO₂)-, alquil(C_1-C_6)-O-(C=O)-, formilo, alquil (C_1-C_6)-(C=O)- y cicloalquilo (C_3-C_6); donde R^4 se selecciona independientemente entre el grupo compuesto por hidrógeno, halo, hidroxilo, -CN, HO-alquilo (C_1-C_6), alquilo (C_1-C_6) opcionalmente sustituido con uno a tres fluoro, alcoxi (C_1-C_6) opcionalmente sustituido con uno a tres fluoro, -CO₂H, alquil (C_1-C_6)-O-(C=O)-, $R^5R^6N(O_2S)-$, alquil (C_1-C_6)-(O₂S)-NH-, alquil (C_1-C_6)-O₂S-[alquil (C_1-C_6)-N]-, $R^5R^6N(C=O)-$, $R^5R^6N(CH_2)_m-$, fenilo, naftilo, cicloalquilo (C_3-C_6), un heteroarilo de 5 ó 6 miembros, un heterocicloalquilo de 5 ó 6 miembros, fenil-O-, naftil-O-, cicloalquil (C_3-C_6)-O-, un heteroariloxi de 5 ó 6 miembros y heterocicloalquil de 5 ó 6 miembros-O-; cada uno de R^5 y R^6 se selecciona independientemente entre el grupo compuesto por hidrógeno, alquilo (C_1-C_6), -alquil (C_2-C_6)-OH y cicloalquilo(C_3-C_6) o R^5 y R^6 pueden tomarse opcionalmente junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos para formar un heterocicloalquilo de 5 ó 6 miembros; R^{10} y R^{11} se seleccionan independientemente entre el grupo compuesto por: alquilo (C_1-C_6) opcionalmente sustituido con uno a tres halos, hidroxilo, -CN, alcoxi (C_1-C_6), (alquil (C_1-C_6))₂-N-, alquil (C_1-C_6)-(C=O)-, cicloalquil (C_3-C_6)-(C=O)-, un heterocicloalquil de 5 ó 6 miembros-(C=O)-, fenil-(C=O), naftil-(C=O)-, un heteroaril de 5 ó 6 miembros-(C=O)-, alquil (C_1-C_6)-(C=O)O-, alquil (C_1-C_6)-

O(C=O)-, cicloalquilo (C₃-C₈), fenilo, naftilo, un heterocicloalquilo de 5 ó 6 miembros y heteroarilo de 5 ó 6 miembros; y m es uno o dos.

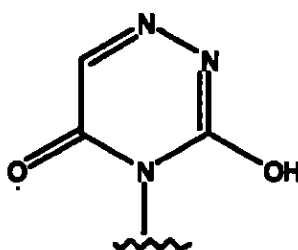
Los compuestos de esta invención incluyen todos los estereoisómeros (por ejemplo, isómeros *cis* y *trans*) y todos los isómeros ópticos (por ejemplo, 5 enantiómeros *R* y *S*), así como mezclas racémicas, diastereoméricas y otras de tales isómeros.

Los compuestos y sales de la presente invención pueden existir en varias formas tautoméricas, incluyendo la forma enol e imina, y la forma ceto y enamina y los isómeros geométricos y mezclas de los mismos. Todas estas 10 formas tautoméricas se incluyen dentro del alcance de la presente invención. Los tautómeros existen en forma de mezclas de una serie tautomérica en solución. En forma sólida, normalmente predomina un tautómero.

Incluso aunque puede describirse un tautómero, la presente invención incluye todos los tautómeros de los presentes compuestos. Un ejemplo de una 15 estructura tautomérica es cuando R³ es un grupo de fórmula



Un especialista en la técnica apreciará que este grupo también puede representarse en forma de su tautómero



La presente invención también incluye atropisómeros. Los atropisómeros se refieren a compuestos que pueden separarse en isómeros rotacionalmente restringidos.

5 Los compuestos de esta invención pueden contener dobles enlaces de tipo olefina. Cuando se presentan tales enlaces, los compuestos de la invención existen en forma de las configuraciones *cis* y *trans* y como mezclas de las mismas.

En otro aspecto, la presente invención proporciona procedimientos para
 10 tratar a un sujeto que padece una enfermedad seleccionada entre el grupo compuesto por artritis reumatoide, espondilitis anquilosante, osteoartritis, artritis psoriática, psoriasis, enfermedades inflamatorias y enfermedades autoinmunes, que comprenden: administrar una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula I. En ciertas
 15 realizaciones, la enfermedad es artritis reumatoide. En ciertas realizaciones, la enfermedad es una "enfermedad mediada por IL-1". Como se define en este documento, una "enfermedad mediada por IL-1" incluye, pero sin limitación, una enfermedad o trastorno seleccionado entre el grupo compuesto por artritis (incluyendo artritis psoriática, síndrome de Reiter, artritis reumatoide, gota,
 20 artritis traumática, artritis por rubeola, espondilitis reumatoide, osteoartritis, artritis gotosa y sinovitis aguda), enfermedad inflamatoria del intestino,

enfermedad de Crohn, enfisema, síndrome de insuficiencia respiratoria aguda,
 síndrome de insuficiencia respiratoria en adultos, asma, enfermedad pulmonar
 obstructiva crónica por bronquitis, enfermedad pulmonar inflamatoria crónica,
 silicosis, sarcoidosis pulmonar, reacciones alérgicas, hipersensibilidad alérgica
 5 por contacto, eccema, dermatitis por contacto, psoriasis, quemadura solar,
 cáncer, ulceración de tejidos, reestenosis, enfermedad periodontal,
 epidermolisis ampollar, osteoporosis, enfermedad de reabsorción ósea, pérdida
 de implantes artificiales de articulaciones, aterosclerosis, aneurisma aórtica,
 insuficiencia cardíaca congestiva, infarto de miocardio, apoplejía, isquemia
 10 cerebral, traumatismo craneal, neurotrauma, lesión de la médula espinal,
 trastornos neurodegenerativos, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de
 Parkinson, migraña, depresión, neuropatía periférica, dolor, angiopatía amiloide
 cerebral, potenciación nootrópica o de la cognición, esclerosis lateral
 amiotrófica, esclerosis múltiple, angiogénesis ocular, lesión de la córnea,
 15 degeneración macular, cicatrización de la córnea, escleritis, curación anormal
 de heridas, quemaduras, trastornos autoinmunes, enfermedad de Huntington,
 diabetes, SIDA, caquexia, septicemia, choque séptico, choque endotóxico,
 choque por conjuntivitis, septicemia gram negativa, síndrome de choque tóxico,
 malaria cerebral, lesión por reperfusión cardíaca y renal, trombosis,
 20 glomerulonefritis, reacción de injerto contra huésped, rechazo a aloinjerto,
 toxicidad por trasplante de órganos, colitis ulcerosa y degeneración muscular.

DEFINICIONES

El término "grupo alquilo" o "alquilo" incluye radicales de cadena de
 carbono lineal y ramificada. El término "alquileo" se refiere a un dirradical de
 25 un alcano no sustituido o sustituido. Por ejemplo, un "alquilo C₂₋₆" es un grupo

no

alquilo que tiene de 2 a 6 átomos de carbono. Los ejemplos de grupos alquilo C_2-C_6 de cadena lineal incluyen, pero sin limitación, etilo, *n*-propilo, *n*-butilo, *n*-pentilo y *n*-hexilo. Los ejemplos de grupos alquilo de cadena ramificada incluyen, pero sin limitación, isopropilo, *terc-butilo*, isobutilo, etc. Los ejemplos
 5 de grupos alquilenos incluyen, pero sin limitación, $-CH_2-$, $-CH_2-CH_2-$, $-CH_2-CH(CH_3)-CH_2-$ y $-(CH_2)_{1-3}$. Los grupos alquilenos pueden estar sustituidos con grupos tales como los que se describen a continuación para alquilo.

El término alquilo incluye tanto "alquilos no sustituidos" como "alquilos sustituidos", el último de los cuales se refiere a restos alquilo que tienen
 10 sustituyentes que reemplazan un hidrógeno en uno o más carbonos del esqueleto de hidrocarburos. Tales sustituyentes se seleccionan independientemente entre el grupo compuesto por: halo, I, Br, Cl, F, $-OH$, $-COOH$, trifluorometilo, $-NH_2$, $-OCF_3$ y $O-C_1-C_3$.

De esta manera, son grupos alquilo sustituido típicos 2,3-dicloropentilo,
 15 3-hidroxi-5-carboxihexilo, 2-aminopropilo, pentaclorobutilo, trifluorometilo, metoxietilo, 3-hidroxipentilo, 4-clorobutilo, 1,2-dimetil-propilo y pentafluoroetilo.

"Halo" incluye fluoro, cloro, bromo y yodo.

El término "cicloalquilo C_3-C_8 " se refiere a un grupo cicloalquilo que contiene de 3 a 8 carbonos. De esta manera, el término "cicloalquilo C_3-C_8 "
 20 abarca grupos cicloalquilo monocíclicos que contienen de 3 a 8 carbonos y grupos cicloalquilo bicíclicos que contienen 7 u 8 carbonos. Los ejemplos de "cicloalquilos C_3-C_8 " incluyen, pero sin limitación, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo y biciclo[2.2.1]heptilo; el grupo cicloalquilo puede contener opcionalmente 1 ó 2 dobles enlaces (es decir, un
 25 cicloalquilenilo) incluyendo, pero sin limitación, ciclopentenilo, ciclohexenilo y

cicloheptenilo. Un "cicloalquilo C₃-C₈" puede estar sustituido con 1 ó 2 grupos seleccionados independientemente entre alquilo C₁-C₃ (por ejemplo, metilo) y -O-alquilo C₁-C₃ (por ejemplo, metoxi). Los ejemplos de grupos cicloalquilo sustituidos incluyen, pero sin limitación, metil-ciclopropilo, dimetil-ciclohexilo, 2-
5 metil-ciclohexilo, 3-metil-ciclohexilo, 3,5-dimetil-ciclohexilo y 4-metil-ciclohexilo.

Un "heterocicloalquilo de 5 miembros" es un anillo cicloalquilo monocíclico de 5 miembros estable que tiene de 2 a 4 átomos de carbono y de 1 a 3 heteroátomos seleccionados entre el grupo compuesto por: 1 O; 1 S; 1 N; 2 N; 3 N; 1 S y 1 N; 1 S y 2 N; 1 O y 1 N; y 1 O y 2 N. Los ejemplos ilustrativos
10 de heterocicloalquilos de 5 miembros estables incluyen tetrahydrofurano, dihydrofurano, tetrahydrothieno, dihydrothieno, imidazolidinilo, oxazolidinilo, imidazolinilo, isoxazolidinilo, pirrolidinilo, 2-pirrolinilo y 3-pirrolinilo.

Un "heterocicloalquilo de 6 miembros" es un anillo cicloalquilo monocíclico de 6 miembros estable que tiene de 3 a 5 átomos de carbono y de
15 1 a 3 heteroátomos seleccionados entre el grupo compuesto por: 1 O; 2 O; 1 S; 2 S; 1 N; 2 N; 3 N; 1 S, 1 O y 1 N; 1 S y 1 N; 1 S y 2 N; 1 S y 1 O; 1 S y 2 O; 1 O y 1 N; y 1 O y 2 N. Los ejemplos ilustrativos de heterocicloalquilos de 6 miembros estables incluyen tetrahydropirano, dihydropirano, dioxano, 1,3-dioxolano, 1,4-ditiano, hexahidropirimidina, morfolinilo, piperazinilo,
20 piperidinilo, 2H-pirano, 4H-pirano, pirazolidinilo, pirazolinilo, 1,2,3,6-tetrahidropiridinilo, tetrahydrotiopirano, 1,1-dioxo-hexahidro-1λ⁶-tiopirano, 1,1-dioxo-1λ⁶-tiomorfolinilo, tiomorfolinilo, tioxano y tritiano.

Los heterocicloalquilos anteriores pueden estar C-unidos o N-unidos. Por ejemplo, piperidinilo puede ser piperidin-1-ilo (N-unido) o piperidin-4-ilo (C-
25 unido).

Dentro del término "heterocicloalquilo de 5 ó 6 miembros" se abarcan anillos de 5 miembros que tienen un doble enlace carbono-carbono o carbono-nitrógeno en el anillo (por ejemplo, 2-pirrolinilo, 3-pirrolinilo, etc.) y anillos de 6 miembros que tienen un doble enlace carbono-carbono o carbono-nitrógeno en el anillo (por ejemplo, dihidro-2*H*-piranilo, 1,2,3,4-tetrahidropiridina, 3,4-dihidro-2*H*-[1,4]oxazina, etc.). Los "heterocicloalquilos de 5 ó 6 miembros" pueden estar sustituidos tal como se ha indicado anteriormente para los cicloalquilos C₃-C₈, cuando sea posible.

El término "fenilo" se refiere a grupos fenilo no sustituidos o sustituidos.

- 10 Un grupo fenilo puede estar sustituido con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo compuesto por: alquilo C₁-C₃, -O-alquilo C₁-C₃, -OCF₃, halo y un cicloalquilo C₅-C₈.

Los grupos fenilo sustituido típicos incluyen, pero sin limitación, 3-clorofenilo, 2,6-dibromofenilo, 2,4,6-tribromofenilo, 2,6-diclorofenilo, 4-trifluorometilfenilo, 3-metil-fenilo, 4-metil-fenilo, 3,5-dimetil-fenilo, 3,4,5-trimetoxi-fenilo, 3,5-dimetoxi-fenilo, 3,4-dimetoxi-fenilo, 3-metoxi-fenilo, 4-metoxi-fenilo, 3,5-difluoro-fenilo, 4-cloro-fenilo, 3-trifluorometil-fenilo, 3,5-dicloro-fenilo, 2-metoxi-5-metil-fenilo, 2-fluoro-5-metil-fenilo, 4-cloro-2-trifluorometil-fenilo y similares.

- 20 Un "heteroarilo de 5 miembros" es un radical de anillo aromático monocíclico de 5 miembros estable que tiene de 1 a 4 átomos de carbono y de 1 a 4 heteroátomos seleccionados entre el grupo compuesto por: 1 O; 1 S; 1 N; 2 N; 3 N; 4 N; 1 S y 1 N; 1 S y 2 N; 1 O y 1 N; y 1 O y 2 N. Los ejemplos ilustrativos de heteroarilos de 5 miembros estables incluyen, pero sin limitación,
- 25 furanilo, 2-furanilo, 3-furanilo, imidazolilo, isoxazolilo, isotiazolilo, oxadiazolilo,

oxazolilo, piridinilo, 2-, 3- ó 4-piridinilo, pirimidinilo, 2-, 4- ó 5-pirimidinilo, pirazolilo, pirrolilo, 2- ó 3-pirrolilo, pirazinilo, piridazinilo, 3- ó 4-piridazinilo, 2-pirazinilo, tienilo, 2-tienilo, 3-tienilo, tetrazolilo, tiazolilo, tiadiazolilo, triazinilo y triazolilo.

5 Un "heteroarilo de 6 miembros" es un radical de anillo aromático monocíclico estable de 6 miembros que tiene de 3 a 5 átomos de carbono y de 1 a 3 heteroátomos seleccionados entre el grupo compuesto por: 1 N; 2 N; y 3 N. Los ejemplos ilustrativos de heteroarilo de 6 miembros estable incluyen piridin-2-ilo, piridin-4-ilo, pirimidin-2-ilo, piridazin-4-ilo y pirazin-2-ilo.

10 Un grupo heteroarilo de 5 ó 6 miembros puede estar opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo compuesto por: alquilo C₁-C₃, -O-alquilo C₁-C₃, -OCF₃ y halo.

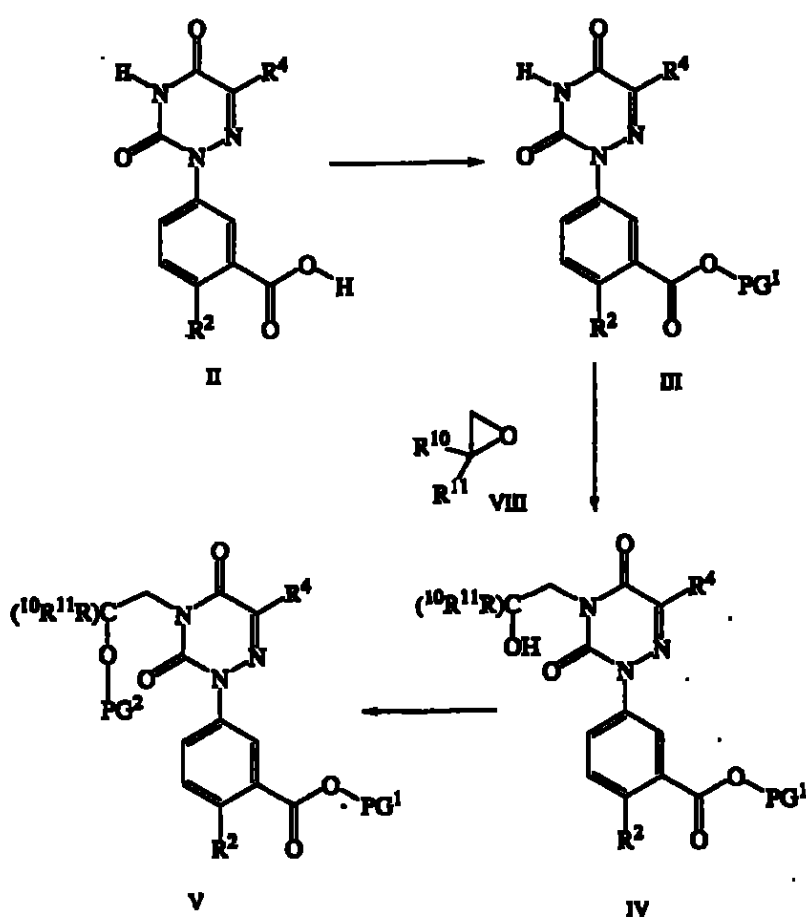
Un "grupo naftilo" se refiere a grupos naftilo no sustituidos y sustituidos. Un grupo naftilo puede estar sustituido con 1 a 4 sustituyentes seleccionados
15 independientemente entre el grupo compuesto por: alquilo C₁-C₃, -O-alquilo C₁-C₃, -OCF₃, halo y un cicloalquilo C₅-C₈.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

I. PROCEDIMIENTO PARA PREPARAR LOS COMPUESTOS

Los compuestos de fórmula I pueden prepararse como se indica a
20 continuación. R¹ a R¹¹ en los esquemas de reacción y en el análisis que se muestra a continuación son como se han definido anteriormente.

Esquema 1



En el Esquema 1, un compuesto de fórmula II (por ejemplo, ácido 2-cloro-5-(3,5-dioxo-4,5-dihidro-3H-[1,2,4]triazin-2-il)-benzoico) se hace reaccionar con un reactivo grupo protector de carboxilo para formar un

5 compuesto de fórmula III. Los especialistas en la técnica reconocerán que puede usarse una amplia variedad de grupos protectores como grupo protector adecuado para un grupo carboxilo (véase por ejemplo, Greene y Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, Wiley-Interscience; 3ª edición (1999)).

Los ejemplos de grupos protectores de carboxilo PG¹ adecuados incluyen, pero

10 sin limitación, grupos metilo sustituido, fenilo, tetrahidropiranylo,

115

tetrahidrofuranilo, ciclopentilo, ciclohexilo, 3-buten-1-ilo y $-\text{SiR}^{14}\text{R}^{15}\text{R}^{16}$, donde cada uno de R^{14} , R^{15} y R^{16} se selecciona independientemente entre el grupo compuesto por: un alquilo ($\text{C}_1\text{-C}_6$) y un fenilo.

Los ejemplos de grupos metilo sustituido adecuados como PG^1 incluyen

5 9-fluorenilmetilo, metoximetilo, metiltiometilo, metoxietoximetilo, 2-(trimetilsilil)etoxi-metilo, benciloximetilo, fenacilo, *p*-bromofenacilo, α -metilfenacilo, *p*-metoxifenacilo, carboxamidometilo, *N*-ftalimidometilo, 2,2,2-tricloroetilo, 2-haloetilo, ω -cloroalquilo, 2-(trimetilsilil)etilo, 2-metiltioetilo, 1,3-ditilanil-2-metilo, 2-(*p*-nitrofenilsulfenil)-etilo, 2-(*p*-toluenosulfonil)etilo, 2-(2'-

10 piridil)etilo, 2-(difenilfosfino)etilo, 1-metil-1-feniletilo, alilo, 4-(trimetilsilil)-2-buten-1-ilo, cinamilo, α -metilcinamilo, *p*-(metilmercapto)-fenilo, bencilo, trifenilmetilo, difenilmetilo, *bis*(*o*-nitrofenil)metilo, 9-antrilmetilo, 2-(9,10-dioxo)antrilmetilo, 5-dibenzo-suberilo, 1-pirenilmetilo, 2-(trifluorometil)-6-cromilmetilo, 2,4,6-trimetilbencilo, *p*-bromobencilo, *o*-nitrobencilo, *p*-nitrobencilo, *p*-metoxibencilo,

15 2,6-dimetoxibencilo, 4-(metilsulfinil)bencilo, 4-sulfobencilo y piperonilo.

