



No. 07-098436-00000-0000

Fecha: 2007-09-21 16:40:40 Dep. 2020 NUECREACION
Tra. 11 PATENTE IYII Eve: 379 FASE NACIONAL II
Act. 411 PRESENTACION Folios: 47

PETITORIO - FORMULARIO UNICO DE SOLICITUD
PATENTE PCT

ENTRADA EN FASE NACIONAL

P2007/000150

SOLICITUD DE:

1

☒

Patente de Invención.

☐

Patente de Modelo de Utilidad.

230

☒

Capítulo II.

☒

Capítulo II.

23/10/2007

2

SOLICITANTE
(71)

Nombre: MERCK FROSST CANADA LTD.

Dirección: 16711 Trans-canada Highway, Kirkland,
Quebec H9H 3L1, Canada

Nacionalidad o Domicilio: CANADA

Lugar de Constitución: CANADA

Teléfono: _____

Fax: _____

E-mail: _____

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☐ NIT ☐

C.E. ☐ Otro ☐

Cual _____

Número _____

REPRESENTANTE
O 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: VER PAGINA ADJUNTA

Dirección: VER PAGINA ADJUNTA

Nacionalidad o Domicilio: VER PAGINA ADJUNTA

5

PCT (86)

Solicitud Internacional No. PCT/CA2006/000432

Fecha Marzo 21, 2006

Publicación Internacional No. WO 2006/099735

Fecha Septiembre 28, 2006

6

Título (54) DERIVADOS DE CUMARINA SUSTITUIDOS CON TIODIAZOL Y SU USO
COMO INHIBIDORES DE LA BIOSÍNTESIS DE LEUCOTRIENOS

7

Clasificación Internacional (51) C07D 413/12, C07D 417/12, A61K 31/4245, A61P
19/02, A61K 31/433

8

Prioridad

SI ☒ NO ☐

(33) País de Origen

US

(32) Fecha

Marzo 23, 2005

(31) Número de Solicitud

60/664.317

9

Comprobante de pago No. 07-75.607

Fecha 18 Septiembre 2007

10

ANEXOS

☒

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

☐

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

☐

Poderes, si fuere el caso.

☒

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

☐

Declaraciones.

☒

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

☒

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

☐

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

☐

Traducción del examen preliminar internacional efectuado por la IPEA.

☐

De ser el caso, copia del contrato de acceso.

☐

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

☐

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

☐

Arte final 12 x 12.

☐

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

☐

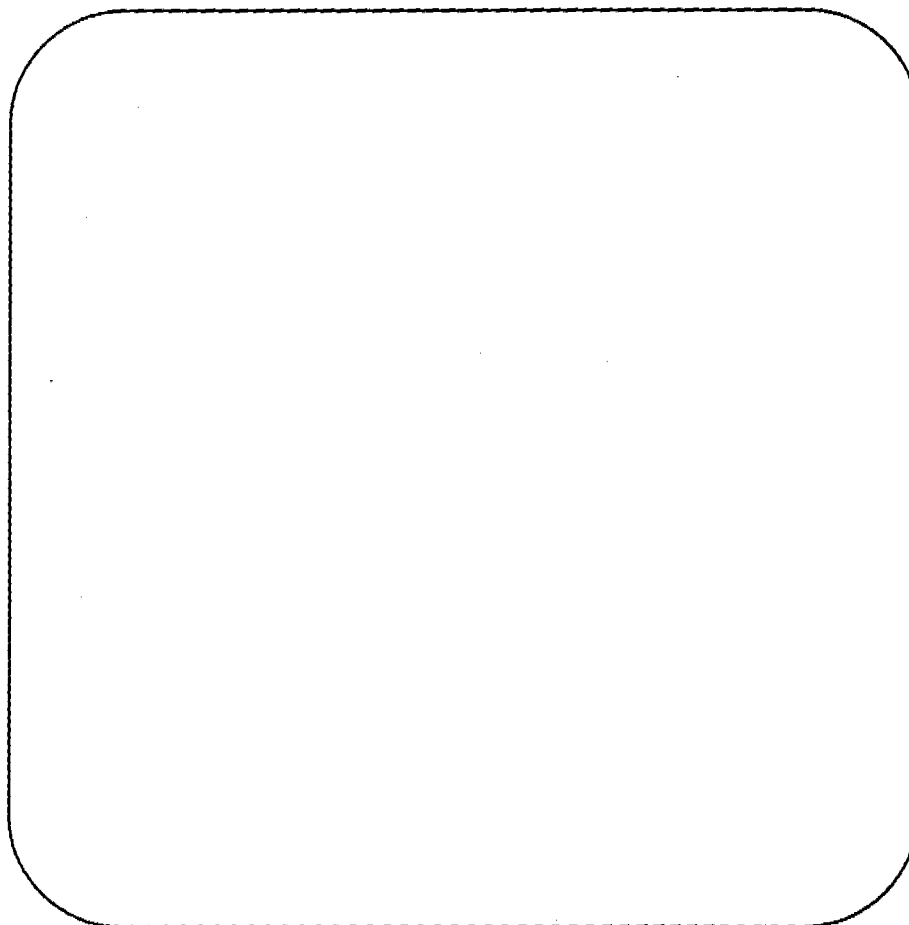
De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud internacional.

☒

Otros. Búsqueda Internacional

11

FIGURA CARACTERÍSTICA:



12

Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: CARLOS R. OLARTE

FIRMA: 

C.C. 79.782.747 Bta T.P. 74.295

LISTA DE INVENTORES PCT/CA2006/000432

MARC BLOUIN,

16711 Trans-canada Highway,
Kirkland, Québec H9H 3L1
Canada
Nacionalidad: Canadiense

ERICH L. GRIMM,

16711 Trans-canada Highway,
Kirkland, Québec H9H 3L1
Canada
Nacionalidad: Alemana

YVES GAREAU,

16711 Trans-canada Highway,
Kirkland, Québec H9H 3L1
Canada
Nacionalidad: Canadiense

MARC GAGNON,

16711 Trans-canada Highway,
Kirkland, Québec H9H 3L1
Canada
Nacionalidad: Canadiense

HELENE JUTEAU,

16711 Trans-canada Highway,
Kirkland, Québec H9H 3L1
Canada
Nacionalidad: Canadiense

SEBASTIEN LALIBERTE,

16711 Trans-canada Highway,
Kirkland, Québec H9H 3L1
Canada
Nacionalidad: Canadiense

BRUCE MACKAY,

16711 Trans-canada Highway,
Kirkland, Québec H9H 3L1
Canada
Nacionalidad: Canadiense

RICHARD FRIESEN,

16711 Trans-canada Highway,
Kirkland, Québec H9H 3L1
Canada
Nacionalidad: Canadiense.

4

RECIBO DE PAGO
Nº 07 08458 0000000000
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
SECRETARIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 07 - 75,607
FECHA : SEPTIEMBRE 18 DE 2007

***** CONSIGNACION *****

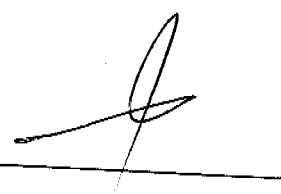
DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
DLARTE RAISBEK	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	68290537	18/09/2007	7,259,000.00

***** CONCEPTO *****

CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1 50005-01-01 SOLICITUDES	
1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	482,000.00
TOTAL :	\$ 482,000.00

SON: CUATROCIENTOS OCHENTA Y DOS MIL PESOS

RESPONSABLE :



RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

45

APOSTILLA

(Convención de la Haya, Octubre 5, 1961)

1. PAIS: ESTADOS UNIDOS DE AMERICA ESTE DOCUMENTO PUBLICO
2. HA SIDO FIRMADO POR CRISTY L. CRAIG
3. ACTUANDO EN SU CALIDAD DE NOTARIO PUBLICO DE NEW JERSEY
4. LLEVA EL SELLO /ESTAMPILLA DE CRISTY L. CRAIG, NOTARIO. CERTIFICADO
5. EN TRENTON, NUEVA JERSEY
6. EL DIA 11 DE SEPTIEMBRE DE 2007
7. POR BRADLEY ABELOW, TESORERO DE NUEVA JERSEY
8. No. A302335
9. SELLO/ESTAMPILLA
10. FIRMADO
(HAY FIRMA)
(SELLO DORADO): ESTADO DE NUEVA JERSEY

YO, VERÓNICA BARONE, CON EL PRESENTE JURO QUE LAS FOTOCOPIAS ANEXAS DE:
CESIONES Y ACUERDOS DE ESTADOS UNIDOS, CASO No. MC108Y, TITULADOS "COMPUESTOS FARMACEUTICOS NOVEDOSOS" SON AUTENTICAS, CORRECTAS Y COMPLETAS COPIAS DE LOS DOCUMENTOS ORIGINALES POR LOS CUALES YO TENGO RESPONSABILIDAD DE CUSTODIA.

(FIRMADO)
VERÓNICA BARONE
ASOCIADO DE PERSONAL II

SUSCRITO Y JURAMENTADO ANTE MI EL 3 DE JULIO DE 2007
(FIRMADO)
NOTARIO PUBLICO
CASO EXTRANJERO No. MC108Y
(SELLO)
CRISTY L. CRAIG,
NOTARIO PUBLICO DE NEW JERSEY, MI COMISION EXPIRA OCTUBRE 24, 2011.

Caso Merck Frosst MC108Y
U.S. Serial No. 11/385,615
Fecha de presentación 3/21/2006
Solicitud PCT No. CA2006/000432
Fecha de presentación: 3/21/2006

CESION Y ACUERDO

Por valor recibido, nosotros, Marc Blouin, Erich L. Grimm, Yves Gareau, Marc Gagnon, Helene Juteau, Sebastien Laliberte, Bruce Mackay, Richard Friesen, respectivamente

Domiciliados en 1749 des Arbrisseaux, St-Lazare-de-Vaudreuil, Quebec, Canada J7T 2E7; 81 Rue Churchhill, Baie d'Urfe, Quebec, Canada H9X 2X9; 55 Roger-Maillet, Notre-Dame del L'ile-Perrot, Quebec, Canada J7V 7P2; 12130 Poincare, Montreal, Quebec, Canada H3L 3M3; 12130 Poincare, Montreal, Quebec, Canada H3L 3M3; 12, 34 Avenue #8, Ile Perrot, Quebec, Canada J7V 6T2; 3 Rue June, Dollard-des-Ormeaux, Quebec, Canada H9G 2J6; 49 Hazelnut St. Kirkland, Quebec, Canada H9H 4R8, respectivamente, con el presente vendo, cedo y transfiero a MERCK FROSST CANADA LTD., una corporación de Canada con una sede en 16711 Trans-canada Highway, Kirkland, Quebec Canada H9H 3L1, y sus sucesores, cesionarios y representantes legales, todo mi derecho, título e interés, para todos los países, en y para ciertos inventos relacionados con COMPUESTOS FARMACEUTICOS NOVEDOSOS descrito en una solicitud de Patente con Número de Registro de Abogado MC108Y, en la solicitud serial No. 60/664.317, radicada el 03/23/2005; y todos mis derechos y privilegios, incluyendo cualquiera y todos los beneficios bajo la Convención Internacional para la Protección de la Propiedad Industrial, bajo cualquiera y todas las Patentes que puedan ser conferidas, y bajo cualquiera y todas las extensiones, divisionales y re-expediciones y continuaciones de dicha solicitud por Patentes, incluyendo cualquier solicitud extranjera derivadas de la misma, equivalente, o reclamando prioridad en la misma.

Solicito que cualquiera y todos las Patentes por dichos inventos sen expedidas a dicho concesionario, o a sus sucesores, cesionarios, y representantes legales, o a sus nominados según este lo designe.

Acepto que, a solicitud, yo, sin costo alguno para dicho cesionario, pero por su cuenta, realizaré todos los juramentos legales, y haré todos los actos que sean necesarios, deseables o convenientes para asegurar y mantener las Patentes para dichos inventos en cualquiera y en todos los países para conferir título a dicho concesionario, o a sus sucesores, cesionarios, y representantes legales, o a sus nominados.

Nosotros, acordamos con dicho cesionario, o a sus sucesores, cesionarios, y representantes legales, que los derechos y propiedad conferidos con el presente están libres de cualquier gravamen, y que yo tengo todo el derecho para transferir los mismos como se expresa en el presente.

Con el presente autorizo a mi apoderado CAROL S. QUAGLIATO, o a un abogado con Poder de Representación en esta solicitud, del mencionado MERCK FROSST CANADA LTD., para insertar el Nr(s) de Serie, Solicitud PCT Nr(s) y Fecha(s) de Radicado de dicha solicitud(s) cuando sean conocidos.

Firmado en Kirkland, a los 3 días del mes de febrero de 2006.

(Fdo) MARC BLOUIN

(Fdo) YVES GAREAU

(Fdo) HELENE JUTEAU

(Fdo) BRUCE MACKAY

(Fdo) ERICH L. GRIMM

(Fdo) MARC GAGNON

(Fdo) SEBASTIEN LALIBERTE

(Fdo) RICHARD FRIESEN

Provincia de Quebec

Villa de Kirkland

Personalmente comparecieron ante mi los citados MARC BLOUIN, YVES GAREAU, HELENE JUTEAU, ERICH L. GRIMM, MARC GAGNON, SEBASTIEN LALIBERTE, conocido para mi como la persona que ejecutó el instrumento que antecede y reconoció que dicho instrumento es de su libre acto y escritura a los 3 días del mes de febrero de 2006.

(FIRMADO Y SELLADO)

Elizabeth Jacinto

146 305

Comisionado para Declaraciones

Todos los Distritos Judiciales de Québec

Provincia de Quebec

Villa de Kirkland

Personalmente comparecieron ante mi los citados BRUCE MACKAY, RICHARD FRIESEN, conocido para mi como la persona que ejecutó el instrumento que antecede y reconoció que dicho instrumento es de su libre acto y escritura a los 3 días del mes de febrero de 2006.

(FIRMADO Y SELLADO)

Elizabeth Jacinto

146 305

Comisionado para Declaraciones

Todos los Distritos Judiciales de Québec

APOSTILLE

(CONVENTION DE LA HAYE DU 5 OCTOBRE 1961)

1. COUNTRY: UNITED STATES OF AMERICA
2. THIS PUBLIC DOCUMENT HAS BEEN SIGNED BY:
CRISTY L CRAIG
3. ACTING IN THE CAPACITY OF:
NOTARY PUBLIC OF NEW JERSEY
4. BEARS THE SEAL/STAMP OF:
CRISTY L CRAIG, NOTARY

CERTIFIED

5. AT TRENTON, NEW JERSEY
6. THE 11TH DAY OF SEPTEMBER 2007
7. BY: Bradley Abelow, NEW JERSEY TREASURER
8. NO. A302335
9. SEAL/STAMP:
10. SIGNATURE



Bradley Abelow

I, **VERONICA BARONE**, hereby swear that the attached photocopy of:

U.S. Assignment and Agreement, Case No. MC108Y entitled "NOVEL PHARMACEUTICAL COMPOUNDS" is a true, correct, and complete copy of the original document for which I have custodial responsibility.

Veronica Barone

VERONICA BARONE
STAFF ASSOCIATE II

Subscribed and sworn to before me this

3rd day of *July*

, 2007

Cristy L. Craig

NOTARY PUBLIC

Foreign Case No.: MC108Y

CRISTY L. CRAIG
NOTARY PUBLIC OF NEW JERSEY
My Commission Expires Oct. 24, 2011

My Commission Expires Oct. 24, 2011
NOTARY PUBLIC OF NEW JERSEY
David L. Craig

JOINT Merck Frosst Case MC108Y

U.S. Serial No. 11/385,615Filing Date 3/21/2006PCT Appl. No. CA2006/000432Filing Date 3/21/2006

ASSIGNMENT AND AGREEMENT

For value received, we, Marc Blouin, Erich L. Grimm, Yves Gareau, Marc Gagnon, Helene Juteau, Sebastien Laliberte, Bruce MacKay and Richard Friesen, respectively

residing at: 1749 des Arbrisseaux, St-Lazare-de-Vaudreuil, Quebec, Canada J7T 2E7; 81 Rue Churchhill, Baie d'Urfe, Quebec, Canada H9X 2X9; 55 Roger-Maillet, Notre-Dame del L'ile-Perrot, Quebec, Canada J7V 7P2; 12130 Poincare, Montreal, Quebec, Canada H3L 3M3; 12130 Poincare, Montreal, Quebec, Canada H3L 3M3; 12, 34 Avenue #8, Ile Perrot, Quebec, Canada J7V 6T2; 3 Rue June, Dollard-des-Ormeaux, Quebec, Canada H9G 2J6; 49 Hazelnut St. Kirkland, Quebec, Canada H9H 4R8

respectively, hereby sell, assign and transfer to MERCK FROSST CANADA LTD., a corporation of Canada, having an office at 16711 Trans-Canada Highway, Kirkland, Quebec, Canada H9H 3L1, and its successors, assigns and legal representatives, our entire right, title and interest, for all countries, in and to certain inventions relating to

NOVEL PHARMACEUTICAL COMPOUNDS

described in an application for Patents having Attorney Docket Number MC108Y and in application(s) Serial No. 60/664,317 filed on 03/23/2005 ; Serial No. filed on ; Serial No. filed on (if applicable),

and all our rights and privileges, including any and all benefits under the International Convention for the Protection of Industrial Property, under any and all Patents which may be granted therefor, and under any and all extensions, divisionals, reissues and continuations of said application for Patents, including any foreign applications derived therefrom, equivalent thereto or claiming priority thereof.

We request that any and all Patents for said inventions be issued to said assignee, or to its successors, assigns and legal representatives, or to such nominees as it may designate.

We agree that, when requested, we will, without charge to said assignee but at its expense, sign all papers, take all rightful oaths, and do all acts which may be necessary, desirable or convenient for securing and maintaining Patents for said inventions in any and all countries and for vesting title thereto in said assignee, its successors, assigns and legal representatives or nominees.

We covenant with said assignee, its successors, assigns and legal representatives, that the rights and property herein conveyed are free and clear of any encumbrance, and that we have full right to convey the same as herein expressed.

We hereby authorize our attorney/agent, CAROL S. QUAGLIATO

or an attorney with Power of Attorney in this application, of the said MERCK FROSST CANADA LTD., to insert the Serial No. (s), PCT Appl. No. (s), and Filing Date(s) of said application(s) when known.

Signed at

KIRKLAND

this

3rd day of FEBRUARY, 2006MARC BLOUINERICH L. GRIMMYVES GAREAUMARC GAGNONHELENE JUTEAUSEBASTIEN LALIBERTE

JOINT Merck Frosst Case MC108Y

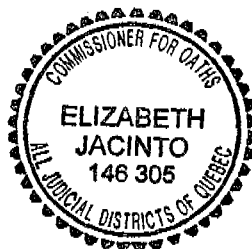
U.S. Serial No. 11/385,615

Filing Date 3/21/2006

PCT Appl. No. CA2006/000432

Filing Date 3/21/2006

ASSIGNMENT AND AGREEMENT

Signed at KIRKLAND this 3rd day of FEBRUARY, 2006Bruce Mackay
BRUCE MACKAYRichard Friesen
RICHARD FRIESENProvince of QUEBEC
Ville of KIRKLANDPersonally appeared before me the above-named MARC BLOUIN YVES GAREAU HELENE JUTEAU ERICH L. GRIMM
MARC GAGNON SEBASTIEN LALIBERTEto me known and known to me to be the person(s) who executed the foregoing instrument and acknowledged said instrument to be their
free act and deed this 3rd day of February, 2006.Elizabeth Jacinto
Notary PublicProvince of QUEBEC
Ville of KIRKLANDPersonally appeared before me the above-named BRUCE MACKAY RICHARD FRIESENto me known and known to me to be the person(s) who executed the foregoing instrument and acknowledged said instrument to be their
free act and deed this 3rd day of February, 2006.Elizabeth Jacinto
Notary Public

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
28 September 2006 (28.09.2006)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2006/099735 A1

(51) International Patent Classification:

C07D 413/12 (2006.01) A61P 19/02 (2006.01)
C07D 417/12 (2006.01) A61K 31/433 (2006.01)
A61K 31/4245 (2006.01)

Highway, Kirkland, Québec H9H 3L1 (CA). FRIESEN, Richard [CA/CA]; 16711 Trans-canada Highway, Kirkland, Québec H9H 3L1 (CA).

(21) International Application Number:

PCT/CA2006/000432

(74) Agent: OGILVY RENAULT LLP/S.E.N.C.R.L., s.r.l.; Suite 1600, 1981 McGill College Avenue, Montréal, Québec H3A 2Y3 (CA).

(22) International Filing Date: 21 March 2006 (21.03.2006)

(25) Filing Language:

English

(26) Publication Language:

English

(30) Priority Data:

60/664,317 23 March 2005 (23.03.2005) 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, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, LY, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, 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.

(71) Applicant (for all designated States except US): MERCK FROSST CANADA LTD. [CA/CA]; 16711 Trans-canada Highway, Kirkland, Québec H9H 3L1 (CA).

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (for US only): BLOUIN, Marc [CA/CA]; 16711 Trans-canada Highway, Kirkland, Québec H9H 3L1 (CA). GRIMM, Erich, L. [DE/CA]; 16711 Trans-canada Highway, Kirkland, Québec H9H 3L1 (CA). GAREAU, Yves [CA/CA]; 16711 Trans-canada Highway, Kirkland, Québec H9H 3L1 (CA). GAGNON, Marc [CA/CA]; 16711 Trans-canada Highway, Kirkland, Québec H9H 3L1 (CA). JUTEAU, Helene [CA/CA]; 16711 Trans-canada Highway, Kirkland, Québec H9H 3L1 (CA). LALIBERTÉ, Sebastien [CA/CA]; 16711 Trans-canada Highway, Kirkland, Québec H9H 3L1 (CA). MACKAY, Bruce [CA/CA]; 16711 Trans-canada

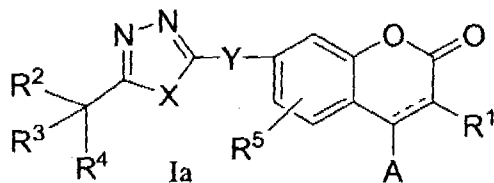
(84) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of regional protection available): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, 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 "Guidance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the beginning of each regular issue of the PCT Gazette.

(54) Title: THIADIAZOLE SUBSTITUTED COUMARIN DERIVATIVES AND THEIR USE AS LEUKOTRIENE BIOSYNTHESIS INHIBITOR



(I)

(57) Abstract: The instant invention provides compounds of Formula (Ia) which are leukotriene biosynthesis inhibitors, wherein X is O or S, Y is O, S, -NR⁶-CHR⁷- or -NR⁸-C(O)- and A is selected from 5-membered aromatic heterocyclic ring, 6-membered aromatic heterocyclic ring, naphthalenic or heterobicyclic aromatic ring system, phenyl and benzyl. A is optionally mono- or disubstituted. Compounds of

Formula (Ia) are useful as anti-atherosclerotic, anti-asthmatic, anti-allergic, anti-inflammatory and cytoprotective agents.

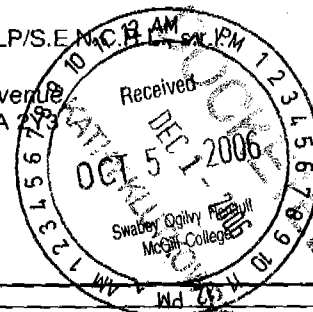
From the INTERNATIONAL BUREAU

PCTNOTIFICATION CONCERNING
AVAILABILITY OF THE PUBLICATION
OF THE INTERNATIONAL APPLICATION

To:

KPM

OGILVY RENAULT LLP/S.E. McE. B. AM
Suite 1600
1981 McGill College Avenue
Montréal, Québec H3A 2G9
CANADA



Date of mailing (day/month/year) 28 September 2006 (28.09.2006)		
Applicant's or agent's file reference 8426-2037PCT MC 1087		IMPORTANT NOTICE
International application No. PCT/CA2006/000432	International filing date (day/month/year) 21 March 2006 (21.03.2006)	
Applicant MERCK FROSST CANADA LTD. et al		Priority date (day/month/year) 23 March 2005 (23.03.2005)

The applicant is hereby **notified** that the International Bureau:

☒ has **published** the above-indicated international application on 28 September 2006 (28.09.2006) under No. WO 2006/099735

☐ has **republished** the above-indicated international application on under No. WO

For an explanation as to the reason for this republication of the international application, reference is made to INID codes (15), (48) or (88) (as the case may be) on the front page of the published international application.

A copy of the international application is available for viewing and downloading on WIPO's website at the following address: <http://www.wipo.int/pctdb> (under "Query" enter the PCT or WO number).

The applicant may also request a paper copy of the published international application from the International Bureau in writing from pct.products@wipo.int or the contact details provided below.

The International Bureau of WIPO 34, chemin des Colombettes 1211 Geneva 20, Switzerland	Authorized officer Athina Nickitas-Etienne
Facsimile No. +41 22 338 82 70	e-mail: pt04@wipo.int

13

TITLE OF THE INVENTION
NOVEL PHARMACEUTICAL COMPOUNDS

FIELD OF THE INVENTION

The instant invention involves novel compounds which are useful as inhibitors of leukotriene biosynthesis.

BACKGROUND OF THE INVENTION

Inhibition of leukotriene biosynthesis has been an active area of pharmaceutical research for many years. The leukotrienes constitute a group of locally acting hormones, produced in living systems from arachidonic acid. Leukotrienes are potent contractile and inflammatory mediators derived by enzymatic oxygenation of arachidonic acid by 5-lipoxygenase. One class of leukotriene biosynthesis inhibitors are those known to act through inhibition of 5-lipoxygenase (5-LO).

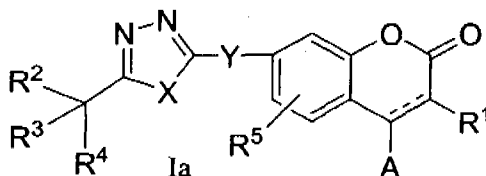
The major leukotrienes are Leukotriene B₄ (abbreviated as LTB₄), LTC₄, LTD₄ and LTE₄. The biosynthesis of these leukotrienes begins with the action of the enzyme 5-lipoxygenases on arachidonic acid to produce the epoxide known as Leukotriene A₄ (LTA₄), which is converted to the other leukotrienes by subsequent enzymatic steps. Further details of the biosynthesis as well as the metabolism of the leukotrienes are to be found in the book *Leukotrienes and Lipoxygenases*, ed. J. Rokach, Elsevier, Amsterdam (1989). The actions of the leukotrienes in living systems and their contribution to various diseases states are also discussed in the book by Rokach.

In general, 5-LO inhibitors have been sought for the treatment of allergic rhinitis, asthma and inflammatory conditions including arthritis. One example of a 5-LO inhibitor is the marketed drug zileuton (ZYLOFT®) which is indicated for the treatment of asthma. More recently, it has been reported that 5-LO may be an important contributor to the atherogenic process; see Mehrabian, M. et al., *Circulation Research*, 2002 Jul 26, 91(2):120-126.

Despite significant therapeutic advances in the treatment and prevention of conditions affected by 5-LO inhibition, further treatment options are needed. The instant invention addresses that need by providing novel 5-LO inhibitors which are useful for inhibiting leukotriene biosynthesis.

SUMMARY OF THE INVENTION

The instant invention relates to compounds of Formula Ia which are leukotriene biosynthesis inhibitors, methods for their preparation, and methods and pharmaceutical formulations for using these compounds in mammals, especially humans.



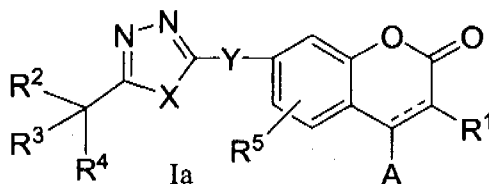
The compounds of Formula Ia are useful as pharmaceutical agents to slow or halt atherogenesis. Therefore, the instant invention provides a method for treating atherosclerosis, which includes halting or slowing the progression of atherosclerotic disease once it has become clinically evident, comprising administering a therapeutically effective amount of a compound of Formula Ia to a patient in need of such treatment. The instant invention also provides methods for preventing or reducing the risk of developing atherosclerosis and atherosclerotic disease events, comprising administering a prophylactically effective amount of a compound of Formula Ia to a patient who is at risk of developing atherosclerosis or having an atherosclerotic disease event.

Additionally, the instant invention involves the use of compounds of Formula Ia as anti-asthmatic, anti-allergic, anti-inflammatory and cytoprotective agents. They are also useful in treating angina, cerebral spasm, glomerular nephritis, hepatitis, endotoxemia, uveitis, and allograft rejection. The instant invention provides methods of treatment comprising administering a therapeutically effective amount of a compound of Formula Ia to a patient in need of the above-described treatments.

The instant invention further provides the use of a compound of Formula Ia in combination with other therapeutically effective agents. Additional embodiments will be evident from the following detailed description.

DETAILED DESCRIPTION OF THE INVENTION

The novel leukotriene biosynthesis inhibitors of the instant invention are compounds of structural Formula Ia



and the pharmaceutically acceptable salts, esters and solvates thereof wherein:

--- is selected from a single and a double bond;

"A" is selected from the group consisting of

- (a) a 5-membered aromatic ring containing (i) one or more carbon atoms, (ii) one heteroatom selected from oxygen and sulfur, and (iii) zero, one, two or three nitrogen atoms,
- (b) a 5-membered aromatic ring containing one or more carbon atoms and from one to four nitrogen atoms,
- (c) a 6-membered aromatic ring containing carbon atoms and one, two or three nitrogen atoms;
- (d) a bicyclic aromatic ring system selected from benzothienyl, indolyl, quinoliny and naphthalenyl;
- (e) phenyl, and
- (f) -CH₂- phenyl;

14
14

and wherein A is optionally mono- or di-substituted with a substituent independently selected at each occurrence from the group consisting of (i) -F (ii) -Cl, (iii) -C₁₋₃alkyl optionally substituted with one or more of halo for example including -CF₃, (iv) -OC₁₋₃alkyl optionally substituted with one or more of halo for example including -OCHF₂ and -OCF₃, (v) -OC₃₋₆cycloalkyl, (vi) -CH₂OH, (vii) -COOR¹,
5 (viii) -CN and (ix) -NR¹⁰R¹¹;

X is selected from -O- and -S-;

Y is selected from:

(a) -NR⁶-CHR⁷ and -NR⁸-C(O)- wherein the nitrogen in Y is linked to the 5-membered heterocyclic moiety of Formula Ia and the carbon in Y is linked to the bicyclic
10 heterocyclic moiety of Formula Ia;

(b) -S-, -S(O)- and -S(O)₂-, and

(c) -O-;

R¹ is selected from the group consisting of -H, -C₁₋₆ alkyl and -C₃₋₆ cycloalkyl;

R² is selected from the group consisting of -H, -OH, -F, -C₁₋₃alkyl, -OC₁₋₃alkyl and -OC(O)-C₁₋₃alkyl;

15 R³ is selected from the group consisting of -H, -C₁₋₆alkyl, -C₁₋₆alkyl substituted with one or more of fluoro including for example but not limited to -C₁₋₆perfluoroalkyl such as -CF₃

and -CF₂CF₃, -C₁₋₆alkyl substituted with R⁹, -C₂₋₆alkenyl, -C₃₋₆cycloalkyl, -C₅₋₇cycloalkenyl and -Z;

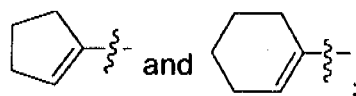
R⁴ is selected from the group consisting of -H, -C₁₋₆alkyl, -C₁₋₆alkyl substituted with one or more of fluoro including for example but not limited to -C₁₋₆perfluoroalkyl such as -CF₃

20 and -CF₂CF₃, -C₁₋₆alkyl substituted with R⁹, -C₂₋₆alkenyl, -C₃₋₆cycloalkyl, -C₅₋₇cycloalkenyl and -Z; or R³ and R⁴ together represent oxo;

or R³ and R⁴ are joined together with the carbon to which they are attached to form a ring selected from the group consisting of a -C₃₋₆cycloalkyl ring and a -C₅₋₇cycloalkenyl ring, provided that when R³ and R⁴ are joined together with the carbon to which they are attached to form a -C₅₋₇cycloalkenyl ring, there

25 is no double bond at the C-1 position in the ring;

or R², R³ and R⁴ are joined together with the carbon to which they are attached to form a cycloalkenyl ring selected from:



30 R⁵ is absent or is a substituent selected from the group consisting of -C₁₋₆ alkyl, -C₃₋₆ cycloalkyl and halo;

R⁶ is selected from the group consisting of (a) -H, (b) -C₁₋₄ alkyl, (c) -C(O)C₁₋₄ alkyl, and (d) -C(O)phenyl optionally substituted with -C₁₋₄ alkyl;

R⁷ is selected from the group consisting of (a) -H, (b) -C₁₋₄ alkyl, (c) -C₃₋₆cycloalkyl, (d) phenyl optionally mono- or di-substituted with a substituent independently selected at each occurrence from the
35 group consisting of -C₁₋₄ alkyl, -F and -Cl, and (e) a 5-membered aromatic ring containing (i) one or

more carbon atoms, (ii) one heteroatom selected from oxygen and sulfur, and (iii) zero, one, two or three nitrogen atoms;

R⁸ is selected from the group consisting of -H and -C₁₋₄ alkyl;

R⁹ is selected from the group consisting of -COOR¹, -C(O)H, -CN, -CR¹R¹OH, -OR¹, -S-C₁₋₆alkyl and -S-C₃₋₆ cycloalkyl;

R¹⁰ is selected from the group consisting of -H, -C₁₋₆ alkyl, -C₃₋₆ cycloalkyl and -COOR¹;

R¹¹ is selected from the group consisting of -H, -C₁₋₆ alkyl and -C₃₋₆ cycloalkyl; and

Z is selected from the group consisting of

(a) a 5-membered aromatic ring containing (i) one or more carbon atoms, (ii) one heteroatom selected from oxygen and sulfur, and (iii) zero, one, two or three nitrogen atoms,

(b) a 5-membered aromatic ring containing one or more carbon atoms and from one to four nitrogen atoms,

(c) a 6-membered aromatic ring containing carbon atoms and one, two or three nitrogen atoms;

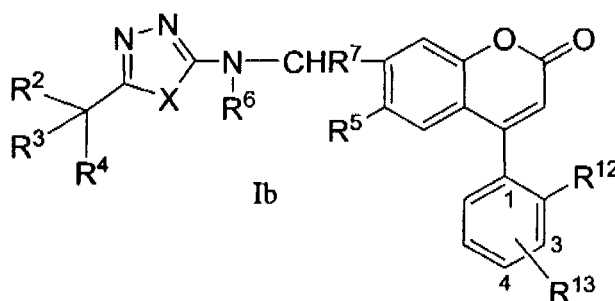
(d) phenyl, and

(e) -CH₂- phenyl and -CH₂-dioxolanyl,

and wherein Z is optionally mono- or di-substituted with a substituent independently selected at each occurrence from the group consisting of (i) -F, (ii) -Cl, (iii) -C₁₋₃alkyl optionally substituted with one or more of halo for example including -CF₃, (iv) -OC₁₋₃alkyl optionally substituted with one or more of halo, (v) -OC₃₋₆cycloalkyl, (vi) -CH₂OH, (vii) -COOR¹, (viii) -CN and (ix) -NR¹⁰R¹¹.