Los ejemplos de grupos $-\text{SiR}^{14}\text{R}^{15}\text{R}^{16}$ adecuados como PG^1 incluyen trimetilsililo, trietilsililo, tri-isopropilsililo, dimetilisopropilsililo, dietilisopropilsililo, dimetilhexilsililo, *terc*-butildimetilsililo, di-*terc*-butilmetilsililo, *terc*-butildifenilsililo, tribencilsililo, tri-*p*-xililsililo, trifenilsililo, fenildimetilsililo, difenilmetilsililo y *terc*-

20 butil(metoxi)difenilsililo. La etapa de sililación puede realizarse de acuerdo con las metodologías convencionales que serán conocidas para un especialista en la técnica.

Los compuestos de fórmula III pueden fabricarse haciendo reaccionar un compuesto de fórmula II en un disolvente tal como diclorometano con un

25 cloruro de ácido tal como cloruro de tionilo o cloruro de oxalilo en presencia de

un disolvente aprótico polar tal como acetato de etilo, cloruro de metileno o dicloroetano y dimetilformamida para formar el cloruro de ácido correspondiente IIa (por ejemplo, cloruro de 2-cloro-5-(3,5-dioxo-4,5-dihidro-3H-[1,2,4]triazin-2-il)-benzollo). Después, el cloruro de ácido se hace reaccionar
5 con un reactivo grupo protector de carboxilo adecuado (por ejemplo, metóxido sódico) para formar un compuesto de fórmula III.

Además, II puede hacerse reaccionar con una base (por ejemplo trietilamina, alquil-litio, un reactivo de Grignard, una base tipo hidruro (por ejemplo, hidruro sódico), hidróxido sódico, NaO-tBu, KO-tBu, dialquilamiduro de
10 litio, diisopropilamiduro de litio, dietilamiduro de litio, *bis*(trimetilsilil)amiduro de litio (LiN(TMS)₂), *bis*(trimetilsilil)amiduro sódico (NaN(TMS)₂), seguido de tratamiento de un haluro de alquilo C₁-C₆, dando el correspondiente éster carboxilato. Como alternativa, la adición de un agente sililante apropiado da el correspondiente éster sililcarboxilato. Los ésteres carboxilato también pueden
15 formarse en condiciones ácidas (por ejemplo, cantidad catalítica de H₂SO₄ concentrado en metanol, cantidad catalítica de *p*-TsOH en metanol, y resina de intercambio iónico ácida en metanol). Tales agentes sililantes pueden comprender, por ejemplo, los derivados de sililo de fórmula X-SiR¹⁴R¹⁵R¹⁶, en la que cada uno de R¹⁴, R¹⁵ y R¹⁶ se selecciona independientemente entre el
20 grupo compuesto por: un alquilo (C₁-C₆), y un fenilo, y donde X comprende un grupo saliente apropiado tal como un grupo halo (por ejemplo, cloro o bromo), ciano, imidazolilo, triflato (trifluorometanosulfonato) y similares. Los ejemplos de agentes sililantes de fórmula X-SiR¹⁴R¹⁵R¹⁶ incluyen cloruro de *terc*-butildimetilsililo (TBDMSCl), trietilclorosilano, triisopropilclorosilano,
25 difenilmetilclorosilano y triflato de *terc*-butil-dimetilsililo.

Los compuestos de fórmula IV (por ejemplo, éster metílico del ácido 2-cloro-5-[4-(2-hidroxipropil)-3,5-dioxo-4,5-dihidro-3H-[1,2,4]triazin-2-il]-benzoico) pueden prepararse a partir de compuestos de fórmula III (por ejemplo, éster metílico del ácido 2-cloro-5-(3,5-dioxo-4,5-dihidro-3H-[1,2,4]triazin-2-il)-benzoico) por reacción de un epóxido apropiadamente sustituido de fórmula VIII (por ejemplo, (*R*)-(-)-glicidil metil éter) puro o en presencia de un disolvente polar incluyendo pero sin limitación dimetilformamida, dimetilsulfóxido y tetrahydrofurano (THF). La reacción mencionada anteriormente puede realizarse a temperaturas que varían de 0°C a 100°C durante un período de 2 a 72 horas, donde las condiciones preferidas son dimetilformamida (DMF) a 60°C durante 24 horas.

La reacción de un compuesto de fórmula III con un compuesto de fórmula VIII para formar un compuesto de fórmula IV también puede realizarse en presencia de una cantidad catalíticamente eficaz de un ácido de Lewis, y un disolvente polar incluyendo pero sin limitación *N,N*-dimetilformamida, *N,N*-dimetilacetamida o *N*-metilpirrolidinona, dimetilsulfóxido y tetrahydrofurano. La reacción puede realizarse a temperaturas que varían de 0°C a 100°C durante un período de 2 a 72 horas, donde las condiciones preferidas son dimetilformamida a 60°C durante 24 horas. En ciertas realizaciones, la reacción puede realizarse en condiciones de reacción inertes usando un disolvente inerte (por ejemplo, un disolvente anhidro) en una atmósfera de gas inerte (por ejemplo, gas nitrógeno). Los ejemplos de ácidos de Lewis incluyen compuestos que tienen la fórmula MX_i , en la que M se selecciona entre el grupo que contiene Al, As, B, Fe, Ga, Mg, Nb, Sb, Sn, Ti y Zn. X es un haluro seleccionado entre el grupo compuesto por Cl, I, F y Br. Los especialistas en la

técnica reconocerán que t es un número entero de 2 a 5 dependiendo del estado de la valencia de M. Los ejemplos de compuestos de fórmula MX_t incluyen, pero sin limitación: $AlCl_3$, AlI_3 , AlF_3 , $AlBr_3$, $AsCl_3$, AsI_3 , AsF_3 , $AsBr_3$, BCl_3 , BBr_3 , BI_3 , BF_3 , $FeCl_3$, $FeBr_3$, FeI_3 , FeF_3 , $FeCl_2$, $FeBr_2$, FeI_2 , FeF_2 , $GaCl_3$,
5 GaI_3 , GaF_3 , $GaBr_3$, $MgCl_2$, MgI_2 , MgF_2 , $MgBr_2$, $NbCl_5$, $SbCl_3$, SbI_3 , SbF_3 , $SbBr_3$, $SbCl_5$, SbI_5 , SbF_5 , $SbBr_5$, $SnCl_2$, SnI_2 , SnF_2 , $SnBr_2$, $SnCl_4$, SnI_4 , SnF_4 , $SnBr_4$, $TiBr_4$, $TiCl_2$, $TiCl_3$, $TiCl_4$, TiF_3 , TiF_4 , TiI_4 , $ZnCl_2$, ZnI_2 , ZnF_2 y $ZnBr_2$. Además, pueden emplearse ácidos de Lewis tales como Al_2O_3 , $BF_3BCl_3 \cdot SMe_2$, $BI_3 \cdot SMe_2$, $BF_3 \cdot SMe_2$, $BBr_3 \cdot SMe_2$, $BF_3 \cdot OEt_2$, Et_2AlCl , $EtAlCl_2$, $MgCl_2 \cdot OEt_2$, $MgI_2 \cdot OEt_2$,
10 $MgF_2 \cdot OEt_2$, $MgBr_2 \cdot OEt_2$, Et_2AlCl , $EtAlCl_2$, $LiClO_4$ (perclorato de litio), $Ti(O-Pr^i)_4$ (tetrakisopropóxido de titanio) y $Zn(OAc)_2$. En otra realización, pueden usarse en la reacción de VIII e II sales de Cobalto (II), Cobre (II) y Níquel (II) tales como $(CH_3CO_2)_2Co$, $CoBr_2$, $CoCl_2$, CoF_2 , CoI_2 , $Co(NO_3)_2$, triflato de cobalto (II), tosilato de cobalto (II), $(CH_3CO_2)_2Cu$, $CuBr_2$, $CuCl_2$, CuF_2 , CuI_2 , $Cu(NO_3)_2$,
15 triflato de cobre (II), tosilato de cobre (II), $(CH_3CO_2)_2Ni$, $NiBr_2$, $NiCl_2$, NiF_2 , NiI_2 , $Ni(NO_3)_2$, triflato de níquel (II) y tosilato de níquel (II). Pueden emplearse como ácidos de Lewis borohaluros de monoalquilo, borohaluros de dialquilo, borohaluros de monoarilo y borohaluros de diarilo. Pueden usarse trifluorometanosulfonatos de metales de tierras raras tales como $Eu(OTf)_3$,
20 $Dy(OTf)_3$, $Ho(OTf)_3$, $Er(OTf)_3$, $Lu(OTf)_3$, $Yb(OTf)_3$, $Nd(OTf)_3$, $Gd(OTf)_3$, $Lu(OTf)_3$, $La(OTf)_3$, $Pr(OTf)_3$, $Tm(OTf)_3$, $Sc(OTf)_3$, $Sm(OTf)_3$, $AgOTf$, $Y(OTf)_3$ y resinas de polímeros de los mismos (por ejemplo, resina de poliestireno de triflato de escandio; PS- $Sc(OTf)_2$) en una solución tal como una parte de agua y de cuatro a nueve partes de tetrahidrofurano. Además, pueden emplearse geles de sílice
25 en la reacción tales como gel de sílice (CAS 112926-00-8) usados para

cromatografía en columna, preferiblemente en el intervalo de tamaño de partícula de malla 80-500. En ciertas realizaciones, el ácido de Lewis es un gel de sílice y la reacción se realiza en un disolvente tal como *N,N*-dimetilformamida, *N,N*-dimetilacetamida o *N*-metilpirrolidinona, o mezclas de los mismos. Los ácidos de Lewis mencionados anteriormente también incluyen heteropoliácidos o sus sales, tamices moleculares de tipo zeolita, superácidos de tipo ácido de Lewis conjugado, o tamices moleculares u óxidos tratados con el ácido de Lewis (tal como AlCl_3 , BF_3 o XF_5 ($\text{X} = \text{P}, \text{As}, \text{Sb}$ o Bi)), y cargados con un vehículo inorgánico poroso (tal como C activado, SiO_2 , Al_2O_3 , MgO , TiO_2 , zeolita de tipo aluminosilicato sintética o natural).

Después, los compuestos de fórmula IV pueden hacerse reaccionar con un reactivo grupo protector de hidroxilo que comprende PG^2 , proporcionando un compuesto de fórmula V. La expresión "grupo protector de hidroxilo" significa un grupo funcional para proteger un grupo hidroxilo contra reacciones no deseadas durante los procedimientos sintéticos. Los ejemplos de "grupo protector de hidroxilo" incluyen, pero sin limitación, éteres de sililo, éter metílico, éteres de alquilo $\text{C}_1\text{-C}_8$, tetrahidropirranilo y $-\text{SiR}^{14}\text{R}^{15}\text{R}^{16}$, donde cada uno de R^{14} , R^{15} y R^{16} se selecciona independientemente entre el grupo compuesto por: un alquilo ($\text{C}_1\text{-C}_8$) y un fenilo (véase, por ejemplo, T. W. Greene, P. G. M. Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, Nueva York, Wiley, 1999).

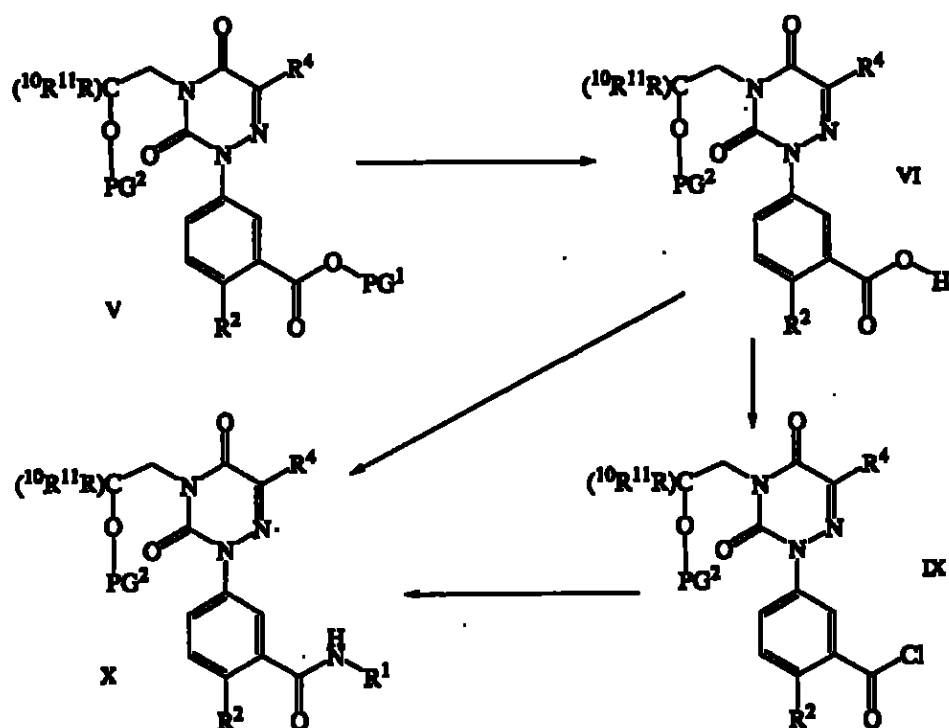
Los ejemplos de PG^2 incluyen etilo, propilo, *t*-butilo, isopropilo, metoximetilo (MOM), metiltiometilo, *t*-butiltíometilo, (fenildimetilsilil)metoximetilo, benciloximetilo, *p*-etoxibenciloximetilo, (4-metoxifenoxi)metilo, guaiacolmetilo, *t*-butoximetilo, 4-penteniloximetilo, siloximetilo, 2-metoxietoximetilo, 2,2,2-tricloroetoximetilo, *bis*(2-cloro-etoxi)metilo y 2-(trimetilsilil)-etoximetilo, 1-

etoxietilo, 1-(2-cloroetoxi)etilo, 1-metil-1-metoxietilo, 1-metil-1-benciloxietilo, 1-metil-1-benciloxi-2-fluoroetilo, 2,2,2-tricloroetilo, 2-trimetilsilietilo, 2-(fenilselenil)etilo, alilo, *p*-clorofenilo, *p*-metoxifenilo, 2,4-dinitrofenilo, bencilo, *p*-metoxibencilo, 3,4-dimetoxibencilo, *o*-nitrobencilo, *p*-nitrobencilo, *p*-halobencilo, 2,6-diclorobencilo, *p*-cianobencilo, *p*-fenilbencilo, 2- y 4-picolilo, *N*-óxido de 3-metil-2-picolilo, difenilmetilo, *p,p'*-dinitrobenzohidrido, 5-dibenzosuberilo, trifenilmetilo, α -naftildifenil-metilo, *p*-metoxifenildifenilmetilo, di(*p*-metoxifenil)fenilmetilo, tri-(*p*-metoxifenil)metilo, 4-(4'-bromofenacilo)fenildifenilmetilo, 4,4',4''-tris(4,5-dicloroftalimidofenil)metilo, 4,4',4''-tris(levulinilo)oxifenil)metilo, 4,4',4''-tris(benzoiloxifenil)metilo, 3-(imidazol-1-ilmetil)bis(4',4''-dimetoxifenil)-metilo, 1,1-bis(4-metoxifenil)-1'-pirenilmetilo, 9-antrilo, 9-(9-fenil)xantenilo, 9-(9-fenil-10-oxo)antrilo, 1,3-benzoditiofan-2-ilo y *S,S*-dioxido de benzoisotiazolilo) así como tetrahidropirano, 3-bromotetrahidropirano, tetrahidrotiopirano, 1-metoxiciclohexilo, 4-metoxitetrahidropirano, 4-metoxitetrahidro-tiopirano, *S,S*-dioxido de 4-metoxitetrahidrotiopirano, 1-[(2-cloro-4-metil)fenil]-4-metoxipiperidin-4-ilo, 1,4-dioxan-2-ilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidrotiofuranilo, y 2,3,3a,4,5,6,7,7a-octahidro-7,8,8-trimetil-4,7-etanobenzofuran-2-ilo.

Los ejemplos de grupos $-\text{SiR}^{14}\text{R}^{15}\text{R}^{16}$ que pueden emplearse como grupos protectores de hidroxilo incluyen trimetilsililo, trietilsililo, tri-isopropilsililo, dimetilisopropilsililo, dietilisopropilsililo, dimetilhexilsililo, *terc*-butildimetilsililo, di-*terc*-butilmetilsililo, *terc*-butildifenilsililo, tribencilsililo, tri-*p*-xililsililo, trifenilsililo, difenilmetilsililo y *terc*-butil(metoxi)difenilsililo. La etapa de sililación puede realizarse de acuerdo con las metodologías convencionales que serán conocidas para un especialista en la técnica.

Tratamiento de IV con un agente sililante apropiadamente sustituido para formar V. Tales agentes sililantes pueden comprender, por ejemplo, los derivados de sililo de fórmula $X-SiR^{14}R^{15}R^{16}$, en la que cada uno de R^{14} , R^{15} y R^{16} se selecciona independientemente entre el grupo compuesto por: un alquilo (C₁-C₆), y un fenilo, y donde X comprende un grupo saliente apropiado tal como un grupo halo (por ejemplo, cloro o bromo), ciano, imidazolilo, triflato (trifluorometanosulfonato) y similares. Los ejemplos de agentes sililantes de fórmula $X-SiR^{14}R^{15}R^{16}$ incluyen cloruro de *terc*-butildimetilsililo (TBDMSCl), trietilclorosilano, trisopropilclorosilano, difenildimetilclorosilano y triflato de *terc*-butil-dimetilsililo.

Esquema 1a



El Esquema 1a se refiere a la preparación de compuestos de fórmula X. El grupo protector de carboxilo sobre V (por ejemplo, éster metílico del ácido 5-{4-[2-(*terc*-butil-dimetil-silanilo)-3-metoxi-propil]-3,5-dioxo-4,5-dihidro-3*H*-[1,2,4]triazin-2-il]-2-cloro-benzoico) se retira para formar VI (por ejemplo, ácido 5-{4-[2-(*terc*-butil-dimetil-silanilo)-3-metoxi-propil]-3,5-dioxo-4,5-dihidro-3*H*-[1,2,4]triazin-2-il]-2-cloro-benzoico VI). Por ejemplo, los grupos protectores que son ésteres se hidrolizan fácilmente en condiciones acuosas básicas o ácidas, preferiblemente en condiciones básicas en una mezcla de agua y un disolvente orgánico (por ejemplo, LiOH en agua/metanol, NaOH en agua/THF, K₂CO₃ en agua/metanol), los ésteres bencílicos pueden retirarse mediante condiciones de hidrogenación (por ejemplo, por reducción con un catalizador de paladio/carbono en un disolvente de alcohol tal como etanol en gas hidrógeno a una presión adecuada). Los ésteres siliil carboxilato pueden desprotegerse con un agente fluoruro tal como TBAF (fluoruro de tetrabutilamonio) (por ejemplo, en THF), Bu₄N⁺F⁻ (por ejemplo, en THF), KF, HF (por ejemplo, en CH₃CN), BF₃·Et₂O (por ejemplo en metanol), piridina-HF (por ejemplo, en THF), trietilamina-HF (por ejemplo en ciclohexano), PH₃C⁺BF₄⁻ (por ejemplo en CH₃CN y CH₂Cl₂), ácido trifluoroacético (TFA) (por ejemplo, en agua y CH₂Cl₂ (9:1)) y en condiciones ácidas tales como ácido *p*-toluenosulfónico (TsOH) (por ejemplo, en THF y agua (20:1)), HCl (por ejemplo, en etanol), etc.

Los compuestos de fórmula X (por ejemplo, 5-{4-[2-(*terc*-Butil-dimetil-silanilo)-3-metoxi-propil]-3,5-dioxo-4,5-dihidro-3*H*-[1,2,4]triazin-2-il]-2-cloro-*N*-(1-hidroxi-cicloheptilmetil)-benzamida) pueden prepararse a partir de compuestos de fórmula VI haciéndolos reaccionar con un compuesto de fórmula XIV, H₂N-R¹, en presencia de un reactivo de acoplamiento tal como 1-

[3-(dimetilamino)propil]-3-etilcarbodiimida (EDCI), dicitclohexilcarbodiimida (DCC), 1,1'-carbonyldiimidazol (CDI) y una base tal como dimetilaminopiridina (DMAP) o trietilamina en un disolvente aprótico, tal como cloruro de metileno, dimetilformamida o dimetilsulfóxido. La reacción mencionada anteriormente
5 puede realizarse a una temperatura de 22°C a 60°C, durante un período de 1 hora a 20 horas, preferiblemente a 22°C durante 18 horas. Los compuestos de fórmula X también pueden proporcionarse por reacción de un compuesto de fórmula VI con una base tal como DMAP, con *N*-metilmorfolina (NMM) y triclorotriazina (TCT), en diclorometano.

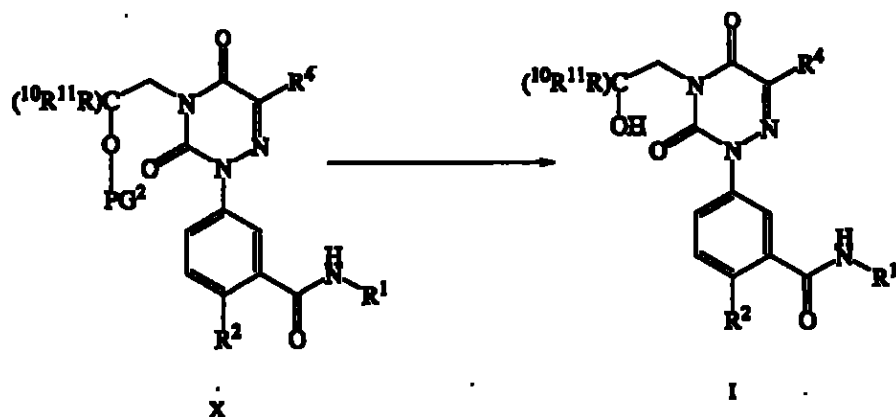
10 Los compuestos de fórmula X también pueden prepararse a partir de compuestos de fórmula VI haciéndolos reaccionar con un compuesto de fórmula XIV en presencia de una base incluyendo pero sin limitación dimetilaminopiridina (DMAP), trietilamina, hidróxido sódico acuoso o hidróxido potásico acuoso en un disolvente aprótico, tal como cloruro de metileno,
15 acetato de etilo, dicloroetano, dimetilformamida o dimetilsulfóxido, preferiblemente hidróxido sódico acuoso y dicloroetano. La reacción mencionada anteriormente puede realizarse a una temperatura de 22°C a 60°C, durante un período de 1 hora a 24 horas, preferiblemente a temperatura ambiente durante 3 horas.

20 El compuesto VI puede hacerse reaccionar con un reactivo capaz de generar un cloruro de ácido tal como cloruro de tionilo o cloruro de oxalilo en presencia de un disolvente aprótico polar tal como acetato de etilo, cloruro de metileno o dicloroetano a una temperatura de 22°C a 60°C, durante un período de 1 hora a 24 horas (por ejemplo, preferiblemente cloruro de oxalilo en cloruro
25 de metileno a temperatura ambiente durante 16 horas) para formar un

compuesto de fórmula IX (por ejemplo, cloruro de 5-[4-[2-(*terc*-butil-dimetil-silanilo)-3-metoxi-propil]-3,5-dioxo-4,5-dihidro-3*H*-[1,2,4]triazin-2-il]-2-clorobenzol). El cloruro de ácido IX puede hacerse reaccionar con NH_2R^1 , proporcionando un compuesto de X.

5

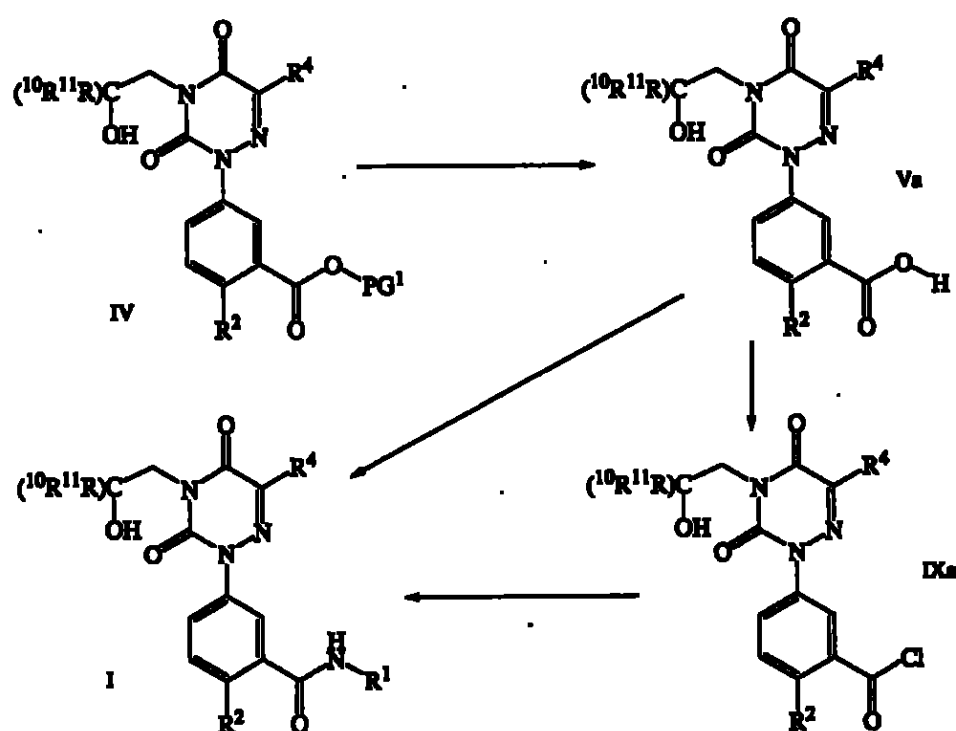
Esquema 2



En el Esquema 2, un compuesto de Fórmula X se desprotege para formar un compuesto de Fórmula I. Un grupo sililo, tal como un grupo de fórmula $-\text{SiR}^{14}\text{R}^{15}\text{R}^{16}$, puede retirarse por reacción con un agente fluoruro tal como TBAF (fluoruro de tetrabutilamonio) (por ejemplo, en THF), $\text{Bu}_4\text{N}^+\text{F}^-$ (por ejemplo, en THF), KF, HF (por ejemplo, en CH_3CN), $\text{BF}_3\cdot\text{Et}_2\text{O}$ (por ejemplo en metanol), piridina-HF (por ejemplo, en THF), trietilamina-HF (por ejemplo en ciclohexano), $\text{PH}_3\text{C}^+\text{BF}_4^-$ (por ejemplo en CH_3CN y CH_2Cl_2), ácido trifluoroacético (TFA) (por ejemplo, en agua y CH_2Cl_2 (9:1)) y condiciones ácidas tales como ácido *p*-toluenosulfónico (TsOH) (por ejemplo, en THF y agua (20:1)), HCl ((por ejemplo, en etanol), etc. Los procedimientos para retirar los grupos metilo sustituido que sirven como grupos protectores de hidroxilo se conocen en la técnica. Por ejemplo, el metoximetiléter puede hidrolizarse con

HCl en metanol, CF_3COOH en cloruro de metileno, etc. Los grupos benciloximetilo pueden retirarse por hidrogenación usando gas hidrógeno y un catalizador de paladio/carbono (por ejemplo, Pd-C). Los éteres de bencilo y bencilo sustituido pueden desprotegerse en condiciones de hidrogenación con
 5 gas hidrógeno y un catalizador de paladio sobre carbono (por ejemplo, Pd-C, $\text{Pd}(\text{OH})_2\text{-C}$, etc.). Los grupos tales como tetrahidropirranilo pueden hidrolizarse en condiciones ácidas (por ejemplo TsOH en metanol, *p*-toluenosulfonato de piridinio (PPTS), etc.).

Esquema 2a



10

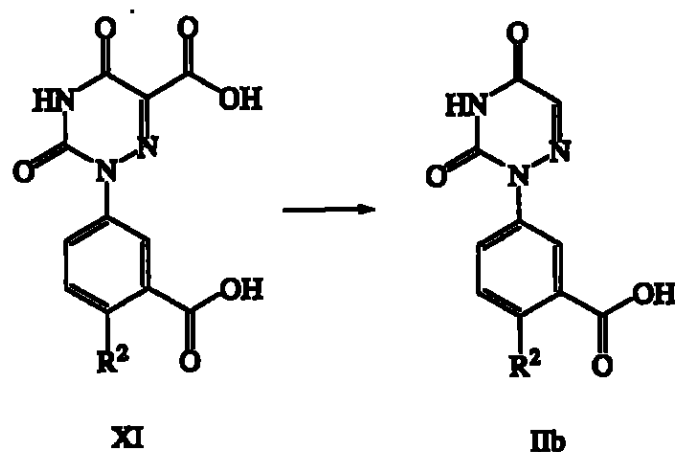
El Esquema 2a se refiere a la preparación de compuestos de fórmula I. El grupo protector de carboxilo sobre IV (por ejemplo, éster metílico del ácido 2-cloro-5-[4-(2*R*-hidroxi-3-metoxi-propil)-3,5-dioxo-4,5-dihidro-3*H*-[1,2,4]triazin-2-

ii]-benzoico) se retira para formar Va (por ejemplo, ácido 2-cloro-5-[4-(2*R*-hidroxi-3-metoxi-propil)-3,5-dioxo-4,5-dihidro-3*H*-[1,2,4]triazin-2-il]-benzoico) como se describe en Esquema 1a para la transformación de V en VI.

Los compuestos de fórmula I (por ejemplo, 2-cloro-*N*-(1-hidroxi-5 cicloheptilmetil)-5-[4-(2*R*-hidroxi-3-metoxi-propil)-3,5-dioxo-4,5-dihidro-3*H*-[1,2,4]triazin-2-il]-benzamida) pueden prepararse a partir de compuestos de fórmula Va haciéndolos reaccionar con un compuesto de fórmula XIV, H₂N-R¹ (por ejemplo, 1-aminometil-cicloheptanol), como se describe en Esquema 1a para la transformación de VI en X.

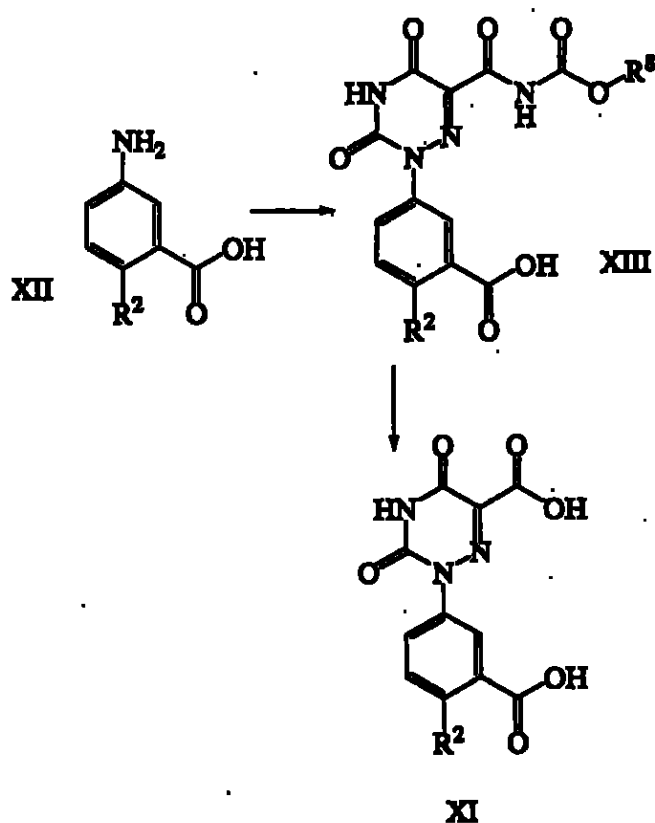
10 Los compuestos de fórmula IXa (por ejemplo, cloruro de 2-cloro-5-[4-(2*R*-hidroxi-3-metoxi-propil)-3,5-dioxo-4,5-dihidro-3*H*-[1,2,4]triazin-2-il]-benzollo) pueden prepararse haciendo reaccionar Va con un reactivo capaz de generar un cloruro de ácido tal como cloruro de tionilo o cloruro de oxalilo, como se describe en Esquema 1a para la transformación de VI en IX. Después, 15 IXa puede hacerse reaccionar con un compuesto de fórmula XIV, H₂N-R¹ para formar un compuesto de fórmula I como se describe en Esquema 1a para la transformación de IX en X.

Esquema 3



El Esquema 3 se refiere a la preparación de compuestos de fórmula IIb. Los compuestos de fórmula IIb pueden usarse en lugar de los compuestos de fórmula II en el Esquema 1. Los compuestos de fórmula I pueden prepararse a partir de compuestos de fórmula XI usando condiciones de descarboxilación, preferiblemente ácido mercaptoacético en agua que contiene una base tal como hidróxido sódico a una temperatura de 22°C a 160°C durante un período de 1 a 24 horas, preferiblemente a 100°C durante 18 horas.

Esquema 4



El Esquema 4 se refiere a la preparación de compuestos de fórmula XIII y XI. Los compuestos de fórmula XI pueden convertirse en compuestos de fórmula IIb mediante los procedimientos descritos en el Esquema 3.

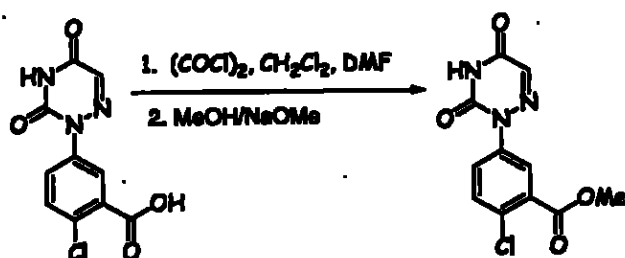
5 Un compuesto de fórmula XI puede prepararse a partir de un compuesto de fórmula XIII, en la que R⁸ es un alquilo (C₁-C₂) adecuado, por reacción con un ácido tal como ácido sulfúrico al 50% a una temperatura entre 60°C y 120°C, generalmente durante un período entre 30 minutos y 6 horas, preferiblemente durante 2 horas a 120°C.

10 Un compuesto de fórmula XIII, en la que R⁸ es un alquilo (C₁-C₂) adecuado, puede prepararse a partir del intermedio de diazonio derivado de un compuesto de fórmula XII. El intermedio de diazonio se prepara mediante la

reacción de un compuesto de fórmula XII con un ácido tal como ácido clorhídrico y/o ácido acético glacial, seguido de tratamiento con nitrito sódico en un disolvente tal como agua a una temperatura entre 0°C y 25°C, y la reacción se realiza generalmente durante un período de 30 minutos a aproximadamente 2 horas, preferiblemente a 10°C durante 30 minutos. Un compuesto de fórmula XII se prepara por la reacción del intermedio de diazonio anterior con un compuesto de fórmula XVII: $R^8O(C=O)N(C=O)CH_2(C=O)N(C=O)OR^8$, en condiciones básicas. La reacción se realiza típicamente con acetato sódico como base a una temperatura entre 0°C y 120°C, preferiblemente a 10°C, y después se calienta a 120°C y la reacción se realiza generalmente durante un período de 1 hora a 24 horas, preferiblemente 4 horas (Carroll y col.; J. Med. Chem., 1983, 26, 96-100).

Ejemplo profético 1

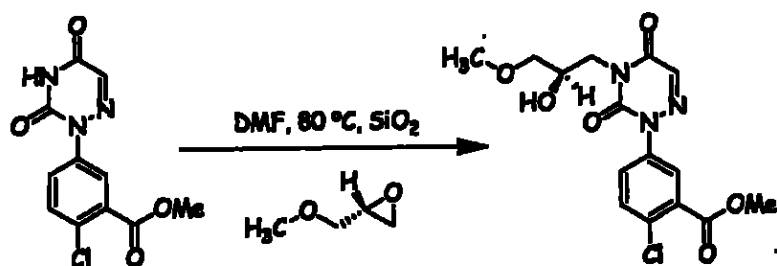
Intermedio 1. Éster metílico del ácido 2-cloro-5-(3,5-dioxo-4,5-dihidro-3H-[1,2,4]triazin-2-il)-benzoico.



En un recipiente de reacción de 1 l, se carga ácido 2-cloro-5-(3,5-dioxo-4,5-dihidro-3H-[1,2,4]triazin-2-il)-benzoico (20,0 g, 74,7 mmol) y se le añade diclorometano (360 ml), seguido de cloruro de oxalilo (0,112 mol, 9,81 ml) y 0,2 ml de DMF. Después, la reacción se deja en agitación durante 16 h. Después, el cloruro de ácido resultante se aísla sobre un filtro, se lava con éter

- isopropílico y se seca por insuflación con gas nitrógeno. El cloruro de ácido obtenido se carga en porciones a un recipiente de reacción de 500 ml que contiene 120 ml de una solución 0,5 M de NaOMe en metanol a 0°C. La reacción se deja calentar a temperatura ambiente y se agita durante 1 h.
- 5 Después, la mezcla de reacción se concentra al vacío a ~40 ml y se añade a un vaso de precipitados que contiene una solución 1 N de HCl enfriada con hielo (70 ml). La mezcla acuosa se extrae con acetato de etilo (2 x 100 ml) y la fase orgánica combinada se lava con una solución al 5% de NaHCO₃ y una solución de salmuera. Después, la fase orgánica se seca sobre MgSO₄ y se concentra
- 10 al vacío, dando éster metílico del ácido 2-cloro-5-(3,5-dioxo-4,5-dihidro-3H-[1,2,4]triazin-2-il)-benzoico.

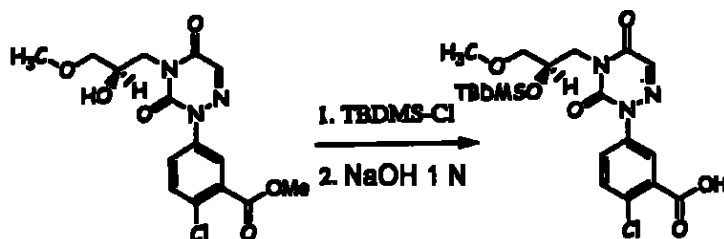
Intermedio 2. Éster metílico del ácido 2-cloro-5-[4-(2-hidroxi-3-metoxipropil)-3,5-dioxo-4,5-dihidro-3H-[1,2,4]triazin-2-il]-benzoico.



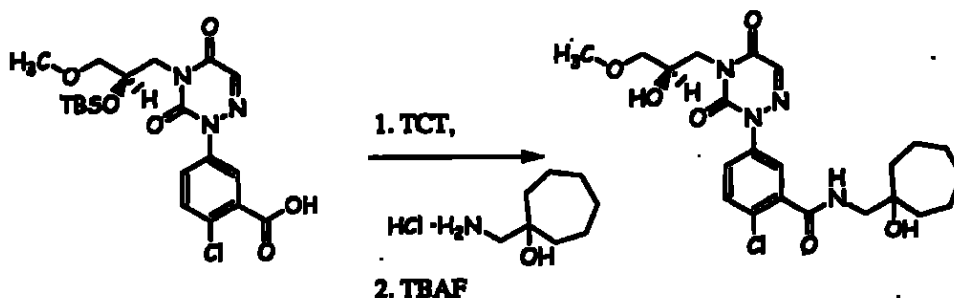
- 15 A 24 g de gel de sílice ultrarrápido (Sigma-Aldrich Co. - N° de catálogo 28859-4) en un recipiente de reacción se le añaden 56,8 ml de DMF. Después, se añade el Intermedio 1 (16,0 g, 56,8 mmol), seguido de *R*-metil glicidil éter (7,51 g, 85,2 mmol). La reacción se calienta a 80°C durante 16 h, después se enfría a 25° C. Se añaden 500 ml de acetato de etilo para precipitar el gel de
- 20 sílice. Después, el gel de sílice se retira por filtración. La solución de acetato de etilo se lava con una solución saturada de bicarbonato sódico al 5% (3 x 100

ml) y agua (1 x 100 ml). Después, las fases orgánicas se concentran atmosféricamente al vacío, dando éster metílico del ácido 2-cloro-5-[4-(2-hidroxi-3-metoxi-propil)-3,5-dioxo-4,5-dihidro-3H-[1,2,4]triazin-2-il]-benzoico.

Intermedio 3. Ácido 5-[4-[2-(*tert*-butil-dimetil-silaniloxi)-3-metoxi-propil]-3,5-dioxo-4,5-dihidro-3H-[1,2,4]triazin-2-il]-2-cloro-benzoico.