In one embodiment of this invention are compounds within the scope of Formula Ia

having structural Formula Ib:



and the pharmaceutically acceptable salts, esters and solvates thereof wherein

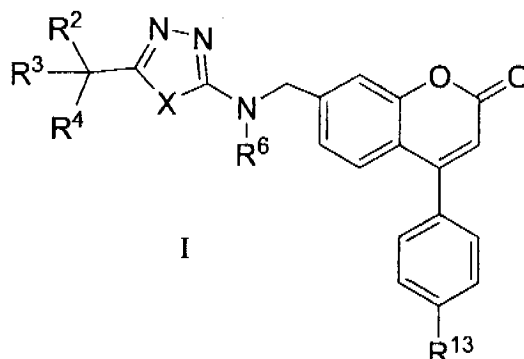
R¹² is selected from the group consisting of -H and -F;

R¹³ is absent or is a substituent at the 3- or 4-position and is selected from the group consisting of (i) -F, (ii) -Cl, (iii) -C₁₋₃alkyl optionally substituted with one or more of halo for example including -CF₃, (iv) -OC₁₋₃alkyl optionally substituted with one or more of halo for example including -OCHF₂ and -OCF₃, (v) -OC₃₋₆cycloalkyl, (vi) -CH₂OH, (vii) -COOR¹, (viii) -CN and (ix) -NR¹⁰R¹¹; and the

remaining variables are as defined in Formula Ia. In a class of this embodiment, **R¹³** is selected from the group consisting of -F, -OCF₃, -OCHF₂, -CN, -CH₃ and -OCH₃, and in a sub-class **R¹³** is -F.

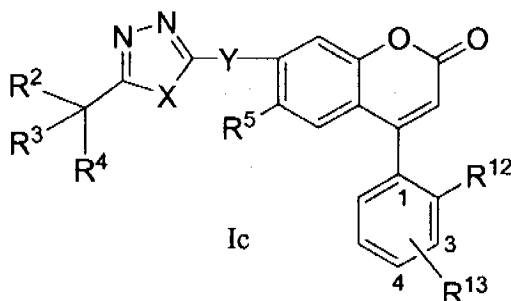
15

In another class of this embodiment are compounds within the scope of Formula Ib having the following structural Formula I:



and the pharmaceutically acceptable salts, esters and solvates thereof wherein the variables present in Formula I are as defined in Formula Ib.

In another embodiment of this invention are compounds within the scope of Formula Ia, having structural Formula Ic:



and the pharmaceutically acceptable salts, esters and solvates thereof wherein

Y is selected from -S- and -O-;

R12 is selected from the group consisting of -H and -F;

R13 is absent or is a substituent at the 3- or 4-position and is selected from the group consisting of (i) -F, (ii) -Cl, (iii) -C1-3alkyl optionally substituted with one or more of halo for example including -CF3,

(iv) -OC1-3alkyl optionally substituted with one or more of halo for example including -OCHF2

and -OCF3, (v) -OC3-6cycloalkyl, (vi) -CH2OH, (vii) -COOR1, (viii) -CN and (ix) -NR10R11; and the remaining variables are as defined in Formula Ia. In a class of this embodiment, R13 is selected from the group consisting of -F, -OCF3, -OCHF2, -CN, -CH3 and -OCH3, and in a sub-class R13 is -F.

In another embodiment of this invention are compounds of Formula Ia wherein A is selected from the group consisting of:

- a) a 5-membered aromatic ring containing (i) one or more carbon atoms, (ii) one heteroatom selected from oxygen and sulfur, and (iii) zero, one, two or three nitrogen atoms,
- b) a 5-membered aromatic ring containing one or more carbon atoms and from one to four nitrogen atoms,

c) a 6-membered aromatic ring containing carbon atoms and one, two or three nitrogen atoms, and
d) phenyl,

and wherein A is unsubstituted, mono- or di-substituted as described in Formula Ia. In a class of this embodiment, A is unsubstituted, mono- or di-substituted as described in Formula Ia, and is selected from the group consisting of thienyl, furanyl, oxazolyl, thiazolyl, tetrazolyl, pyridinyl and phenyl, and particularly thiazolyl, pyridinyl and phenyl. In a sub-class of this embodiment, A is selected from phenyl, optionally substituted at the 3- or 4-position with a substituent selected from –F, –OCF₃, –OCHF₂, –CN, –CH₃ and –OCH₃, and optionally substituted at the 2-position with –F. More particularly, A is 4-fluoro-phenyl.

In another embodiment of this invention are compounds of Formula Ia, Ib, Ic and I wherein X is –S–. In another embodiment are compounds of Formula Ia, Ib, Ic and I wherein X is –O–.

In another embodiment of this invention are compounds of Formula Ia wherein Y is selected from –NR⁶–CHR⁷ and –NR⁸–C(O)–. In a class of this embodiment Y is –NR⁶–CHR⁷–, and in a sub-class Y is –NR⁶–CH₂–. In another embodiment are compounds of Formula Ia wherein Y is selected from –S– and –O–.

In another embodiment of this invention are compounds of Formula Ia wherein “–” is a double bond.

In another embodiment of this invention are compounds of Formula Ia wherein R¹ is selected from –H and –C₁₋₆ alkyl. In a class of this embodiment, R¹ is selected from –H and –CH₃, and in a further sub-class, R¹ is –H.

In another embodiment of this invention are compounds of Formulas Ia, Ib, Ic and I wherein R² is selected from the group consisting of –H, –OH, –F, –C₁₋₃alkyl, –OCH₃, and –OC(O)CH₃. In a class of this embodiment, R² is selected from –H and –OH, and more particularly it is –OH.

In another embodiment of this invention are compounds of Formulas Ia, Ib, Ic and I wherein R³ is selected from the group consisting of –H, –C₁₋₆alkyl, –C₁₋₆alkyl substituted with one or more of fluoro, –C₃₋₆cycloalkyl and phenyl. In a class of this embodiment, R³ is selected from –CH₃, –C₂H₅, –C₁₋₂alkyl substituted with fluoro particularly –CF₃ and –CF₂CF₃, and cyclopropyl.

In another embodiment of this invention are compounds of Formulas Ia, Ib, Ic and I wherein R⁴ is selected from the group consisting of –H, –C₁₋₆alkyl, –C₁₋₆alkyl substituted with one or more of fluoro, –C₁₋₆alkyl substituted with R⁹, and –C₃₋₆cycloalkyl. In a class of this embodiment, R⁴ is selected from –CH₃, –C₂H₅, –C₁₋₂alkyl substituted with fluoro particularly –CF₃ and –CF₂CF₃, cyclopropyl and –CH₂COOC₁₋₄alkyl.

In another embodiment of this invention are compounds of Formulas Ia, Ib, Ic and I wherein R³ and R⁴ together represent oxo, or R³ and R⁴ together with the carbon to which they are attached represent a –C₃₋₆cycloalkyl ring.

28
16

In another embodiment of this invention are compounds of Formulas Ia, Ib and Ic wherein R⁵ is selected from -H, -CH₃, -F and -Cl. In a class of this embodiment, R⁵ is selected from -H and -CH₃.

5 In another embodiment of this invention are compounds of Formulas Ia, Ib and I wherein R⁶ is selected from the group consisting of -H, -CH₃ and -COCH₃. In a class of this embodiment, R⁶ is -H.

In another embodiment of this invention are compounds of Formulas Ia and Ib wherein R⁷ is selected from the group consisting of -H and -C₁₋₄ alkyl. In a subclass of this embodiment, R⁷ is -H.

10 In another embodiment of this invention are compounds of Formula Ia wherein R⁸ is -H.

In another embodiment of this invention are compounds of Formulas Ia, Ib, Ic and I wherein R⁹ is -COOR¹, and particularly -COOC₁₋₆alkyl.

In another embodiment of this invention are compounds of Formulas Ia, Ib, Ic and I wherein R¹⁰ is selected from -H and -C₁₋₆ alkyl.

15 In another embodiment of this invention are compounds of Formulas Ia, Ib, Ic and I wherein R¹¹ is selected from -H and -C₁₋₆ alkyl.

In another embodiment of this invention are compounds of Formulas Ia, Ib, Ic and I wherein Z is unsubstituted, mono- or di-substituted as described in Formula Ia and is selected from the group consisting of phenyl, benzyl, pyridinyl, thiazolyl, dioxolanyl and tetrazolyl. In a class of this
20 embodiment, Z is unsubstituted, mono- or di-substituted and is selected from the group consisting of phenyl, pyridinyl and thiazolyl.

Compounds of this invention include but are not limited to the following:

4-bromo-*N*-{[4-(4-fluorophenyl)-2-oxo-2*H*-chromen-7-yl]methyl}-*N*-{5-[1-hydroxy-1-(trifluoromethyl)propyl]-1,3,4-oxadiazol-2-yl}benzamide; M + 1 = 646 and 648; prepared according to
25 methods A and B;
4-(4-fluorophenyl)-7-[[5-[1-hydroxy-1-(trifluoromethyl)propyl]-1,3,4-oxadiazol-2-yl](isopropyl)amino]methyl}-2*H*-chromen-2-one; M + 1 = 506; prepared according to method A and D;
7-[(5-[1-hydroxy-1-(trifluoromethyl)propyl]-1,3,4-oxadiazol-2-yl)amino]methyl]-4-(2-methyl-1,3-thiazol-4-yl)-2*H*-chromen-2-one; M + 1 = 467; prepared according to method C and A;
30 4-(4-fluorophenyl)-7-[(5-[1-hydroxy-1-(trifluoromethyl)propyl]-1,3,4-oxadiazol-2-yl)amino]methyl]-6-methyl-2*H*-chromen-2-one; M + 1 = 478; prepared according to method C and A and B;
N-{[4-(4-fluorophenyl)-2-oxo-2*H*-chromen-7-yl]methyl}-*N*-{5-[1-hydroxy-1-(trifluoromethyl)propyl]-1,3,4-oxadiazol-2-yl}acetamide; M + 1 = 506; prepared according to method B and A;
4-(4-fluorophenyl)-7-[(5-[1-hydroxy-1-phenylethyl]-1,3,4-oxadiazol-2-yl)amino]methyl}-2*H*-chromen-
35 2-one; M + 1 = 458; prepared according to method A and B;
4-(4-fluorophenyl)-7-[(5-[2,2,2-trifluoro-1-hydroxy-1-(trifluoromethyl)ethyl]-1,3,4-oxadiazol-2-yl)amino]methyl}-2*H*-chromen-2-one; M + 1 = 504; prepared according to method A and B;

- 4-(4-fluorophenyl)-7-[(5-[(1*S*)-2,2,2-trifluoro-1-hydroxy-1-methylethyl]-1,3,4-oxadiazol-2-yl)amino)methyl]-2*H*-chromen-2-one; $M + 1 = 450$; prepared according to method A and B;
- 4-(4-fluorophenyl)-7-[(5-[1-hydroxy-1-(trifluoromethyl)propyl]-1,3,4-oxadiazol-2-yl)(methyl)amino)methyl]-2*H*-chromen-2-one; $M + 1 = 478$; prepared according to method A and B;
- 5 4-(4-fluorophenyl)-7-[(5-[(1*R*)-2,2,2-trifluoro-1-hydroxy-1-methylethyl]-1,3,4-oxadiazol-2-yl)amino)methyl]-2*H*-chromen-2-one; $M + 1 = 450$; prepared according to method A and B;
- 3-{7-[(5-[1-hydroxy-1-(trifluoromethyl)propyl]-1,3,4-oxadiazol-2-yl)amino)methyl]-2-oxo-2*H*-chromen-4-yl}benzonitrile; $M + 1 = 471$; prepared according to method A and B;
- 4-(4-fluorophenyl)-7-[(5-(2,2,3,3,3-pentafluoro-1-hydroxy-1-methylpropyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)amino)methyl]-2*H*-chromen-2-one; $M + 1 = 500$; prepared according to method A and B;
- 10 4-(4-fluorophenyl)-7-[(5-(1-hydroxycyclopentyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)amino)methyl]-2*H*-chromen-2-one; $M + 1 = 422$; prepared according to method A and B;
- (*R*)-6-fluoro-4-(4-fluorophenyl)-7-[(5-[1-hydroxy-1-(trifluoromethyl)propyl]-1,3,4-oxadiazol-2-yl)amino)methyl]-2*H*-chromen-2-one; ($M + 1 = 464$); (*R*)-isomer in DMSO- d_6 : 8.57 (t, 1H), 7.68-7.63 (m, 2H), 7.53 (d, 1H), 7.42 (apparent t, 2H), 7.26 (s, 1H), 7.18 (d, 1H), 6.53 (s, 1), 4.55 (d, 2H), 2.15-2.05 (m, 1H), 2.01-1.94 (m, 1H), 0.91 (t, 3H); prepared according to method A and B and separation on CHIRAL PAK AD slow eluting;
- 15 (S)-6-fluoro-4-(4-fluorophenyl)-7-[(5-[1-hydroxy-1-(trifluoromethyl)propyl]-1,3,4-oxadiazol-2-yl)amino)methyl]-2*H*-chromen-2-one; ($M + 1 = 464$); (*S*)-isomer in acetone- d_6 : 7.70-7.65 (m, 2H), 7.58-7.52 (m, 2H), 7.39 (apparent t, 2H), 7.23 (d, 1H), 6.42 (s, 1H), 6.10 (br s, 1H), 4.73 (d, 2H), 2.26-2.17 (m, 1H), 2.14-2.03 (m, 1H), 0.97 (t, 3H); prepared according to method A and B and separation on CHIRAL PAK AD fast eluting;
- 20 6-chloro-4-(4-fluorophenyl)-7-[(5-[1-hydroxy-1-(trifluoromethyl)propyl]-1,3,4-oxadiazol-2-yl)amino)methyl]-2*H*-chromen-2-one; $M + 1 = 498$; prepared according to method A and B;
- 25 6-fluoro-4-(4-fluorophenyl)-7-[(5-[1-hydroxy-1-(trifluoromethyl)propyl]-1,3,4-oxadiazol-2-yl)amino)methyl]-2*H*-chromen-2-one; $M + 1 = 482$ for the racemate; prepared according to method A and B;
- 4-(4-fluorophenyl)-7-[(5-[hydroxy(phenyl)methyl]-1,3,4-oxadiazol-2-yl)amino)methyl]-2*H*-chromen-2-one; $M + 1 = 444$; prepared according to method A and B;
- 30 7-[(5-(1-ethyl-1-hydroxypropyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)amino)methyl]-6-fluoro-4-(4-fluorophenyl)-2*H*-chromen-2-one; $M + 1 = 442$; prepared according to method A and B;
- 4-(4-fluorophenyl)-7-[(5-(1-hydroxy-1-methylpropyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)amino)methyl]-2*H*-chromen-2-one; $M + 1 = 410$; prepared according to method A and B;
- 7-[(5-(1-ethylpropyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)amino)methyl]-4-(4-fluorophenyl)-2*H*-chromen-2-one; $M + 1 = 408$; prepared according to method A and B;
- 35 4-[3-(difluoromethoxy)phenyl]-7-[(5-(1-ethyl-1-hydroxypropyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)amino)methyl]-2*H*-chromen-2-one; $M + 1 = 472$; prepared according to method A and B;

12/17

- 4-(4-fluorophenyl)-7-[(5-[1-hydroxy-1-(trifluoromethyl)propyl]-1,3,4-oxadiazol-2-yl)amino)methyl]-2H-chromen-2-one; M + 1 = 464 (racemic); prepared according to method A and B;
- (+)-4-(4-fluorophenyl)-7-[(5-[1-hydroxy-1-(trifluoromethyl)propyl]-1,3,4-oxadiazol-2-yl)amino)methyl]-2H-chromen-2-one; M + 1 = 464; prepared according to method A and B and
- 5 separation on CHIRAL PAK AD slow eluting, see example 7;
- (-)-4-(4-fluorophenyl)-7-[(5-[1-hydroxy-1-(trifluoromethyl)propyl]-1,3,4-oxadiazol-2-yl)amino)methyl]-2H-chromen-2-one; M + 1 = 464; prepared according to method A and B and separation on CHIRAL PAK AD fast eluting, see example 7;
- 7-([5-(1-ethyl-1-hydroxypropyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl]amino)methyl)-4-[3-(trifluoromethoxy)phenyl]-2H-chromen-2-one; M + 1 = 490; prepared according to method A and B;
- 10 6-chloro-7-([5-(1-ethyl-1-hydroxypropyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl]amino)methyl)-4-phenyl-2H-chromen-2-one; M + 1 = 440; prepared according to method A and B;
- 7-([5-(1-ethyl-1-hydroxypropyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl]amino)methyl)-4-(3-methylphenyl)-2H-chromen-2-one; M + 1 = 420; prepared according to method C and B;
- 15 7-(1-([5-(1-ethyl-1-hydroxypropyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl]amino)ethyl)-4-(4-fluorophenyl)-2H-chromen-2-one; M + 1 = 438; prepared according to method A and B;
- 7-([5-(1-ethyl-1-fluoropropyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl]amino)methyl)-4-(4-fluorophenyl)-2H-chromen-2-one; M + 1 = 426; prepared according to method A and B;
- 7-([5-(5-cyclobutyl-1,3,4-oxadiazol-2-yl)amino)methyl)-4-(4-fluorophenyl)-2H-chromen-2-one; M + 1 =
- 20 392; prepared according to method A and B;
- 7-([5-(5-cyclopentyl-1,3,4-oxadiazol-2-yl)amino)methyl)-4-(4-fluorophenyl)-2H-chromen-2-one; M + 1 = 406; prepared according to method A and B;
- 7-([5-(1-ethyl-1-hydroxypropyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl]amino)methyl)-4-(4-fluorophenyl)chroman-2-one; M + 1 = 426; prepared according to method A and B;
- 25 7-([5-(1-ethyl-1-hydroxypropyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl](methyl)amino)methyl)-4-(4-fluorophenyl)-2H-chromen-2-one; M + 1 = 438; prepared according to method A and B;
- 7-([5-(1-ethyl-1-hydroxypropyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl]amino)methyl)-4-(3-fluorophenyl)-2H-chromen-2-one; M + 1 = 424; prepared according to method A and B;
- 4-(2,4-difluorophenyl)-7-([5-(1-ethyl-1-hydroxypropyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl]amino)methyl)-2H-
- 30 chromen-2-one; M + 1 = 440; prepared according to method A and B;
- 7-([5-(1-ethyl-1-hydroxypropyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl]amino)methyl)-4-(3-methoxyphenyl)-2H-chromen-2-one; M + 1 = 436; prepared according to method A and B;
- 7-([5-(1-ethyl-1-hydroxypropyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl]amino)methyl)-4-(4-methoxyphenyl)-2H-chromen-2-one; M + 1 = 436; prepared according to method A and B;
- 35 7-([5-(1-ethyl-1-hydroxypropyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl]amino)methyl)-4-phenyl-2H-chromen-2-one; M + 1 = 406; prepared according to method A and B;

7-[(5-[dicyclopropyl(hydroxy)methyl]-1,3,4-oxadiazol-2-yl)amino)methyl]-4-(4-fluorophenyl)-2H-chromen-2-one; M + 1 = 448; prepared according to method A and B;

7-[(5-(1-ethyl-1-hydroxypropyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)amino)methyl]-4-(4-fluorophenyl)-2H-chromen-2-one; M + 1 = 424; prepared according to method A and B;

5 N-[5-(1-ethyl-1-hydroxypropyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl]-N-[[4-(4-fluorophenyl)-2-oxo-2H-chromen-7-yl]methyl]acetamide; M + 1 = 466; prepared according to method A;

7-[(5-(1-ethyl-1-hydroxypropyl)-1,3,4-thiadiazol-2-yl)amino)methyl]-4-(4-fluorophenyl)-2H-chromen-2-one; M + 1 = 440; prepared according to method B and D;

7-[(5-*tert*-butyl-1,3,4-thiadiazol-2-yl)amino)methyl]-4-(4-fluorophenyl)-2H-chromen-2-one; M - 1 = 408; prepared according to method B;

7-[(5-[dicyclopropyl(hydroxy)methyl]-1,3,4-thiadiazol-2-yl)thio]-4-pyridin-3-yl-2H-chromen-2-one; M + 1 = 450; prepared according to method C and E;

7-[(5-[dicyclopropyl(hydroxy)methyl]-1,3,4-thiadiazol-2-yl)thio]-4-(4-fluorophenyl)-2H-chromen-2-one; M + 1 = 467; prepared according to method C and E;

15 7-[(5-(1-ethyl-1-hydroxypropyl)-1,3,4-thiadiazol-2-yl)thio]-4-(4-fluorophenyl)-2H-chromen-2-one; M + 1 = 443; prepared according to method C and E;

and the pharmaceutically acceptable salts, esters and solvates thereof, where appropriate.

The compounds of this invention, including compounds referenced as those of "Formula I," "Formula Ia," "Formula Ib," "Formula Ic" or any other generic structural formulas used herein to describe the compounds of this invention, are intended to encompass compounds falling within the scope of each of these structural formulas including pharmaceutically acceptable salts, esters and solvates thereof where such salts, esters and solvates are possible. The term "pharmaceutically acceptable salts" refers to salts prepared from pharmaceutically acceptable non-toxic bases, such as for example, a sodium salt which could be prepared using NaOH. Pharmaceutically acceptable esters of available hydroxy or carboxylic acid groups can optionally be formed as well. Examples of pharmaceutically acceptable esters include, but are not limited to, -C₁₋₄ alkyl and -C₁₋₄ alkyl substituted with phenyl-, dimethylamino- and acetylamino.

Some of the compounds described herein contain one or more asymmetric (chiral) centers and may thus exist as racemic mixtures and optical isomers including enantio-enriched mixtures, single enantiomers, diastereomers and mixtures of diastereomers. The present invention is meant to comprehend all such possible enantiomers and diastereomers as well as their racemic and resolved, enantiomerically pure and substantially pure forms, and pharmaceutically acceptable salts thereof. Furthermore, some of the crystalline forms of compounds of the present invention may exist as polymorphs and as such are intended to be included in the present invention. In addition, some of the compounds of the instant invention may form solvates with water or common organic solvents. Such solvates and hydrates are likewise encompassed within the scope of this invention. Some of the

106
16

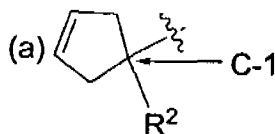
compounds described herein contain olefinic double bonds. The invention includes both E and Z geometric isomers.

Compounds of this invention may be separated into their individual diastereoisomers by, e.g., fractional crystallization from suitable solvents, e.g., methylene chloride/hexanes or EtOAc/hexanes, or via chiral chromatography using an optically active stationary phase. Absolute stereochemistry may be determined by X-ray crystallography of crystalline products or crystalline intermediates which are derivatized, if necessary, with a reagent containing a stereogenic center of known configuration. Alternatively, any stereoisomer of a compound of this invention may be obtained by stereospecific synthesis using optically pure starting materials or reagents of known absolute configuration.

As used herein "alkyl" is intended to include both branched- and straight-chain saturated aliphatic hydrocarbon groups having the specified number of carbon atoms, e.g., methyl (Me), ethyl (Et), n-propyl (Pr), n-butyl (Bu), n-pentyl, n-hexyl, and the isomers thereof such as isopropyl (i-Pr), isobutyl (i-Bu), secbutyl (s-Bu), tertbutyl (t-Bu), isopentyl, isohexyl and the like. "Cycloalkyl" means a monocyclic saturated carbocyclic ring, having the specified number of carbon atoms, e.g., 3, 4, 5 or 6 carbon atoms. Examples of cycloalkyl include cyclopropyl, cyclobutyl, cyclopentyl and cyclohexyl.

The term "C₂₋₆alkenyl" as used herein, refers to a straight or branched 2-6 carbon chain with at least one carbon-carbon double bond. Examples of alkenyl include, but are not limited to, vinyl (-CH=CH₂), allyl, isopropenyl, pentenyl, hexenyl, heptenyl, 1-propenyl, 2-butenyl, 2-methyl-2-butenyl, and the like. The term "C₅₋₇ cycloalkenyl" as used herein means a non-aromatic monocyclic ring having from 5 to 7 carbon atoms in the ring with at least one carbon-carbon double bond.

Within the definition of variables above, R³ and R⁴ can be joined together with the carbon to which they are attached to form a -C₅₋₇cycloalkenyl ring wherein there is no double bond at the C-1 position in the ring. The C-1 position is intended to be the ring carbon in the cycloalkenyl ring that is bonded to the core oxadiazolyl or thiadiazolyl ring in the generic structural formulas depicted herein. In this situation, C-1 is also bonded to R². This is illustrated below using the example where R³ and R⁴ are joined together with the carbon to which they are attached to form a 3,4-cyclopentenyl ring, see (a):



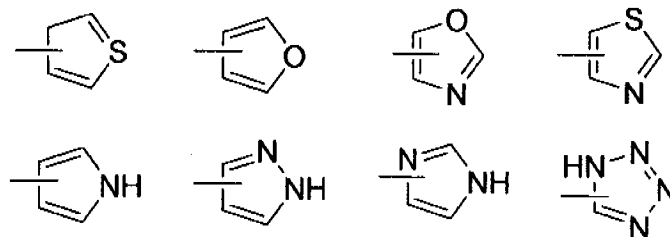
The term "optionally substituted" means "unsubstituted or substituted," and therefore, the generic structural formulas described herein encompasses compounds containing the specified optional substituent as well as compounds that do not contain the optional substituent. For example, the phrase "-C(O)phenyl optionally substituted with -C₁₋₄ alkyl" encompasses unsubstituted -C(O)phenyl and -C(O)phenyl substituted with -C₁₋₄ alkyl. Each variable is independently defined each time it

occurs within the generic structural formula definitions. For example, when R^9 is $-CR^1R^1OH$, R^1 is independently selected at each occurrence and each R^1 can be the same or different.

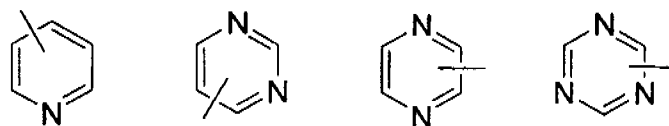
Use of the term "substituted" is intended to encompass mono- and poly-substitution on the specified moiety, unless otherwise specified. A mono-substituted moiety has one substituent, while a poly-substituted moiety has more than one substituent wherein each carbon atom, as well as heteroatom such as nitrogen if present, that is available for substitution in the moiety may independently be unsubstituted, mono- or poly-substituted and which results in the creation of a stable structure. For example, " $-C_{1-6}$ alkyl optionally substituted with fluoro" includes $-CH_3$, $-CH_2F$, $-CHF_2$ and $-CF_3$.

The terms "halo" or "halogen" are meant to include fluoro, chloro, bromo and iodo, unless otherwise noted. Fluoro and chloro are preferred, and fluoro is most preferred.

Examples of 5-membered aromatic rings within the definitions of A and Z include but are not limited to thienyl, furanyl, oxazolyl, thiazolyl, pyrrolyl, pyrazolyl, imidazolyl, and tetrazolyl, represented by the structural formulas below:



Examples of 6-membered aromatic rings comprised of carbon and one, two or three of -N- within the definition of A and Z include but are not limited to pyridinyl, pyrimidinyl, pyrazinyl and triazinyl represented by the structural formulas below:



The ability of the compounds of this invention to inhibit biosynthesis of the leukotrienes makes them useful for preventing or reversing the symptoms induced by the leukotrienes in a human subject. This inhibition of the mammalian biosynthesis of leukotrienes indicates that the compounds and pharmaceutical compositions thereof are useful to treat, prevent, or ameliorate atherosclerosis in mammals, and especially in humans. Therefore, the compounds of this invention can be used for the treatment of atherosclerosis comprising administering a therapeutically effective amount of a compound of this invention to a patient in need of such treatment. A further aspect of this invention involves a method for preventing or reducing the risk of developing atherosclerosis, comprising administering a prophylactically effective amount of a compound of this invention to a patient in need of such treatment. Atherosclerosis is characterized by the deposition of atheromatous plaques containing cholesterol and lipids on the innermost layer of the walls of large and medium-sized arteries. Atherosclerosis

19

encompasses vascular diseases and conditions that are recognized and understood by physicians practicing in the relevant fields of medicine. Atherosclerotic cardiovascular disease including restenosis following revascularization procedures, coronary heart disease (also known as coronary artery disease or ischemic heart disease), cerebrovascular disease including multi-infarct dementia, and peripheral vessel disease including erectile dysfunction, are all clinical manifestations of atherosclerosis and are therefore encompassed by the terms "atherosclerosis" and "atherosclerotic disease."

A compound of the instant invention may be administered to prevent or reduce the risk of occurrence, or recurrence where the potential exists, of a coronary heart disease (CHD) event, a cerebrovascular event, and/or intermittent claudication. Coronary heart disease events are intended to include CHD death, myocardial infarction (i.e., a heart attack), and coronary revascularization procedures. Cerebrovascular events are intended to include ischemic or hemorrhagic stroke (also known as cerebrovascular accidents) and transient ischemic attacks. Intermittent claudication is a clinical manifestation of peripheral vessel disease. The term "atherosclerotic disease event" as used herein is intended to encompass coronary heart disease events, cerebrovascular events, and intermittent claudication. It is intended that persons who have previously experienced one or more non-fatal atherosclerotic disease events are those for whom the potential for recurrence of such an event exists.

Accordingly, the instant invention also provides a method for preventing or reducing the risk of a first or subsequent occurrence of an atherosclerotic disease event comprising the administration of a prophylactically effective amount of a compound of this invention to a patient at risk for such an event. The patient may already have atherosclerotic disease at the time of administration, or may be at risk for developing it.

The method of this invention serves to prevent or slow new atherosclerotic lesion or plaque formation, and to prevent or slow progression of existing lesions or plaques, as well as to cause regression of existing lesions or plaques. Accordingly, one aspect of this invention involves a method for halting or slowing the progression of atherosclerosis, including halting or slowing atherosclerotic plaque progression, comprising administering a therapeutically effective amount of a compound of this invention to a patient in need of such treatment. This method also includes halting or slowing progression of atherosclerotic plaques existing at the time the instant treatment is begun (i.e., "existing atherosclerotic plaques"), as well as halting or slowing formation of new atherosclerotic plaques in patients with atherosclerosis.

Another aspect of this invention involves a method for regression of atherosclerosis, including regression of atherosclerotic plaques existing at the time the instant treatment is begun, comprising administering a therapeutically effective amount of a compound of this invention to a patient in need of such treatment.

Another aspect of this invention involves a method for preventing or reducing the risk of atherosclerotic plaque rupture comprising administering a prophylactically effective amount of a compound of this invention to a patient in need of such treatment. Another aspect of this invention

involves a method for treating, preventing, or ameliorating angina and/or myocardial ischemia, comprising administering a therapeutically or prophylactically effective amount, as appropriate, of a compound of this invention to a patient in need of such treatment.

Additionally, the activity of the instant compounds as leukotriene biosynthesis inhibitors makes them useful for treating, preventing, or ameliorating: 1) pulmonary disorders including diseases such as asthma, chronic bronchitis, and related obstructive airway diseases, 2) allergies and allergic reactions such as allergic rhinitis, contact dermatitis, allergic conjunctivitis, and the like, 3) inflammation such as arthritis or inflammatory bowel disease, 4) pain, 5) skin disorders such as atopic eczema, and the like, 6) cardiovascular disorders such hypertension, platelet aggregation and the like, 7) renal insufficiency arising from ischaemia induced by immunological or chemical (cyclosporin) etiology and 8) migraine or cluster headache, 9) ocular conditions such as uveitis, 10) hepatitis resulting from chemical, immunological or infectious stimuli, 11) trauma or shock states such as burn injuries, endotoxemia and the like, 12) allograft rejection, 13) prevention of side effects associated with therapeutic administration of cytokines such as Interleukin II and tumor necrosis factor, 14) chronic lung diseases such as cystic fibrosis, bronchitis and other small- and large-airway diseases, 15) cholecystitis, 16) multiple sclerosis, 17) proliferation of myoblastic leukemia cells and 18) acne.

Thus, the compounds of the present invention may also be used to treat or prevent mammalian (especially, human) disease states such as erosive gastritis; erosive esophagitis; diarrhea; cerebral spasm; premature labor; spontaneous abortion; dysmenorrhea; ischemia; noxious agent-induced damage or necrosis of hepatic, pancreatic, renal, or myocardial tissue; liver parenchymal damage caused by hepatotoxic agents such as CCl₄ and D-galactosamine; ischemic renal failure; disease-induced hepatic damage; bile salt induced pancreatic or gastric damage; trauma- or stress-induced cell damage; and glycerol-induced renal failure. Leukotriene biosynthesis inhibitors also act as inhibitors of tumor metastasis and exhibit cytoprotective action.

The cytoprotective activity of a compound may be observed in both animals and man by noting the increased resistance of the gastrointestinal mucosa to the noxious effects of strong irritants, for example, the ulcerogenic effects of aspirin or indomethacin. In addition to lessening the effect of non-steroidal anti-inflammatory drugs on the gastrointestinal tract, animal studies show that cytoprotective compounds will prevent gastric lesions induced by oral administration of strong acids, strong bases, ethanol, hypertonic saline solutions, and the like. Two assays can be used to measure cytoprotective ability. These assays are: (A) an ethanol-induced lesion assay and (B) an indomethacin-induced ulcer assay and are described in EP 140,684. In particular, the compounds of the invention would be useful to reduce the gastric erosion caused by co-administration of a cyclooxygenase-2 selective inhibitor such as rofecoxib (VIOXX®), etoricoxib (ARCOXIA™), celecoxib (CELEBREX®) and valdecoxib (BEXTRA™), and low-dose aspirin.

In addition, the compounds of this invention can also be used for the treatment of chronic obstructive pulmonary disease (COPD). As described in S. Kilfeather, Chest, 2002, vol 121, 197, airway

20

neutrophilia in COPD patients is believed to be a contributing source of inflammation and is associated with airway remodeling. The presence of neutrophils is mediated in part by LTB₄, and treatment with the instant compounds could be used to reduce neutrophilic inflammation in patients with COPD.

Furthermore, the compounds of this invention could be used for the treatment of
5 Alzheimer's disease; see Manev, H. and Manev, R., "*5-Lipoxygenase (ALOX5) and FLAP (ALOX5AP) gene polymorphisms as factors in vascular pathology and Alzheimer's disease*," Medical Hypotheses (2006) 66, p. 501-503.

The term "patient" includes mammals, especially humans, who use the instant active agents for the prevention or treatment of a medical condition. Administering of the drug to the patient
10 includes both self-administration and administration to the patient by another person. The patient may be in need of treatment for an existing disease or medical condition, or may desire prophylactic treatment to prevent or reduce the risk for diseases and medical conditions affected by inhibition of leukotriene biosynthesis.

The term "therapeutically effective amount" is intended to mean that amount of a drug or
15 pharmaceutical agent that will elicit the biological or medical response of a tissue, a system, animal or human that is being sought by a researcher, veterinarian, medical doctor or other clinician. The term "prophylactically effective amount" is intended to mean that amount of a pharmaceutical drug that will prevent or reduce the risk of occurrence of the biological or medical event that is sought to be prevented in a tissue, a system, animal or human by a researcher, veterinarian, medical doctor or other clinician.

The magnitude of prophylactic or therapeutic dose of a compound of this invention will,
20 of course, vary with the nature of the severity of the condition to be treated and with the particular compound and its route of administration. It will also vary according to the age, weight and response of the individual patient. In general, the daily dose range for anti-asthmatic, anti-inflammatory, anti-allergic or anti-atherosclerotic use and generally, uses other than cytoprotection, lie within the range of from
25 about 0.001 mg to about 100 mg per kg body weight of a mammal, preferably 0.01 mg to about 10 mg per kg, and most preferably 0.1 to 1 mg per kg, in single or divided doses. On the other hand, it may be necessary to use dosages outside these limits in some cases. As examples, the total daily dosage amount may be selected from, but not limited to, 1 mg, 5 mg, 10 mg, 15 mg, 20 mg, 25 mg, 50 mg, 75 mg, 100 mg, 125 mg, 150 mg, 200 mg and 250 mg in single or divided daily doses.

In the case where an oral composition is employed, a suitable dosage range for anti-
30 asthmatic, anti-inflammatory, anti-allergic or anti-atherosclerotic use is, e.g., from about 0.01 mg to about 100 mg of a compound of this invention per kg of body weight per day, preferably from about 0.1 mg to about 10 mg per kg and for cytoprotective use from 0.1 mg to about 100 mg (preferably from about 1 mg to about 100 mg and more preferably from about 10 mg to about 100 mg) of a compound of this
35 invention per kg of body weight per day.

For use where a composition for intravenous administration is employed, a suitable dosage range for anti-asthmatic, anti-inflammatory, anti-atherosclerotic or anti-allergic use is from about

0.001 mg to about 25 mg (preferably from 0.01 mg to about 1 mg) of a compound of this invention per kg of body weight per day and for cytoprotective use from about 0.1 mg to about 100 mg (preferably from about 1 mg to about 100 mg and more preferably from about 1 mg to about 10 mg) of a compound of this invention per kg of body weight per day.

5 For the treatment of diseases of the eye, ophthalmic preparations for ocular administration comprising 0.001-1% by weight solutions or suspensions of the compounds of this invention in an acceptable ophthalmic formulation may be used.

The exact amount of a compound of this invention to be used as a cytoprotective agent will depend on, *inter alia*, whether it is being administered to heal damaged cells or to avoid future damage, on the nature of the damaged cells (e.g., gastrointestinal ulcerations vs. nephrotic necrosis), and on the nature of the causative agent. An example of the use of a compound of this invention in avoiding future damage would be co-administration of a compound of this invention with an NSAID that might otherwise cause such damage (for example, indomethacin). For such use, the compound of this invention is administered from 30 minutes prior up to 30 minutes after administration of the NSAID. Preferably it is administered prior to or simultaneously with the NSAID, (for example, in a combination dosage form).

10 The pharmaceutical compositions of the present invention comprise a compound of this invention as an active ingredient and a pharmaceutically acceptable carrier and optionally other therapeutic ingredients. Any suitable route of administration may be employed for providing a mammal, especially a human with an effective dosage of a compound of the present invention. For example, oral, rectal, topical, parenteral, ocular, pulmonary, nasal, and the like may be employed. Dosage forms include tablets, troches, dispersions, suspensions, solutions, capsules, creams, ointments, aerosols, and the like. For use in treating or preventing atherosclerosis and related disease events, oral formulation is preferred.

25 The compositions include compositions suitable for oral, rectal, topical, parenteral (including subcutaneous, intramuscular, and intravenous), ocular (ophthalmic), pulmonary (nasal or buccal inhalation), or nasal administration, although the most suitable route in any given case will depend on the nature and severity of the conditions being treated and on the nature of the active ingredient. They may be conveniently presented in unit dosage form and prepared by any of the methods well-known in the art of pharmacy.

30 For administration by inhalation, the compounds of the present invention are conveniently delivered in the form of an aerosol spray presentation from pressurized packs or nebulisers. The compounds may also be delivered as powders which may be formulated and the powder composition may be inhaled with the aid of an insufflation powder inhaler device. The preferred delivery system for inhalation is a metered dose inhalation (MDI) aerosol, which may be formulated as a suspension or solution of a compound of this invention in suitable propellants, such as fluorocarbons or hydrocarbons.

35 Suitable topical formulations of a compound of this invention include transdermal devices, aerosols, creams, ointments, lotions, dusting powders, and the like.

In practical use, the compounds of this invention can be combined as the active ingredient in intimate admixture with a pharmaceutical carrier according to conventional pharmaceutical compounding techniques. The carrier may take a wide variety of forms depending on the form of preparation desired for administration, e.g., oral or parenteral (including intravenous). In preparing the compositions for oral dosage form, any of the usual pharmaceutical media may be employed, such as, for example, water, glycols, oils, alcohols, flavoring agents, preservatives, coloring agents and the like in the case of oral liquid preparations, such as, for example, suspensions, elixirs and solutions; or carriers such as starches, sugars, microcrystalline cellulose, diluents, granulating agents, lubricants, binders, disintegrating agents and the like in the case of oral solid preparations such as, for example, powders, capsules and tablets, with the solid oral preparations being preferred over the liquid preparations. Because of their ease of administration, tablets and capsules represent the most advantageous oral dosage unit form in which case solid pharmaceutical carriers are obviously employed. If desired, tablets may be coated by standard aqueous or nonaqueous techniques.

In addition to the common dosage forms set out above, the compounds of this invention may also be administered by controlled release means and/or delivery devices such as those described in U.S. Patent Nos. 3,845,770; 3,916,899; 3,536,809; 3,598,123; 3,630,200; 4,008,719; and 5,366,738 the disclosures of which are hereby incorporated herein by reference.

Pharmaceutical compositions of the present invention suitable for oral administration may be presented as discrete units such as capsules, cachets or tablets, each containing a predetermined amount of the active ingredient, as a powder or granules or as a solution or a suspension in an aqueous liquid, a non-aqueous liquid, an oil-in-water emulsion or a water-in-oil liquid emulsion. Such compositions may be prepared by any of the methods of pharmacy but all methods include the step of bringing into association the active ingredient with the carrier which constitutes one or more necessary ingredients. In general, the compositions are prepared by uniformly and intimately admixing the active ingredient with liquid carriers or finely divided solid carriers or both, and then, if necessary, shaping the product into the desired presentation. For example, a tablet may be prepared by compression or molding, optionally with one or more accessory ingredients. Compressed tablets may be prepared by compressing in a suitable machine, the active ingredient in a free-flowing form such as powder or granules, optionally mixed with a binder, lubricant, inert diluent, surface active or dispersing agent. Molded tablets may be made by molding in a suitable machine, a mixture of the powdered compound moistened with an inert liquid diluent. Desirably, each tablet, cachet or capsule contains from about 1 mg to about 500 mg of the active ingredient. The following are examples of representative pharmaceutical dosage forms for the compounds of this invention:

Injectable Suspension (I.M.)

mg/ml

Compound of Formula Ia

10

Methylcellulose

5.0

Tween 80	0.5
Benzyl alcohol	9.0
Benzalkonium chloride	1.0
Water for injection to a total volume of 1 ml	

<u>Tablet</u>	<u>mg/tablet</u>
Compound of Formula Ia	25
Microcrystalline Cellulose	415
Providone	14.0
Pregelatinized Starch	43.5
Magnesium Stearate	2.5
	500

<u>Capsule</u>	<u>mg/capsule</u>
Compound of Formula Ia	25
Lactose Powder	573.5
Magnesium Stearate	1.5
	600

<u>Aerosol</u>	<u>Per canister</u>
Compound of Formula Ia	24 mg
Lecithin, NF Liquid Concentrate	1.2 mg
Trichlorofluoromethane, NF	4.025 gm
Dichlorodifluoromethane, NF	12.15 gm

5 The instant invention also encompasses a process for preparing a pharmaceutical composition comprising combining a compound of this invention with a pharmaceutically acceptable carrier. Also encompassed is the pharmaceutical composition which is made by combining a compound of this invention with a pharmaceutically acceptable carrier.

10 A therapeutically effective amount of a compound of this invention can be used for the preparation of a medicament useful for treating or preventing any of the medical conditions described herein, in dosage amounts described herein. For example, a compound of this invention can be used for the preparation of a medicament useful for the treatment of asthma, allergies and allergic conditions, inflammation, COPD or erosive gastritis. Additionally, the medicament may be useful for preventing or reducing the risk of developing atherosclerotic disease, halting or slowing the progression of

15 atherosclerotic disease once it has become clinically manifest, and preventing or reducing the risk of a

first or subsequent occurrence of an atherosclerotic disease event. The medicament comprised of a compound of this invention may also be prepared with one or more additional active agents, such as those described below.

One or more additional active agents may be used in combination with the compounds of this invention in a single dosage formulation, or the active agents of the combination may be administered to the patient in separate dosage formulations, which allows for concurrent or sequential administration of the active agents.

In addition to the compounds of this invention, the pharmaceutical compositions of the present invention can also contain other active agents (i.e., ingredients), such as cyclooxygenase inhibitors, non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs), peripheral analgesic agents such as zomepirac diflunisal and the like. The weight ratio of the compound of this invention to the second active ingredient may be varied and will depend upon the effective dose of each ingredient. Generally, an effective dose of each will be used. Thus, for example, when a compound of this invention is combined with an NSAID the weight ratio of the compound of said compound to the NSAID will generally range from about 1000:1 to about 1:1000, preferably about 200:1 to about 1:200.

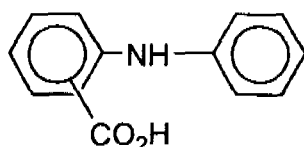
Combinations of a compound of this invention and other active ingredients will generally also be within the aforementioned range, but in each case, an effective dose of each active ingredient should be used.

NSAIDs can be characterized into five groups: (1) propionic acid derivatives; (2) acetic acid derivatives; (3) fenamic acid derivatives; (4) oxicams; and (5) biphenylcarboxylic acid derivatives; or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

The propionic acid derivatives which may be used comprise: alminoprofen, benoxaprofen, bucloxic acid, carprofen, fenbufen, fenoprofen, fluprofen, flurbiprofen, ibuprofen, indoprofen, ketoprofen, miroprofen, naproxen, oxaprozin, pirprofen, prano-profen, suprofen, tiaprofenic acid, and tioxaprofen. Structurally related propionic acid derivatives having similar analgesic and anti-inflammatory properties are also intended to be included in this group. Thus, "propionic acid derivatives" as defined herein are non-narcotic analgesics/non-steroidal anti-inflammatory drugs having a free $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{COOH}$ or $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{COOH}$ group (which optionally can be in the form of a pharmaceutically acceptable salt group, e.g., $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{COO}^-\text{Na}^+$ or $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{COO}^-\text{Na}^+$), typically attached directly or via a carbonyl function to a ring system, preferably to an aromatic ring system.

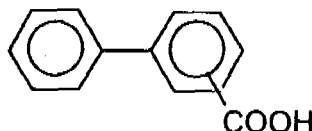
The acetic acid derivatives which may be used comprise: indomethacin, which is a preferred NSAID, acemetacin, alclofenac, clidanac, diclofenac, fenclofenac, fenclozic acid, fentiazac, furofenac, ibufenac, isoxepac, oxpinac, sulindac, tiopinac, tolmetin, zidometacin, and zomepirac. Structurally related acetic acid derivatives having similar analgesic and anti-inflammatory properties are also intended to be encompassed by this group. Thus, "acetic acid derivatives" as defined herein are non-narcotic analgesics/non-steroidal anti-inflammatory drugs having a free $-\text{CH}_2\text{COOH}$ group (which optionally can be in the form of a pharmaceutically acceptable salt group, e.g., $-\text{CH}_2\text{COO}^-\text{Na}^+$), typically attached directly to a ring system, preferably to an aromatic or heteroaromatic ring system.

The fenamic acid derivatives which may be used comprise: flufenamic acid, meclofenamic acid, mefenamic acid, niflumic acid and tolafenamic acid. Structurally related fenamic acid derivatives having similar analgesic and anti-inflammatory properties are also intended to be encompassed by this group. Thus, "fenamic acid derivatives" as defined herein are non-narcotic analgesics/non-steroidal anti-inflammatory drugs which contain the basic structure:



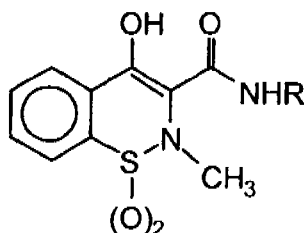
which can bear a variety of substituents and in which the free -COOH group can be in the form of a pharmaceutically acceptable salt group, e.g., -COO⁻Na⁺.

The biphenylcarboxylic acid derivatives which can be used comprise: diflunisal and flufenisal. Structurally related biphenyl-carboxylic acid derivatives having similar analgesic and anti-inflammatory properties are also intended to be encompassed by this group. Thus, "biphenylcarboxylic acid derivatives" as defined herein are non-narcotic analgesics/non-steroidal anti-inflammatory drugs which contain the basic structure:



which can bear a variety of substituents and in which the free -COOH group can be in the form of a pharmaceutically acceptable salt group, e.g., -COO⁻Na⁺.

The oxicams which can be used in the present invention comprise: isoxicam, piroxicam, sudoxicam and tenoxicam. Structurally related oxicams having similar analgesic and anti-inflammatory properties are also intended to be encompassed by this group. Thus, "oxicams" as defined herein are non-narcotic analgesics/non-steroidal anti-inflammatory drugs which have the general formula:



wherein R is an aryl or heteroaryl ring system.

The following NSAIDs may also be used: amfenac sodium, aminoprofen, anitrazafen, antrafenine, auranofin, bendazac lysinate, benzydanine, beprozin, broperamole, bufezolac, cinmetacin,



ciproquazone, cloximate, dazidamine, deboxamet, delmetacin, detomidine, dexindoprofen, diacerein, di-fisalamine, difenpyramide, emorfazone, enfenamic acid, enolicam, eprizole, etersalate, etodolac, etofenamate, fanetizole mesylate, fenclorac, fendosal, fenflumizole, feprazone, floctafenine, flunixin, flunoxaprofen, fluproquazone, fopirtoline, fosfosal, furclopofen, glucametacin, guaimesal, ibuproxam, 5 isofezolac, isonixim, isoprofen, isoxicam, lefetamine HCl, leflunomide, lofemizole, lonazolac calcium, lotifazole, loxoprofen, lysin clonixinate, meclofenamate sodium, meseclazone, nabumetone, nictindole, nimesulide, orpanoxin, oxametacin, oxapadol, perisoxal citrate, pimeprofen, pimetacin, piproxen, pirazolac, pirfenidone, proglumetacin maleate, proquazone, pyridoxiprofen, sudoxicam, talmetacin, talniflumate, tenoxicam, thiazolinobutazone, thielavin B, tiaramide HCl, tiiflamizole, timegadine, 10 tolpadol, tryptamid, and ufenamate. The following NSAIDs, designated by company code number (see e.g., Pharmaprojects), may also be used: 480156S, AA861, AD1590, AFP802, AFP860, AI77B, AP504, AU8001, BPPC, BW540C, CHINOIN 127, CN100, EB382, EL508, F1044, GV3658, ITF182, KCNTEI6090, KME4, LA2851, MR714, MR897, MY309, ONO3144, PR823, PV102, PV108, R830, RS2131, SCR152, SH440, SIR133, SPAS510, SQ27239, ST281, SY6001, TA60, TAI-901 (4-benzoyl-1- 15 indancarboxylic acid), TVX2706, U60257, UR2301, and WY41770.

Finally, NSAIDs which may also be used include the salicylates, specifically acetyl salicylic acid and the phenylbutazones, and pharmaceutically acceptable salts thereof.

In addition to indomethacin, other preferred NSAIDs are acetyl salicylic acid, diclofenac, fenbufen, fenoprofen, flurbiprofen, ibuprofen, ketoprofen, naproxen, phenylbutazone, piroxicam, 20 sulindac, and tolmetin. Pharmaceutical compositions comprising compounds of this invention may also contain inhibitors of the biosynthesis of the leukotrienes such as are disclosed in EP 138,481 (April 24, 1985), EP 115,394 (August 8, 1984), EP 136,893 (April 10, 1985), and EP 140,709 (May 8, 1985), which are hereby incorporated herein by reference.

The compounds of this invention may also be used in combination with leukotriene 25 antagonists such as those disclosed in EP 106,565 (April 25, 1984) and EP 104,885 (April 4, 1984) which are hereby incorporated herein by reference and others known in the art such as those disclosed in EP Application Nos. 56,172 (July 21, 1982) and 61,800 (June 10, 1982); and in U.K. Patent Specification No. 2,058,785 (April 15, 1981), which are hereby incorporated herein by reference.

Pharmaceutical compositions comprising compounds of this invention may also contain 30 as the second active ingredient, prostaglandin antagonists such as those disclosed in EP 11,067 (May 28, 1980) or thromboxane antagonists such as those disclosed in U.S. Pat. 4,237,160. They may also contain histidine decarboxylase inhibitors such as α -fluoromethylhistidine, described in U.S. Pat. 4,325,961. The compounds of this invention may also be advantageously combined with an H₁ or H₂-receptor antagonist, such as for instance acetamazole, aminothiadiazoles disclosed in EP 40,696 (December 2, 35 1981), benadryl, cimetidine, famotidine, framamine, histadyl, phenergan, ranitidine, terfenadine and like compounds, such as those disclosed in U.S. Patent Nos. 4,283,408; 4,362,736; and 4,394,508. The pharmaceutical compositions may also contain a K⁺/H⁺ ATPase inhibitor such as omeprazole, disclosed

in U.S. Pat. 4,255,431, and the like. Compounds of this invention may also be usefully combined with most cell stabilizing agents, such as 1,3-bis(2-carboxychromon-5-yloxy)-2-hydroxypropane and related compounds described in British Patent Specifications 1,144,905 and 1,144,906. Another useful pharmaceutical composition comprises compounds of this invention in combination with serotonin antagonists such as methysergide, the serotonin antagonists described in *Nature*, 316, 126-131 (1985), and the like. Each of the references referred to in this paragraph is hereby incorporated herein by reference.

Other advantageous pharmaceutical compositions comprise the compounds of this invention in combination with anti-cholinergics such as ipratropium bromide, bronchodilators such as the beta agonist salbutamol, metaproterenol, terbutaline, fenoterol and the like, and the anti-asthmatic drugs theophylline, choline theophyllinate and enprofylline, the calcium antagonists nifedipine, diltiazem, nitrendipine, verapamil, nimodipine, felodipine, etc., and the corticosteroids, hydrocortisone, methylprednisolone, betamethasone, dexamethasone, beclomethasone, and the like.

Furthermore, additional active agents such as anti-atherosclerotic agents may be used in combination with the compounds of this invention. The additional active agent or agents can be lipid altering compounds such as HMG-CoA reductase inhibitors, or agents having other pharmaceutical activities, or agents that have both lipid-altering effects and other pharmaceutical activities. Examples of HMG-CoA reductase inhibitors useful for this purpose include statins in their lactonized or dihydroxy open acid forms and pharmaceutically acceptable salts and esters thereof, including but not limited to lovastatin (MEVACOR®; see US Patent No. 4,342,767); simvastatin (ZOCOR®; see US Patent No. 4,444,784); dihydroxy open-acid simvastatin, particularly the ammonium or calcium salts thereof; pravastatin, particularly the sodium salt thereof (PRAVACHOL®; see US Patent No. 4,346,227); fluvastatin particularly the sodium salt thereof (LESCOL®; see US Patent No. 5,354,772); atorvastatin, particularly the calcium salt thereof (LIPITOR®; see US Patent No. 5,273,995); nisvastatin also referred to as NK-104 (see PCT international publication number WO 97/23200); and rosuvastatin (CRESTOR®; see US Patent No. 5,260,440). Additional active agents which may be employed in combination with a compound of this invention include but are not limited to HMG-CoA synthase inhibitors; cholesterol absorption inhibitors such as ezetimibe (ZETIA®) which is 1-(4-fluorophenyl)-3(R)-[3(S)-(4-fluorophenyl)-3-hydroxypropyl]-4(S)-(4-hydroxyphenyl)-2-azetidinone, described in U.S. Patent No.'s Re. 37721 and 5,846,966; cholesterol ester transfer protein (CETP) inhibitors, for example JTT-705 (Japan Tobacco Company) and torcetrapib (Pfizer); squalene epoxidase inhibitors; squalene synthetase inhibitors (also known as squalene synthase inhibitors); acyl-coenzyme A: cholesterol acyltransferase (ACAT) inhibitors including selective inhibitors of ACAT-1 or ACAT-2 as well as dual inhibitors of ACAT1 and -2; microsomal triglyceride transfer protein (MTP) inhibitors; probucol; niacin; bile acid sequestrants; LDL (low density lipoprotein) receptor inducers; platelet aggregation inhibitors, for example glycoprotein IIb/IIIa fibrinogen receptor antagonists and aspirin; human peroxisome proliferator activated receptor gamma (PPAR γ) agonists including the compounds commonly referred to as

29
24

glitazones for example troglitazone, pioglitazone and rosiglitazone and, including those compounds included within the structural class known as thiazolidinediones as well as those PPAR γ agonists outside the thiazolidinedione structural class; PPAR α agonists such as clofibrate, fenofibrate including micronized fenofibrate, and gemfibrozil; PPAR dual α/γ agonists such as muraglitazar; vitamin B₆ (also known as pyridoxine) and the pharmaceutically acceptable salts thereof such as the HCl salt; vitamin B₁₂ (also known as cyanocobalamin); folic acid or a pharmaceutically acceptable salt or ester thereof such as the sodium salt and the methylglucamine salt; anti-oxidant vitamins such as vitamin C and E and beta carotene; beta-blockers; angiotensin II antagonists such as losartan; angiotensin converting enzyme inhibitors such as enalapril and captopril; calcium channel blockers such as nifedipine and diltiazam; endothelium antagonists; agents that enhance ABC1 gene expression; FXR and LXR ligands including both inhibitors and agonists; bisphosphonate compounds such as alendronate sodium; and cyclooxygenase-2 inhibitors such as rofecoxib and celecoxib.

Compounds of this invention can be tested using the following assays to determine their mammalian leukotriene biosynthesis inhibiting activity. Representative tested compounds of this invention were shown to be inhibitors of leukotriene biosynthesis, with most having an IC₅₀ less than or equal to 4 μ M in the Human 5-Lipoxygenase Enzyme Assay, described below, with preferred compounds tested in this assay having an IC₅₀ less than or equal to 0.100 μ M. The representative tested compounds were also shown to have activity as 5-LO inhibitors in the 5-Lipoxygenase Human Whole Blood Assay, described below, with most having an IC₅₀ less than or equal to 4 μ M, and preferred compounds having an IC₅₀ of less than or equal to 0.500 μ M.

Human 5-Lipoxygenase Enzyme Assay

The activity of 5-lipoxygenase was measured using a spectrophotometric assay and recombinant human 5-lipoxygenase as a source of enzyme. Human 5-lipoxygenase was purified from Sf9 cells infected with the recombinant baculovirus rvH5LO (8-1) containing the coding sequence for human 5-lipoxygenase as described by Percival et al., (Eur. J. Biochem 210, 109-117, 1992). The enzymatic activity was measured using a spectrophotometric assay from the optimal rate of conjugated diene formation (absorbance at 238 nm) using the procedure described in Riendeau et al. (Biochem. Pharmacol. 38, 2313-2321, 1989) with minor modifications. The incubation mixture contained 25 mM potassium phosphate, pH 7.5, 0.1 mM EDTA, 0.3 mM CaCl₂, 24 μ g/ml phosphatidylcholine, 0.1 mM ATP, 0.5 mM DTT, 20 μ M arachidonic acid (2 μ l from a 100-fold solution in ethanol), inhibitor (2 μ l aliquot from a 100-fold solution in DMSO) and an aliquot of purified 5-lipoxygenase. Reactions were initiated by the addition of the purified 5-lipoxygenase and the rate of conjugated diene production was followed for 5 minutes at room temperature. The reaction was performed in a Costar UV plate (Cat. # 3635) and the absorbance changes at 238 nm were recorded with a Molecular Devices UV/VIS 96 well spectrophotometer (Spectra Max 190) using SOFTmax PRO software. Enzymatic activity was calculated from the optimal rate of the reaction by a linear fit of the increase in absorbance at 238 nm over 36 seconds. When the rate of diene formation is low (<0.01 Absorbance Unit/min) the linear fit is

performed over 180 seconds. The results are expressed as percentage of inhibition of the reaction rate relative to controls (typically between 0.001-0.005 Absorbance Unit/min) containing the DMSO vehicle.

5-Lipoxygenase Human Whole Blood Assay

Fresh blood was collected in heparinized tubes by venipuncture from consenting
5 volunteers. These volunteers have no apparent inflammatory conditions and have not taken any
nonsteroidal anti-inflammatory drugs for at least 4 days prior to blood collection. Plasma was separated
from the blood of each individual volunteer by centrifuging approximately 10 mls of blood. A 50mM
stock solution of the calcium ionophore A23187 (Sigma, St Louis, Mo, USA) in DMSO was diluted 40
fold with each volunteer's plasma to obtain a 1.25mM working solution. A 250µl aliquot of each blood
10 was pre-incubated with either 0.5 µl of vehicle (DMSO) or test compounds in DMSO at 37°C for 15
minutes. This was followed with the addition of 5µl of either plasma or the 1.25mM working solution
(for each experiment, the blood and plasma was from the same volunteer) resulting in a final
concentration of 25µM of A23187. The blood mixture was incubated at 37°C for 30 minutes then
centrifuged at 1500g at 4°C for 10 minutes. The supernatant plasma was collected from all samples and
15 stored at 4°C. All supernatant plasma samples were tested for the production of leukotriene B₄ (LTB₄)
using the LTB₄ enzyme immunosorbent assay (EIA) kit from Assay Designs (Ann Arbor, MI, USA)
according to the manufacturer's instructions.

Compounds of this invention may be prepared employing general synthetic procedures
20 known in the art, including methods described in U.S. Patent 5,552,437 and PCT publication
WO2004/108720, published December 16, 2004, both publications herein incorporated by reference in
their entirety. The synthetic routes outlined in the following methods, reaction schemes and Examples
are provided for illustrative purposes. Groups designated "R" in the general schemes as well as solvents,
temperatures and others reaction conditions may be selected or modified by one of ordinary skill in the
25 art. Functional groups can be either protected or converted to other functional groups. For example,
amino groups can be acylated with an acyl chloride or and anhydride with a mild base such as K₂CO₃ or
nitrogen base. Esters can be converted to tertiary alcohols with a Grignard reagent or an alkyl lithium
reagents.

Some abbreviations used herein include: Ac = acyl; AIBN = 2,2'-azobisisobutyronitrile;
30 BuLi is n-butyllithium; CAN = cerium ammonium nitrate; DAST = diethylaminosulfur trifluoride; DBU
= 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-ene; DCC = 1,3-dicyclohexylcarbodiimide; DCM = dichloromethane;
DME = ethylene glycol dimethyl ether ; DMF = N,N-dimethylformamide; DMSO = dimethyl sulfoxide;
EtOH = ethanol; Et₂O = diethyl ether; Et₃N = triethylamine; EtOAc = ethyl acetate; h = hours; HOAc =
acetic acid; KHMDS = potassium bis(trimethylsilyl)amide; LAH = lithium aluminum hydride; LDA =
35 lithium diisopropylamide; m-CPBA = 3-chloroperoxybenzoic acid; MeOH = methanol; NBS = N-
bromosuccinimide; NMO = 4-methylmorpholine N-oxide; NMP = 1-methyl-2-pyrrolidinone; OTf =
trifluoromethanesulfonate = triflate; O-THP = O-tetrahydropyran-2-yl; PPTS = pyridinium p-

toluenesulfonate; rt = room temperature; TBAF = tetrabutylammonium fluoride; Ti_2O = triflic anhydride; TFA = trifluoro acetic acid; THF = tetrahydrofuran; TMSCN = trimethylsilyl cyanide.