Al Intermedio 2 (14,8 g, 40 mmol) en THF (200 ml) y trietilamina (44 mmol, 4,45) a 0°C, se le añade cloruro de *t*-butyldimethylsilo (TBDMS-Cl) (44 mmol, 6,63 g). La reacción se deja calentar a temperatura ambiente y se agita durante una noche. Se añade una solución 1 N de NaOH (100 ml) y la reacción se agita a 40°C durante 4 h. El THF se evapora a presión reducida y la mezcla resultante se acidifica con HCl 1 N a pH <2. La mezcla se extrae con acetato de etilo (2 x 100 ml). La fase orgánica se lava con una solución de salmuera, se seca sobre MgSO₄ y se concentra al vacío, dando ácido 5-[4-[2-(*tert*-butil-dimetil-silaniloxi)-3-metoxi-propil]-3,5-dioxo-4,5-dihidro-3H-[1,2,4]triazin-2-il]-2-cloro-benzoico.



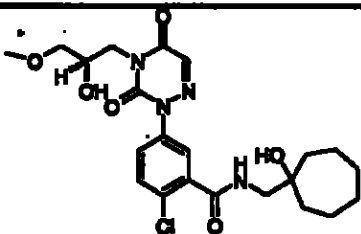
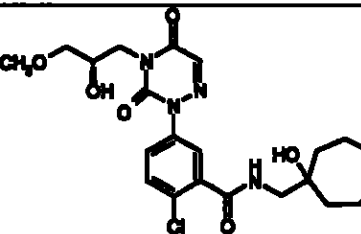
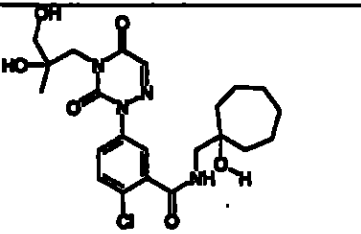
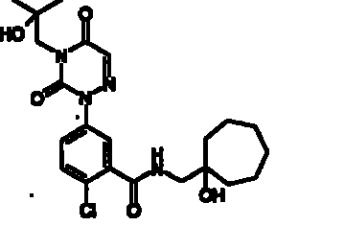
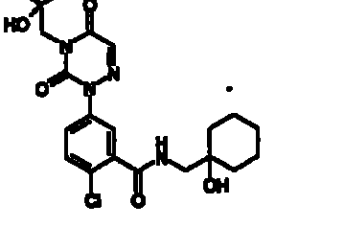
Ejemplo 1: 2-cloro-N-(1-hidroxi-cicloheptilmetil)-5-[4-(2R-hidroxi-3-metoxi-propil)-3,5-dioxo-4,5-dihidro-3H-[1,2,4]triazin-2-il]-benzamida.

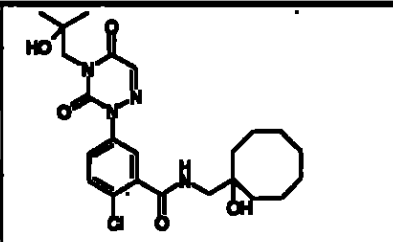
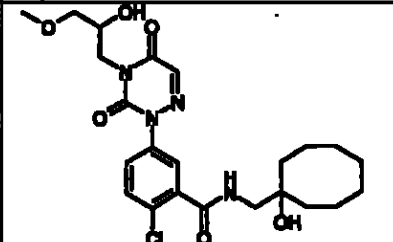
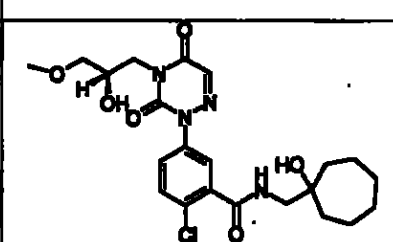
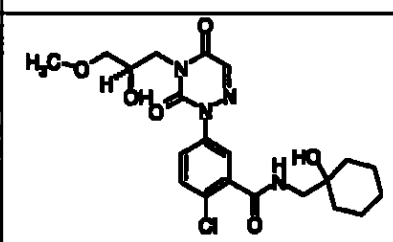
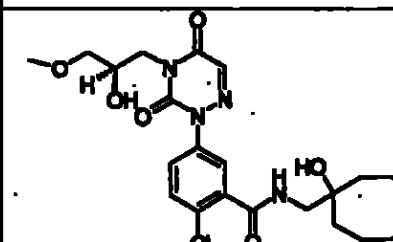
El Intermedio 3 (4,7 g, 10 mmol), dimetilaminopiridina (DMAP) (0,2 mmol) y N-metilmorfolina (NMM) (22 mmol) en diclorometano (100 ml) se agitan a 0°C. Se añade en una porción tricolorotriazina (TCT) (3,6 mmol). La mezcla resultante se deja calentar a temperatura ambiente y se agita durante 4 h. Después, se añade en una porción 1-aminometil-cicloheptanol (10 mmol) y la mezcla resultante se agita durante una noche a temperatura ambiente. Se añade una solución 1 N de TBAF (fluoruro de tetrabutilamonio) en THF (12 ml) y la mezcla se agita a 40°C hasta que el análisis por HPLC muestre una desprotección suficiente del grupo TBDMS. Se añade agua (100 ml) y la mezcla se extrae con diclorometano. Las fases orgánicas combinadas se lavan con agua (3 x 100 ml) y una solución de salmuera (1 x 50 ml) y se secan sobre MgSO₄. La solución se concentra al vacío y se añade acetona (15 ml), dando una solución homogénea. Después, se añade n-heptano hasta que se produce la suspensión, después la mezcla se deja en agitación durante 3 h a temperatura ambiente y se filtra, dando 2-cloro-N-(1-hidroxi-cicloheptilmetil)-5-[4-(2R-hidroxi-3-metoxi-propil)-3,5-dioxo-4,5-dihidro-3H-[1,2,4]triazin-2-il]-benzamida.

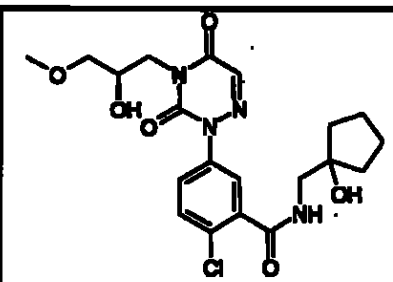
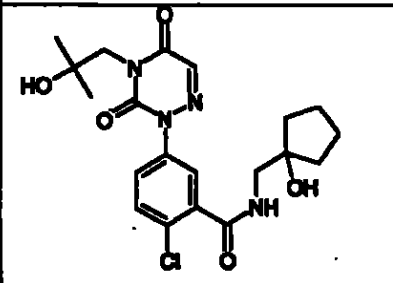
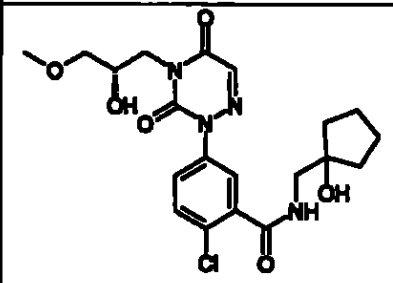
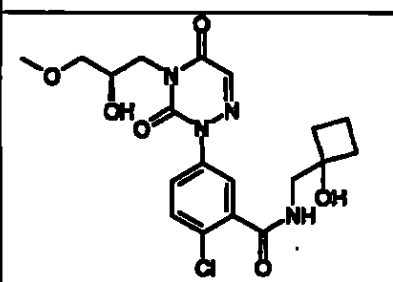
Los ejemplos de compuestos que pueden fabricarse usando los esquemas anteriores y la descripción incluyen los que aparecen en la Tabla I:

Tabla I

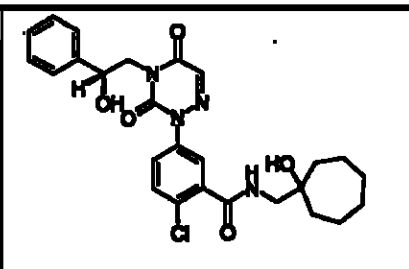
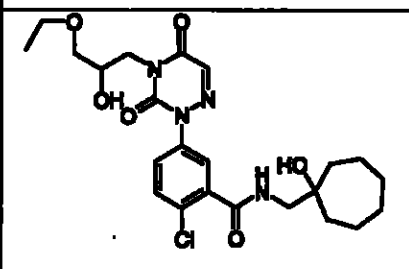
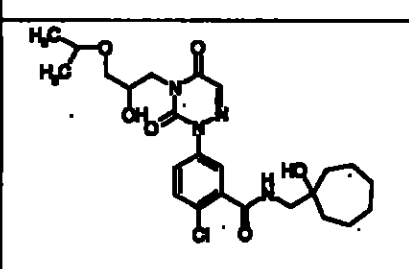
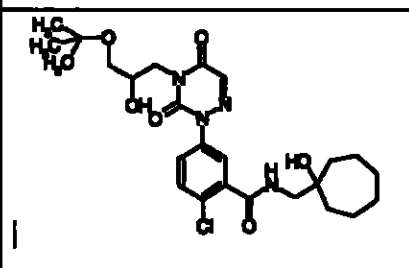
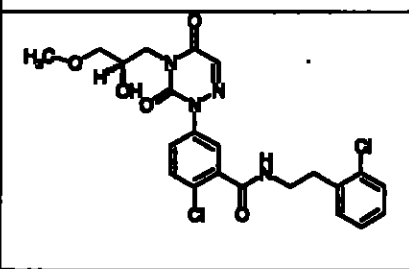
Nº	ESTRUCTURA	NOMBRE
----	------------	--------

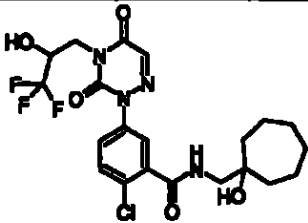
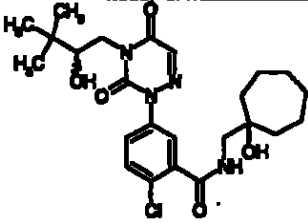
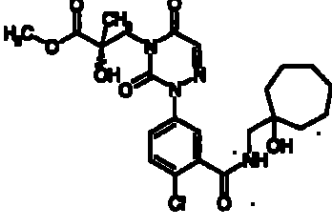
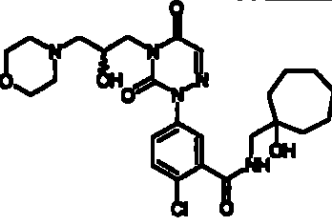
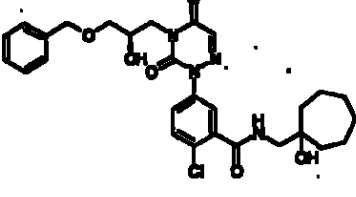
1		2-Cloro- <i>N</i> -(1-hidroxi-cicloheptilmetil)-5-[4-(2-hidroxi-3-metoxi-propil)-3,5-dioxo-4,5-dihidro-3 <i>H</i> -[1,2,4]triazin-2-il]-benzamida
2		2-Cloro- <i>N</i> -(1-hidroxi-cicloheptilmetil)-5-[4-(2-hidroxi-3-metoxi-propil)-3,5-dioxo-4,5-dihidro-3 <i>H</i> -[1,2,4]triazin-2-il]-benzamida
3		2-Cloro-5-[4-(2,3-dihidroxi-2-metil-propil)-3,5-dioxo-4,5-dihidro-3 <i>H</i> -[1,2,4]triazin-2-il]- <i>N</i> -(1-hidroxi-cicloheptilmetil)-benzamida
4		2-Cloro- <i>N</i> -(1-hidroxi-cicloheptilmetil)-5-[4-(2-hidroxi-2-metil-propil)-3,5-dioxo-4,5-dihidro-3 <i>H</i> -[1,2,4]triazin-2-il]-benzamida
5		2-Cloro- <i>N</i> -(1-hidroxi-ciclohexilmetil)-5-[4-(2-hidroxi-2-metil-propil)-3,5-dioxo-4,5-dihidro-3 <i>H</i> -[1,2,4]triazin-2-il]-benzamida

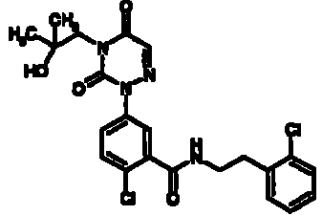
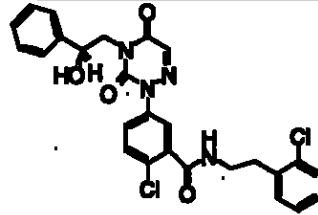
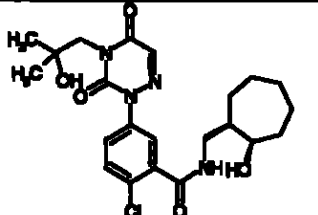
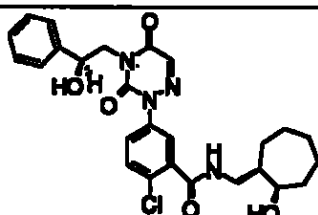
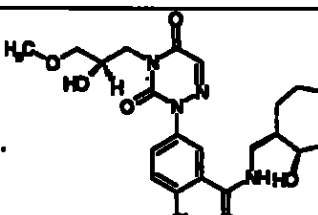
6		2-Cloro- <i>N</i> -(1-hidroxi-ciclooctilmetil)-5-[4-(2-hidroxi-2-metil-propil)-3,5-dioxo-4,5-dihidro-3 <i>H</i> -[1,2,4]triazin-2-il]-benzamida
7		2-Cloro- <i>N</i> -(1-hidroxi-ciclooctilmetil)-5-[4-(2-hidroxi-3-metoxi-propil)-3,5-dioxo-4,5-dihidro-3 <i>H</i> -[1,2,4]triazin-2-il]-benzamida
8		2-Cloro- <i>N</i> -(1-hidroxi-cicloheptilmetil)-5-[4-(2-hidroxi-3-metoxi-propil)-3,5-dioxo-4,5-dihidro-3 <i>H</i> -[1,2,4]triazin-2-il]-benzamida
9		2-Cloro- <i>N</i> -(1-hidroxi-ciclohexilmetil)-5-[4-(2-hidroxi-3-metoxi-propil)-3,5-dioxo-4,5-dihidro-3 <i>H</i> -[1,2,4]triazin-2-il]-benzamida
10		2-Cloro- <i>N</i> -(1-hidroxi-ciclooctilmetil)-5-[4-(2-hidroxi-3-metoxi-propil)-3,5-dioxo-4,5-dihidro-3 <i>H</i> -[1,2,4]triazin-2-il]-benzamida

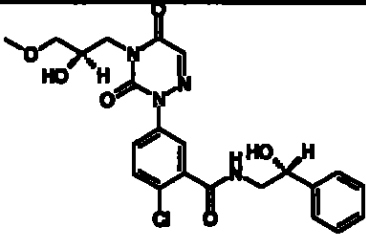
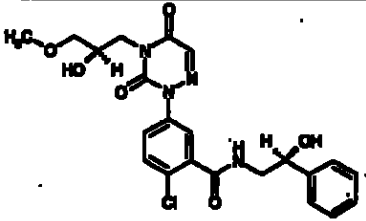
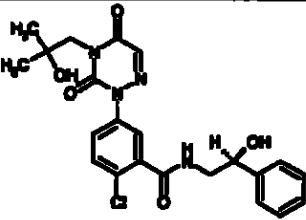
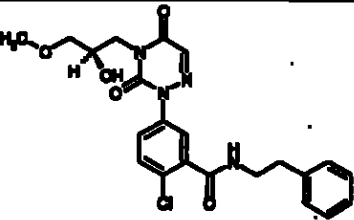
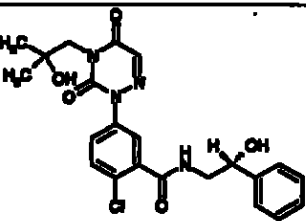
11		2-Cloro- <i>N</i> -(1-hidroxi-ciclopentilmetil)-5-[4-(2-hidroxi-3-metoxi-propil)-3,5-dioxo-4,5-dihidro-3 <i>H</i> -[1,2,4]triazin-2-il]-benzamida
12		2-Cloro- <i>N</i> -(1-hidroxi-ciclopentilmetil)-5-[4-(2-hidroxi-2-metil-propil)-3,5-dioxo-4,5-dihidro-3 <i>H</i> -[1,2,4]triazin-2-il]-benzamida
13		2-Cloro- <i>N</i> -(1-hidroxi-ciclopentilmetil)-5-[4-(2-hidroxi-3-metoxi-propil)-3,5-dioxo-4,5-dihidro-3 <i>H</i> -[1,2,4]triazin-2-il]-benzamida
14		2-Cloro- <i>N</i> -(1-hidroxi-ciclobutilmetil)-5-[4-(2-hidroxi-3-metoxi-propil)-3,5-dioxo-4,5-dihidro-3 <i>H</i> -[1,2,4]triazin-2-il]-benzamida

15		2-Cloro- <i>N</i> -(1-hidroxi-ciclobutilmetil)-5-[4-(2-hidroxi-2-metil-propil)-3,5-dioxo-4,5-dihidro-3 <i>H</i> -[1,2,4]triazin-2-il]-benzamida
16		2-Cloro- <i>N</i> -(1-hidroxi-ciclopentilmetil)-5-[4-(2-hidroxi-3-metoxi-propil)-3,5-dioxo-4,5-dihidro-3 <i>H</i> -[1,2,4]triazin-2-il]-benzamida
17		2-Cloro-5-[4-(2-hidroxi-3-metoxi-propil)-3,5-dioxo-4,5-dihidro-3 <i>H</i> -[1,2,4]triazin-2-il]- <i>N</i> -(1-hidroximetil-cicloheptilmetil)- benzamida
18		2-Cloro- <i>N</i> -(1-hidroximetil-cicloheptilmetil)-5-[4-(2-hidroxi-2-metil-propil)-3,5-dioxo-4,5-dihidro-3 <i>H</i> -[1,2,4]triazin-2-il]-benzamida
19		2-Cloro- <i>N</i> -(1-hidroxi-cicloheptilmetil)-5-[4-(2-hidroxi-2-fenil-etil)-3,5-dioxo-4,5-dihidro-3 <i>H</i> -[1,2,4]triazin-2-il]-benzamida

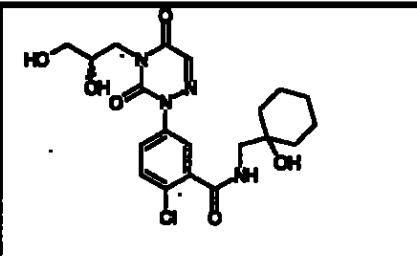
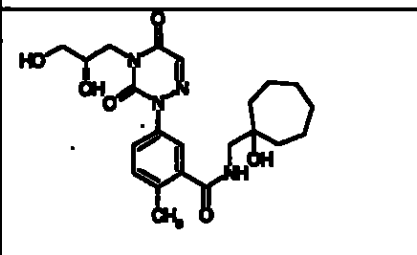
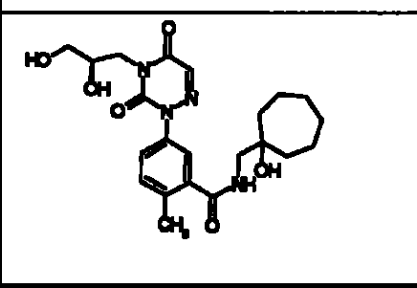
20		2-Cloro- <i>N</i> -(1-hidroxi-cicloheptilmetil)-5-[4-(2-hidroxi-2-fenil-etil)-3,5-dioxo-4,5-dihidro-3 <i>H</i> -[1,2,4]triazin-2-il]-benzamida
21		2-Cloro-5-[4-(3-etoxi-2-hidroxi-propil)-3,5-dioxo-4,5-dihidro-3 <i>H</i> -[1,2,4]triazin-2-il]- <i>N</i> -(1-hidroxi-cicloheptilmetil)-benzamida
22		2-Cloro- <i>N</i> -(1-hidroxi-cicloheptilmetil)-5-[4-(2-hidroxi-3-isopropoxi-propil)-3,5-dioxo-4,5-dihidro-3 <i>H</i> -[1,2,4]triazin-2-il]-benzamida
23		5-[4-(3- <i>tert</i> -Butoxi-2-hidroxi-propil)-3,5-dioxo-4,5-dihidro-3 <i>H</i> -[1,2,4]triazin-2-il]-2-cloro- <i>N</i> -(1-hidroxi-cicloheptilmetil)-benzamida
24		2-Cloro- <i>N</i> -[2-(2-cloro-fenil)-etil]-5-[4-(2-hidroxi-3-metoxi-propil)-3,5-dioxo-4,5-dihidro-3 <i>H</i> -[1,2,4]triazin-2-il]-benzamida