Oxadiazoles can be prepared, for example, according to literature procedures and references cited therein with the appropriate starting material as follows: White, A.D., et. al., *J. Med.*

- 5 *Chem.*, (1996) 39, 4382; Futaki, K., Tosa, S., *Chem. Pharm. Bull.* (1960) 8, 908; *Chem. Abstr.* (1966) 64, 3558a.

Thiadiazoles can be prepared, for example, according to literature procedures and references cited therein with the appropriate starting material as follows: Werber, G., Buccheri, F.,

- 10 Marino, M.L., *J. Hetero. Chem.* (1975) 12, 581; Pandey, V.K., et. al., *Ind. J. Chem. Sect. B* (2003) 42, 2583; Shaban, M.A.E., Mostafa, M.A., Nasr, A.Z., *Pharmazia* (2003) 58, 6; Miyamoto, K., et al., *Chem. Pharm. Bull.* (1985) 33, 5126; Yokohama, S., et. al., *Chem. Pharm. Bull.* (1992) 40, 2391; White, A.D., et al., *J. Med. Chem.* (1996) 39, 4382; Bartels-Keith, J.R., Burgess, M.T., Stevenson, J.M., *J. Org. Chem.* (1977) 42, 3725.

- METHOD A** (see scheme below): Compound 1 is prepared according to procedures described in US Patent 5,552,437 and WO2004/108720. The methyl group is converted to the mono or dibromo 2 with NBS and heating in an inert solvent such as CCl_4 in the presence of a radical initiator such as benzoyl peroxide, AIBN or light. The monobromo compound 2 is treated with an excess of NMO at ca. 100 °C in a solvent like dioxane until complete conversion to the aldehyde 8. Alternatively, the dibromo analog of 2 treated with AgNO_3 in dioxane-water at reflux for a short time gave the aldehyde 8. The aldehyde 8 is also obtained from the dibromo analog of 2 with a hot solution of NH_4OAc in HOAc (water can be added).
- 15
20

- Compound 4 is prepared at rt from a mixture of 2 (monobromo) and 3 in an inert solvent such as DMF in the presence of a weak base such as K_2CO_3 . The acetyl is removed with a base such as NH_4OH in THF-water to yield compound 5. The free NH is converted to N-alkyls, N-alkyloyls or N-aryloyls with alkyl halides, aliphatic acyl halides or aromatic acyl halides through a mild base in an inert solvent such as DCM.
- 25

- The double bond of coumarin 5 is reduced to the single bond with hydrogen under pressure (40-60 psi) and heating (40-60 °C) with a catalyst such as palladium on charcoal in a suitable solvent for hydrogenation like ethanol. The hydrogenation can be accomplished at any point of any sequence.
- 30

- METHOD B** (see scheme below): The aldehyde 8 and the amine 9 are refluxed together with or without an acid catalyst such as PPTS in a solvent that forms an azeotrope such as toluene to yield the imine 10. This imine is reduced with NaBH_4 or the like to the free NH 5 in ethanol or methanol. If $\text{R}^2 = \text{OH}$, the imine 10 is treated with DAST in DCM at -78 °C, brought to rt and then poured into a solution of NaBH_4 in ethanol to afford the fluorinated analogue 11.
- 35

Alternatively, imine 10 is reacted with Grignard reagents between -95 and -78 °C in THF or ether. The mixture is brought to 0 °C and quenched with NH_4Cl , to yield 12.

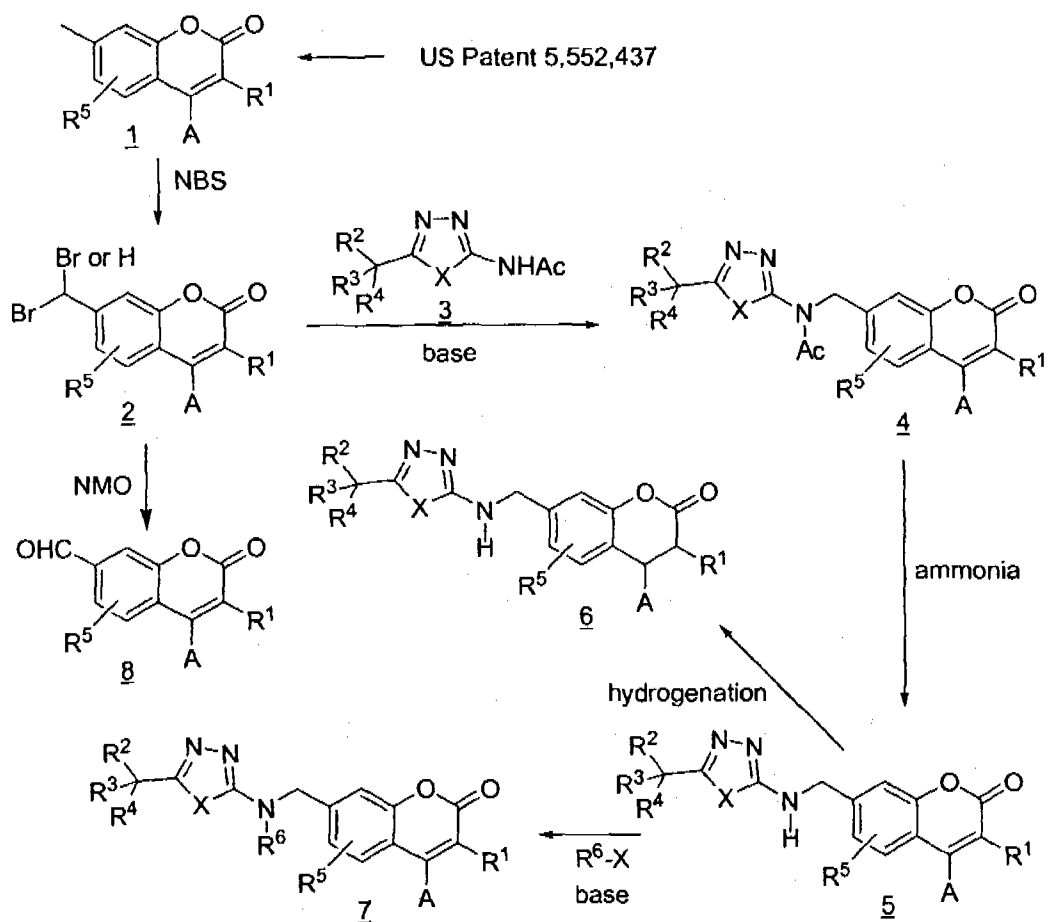
METHOD C (see scheme below): The coumarin 13 is treated with thiol 14 and an inorganic base such as K_2CO_3 in DMF or NMP between 80-120 °C to afford compound 15.

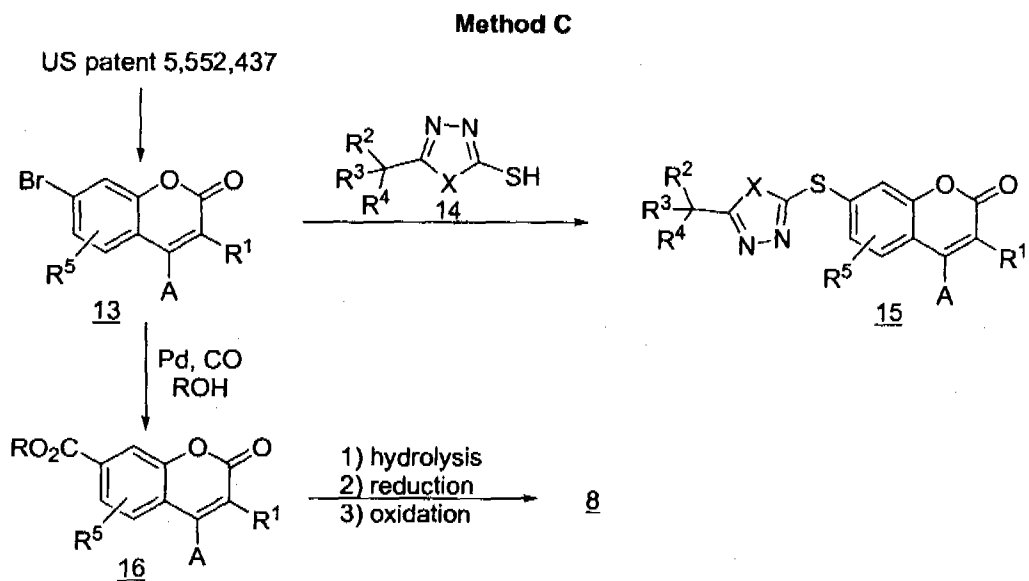
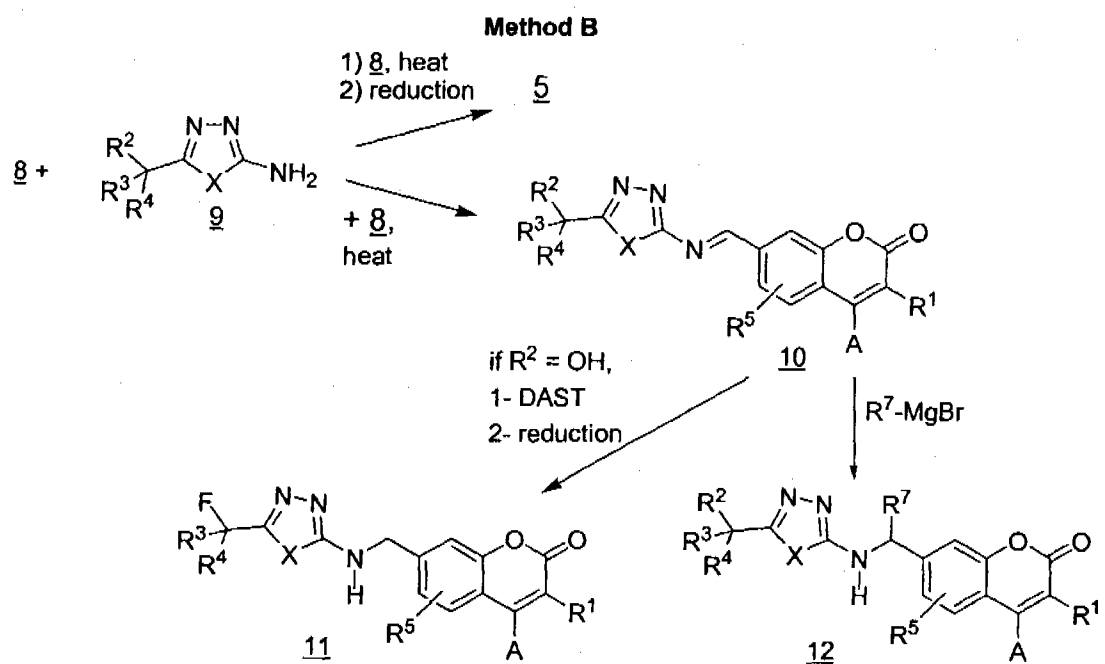
Alternatively, the thiol 14 is treated with KOH in methanol for a few minutes and the solvent is removed to dryness. To this potassium salt is added the coumarin 13 in NMP and the mixture is heated to 80-120 °C to yield 15. The coumarin 16 is prepared from the palladium catalyzed reaction of compound 13 in MeOH-DMSO (ca. 1:2) under an atmosphere of CO at 60 °C with a base such as triethylamine until completion.

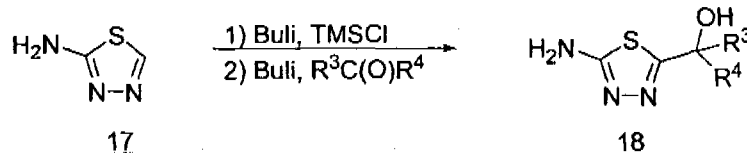
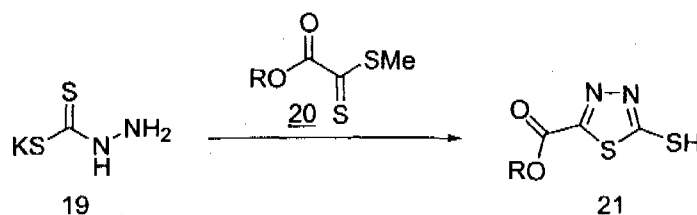
METHOD D (see scheme below): To a -78 °C THF solution of 17 is added BuLi followed by chlorotrimethylsilane. The temperature is raised to -20 °C, cooled back to -78 °C and BuLi is added followed by a reagent having a carbonyl group to furnish 18.

METHOD E (see scheme below): A solution of R-(methylthio)(thioxo)acetate 20, where R is alkyl (see: *Z. Chem.* 1977, vol.17, 366), and hydrazinecarbodithioic acid potassium salt 19 (see: *J. Am. Chem. Soc.* 1983, 105, 2287) in EtOH is heated to reflux overnight. After cooling, the reaction mixture is extracted with Et₂O and the solvent removed. The residue is purified by flash column chromatography on silica gel to give compound 21.

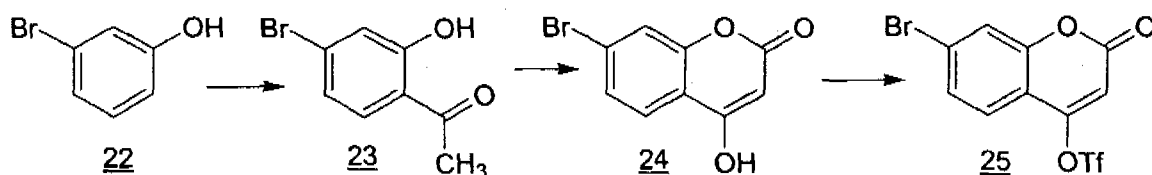
Method A





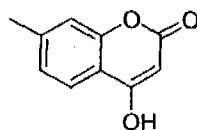
Method D**Method E**

7-Bromo-4-trifluoromethanesulfonyloxycoumarin 25 can be prepared as shown below in Method F. Description of how to make 25 is also found in the procedures described in U.S. Patent 5,552,437 in Scheme 1 at columns 17-18 (see structure V) therein and in the section titled "Preparation Of Coumarins" starting at column 58 therein. Bromophenol 22 can be acetylated by treating a mixture of 22 and acetyl chloride in the presence of a base such as pyridine in a solvent such as dichloromethane to yield the corresponding acetate which, upon heating neat with a Lewis acid such as aluminum chloride, gives the acyl derivative 23. Reaction of 23 with first an inorganic base such as sodium hydride in an organic solvent such as benzene followed by addition of a carbonate such as diethylcarbonate furnishes the intermediate 24. The intermediate 24 is then transformed using trifluoromethanesulfonic anhydride, in the presence of an amine such as triethylamine, in a neutral solvent such as dichloromethane, to the corresponding triflate 25.

Method F**EXAMPLE 1A**

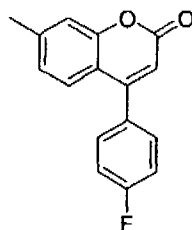
7-(Bromomethyl)-4-(4-fluorophenyl)-2H-chromen-2-one

Step 1: 4-Hydroxy-7-methyl-2H-chromen-2-one



To a 80 °C suspension of NaH (60g, 1500 mmol, 60%) in toluene was added 1-(2-hydroxy-4-methylphenyl)ethanone (100g, 666 mmol; also known as 2'-hydroxy-4'-methylacetophenone) in 800 mL of toluene over 1h. This was followed by the dropwise addition of diethyl carbonate (157g, 1.3 mol) in 1000 ml of toluene over 1h. The reaction mixture was left at 80 °C overnight. After cooling to rt, the solution was poured into 1.6L of HCl (2N). The precipitate formed was filtered, collected and stirred in MeOH (minimum amount). After filtration, the title compound was dried overnight (at 55 °C, under high vacuum) to yield the title compound. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 12.45 (1H, s), 7.58 (1H, d), 7.13 (2H, m), 6.53 (1H, s) and 2.39 (3H, s).

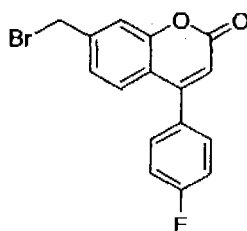
Step 2: 4-(4-fluorophenyl)-7-methyl-2H-chromen-2-one



To a -30° C solution of 4 hydroxy-7-methyl-2H-chromen-2-one (50g, 284 mmol) and triethylamine (48.8g, 482 mmol) was added Tf₂O (128.1g, 454 mmol) in 120 ml of CH₂Cl₂ very slowly (internal Temp. < -30 °C). After 30 min of stirring the solution was brought to 0° C and quenched with NH₄Cl. After extraction with CH₂Cl₂ the organic phase was washed with H₂O (3X), dried over MgSO₄ and the solvent removed. The solid obtained was stirred in hexane-ether (9/1). After filtration, the triflate intermediate was dried. ¹H NMR (400 MHz, acetone-d₆): δ 7.68 (1H, d), 7.37 (2H, m), 6.61 (1H, s) and 2.52 (3H, s).

A mixture of the triflate (40g, 130 mmol), *p*-fluorophenylboronic acid (21.8g, 156 mmol), Pd(OAc)₂ (0.87g, 3.9 mmol), tricyclohexylphosphine (1.31g, 4.7 mmol) and potassium fluoride (24.9g, 428 mmol) in 500 mL of THF was stirred at rt overnight. The mixture was filtered over celite and the solvent removed. The crude product was then purified over a small pad of silica gel using CH₂Cl₂. The solvent was removed and the resulting solid stirred with CH₂Cl₂-hexane (1/9). After filtration, the product was dried to yield the title compound. ¹H NMR (400 MHz, acetone-d₆): δ 7.62 (2H, m), 7.39 (3H, m), 7.25 (1H, s), 7.15 (1H, d), 6.29 (1H, s) and 2.45 (3H, s).

Step 3: 7-(bromomethyl)-4-(4-fluorophenyl)-2H-chromen-2-one

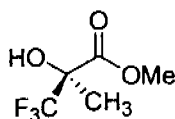


A mixture of 4-(4-fluorophenyl)-7-methyl-2H-chromen-2-one (24.0, 94.3 mmol), NBS (18.5g, 103.8 mmol) and benzoyl peroxide (1.14g, 4.72 mmol) in 470 mL of CCl₄ was brought to reflux. The solution was left overnight at reflux and then filtered hot. Once cooled to rt the solvent was removed, the compound was dissolved in CH₂Cl₂ and a purification was done with a small pad of silica gel using hexane-EtOAc (8/2) to (1/1). The solvent was removed and the solid triturated with hexane-EtOAc and filtered to give the title compound. The remaining solvent was removed to give additional compound contaminated with some starting material and dibromo compound. ¹H NMR (400 MHz, acetone-d₆): δ 7.67 (2H, m), 7.55 (1H, s), 7.50 (1H, d), 7.40 (3H, m), 6.40 (1H, s) and 4.75 (2H, s).

EXAMPLE 1B

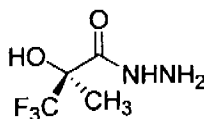
4-(4-Fluorophenyl)-7-[(5-[(1S)-2,2,2-trifluoro-1-hydroxy-1-methylethyl]-1,3,4-oxadiazol-2-yl)amino)methyl]-2H-chromen-2-one

Step 1: Methyl (2S)-3,3,3-trifluoro-2-hydroxy-2-methylpropanoate



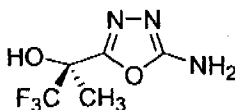
To a solution of (S)-3,3,3-trifluoro-2-hydroxy-2-methylpropionic acid (3.0 g, 17.4 mmol) in 60 ml of ether was added a solution of diazomethane in ether until a yellow coloration remained. The reaction mixture was then stirred 30 min at room temperature and concentrated to dryness to afford the title compound. ¹H NMR (400 MHz, acetone-d₆): δ 5.67 (s, 1H), 3.85 (s, 3H), 1.57 (s, 3H).

Step 2: (2S)-3,3,3-Trifluoro-2-hydroxy-2-methylpropanohydrazide



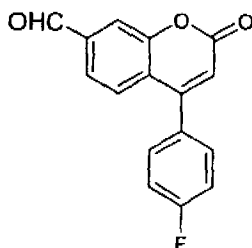
To a solution of methyl (2S)-3,3,3-trifluoro-2-hydroxy-2-methylpropanoate (3.26 g, 19.0 mmol) was added hydrazine monohydrate (2.1 ml). The mixture was heated at 130 °C for 90 min and cooled down to room temperature. After evaporation to dryness, the residue was purified on a small bed of silica gel (100% EtOAc) to afford the title compound.

Step 3: (2S)-2-(5-Amino-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-1,1,1-trifluoropropan-2-ol



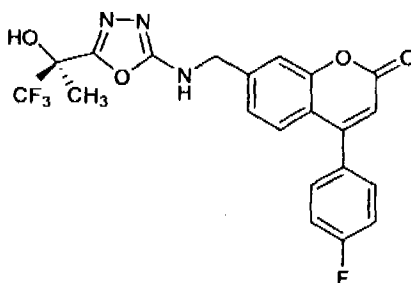
To a solution of (2S)-3,3,3-trifluoro-2-hydroxy-2-methylpropanohydrazide (3.0 g, 17.5 mmol) in water (17mL) was added cyanogen bromide (1.87 g, 17.7 mmol) and potassium bicarbonate (1.82 g, 18.1 mmol). The reaction mixture was stirred 30 min at rt until a white precipitate was formed. The precipitate was filtered and washed with water followed by a mixture of ether-hexanes (1:1) to afford the title compound. ¹H NMR (400 MHz, acetone-d₆): δ 6.57 (bs, 2H), 6.20 (bs, 1H), 1.80 (s, 3H).

Step 4: 4-(4-Fluorophenyl)-2-oxo-2H-chromene-7-carbaldehyde



7-(Bromomethyl)-4-(4-fluorophenyl)-2H-chromen-2-one can be prepared as described in Example 1A; its preparation is also described in US patent 5,552,437. 7-(Bromomethyl)-4-(4-fluorophenyl)-2H-chromen-2-one (11.42 g, 34.3 mmol) and NMO (13.9 g, 102.8 mmol) in 110 mL of dioxane were heated to reflux for 6 h. The solution was cooled to rt and the solvent removed. The crude compound was diluted in EtOAc and washed with $\text{NH}_4\text{Cl}_{\text{aq}}$, water, brine and dried over MgSO_4 . The solvent was removed to yield the title compound. ^1H NMR (400 MHz, acetone- d_6): δ 10.20 (1H, s), 7.95 (1H, s), 7.85 (1H, m), 7.68 (3H, m), 7.38 (2H, m) and 6.51 (1H, s).

Step 5: 4-(4-Fluorophenyl)-7-[(5-[(1S)-2,2,2-trifluoro-1-hydroxy-1-methylethyl]-1,3,4-oxadiazol-2-yl)amino)methyl]-2H-chromen-2-one

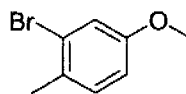


A solution of the previous aldehyde (210 mg, 0.78 mmol), (2S)-2-(5-amino-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-1,1,1-trifluoropropan-2-ol (200 mg, 1.02 mmol) and PPTS (20 mg, 0.08 mmol) in 2 ml of toluene was heated under reflux with a Dean-Stark trap for 4 h. The reaction mixture was cooled down and concentrated to dryness. Dry ethanol (2 ml) was then added and the mixture cooled to 0 °C. Sodium borohydride (30 mg, 0.78 mmol) was added and the resulting mixture was stirred at 0 °C for 30 min. The reaction mixture was partitioned between aqueous NH_4Cl and EtOAc. The organic phase was washed with brine, dried over anhydrous MgSO_4 , concentrated and purified on silica gel column (chloroform-ethanol; 95:5) to give the title compound. ^1H NMR (400 MHz, acetone- d_6): δ 7.65 (m, 2H), 7.5 (m, 3H), 7.39 (m, 3H), 6.35 (s, 1H), 6.22 (s, 1H), 4.70 (d, 2H, J = 6 Hz), 1.81 (s, 3H).

EXAMPLE 2

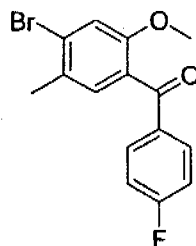
4-(4-Fluorophenyl)-7-[(5-[1-hydroxy-1-(trifluoromethyl)propyl]-1,3,4-oxadiazol-2-yl)amino)methyl]-6-methyl-2H-chromen-2-one

Step 1: 3-Bromo-4-methylanisole



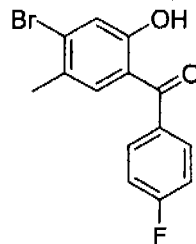
To a suspension of 5-methoxy-2-methylaniline (5.00 g, 36.4 mmol) in water (144 mL) at 10 °C, was added conc. H₂SO₄ (56 mL), while maintaining internal temperature below 25 °C. After 1 h at rt, the mixture was cooled to 3 °C and a solution of sodium nitrite (3.77 g, 54.7 mmol) in water (20 mL) was added dropwise over 30 min, keeping the internal temperature below 5 °C. After 1 h at 3 °C, the yellow heterogeneous mixture was poured into a 5 °C solution of CuBr (52.0 g, 364 mmol) in 48% aqueous HBr (260 mL). The dark mixture was heated at 60 °C for 2 h, allowed to cool to rt and extracted with Et₂O (3x) (solid Na₂S₂O₃ was added in the extraction process for partial decoloration). The combined organics were washed with 1 N NaOH (3x), 10% aq. Na₂S₂O₃ and brine, dried (Na₂SO₄) and concentrated, affording the title compound as an orange liquid which was used without further purification in the next Step. ¹H NMR (500 MHz, acetone-*d*₆): δ 7.24 (d, 1H), 7.14 (d, 1H), 6.87 (dd, 1H), 3.80 (s, 3H), 2.31 (s, 3H).

Step 2: (4-Bromo-2-methoxy-5-methylphenyl)(4-fluorophenyl)methanone



4-Fluorobenzoyl chloride (1.40 mL, 11.9 mmol) was added dropwise to a suspension of AlCl₃ (1.73 g, 13.0 mmol) in 1,2-dichloroethane (30 mL) at room temperature. After 15 min a solution of 3-bromo-4-methylanisole (2.17 g, 10.8 mmol) in 1,2-dichloroethane (3 mL) was added dropwise. The resulting mixture was stirred for 2 h, poured into 200 mL of ice-water, stirred for 20 min and extracted with CHCl₃ (3x). The combined organics were washed with 5% aq. NaHCO₃, brine, dried (Na₂SO₄) and concentrated. The residue was subjected to chromatography on silica gel (EtOAc-hexane, 5:95) affording the title compound. ¹H NMR (500 MHz, acetone-*d*₆): δ 7.86 (m, 2H), 7.38 (s, 1H), 7.31-7.26 (m, 3H), 3.76 (s, 3H), 2.39 (s, 3H).

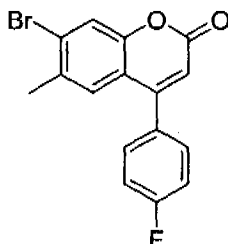
Step 3: (4-Bromo-2-hydroxy-5-methylphenyl)(4-fluorophenyl)methanone



A solution of (4-bromo-2-methoxy-5-methylphenyl)(4-fluorophenyl)methanone (1.80 g, 5.57 mmol) in CH₂Cl₂ (6 mL) was added over 10 min to a 0 °C solution of BBr₃ (1.05 mL, 11.1 mmol) in

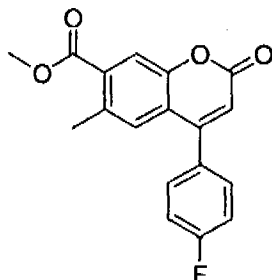
the same solvent (14 mL) and the resulting mixture was stirred at 0 °C. After 1.5 h, the reaction mixture was poured into 200 mL of ice-water, vigorously stirred for 10 min and extracted with CHCl₃ (3x). The combined organic extracts were washed with water and brine, dried (Na₂SO₄) and concentrated, affording the title compound. ¹H NMR (500 MHz, acetone-*d*₆): δ 11.46 (s, 1H), 7.88 (m, 2H), 7.58 (s, 1H), 7.37 (m, 2H), 7.32 (s, 1H), 2.34 (s, 3H).

Step 4: 7-Bromo-4-(4-fluorophenyl)-6-methyl-2H-chromen-2-one



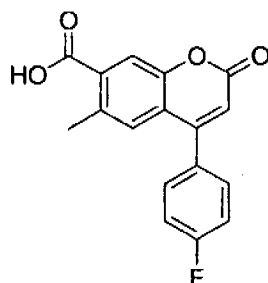
(4-Bromo-2-hydroxy-5-methylphenyl)(4-fluorophenyl)methanone (1.61 g, 5.21 mmol) and methyl (triphenylphosphoranylidene)acetate (2.26 g, 6.77 mmol) were heated in refluxing toluene (15 mL) for 24 h. The reaction mixture was allowed to cool to rt and concentrated. The yellow solid obtained was subjected to column chromatography on silica gel (EtOAc-toluene, 0% to 2%) to afford the title compound. ¹H NMR (500 MHz, acetone-*d*₆): δ 7.70 (s, 1H), 7.66 (m, 2H), 7.46 (s, 1H), 7.39 (m, 2H), 6.39 (s, 1H), 2.40 (s, 3H).

Step 5: Methyl 4-(4-fluorophenyl)-6-methyl-2-oxo-2H-chromene-7-carboxylate



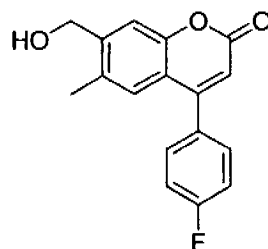
DMSO (17 mL) and Et₃N (0.828 mL, 5.94 mmol) were successively added to a suspension of 7-bromo-4-(4-fluorophenyl)-6-methyl-2H-chromen-2-one (0.990g, 2.97 mmol) and Pd(dppf)Cl₂·CH₂Cl₂ (0.485 g, 0.594 mmol) in MeOH (10 mL). The mixture was heated at 65 °C, under an atmosphere of carbon monoxide for 18 h. The reaction mixture was allowed to cool to rt, poured into water (200 mL) and extracted with CHCl₃ (3x). The combined organic extracts were washed with water and brine, dried (Na₂SO₄) and concentrated. The residue was subjected to column chromatography on silica gel (EtOAc-toluene, 3% to 5%) to afford the title compound. ¹H NMR (500 MHz, acetone-*d*₆): δ 7.85 (s, 1H), 7.69 (m, 2H), 7.44 (s, 1H), 7.40 (m, 2H), 6.47 (s, 1H), 3.94 (s, 3H), 2.54 (s, 3H).

Step 6: 4-(4-Fluorophenyl)-6-methyl-2-oxo-2H-chromene-7-carboxylic acid

20
30

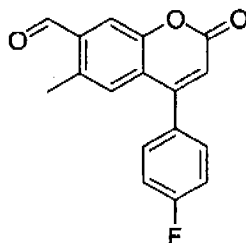
To a solution of methyl 4-(4-fluorophenyl)-6-methyl-2-oxo-2H-chromene-7-carboxylate (0.722 g, 2.31 mmol) in THF (23 mL) was added a 1 N solution of LiOH (11.6 mL, 11.6 mmol), and the mixture was heated at 65 °C for 16 h. At room temperature, the mixture was neutralized with 1 N HCl and concentrated. The residue was stirred with THF (25 mL) and 2 N HCl (50 mL) for 16 h. The precipitate produced was collected by filtration, rinsed with water and dried, affording the title compound that was used without further purification. ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆): δ 13.40 (br s, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.64 (m, 2H), 7.44 (m, 2H), 7.32 (s, 1H), 6.54 (s, 1H), 2.48 (s, 3H).

Step 7: 4-(4-Fluorophenyl)-7-(hydroxymethyl)-6-methyl-2H-chromen-2-one



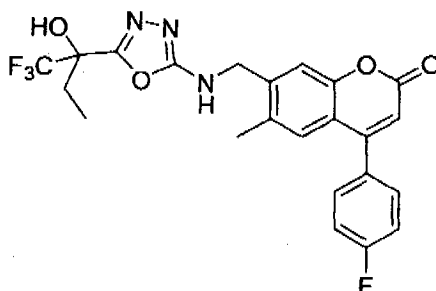
Isobutyl chloroformate (0.775 mL, 5.97 mmol) was added dropwise to 4-(4-fluorophenyl)-6-methyl-2-oxo-2H-chromene-7-carboxylic acid (0.594 g, 1.99 mmol) and Et₃N (1.11 mL, 7.96 mmol) in THF (13 mL) at 0 °C. After 1 h, a freshly prepared solution of NaBH₄ 0.377 g, 9.96 mmol) in water (10 mL) was added rapidly. The reaction mixture was stirred at 0 °C for 1 h, quenched using saturated. NH₄Cl and extracted with EtOAc (3x). The combined organic extracts were washed with 1 N HCl, 5% NaHCO₃ and brine, dried (Na₂SO₄) and concentrated. The residue was subjected to column chromatography on silica gel (EtOAc-CHCl₃, 30:70, then 35:65, then 40:60) to afford the title compound. ¹H NMR (400 MHz, acetone-*d*₆): δ 7.65 (m, 2H), 7.53 (s, 1H), 7.38 (m, 2H), 7.26 (s, 1H), 6.30 (s, 1H), 4.76 (d, 2H), 4.55 (t, 1H), 2.26 (s, 3H).

Step 8: 4-(4-Fluorophenyl)-6-methyl-2-oxo-2H-chromene-7-carbaldehyde



4-(4-Fluorophenyl)-7-(hydroxymethyl)-6-methyl-2H-chromen-2-one (0.487 g, 1.71 mmol) in CH₂Cl₂ (350 mL) was stirred with activated MnO₂ (2.23 g, 25.7 mmol) for 65 h at rt. The reaction mixture was filtered through a pad of celite and the filtrate was concentrated to afford the title compound. ¹H NMR (500 MHz, acetone-*d*₆): δ 10.40 (s, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.70 (m, 2H), 7.46 (s, 1H), 7.42 (m, 2H), 6.53 (s, 1H), 2.66 (s, 3H).

Step 9: 4-(4-Fluorophenyl)-7-[(5-[1-hydroxy-1-(trifluoromethyl)propyl]-1,3,4-oxadiazol-2-yl)amino)methyl]-6-methyl-2H-chromen-2-one

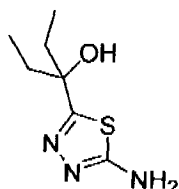


In a round-bottom flask fitted with a condenser and a Dean-Stark trap, 4-(4-fluorophenyl)-6-methyl-2-oxo-2H-chromene-7-carbaldehyde (0.357 g, 1.26 mmol) and 2-(5-amino-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-1,1,1-trifluorobutan-2-ol (0.32 g, 1.52 mmol) were heated in refluxing toluene (8 mL) for 2 h in the presence of pyridinium *p*-toluenesulfonate (32 mg, 0.126 mmol). The mixture was allowed to cool to room temperature and concentrated to dryness. The residue was dissolved in EtOH (6 mL), cooled to 0 °C and NaBH₄ (48.0 mg, 1.26 mmol) was added. After 15 min. at 0 °C, the reaction was quenched with sat. NH₄Cl and extracted with EtOAc (3x). The combined organic extracts were washed with water and brine, dried (Na₂SO₄) and concentrated. The residue was subjected to column chromatography on silica gel (EtOH-CHCl₃, 3% to 4%) to afford the title compound. ¹H NMR (500 MHz, acetone-*d*₆): δ 7.66 (m, 2H), 7.46 (br s, 2H), 7.39 (m, 2H), 7.33 (s, 1H), 6.32 (s, 1H), 6.09 (br s, 1H), 4.68 (d, 2H), 2.41 (s, 3H), 2.24 (m, 1H), 2.10 (m, 1H), 1.00 (t, 3H).

EXAMPLE 3

7-(2-[(5-(1-Ethyl-1-hydroxypropyl)-1,3,4-thiadiazol-2-yl)amino]ethyl)-4-(4-fluorophenyl)-2H-chromen-2-one

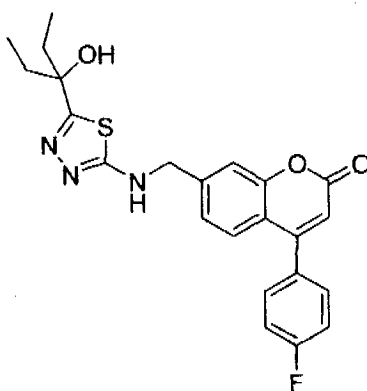
Step 1: 3-(5-Amino-1,3,4-thiadiazol-2-yl)pentan-3-ol



To a -78 °C solution of 2-amino-1,3,4-thiadiazole (commercially available) (2.5 g, 24.72 mmol) in THF (200 mL, 0.1M) was added first *n*-butyllithium 1.6M hexanes (30.9 mL, 49.4 mmol)

followed 15 min later by chlorotrimethylsilane (6.27 mL, 49.4 mmol). The temperature raised to -20 °C for 15 min and cooled back to -78 °C. More n-butyllithium 1.6M hexanes (15.45 mL, 24.72 mmol) was added followed 15 min later by 3-pentanone (2.62 mL, 24.72 mmol). The solution was then warmed to rt (overnight). The reaction mixture was quenched with a saturated NH₄Cl solution and THF was removed under vacuum. The aqueous phase was extracted with EtOAc (3x) and the combined organic layers were washed with brine, dried over MgSO₄ and concentrated. The crude residue obtained was purified by column chromatography (100% EtOAc) to yield the title compound. ¹H NMR (400 MHz, acetone-d₆): δ 6.3 (bs, 2H), 4.4 (bs, 1H), 2.0- 1.7 (m, 4H), 0.9 (t, 6H).

Step 2: 7-(2-{[5-(1-Ethyl-1-hydroxypropyl)-1,3,4-thiadiazol-2-yl]amino}ethyl)-4-(4-fluorophenyl)-2H-chromen-2-one

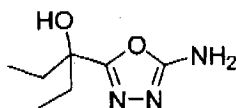


A mixture of 3-(5-amino-1,3,4-thiadiazol-2-yl)pentan-3-ol (0.129 g, 0.689 mmol), 4-(4-fluorophenyl)-2-oxo-2H-chromene-7-carbaldehyde (0.200 g, 0.746 mmol) and acetic acid (7.94 μL, 0.138 mmol) in benzene (2.5mL) was stirred overnight at reflux with a Dean-Stark trap. After cooling, the mixture was diluted in THF (5mL) and sodium triacetoxyborohydride (0.731 g, 3.45 mmol) was added. The mixture was then stirred at 45 °C for 3h. The reaction was quenched with a saturated NaHCO₃ solution and partitioned between EtOAc and water. The organic layer was dried over MgSO₄, filtered and concentrated. The crude residue obtained was purified by column chromatography (Hexane-EtOAc-MeOH, 50:50:0 to 0:98:2) to yield the title compound. ¹H NMR (400 MHz, acetone-d₆): δ 8.7 (m, 2H), 7.5 (s, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.4 (m, 3H), 6.35 (s, 1H), 4.75 (s, 2H), 4.5 (bs, 1H), 2.0-1.75 (m, 4H), 0.9 (t, 6H).

EXAMPLE 4

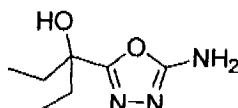
7-([5-(1-Ethyl-1-fluoropropyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl]amino)methyl)-4-(4-fluorophenyl)-2H-chromen-2-one

Step 1a: 3-(5-Amino-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pentan-3-ol



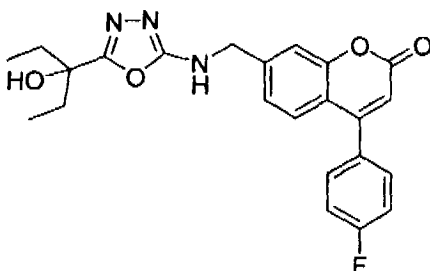
To a solution of ethyl magnesium bromide (200 mmol) in 300 mL of THF at 0 °C was added a suspension of ethyl 5-amino-1,3,4-oxadiazol-2-carboxylate (8.00 g, 50.9 mmol; *Chemical Abstract*, 1966, 64, 3558a) in THF. The reaction mixture was brought to rt and 30 min later quenched with NH₄Cl. After extraction with EtOAc and drying over MgSO₄, the solvent was removed. The crude product thus obtained was triturated, filtered and dried to yield the title compound.

Step 1b: 3-(5-Amino-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pentan-3-ol



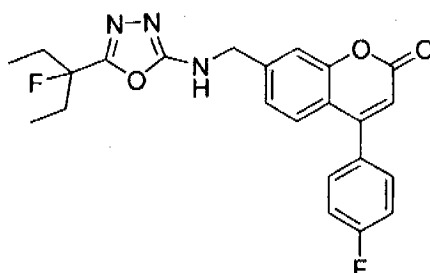
A mixture of methyl 2-ethyl-2-hydroxybutanoate (19.7g, 134.7 mol) and hydrazine hydrate (14 mL) was heated to 130 °C for 4h. The mixture was cooled to rt and excess reagent removed under vacuum to yield of the hydrazide. To this hydrazide and KHCO₃ (13.8g, 138 mmol) in 150 mL of water was added portionwise BrCN (13.8g, 131 mmol). After 90 min of stirring, the white solid was filtered, washed with ether and dried to yield the title compound. ¹H NMR (400 MHz, acetone-*d*₆): δ 6.20 (bs, 2H), 4.25 (s, 1H), 1.85 (m, 4H), 0.88 (t, 6H).

Step 2: 7-([5-(1-Ethyl-1-hydroxypropyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl]amino)methyl)-4-(4-fluorophenyl)-2 H-chromen-2-one



A mixture of 3-(5-amino-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pentan-3-ol (0.446 g, 2.6 mmol) and 4-(4-fluorophenyl)-2-oxo-2H-chromene-7-carbaldehyde (0.350 g, 1.3 mmol) in 5 mL of toluene was refluxed with a Dean-Stark trap overnight. After cooling to rt the solvent was removed and the crude imine diluted in ethanol (8 ml) at 0 °C. Solid NaBH₄ (49 mg) was added to the solution and after 30 min of stirring aqueous NH₄Cl was added to destroy the excess hydride. After dilution with EtOAc-brine, the organic phase was dried with MgSO₄. Purification on silica gel with toluene-EtOAc (2:8) gave the title compound. ¹H NMR (400 MHz, acetone-*d*₆): δ 7.67 (m, 2H), 7.48 (m, 2H), 7.37 (m, 3H), 7.19 (bt, 1H), 6.33 (s, 1H), 4.66 (m, 2H), 4.31 (s, 1H), 1.85 (m, 4H), 0.85 (t, 6H).

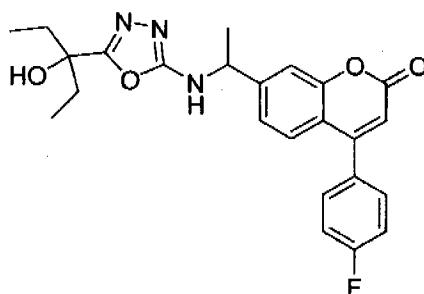
Step 3: 7-([5-(1-Ethyl-1-fluoropropyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl]amino)methyl)-4-(4-fluorophenyl)-2 H-chromen-2-one

32
132

A solution of imine obtained in the previous step (270 mg, 0.641 mmol) in CH_2Cl_2 was added dropwise to a solution of (diethylamino)sulphur trifluoride (100 μL , 0.77 mmol) in CH_2Cl_2 precooled to -78°C . The solution was stirred at -78°C 5 min, and warmed to room temperature. After 40 min at room temperature, the reaction mixture was decanted rapidly to a solution of NaBH_4 (0.20 g, 5.3 mmol) in EtOH (10 mL), and stirred vigorously at room temperature for 5 min. The reaction mixture was partitioned between EtOAc and a saturated aq. solution of $\text{NH}_4\text{OAc}/\text{NaCl}$. The phases were separated and the aqueous phase extracted with EtOAc. The combined organic phases were dried over anhydrous MgSO_4 , filtered and concentrated in vacuo. The residue was chromatographed on silica gel (20-60% EtOAc/hexanes) to afford the title compound. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 7.60-7.67 (m, 2H), 7.43-7.52 (m, 3H), 7.34-7.40 (m, 3H), 6.32 (s, 1H), 4.68 (d, 2H), 1.95-2.17 (m, 4H), 0.91 (t, 6H).

EXAMPLE 5

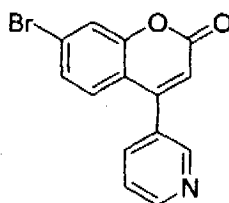
7-(1-([5-(1-Ethyl-1-hydroxypropyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl]amino)ethyl)-4-(4-fluorophenyl)-2H-chromen-2-one



To a solution of the imine, prepared as described in Example 4, step 2, (0.159 g, 0.37 mmol) in 5 mL of THF at -90°C was added methylmagnesium bromide (0.79 mmol). The reaction mixture was brought to 0°C and quenched with NH_4Cl . After extraction with EtOAc, drying with MgSO_4 , and evaporation, the crude material was purified on silica gel with toluene-EtOAc (2:8) to yield the title compound. ^1H NMR (400 MHz, acetone- d_6) δ : 7.66 (m, 2H), 7.35-7.52 (m, 5H), 7.19 (d, 1H), 6.33 (s, 1H), 4.95 (m, 1H), 4.23 (s, 1H), 1.72 (m 4H), 1.63 (d, 3H), 0.80 (m, 6H).

EXAMPLE 6A

7-bromo-4-pyridin-3-yl-2H-chromen-2-one can be prepared as follows:

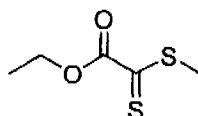


Commercially available 7-hydroxy-4-(3-pyridyl)coumarin (1.48 g, 6.19 mmol) and triphenylphosphine dibromide (5.22 g, 12.4 mmol) are heated in a sand bath at 320–350°C for 1.5h. The cooled solid is taken up with ethanol (200 ml) and silica gel (100 g) and evaporated to dryness. Column chromatography (toluene/acetone; 80:20) affords 7-bromo-4-pyridin-3-yl-2H-chromen-2-one.

EXAMPLE 6B

7-({5-[Dicyclopropyl(hydroxyl)methyl]-1,3,4-thiadiazol-2-yl}thio)-4-pyridine-3-yl-2H-chromen-2-one

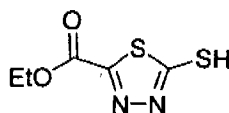
10 Step 1: Ethyl (methylthio)(thioxo)acetate



To a mixture of sulfur (5.23 g, 163 mmol) in DMF (100 ml) was added triethylamine (34.7 ml, 245 mmol) and ethyl chloroacetate (10 g, 81.6 mmol). After 3.5 h iodomethane (5.59 ml, 89.8 mmol) was added and the mixture was stirred 1h at rt. Et₂O-water was added and the organic layer was separated. The organic phase was wash with water (3 X), brine, dried over anhydrous Na₂SO₄ and the solvent removed to give the title compound which was used without further purification for the next step.

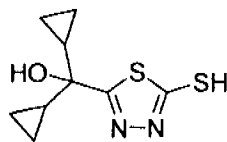
¹H NMR (400 MHz, acetone-d₆): 4.38 (q, 2H), 2.72 (s, 3H), 1.34 (t, 3H).

Step 2: Ethyl 5-mercapto-1,3,4-thiadiazole-2-carboxylate



Ethyl (methylthio)(thioxo)acetate (20.0 g, 122 mmol) and potassium hydrazinecarbodithioate (R.S. Drago et al., JACS (1983) 105, 2287) (17.8 g, 122 mmol) were reflux overnight in ethanol (500 ml). The solution was concentrated and EtOAc was added. The organic phase was washed with 1M HCl, brine and dried over anhydrous Na₂SO₄. The solvent was evaporated and the residue purified on silica gel (hexanes-acetone, 80:20) to give the title compound. ¹H NMR (400 MHz, acetone-d₆): 4.43 (q, 2H), 1.38 (t, 3H).

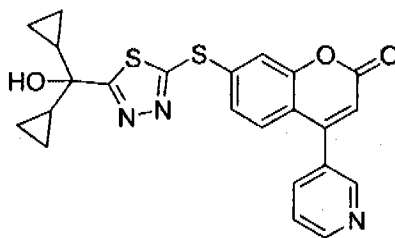
Step 3: Dicyclopropyl(5-mercapto-1,3,4-thiadiazol-2-yl)methanol



To a solution of cyclopropylmagnesiumbromide (37 ml, 0.5 M/THF, 18.4 mmol at 0 °C) was slowly added a THF solution of ethyl 5-mercapto-1,3,4-thiadiazole-2-carboxylate (1 g, 5.3 mmol). When half the solution was added, the cooling bath was removed and the rest of the solution was added.

- 5 The mixture was stirred at room temperature for 4 hours then partitioned between aqueous NH_4Cl and Et_2O . The layers were separated and the aqueous phase was extracted with Et_2O . The combined organic layers were washed with brine and dried over anhydrous Na_2SO_4 . The solvent was evaporated and the residue chromatographed on silica gel (hexanes:acetone, 95:5) to give the title compound. ^1H NMR (400 MHz, acetone- d_6): 4.75 (s, 1H), 1.39-1.26 (m, 2H), 0.67-0.38 (m, 8H).

- 10 Step 4: 7-({5-[Dicyclopropyl(hydroxyl)methyl]-1,3,4-thiadiazol-2-yl}thio)- 4-pyridine-3-yl-2H-chromen-2-one

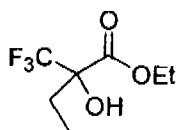


- KOH (0.089 g, 1.59 mmol) was added to a solution of dicyclopropyl(5-mercapto-1,3,4-thiadiazol-2-yl)methanol (0.363 g, 1.60 mmol) in dry MeOH. When a solution was obtained, the reaction mixture was concentrated to dryness. Dry toluene was then added and the mixture was concentrated to dryness again. The residue was dissolved in NMP, 7-bromo-4-pyridin-3-yl-2H-chromen-2-one (400 mg, 1.32 mmol) was added and the resulting mixture was stirred at 120 °C for 16 h. The reaction mixture was cooled and partitioned between aqueous NH_4OAc and EtOAc . The organic phase was washed with brine, dried over anhydrous Na_2SO_4 , concentrated and purified on silica gel column (toluene-acetone, 90:10 to 70:30) to give the title compound. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 8.82 (d, 1H), 8.72 (s, 1H), 7.81 (dt, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.58-7.50 (m, 1H), 7.48-7.41 (m, 2H), 6.46 (s, 1H), 2.57 (s, 1H), 1.40-1.31 (m, 2H), 0.69-0.57 (m, 6H), 0.50-0.44 (m, 1H).

EXAMPLE 7

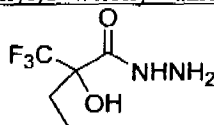
- 25 (+) and (-)-4-(4-Fluorophenyl)-7-[(5-[1-hydroxy-1-(trifluoromethyl)propyl]-1,3,4-oxadiazol-2-yl)amino)methyl]-2H-chromen-2-one

Step 1: Ethyl 2-hydroxy-2-(trifluoromethyl)butanoate



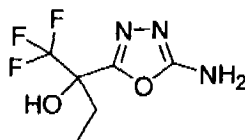
To a -78 °C solution of ethyl trifluoropyruvate (129.0 g 758 mmol) in ether was added dropwise within 90 min a solution of EtMgBr 3.0 M in ether (252 mL). The solution was brought over one 1h to ca. -10 °C and poured over 2L of saturated NH₄Cl. The layers were separated and the aqueous phase extracted with ether (3 X 500 mL). The organic phases were combined, dried over MgSO₄ and the solvent removed. Distillation at 50-65 °C (30 mm Hg) gave the title compound. ¹H NMR (400 MHz, acetone-*d*₆): δ 5.4 (s, 1H), 4.35 (q, 2H), 2.07 (m, 1H), 1.83 (m, 1H), 1.3 (t, 3H) and 0.93 (t, 3H).

Step 2: 2-Hydroxy-2-(trifluoromethyl)butanohydrazide



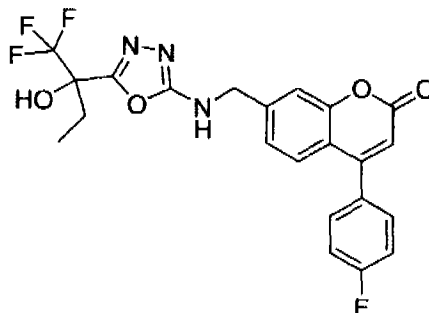
The ethyl ester of step 1 (50.04 g, 250 mmol) and hydrazine hydrate (25.03 g, 50 mmol) were heated at 80 °C for 18 h. The excess hydrazine was removed under vacuum and the crude product was filtered through a pad of silica gel with EtOAc-Hexane (ca. 3L) to furnish the title compound. ¹H NMR (400 MHz, acetone-*d*₆): δ 9.7 (s, 1H), 6.10 (s, 1H), 2.25 (m, 1H), 1.85 (m, 1H) and 0.95 t, (3H).

Step 3: 2-(5-Amino-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-1,1,1-trifluorobutan-2-ol



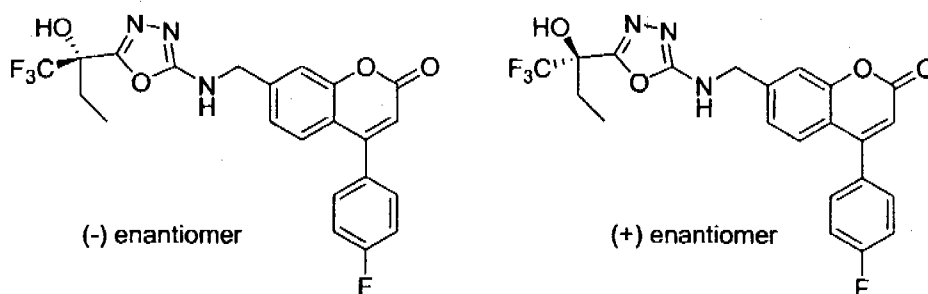
To hydrazide (34.07 g, 183 mmol) of step 2 in 275 mL of water was added KHCO₃ (18.33 g, 183 mmol) followed by BrCN (19.39 g, 183 mmol) portionwise. After 3h, the solid was filtered, washed with cold water and dried to afford the title compound. Additional compound could be recovered from the aqueous phase by extraction (ether-hexane, 1:1). ¹H NMR (400 MHz, acetone-*d*₆): δ 6.54 (s, 2H), 6.01 (s, 1H), 2.22 (m, 1H), 2.08 (m, 1H) and 0.99 (m, 3H).

Step 4: 4-(4-Fluorophenyl)-7-[(5-[1-hydroxy-1-(trifluoromethyl)propyl]-1,3,4-oxadiazol-2-yl)amino)methyl]-2H-chromen-2-one



A mixture of oxadiazole (14.41 g, 68.2 mmol) of step 3 and 4-(4-fluorophenyl)-2-oxo-2H-chromene-7-carbaldehyde (14.1 g, 52.5 mmol) in toluene (160 mL) with 10% of PPTS was brought to reflux and let go overnight. The system was equipped with a Dean-Stark trap to collect water. The solvent was removed and the crude oil (¹H NMR (400 MHz, acetone-d₆): δ 9.33 (1H, s, imine)) obtained was diluted in EtOH (ca. 75 mL) at 0 °C. To this solution was added NaBH₄ (1.9 g) portionwise and the reaction was quenched with a solution of NH₄Cl after 45 min. The mixture was saturated with NaCl and extracted with EtOAc (3 X 200 mL). The organic phases were combined and dried over MgSO₄. Purification over silica gel chromatography using toluene-EtOAc (55:45) gave the title compound. ¹H NMR (400 MHz, acetone-d₆): δ 7.65 (m, 2H), 7.50 (m, 3H), 7.38 (m, 3H), 6.35 (s, 1H), 6.06 (s, 1H), 4.70 (m, 2H), 2.21 (m, 1H), 2.11 (m, 1H) and 0.98 (t, 3H).

Step 5: Separation on chiral HPLC column of (+) and (-) enantiomers of 4-(4-fluorophenyl)-7-[(5-[1-hydroxy-1-(trifluoromethyl)propyl]-1,3,4-oxadiazol-2-yl)amino)methyl]-2H-chromen-2-one

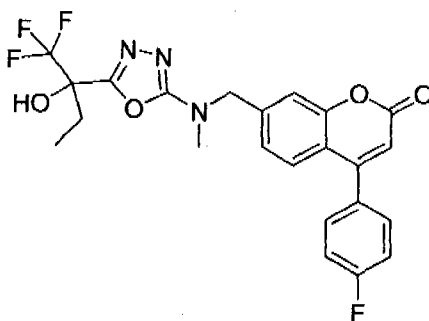


A solution of (±)-4-(4-fluorophenyl)-7-[(5-[1-hydroxy-1-(trifluoromethyl)propyl]-1,3,4-oxadiazol-2-yl)amino)methyl]-2H-chromen-2-one (0.5-0.6 g) in EtOH-Hexane (30:70, ca. 40 mL) was injected onto a CHIRALPAK AD[®] preparative (5cm x 50cm) HPLC column (eluting with EtOH/Hexane, 30/70 with UV detection at 280 nm). The enantiomers were separated with the faster eluting enantiomer having a retention time of ~ 34 min for the (-)-enantiomer and the slower eluting enantiomer having a retention time of ~ 49 min for the (+)-enantiomer.

EXAMPLE 8

4-(4-Fluorophenyl)-7-[(5-[1-hydroxy-1-(trifluoromethyl)propyl]-1,3,4-oxadiazol-2-yl)(methyl)amino)methyl]-2H-chromen-2-one

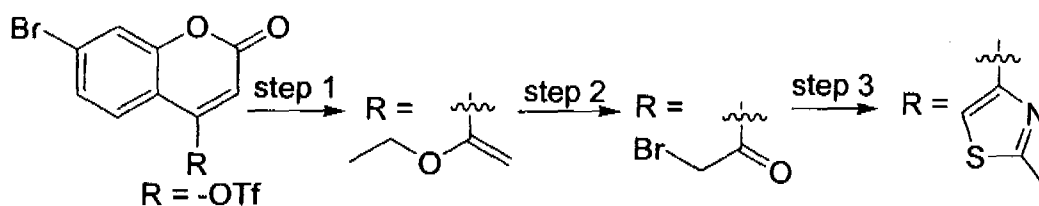
Step 1: 4-(4-Fluorophenyl)-7-[(5-[1-hydroxy-1-(trifluoromethyl)propyl]-1,3,4-oxadiazol-2-yl)(methyl)amino)methyl]-2H-chromen-2-one



The (-) isomer of 4-(4-fluorophenyl)-7-[(5-[1-hydroxy-1-(trifluoromethyl)propyl]-1,3,4-oxadiazol-2-yl)amino)methyl]-2H-chromen-2-one (0.100 g, 0.22 mmol), methyl iodide (2 mL) and K_2CO_3 (0.061 g 0.44 mmol) were heated at 50 °C until the disappearance of starting material. The mixture was cooled to rt and diluted with EtOAc-water. The organic layer was separated, dried and the solvent removed. Purification on silica gel (toluene-acetone, 8:2) gave the title compound. ^1H NMR (400 MHz, acetone- d_6): δ 7.68 (m, 2H), 7.51 (d, 1H), 7.48 (s, 1H), 7.39 (m, 3H), 6.49 (s, 1H), 6.12 (s, 1H), 4.8 (q, 2H), 3.17 (s, 3H), 2.26 (m, 1H), 2.09 (m, 1H), 1.02 (t, 3H).

EXAMPLE 9A

7-bromo-4-(2-methyl-1,3-thiazol-4-yl)-2H-chromen-2-one can be prepared as follows:



Step 1: 7-bromo-4-(1-ethoxyvinyl)-2H-chromen-2-one

To a solution of 7-bromo-4-trifluoromethanesulfonyloxycoumarin (5.1 g, 13.7 mmol) in dioxane is added tributyl(1-ethoxyvinyl)tin (4.8 mL, 14.2 mmol), $(Ph_3P)_4Pd$ (0.790 g, 0.7 mmol) and LiCl (1.74 g, 41 mmol). The mixture is refluxed for 4 h, cooled and partitioned between aqueous NH_4Cl and EtOAc. The layers are separated and the aqueous phase is extracted with EtOAc. The combined organic layers are washed with brine and dried over anhydrous Na_2SO_4 . The solvent is evaporated and the residue is chromatographed on silica gel (CH_2Cl_2 /EtOAc; 95:5) and triturated in hexane/Et $_2$ O to give the title compound.

Step 2: 7-bromo-4-(bromoacetyl)-2H-chromen-2-one

To a solution of 7-bromo-4-(1-ethoxyvinyl)-2H-chromen-2-one (2.0 g, 6.8 mmol) in THF and H_2O is added N-bromosuccinimide (1.3 g, 14.2 mmol) with stirring for 30 min. Toluene is added and the solvent is evaporated. The residue is chromatographed on silica gel (hexane/EtOAc; 80:20) to give the title compound.

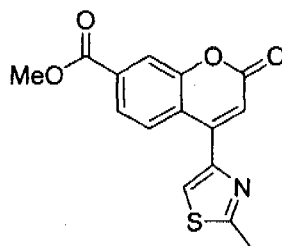
Step 3: 7-bromo-4-(2-methyl-1,3-thiazol-4-yl)-2H-chromen-2-one

To a solution of 7-bromo-4-(bromoacetyl)-2H-chromen-2-one (0.605 g, 1.7 mmol) in DMF is added thioacetamide (0.138 g, 1.8 mmol). The mixture is stirred 24 h at rt and at 100 °C overnight. Once cool to rt, it is partitioned between aqueous NH₄Cl and EtOAc. The layers are separated and the aqueous phase is extracted with EtOAc. The combined organic layers are washed with brine and dried over anhydrous Na₂SO₄. The solvent is evaporated and the residue swished in hexanes/Et₂O to give the title compound.

EXAMPLE 9B

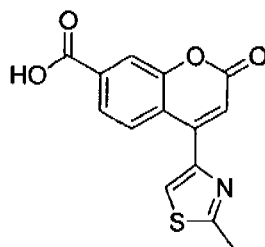
7-[(5-[1-Hydroxy-1-(trifluoromethyl)propyl]-1,3,4-oxadiazol-2-yl)amino)methyl]-4-(2-methyl-1,3-thiazol-4-yl)-2H-chromen-2-one

Step 1: Methyl 4-(2-methyl-1,3-thiazol-4-yl)-2-oxo-2H-chromene-7-carboxylate



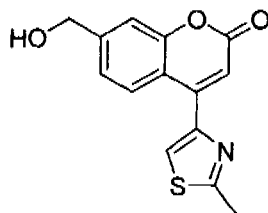
To a solution of 7-bromo-4-(2-methyl-1,3-thiazol-4-yl)-2H-chromen-2-one (1.17 g, 3.63 mmol) in DMSO (21 ml) and methanol (12 ml) was added triethylamine (1.0 mL, 7.26 mmol) and [Pd(dppf)Cl₂]₂-CH₂Cl₂ (0.593 g, 0.73 mmol). The reaction mixture was stirred overnight at 65 °C with a balloon of carbon monoxide. After cooling to rt, the reaction mixture was diluted with EtOAc-CH₂Cl₂ (9:1) washed with water (3X) and brine. The organic phase was dried over MgSO₄ and evaporated to dryness. The residue was purified on silica gel (hexanes-EtOAc, 8:2) to afford the title compound. ¹H NMR (400 MHz, acetone-d₆): δ 8.45 (m, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.92 (m, 2H), 6.80 (s, 1H), 3.97 (s, 3H), 2.85 (s, 3H).

Step 2: 4-(2-Methyl-1,3-thiazol-4-yl)-2-oxo-2H-chromene-7-carboxylic acid



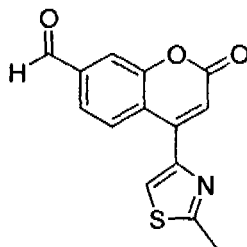
To a solution of methyl 4-(2-methyl-1,3-thiazol-4-yl)-2-oxo-2H-chromene-7-carboxylate (1.0 g, 3.32 mmol) in THF (33 ml) was added lithium hydroxide 1 M (16.6 ml, 16.6 mmol). The reaction was heated at 65 °C for 90 min, cooled to rt and evaporated. A solution of HCl 2N was then added to the residue and the mixture stirred for 1 h. The powder was filtered to give the title compound. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8.37 (m, 1H), 8.28 (s, 1H), 7.87 (m, 2H), 6.85 (s, 1H), 2.80 (s, 3H).