25		2-Cloro-5-[3,5-dioxo-4-(3,3,3-trifluoro-2-hidroxi-propil)-4,5-dihidro-3H-[1,2,4]triazin-2-il]-N-(1-hidroxi-cicloheptilmetil)-benzamida
26		2-Cloro-N-(1-hidroxi-cicloheptilmetil)-5-[4-(2-hidroxi-3,3-dimetil-butil)-3,5-dioxo-4,5-dihidro-3H-[1,2,4]triazin-2-il]-benzamida
27		Ester metílico del ácido 3-(2-{4-cloro-3-[(1-hidroxi-cicloheptilmetil)-carbamoil]-fenil}-3,5-dioxo-2,5-dihidro-3H-[1,2,4]triazin-4-il)-2-hidroxi-2-metil-propiónico
28		2-Cloro-N-(1-hidroxi-cicloheptilmetil)-5-[4-(2-hidroxi-3-morfolin-4-il-propil)-3,5-dioxo-4,5-dihidro-3H-[1,2,4]triazin-2-il]-benzamida
29		5-[4-(3-Benciloxi-2-hidroxi-propil)-3,5-dioxo-4,5-dihidro-3H-[1,2,4]triazin-2-il]-2-cloro-N-(1-hidroxi-cicloheptilmetil)-benzamida

30		2-Cloro- <i>N</i> -[2-(2-cloro-fenil)-etil]-5-[4-(2-hidroxi-2-metil-propil)-3,5-dioxo-4,5-dihidro-3 <i>H</i> -[1,2,4]triazin-2-il]-benzamida
31		2-Cloro- <i>N</i> -[2-(2-cloro-fenil)-etil]-5-[4-(2-hidroxi-2-fenil-etil)-3,5-dioxo-4,5-dihidro-3 <i>H</i> -[1,2,4]triazin-2-il]-benzamida
32		2-Cloro- <i>N</i> -(2-hidroxi-cicloheptilmetil)-5-[4-(2-hidroxi-2-metil-propil)-3,5-dioxo-4,5-dihidro-3 <i>H</i> -[1,2,4]triazin-2-il]-benzamida
33		2-Cloro- <i>N</i> -(2-hidroxi-cicloheptilmetil)-5-[4-(2-hidroxi-2-fenil-etil)-3,5-dioxo-4,5-dihidro-3 <i>H</i> -[1,2,4]triazin-2-il]-benzamida
34		2-Cloro- <i>N</i> -(2-hidroxi-cicloheptilmetil)-5-[4-(2-hidroxi-3-metoxi-propil)-3,5-dioxo-4,5-dihidro-3 <i>H</i> -[1,2,4]triazin-2-il]-benzamida

35		2-Cloro-5-[4-(2-hidroxi-3-metoxi-propil)-3,5-dioxo-4,5-dihidro-3H-[1,2,4]triazin-2-il]-N-(2-hidroxi-2-fenil-etil)-benzamida
36		2-Cloro-5-[4-(2-hidroxi-3-metoxi-propil)-3,5-dioxo-4,5-dihidro-3H-[1,2,4]triazin-2-il]-N-(2-hidroxi-2-fenil-etil)-benzamida
37		2-Cloro-5-[4-(2-hidroxi-2-metil-propil)-3,5-dioxo-4,5-dihidro-3H-[1,2,4]triazin-2-il]-N-(2-hidroxi-2-fenil-etil)-benzamida
38		2-Cloro-5-[4-(2-hidroxi-3-metoxi-propil)-3,5-dioxo-4,5-dihidro-3H-[1,2,4]triazin-2-il]-N-fenetil-benzamida
39		2-Cloro-5-[4-(2-hidroxi-2-metil-propil)-3,5-dioxo-4,5-dihidro-3H-[1,2,4]triazin-2-il]-N-(2-hidroxi-2-fenil-etil)-benzamida

741

40		2-Cloro-5-[4-(2,3-dihidroxi-propil)-3,5-dioxo-4,5-dihidro-3H-[1,2,4]triazin-2-il]-N-(1-hidroxi-ciclohexilmetil)-benzamida
41		5-[4-(2,3-Dihidroxi-propil)-3,5-dioxo-4,5-dihidro-3H-[1,2,4]triazin-2-il]-N-(1-hidroxi-cicloheptilmetil)-2-metil-benzamida
42		5-[4-(2,3-Dihidroxi-propil)-3,5-dioxo-4,5-dihidro-3H-[1,2,4]triazin-2-il]-N-(1-hidroxi-cicloheptilmetil)-2-metil-benzamida

II. EVALUACIÓN IN VITRO DE COMPUESTOS

La actividad de los compuestos de la invención para los diversos trastornos descritos anteriormente puede determinarse de acuerdo con uno o
5 más de los siguientes ensayos. Todos los compuestos de la invención que se ensayaron tenían una CI_{50} de menos de 10 μ M en el ensayo *in vitro* descrito a continuación.

Preferiblemente, los compuestos de la invención tienen una CI_{50} en los ensayos *in vitro* descritos a continuación de menos de 100 nM, más
10 preferiblemente de menos de 50 nM, y más preferiblemente de menos de 10 nM. Aún más, los compuestos de la invención preferiblemente tienen una CI_{50} en el intervalo de 0,01 nM-100 nM, más preferiblemente entre 0,05 nM-50 nM,

y más preferiblemente entre 0,10 nM-10 nM.

ANÁLISIS FARMACOLÓGICO

Ciertos compuestos tales como benzoilbenzoil adenosina trifosfato (bbATP) son conocidos por ser agonistas del receptor P2X₇, haciendo efectiva la formación de poros en la membrana plasmática (Drug Development Research (1996), 37(3), pág 126). Por lo tanto, cuando se activa el receptor usando bbATP en presencia de bromuro de etidio (una sonda de ADN fluorescente), se observa un aumento de la fluorescencia del bromuro de etidio unido al ADN intracelular. De forma alternativa, el bromuro de etidio puede sustituirse por el colorante de propidio YOPRO-1 para detectar así la captación del colorante. El aumento de la fluorescencia puede usarse como una medida de la activación del receptor P2X₇ y por tanto para cuantificar el efecto de un compuesto en el receptor P2X₇.

De esta manera, puede ensayarse la actividad antagonista de los compuestos de la invención en el receptor P2X₇. Se rellenaron placas de microtitulación de 96 pocillos de fondo plano con 250 µl de la solución de ensayo que comprende 200 µl de una suspensión de células THP-1 (2,5 x 10⁶ células/ml, más preferiblemente previamente estimuladas como se describe en la bibliografía con una combinación de LPS y TNF para promover la expresión del receptor) conteniendo bromuro de etidio 10⁻⁴ M, 25 µl de una solución tamponadora con alta concentración de potasio y baja concentración de sodio (Hepes 10 mM, KCl 150 mM, D-glucosa 5 mM y FBS al 1,0% a pH 7,5) conteniendo bbATP 10⁻⁵ M, y 25 µl de una solución tamponadora con alta concentración de potasio que contiene el compuesto de ensayo a 3 x 10⁻⁵ M (más preferiblemente a 5 x 10⁻⁴ M, más preferiblemente 1 x 10⁻⁴ M, más

preferiblemente a 1×10^{-3} M). La placa se cubre con una lámina de plástico y se incuba a 37°C durante una hora. Después la placa se lee en un lector de placas fluorescente de Perkin-Elmer, excitación 520 nm, emisión 595 nm, anchura de la ranura: Ex 15 nm, Em 20 nm. Con fines comparativos, pueden usarse en el ensayo de forma separada bbATP (un agonista del receptor P2X₇) y piridoxal 5-fosfato (un antagonista del receptor P2X₇) como controles. A partir de las lecturas obtenidas, se puede calcular una cifra de pCl₅₀ para cada compuesto ensayado, siendo esta cifra el logaritmo negativo de la concentración del compuesto ensayado necesaria para reducir la actividad agonista de bbATP al 50%. De la misma manera, se puede ensayar la actividad antagonista de los compuestos de la invención en el receptor P2X₇ usando la citoquina IL-1β como la lectura de partida. La sangre recogida de voluntarios normales en presencia de heparina se fracciona usando medios de separación de linfocitos obtenidos de Organon Technica (Westchester, PA). Se recoge la región del gradiente resultante que contiene células mononucleares bandeadas, se diluye con 10 ml de Medio de Mantenimiento (RPMI 1640, FBS al 5%, Hepes 25 mM, pH 7,2, penicilina al 1%/estreptomicina), y las células se recogen por centrifugación. El sedimento de células resultante se resuspendió en 10 ml de Medio de Mantenimiento y se llevó a cabo un recuento celular. En un experimento medio, se siembran 2×10^5 células mononucleares en cada pocillo de las placas de 96 pocillos en un volumen total de 0,1 ml. Se deja que los monocitos se adhieran durante 2 horas, tras lo cual se desechan los sobrenadantes y las células adheridas se enjuagan 2 veces y después se incuban en Medio de Mantenimiento durante toda la noche a 37°C en un entorno de CO₂ al 5%. Los monocitos cultivados pueden activarse con LPS a

10 ng/ml (*E. coli* serotipo 055:B5; Sigma Chemicals, St. Louis, MO). Tras dos horas de incubación, se retira el medio de activación, las células se enjuagan dos veces con 0,1 ml de Medio de Seguimiento (RPMI 1640, FBS al 1%, Hepes 20 mM, NaHCO₃ 5 mM, pH 6,9), y después se añaden 0,1 ml de Medio de
5 Seguimiento que contiene el agente de ensayo y la placa se incuba durante 30 minutos; cada concentración del agente de ensayo puede evaluarse en pocillos por triplicado. Después se introduce ATP (a partir de una solución madre 100 mM, pH 7) hasta alcanzar una concentración final de 2 mM y la placa se incuba a 37°C durante 3 horas más. Los medios se recogen y se aclaran por
10 centrifugación, y se determina su contenido en IL-1 β por ELISA (R&D Systems; Minneapolis, MN)

III. SALES Y SOLVATOS FARMACÉUTICAMENTE ACEPTABLES

Los compuestos a usar en la presente invención pueden existir en formas no solvatadas así como en formas solvatadas, incluyendo formas
15 hidratadas. En general, las formas solvatadas, incluyendo formas hidratadas, son equivalentes a las formas no solvatadas y pretenden abarcarse dentro del alcance de la presente invención.

Los compuestos de la presente invención (por ejemplo, compuestos de Fórmula I) son capaces de formar además ambas sales farmacéuticamente
20 aceptables, incluyendo pero sin limitación, sales de adición de ácidos y/o bases. Las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de la presente invención incluyen las sales de adición de ácidos y bases (incluyendo disales) de los mismos. Ejemplos de sales adecuadas pueden encontrarse por ejemplo en Stahl y Wermuth, *Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties,*

125

Selection and Use, Wiley-VCH, Weinheim, Alemania (2002); y Berge y col., "Pharmaceutical Salts", *J. of Pharmaceutical Science*, 1977; 66: 1-19.

Las sales de adición de ácidos farmacéuticamente aceptables de los compuestos de la presente invención incluyen sales no tóxicas derivadas de

5 ácidos inorgánicos tales como clorhídrico, nítrico, fosfórico, sulfúrico, bromhídrico, yodhídrico, fosforoso y similares, así como sales derivadas de ácidos orgánicos, tales como ácidos, mono- y dicarboxílicos alifáticos, ácidos alcanoicos sustituidos con fenilo, ácidos hidroxí-alcanoicos, ácidos alcanodioicos, ácidos aromáticos, ácidos sulfónicos alifáticos y aromáticos, etc.

10 De esta manera, tales sales incluyen las sales acetato, aspartato, benzoato, besilato (bencenosulfonato), bicarbonato/carbonato, bisulfato, caprilato, camsilato (alcanforsulfonato), clorobenzoato, citrato, edisilato (1,2-etanodisulfonato), dihidrogenofosfato, dinitrobenzoato, esilato (etanosulfonato), fumarato, gluceptato, gluconato, glucuronato, hibenzato, clorhidrato/cloruro,

15 bromhidrato/bromuro, yodhidrato/yoduro, isobutirato, monohidrogenofosfato, isetionato, *D*-lactato, *L*-lactato, malato, maleato, malonato, mandelato, mesilato (metanosulfonato), metafosfato, metilbenzoato, metilsulfato, 2-napsilato (2-naftalenosulfonato), nicotinato, nitrato, orotato, oxalato, palmoato, fenilacetato, fosfato, ftalato, propionato, pirofosfato, piro-sulfato, sacarato, sebacato,

20 estearato, suberato, succinato, sulfato, sulfito, *D*-tartrato, *L*-tartrato, tosionato (toluenosulfonato) y xinafoato, y similares de los compuestos de la presente invención. También se contemplan las sales de aminoácidos tales como arginato, gluconato, galacturonato y similares.

Las sales de adición de ácidos de los compuestos básicos se preparan

25 poniendo en contacto la forma de base libre con una cantidad suficiente del

ácido deseado para producir la sal de manera convencional. La forma de base libre puede regenerarse poniendo en contacto la forma de sal con una base y aislando la base libre de manera convencional. Las formas de base libre difieren algo de sus respectivas formas de sal en ciertas propiedades físicas tales como solubilidad en disolventes polares, pero por lo demás las sales son equivalentes a sus bases libres respectivas para los propósitos de la presente invención.

Las sales de adición de bases farmacéuticamente aceptables se forman con metales o aminos, tales como hidróxidos de metales alcalinos y alcalinotérreos, o de aminos orgánicos. Son ejemplos de metales usados como cationes aluminio, calcio, magnesio, potasio, sodio y similares. Los ejemplos de aminos adecuadas incluyen arginina, colina, cloroprocaina, *N,N'*-dibenciletilendiamina, dietilamina, dietanolamina, diolamina, etilendiamina (etan-1,2-diamina), glicina, lisina, meglumina, *N*-metilglucamina, olamina, procaina (benzatina) y trometamina.

Las sales de adición de bases de compuestos ácidos se preparan poniendo en contacto la forma de ácido libre con una cantidad suficiente de la base deseada para producir la sal de manera convencional. La forma de ácido libre puede regenerarse poniendo en contacto la forma de sal con un ácido y aislando el ácido libre de manera convencional. Las formas de ácido libre difieren algo de sus respectivas formas de sal en ciertas propiedades físicas tales como solubilidad en disolventes polares, pero por lo demás las sales son equivalentes a sus ácidos libres respectivos para los propósitos de la presente invención.

IV. COMPOSICIONES FARMACÉUTICAS Y PROCEDIMIENTOS DE ADMINISTRACIÓN

Esta invención también proporciona composiciones farmacéuticas que comprenden una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de
5 Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo junto con un vehículo, diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptable para el mismo. La frase "composición farmacéutica" se refiere a una composición adecuada para la administración en uso médico o veterinario. La frase "cantidad terapéuticamente eficaz" significa una cantidad de un compuesto, o una sal
10 farmacéuticamente aceptable del mismo, suficiente para inhibir, detener o permitir una mejora de la enfermedad que se está tratando cuando se administra sola o junto con otro agente farmacéutico o tratamiento en un sujeto particular o población de sujetos. Por ejemplo, en un ser humano u otro mamífero, una cantidad terapéuticamente eficaz puede determinarse
15 experimentalmente en un laboratorio o escenario clínico, o puede ser la cantidad requerida por las directrices de la United States Food and Drug Administration, o agencia extranjera equivalente, para la enfermedad y sujeto particular a tratar.

Debe apreciarse que la determinación de formas de dosificación, cantidades de dosificación y vías de administración apropiadas está dentro del
20 nivel del especialista habitual en las técnicas farmacéutica y médica, y se describe a continuación.

Un compuesto de la presente invención puede formularse en forma de una composición farmacéutica en la forma de un jarabe, un elixir, una
25 suspensión, un polvo, un gránulo, un comprimido, una cápsula, una gragea, un

trocisco, una solución acuosa, una crema, una pomada, una loción, un gel, una emulsión, etc. Preferiblemente, un compuesto de la presente invención provocará una disminución de los síntomas o de los indicios de la enfermedad asociados con un trastorno mediado por IL-1 medida cuantitativa o
5 cualitativamente.

Para preparar composiciones farmacéuticas a partir de los compuestos de la presente invención, los vehículos farmacéuticamente aceptables pueden ser sólidos o líquidos. Las preparaciones en forma sólida incluyen polvos, comprimidos, píldoras, cápsulas, obleas, supositorios y gránulos dispersables.
10 Un vehículo sólido puede ser una o más sustancias que también pueden actuar como diluyentes, agentes aromatizantes, aglutinantes, conservantes, agentes de disgregación de comprimidos o un material de encapsulación.

En los polvos, el vehículo es un sólido dividido finamente que está en una mezcla con el componente activo dividido finamente. En los comprimidos,
15 el componente activo se mezcla con el vehículo que tiene las propiedades de unión necesarias en proporciones adecuadas y se comprimen en la forma y tamaño deseados.

Los polvos y comprimidos contienen del 1% al 95% (p/p) del compuesto activo. En ciertas realizaciones, el compuesto activo varía del 5% al 70% (p/p).
20 Los vehículos adecuados son carbonato de magnesio, estearato de magnesio, talco, azúcar, lactosa, pectina, dextrina, almidón, gelatina, tragacanto, metilcelulosa, carboximetilcelulosa sódica, una cera de bajo punto de fusión, manteca de cacao y similares. El término "preparación" pretende incluir la formulación del compuesto activo con material de encapsulación en forma de
25 un vehículo que proporciona una cápsula en la que el componente activo con o

sin otros vehículos, se rodea por un vehículo, que de esta manera está en asociación con él. De igual forma, se incluyen obleas y grageas. Los comprimidos, polvos, cápsulas, píldoras, obleas y grageas pueden usarse como formas de dosificación sólida adecuadas para la administración oral.

- 5 Para preparar supositorios, primero se funde una cera de bajo punto de fusión, tal como una mezcla de glicéridos de ácidos grasos o manteca de cacao, y se dispersa el componente activo de forma homogénea en la misma, tal como por agitación. Después, la mezcla homogénea en estado fundido se vierte en moldes de tamaño conveniente, se deja enfriar y de este modo
- 10 solidificar.

Las preparaciones en forma líquida incluyen soluciones, suspensiones y emulsiones, por ejemplo, soluciones en agua o agua/propilenglicol. Para inyección parenteral, las preparaciones líquidas pueden formularse en solución en una solución acuosa de polietilenglicol.

- 15 Las soluciones acuosas adecuadas para uso oral pueden prepararse disolviendo el componente activo en agua y añadiendo agentes colorantes, aromatizantes, estabilizantes y espesantes adecuados según se desee. Las suspensiones acuosas adecuadas para uso oral pueden fabricarse dispersando el componente activo finamente dividido en agua y con un material viscoso, tal
- 20 como gomas naturales o sintéticas, resinas, metilcelulosa, carboximetilcelulosa sódica y otros agentes de suspensión bien conocidos.

- También se incluyen preparaciones en forma sólida que pretenden convertirse, brevemente antes del uso, en preparaciones de forma líquida para administración oral. Tales formas líquidas incluyen soluciones, suspensiones y
- 25 emulsiones. Estas preparaciones pueden contener, además del componente

activo, agentes colorantes, aromatizantes, estabilizantes, tampones, edulcorantes artificiales y naturales, dispersantes, espesantes, solubilizantes y similares.

La preparación farmacéutica está preferiblemente en una forma de dosificación unitaria. En tal forma, la preparación se subdivide en dosis unitarias que contienen cantidades apropiadas del componente activo. La forma de dosificación unitaria puede ser una preparación envasada, conteniendo el envase cantidades discretas de la preparación, tales como comprimidos, cápsulas y polvos envasados en viales o ampollas. Además, la forma de dosificación unitaria puede ser una cápsula, comprimido, oblea o gragea en sí misma, o puede ser el número apropiado de cualquiera de estas en forma envasada.

La cantidad de componente activo en una preparación de dosis unitaria puede variar o ajustarse de 0,1 mg a 1000 mg, preferiblemente de 1,0 mg a 100 mg, o del 1% al 95% (p/p) de una dosis unitaria, de acuerdo con la aplicación particular y la potencia del componente activo. La composición también puede contener, si se desea, otros agentes terapéuticos compatibles.

Los vehículos farmacéuticamente aceptables se determinan en parte por la composición particular que se está administrando, así como por el procedimiento particular usado para administrar la composición. Por consiguiente, hay una amplia variedad de formulaciones adecuadas de composiciones farmacéuticas de la presente invención (véase, por ejemplo, *Remington: The Science and Practice of Pharmacy*, 2ª ed., Gennaro y col. Eds., Lippincott Williams y Wilkins, 2000).

Un compuesto de la presente invención, sólo o junto con otros componentes adecuados, puede fabricarse en formulaciones en aerosol (es decir, pueden "nebulizarse") para administrarse por inhalación. Las formulaciones en aerosol pueden ponerse en propulsores aceptables presurizados, tales como diclorodifluorometano, propano, nitrógeno y similares.