Step 3: 7-(Hydroxymethyl)-4-(2-methyl-1,3-thiazol-4-yl)-2H-chromen-2-one



To a solution of 4-(2-methyl-1,3-thiazol-4-yl)-2-oxo-2H-chromene-7-carboxylic acid (0.692 g, 2.41 mmol) in THF (16 ml) at 0 °C was added triethylamine (1.3 ml, 9.63 mmol) followed by isobutyl chloroformate (0.94 ml, 7.23 mmol) over 15 min. The reaction mixture was stirred at 0 °C for 1 h and sodium borohydride (0.456 g, 12.0 mmol) in water (12 ml) was added. The reaction mixture was stirred 1 h at 0 °C, quenched with a solution of NH₄Cl and extracted with EtOAc. The organic phase was washed with brine, dried over MgSO₄ and evaporated to dryness. The residue was purified by chromatography on silica gel (hexanes-EtOAc, 4:6 to 2:8) to give the title compound. ¹H NMR (400 MHz, acetone-d₆): δ 8.22 (m, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.40 (s, 1H), 7.35 (m, 1H), 6.62 (s, 1H), 4.80 (m, 2H), 4.55 (m, 1H), 2.82 (s, 3H).

Step 4: 4-(2-Methyl-1,3-thiazol-4-yl)-2-oxo-2H-chromene-7-carbaldehyde

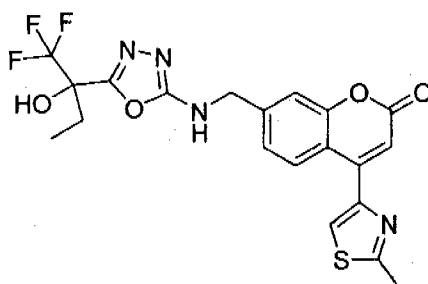


15

To a solution of 7-(hydroxymethyl)-4-(2-methyl-1,3-thiazol-4-yl)-2H-chromen-2-one (0.387 g, 1.42 mmol) in CH₂Cl₂ (7 ml) was added MnO₂ (1.85 g, 21.2 mmol) and stirred at rt for 4 h. A second portion of MnO₂ (1.85 g, 21.2 mmol) was added and 3 h later the reaction mixture was filtered on celite, evaporated to dryness and purified by trituration in CH₂Cl₂-MeOH (9:1) to give the title compound. ¹H NMR (400 MHz, acetone-d₆): δ 10.12 (s, 1H), 8.45 (m, 1H), 8.31 (s, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.85 (m, 1H), 6.9 (s, 1H), 2.80 (s, 3H).

20

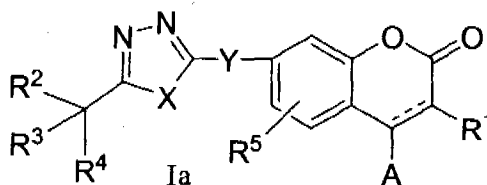
Step 5: 7-[(5-[1-Hydroxy-1-(trifluoromethyl)propyl]-1,3,4-oxadiazol-2-yl)amino)methyl]-4-(2-methyl-1,3-thiazol-4-yl)-2H-chromen-2-one



To a solution of 4-(2-methyl-1,3-thiazol-4-yl)-2-oxo-2H-chromene-7-carbaldehyde (0.200 g, 0.74 mmol) and 2-(5-amino-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-1,1,1-trifluorobutan-2-ol (0.202 g, 0.96 mmol) in toluene (2 ml) was added PPTS (0.019 g, 0.07 mmol). The reaction mixture was heated under reflux with a Dean-Stark trap for 6 h. After evaporation, the residue was diluted in EtOH (2 ml), cooled to 0 °C and sodium borohydride (28 mg, 0.74 mmol) was added. After 15 min, the reaction was quenched with a saturated solution of NH₄Cl, extract with EtOAc then washed with water and brine. The solvent was evaporated and the residue chromatographed on silica gel (chloroform-ethanol, 95:5) to give the title compound. ¹H NMR (400 MHz, acetone-d₆): δ 8.27 (d, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.45 (m, 3H), 6.66 (s, 1H), 6.08 (s, 1H), 4.7 (d, 2H), 2.83 (s, 3H), 2.22 (m, 1H), 2.10 (m, 1H), 0.98 (m, 3H).

WHAT IS CLAIMED:

1. A compound of structural Formula Ia



- 5 and the pharmaceutically acceptable salts, esters and solvates thereof wherein:

--- is selected from a single and a double bond;

"A" is selected from the group consisting of

- (a) a 5-membered aromatic ring containing (i) one or more carbon atoms, (ii) one heteroatom selected from oxygen and sulfur, and (iii) zero, one, two or three nitrogen atoms,
- 10 (b) a 5-membered aromatic ring containing one or more carbon atoms and from one to four nitrogen atoms,
- (c) a 6-membered aromatic ring containing carbon atoms and one, two or three nitrogen atoms;
- (d) a bicyclic aromatic ring system selected from benzothienyl, indolyl, quinoliny and naphthalenyl;
- 15 (e) phenyl, and
- (f) -CH₂- phenyl;

and wherein A is optionally mono- or di-substituted with a substituent independently selected at each occurrence from the group consisting of (i) -F (ii) -Cl, (iii) -C₁₋₃alkyl optionally substituted with one or more of halo, (iv) -OC₁₋₃alkyl optionally substituted with one or more of halo, (v) -OC₃₋₆cycloalkyl,

20 (vi) -CH₂OH, (vii) -COOR¹, (viii) -CN and (ix) -NR¹⁰R¹¹;

X is selected from -O- and -S-;

Y is selected from:

- (a) -NR⁶-CHR⁷ and -NR⁸-C(O)- wherein the nitrogen in Y is linked to the 5-membered heterocyclic moiety of Formula Ia and the carbon in Y is linked to the bicyclic heterocyclic moiety of Formula Ia;
- 25 (b) -S- and
- (c) -O-;

R¹ is selected from the group consisting of -H, -C₁₋₆ alkyl and -C₃₋₆ cycloalkyl;

R² is selected from the group consisting of -H, -OH, -F, -C₁₋₃alkyl, -OC₁₋₃alkyl and -OC(O)-C₁₋₃alkyl;

30 R³ is selected from the group consisting of -H, -C₁₋₆alkyl, -C₁₋₆alkyl substituted with one or more of fluoro, -C₁₋₆alkyl substituted with R⁹, -C₂₋₆alkenyl, -C₃₋₆cycloalkyl, -C₅₋₇cycloalkenyl and -Z;

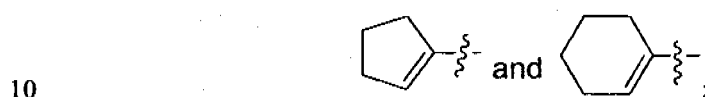
27
30

R⁴ is selected from the group consisting of -H, -C₁₋₆alkyl, -C₁₋₆alkyl substituted with one or more of fluoro, -C₁₋₆alkyl substituted with **R⁹**, -C₂₋₆alkenyl, -C₃₋₆cycloalkyl, -C₅₋₇cycloalkenyl and -Z;

or **R³** and **R⁴** together represent oxo;

5 or **R³** and **R⁴** are joined together with the carbon to which they are attached to form a ring selected from the group consisting of a -C₃₋₆cycloalkyl ring and a -C₅₋₇cycloalkenyl ring, provided that when **R³** and **R⁴** are joined together with the carbon to which they are attached to form a -C₅₋₇cycloalkenyl ring, there is no double bond at the C-1 position in the ring;

or **R²**, **R³** and **R⁴** are joined together with the carbon to which they are attached to form a cycloalkenyl ring selected from:



R⁵ is absent or is a substituent selected from the group consisting of -C₁₋₆ alkyl, -C₃₋₆ cycloalkyl and halo;

R⁶ is selected from the group consisting of (a) -H, (b) -C₁₋₄ alkyl, (c) -C(O)C₁₋₄ alkyl, and (d) -C(O)phenyl optionally substituted with -C₁₋₄ alkyl;

15 **R⁷** is selected from the group consisting of (a) -H, (b) -C₁₋₄ alkyl, (c) -C₃₋₆cycloalkyl, (d) phenyl optionally mono- or di-substituted with a substituent independently selected at each occurrence from the group consisting of -C₁₋₄ alkyl, -F and -Cl, and (e) a 5-membered aromatic ring containing (i) one or more carbon atoms, (ii) one heteroatom selected from oxygen and sulfur, and (iii) zero, one, two or three nitrogen atoms;

20 **R⁸** is selected from the group consisting of -H and -C₁₋₄ alkyl;

R⁹ is selected from the group consisting of -COOR¹, -C(O)H, -CN, -CR¹R¹OH, -OR¹, -S-C₁₋₆alkyl and -S-C₃₋₆ cycloalkyl;

R¹⁰ is selected from the group consisting of -H, -C₁₋₆ alkyl, -C₃₋₆ cycloalkyl and -COOR¹;

R¹¹ is selected from the group consisting of -H, -C₁₋₆ alkyl and -C₃₋₆ cycloalkyl; and

25 **Z** is selected from the group consisting of

(a) a 5-membered aromatic ring containing (i) one or more carbon atoms, (ii) one heteroatom selected from oxygen and sulfur, and (iii) zero, one, two or three nitrogen atoms,

(b) a 5-membered aromatic ring containing one or more carbon atoms and from one to four nitrogen atoms,

30 (c) a 6-membered aromatic ring containing carbon atoms and one, two or three nitrogen atoms;

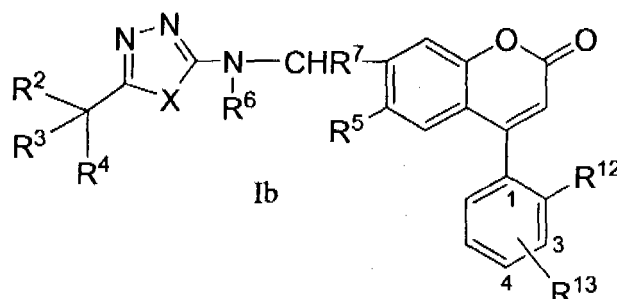
(d) phenyl, and

(e) -CH₂- phenyl and -CH₂-dioxolanyl,

and wherein **Z** is optionally mono- or di-substituted with a substituent independently selected at each occurrence from the group consisting of (i) -F, (ii) -Cl, (iii) -C₁₋₃alkyl optionally substituted with one or

more of halo, (iv) -OC₁₋₃alkyl optionally substituted with one or more of halo, (v) -OC₃₋₆cycloalkyl, (vi) -CH₂OH, (vii) -COOR^I, (viii) -CN and (ix) -NR¹⁰R¹¹.

2. The compound of claim 1 having structural Formula Ib

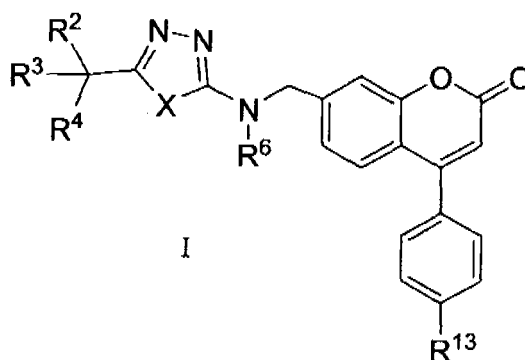


and the pharmaceutically acceptable salts, esters and solvates thereof wherein

R¹² is selected from the group consisting of -H and -F; and

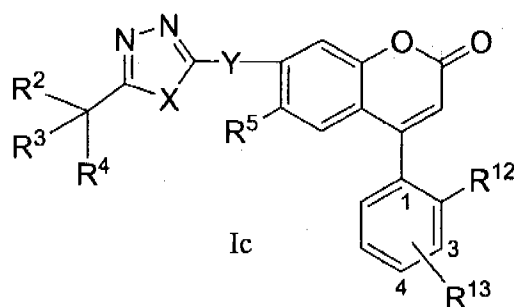
R¹³ is absent or is a substituent at the 3- or 4-position and is selected from the group consisting of (i) -F, (ii) -Cl, (iii) -C₁₋₃alkyl optionally substituted with one or more of halo, (iv) -OC₁₋₃alkyl optionally substituted with one or more of halo, (v) -OC₃₋₆cycloalkyl, (vi) -CH₂OH, (vii) -COOR^I, (viii) -CN and (ix) -NR¹⁰R¹¹.

3. The compound of claim 2 having structural Formula I



and the pharmaceutically acceptable salts, esters and solvates thereof.

4. The compound of claim 1 having structural Formula Ic



and the pharmaceutically acceptable salts, esters and solvates thereof wherein

Y is selected from -S- and -O-;

R12 is selected from the group consisting of -H and -F;

- 5 R13 is absent or is a substituent at the 3- or 4-position and is selected from the group consisting of (i) -F, (ii) -Cl, (iii) -C1-3alkyl optionally substituted with one or more of halo for example including -CF3, (iv) -OC1-3alkyl optionally substituted with one or more of halo for example including -OCHF2 and -OCF3, (v) -OC3-6cycloalkyl, (vi) -CH2OH, (vii) -COOR¹, (viii) -CN and (ix) -NR¹⁰R¹¹.

- 10 5. The compound of claim 1 selected from the group consisting of:

4-bromo-N-{{[4-(4-fluorophenyl)-2-oxo-2H-chromen-7-yl]methyl}-N-{5-[1-hydroxy-1-(trifluoromethyl)propyl]-1,3,4-oxadiazol-2-yl}benzamide;

4-(4-fluorophenyl)-7-{{[5-[1-hydroxy-1-(trifluoromethyl)propyl]-1,3,4-oxadiazol-2-yl}(isopropyl)amino)methyl}-2H-chromen-2-one;

- 15 7-[[{5-[1-hydroxy-1-(trifluoromethyl)propyl]-1,3,4-oxadiazol-2-yl}amino)methyl]-4-(2-methyl-1,3-thiazol-4-yl)-2H-chromen-2-one;

4-(4-fluorophenyl)-7-[[{5-[1-hydroxy-1-(trifluoromethyl)propyl]-1,3,4-oxadiazol-2-yl}amino)methyl]-6-methyl-2H-chromen-2-one;

- 20 N-{{[4-(4-fluorophenyl)-2-oxo-2H-chromen-7-yl]methyl}-N-{5-[1-hydroxy-1-(trifluoromethyl)propyl]-1,3,4-oxadiazol-2-yl}acetamide;

4-(4-fluorophenyl)-7-[[{5-(1-hydroxy-1-phenylethyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl}amino)methyl]-2H-chromen-2-one;

4-(4-fluorophenyl)-7-[[{5-[2,2,2-trifluoro-1-hydroxy-1-(trifluoromethyl)ethyl]-1,3,4-oxadiazol-2-yl}amino)methyl]-2H-chromen-2-one;

- 25 4-(4-fluorophenyl)-7-[[{5-[(1S)-2,2,2-trifluoro-1-hydroxy-1-methylethyl]-1,3,4-oxadiazol-2-yl}amino)methyl]-2H-chromen-2-one;

4-(4-fluorophenyl)-7-[[{5-[1-hydroxy-1-(trifluoromethyl)propyl]-1,3,4-oxadiazol-2-yl}(methyl)amino)methyl]-2H-chromen-2-one;

- 30 4-(4-fluorophenyl)-7-[[{5-[(1R)-2,2,2-trifluoro-1-hydroxy-1-methylethyl]-1,3,4-oxadiazol-2-yl}amino)methyl]-2H-chromen-2-one;

- 3-{7-[(5-[1-hydroxy-1-(trifluoromethyl)propyl]-1,3,4-oxadiazol-2-yl)amino)methyl]-2-oxo-2H-chromen-4-yl}benzonitrile;
- 4-(4-fluorophenyl)-7-([5-(2,2,3,3,3-pentafluoro-1-hydroxy-1-methylpropyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl]amino)methyl)-2H-chromen-2-one;
- 5 4-(4-fluorophenyl)-7-([5-(1-hydroxycyclopentyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl]amino)methyl)-2H-chromen-2-one;
- (R)-6-fluoro-4-(4-fluorophenyl)-7-([5-[1-hydroxy-1-(trifluoromethyl)propyl]-1,3,4-oxadiazol-2-yl]amino)methyl)-2H-chromen-2-one;
- (S)-6-fluoro-4-(4-fluorophenyl)-7-([5-[1-hydroxy-1-(trifluoromethyl)propyl]-1,3,4-oxadiazol-2-yl]amino)methyl)-2H-chromen-2-one;
- 10 6-chloro-4-(4-fluorophenyl)-7-([5-[1-hydroxy-1-(trifluoromethyl)propyl]-1,3,4-oxadiazol-2-yl]amino)methyl)-2H-chromen-2-one;
- 6-fluoro-4-(4-fluorophenyl)-7-([5-[1-hydroxy-1-(trifluoromethyl)propyl]-1,3,4-oxadiazol-2-yl]amino)methyl)-2H-chromen-2-one;
- 15 4-(4-fluorophenyl)-7-([5-[hydroxy(phenyl)methyl]-1,3,4-oxadiazol-2-yl]amino)methyl)-2H-chromen-2-one;
- 7-([5-(1-ethyl-1-hydroxypropyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl]amino)methyl)-6-fluoro-4-(4-fluorophenyl)-2H-chromen-2-one;
- 4-(4-fluorophenyl)-7-([5-(1-hydroxy-1-methylpropyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl]amino)methyl)-2H-chromen-2-one;
- 20 2-one;
- 7-([5-(1-ethylpropyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl]amino)methyl)-4-(4-fluorophenyl)-2H-chromen-2-one;
- 4-[3-(difluoromethoxy)phenyl]-7-([5-(1-ethyl-1-hydroxypropyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl]amino)methyl)-2H-chromen-2-one;
- 4-(4-fluorophenyl)-7-([5-[1-hydroxy-1-(trifluoromethyl)propyl]-1,3,4-oxadiazol-2-yl]amino)methyl)-2H-chromen-2-one;
- 25 2H-chromen-2-one;
- (+)-4-(4-fluorophenyl)-7-([5-[1-hydroxy-1-(trifluoromethyl)propyl]-1,3,4-oxadiazol-2-yl]amino)methyl)-2H-chromen-2-one;
- (-)-4-(4-fluorophenyl)-7-([5-[1-hydroxy-1-(trifluoromethyl)propyl]-1,3,4-oxadiazol-2-yl]amino)methyl)-2H-chromen-2-one;
- 30 7-([5-(1-ethyl-1-hydroxypropyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl]amino)methyl)-4-[3-(trifluoromethoxy)phenyl]-2H-chromen-2-one;
- 6-chloro-7-([5-(1-ethyl-1-hydroxypropyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl]amino)methyl)-4-phenyl-2H-chromen-2-one;
- 7-([5-(1-ethyl-1-hydroxypropyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl]amino)methyl)-4-(3-methylphenyl)-2H-chromen-2-one;
- 35 2-one;
- 7-(1-([5-(1-ethyl-1-hydroxypropyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl]amino)ethyl)-4-(4-fluorophenyl)-2H-chromen-2-one;

- 7-({[5-(1-ethyl-1-fluoropropyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl]amino}methyl)-4-(4-fluorophenyl)-2H-chromen-2-one;
- 7-({[5-(1-cyclobutyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl]amino}methyl)-4-(4-fluorophenyl)-2H-chromen-2-one;
- 7-({[5-(1-cyclopentyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl]amino}methyl)-4-(4-fluorophenyl)-2H-chromen-2-one;
- 5 7-({[5-(1-ethyl-1-hydroxypropyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl]amino}methyl)-4-(4-fluorophenyl)chroman-2-one;
- 7-({[5-(1-ethyl-1-hydroxypropyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl](methyl)amino}methyl)-4-(4-fluorophenyl)-2H-chromen-2-one;
- 7-({[5-(1-ethyl-1-hydroxypropyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl]amino}methyl)-4-(3-fluorophenyl)-2H-chromen-2-one;
- 10 4-(2,4-difluorophenyl)-7-({[5-(1-ethyl-1-hydroxypropyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl]amino}methyl)-2H-chromen-2-one;
- 7-({[5-(1-ethyl-1-hydroxypropyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl]amino}methyl)-4-(3-methoxyphenyl)-2H-chromen-2-one;
- 7-({[5-(1-ethyl-1-hydroxypropyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl]amino}methyl)-4-(4-methoxyphenyl)-2H-chromen-2-one;
- 15 7-({[5-(1-ethyl-1-hydroxypropyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl]amino}methyl)-4-phenyl-2H-chromen-2-one;
- 7-({[5-(1-ethyl-1-hydroxypropyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl]amino}methyl)-4-(4-fluorophenyl)-2H-chromen-2-one;
- 7-({[5-(1-ethyl-1-hydroxypropyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl]amino}methyl)-4-(4-fluorophenyl)-2H-chromen-2-one;
- 20 N-[5-(1-ethyl-1-hydroxypropyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl]-N-{{[4-(4-fluorophenyl)-2-oxo-2H-chromen-7-yl]methyl}acetamide};
- 7-({[5-(1-ethyl-1-hydroxypropyl)-1,3,4-thiadiazol-2-yl]amino}methyl)-4-(4-fluorophenyl)-2H-chromen-2-one;
- 25 7-({[5-(1-ethyl-1-hydroxypropyl)-1,3,4-thiadiazol-2-yl]amino}methyl)-4-(4-fluorophenyl)-2H-chromen-2-one;
- 7-({[5-(1-ethyl-1-hydroxypropyl)-1,3,4-thiadiazol-2-yl]thio}-4-pyridin-3-yl)-2H-chromen-2-one;
- 7-({[5-(1-ethyl-1-hydroxypropyl)-1,3,4-thiadiazol-2-yl]thio}-4-(4-fluorophenyl)-2H-chromen-2-one;
- 7-({[5-(1-ethyl-1-hydroxypropyl)-1,3,4-thiadiazol-2-yl]thio}-4-(4-fluorophenyl)-2H-chromen-2-one;
- and the pharmaceutically acceptable salts, esters and solvates thereof.

30

6. A compound of claim 1 selected from the group consisting of:

- 7-({[5-(1-hydroxy-1-(trifluoromethyl)propyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl]amino}methyl)-4-(2-methyl-1,3-thiazol-4-yl)-2H-chromen-2-one;
- 4-(4-fluorophenyl)-7-({[5-(1-hydroxy-1-(trifluoromethyl)propyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl]amino}methyl)-6-methyl-2H-chromen-2-one;
- 35 4-(4-fluorophenyl)-7-({[5-[(1S)-2,2,2-trifluoro-1-hydroxy-1-methylethyl]-1,3,4-oxadiazol-2-yl]amino}methyl)-2H-chromen-2-one;

3-{7-[(5-[1-hydroxy-1-(trifluoromethyl)propyl]-1,3,4-oxadiazol-2-yl)amino)methyl]-2-oxo-2H-chromen-4-yl}benzonitrile;

6-fluoro-4-(4-fluorophenyl)-7-[(5-[1-hydroxy-1-(trifluoromethyl)propyl]-1,3,4-oxadiazol-2-yl)amino)methyl]-2H-chromen-2-one;

5 6-chloro-4-(4-fluorophenyl)-7-[(5-[1-hydroxy-1-(trifluoromethyl)propyl]-1,3,4-oxadiazol-2-yl)amino)methyl]-2H-chromen-2-one;

7-[(5-(1-ethyl-1-hydroxypropyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)amino)methyl]-4-(3-fluorophenyl)-2H-chromen-2-one;

10 4-(4-fluorophenyl)-7-[(5-[1-hydroxy-1-(trifluoromethyl)propyl]-1,3,4-oxadiazol-2-yl)amino)methyl]-2H-chromen-2-one;

(-) 4-(4-fluorophenyl)-7-[(5-[1-hydroxy-1-(trifluoromethyl)propyl]-1,3,4-oxadiazol-2-yl)amino)methyl]-2H-chromen-2-one;

and the pharmaceutically acceptable salts, esters and solvates thereof.

15 7. A pharmaceutical composition comprising a therapeutically effective amount of a compound of claim 1 and a pharmaceutically acceptable carrier.

20 8. A method of preventing the synthesis, the action, or the release of leukotrienes in a mammal which comprises administering to said mammal an effective amount of a compound of claim 1.

9. The method of claim 9 wherein the mammal is a human.

25 10. A method of treating an inflammatory condition in a mammal which comprises administering to a mammal in need of such treatment a therapeutically effective amount of a compound of claim 1.

30 11. A method of treating atherosclerosis comprising administering a therapeutically effective amount of a compound of claim 1 to a patient in need of such treatment.

12. A method for preventing or reducing the risk of developing atherosclerosis, comprising administering a prophylactically effective amount of a compound of claim 1 to a patient at risk for developing atherosclerosis.

35 13. A method for preventing or reducing the risk of an atherosclerotic disease event comprising administering a prophylactically effective amount of a compound of claim 1 to a patient at risk for having an atherosclerotic disease event.

28
40

14. A method for halting or slowing atherosclerotic plaque progression, comprising administering a therapeutically effective amount of a compound of claim 1 to a patient in need of such treatment.

5

15. A method for effecting regression of atherosclerotic plaque comprising administering a therapeutically effective amount of a compound of claim 1 to a patient in need of such treatment.

10

16. A method for preventing or reducing the risk of atherosclerotic plaque rupture comprising administering a prophylactically effective amount of a compound of claim 1 to a patient having atherosclerotic plaque.

15

17. A pharmaceutical composition comprised of a compound of claim 1 and a pharmaceutically acceptable carrier.

18. A pharmaceutical composition comprised of a compound of claim 1, a lipid altering compound and a pharmaceutically acceptable carrier.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/CA2006/000432

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC: *C07D 413/12* (2006.01), *C07D 417/12* (2006.01), *A61K 31/4245* (2006.01), *A61P 19/02* (2006.01), *A61K 31/433* (2006.01)

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: *C07D 413/12* (2006.01), *C07D 417/12* (2006.01), *A61K 31/4245* (2006.01), *A61P 19/02* (2006.01), *A61K 31/433* (2006.01)

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

Electronic database(s) consulted during the international search (name of database(s) and, where practicable, search terms used)
Canadian Patent Database; STN structure search

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y A	WO 2004/108720 (GAREAU et al.) 16 December 2004 (16-12-2004) The whole document *cited in the application	1, 4, 5, 7-18 2, 3, 6
Y	CA 1,330,998 (FRICKEL et al.) 26 July 1994 (26-07-1994) Page 5, examples 1, 2, 12-14, 30-32, 44, 50, 63, 57, 62, 65, 76, 77, 85, 94, 101 and 107.	1, 4, 5, 7-18
Y	CHEMCATS Database Accession numbers: 2005:1477662 CHEMCATS & 2005:1477663 CHEMCATS Publ. Date: 18 January 2005 (18-01-2005) INTERCHIM INTERMEDIATES CAS Registry Numbers: 497058-15-8 & 497058-16-9	1, 4, 5, 7-18
A	US 5,552,437 (DELORME et al.) 3 September 1996 (03-09-1996) The whole document *cited in the application	1-18

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☒ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:	"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
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance	"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
"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date	"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
"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)	"&" document member of the same patent family
"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	

Date of the actual completion of the international search

16 May 2006 (16-05-2006)

Date of mailing of the international search report

21 June 2006 (21-06-2006)

Name and mailing address of the ISA/CA
Canadian Intellectual Property Office
Place du Portage I, C114 - 1st Floor, Box PCT
50 Victoria Street
Gatineau, Quebec K1A 0C9
Facsimile No.: 001(819)953-2476

Authorized officer

Marc De Vleeschauwer (819) 956-6127

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/CA2006/000432

Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of the first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons :

1. ☒ Claim Nos. : 8-16
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely :

Although claims 8-16 are directed to method of medical treatment of the human/animal body, the search has been carried out and based on the alleged effects of the compound/composition.
2. ☐ Claim Nos. :
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically :
3. ☐ Claim Nos. :
because they are dependant claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows :

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claim Nos. :
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claim Nos. :

Remark on Protest ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.
☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.
☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No.
PCT/CA2006/000432

Patent Document Cited in Search Report	Publication Date	Patent Family Member(s)	Publication Date
WO2004108720	16-12-2004	AU2004245146 A1 CA2527769 A1 EP1636222 A1	16-12-2004 16-12-2004 22-03-2006
CA1330998	26-07-1994	AT92924T T DE3834860 A1 DE58905246D D1 EP0363796 A1 HU211849 B3 JP2149579 A MX9203515 A1 US5073563 A US5227392 A	15-08-1993 19-04-1990 16-09-1993 18-04-1990 28-12-1995 08-06-1990 01-08-1992 17-12-1991 13-07-1993
US5552437	03-09-1996	AT201409T T AU689656 B2 AU3695795 A CA2203417 A1 DE69521054D D1 DE69521054T T2 EP0788497 A1 ES2156961T T3 JP10507767T T WO9613500 A1	15-06-2001 02-04-1998 23-05-1996 09-05-1996 28-06-2001 22-11-2001 13-08-1997 01-08-2001 28-07-1998 09-05-1996

TÍTULO DE LA INVENCION
NUEVOS COMPUESTOS FARMACÉUTICOS

42
42

CAMPO DE LA INVENCION

La presente invención se refiere a nuevos compuestos que son útiles como inhibidores de biosíntesis de leucotrienos.

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

La inhibición de biosíntesis de leucotrienos ha sido un área activa de investigación farmacéutica durante muchos años. Los leucotrienos constituyen un grupo de hormonas que actúan localmente, producidas en sistemas vivos a partir del ácido araquidónico. Los leucotrienos son mediadores potentes de contracción e inflamación derivados de oxigenación enzimática de ácido araquidónico mediante 5-lipooxigenasa. Una clase de inhibidores de biosíntesis de leucotrienos son aquellos conocidos por actuar a través de inhibición de 5-lipooxigenasa (5-LO).

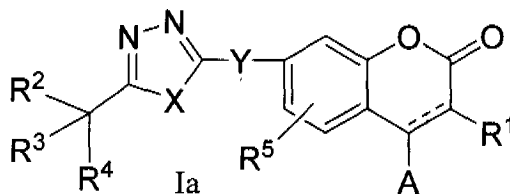
Los principales leucotrienos son leucotrieno B₄ (abreviado como LTB₄), LTC₄, LTD₄ y LTE₄. La biosíntesis de estos leucotrienos comienza con la acción de las enzimas 5-lipooxigenasas sobre ácido araquidónico para producir el epóxido conocido como Leucotrieno A₄ (LTA₄), el cual se convierte en los otros leucotrienos mediante etapas enzimáticas subsiguientes. Detalles adicionales de la biosíntesis igual que del metabolismo de los leucotrienos se encuentran en el libro *Leukotrienes and Lipooxygenases*, ed. J. Rokach, Elsevier, Amsterdam (1989). Las acciones de los leucotrienos en sistemas vivos y su contribución a diversos estados de enfermedad se discuten también en el libro de Rokach.

En general, los inhibidores de 5-LO se han buscado para el tratamiento de la rinitis alérgica, asma y afecciones inflamatorias incluyendo artritis. Un ejemplo de un inhibidor de 5-LO es el fármaco comercializado zileutón (ZYLOFT®) el cual está indicado para el tratamiento de asma. Más recientemente, se ha comunicado que 5-LO puede ser un importante contribuyente al proceso aterogénico; véase Mehrabian, M. y col., *Circulation Research*, 26 de julio de 2002, 91(2):120-126.

A pesar de avances terapéuticos significativos en el tratamiento y prevención de afecciones afectadas por inhibición de 5-LO, se necesitan opciones de tratamientos adicionales. La presente invención dirige sus esfuerzos a esa necesidad proporcionando nuevos inhibidores de 5-LO los cuales son útiles para inhibir biosíntesis de leucotrienos.

SUMARIO DE LA INVENCION

La presente invención se refiere a compuestos de Fórmula Ia los cuales son inhibidores de biosíntesis de leucotrienos, procedimientos para su preparación, y procedimientos y formulaciones farmacéuticas para usar estos compuestos en mamíferos, especialmente humanos.



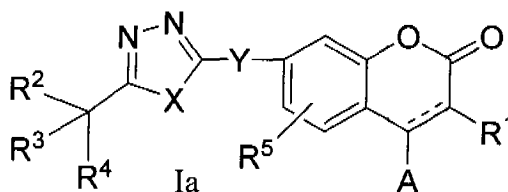
Los compuestos de Fórmula Ia son útiles como agentes farmacéuticos para ralentizar o detener aterogénesis. Por lo tanto, la presente invención proporciona un procedimiento para tratar aterosclerosis, el cual incluye detener o ralentizar la progresión de enfermedad aterosclerótica una vez esta llega a ser clínicamente evidente, comprendiendo administrar una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de Fórmula Ia a un paciente en necesidad de tal tratamiento. La presente invención también proporciona procedimientos para prevenir o reducir el riesgo de desarrollar aterosclerosis y sucesos patológicos ateroscleróticos, que comprenden administrar una cantidad profilácticamente efectiva de un compuesto de Fórmula Ia a un paciente quien está en riesgo de desarrollar aterosclerosis o tener un suceso patológico aterosclerótico.