Las formulaciones adecuadas para administración parenteral, tales como, por ejemplo, por vías intravenosa, intramuscular, intradérmica y subcutánea, incluyen soluciones isotónicas estériles para inyección acuosas y no acuosas, que pueden contener antioxidantes, tampones, agentes bacteriostáticos y solutos que hacen que la formulación sea isotónica con la sangre del receptor deseado, y suspensiones acuosas y no acuosas estériles que pueden incluir agentes de suspensión, solubilizantes, agentes espesantes, estabilizantes y conservantes. En la práctica de esta invención, las composiciones pueden administrarse, por ejemplo, por infusión intravenosa, por vía oral, tópica, intraperitoneal, intravesical o intratecal. Las formulaciones de los compuestos pueden presentarse en recipientes de dosis unitaria o multi-dosis cerrados herméticamente, tales como ampollas y viales. Las soluciones y suspensiones para inyección pueden prepararse a partir de polvos estériles, gránulos y comprimidos del tipo descrito anteriormente.

La dosis administrada a un sujeto, en el contexto de la presente invención, debe ser suficiente para influir una respuesta terapéutica beneficiosa en el sujeto con el tiempo. El término "sujeto" se refiere a un miembro de la clase Mamíferos. Los ejemplos de mamíferos incluyen, sin limitación, seres humanos, primates, chimpancés, roedores, ratones, ratas, conejos, caballos, ganado, perros, gatos, ovejas y vacas.

La dosis se determinará por la eficacia del compuesto particular empleado y la afección del sujeto, así como por el peso corporal o área superficial del sujeto a tratar. El tamaño de la dosis también se determinará por la existencia, naturaleza y extensión de cualquier efecto secundario adverso que acompañe a la administración de un compuesto particular en un sujeto particular. Para determinar la cantidad eficaz del compuesto a administrar en el tratamiento o profilaxis del trastorno a tratar, el médico puede evaluar factores tales como los niveles que circulan en plasma del compuesto, toxicidades del compuesto y/o la evolución de la enfermedad, etc. En general, la dosis equivalente de un compuesto es de aproximadamente 1 µg/kg a 100 mg/kg para un sujeto típico. Muchos procedimientos de administración diferentes son conocidos para los especialistas en la técnica.

Para la administración, los compuestos de la presente invención pueden administrarse a una velocidad determinada por factores que pueden incluir, pero sin limitación, el perfil farmacocinético del compuesto, fármacos contraindicados y los efectos secundarios del compuesto a diversas concentraciones, cuando se aplican a la masa y salud general del sujeto. La administración puede realizarse mediante dosis unitarias o divididas.

Los ejemplos de una formulación típica en comprimido, en solución parenteral y en parche incluyen los siguientes:

EJEMPLO 1 DE FORMULACIÓN EN
COMPRIMIDOS

Formulación en comprimidos	
Ingrediente	Cantidad
2-Cloro-N-(1-hidroxi-	50 mg

13

cicloheptilmetil)-5-[4-(2*R*-hidroxi-
3-metoxi-propil)-3,5-dioxo-4,5-
dihidro-3*H*-[1,2,4]triazin-2-il]-
benzamida

Lactosa	80 mg
Almidón de malz (para mezcla)	10 mg
Almidón de malz (para pasta)	8 mg
Estearato de magnesio (al 1%)	2 mg
	150 mg

La 2-cloro-*N*-(1-hidroxi-cicloheptilmetil)-5-[4-(2*R*)-hidroxi-3-metoxi-propil)-3,5-dioxo-4,5-dihidro-3*H*-[1,2,4]triazin-2-il]-benzamida puede mezclarse con la lactosa y el almidón de malz (para mezcla) y puede mezclarse a uniformidad hasta un polvo. El almidón de malz (para pasta) se suspende en 6 ml de agua y
5 se calienta con agitación, formando una pasta. La pasta se añade al polvo mezclado y la mezcla se granula. Los gránulos húmedos se pasan a través de un tamiz duro N° 8 y se secan a 50°C. La mezcla se lubrica con estearato de magnesio al 1% y se comprime en un comprimido. Los comprimidos se
10 administran a un paciente a una velocidad de 1 a 4 cada día para el tratamiento de una enfermedad mediada por IL-1.

EJEMPLO 1 DE FORMULACIÓN EN SOLUCIÓN PARENTERAL

En una solución de 700 ml de propilenglicol y 200 ml de agua para inyección pueden añadirse 20,0 g de 2-cloro-*N*-(1-hidroxi-cicloheptilmetil)-5-[4-(2*R*-hidroxi-3-metoxi-propil)-3,5-dioxo-4,5-dihidro-3*H*-[1,2,4]triazin-2-il]-
15 benzamida. La mezcla se agita y el pH se ajusta a 5,5 con ácido clorhídrico. El volumen se ajusta a 1000 ml con agua para inyección. La solución se esteriliza,

154

se carga en ampollas de 5,0 ml que contiene cada una 2,0 ml (40 mg de compuesto de la invención) y se cierra herméticamente en una atmósfera de nitrógeno. La solución se administra por inyección a un sujeto que padece una enfermedad mediada por IL-1 y en necesidad de tratamiento.

5 EJEMPLO 1 DE FORMULACIÓN EN PARCHES

Pueden mezclarse diez miligramos de 2-cloro-*N*-(1-hidroxicicloheptilmetil)-5-[4-(2*R*)-hidroxi-3-metoxi-propil]-3,5-dioxo-4,5-dihidro-3*H*-[1,2,4]triazin-2-il]-benzamida con 1 ml de propilenglicol y 2 mg de adhesivo polimérico de base acrílica que contiene un agente de reticulación resinoso. La
10 mezcla se aplica a un refuerzo impermeable (30 cm²) y se aplica a la parte superior de la espalda de un paciente para el tratamiento de liberación sostenida de una enfermedad mediada por IL-1 (por ejemplo, artritis reumatoide).

V. PROCEDIMIENTOS PARA TRATAR ENFERMEDADES MEDIADAS POR
15 IL-1

Los compuestos de la presente invención y las composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de la presente invención pueden administrarse a un sujeto que sufre de una enfermedad mediada por IL-1. Las enfermedades mediadas por IL-1 pueden tratarse de forma profiláctica, aguda y
20 crónicamente usando compuestos de la presente invención, dependiendo de la naturaleza de la enfermedad. Típicamente, en cada uno de estos procedimientos el huésped o sujeto es un ser humano, aunque también pueden beneficiarse otros mamíferos de la administración de un compuesto de la presente invención.

25 En las aplicaciones terapéuticas, los compuestos de la presente

153

invención pueden prepararse y administrarse en una amplia diversidad de formas de dosificación oral y parenteral. El término "administrar" se refiere al procedimiento de poner en contacto un compuesto con un sujeto. De esta manera, los compuestos de la presente invención pueden administrarse por inyección, es decir, por vía intravenosa, intramuscular, intracutánea, subcutánea, intraduodenal, parental o intraperitoneal. También, los compuestos descritos en este documento pueden administrarse por inhalación, por ejemplo, por vía intranasal. De forma adicional, los compuestos de la presente invención pueden administrarse por vía transdérmica, tópica, y por medio de implantación. En ciertas realizaciones, los compuestos de la presente invención se suministran por vía oral. Los compuestos pueden también administrarse por vía rectal, bucal, intravaginal ocular, andial o por insuflación.

Los compuestos utilizados en el procedimiento farmacéutico de la invención pueden administrarse diariamente a la dosificación inicial de aproximadamente 0,001 mg/kg a aproximadamente 100 mg/kg. En ciertas realizaciones, el intervalo de dosis diaria es de aproximadamente 0,1 mg/kg a aproximadamente 10 mg/kg. Las dosificaciones, sin embargo, pueden variar dependiendo de los requerimientos del sujeto, la gravedad de la afección que se trata y el compuesto que se emplea. La determinación de la dosificación apropiada para una situación en particular está dentro de la experiencia del médico. En general, el tratamiento se inicia con dosificaciones pequeñas, que son menores que la dosis óptima del compuesto. A partir de entonces, se aumenta la dosificación en pequeños aumentos hasta que en estas circunstancias se alcanza el efecto óptimo. Por comodidad, la dosificación diaria total puede dividirse y administrarse en porciones durante el día, si se

desea. El término "tratamiento" incluye la disminución o alivio agudo, crónico o profiláctico de al menos un síntoma o característica asociado o causado por el trastorno tratado. Por ejemplo, el tratamiento puede incluir la disminución de varios síntomas de un trastorno, inhibición de la progresión patológica de un trastorno o la completa erradicación de un trastorno. Los compuestos de la presente invención pueden coadministrarse a un sujeto. El término "coadministrar" significa la administración de dos o más agentes o tratamientos farmacéuticos diferentes (por ejemplo, tratamiento con radiación) que se administran a un sujeto por combinación en la misma composición farmacéutica o en composiciones farmacéuticas separadas. De esta manera la coadministración implica la administración al mismo tiempo de una única composición farmacéutica que comprende dos o más agentes farmacéuticos o la administración de dos o más composiciones diferentes al mismo sujeto al mismo tiempo o a tiempos diferentes. Por ejemplo, un sujeto al que se administra una primera dosificación que comprende un compuesto de la presente invención a las 8 a.m. y después se le administra un segundo agente terapéutico de 1-12 horas después, por ejemplo, a las 6 p.m. del mismo día se le coadministra un compuesto de la presente invención y el segundo agente terapéutico. De forma alternativa, por ejemplo, se puede administrar a un sujeto una dosificación única que comprende un compuesto de la presente invención y un segundo agente terapéutico a las 8 a.m. y por tanto se le ha coadministrado un compuesto de la presente invención y en segundo agente terapéutico.

De esta manera, los compuestos de la invención también pueden coadministrarse con compuestos que son útiles para el tratamiento del cáncer

(por ejemplo, fármacos citotóxicos tales como TAXOL[®], taxotero, GLEEVEC[®] (Imatinib Mesilato), adriamicina, daunomicina, cisplatino, etopósido, un alcaloide de la vinca, vinblastina, vincristina, metotrexato o adriamicina, daunomicina, cisplatino, etopósido, y alcaloides tales como vincristina, 5 inhibidores de la farnesil transferasa, endostatina y angiostatina, inhibidores del VEGF y antimetabolitos tales como metotrexato. Los compuestos de la presente invención también pueden usarse en combinación con un derivado de taxano, un complejo de coordinación de platino, un análogo de nucleósido, una antraciclina, un inhibidor de la topoisomerasa, o un inhibidor de la aromatasa).

10 Los tratamientos de radiación también pueden coadministrarse con un compuesto de la presente invención para el tratamiento de cánceres.

Los compuestos de la invención también pueden coadministrarse con compuestos que son útiles para el tratamiento de una enfermedad trombofílica, enfermedad cardíaca, apoplejía, etc. (por ejemplo, aspirina, estreptoquinasa, 15 activador del plasminógeno tisular, uroquinasa, anticoagulantes, fármacos antiplaquetarios (por ejemplo, PLAVIX[®], bisulfato de clopidogrel), una estatina (por ejemplo, LIPITOR[®] (Atorvastatina cálcica), ZOCOR[®] (Simvastatina), CRESTOR[®] (Rosuvastatina), etc.), un beta bloqueante (por ejemplo, Atenolol), NORVASC[®] (amlodipina besilato), y un inhibidor de ACE (por ejemplo Accupril[®] 20 (Clorhidrato de Quinapril), Lisinopril, etc.).

Los compuestos de la invención también pueden coadministrarse para el tratamiento de la hipertensión con compuestos como inhibidores de ACE, agentes que reducen lípidos tales como estatinas, LIPITOR[®] (Atorvastatina cálcica), bloqueantes de los canales de calcio tales como NORVASC[®] 25 (amlodipina besilato). Los compuestos de la presente invención también

pueden usarse en combinación con fibratos, beta bloqueantes, inhibidores de NEPI, antagonistas del receptor de la Angiotensina-2 e inhibidores de la agregación de plaquetas.

Para el tratamiento de enfermedades inflamatorias, incluyendo la artritis reumatoide, los compuestos de la presente invención pueden coadministrarse con agentes tales como inhibidores de TNF- α tales como anticuerpos monoclonales anti-TNF α (tales como REMICADE[®], CDP-870 y HUMIRA[™] (adalimumab) y moléculas de fusión de receptor TNF-inmunoglobulina (tales como ENBREL[®]), inhibidores de IL-1, antagonistas del receptor o IL-R α soluble (por ejemplo KINERET[™] o inhibidores de ICE), agentes antiinflamatorios no esteroides (AINE), piroxicam, diclofenac, naproxeno, flurbiprofeno, fenoprofeno, cetoprofeno, ibuprofeno, fenamatos, ácido mefenámico, indometacina, sulindac, apazona, pirazolonas, fenilbutazona, aspirina, inhibidores de COX-2 (tales como CELEBREX[®] (celecoxib), VIOXX[®] (rofecoxib), BEXTRA[®] (valdecoxib) y etoricoxib, inhibidores de metaloproteasas (preferiblemente inhibidores selectivos de MMP-13), NEUROTIN[®], pregabalina, metotrexato a dosis bajas, sulfasalazina, leflunomida, hidroxicloroquina, d-penicilamina, auranofina u oro parenteral u oral.

Los compuestos de la invención pueden coadministrarse con agentes terapéuticos existentes para el tratamiento de osteoartritis. Agentes adecuados para usar en combinación incluyen agentes antiinflamatorios no esteroides convencionales (a partir de aquí en este documento AINE) tales como piroxicam, diclofenac, ácidos propiónicos tales como naproxeno, flurbiprofeno, fenoprofeno, cetoprofeno e ibuprofeno, fenamatos tales como ácido mefenámico, indometacina, sulindac, apazona, pirazolonas tales como

159

fenilbutazona, salicilatos tales como aspirina, inhibidores de COX-2 tales como celecoxib, valdecoxib, rofecoxib y etoricoxib, analgésicos y terapias intraarticulares tales como corticoesteroides y ácidos hialurónicos tales como hyalgan y synvisc.

- 5 Los compuestos de la invención también pueden coadministrarse con agentes antivirales tales como Viracept, AZT, aciclovir y famciclovir, y compuestos antisépticos tales como Valant.

- Los compuestos de la presente invención además pueden coadministrarse con agentes del SNC tales como antidepresivos (tales como
- 10 sertralina), fármacos contra el Parkinson (tales como deprenil, L-Dopa, Requip, Mirapex, inhibidores de MAOB tales como selegina y rasagilina, inhibidores de COMT tales como Tasmar, inhibidores de A-2, inhibidores de la recaptación de dopamina, antagonistas de NMDA, agonistas de Nicotina, agonistas de Dopamina e inhibidores de la óxido nítrico sintetasa neuronal), NEURONTIN®,
- 15 pregabalina y fármacos contra el Alzheimer tales como ARICEPT®, tacrina, propentofilina o metrifonato.

- Los compuestos de la presente invención adicionalmente pueden coadministrarse con agentes de osteoporosis tales como EVISTA® (clorhidrato de raloxifeno), droloxifeno, lasofoxifeno, o FOSAMAX® y agentes
- 20 inmunosupresores tales como FK-506 y rapamicina.

- Ha de entenderse que los ejemplos y realizaciones descritas en este documento tienen sólo fines ilustrativos y que los especialistas en la técnica sugerirán diversas modificaciones o cambios a la vista de éste y han de incluirse en el espíritu y el ámbito de esta solicitud y el alcance de las
- 25 reivindicaciones adjuntas. Todas las publicaciones, patentes y solicitudes de

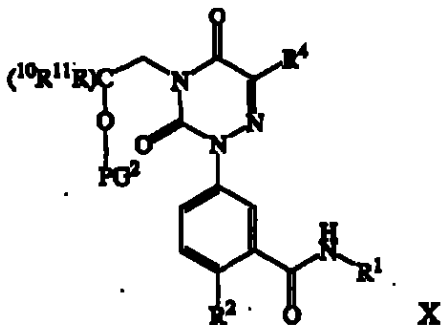
patentes citadas en este documento se incorporan en él como referencia en su totalidad para todos los fines.

Habiendo descrito la invención como antecede, se declara como propiedad lo contenido en las siguientes

REIVINDICACIONES

5

1. Un compuesto de fórmula X:



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que R¹ es alquilo (C₁-C₈), opcionalmente sustituido con cicloalquilo (C₃-C₈), fenilo, naftilo, un
 10 heterocicloalquilo de 5 ó 6 miembros, o un heteroarilo de 5 ó 6 miembros, en la que cada uno de dichos alquilo (C₁-C₈), cicloalquilo (C₃-C₈), fenilo, naftilo, un heterocicloalquilo de 5 ó 6 miembros, o heteroarilo de 5 ó 6 miembros están opcionalmente sustituidos con uno a tres restos seleccionados
 15 independientemente entre el grupo compuesto por hidroxilo, halo, -CN, alquilo (C₁-C₈), -alquil (C₁-C₈)-OH, alquil (C₁-C₈)-NH(C=O)-, NH₂(C=O)-, alcoxi (C₁-C₈) y cicloalquilo (C₃-C₈);

R² es hidrógeno, halo, -CN o alquilo (C₁-C₈), donde dicho alquilo (C₁-C₈) está opcionalmente sustituido con uno a tres restos, seleccionados
 20 independientemente entre el grupo compuesto por halo, hidroxilo, amino, -CN,

alquilo (C₁-C₆), alcoxi (C₁-C₆), -CF₃, CF₃O-, alquil (C₁-C₆)-NH-, [alquil (C₁-C₆)]₂-N-, alquil (C₁-C₆)-S-, alquil (C₁-C₆)-(S=O)-, alquil (C₁-C₆)-(SO₂)-, alquil (C₁-C₆)-O-(C=O)-, formilo, alquil (C₁-C₆)-(C=O)- y cicloalquilo (C₃-C₆);

donde R⁴ se selecciona independientemente entre el grupo compuesto
 5 por hidrógeno, halo, hidroxilo, -CN, HO-alquilo (C₁-C₆), alquilo (C₁-C₆) opcionalmente sustituido con uno a tres fluoro, alcoxi (C₁-C₆) opcionalmente sustituido con uno a tres fluoro, -CO₂H, alquil (C₁-C₆)-O-(C=O)-, R⁵R⁶N(O₂S)-, alquil (C₁-C₆)-(O₂S)-NH-, alquil (C₁-C₆)-O₂S-[alquil (C₁-C₆)-N]-, R⁵R⁶N(C=O)-, R⁵R⁶N(CH₂)_m-, fenilo, naftilo, cicloalquilo (C₃-C₆), un heteroarilo de 5 ó 6
 10 miembros, un heterocicloalquilo de 5 ó 6 miembros, fenil-O-, naftil-O-, cicloalquil (C₃-C₆)-O-, un heteroariloxi de 5 ó 6 miembros y heterocicloalquil de 5 ó 6 miembros-O-;

PG² es un grupo protector de hidroxilo;

cada uno de R⁵ y R⁶ se selecciona independientemente entre el grupo
 15 compuesto por hidrógeno, alquilo (C₁-C₆), -alquil (C₂-C₆)-OH y cicloalquilo (C₃-C₆) o R⁵ y R⁶ pueden tomarse opcionalmente junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos para formar un heterocicloalquilo de 5 ó 6 miembros;

R¹⁰ y R¹¹ se seleccionan independientemente entre el grupo compuesto por: alquilo (C₁-C₆) opcionalmente sustituido con de uno a tres halos, hidroxilo, -
 20 CN, alcoxi (C₁-C₆)-, (alquil (C₁-C₆))₂-N-, alquil (C₁-C₆)-(C=O)-, cicloalquil (C₃-C₆)-(C=O)-, un heterocicloalquil de 5 ó 6 miembros-(C=O)-, fenil-(C=O)-, naftil-(C=O)-, un heteroaril de 5 ó 6 miembros-(C=O)-, alquil (C₁-C₆)-(C=O)O-, alquil (C₁-C₆)-O(C=O)-, cicloalquilo (C₃-C₆), fenilo, naftilo, un heterocicloalquilo de 5 ó 6 miembros y heteroarilo de 5 ó 6 miembros; y

25 m es uno o dos.

2. El compuesto de la reivindicación 1 en el que dicho compuesto de fórmula X es 5-{4-[2-(*terc*-butil-dimetil-silanilo)-3-metoxi-propil]-3,5-dioxo-4,5-dihidro-3*H*-[1,2,4]triazin-2-il}-2-cloro-*N*-(1-hidroxi-cicloheptilmetil)-benzamida.