Adicionalmente, la presente invención implica el uso de compuestos de Fórmula Ia como agentes antiasmáticos, antialérgicos, antiinflamatorios y citoprotectores. Son también útiles en tratar angina de pecho, espasmo cerebral, glomerulonefritis, hepatitis, endotoxemia, uveitis, y rechazo a aloinjertos. La presente invención proporciona procedimientos de tratamiento que comprenden administrar una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de Fórmula Ia a un paciente en necesidad de los tratamientos anteriormente descritos.

La presente invención proporciona adicionalmente el uso de un compuesto de Fórmula Ia en combinación con otros agentes terapéuticamente efectivos. Las realizaciones adicionales serán evidentes a partir de la siguiente descripción detallada.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

Los inhibidores de biosíntesis de leucotrienos de la presente invención son compuestos de Fórmula estructural Ia



y las sales, ésteres y solvatos farmacéuticamente aceptables de la misma, en los que:

--- se selecciona de un enlace simple y un enlace doble;

"A" se selecciona a partir de un grupo que consta de

- (a) un anillo aromático de 5 miembros que contiene (i) uno o más átomos de carbono, (ii) un heteroátomo seleccionado a partir de oxígeno y azufre, y (iii) cero, uno, dos o tres átomos de nitrógeno,
- (b) un anillo aromático de 5 miembros que contiene uno o más átomos de carbono y de uno a cuatro átomos de nitrógeno,
- (c) un anillo aromático de 6 miembros que contiene átomos de carbono y uno, dos o tres átomos de nitrógeno;
- (d) un sistema anillo bicíclico seleccionado de benzotienilo, indolilo, quinolinilo y naftalenilo;
- (e) fenilo, y
- (f) $-\text{CH}_2-$ fenil;

y en los que A está opcionalmente mono- o di-sustituida con un sustituyente independientemente seleccionado en cada aparición del grupo consistente en (i) -F (ii) -Cl, (iii) -alquilC₁₋₃ opcionalmente sustituido con uno o más grupos halo que incluyen por ejemplo $-\text{CF}_3$, (iv) -OalquilC₁₋₃ opcionalmente sustituido con uno o más grupos halo que incluyen por ejemplo $-\text{OCHF}_2$ y $-\text{OCF}_3$, (v) -OcicloalquilC₃₋₆, (vi) $-\text{CH}_2\text{OH}$, (vii) $-\text{COOR}^1$, (viii) -CN y (ix) $-\text{NR}^{10}\text{R}^{11}$;

X se selecciona de $-\text{O}-$ y $-\text{S}-$;

Y se selecciona de:

- (a) $-\text{NR}^6-\text{CHR}^7$ y $-\text{NR}^8-\text{C}(\text{O})-$ en los que el nitrógeno en Y está unido al resto heterocíclico de 5 miembros de Fórmula Ia y el carbono en Y está unido al resto heterocíclico bicíclico de Fórmula Ia;
- (b) $-\text{S}-$, $-\text{S}(\text{O})-$, $-\text{S}(\text{O})_2-$ y
- (c) $-\text{O}-$;

R¹ se selecciona del grupo consistente en $-\text{H}$, -alquilC₁₋₆ y -cicloalquilC₃₋₆;

R² se selecciona del grupo consistente en $-\text{H}$, $-\text{OH}$, $-\text{F}$, -alquilC₁₋₃, -OalquilC₁₋₃ y $-\text{OC}(\text{O})$ -alquilC₁₋₃;

R³ se selecciona del grupo consistente en $-\text{H}$, -alquilC₁₋₆, -alquilC₁₋₆ sustituido con uno o más grupos fluoro que incluyen por ejemplo pero no se limitan a -perfluoroalquilC₁₋₆ tal como $-\text{CF}_3$ y $-\text{CF}_2\text{CF}_3$, -alquilC₁₋₆ sustituido con **R⁹**, -alquenilC₂₋₆, -cicloalquilC₃₋₆, -cicloalquenilC₅₋₇ y -Z;

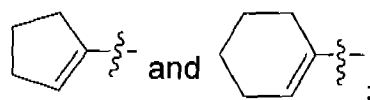
R⁴ se selecciona del grupo consistente en $-\text{H}$, -alquilC₁₋₆, -alquilC₁₋₆ sustituido con uno o más grupos fluoro incluyendo por ejemplo pero no limitados a -perfluoroalquilC₁₋₆ tal como $-\text{CF}_3$ y $-\text{CF}_2\text{CF}_3$, -alquilC₁₋₆ sustituido con **R⁹**, -alquenilC₂₋₆, -cicloalquilC₃₋₆, -cicloalquenilC₅₋₇ y -Z;

o **R³** y **R⁴** representan conjuntamente oxo;

57
24

o **R³** y **R⁴** se articulan conjuntamente con el carbono al cual están unidos para formar un anillo seleccionado del grupo consistente en un anillo -cicloalquilC₃₋₆ y un anillo -cicloalquenilC₅₋₇, dado que cuando **R³** y **R⁴** se articulan conjuntamente con el carbono al cual están unidos para formar un anillo -cicloalquenilC₅₋₇, no hay doble enlace en la posición C-1 en el anillo;

o **R²**, **R³** y **R⁴** se articulan conjuntamente con el carbono al cual están unidos para formar un anillo cicloalquenilo seleccionado de:



R⁵ está ausente o es un sustituyente seleccionado a partir del grupo consistente en -alquilC₁₋₆, -cicloalquilC₃₋₆ y halo;

R⁶ se selecciona del grupo consistente en (a) -H, (b) -alquilC₁₋₄, (c) -C(O)alquilC₁₋₄ y (d) -C(O)fenil opcionalmente sustituido con -alquilC₁₋₄;

R⁷ se selecciona del grupo consistente en (a) -H, (b) alquiloC₁₋₄, (c) -cicloalquilC₃₋₆, (d) fenilo opcionalmente mono- o di-sustituido con un sustituyente independientemente seleccionado en cada aparición del grupo consistente en -alquilC₁₋₄, -F y -Cl, y (e) un anillo aromático de 5 miembros que contiene (i) uno o más átomos de carbono, (ii) un heteroátomo seleccionado a partir de oxígeno y azufre, y (iii) cero, uno, dos o tres átomos de nitrógeno;

R⁸ se selecciona del grupo consistente en -H y -alquilC₁₋₄;

R⁹ se selecciona del grupo consistente en -COOR¹, -C(O)H, -CN, -CR¹R¹OH, -OR¹, -S-alquilC₁₋₆ y -S-cicloalquilC₃₋₆;

R¹⁰ se selecciona del grupo consistente en -H, -alquilC₁₋₆, -cicloalquilC₃₋₆ y -COOR¹;

R¹¹ se selecciona del grupo consistente en -H, -alquilC₁₋₆ y -cicloalquilC₃₋₆; y

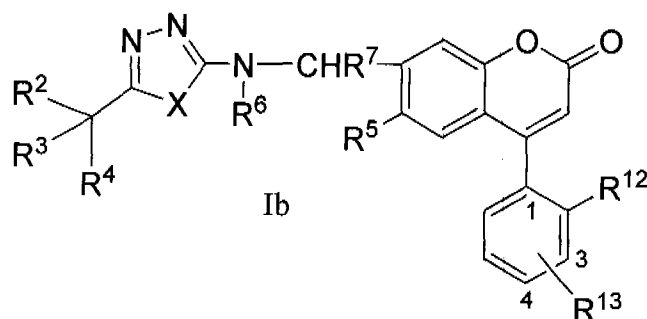
Z se selecciona del grupo consistente en

- (a) un anillo aromático de 5 miembros que contiene (i) uno o más átomos de carbono, (ii) un heteroátomo seleccionado a partir de oxígeno y azufre, y (iii) cero, uno, dos o tres átomos de nitrógeno,
- (b) un anillo aromático de 5 miembros que contiene uno o más átomos de carbono y de uno a cuatro átomos de nitrógeno,
- (c) un anillo aromático de 6 miembros que contiene átomos de carbono y uno, dos o tres átomos de nitrógeno;
- (d) fenilo, y
- (e) -CH₂-fenil y -CH₂-dioxolanil,

y en el que **Z** está opcionalmente mono- o di-sustituida con un sustituyente independientemente seleccionado en cada aparición del grupo consistente en (i) -F (ii) -Cl, (iii) -alquilC₁₋₃

opcionalmente sustituido con uno o más grupos halo que incluye por ejemplo $-\text{CF}_3$, (iv) $-\text{OalquilC}_{1-3}$ opcionalmente sustituido con uno o más grupos halo, (v) $-\text{OcicloalquilC}_{3-6}$, (vi) $-\text{CH}_2\text{OH}$, (vii) $-\text{COOR}^1$, (viii) $-\text{CN}$ y (ix) $-\text{NR}^{10}\text{R}^{11}$.

En una realización de esta invención son compuestos dentro del alcance de la Fórmula Ia que tienen Fórmula estructural Ib:

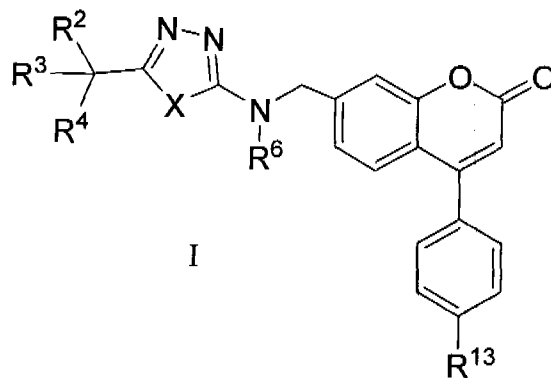


y las sales, ésteres y solvatos farmacéuticamente aceptables, de la misma en los que

R^{12} se selecciona del grupo consistente en $-\text{H}$ y $-\text{F}$;

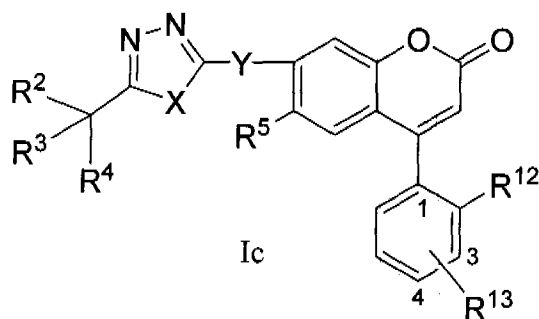
R^{13} está ausente o es un sustituyente en la posición 3- o 4- y se selecciona del grupo consistente en (i) $-\text{F}$, (ii) $-\text{Cl}$, (iii) $-\text{alquilC}_{1-3}$ opcionalmente sustituido con uno o más grupos halo que incluyen por ejemplo $-\text{CF}_3$, (iv) $-\text{OalquilC}_{1-3}$ opcionalmente sustituido con uno o más grupos halo que incluyen por ejemplo $-\text{OCHF}_2$ y $-\text{OCF}_3$, (v) $-\text{OcicloalquilC}_{3-6}$, (vi) $-\text{CH}_2\text{OH}$, (vii) $-\text{COOR}^1$, (viii) $-\text{CN}$ y (ix) $-\text{NR}^{10}\text{R}^{11}$; y las restantes variables son como se definen en Fórmula Ia. En una clase de esta realización, R^{13} se selecciona del grupo consistente en $-\text{F}$, $-\text{OCF}_3$, $-\text{OCHF}_2$, $-\text{CN}$, $-\text{CH}_3$ y $-\text{OCH}_3$, y en una subclase R^{13} es $-\text{F}$.

En otra clase de esta realización son compuestos dentro del alcance de la Fórmula Ib que tienen la siguiente fórmula estructural I:



y las sales, ésteres y solvatos farmacéuticamente aceptables de la misma en los que las variables presentes en Fórmula I son como se definen en Fórmula Ib.

En otra realización de esta invención son compuestos dentro del alcance de Fórmula Ia, que tienen Fórmula estructural Ic:



y las sales, ésteres y solvatos farmacéuticamente aceptables de la misma en los que

Y se selecciona de -S- y -O-;

R¹² se selecciona del grupo consistente en -H y -F;

R¹³ está ausente o es un sustituyente en la posición 3- o 4- y se selecciona del grupo consistente en (i) -F, (ii) -Cl, (iii) -alquilC₁₋₃ opcionalmente sustituido con uno o más grupos halo que incluyen por ejemplo -CF₃, (iv) -OalquilC₁₋₃ opcionalmente sustituido con uno o más grupos halo que incluyen por ejemplo -OCHF₂ y -OCF₃, (v) -OcicloalquilC₃₋₆, (vi) -CH₂OH, (vii) -COOR¹, (viii) -CN y (ix) -NR¹⁰R¹¹; y las restantes variables son como se definen en Fórmula Ia. En una clase de esta realización, R¹³ se selecciona del grupo consistente en -F, -OCF₃, -OCHF₂, -CN, -CH₃ y -OCH₃, y en una subclase R¹³ es -F.

En otra realización de esta invención son compuestos de Fórmula Ia en los que A se selecciona del grupo consistente en:

- (a) un anillo aromático de 5 miembros que contiene (i) uno o más átomos de carbono, (ii) un heteroátomo seleccionado a partir de oxígeno y azufre, y (iii) cero, uno, dos o tres átomos de nitrógeno,
- (b) un anillo aromático de 5 miembros que contiene uno o más átomos de carbono y de uno a cuatro átomos de nitrógeno,
- (c) un anillo aromático de 6 miembros que contiene átomos de carbono y uno, dos o tres átomos de nitrógeno; y
- (d) fenilo,

y en los que A está insustituido, mono- o di-sustituido como se describe en la Fórmula Ia. En una clase de esta realización, A está insustituida, mono- o di-sustituida como se describe en Fórmula Ia, y se selecciona del grupo consistente en tienilo, furanilo, oxazolilo, tiazolilo, tetrazolilo, piridinilo y fenilo, y particularmente tiazolilo, piridinilo y fenilo. En una subclase de esta realización, A se selecciona a partir de fenilo, opcionalmente sustituido en la posición 3- o 4- con un sustituyente

seleccionado de -F, -OCF₃, -OCHF₂, -CN, -CH₃ y -OCH₃, y opcionalmente sustituido en la posición 2- con -F. Más particularmente, A es 4-fluoro-fenilo.

En otra realización de esta invención son compuestos de Fórmulas Ia, Ib, Ic e I en las que X es -S-. En otra realización son compuestos de Fórmula Ia, Ib, Ic e I en la que X es -O-.

En otra realización de esta invención son compuestos de Fórmula Ia en la que Y se selecciona de -NR⁶-CHR⁷ y -NR⁸-C(O)-. En una clase de esta realización Y es -NR⁶-CHR⁷-, y en una subclase Y es -NR⁶-CH₂-. En otra realización son compuestos de Fórmula Ia en la que Y se selecciona de -S-y -O-.

En otra realización de esta invención son compuestos de Fórmula Ia en la que " --- " es un enlace doble.

En otra realización de esta invención son compuestos de Fórmula Ia en la que R¹ se selecciona de -H y -alquilC₁₋₆. En una clase de esta realización, R¹ se selecciona de -H y -CH₃, y en una subclase adicional, R¹ es -H.

En otra realización de esta invención son compuestos de Fórmulas Ia, Ib, Ic e I en las que R² se selecciona del grupo consistente en -H, -OH, -F, -alquilC₁₋₃, -OCH₃, y -OC(O)CH₃. En una clase de esta realización, R² se selecciona de -H y -OH, y más particularmente es -OH.

En otra realización de esta invención son compuestos de Fórmulas Ia, Ib, Ic e I en las que R³ se selecciona del grupo consistente en -H, -alquilC₁₋₆, -alquilC₁₋₆ sustituido con uno o más grupos fluoro, -cicloalquilC₃₋₆ y fenilo. En una clase de esta realización, R³ se selecciona de -CH₃, -C₂H₅, -alquilC₁₋₂ sustituido con fluoro particularmente -CF₃ y -CF₂CF₃, y ciclopropilo.

En otra realización de esta invención son compuestos de Fórmulas Ia, Ib, Ic e I en las que R⁴ se selecciona del grupo consistente en -H, -alquilC₁₋₆, -alquilC₁₋₆ sustituido con uno o más grupos fluoro, -alquilC₁₋₆ sustituido con R⁹, y -cicloalquilC₃₋₆. En una clase de esta realización, R⁴ se selecciona de -CH₃, -C₂H₅, -alquilC₁₋₂ sustituidos con fluoro particularmente -CF₃ y -CF₂CF₃, ciclopropilo y -CH₂COOalquilC₁₋₄.

En otra realización de esta invención son compuestos de Fórmulas Ia, Ib, Ic e I en las que R³ y R⁴ representan conjuntamente oxo, o R³ y R⁴ conjuntamente con el carbono al cual están unidos representan un anillo -cicloalquilC₃₋₆.

En otra realización de esta invención son compuestos de Fórmulas Ia, Ib e Ic en las que R⁵ se selecciona de -H, -CH₃, -F y -Cl. En una clase de esta realización, R⁵ se selecciona de -H y -CH₃.

En otra realización de esta invención son compuestos de Fórmulas Ia, Ib e I en las que R⁶ se selecciona del grupo consistente en -H, -CH₃ y -COCH₃. En una clase de esta realización, R⁶ es -H.

En otra realización de esta invención son compuestos de Fórmulas Ia y Ib en las que R⁷ se selecciona del grupo consistente en -H y -alquilC₁₋₄. En una subclase de esta realización, R⁷ es -H.

En otra realización de esta invención son compuestos de Fórmula Ia en la que R⁸ es -H.

En otra realización de esta invención son compuestos de Fórmulas Ia, Ib, Ic e I en las que R⁹ es -COOR¹, y particularmente -COOalquilC₁₋₆.

En otra realización de esta invención son compuestos de Fórmulas Ia, Ib, Ic e I en las que R¹⁰ se selecciona de -H y -alquilC₁₋₆.

En otra realización de esta invención son compuestos de Fórmulas Ia, Ib, Ic e I en las que R¹¹ se selecciona de -H y -alquilC₁₋₆.

En otra realización de esta invención son compuestos de Fórmulas Ia, Ib, Ic e I en las que Z está insustituida, mono- o di-sustituida como se describe en Fórmula Ia y se selecciona del grupo consistente en fenilo, bencilo, piridinilo, tiazolilo, dioxolanilo y tetrazolilo. En una clase de esta realización, Z está insustituido, mono- o di-sustituido y se selecciona del grupo consistente en fenilo, piridinilo y tiazolilo.

Los compuestos de esta invención incluyen pero no se limitan a los siguientes:

bromo-N-{[4-(4-fluorofenil)-2-oxo-2H-cromen-7-il]metil}-N-{5-[1-hidroxi-1-(trifluorometil)propil]-1,3,4-oxadiazol-2-il}benzamida; M + 1 = 646 y 648; preparados de acuerdo a los métodos A y B

4-(4-fluorofenil)-7-{[5-[1-hidroxi-1-(trifluorometil)propil]-1,3,4-oxadiazol-2-il](isopropil)amino]metil}-2H-cromen-2-ona; M + 1 = 506; preparados de acuerdo a los métodos A y D;

7-[(5-[1-hidroxi-1-(trifluorometil)propil]-1,3,4-oxadiazol-2-il)amino]metil]-4-(2-metil-1,3-tiazol-4-il)-2H-cromen-2-ona; M + 1 = 467; preparado de acuerdo a los métodos C y A;

4-(4-fluorofenil)-7-[(5-[1-hidroxi-1-(trifluorometil)propil]-1,3,4-oxadiazol-2-il)amino]metil]-6-metil-2H-cromen-2-ona; M + 1 = 478; preparados de acuerdo a los métodos C y A y B;

N-{[4-(4-fluorofenil)-2-oxo-2H-cromen-7-il]metil}-N-{5-[1-hidroxi-1-(trifluorometil)propil]-1,3,4-oxadiazol-2-il}acetamida; M + 1 = 506; preparados de acuerdo a los métodos B y A;

4-(4-fluorofenil)-7-[(5-[1-hidroxi-1-feniletal]-1,3,4-oxadiazol-2-il)amino]metil]-2H-cromen-2-ona; M + 1 = 458; preparado de acuerdo a los métodos A y B;

4-(4-fluorofenil)-7-[(5-[2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-1-(trifluorometil)etil]-1,3,4-oxadiazol-2-il)amino]metil]-2H-cromen-2-ona; M + 1 = 504; preparado de acuerdo a los métodos A y B;

4-(4-fluorofenil)-7-[(5-[(1S)-2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-1-metiletal]-1,3,4-oxadiazol-2-il)amino]metil]-2H-cromen-2-ona; M + 1 = 450; preparado de acuerdo a los métodos A y B;

50
50

4-(4-fluorofenil)-7-[(5-[1-hidroxi-1-(trifluorometil)propil]-1,3,4-oxadiazol-2-il)amino]metil]-2H-cromen-2-ona; M + 1 = 478 ; preparado de acuerdo a los métodos A y B;

4-(4-fluorofenil)-7-[(5-[(1R)-2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-1-metiletil]-1,3,4-oxadiazol-2-il)amino]metil]-2H-cromen-2-ona; M + 1 = 450; preparado de acuerdo a los métodos A y B;

3-{7-[(5-[1-hidroxi-1-(trifluorometil)propil]-1,3,4-oxadiazol-2-il)amino]metil]-2-oxo-2H-cromen-4-il}benzonitrilo; M + 1 = 471; preparado de acuerdo a los métodos A y B;

4-(4-fluorofenil)-7-[(5-(2,2,3,3,3-pentafluoro-1-hidroxi-1-metilpropil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)amino]metil]-2H-cromen-2-ona; M + 1 = 500 ; preparado de acuerdo a los métodos A y B;

4-(4-fluorofenil)-7-[(5-(1-hidrox ciclopentil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)amino]metil]-2H-cromen-2-ona; M + 1 = 422 ; preparado de acuerdo a los métodos A y B;

(R)-6-fluoro-4-(4-fluorofenil)-7-[(5-[1-hidroxi-1-(trifluorometil)propil]-1,3,4-oxadiazol-2-il)amino]metil]-2H-cromen-2-ona; (M+1= 464; (R)-isomero en DMSO-d₆: 8.57 (t, 1H), 7.68-7.63 (m, 2H), 7.53 (d, 1H), 7.42 (t aparente, 2H), 7.26 (s, 1H), 7.18 (d, 1H), 6.53 (s, 1), 4.55 (d, 2H), 2.15-2.05 (m, 1H), 2.01-1.94 (m, 1H), 0.91 (t, 3H); preparado de acuerdo a los métodos A y B y separación en elusión lenta en CHIRAL PAK AD;

(S)-6-fluoro-4-(4-fluorofenil)-7-[(5-[1-hidroxi-1-(trifluorometil)propil]-1,3,4-oxadiazol-2-il)amino]metil]-2H-cromen-2-ona; M+1= 464; (S)-isomero en acetona-d₆: 7.70-7.65 (m, 2H), 7.58-7.52 (m, 2H), 7.39 (t aparente, 2H), 7.23 (d, 1H), 6.42 (s, 1H), 6.10 (br s, 1H), 4.73 (d, 2H), 2.26-2.17 (m, 1H), 2.14-2.03 (m, 1H), 0.97 (t, 3H); preparado de acuerdo a los métodos A y B y separación en elusión rápida CHIRAL PAK AD;

6-cloro-4-(4-fluorofenil)-7-[(5-[1-hidroxi-1-(trifluorometil)propil]-1,3,4-oxadiazol-2-il)amino]metil]-2H-cromen-2-ona; M + 1 = 498; preparado de acuerdo a los métodos A y B;

6-fluoro-4-(4-fluorofenil)-7-[(5-[1-hidroxi-1-(trifluorometil)propil]-1,3,4-oxadiazol-2-il)amino]metil]-2H-cromen-2-ona; M + 1 = 482 for the racemate; preparado de acuerdo a los métodos A y B;

4-(4-fluorofenil)-7-[(5-[hidroxi(fenil)metil]-1,3,4-oxadiazol-2-il)amino]metil]-2H-cromen-2-ona; M + 1 = 444; preparado de acuerdo a los métodos A y B;

7-[(5-(1-etil-1-hidroxipropil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)amino]metil]-6-fluoro-4-(4-fluorofenil)-2H-cromen-2-ona; M + 1 = 442; preparado de acuerdo a los métodos A y B;

4-(4-fluorofenil)-7-[(5-(1-hidroxi-1-metilpropil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)amino]metil]-2H-cromen-2-ona; M + 1 = 410; preparado de acuerdo a los métodos A y B;

7-[(5-(1-etilpropil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)amino]metil)-4-(4-fluorofenil)-2H-cromen-2-ona; M + 1 = 408; preparado de acuerdo a los métodos A y B;

4-[3-(difluorometoxi)fenil]-7-[(5-(1-etil-1-hidroxipropil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)amino]metil]-2H-cromen-2-ona; M + 1 = 472; preparado de acuerdo a los métodos A y B;

4-(4-fluorofenil)-7-[(5-[1-hidroxi-1-(trifluorometil)propil]-1,3,4-oxadiazol-2-il]amino)metil]-2H-cromen-2-ona; M + 1 = 464 (racemic); preparado de acuerdo a los métodos A y B;

(+)-4-(4-fluorofenil)-7-[(5-[1-hidroxi-1-(trifluorometil)propil]-1,3,4-oxadiazol-2-il]amino)metil]-2H-cromen-2-ona; preparado de acuerdo a los métodos A y B and separation on CHIRAL PAK AD slow eluting, see example 7;

(-)-4-(4-fluorofenil)-7-[(5-[1-hidroxi-1-(trifluorometil)propil]-1,3,4-oxadiazol-2-il]amino)metil]-2H-cromen-2-ona; preparado de acuerdo a los métodos A y B y separación en elución rápida CHIRAL PAK AD, ver ejemplo 7;

7-([5-(1-etil-1-hidroxipropil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]amino)metil)-4-[3-(trifluorometoxi)fenil]-2H-cromen-2-ona; preparado de acuerdo a los métodos A y B;

6-cloro-7-([5-(1-etil-1-hidroxipropil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]amino)metil)-4-fenil-2H-cromen-2-ona; M + 1 = 440; preparado de acuerdo a los métodos A y B;

7-([5-(1-etil-1-hidroxipropil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]amino)metil)-4-(3-metilfenil)-2H-cromen-2-ona; M + 1 = 420; preparado de acuerdo a los métodos C y B;

7-(1-[5-(1-etil-1-hidroxipropil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]amino)etil)-4-(4-fluorofenil)-2H-cromen-2-ona; M + 1 = 438; preparado de acuerdo a los métodos A y B;

7-([5-(1-etil-1-fluoropropil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]amino)metil)-4-(4-fluorofenil)-2H-cromen-2-ona; M + 1 = 426; preparado de acuerdo a los métodos A y B;

7-[(5-ciclobutil-1,3,4-oxadiazol-2-il]amino)metilo}-4-(4-fluorofenil)-2H-cromen-2-ona; M + 1 = 392; preparado de acuerdo a los métodos A y B;

7-[(5-ciclopentil-1,3,4-oxadiazol-2-il]amino)metil}-4-(4-fluorofenil)-2H-cromen-2-ona; M + 1 = 406; preparado de acuerdo a los métodos A y B;

7-([5-(1-etil-1-hidroxipropil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]amino)metil)-4-(4-fluorofenil)croman-2-ona; M + 1 = 426; preparado de acuerdo a los métodos A y B;

7-[[5-(1-etil-1-hidroxipropil)-1,3,4-oxadiazol-2-il](metil)amino]metil}-4-(4-fluorofenil)-2H-cromen-2-ona; M + 1 = 438; preparado de acuerdo a los métodos A y B;

7-([5-(1-etil-1-hidroxipropil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]amino)metil)-4-(3-fluorofenil)-2H-cromen-2-ona; M + 1 = 424; preparado de acuerdo a los métodos A y B;

4-(2,4-difluorofenil)-7-([5-(1-etil-1-hidroxipropil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]amino)metil)-2H-cromen-2-ona; M - 1 = 440; preparado de acuerdo a los métodos A y B;

7-([5-(1-etil-1-hidroxipropil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]amino)metil)-4-(3-metoxifenil)-2H-cromen-2-ona; M + 1 = 436; preparado de acuerdo a los métodos A y B;

7-([5-(1-etil-1-hidroxipropil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]amino)metil)-4-(4-metoxifenil)-2H-cromen-2-ona; M + 1 = 436; preparado de acuerdo a los métodos A y B;

7-([5-(1-etil-1-hidroxipropil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]amino)metil)-4-fenil-2H-cromen-2-ona; M + 1 = 406; preparado de acuerdo a los métodos A y B;

7-[(5-[d ciclopropil(hidroxi)metil]-1,3,4-oxadiazol-2-il]amino)metil]-4-(4-fluorofenil)-2H-cromen-2-ona; M + 1 = 448; preparado de acuerdo a los métodos A y B;

7-([5-(1-etil-1-hidroxipropil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]amino)metil]-4-(4-fluorofenil)-2H-cromen-2-ona; M + 1 = 424; preparado de acuerdo a los métodos A y B;

N-[5-(1-etil-1-hidroxipropil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-N-{[4-(4-fluorofenil)-2-oxo-2H-cromen-7-il]metil}acetamida; M + 1 = 466; preparado de acuerdo al método A;

7-([5-(1-etil-1-hidroxipropil)-1,3,4-tiadiazol-2-il]amino)metil]-4-(4-fluorofenil)-2H-cromen-2-ona; M + 1 = 440; preparado de acuerdo a los métodos B y D;

7-([(5-terc-butil-1,3,4-tiadiazol-2-il]amino)metil]-4-(4-fluorofenil)-2H-cromen-2-ona; M - 1 = 408; preparado de acuerdo al método B;

7-([5-[d ciclopropil(hidroxi)metil]-1,3,4-tiadiazol-2-il]tio)-4-piridin-3-il-2H-cromen-2-ona; M + 1 = 450; preparado de acuerdo a los métodos C y E;

7-([5-[d ciclopropil(hidroxi)metil]-1,3,4-tiadiazol-2-il]tio)-4-(4-fluorofenil)-2H-cromen-2-ona; M + 1 = 467; preparado de acuerdo a los métodos C y E;

7-([5-(1-etil-1-hidroxipropil)-1,3,4-tiadiazol-2-il]tio)-4-(4-fluorofenil)-2H-cromen-2-ona; M + 1 = 443; preparado de acuerdo a los métodos C y E

y las sales, ésteres y solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos, donde sea apropiado.

Los compuestos de esta invención, incluyendo compuestos referidos como aquellos de "Fórmula I," "Fórmula Ia," "Formula Ib," "Fórmula Ic" o cualesquiera otras fórmulas estructurales genéricas usadas en el presente documento para describir los compuestos de esta invención, se desean para comprender compuestos que caen dentro del alcance de cada una de estas fórmulas estructurales incluyendo sales, ésteres y solvatos farmacéuticamente aceptables de las mismas donde tales sales, ésteres y solvatos son posibles. El término "sales farmacéuticamente aceptables" se refiere a sales preparadas a partir de bases no tóxicas farmacéuticamente aceptables, tales como por ejemplo, una sal sódica la cual se pudo preparar usando NaOH. Ésteres farmacéuticamente aceptables de grupos ácidos hidroxi o carboxílicos disponibles se pueden formar opcionalmente igual. Ejemplos de ésteres farmacéuticamente aceptable incluyen, pero no se limitan a, -alquilC₁₋₄ y -alquilC₁₋₄ sustituido con fenil-, dimetilamino- y acetilamino.

Algunos de los compuestos descritos en el presente documento contienen uno o más centros asimétricos (quiral) y pueden existir como mezclas racémicas e isómeros ópticos incluyendo mezclas enantioméricas, enantiómeros sencillos, diastereómeros y mezclas de diastereómeros. La presente invención se pretende que comprenda todos los enantiómeros y diastereómeros posibles igual que sus formas racémicas y separadas en sus formas ópticamente activas, enantioméricamente puras y substancialmente formas puras, sales farmacéuticamente aceptables de los mismos. Además, algunas de las formas cristalinas de compuestos de la presente invención pueden existir como polimorfos y como tales se desean para incluirse en la

presente invención. Además, algunos de los compuestos de la presente invención pueden formar solvatos con agua o disolventes orgánicos comunes. Tales solvatos e hidratos están asimismo comprendidos dentro del alcance de esta invención. Algunos de los compuestos descritos en el presente documento contienen dobles enlaces olefinicos. La invención incluye tanto isómeros geométricos E como Z.