5

3. El compuesto de la reivindicación 1 en el que dicho PG² se selecciona entre el grupo compuesto por: un -SiR¹⁴R¹⁵R¹⁶, alquilo C₁-C₈, tetrahidropiraniolo, y un éter metílico sustituido, donde cada uno de R¹⁴, R¹⁵ y R¹⁶ se selecciona independientemente entre el grupo compuesto por: un alquilo (C₁-C₈) y un
10 fenilo.

4. El compuesto de la reivindicación 3 en el que dicho PG² se selecciona entre el grupo compuesto por: trimetilsililo, trietilsililo, tri-isopropilsililo, dimetilisopropilsililo, dietilisopropilsililo dietilisopropilsililo, dimetilhexilsililo, *terc*-
15 butildimetilsililo, di-*terc*-butilmetilsililo, *terc*-butildifenilsililo, tribencilsililo, tri-*p*-xililsililo, trifenilsililo, difenilmetilsililo y *terc*-butil(metoxi)difenilsililo.

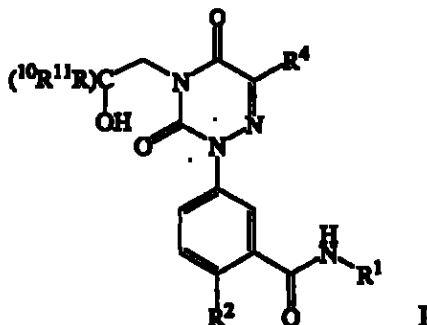
5. El compuesto de la reivindicación 1 en el que R¹ es un alquilo (C₁-C₄), opcionalmente sustituido con cicloalquilo (C₃-C₈); donde dicho alquilo (C₁-C₄) o
20 cicloalquilo (C₃-C₈) están opcionalmente sustituidos con uno a tres restos seleccionados independientemente entre el grupo compuesto por hidroxilo, halo, -CN, alquilo (C₁-C₈), -alquil (C₁-C₈)-OH, alquil (C₁-C₈)-NH(C=O)-, NH₂(C=O)-, alcoxi (C₁-C₈) y cicloalquilo (C₃-C₈).

25 6. El compuesto de la reivindicación 3 en el que R² es cloro, metilo o etilo.

7. El compuesto de la reivindicación 4 en el que R^4 es hidrógeno y R^{10} y R^{11} se seleccionan independientemente entre el grupo compuesto por: hidrógeno y alquilo (C_1-C_8) opcionalmente sustituido con alcoxi (C_1-C_8)- o -OH.

5

8. Un procedimiento para preparar un compuesto de fórmula I



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,

en la que R^1 es alquilo (C_1-C_8), opcionalmente sustituido con cicloalquilo (C_3-C_8), fenilo, naftilo, un heterocicloalquilo de 5 ó 6 miembros, o un heteroarilo de 5 ó 6 miembros, donde cada uno de dichos alquilo (C_1-C_8), cicloalquilo (C_3-C_8), fenilo, naftilo, heterocicloalquilo de 5 ó 6 miembros o heteroarilo de 5 ó 6 miembros están opcionalmente sustituidos con uno a tres restos seleccionados independientemente entre el grupo compuesto por hidroxí, halo, -CN, alquilo (C_1-C_8), -alquil (C_1-C_8)-OH, alquil (C_1-C_8)-NH(C=O)-, NH_2 (C=O)-, alcoxi (C_1-C_8) y cicloalquilo (C_3-C_8);

R^2 es hidrógeno, halo, -CN o alquilo (C_1-C_8), donde dicho alquilo (C_1-C_8) está opcionalmente sustituido con uno a tres restos, seleccionados independientemente entre el grupo compuesto por halo, hidroxí, amino, -CN, alquilo (C_1-C_8), alcoxi (C_1-C_8), -CF₃, CF₃O-, alquil (C_1-C_8)-NH-, [alquil (C_1-C_8)]₂-

165

N-, alquil (C₁-C₈)-S-, alquil (C₁-C₈)-(S=O)-, alquil (C₁-C₈)-(SO₂)-, alquil (C₁-C₈)-O-(C=O)-, formilo, alquil (C₁-C₈)-(C=O)- y cicloalquilo (C₃-C₈);

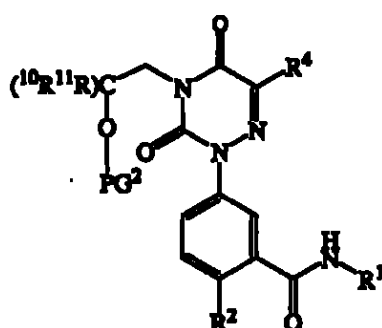
donde R⁴ se selecciona independientemente entre el grupo compuesto por hidrógeno, halo, hidroxil, -CN, HO-alquilo (C₁-C₈), alquilo (C₁-C₈)
 5 opcionalmente sustituido con uno a tres fluoro, alcoxi (C₁-C₈) opcionalmente sustituido con uno a tres fluoro, -CO₂H, alquil (C₁-C₈)-O-(C=O)-, R⁵R⁶N(O₂S)-, alquil (C₁-C₈)-(O₂S)-NH-, alquil (C₁-C₈)-O₂S-[alquil (C₁-C₈)-N]-, R⁵R⁶N(C=O)-, R⁶R⁶N(CH₂)_m-, fenilo, naftilo, cicloalquilo (C₃-C₈), un heteroarilo de 5 ó 6 miembros, un heterocicloalquilo de 5 ó 6 miembros, fenil-O-, naftil-O-,
 10 cicloalquil (C₃-C₈)-O-, un heteroariloxi de 5 ó 6 miembros y heterocicloalquil de 5 ó 6 miembros-O-;

R¹⁰ y R¹¹ se seleccionan independientemente entre el grupo compuesto por: alquilo (C₁-C₈) opcionalmente sustituido con uno a tres halos, hidroxil, -CN, alcoxi (C₁-C₈)-, (alquil (C₁-C₈))₂-N-, alquil (C₁-C₈)-(C=O)-, cicloalquil (C₃-C₈)-
 15 (C=O)-, un heterocicloalquil de 5 ó 6 miembros-(C=O)-, fenil-(C=O)-, naftil-(C=O)-, un heteroaril de 5 ó 6 miembros-(C=O)-, alquil (C₁-C₈)-(C=O)O-, alquil (C₁-C₈)-O(C=O)-, cicloalquilo (C₃-C₈), fenilo, naftilo, un heterocicloalquilo de 5 ó 6 miembros y heteroarilo de 5 ó 6 miembros;

cada uno de R⁵ y R⁶ se selecciona independientemente entre el grupo
 20 compuesto por hidrógeno, alquilo (C₁-C₈), -alquil (C₂-C₈)-OH y cicloalquilo (C₃-C₈), o R⁵ y R⁶ pueden tomarse opcionalmente junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos para formar un heterocicloalquilo de 5 ó 6 miembros; y

m es uno o dos;

donde dicho procedimiento comprende retirar PG² de un compuesto de
 25 fórmula X



X

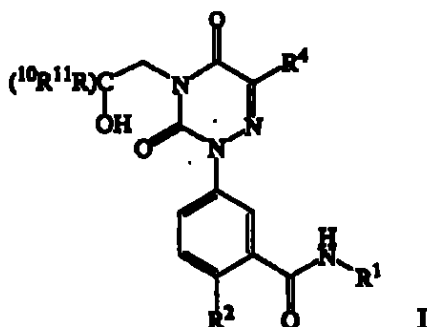
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que PG² es un grupo protector de hidroxilo; para formar un compuesto de fórmula I.

- 5 9. El procedimiento de la reivindicación 8 en el que dicho compuesto de fórmula X es 5-{4-[2-(*tert*-butil-dimetil-silanilo)-3-metoxi-propil]-3,5-dioxo-4,5-dihidro-3*H*-[1,2,4]triazin-2-il}-2-cloro-*N*-(1-hidroxi-cicloheptilmetil)-benzamida.
- 10 10. El procedimiento de la reivindicación 8 en el que dicho compuesto de fórmula I es 2-cloro-*N*-(1-hidroxi-cicloheptilmetil)-5-[4-(2*R*-hidroxi-3-metoxi-propil)-3,5-dioxo-4,5-dihidro-3*H*-[1,2,4]triazin-2-il]-benzamida.
- 15 11. El procedimiento de la reivindicación 8 en el que R¹ es un alquilo (C₁-C₄), opcionalmente sustituido con cicloalquilo (C₃-C₈); donde dicho alquilo (C₁-C₄) o cicloalquilo (C₃-C₈) están opcionalmente sustituidos con uno a tres restos seleccionados independientemente entre el grupo compuesto por hidroxilo, halo, -CN, alquilo (C₁-C₈), -alquil (C₁-C₈)-OH, alquil (C₁-C₈)-NH(C=O)-, NH₂(C=O)-, alcoxi (C₁-C₈) y cicloalquilo (C₃-C₈).

12. El procedimiento de la reivindicación 11 en el que R^2 es cloro, metilo o etilo.
13. El procedimiento de la reivindicación 12 en el que dicho PG^2 se
5 selecciona entre el grupo compuesto por: $-SiR^{14}R^{15}R^{16}$, alquilo C_1-C_6 , tetrahidropiraniilo y bencilo, donde cada uno de R^{14} , R^{15} y R^{16} se selecciona independientemente entre el grupo compuesto por: un alquilo (C_1-C_6) y un fenilo.
- 10 14. El procedimiento de la reivindicación 13 en el que dicho PG^2 se selecciona entre el grupo compuesto por: trimetilsililo, trietilsililo, triisopropilsililo, dimetilisopropilsililo, dietilisopropilsililo, dimetilhexilsililo, *terc*-butildimetilsililo, di-*terc*-butilmetilsililo, *terc*-butildifenilsililo, tribencilsililo, tri-*p*-xililsililo, trifenilsililo, difenilmetilsililo y *terc*-butil(metoxi)difenilsililo.
- 15 15. El procedimiento de la reivindicación 12 en el que dicho PG^2 es $-SiR^{14}R^{15}R^{16}$, y en el que PG^2 se retira usando al menos un reactivo seleccionado entre el grupo compuesto por: fluoruro de tetrabutilamonio, $Bu_4N^+F^-$, KF, HF, $BF_3 \cdot Et_2O$ piridina-HF, trietilamina-HF, $PH_3C^+BF_4^-$, ácido
20 trifluoroacético, ácido *p*-toluenosulfónico y HCl.

RESUMEN

La presente invención se refiere a los procedimientos para preparar compuestos de fórmula I:



5

o las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, en la que R¹, R², R⁴, R¹⁰, y R¹¹ tienen cualquiera de los valores definidos en la memoria descriptiva.

Los compuestos de la presente invención son útiles en el tratamiento de enfermedades, incluyendo enfermedades inflamatorias tales como artritis

10 reumatoide.

169

TRATADO DE COOPERACIÓN DE PATENTES
PCT
NOTIFICACIÓN DE TRANSMISIÓN DEL REPORTE DE EXAMEN
PRELIMINAR INTERNACIONAL DE PATENTABILIDAD
(PCT Regla 71.1)
De: AUTORIDAD DE REVISION PRELIMINAR INTERNACIONAL

Para:
FULLER, Grover, F.
Pfizer Inc.
P.O. Box 1027
St. Louis, Missouri 63006
Estados Unidos de América

Sello de Recibido 26 de Mayo de 2006, Departamento de Patentes St. Louis

Fecha de expedición: 16.05.2006
Referencia del expediente del solicitante o mandatario: PC32388A
Solicitud Internacional No.: PCT/IB2005/002036
Fecha de presentación internacional: 16.06.2005
Fecha de prioridad: 29.06.2004
Solicitante: PFIZER PRODUCTS INC. et al.

1. Se notifica al solicitante que la Administración Encargada del Examen Preliminar Internacional ha emitido el informe de examen preliminar internacional para la solicitud internacional y se lo transmite adjunto, acompañado, si procede, de sus anexos.
2. Se transmite una copia del presente informe y, si procede, de sus anexos, a la Oficina Internacional para comunicación a todas las Oficinas elegidas.
3. Si alguna Oficina elegida lo exige, la Oficina Internacional realizará una traducción en inglés del informe (con exclusión de sus anexos) y la transmitirá a las Oficinas interesadas.

4. RECORDATORIO

Para iniciar la fase nacional ante cada Oficina elegida, el solicitante debe cumplir ciertos actos (presentación de la traducción y pago de las tasas nacionales) en el plazo de 30 meses desde la fecha de prioridad (o más tarde por lo que respecta a ciertas oficinas) (Artículo 39 (1)) (véase también el recordatorio enviado por la Oficina Internacional en el formulario PCT/IB/301).

172

Cuando deba entregarse una traducción de la solicitud internacional o una oficina elegida, se incluirá la traducción de cualquier anexo de informe de Examen Preliminar Internacional. Corresponde al solicitante preparar la traducción en cuestión y entregarla directamente a cada Oficina elegida interesada

Para más amplios detalles en lo relativo a los plazos aplicables y las exigencias de las oficinas elegidas, véase el Volumen II de la guía del solicitante PCT.

Se llama la atención del solicitante sobre el Artículo 33(5) que prevé que los criterios de novedad, actividad inventiva y de aplicación industrial definidos en el Artículo 33(2) a (4) sólo servirán a los efectos del examen preliminar internacional, y que "todo Estado contratante puede aplicar criterios adicionales o diferentes al objeto de decidir, en ese Estado, si la invención es patentable o no" (véase también el Artículo 27(5)). Tales criterios adicionales pueden afectar, por ejemplo, a las excepciones de patentabilidad, requisitos específicos relativos a la divulgación, la claridad de las reivindicaciones.

Nombre y dirección postal de la Administración encargada del Examen Preliminar Internacional:

Oficina de Patentes Europea
D-80298 - Munich
Tel: +49 89 2399 - 0 Tx: 523656 epmu d
Fax: +49 89 2399 - 4465.

Funcionario Autorizado: Schlemmer, M-C
Tel: + 49 89 2399-8082

TRATADO DE COOPERACIÓN DE PATENTES
PCT
INFORME PRELIMINAR INTERNACIONAL SOBRE PATENTABILIDAD
 (Capítulo II del Tratado de Cooperación en materia de Patentes)
 (PCT Artículo 36 y Regla 70)

Referencia del expediente del solicitante o mandatario: PC32388A
 Solicitud Internacional No.: PCT/IB2005/002036
 Fecha de presentación internacional: 16.06.2005
 Fecha de prioridad: 29.06.2004
 Clasificación Internacional de Patentes (IPC) o la vez clasificación nacional e IPC: INV. C07D 253/06
 Solicitante: PFIZER PRODUCTS INC. et al.

1. El reporte de examen preliminar internacional ha sido preparado por esta Autoridad de Revisión Preliminar Internacional bajo el Artículo 35 y es transmitido al solicitante según el Artículo 36.
2. Este REPORTE consta de un total de 5 hojas, incluida la presente hoja de portada.
3. Este informe también contiene ANEXOS, que comprenden.
 - a. ☐ (remitido al solicitante y a la oficina internacional) un total de hojas, descritas a continuación:
 - ☐ hojas de la descripción, las reivindicaciones y/o los dibujos que han sido modificadas y que sirven de base al presente informe, y/o de hojas que contienen rectificaciones autorizadas por esta Administración (véase la Regla 70.16 y la Instrucción Administrativa 607 del PCT).
 - ☐ hojas que reemplazan a otras hojas anteriores, pero que esta Administración considera que contienen modificaciones que se extienden más allá de la divulgación de la invención tal como fue originalmente presentada, según se indica en el punto 4 del Reglamento I y en el Recuadro Suplementario.
 - b. ☐ (remitido únicamente a la Oficina Internacional) un total de (indicar tipo y soporte(s) electrónico(s)) , que contienen una lista de secuencias y/o tabla(s) relativa(s), solo en formato legible por ordenador, como se indica en el Recuadro Suplementario relativo a Listas de Secuencias (ver Instrucción Administrativa 802).

4. El presente informe contiene indicaciones relativas a los siguientes puntos:

- | | | |
|-------------------------------------|---------------|--|
| ☒ | Recuadro I | Base de este informe |
| ☐ | Recuadro II | Prioridad |
| ☐ | Recuadro III | Ninguna formulación de opinión sobre la novedad, la actividad inventiva y la aplicación industrial |
| ☐ | Recuadro IV | Falta de unidad de Invención |
| ☒ | Recuadro V | Declaración motivada según el Artículo 35(2) sobre la novedad, la actividad inventiva y la aplicación industrial, citas y explicaciones en apoyo de esta declaración |
| ☒ | Recuadro VI | Ciertos documentos citados |
| ☐ | Recuadro VII | Defectos en la Solicitud Internacional |
| ☐ | Recuadro VIII | Observaciones relativas a la solicitud internacional |

Fecha de radicación de la demanda: 26.01.2006

Fecha de elaboración de este reporte: 16.05.2006

Nombre y dirección postal de la Administración encargada del Examen Preliminar Internacional:

Oficina de Patentes Europea
D-80298 - Munich
Tel: +49-89 2399 - 0 Tx: 523656 epmu d
Fax: +49-89 2399 - 4465.

Funcionario Autorizado: Cortés, J
Tel: + 49 89 2399-

Recuadro I. Base de este informe

1. Por lo que respecta al **idioma**, este informe se ha establecido sobre la base de la solicitud internacional en el idioma en el cual se depositó, salvo indicación en contra señalada a continuación.

- ☐ Este informe está basado en una traducción del idioma original al siguiente idioma , que es el de una traducción proporcionada a los fines de:
- ☐ búsqueda internacional (según Reglas 12.3 y 23.1 (b))
 - ☐ publicación de la solicitud internacional (según Regla 12.4)
 - ☐ examen preliminar internacional (según Reglas 55.2 y/o 55.3)

2. Por lo que respecta a los **elementos*** de la solicitud internacional, esta opinión se ha establecido sobre la base de *(las hojas de reemplazo que hayan sido enviadas a la Oficina receptora en respuesta a un requerimiento según el Artículo 14 se las denomina en este informe como "inicialmente presentadas" y no se anexan al informe)*:

Descripción, Páginas

1 – 58 tal como se presentaron inicialmente

Reivindicaciones, Números

1 – 15 tal como se presentaron inicialmente

☐ una lista de secuencias y/o tabla(s) relativa(s) – ver Recuadro Suplementario relativo a Listas de Secuencias

3. ☐ Las modificaciones ha ocasionado la cancelación de:

- ☐ la descripción, páginas
- ☐ las reivindicaciones, Nos.
- ☐ los dibujos, hojas/fig.
- ☐ la lista de secuencias (especificar):
- ☐ tabla(s) relativa(s) a la lista de secuencias (especificar):

4. ☐ El presente informe ha sido establecido como si no se hubiesen presentado (algunas de) las modificaciones anexadas a este informe y listadas abajo, ya que se ha considerado que iban más allá de la divulgación de la invención tal como fue presentada, como se indica en el Recuadro Suplementario (Regla 70.2(c)).

- ☐ la descripción, páginas
- ☐ las reivindicaciones, Nos.
- ☐ los dibujos, hojas/fig.
- ☐ la lista de secuencias (especificar):
- ☐ tabla(s) relativa(s) a la lista de secuencias (especificar):

* Si se utiliza el punto 4, algunas o todas estas páginas pueden llevar el sello de "sustituida".

Recuadro No. V Declaración razonada según el Artículo 35 (2) con respecto a la novedad, nivel inventivo o aplicación industrial: anterioridades y explicaciones que soportan tal declaración

1. Declaración

Novedad (N)	Si:	Reivindicaciones 1-15
	No:	Reivindicaciones
Nivel Inventivo (IS)	Si:	Reivindicaciones
	No:	Reivindicaciones 1-15
Aplicación Industrial (IA)	Si:	Reivindicaciones 1-15
	No:	Reivindicaciones

2. Citas y explicaciones (Regla 70.7)

ver hoja separada.

Recuadro No. VI. Ciertos documentos citados

1. Ciertos documentos publicados (Regla 70.10)

y/o

2. Divulgaciones no escritas (Regla 70.9) .

Ver hoja adjunta

125

REPORTE DE EXAMEN PRELIMINAR INTERNACIONAL – HOJA ANEXA
Solicitud Internacional No. PCT/IB2005/002036

Ítem V

Declaración razonada según la Regla 66.2(a)(iii) con respecto a la novedad, nivel inventivo y aplicación industrial; citas y explicaciones sustentando dicha declaración

Los siguientes documentos han sido citados en el Reporte de Búsqueda Internacional:

D1: WO 03/042191 A (PFIZER) 22 de mayo de 2003

D2: WO 03/042190 A (PFIZER) 22 de mayo de 2003

Novedad – Artículo 33(2) del PCT

Los intermedios de la reivindicación 1 difieren de los compuestos en D1 y D2 con respecto al grupo protector PG2.

Por lo tanto, el presente capítulo reivindicatorio es novedoso.

Nivel Inventivo – Artículo 33(3) del PCT

D1 y D2 divulgan inhibidores de P2X7. Podría considerarse que D1 es el antecedente más cercano.

El problema del invento es la intención de suministrar inhibidores de P2X7 novedosos, métodos para su preparación como también intermedios de estos métodos.

Los presentes compuestos activos de fórmula I (los cuales no están reivindicados) son una selección novedosa a partir de los compuestos en D1 y D2. Difieren de aquellos compuestos estructuralmente más cercanos en D1 y D2 con respecto al grupo –C(OH)(R10R11). Sin embargo, este grupo es sugerido mediante la definición general del sustituto respectivo en D1 y D2 (ver por ejemplo, la reivindicación 7 de D1: R10 es HO-(C2-C6)alquilo.

Por lo tanto, los presentes compuestos de la fórmula I carecen nivel inventivo.

En el método de la reivindicación 8, los compuestos de la fórmula I son preparados a partir de sus precursores hidroxiprottegidos al desproteger el grupo hidroxilo. Esto es un paso trivial para una persona capacitada y también sugerido en D1 y D2 (D1: por ejemplo, página 61, primer párrafo).

Un nivel inventivo para el método de la reivindicación 8 y los intermedios de la reivindicación 1 solo podría reconocerse si los compuestos finales de la fórmula I estuvieran basados en un nivel inventivo.

Un nivel inventivo para los compuestos finales de fórmula I podría reconocerse, si se volviera creíble por medio de pruebas comparativas, que la diferencia estructural con respecto a los ejemplos más cercanos en D1, es decir el grupo –C(OH)(R10R11), tuviera

un efecto inesperado, por ejemplo, una mejora de la actividad farmacológica de los compuestos.

Claridad (Artículo 6 del PCT)

La coma antes de “opcionalmente sustituido por” en la línea 6 de la reivindicación 1 y las respectivas partes de la descripción deberían ser removidas.

Ítem V

Ciertos documentos citados

Se hace referencia al siguiente documento:

D3: WO 2004/058270 A (PFIZER) 15 de julio de 2004, documento P

Los documentos de prioridad que pertenecen a la presente solicitud no estuvieron disponibles a la hora de establecer este reporte. Por lo tanto, se basa en la presunción que todas las reivindicaciones gozan de derechos de prioridad a partir de la fecha de presentación del documento de prioridad. Si más adelante se establece que lo anterior no es correcto, D3 podría volverse relevante para evaluar si las presentes reivindicaciones satisfacen los criterios estipulados en el Artículo 33(1) del PCT.

PATENT COOPERATION TREATY

T. Crissey

S. Sebastiany

From the
INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINING AUTHORITY

PCT

To:

FULLER, Grover, F.
Pfizer Inc.
P. Box 1027
St. Louis, Missouri 63006
ETATS-UNIS D'AMERIQUE

Received in

MAY 26 2006

St. Louis Patent Dept.

NOTIFICATION OF TRANSMITTAL OF
THE INTERNATIONAL PRELIMINARY
REPORT ON PATENTABILITY

(PCT Rule 71.1)

Date of mailing
(day/month/year)

16.05.2006

Applicant's or agent's file reference
PC32388A

IMPORTANT NOTIFICATION

International application No.
PCT/IB2005/002036International filing date (day/month/year)
16.06.2005Priority date (day/month/year)
29.08.2004

Applicant

PFIZER PRODUCTS INC. et al.

1. The applicant is hereby notified that this International Preliminary Examining Authority transmits herewith the international preliminary report on patentability and its annexes, if any, established on the international application.
2. A copy of the report and its annexes, if any, is being transmitted to the International Bureau for communication to all the elected Offices.
3. Where required by any of the elected Offices, the International Bureau will prepare an English translation of the report (but not of any annexes) and will transmit such translation to those Offices.

4. REMINDER

The applicant must enter the national phase before each elected Office by performing certain acts (filing translations and paying national fees) within 30 months from the priority date (or later in some Offices) (Article 39(1)) (see also the reminder sent by the International Bureau with Form PCT/IB301).

Where a translation of the international application must be furnished to an elected Office, that translation must contain a translation of any annexes to the international preliminary report on patentability. It is the applicant's responsibility to prepare and furnish such translation directly to each elected Office concerned.

For further details on the applicable time limits and requirements of the elected Offices, see Volume II of the PCT Applicant's Guide.

The applicant's attention is drawn to Article 33(5), which provides that the criteria of novelty, inventive step and industrial applicability described in Article 33(2) to (4) merely serve the purposes of international preliminary examination and that "any Contracting State may apply additional or different criteria for the purposes of deciding whether, in that State, the claimed invention is patentable or not" (see also Article 27(5)). Such additional criteria may relate, for example, to exemptions from patentability, requirements for enabling disclosure, clarity and support for the claims.

Name and mailing address of the international
preliminary examining authority:European Patent Office
D-80298 Munich
Tel. +49 89 2369 - 0 Tx: 523655 opmu d
Fax: +49 89 2369 - 4465

Authorized Officer

Schlemmer, M-C

Tel. +49 89 2398-8082



PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT ON PATENTABILITY

(Chapter II of the Patent Cooperation Treaty)

(PCT Article 36 and Rule 70)

Applicant's or agent's file reference PC32388A	FOR FURTHER ACTION	See Form PCT/PEA416
International application No. PCT/IB2005/002036	International filing date (day/month/year) 16.06.2005	Priority date (day/month/year) 29.06.2004
International Patent Classification (IPC) or national classification and IPC INV. C07D253J06		
Applicant PFIZER PRODUCTS INC. et al.		
1. This report is the international preliminary examination report, established by this International Preliminary Examining Authority under Article 35 and transmitted to the applicant according to Article 36. 2. This REPORT consists of a total of 5 sheets, including this cover sheet. 3. This report is also accompanied by ANNEXES, comprising: a. ☐ sent to the applicant and to the International Bureau a total of sheets, as follows: ☐ sheets of the description, claims and/or drawings which have been amended and are the basis of this report and/or sheets containing rectifications authorized by this Authority (see Rule 70.16 and Section 807 of the Administrative Instructions). ☐ sheets which supersede earlier sheets, but which this Authority considers contain an amendment that goes beyond the disclosure in the international application as filed, as indicated in item 4 of Box No. I and the Supplemental Box. b. ☐ (sent to the International Bureau only) a total of (indicate type and number of electronic carrier(s)) , containing a sequence listing and/or tables related thereto, in electronic form only, as indicated in the Supplemental Box Relating to Sequence Listing (see Section 802 of the Administrative Instructions).		
4. This report contains indications relating to the following items: ☒ Box No. I Basis of the report ☐ Box No. II Priority ☐ Box No. III Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability ☐ Box No. IV Lack of unity of invention ☒ Box No. V Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement ☒ Box No. VI Certain documents cited ☐ Box No. VII Certain defects in the international application ☐ Box No. VIII Certain observations on the international application		
Date of submission of the demand 26.01.2006	Date of completion of this report 16.05.2006	
Name and mailing address of the international preliminary examining authority:  European Patent Office D-80289 Munich Tel. +49 89 2369 - 0 Tlx 523665 spru d Fax +49 89 2369 - 4465	Authorized officer Cortés, J Telephone No. +49 89 2369- 	

**INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT
ON PATENTABILITY**

International application No.
PCT/IB2005/002036

139

Box No. I Basis of the report

1. With regard to the language, this report is based on the international application in the language in which it was filed, unless otherwise indicated under this item.
- ☐ This report is based on translations from the original language into the following language, which is the language of a translation furnished for the purposes of:
- ☐ international search (under Rules 12.3 and 23.1(b))
 - ☐ publication of the international application (under Rule 12.4)
 - ☐ international preliminary examination (under Rules 55.2 and/or 55.3)
2. With regard to the elements* of the international application, this report is based on *(replacement sheets which have been furnished to the receiving Office in response to an invitation under Article 14 are referred to in this report as "originally filed" and are not annexed to this report)*:

Description, Pages

1-58 as originally filed

Claims, Numbers

1-16 as originally filed

- ☐ a sequence listing and/or any related table(s) - see Supplemental Box Relating to Sequence Listing
3. ☐ The amendments have resulted in the cancellation of:
- ☐ the description, pages
 - ☐ the claims, Nos.
 - ☐ the drawings, sheets/figs
 - ☐ the sequence listing (specify):
 - ☐ any table(s) related to sequence listing (specify):
4. ☐ This report has been established as if (some of) the amendments annexed to this report and listed below had not been made, since they have been considered to go beyond the disclosure as filed, as indicated in the Supplemental Box (Rule 70.2(c)).
- ☐ the description, pages
 - ☐ the claims, Nos.
 - ☐ the drawings, sheets/figs
 - ☐ the sequence listing (specify):
 - ☐ any table(s) related to sequence listing (specify):

* If item 4 applies, some or all of these sheets may be marked "superseded."

**INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT
ON PATENTABILITY**

International application No.
PCT/IB2005/002036

180

Box No. V Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

1. Statement

Novelty (N)	Yes: Claims	1-15
	No: Claims	
Inventive step (IS)	Yes: Claims	1-15
	No: Claims	
Industrial applicability (IA)	Yes: Claims	1-15
	No: Claims	

2. Citations and explanations (Rule 70.7):

see separate sheet

Box No. VI Certain documents cited

1. Certain published documents (Rule 70.10)

and / or

2. Non-written disclosures (Rule 70.9)

see separate sheet

181

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 03/042191 A (PFIZER) 22 May 2003 (2003-05-22)

D2: WO 03/042190 A (PFIZER) 22 May 2003 (2003-05-22)

Novelty (Article 33(2) PCT)

The intermediates of claim 1 differ from the compounds in D1 and D2 in the protecting group PG2.

The present claim set is therefore novel.

Inventive Step (Article 33(3) PCT)

D1 and D2 disclose P2X7 inhibitors. D1 could be regarded as the closest prior art.

The problem of the invention was the provision of new P2X7 inhibitors, methods for their preparation as well as intermediates of these methods.

The present active compounds of formula I (which are not claimed) are a novel selection from the compounds in D1 and D2. They differ from the structurally closest related compounds in D1 and D2 in the group -C(OH)(R10R11). This group is however suggested by the general definition of the respective substituent in D1 and D2 (see e.g. claim 7 of D1: R10 is HO-(C2-C6)alkyl).

Therefore the present compounds of formula I lack an inventive step.

In the method of claim 8 the compounds of formula I are prepared from their hydroxy-protected precursors by deprotecting the hydroxy group. This is a trivial step for a skilled person and also suggested by D1 and D2 (D1: e.g. page 61, 1st paragraph).

182

An inventive step for the method of claim 8 and the intermediates of claim 1 could only be acknowledged if the final compounds of formula I are based on an inventive step.

An inventive step for the final compounds of formula I could only be acknowledged, if it was made credible by means of comparative tests, that the structural difference to the closest related examples in D1, i.e. the group -C(OH)(R10R11), has an unexpected effect, e.g. an improvement of the pharmacological activity of the compounds.

Clarity (Article 6 PCT)

The comma before "optionally substituted by" in line 6 of claim 1 and the respective parts of the description should be deleted.

Re Item VI

Certain documents cited

Reference is made to the following document:

D3: WO 2004/058270 A (PFIZER) 15 July 2004 (2004-07-15), P-document

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, D3 could become relevant to assess whether the present claims satisfy the criteria set forth in Article 33(1) PCT.

OLARTE RAISBECK 061258


Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
Rad: 06-127754-00000-0000
Fec: 2005-12-20 10:45:41 Dep. 2020 NUECHILACIONES
Tom. 11 PATENTÉYIT
Evo: 3/0 I-ASENAUKUNALI
Act 411 PRESENTACION Folios: 162

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

SOLICITUD DE:

☒

Patente de Invención.

☐

Patente de Modelo de Utilidad.

☐

Capítulo I.

☒

Capítulo II.



SOLICITANTE
(71)

Nombre: PFIZER PRODUCTS INC

Dirección: Eastern Point Road, Groton,
Connecticut 06340 E.U.A.

Nacionalidad o Domicilio: ESTADOUNIDENSE

Lugar de Constitución: Delaware, Estados
Unidos de América.

Teléfono: _____

Fax: _____

E-mail: _____

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☐

NIT ☐

C.E. ☐

Otro ☐

Cual _____

Número _____

REPRESENTANTE
APODERADO

Nombre: CARLOS R. OLARTE

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

Teléfono: 601-7700 Fax: 601-7799

E-mail: office@olarteraisbeck.com

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☒

NIT ☐

C.E. ☐

Otro ☐

Cual _____

Número 79782747Bta
TP 74.295

INVENTOR (ES)
(72)

Nombre: ZHENGONG B. LI

Dirección: Eastern Point Road, Groton, Connecticut 06340, E.U.A.

Nacionalidad o Domicilio: ESTADOUNIDENSE



PCT (86)

Solicitud Internacional No. PCT/IB2005/002036

Fecha Junio 16, 2005

Publicación Internacional No. WO 2006/003500

Fecha Enero 12, 2006



Título (54) MÉTODOS PARA PREPARAR DERIVADOS DE 5'-4-(2-HIDROXI-
PROPI)-3,5-DIHIDRO-3H'-1,2,4-TRIAZIN-2-IL-BENZAMIDAS, POR
DESPROTECCIÓN DE PRECURSORES HIDROXI-PROTEGIDOS.

Clasificación Internacional (51) C07D 253/06.

Prioridad

SI ☒

N ☐

(33) País de Origen

US

(32) Fecha

Junio 29, 2004

(31) Número de Solicitud

60/583.851



Comprobante de pago No. 06 -94.433

Fecha Diciembre 12, 2006

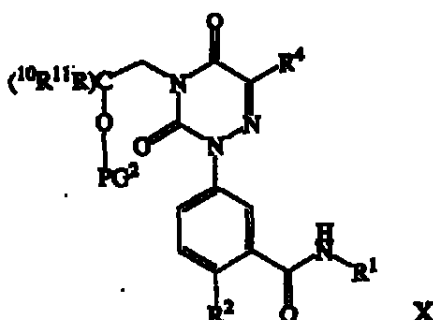
139
X6+

Habiendo descrito la invención como antecede, se declara como propiedad lo contenido en las siguientes

REIVINDICACIONES

5

1. Un compuesto de fórmula X:



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que R¹ es alquilo (C₁-C₈), opcionalmente sustituido con cicloalquilo (C₃-C₈), fenilo, naftilo, un
 10 heterocicloalquilo de 5 ó 6 miembros, o un heteroarilo de 5 ó 6 miembros, en la que cada uno de dichos alquilo (C₁-C₈), cicloalquilo (C₃-C₈), fenilo, naftilo, un heterocicloalquilo de 5 ó 6 miembros, o heteroarilo de 5 ó 6 miembros están opcionalmente sustituidos con uno a tres restos seleccionados
 15 independientemente entre el grupo compuesto por hidroxil, halo, -CN, alquilo (C₁-C₈), -alquil (C₁-C₈)-OH, alquil (C₁-C₈)-NH(C=O)-, NH₂(C=O)-, alcoxi (C₁-C₈) y cicloalquilo (C₃-C₈);

R² es hidrógeno, halo, -CN o alquilo (C₁-C₈), donde dicho alquilo (C₁-C₈) está opcionalmente sustituido con uno a tres restos, seleccionados
 20 independientemente entre el grupo compuesto por halo, hidroxil, amino, -CN,

185
X62

alquilo (C_1-C_6), alcoxi (C_1-C_6), $-CF_3$, CF_3O- , alquil (C_1-C_6)-NH-, [alquil (C_1-C_6)]₂-N-, alquil (C_1-C_6)-S-, alquil (C_1-C_6)-(S=O)-, alquil (C_1-C_6)-(SO₂)-, alquil (C_1-C_6)-O-(C=O)-, formilo, alquil (C_1-C_6)-(C=O)- y cicloalquilo (C_3-C_6);

donde R^4 se selecciona independientemente entre el grupo compuesto
 5 por hidrógeno, halo, hidroxí, -CN, HO-alquilo (C_1-C_6), alquilo (C_1-C_6)
 opcionalmente sustituido con uno a tres fluoro, alcoxi (C_1-C_6) opcionalmente
 sustituido con uno a tres fluoro, $-CO_2H$, alquil (C_1-C_6)-O-(C=O)-, $R^5R^6N(O_2S)-$,
 alquil (C_1-C_6)-(O₂S)-NH-, alquil (C_1-C_6)-O₂S-[alquil (C_1-C_6)-N]-, $R^5R^6N(C=O)-$,
 $R^5R^6N(CH_2)_m-$, fenilo, naftilo, cicloalquilo (C_3-C_6), un heteroarilo de 5 ó 6
 10 miembros, un heterocicloalquilo de 5 ó 6 miembros, fenil-O-, naftil-O-,
 cicloalquil (C_3-C_6)-O-, un heteroariloxi de 5 ó 6 miembros y heterocicloalquil de
 5 ó 6 miembros-O-;

PG^2 es un grupo protector de hidroxilo;

cada uno de R^5 y R^6 se selecciona independientemente entre el grupo
 15 compuesto por hidrógeno, alquilo (C_1-C_6), -alquil (C_2-C_6)-OH y cicloalquilo (C_3-
 C_6) o R^5 y R^6 pueden tomarse opcionalmente junto con el átomo de nitrógeno al
 que están unidos para formar un heterocicloalquilo de 5 ó 6 miembros;

R^{10} y R^{11} se seleccionan independientemente entre el grupo compuesto
 por: alquilo (C_1-C_6) opcionalmente sustituido con de uno a tres halos, hidroxí, -
 20 CN, alcoxi (C_1-C_6)-, [alquil (C_1-C_6)]₂-N-, alquil (C_1-C_6)-(C=O)-, cicloalquil (C_3-
 C_6)-(C=O)-, un heterocicloalquil de 5 ó 6 miembros-(C=O)-, fenil-(C=O)-, naftil-
 (C=O)-, un heteroaril de 5 ó 6 miembros-(C=O)-, alquil (C_1-C_6)-(C=O)O-, alquil
 (C_1-C_6)-O(C=O)-, cicloalquilo (C_3-C_6), fenilo, naftilo, un heterocicloalquilo de 5 ó
 6 miembros y heteroarilo de 5 ó 6 miembros; y

25 m es uno o dos.

183
186

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

**REQUISITOS MINIMOS PARA ADMISION A TRAMITE
PCT**

PATENTE DE INVENCION

[X]

MODELO DE UTILIDAD []

- ◆ Indicación de que se solicita la concesión de una patente [X]
- ◆ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud [X]
- ◆ Descripción de la invención [X]
- ◆ Dibujos de ser estos pertinentes [X]
- ◆ Comprobante de pago de las tasas establecidas [X]

COMPLETA [X]

INCOMPLETA []

DISEÑO INDUSTRIAL []

- ◆ Indicación de que se solicita el registro de Diseño Industrial []
- ◆ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud []
- ◆ Representación gráfica y fotográfica del Diseño Industrial o muestra del material que incorpora el diseño []
- ◆ Comprobante de pago de las tasas establecidas []

COMPLETA []

INCOMPLETA []

ESQUEMA DE TRAZADO []

- ◆ Indicación de que se solicita el registro de un Esquema de Trazado []
- ◆ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud []
- ◆ Representación gráfica del esquema trazado []
- ◆ Comprobante de pago de las tasas establecidas []

COMPLETA []

INCOMPLETA []

Firma Responsable

Fecha _____

Carrera 13 No. 27-00 Piso 5, 7 y 10
Conmutador: 3 82 08 40
Fax: 350 52 20
E-mail: info@slc.gov.co
www.slc.gov.co
Bogotá, D.C., Colombia

204
187

REPUBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Bogotá,
2020

Doctor(a)
OLARTE GARCIA CARLOS REINALDO
Apoderado(a) y/o Representante de
PFIZER PRODUCTS, INC.

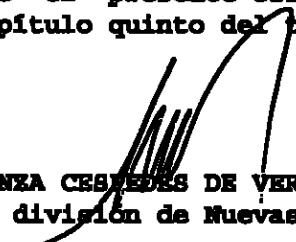
REFERENCIA	Radicación No.	06 127754
	Solicitud internacional	PCT/IB2005/002036
	Fecha inicio fase nacional	29/01/2007
	Trámite	11
	Evento	379
	Actuación	430
	Oficio No.	866

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. No obstante haber allegado copia tanto del poder como del documento que acredita la existencia y representación legal de la sociedad solicitante, debe allegar la legalización de los mismos, de conformidad con el artículo 259 del Código de procedimiento Civil, o en su defecto, legalizados a través de la apostille.

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 CARMONA CESPEDES DE VERGEL
Jefe de la división de Nuevas Creaciones

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de fecha _____
adpa10 26 ENE 2007