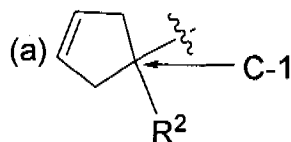
Compuestos de esta invención se pueden separar en sus diastereómeros individuales mediante, por ejemplo, cristalización fraccional a partir de disolventes adecuados, por ejemplo, cloruro de metileno/hexanos o EtOAc/hexanos, o por medio de cromatografía quiral usando una fase estacionaria ópticamente activa. La estereoquímica absoluta se puede determinar mediante cristalografía de rayos X de productos cristalinos o intermedios cristalinos los cuales se derivan, si es necesario, con un reactivo que contiene un centro estereogénico de configuración conocida. Alternativamente, cualquier estereoisómero de un compuesto de esta invención se puede obtener mediante síntesis estereoespecífica usando materiales de partida ópticamente puros o reactivos de configuración absoluta conocida.

Como se usa en el presente documento "alquilo" se desea para incluir grupos hidrocarburo alifáticos saturados tanto de cadena ramificada como lineal que tienen el número especificado de átomos de carbono, por ejemplo, metilo (Me), etilo (Et), n-propilo (Pr), n-butilo (Bu), n-pentilo, n-hexilo, y los isómeros de los mismos tales como isopropilo (i-Pr), isobutilo (i-Bu), secbutilo (s-Bu), tercbutilo (t-Bu), isopentilo, isohexilo y similares. "Cicloalquilo" significa un anillo carbocíclico saturado monocíclico, que tiene el número especificado de átomos de carbono, por ejemplo, 3, 4, 5 ó 6 átomos de carbono. Ejemplos de cicloalquilo incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo.

El término "alqueniloC₂₋₆" como se usa en el presente documento, se refiere a una cadena de 2-6 átomos de carbono lineal o ramificada con al menos un enlace doble carbono-carbono. Ejemplos de alquenilo incluyen, pero no se limitan a, vinilo (-CH=CH₂), alilo, isopropenilo, pentenilo, hexenilo, heptenilo, 1-propenilo, 2-butenilo, 2-metil-2-butenilo, y similares. El término "cicloalqueniloC₅₋₇" como se una en el presente documento significa un anillo no aromático monocíclico que tiene de 5 a 7 átomos de carbono en el anillo con al menos un enlace doble carbono-carbono.

Dentro de la definición de variables anteriores, R³ y R⁴ se pueden articular conjuntamente con el carbono al cual ellos están unidos para formar un anillo -cicloalquenilC₅₋₇ en el que no hay doble enlace en la posición C-1 en el anillo. Se desea la posición C-1 para ser el carbono del anillo en el anillo cicloalquenilo que se une al núcleo oxadiazolilo o tiadiazolilo en las fórmulas estructurales genéricas representadas en el presente documento. En esta situación, C-1 está también unido a R². Esto se ilustra más adelante usando el ejemplo donde R³ y R⁴ se articulan

conjuntamente con el carbono al cual están unidos para formar un anillo 3,4-ciclopentenilo, véase (a):

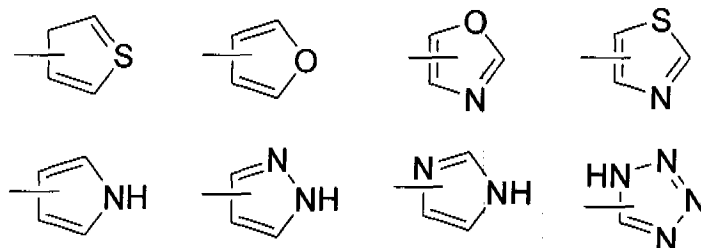


El término “opcionalmente sustituido” significa “insustituido o sustituido,” y por lo tanto, las fórmulas de la estructura general descritas en el presente documento comprenden compuestos que contienen el sustituyente opcional específico igual que compuestos que no contienen el sustituyente opcional. Por ejemplo, la frase “-C(O)fenil opcionalmente sustituido con -alquilC₁₋₄” comprende -C(O)fenil insustituido y -C(O)fenil sustituido con -alquilC₁₋₄. Cada variable está definida independientemente cada vez que aparece dentro de las definiciones de fórmulas estructurales genéricas. Por ejemplo, cuando R⁹ es -CR¹R¹OH, R¹ se selecciona independientemente en cada aparición y cada R¹ puede ser el mismo o diferente.

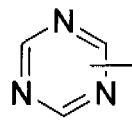
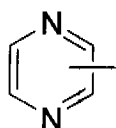
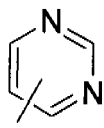
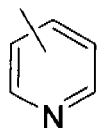
Uso del término “sustituido” se pretende que comprenda mono- y poli-sustitución sobre el resto especificado, a menos que se especifique lo contrario. Un resto monosustituido tiene un sustituyente, mientras que un resto polisustituido tiene más de un sustituyente en el que cada átomo de carbono, igual que cada heteroátomo tal como nitrógeno si está presente, que esté disponible para sustitución en el resto, puede estar independientemente insustituido, mono- o polisustituido, y lo cual da como resultado la creación de una estructura estable. Por ejemplo, “-alquilC₁₋₆ opcionalmente sustituido con fluoro” incluye -CH₃, -CH₂F, -CHF₂ y -CF₃.

Los términos “halo” o “halógeno” se desean para incluir fluoro, cloro, bromo y yodo, a menos que se señale lo contrario. Se prefieren fluoro y cloro, y fluoro es el más preferido.

Ejemplos de anillos aromáticos de 5 miembros con las definiciones de A y Z incluyen pero no se limitan a tienilo, furanilo, oxazolilo, tiazolilo, pirrolilo, pirazolilo, imidazolilo, y tetrazolilo, representados por las fórmulas estructurales a continuación:



Ejemplos de anillos aromáticos de 6 miembros compuestos de carbono y uno, dos o tres de -N- dentro de la definición de A y Z incluyen pero no se limitan a piridinilo, pirimidinilo, pirazinilo y triazinilo representados por las fórmulas estructurales a continuación:



La capacidad de los compuestos de esta invención para inhibir biosíntesis de los leucotrienos los hace útiles para prevenir o revertir los síntomas inducidos por los leucotrienos en un sujeto humano. Esta inhibición de la biosíntesis en mamíferos de leucotrienos indica que los compuestos y composiciones farmacéuticas de los mismos son útiles para tratar, prevenir, o mejorar aterosclerosis en mamíferos, y especialmente en humanos. Por lo tanto, los compuestos de esta invención se pueden usar para el tratamiento de aterosclerosis que comprende administrar una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de esta invención a un paciente en necesidad de tal tratamiento. Un aspecto adicional de esta invención implica un procedimiento para prevenir o reducir el riesgo de desarrollar aterosclerosis, comprendiendo administrar una cantidad profilácticamente efectiva de un compuesto de esta invención a un paciente en necesidad de tal tratamiento. La aterosclerosis se caracteriza por la deposición de placas ateromatosas que contienen colesterol y lípidos sobre la capa más interna de las paredes de arterias grandes y de tamaño medio. La aterosclerosis comprende enfermedades y afecciones vasculares que se reconocen y estudian por médicos que practican en los campos relevantes de la medicina. Las enfermedades cardiovasculares ateroscleróticas incluyendo restenosis tras procedimientos de revascularización, enfermedad cardíaca coronaria (además conocida como enfermedad arterial coronaria o enfermedad cardíaca isquémica), enfermedad cerebrovascular incluyendo demencia multiinfarto, y enfermedad de los vasos periféricos incluyendo disfunción eréctil, son todas manifestaciones clínicas de aterosclerosis y están por lo tanto comprendidas por los términos "aterosclerosis" y "enfermedad aterosclerótica."

Un compuesto de la presente invención se puede administrar para prevenir o reducir el riesgo de aparición, o recurrir donde existe el potencial, de un suceso patológico cardíaco coronario (CHD), un suceso cerebrovascular, y/o claudicación intermitente. Se pretende que el término cardiopatía coronaria (CHD) incluya muerte, infarto de miocardio (es decir, un ataque al corazón), y procedimientos de revascularización coronaria. Se desea que sucesos cerebrovasculares incluyan apoplejía isquémica o hemorrágica (también conocidos como accidentes cerebrovasculares) y ataques isquémicos transitorios. La claudicación intermitente es una manifestación clínica de enfermedad de los vasos periféricos. El término "suceso patológico aterosclerótico" como se usa en el presente documento se pretende que comprenda sucesos de cardiopatía coronaria, sucesos cerebrovasculares, y claudicación intermitente. Se desea que personas quienes han experimentado previamente uno o más sucesos patológicos ateroscleróticos no mortales sean aquellas para las cuales exista la posibilidad de recurrencia de tal suceso.

De acuerdo con ello, la presente invención proporciona también un procedimiento para prevenir o reducir el riesgo de una primera o subsiguiente aparición de un suceso patológico aterosclerótico que comprende la administración de una cantidad profilácticamente efectiva de un compuesto de esta invención a un paciente en riesgo de un suceso tal. El paciente puede tener todavía enfermedad aterosclerótica al tiempo de la administración, o puede estar en riesgo de desarrollarla.

El procedimiento de esta invención sirve para prevenir o ralentizar nueva lesión aterosclerótica o formación de placa, y para prevenir o ralentizar la progresión de lesiones o placas que existen, igual que para causar regresión de las lesiones o placas existentes. De acuerdo con ello, un aspecto de esta invención implica un procedimiento para detener o ralentizar la progresión de aterosclerosis, que incluye detener o ralentizar la progresión de la placa aterosclerótica, que comprende administrar una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de esta invención a un paciente en necesidad de tal tratamiento. Este procedimiento incluye también detener o ralentizar la progresión de las placas ateroscleróticas que existen al tiempo en que comienza el tratamiento actual (es decir, "placas ateroscleróticas existentes"), al igual que detener o ralentizar formación de nuevas placas ateroscleróticas en pacientes con aterosclerosis.

Otro aspecto de esta invención implica un procedimiento para regresión de aterosclerosis, incluyendo regresión de placas ateroscleróticas que existen al tiempo en que se inicia el tratamiento actual, que comprende administrar una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de esta invención a un paciente en necesidad de tal tratamiento.

Otro aspecto de esta invención implica un procedimiento para prevenir o reducir el riesgo de rotura de placa aterosclerótica que comprende administrar una cantidad profilácticamente efectiva de un compuesto de esta invención a un paciente en necesidad de tal tratamiento. Otro aspecto de esta invención implica un procedimiento para tratar, prevenir, o mejorar isquemia de angina de pecho y/o miocárdica, que comprende administrar una cantidad terapéuticamente o profilácticamente efectiva, según sea apropiado, de un compuesto de esta invención a un paciente en necesidad de tal tratamiento.

Adicionalmente, la actividad de los compuestos como inhibidores de biosíntesis de leucotrienos los hace útiles para tratar, prevenir, o mejorar: 1) trastornos pulmonares que incluyen enfermedades tales como asma, bronquitis crónicas, y enfermedades de las vías respiratorias obstructivas relacionadas, 2) alergias y reacciones alérgicas tales como rinitis alérgica, dermatitis de contacto, conjuntivitis alérgica, y similares, 3) inflamación tal como artritis o enfermedad inflamatoria del intestino, 4) dolor, 5) trastornos cutáneos tales como eczema ectópico, y similares, 6) trastornos cardiovasculares tales como hipertensión, agregación plaquetaria y similares, 7) surgimiento de insuficiencia renal a partir de isquemia inducida por etiología inmunológica o química (ciclosporina) y 8) migraña o dolor de cabeza en racimo, 9) afecciones oculares tales como

1/6
36

uveitis, 10) hepatitis que resulta de estímulos químicos, inmunológicos o infecciosos, 11) estados de trauma o choque tales como heridas por quemadura, endotoxemia y similares, 12) rechazo de aloinjerto, 13) prevención de efectos secundarios asociados con administración terapéutica de citoquinas tales como Interleuquina II y factor de necrosis tumoral, 14) enfermedades pulmonares crónicas tales como fibrosis quística, bronquitis y otras enfermedades de las vías respiratorias pequeñas y grandes, 15) colecistitis, 16) esclerosis múltiple, 17) proliferación de células leucémicas mioblasticas y 18) acné.

Así, los compuestos de la presente invención se pueden usar también para tratar o prevenir estados morbosos de mamíferos (especialmente, humanos) tales como gastritis erosivas; esofagitis erosiva; diarrea; espasmo cerebral; parto prematuro; aborto espontáneo; dismenorrea; isquemia; daño o necrosis de tejido hepático, pancreático, renal, o miocárdico inducido por agente nocivo; daño parenquimático del hígado causado por agentes hepatotóxicos tales como CCl_4 y D-galactosamina; fallo renal isquémico; daño hepático inducido por enfermedad; daño pancreático o gástrico inducido por sal biliar; daño celular inducido por trauma o estrés; y fallo renal inducido por glicerol. Los inhibidores de biosíntesis de leucotrienos actúan también como inhibidores de metástasis de tumor y presentan acción citoprotectora.

La actividad citoprotectora de un compuesto se puede observar tanto en animales como en el ser humano destacando la resistencia incrementada de la mucosa gastrointestinal a los efectos nocivos de irritantes fuertes, por ejemplo, los efectos ulcerogénicos de aspirina o indometacina. Además de disminuir el efecto de fármacos antiinflamatorios no esteroideos sobre el tracto gastrointestinal, los estudios en animales muestran que los compuestos citoprotectores prevendrán lesiones gástricas inducidas mediante administración oral de ácidos fuertes, bases fuertes, etanol, disoluciones salinas hipertónicas, y similares. Se pueden usar dos ensayos para medir capacidad citoprotectora. Estos ensayos son: (A) un ensayo de lesión inducido por etanol y (B) un ensayo de úlcera inducida por indometacina y se describen en el documento EP 140.684. En particular, los compuestos de la invención serían útiles para reducir la erosión gástrica causada por coadministración de un inhibidor selectivo de ciclooxigenasa-2 tal como rofecoxib (VIOXX®), etoricoxib (ARCOXIA™), celecoxib (CELEBREX®) y valdecoxib (BEXTRA™), y aspirina en dosis bajas.

Además, los compuestos de esta invención también se pueden usar para el tratamiento de enfermedad pulmonar obstructiva crónica (COPD). Como se describe en S. Kilfeather, Chest, 2002, vol. 121, 197, la neutrofilia de las vías respiratorias en pacientes de COPD se cree que es una fuente que contribuye a inflamación y está asociada con remodelación de las vías respiratorias. La presencia de neutrófilos está mediada en parte por LTB_4 , y el tratamiento con los compuestos actuales se podría usar para reducir la inflamación neutrófila en pacientes con COPD.

Además, los compuestos de esta invención podrían ser utilizados para el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer, ver Manev, H. y Manev, R., "*5-lipoxigenasa (ALOX5) y FLAP (ALOX5AP) polimorfismos genéticos como factores en la patología vascular y en la enfermedad de Alzheimer*", Medical Hypotheses (2006) 66, pag. 501-503.

El término "paciente" incluye mamíferos, especialmente humanos, quienes usan los agentes activos actuales para la prevención o tratamiento de una afección médica. La administración del fármaco al paciente incluye tanto autoadministración como administración al paciente por otra persona. El paciente puede estar en tratamiento para una enfermedad o afección médica existente, o puede desear tratamiento profiláctico para prevenir o reducir el riesgo de enfermedades y afecciones médicas afectadas por inhibición de biosíntesis de leucotrienos.

El término "cantidad terapéuticamente efectiva" se desea para querer decir la cantidad de un fármaco o agente farmacéutico que facilitará la respuesta biológica o médica de un tejido, un sistema, animal o humano que se está buscando por un investigador, veterinario, doctor en medicina u otro clínico. El término "cantidad profilácticamente efectiva" se desea para querer decir aquella cantidad de un fármaco farmacéutico que prevendrá o reducirá el riesgo de aparición del suceso biológico o médico que se busca para prevenir en un tejido, un sistema, animal o humano por un investigador, veterinario, doctor en medicina u otro clínico.

La magnitud de dosis profiláctica o terapéutica de un compuesto de esta invención variará, por supuesto, con la naturaleza de la severidad de la afección a tratarse y con el compuesto particular y su ruta de administración. Variará también de acuerdo con la edad, peso y respuesta del paciente individual. En general, la dosis diaria varía para uso antiasmático, antiinflamatorio, antialérgico o antiaterosclerótico y generalmente, para usos distintos de citoprotección, se encuentra dentro del intervalo de aproximadamente 0,001 mg a aproximadamente 100 mg por kg de peso corporal de un mamífero, preferiblemente de 0,01 mg a aproximadamente 10 mg por kg, y más preferiblemente de 0,1 a 1 mg por kg, en dosis únicas o divididas. Por otro lado, puede ser necesario usar dosificaciones fuera de estos límites en algunos casos. Como ejemplos, la cantidad de dosis diaria total puede ser seleccionada pero no está limitada a, 1 mg, 5 mg, 10 mg, 15 mg, 20 mg, 25 mg, 50 mg, 75 mg, 100 mg, 125 mg, 150 mg, 200 mg y 250 mg en dosis diarias únicas o divididas.

En el caso donde se emplea una composición oral, un rango de dosis adecuado para uso antiasmático, antiinflamatorio, antialérgico o antiaterosclerótico es por ejemplo desde alrededor de 0,01 mg a alrededor de 100 mg de un compuesto de esta invención por kg de peso corporal por día, preferentemente desde alrededor de 0,1 mg a alrededor de 10 mg por kg y para uso citoprotector desde alrededor de 0,1 mg a alrededor de 100 mg (preferentemente desde alrededor de 1 mg a alrededor de 100 mg y más preferentemente desde alrededor de 10 mg a alrededor de 100 mg) de un compuesto de esta invención por kg de peso corporal por día.

500
50

Para usar donde se emplea una composición para administración intravenosa, un intervalo de dosificación adecuado que varía para uso antiasmático, antiinflamatorio, antiaterosclerótico o antialérgico es de aproximadamente 0,001 mg a aproximadamente 25 mg (preferiblemente de 0,01 mg a aproximadamente 1 mg) de un compuesto de esta invención por kg de peso corporal por día y para uso citoprotector de aproximadamente 0,1 mg a aproximadamente 100 mg (preferiblemente de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 100 mg y más preferiblemente de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 10 mg) de un compuesto de esta invención por kg de peso corporal por día.

Para el tratamiento de enfermedades del ojo, se pueden usar preparaciones oftálmicas para administración ocular que comprenden disoluciones o suspensiones al 0,001-1% en peso de los compuestos de esta invención en una formulación oftálmica aceptable.

La cantidad exacta de un compuesto de esta invención para usarse como un agente citoprotector dependerá de, *entre otras cosas*, si se administra para sanar células dañadas o para evitar daño futuro, de la naturaleza de las células dañadas (por ejemplo, ulceraciones gastrointestinales frente a necrosis nefrótica), y de la naturaleza del agente causante. Un ejemplo del uso de un compuesto de esta invención en evitar daño futuro sería la coadministración de un compuesto de esta invención con un AINE que puede de lo contrario causar tal daño (por ejemplo, indometacina). Para tal uso, el compuesto de esta invención se administra de 30 minutos antes a 30 minutos después de administración del AINE. Preferiblemente se administra previa o simultáneamente con el AINE, (por ejemplo, en una forma de dosificación de combinación).

Las composiciones farmacéuticas de la presente invención comprenden un compuesto de esta invención como un ingrediente activo y un vehículo farmacéuticamente aceptable y opcionalmente otros ingredientes terapéuticos. Cualquier vía de administración adecuada se puede emplear para proporcionar a un mamífero, especialmente a un ser humano una dosificación efectiva de un compuesto de la presente invención. Por ejemplo, se pueden emplear oral, rectal, tópica, parenteral, ocular, pulmonar, nasal, y similares. Las formas de dosificación incluyen comprimidos, trociscos, dispersiones, suspensiones, disoluciones, cápsulas, cremas, pomadas, aerosoles, y similares. Para usar en tratar o prevenir aterosclerosis y sucesos morbosos relacionados, se prefiere formulación oral.

Las composiciones incluyen composiciones adecuadas para administración oral, rectal, tópica, parenteral (incluyendo subcutánea, intramuscular, e intravenosa), ocular (oftálmica), pulmonar (inhalación nasal o bucal), o administración nasal, aunque la vía más adecuada en cualquier caso dado dependerá de la naturaleza y severidad de las afecciones que se están tratando y de la naturaleza del ingrediente activo. Se pueden presentar convenientemente en forma de dosificación unitaria y preparar por cualquiera de los procedimientos bien conocidos en la técnica de farmacia.

Para administración por inhalación, los compuestos de la presente invención se administran convenientemente en la forma de una presentación de pulverizador de aerosol a partir de envases o nebulizadores presurizados. Los compuestos se pueden administrar también como polvos los cuales se pueden formular y la composición en polvo se puede inhalar con la ayuda de un dispositivo inhalador de polvo de insuflación. El sistema de administración preferido es un aerosol de dosis de inhalación deseada (MDI), los cuales se pueden formular como una suspensión o disolución de un compuesto de esta invención en propulsores adecuados, tal como fluorocarbonos o hidrocarburos.

Las formulaciones tópicas adecuadas de un compuesto de esta invención incluyen dispositivos transdérmicos, aerosoles, cremas, pomadas, lociones, polvos para aplicación externa, y similares.

En uso práctico, los compuestos de esta invención se pueden combinar como el ingrediente activo en mezcla íntima con un vehículo farmacéutico de acuerdo con técnicas de combinación farmacéuticas convencionales. El vehículo puede tomar una amplia diversidad de formas dependiendo de la forma de preparación deseada para administración, por ejemplo, oral o parenteral (incluyendo intravenosa). En preparar las composiciones para forma de dosificación oral, se pueden emplear cualquiera de los medios farmacéuticos usuales, tales como, por ejemplo, agua, glicoles, aceites, alcoholes, agentes aromatizantes, conservantes, agentes colorantes y similares en el caso de preparaciones orales líquidas, tales como, por ejemplo, suspensiones, elixires y disoluciones; o vehículos tales como almidones, azúcares, celulosa microcristalina, diluyentes, agentes de granulación, lubricantes, aglutinantes, agentes disgregantes y similares en el caso de preparaciones orales sólidas tales como, por ejemplo, polvos, cápsulas y comprimidos, con las preparaciones orales sólidas prefiriéndose por encima de las preparaciones líquidas. Debido a su facilidad de administración, comprimidos y cápsulas representan la unidad de dosificación oral más ventajosa en el caso en el cual se empleen obviamente vehículos farmacéuticos sólidos. Si se desea, los comprimidos se pueden recubrir mediante técnicas estándar acuosas o no acuosas.

Además de las formas de dosificación comunes expuestas anteriormente, los compuestos de esta invención se pueden administrar mediante medios de liberación controlada y/o dispositivos de administración tales como aquellos descritos en las Patentes de los Estados Unidos N^{os}.: 3.845.770; 3.916.899; 3.536.809; 3.598.123; 3.630.200; 4.008.719; y 5.366.738 las discusiones de los cuales se incorporan por la presente en el presente documento mediante referencia.

Las composiciones farmacéuticas de la presente invención adecuadas para administración oral pueden presentarse como unidades discretas tales como cápsulas, sellos o comprimidos, conteniendo cada uno una cantidad predeterminada del ingrediente activo, como un polvo o gránulos o como una disolución o una suspensión en un líquido acuoso, un líquido no acuoso, una emulsión de aceite en agua o una emulsión líquida de agua en aceite. Tales

composiciones se pueden preparar mediante cualquiera de los procedimientos de farmacia pero todos los procedimientos incluyen la etapa de llevar en asociación el ingrediente activo con el vehículo el cual constituye uno o más ingredientes necesarios. En general, las composiciones se preparan mezclando uniformemente e íntimamente el ingrediente activo con vehículos líquidos o vehículos sólidos finamente divididos o ambos, y después, si es necesario, dar forma al vehículo en la presentación deseada. Por ejemplo, un comprimido se puede preparar mediante compresión o moldeando, opcionalmente con uno o más ingredientes accesorios. Los comprimidos comprendidos se pueden preparar comprimiendo, en una máquina adecuada, el ingrediente activo en una forma de flujo libre tal como polvo o gránulos, opcionalmente mezclado con un agente aglutinante, lubricante, diluyente inerte, activo en superficie o dispersante. Los comprimidos moldeados se pueden hacer moldeando en una máquina adecuada, una mezcla del compuesto pulverizado humedecida con un diluyente líquido inerte. Deseablemente, cada comprimido, sello o cápsula contiene de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 500 mg del ingrediente activo. Los siguientes son ejemplos de formas de dosificación farmacéuticas representativas para los compuestos de esta invención:

Suspensión Inyectable (I.M.)

	<u>mg/ml</u>
Compuesto de Fórmula Ia	10
Metilcelulosa	5,0
Tween 80	0,5
Alcohol bencílico	9,0
Cloruro de benzalconio	1,0
Agua para inyección a un volumen total de 1 ml	

Comprimido

	<u>mg/comprido</u>
Compuesto of Fórmula Ia	25
Celulosa Microcristalina	415
Providona	14,0
Almidón Pregelatinizado	43,5
Estearato de Magnesio	2,5
	500

Cápsula

	<u>mg/cápsula</u>
Compuesto de Fórmula Ia	25
Polvo de Lactosa	573,5

Estearato de Magnesio

1,5

600

Aerosol

Por frasco

Compuesto de Fórmula Ia

24 mg

Lecitina, Concentrado de Líquido NF

1,2 mg

Triclorofluorometano, NF

4,025 g

Diclorodifluorometano, NF

12,15 g

La presente invención también comprende un procedimiento para preparar una composición farmacéutica que comprende combinar un compuesto de esta invención con un vehículo farmacéuticamente aceptable. También está comprendida la composición farmacéutica la cual se fabrica combinando un compuesto de esta invención con un vehículo farmacéuticamente aceptable.

Una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de esta invención se puede usar para la preparación de un medicamento útil para tratar o prevenir cualquiera de las afecciones médicas descritas en el presente documento, en cantidades de dosificación descritas en el presente documento. Por ejemplo, un compuesto de esta invención se puede usar para la preparación de un medicamento útil para el tratamiento de asma, alergias y afecciones alérgicas, inflamación, COPD o gastritis erosiva. Adicionalmente, el medicamento puede ser útil para prevenir o reducir el riesgo de desarrollar enfermedad aterosclerótica, deteniendo o ralentizando la progresión de enfermedad aterosclerótica una vez que ha llegado a ser clínicamente manifiesta, y prevenir o reducir el riesgo de una primera o subsiguiente aparición de un suceso patológico aterosclerótico. El medicamento consta de un compuesto de esta invención se puede preparar también con uno o más agentes activos adicionales, tales como aquellos descritos anteriormente. *(veridos?)*

Se pueden usar uno o más agentes activos adicionales en combinación con los compuestos de esta invención en una formulación de dosificación única, o se pueden administrar al paciente los agentes activos de la combinación en formulaciones de dosificación separada, las cuales permiten administración concurrente o secuencial de los agentes activos.

Además de los compuestos de esta invención, las composiciones farmacéuticas de la presente invención pueden contener también otros agentes activos (es decir, ingredientes), tales como inhibidores de ciclooxigenasa, fármacos antiinflamatorios no esteroideos (NSAIDs), agentes analgésicos periféricos tales como zomepirac diflunisal y similares. La razón de peso del compuesto de esta invención al segundo ingrediente activo se puede variar y dependerá de la dosis efectiva de cada ingrediente. Generalmente, se usará una dosis efectiva de cada uno. Así, por *1 mg/kg de peso*

ejemplo, cuando un compuesto de esta invención se combina con un AINE la razón de peso del compuesto de dicho compuesto frente al AINE variará generalmente de aproximadamente 1000:1 a aproximadamente 1:1000, preferiblemente de aproximadamente 200:1 a aproximadamente 1:200. Las combinaciones de un compuesto de esta invención y otros ingredientes activos estarán también generalmente dentro del intervalo mencionado, pero en cada caso, se usaría una dosis efectiva de cada ingrediente activo.

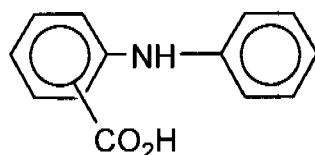
Los AINE se pueden caracterizar en cinco grupos: (1) derivados del ácido propiónico; (2) derivados del ácido acético; (3) derivados del ácido fenámico; (4) oxicams; y (5) derivados ácidos bifenilcarboxílicos; o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

Los derivados de ácido propiónico los cuales se pueden usar comprenden: alminoprofeno, benoxaprofeno, ácido buclósico, carprofeno, fenbufeno, fenoprofeno, fluprofeno, flurbiprofeno, ibuprofeno, indoprofeno, ketoprofeno, mioprofeno, naproxeno, oxaprozina, pirprofeno, pranoprofeno, suprofeno, ácido tiaprofénico, y tioxaprofeno. Se desean también derivados del ácido propiónico estructuralmente relacionados que tienen propiedades analgésicas y antiinflamatorias similares para incluirse en este grupo. Así, "derivados del ácido propiónico" como se definen en el presente documento son fármacos analgésicos no narcóticos/antiinflamatorios no esteroideos que tienen un grupo $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{COOH}$ o $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{COOH}$ libre (el cual puede estar opcionalmente en forma de un grupo salino farmacéuticamente aceptable, por ejemplo, $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{COO}^-\text{Na}^+$ o $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{COO}^-\text{Na}^+$), típicamente unido directamente o por medio de una función carbonilo a un sistema de anillo, preferiblemente a un sistema de anillo aromático.

Los derivados de ácido acético los cuales se pueden usar comprenden: indometacina, la cual es un AINE preferido, acemetacina, alclofenaco, clidanaco, diclofenaco, fenclofenaco, ácido fenclósico, fentiazaco, furofenaco, ibufenaco, isoxepac, oxpinac, sulindac, tiopinac, tolmetina, zidometacina, y zomepiraco. Derivados relacionados estructuralmente con el ácido acético que tienen propiedades analgésicas y antiinflamatorias similares se desean también para estar comprendidos por este grupo. Así, "derivados de ácido acético" como se definen en el presente documento son fármacos analgésicos no narcóticos/antiinflamatorios no esteroideos que tienen un grupo libre $-\text{CH}_2\text{COOH}$ (el cual opcionalmente puede estar en la forma de un grupo salino farmacéuticamente aceptable, por ejemplo, $-\text{CH}_2\text{COO}^-\text{Na}^+$), típicamente unido directamente a un sistema de anillo, preferiblemente a un sistema de anillo aromático o heteroaromático.

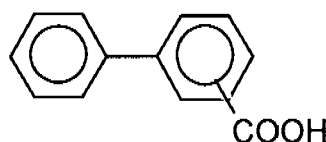
Los derivados de ácido fenámico los cuales pueden usarse comprenden: ácido flufenámico, ácido meclofenámico, ácido mefenámico, ácido niflúmico y ácido tolfenámico. Los derivados del ácido fenámico estructuralmente relacionados que tienen propiedades analgésicas y antiinflamatorias similares se desean también para estar comprendidos en este grupo. Así,

"derivados del ácido fenámico" como se definen en el presente documento son fármacos analgésicos no narcóticos/antiinflamatorios no esteroideos los cuales contienen la estructura básica:



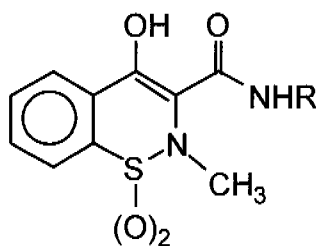
la cual puede llevar una diversidad de sustituyentes y en la cual el grupo -COOH libre puede estar en la forma de un grupo salino farmacéuticamente aceptable, por ejemplo, -COO⁻Na⁺.

Los derivados de ácido bifenilcarboxílico los cuales se pueden usar comprenden: diflunisal y flufenisal. Los derivados de ácido bifenilcarboxílico estructuralmente relacionados que tienen propiedades similares analgésicas o antiinflamatorias se desean también para estar comprendidos en este grupo. Así, "derivados de ácido bifenilcarboxílico" como se definen en el presente documento son fármacos analgésicos no narcóticos/antiinflamatorios no esteroideos los cuales contienen la estructura básica:



la cual puede llevar una diversidad de sustituyentes y en la cual el grupo -COOH puede estar en la forma de un grupo salino farmacéuticamente aceptable, por ejemplo, -COO⁻Na⁺.

Los oxicams los cuales se pueden usar en la presente invención comprenden: isoxicam, piroxicam, sudoxicam y tenoxicam. Los oxicams estructuralmente relacionados que tienen propiedades analgésicas similares y propiedades antiinflamatorias se desean también para estar comprendidos en este grupo. Así, "oxicams" como se definen en el presente documento son fármacos analgésicos no narcóticos/antiinflamatorios no esteroideos los cuales tienen la fórmula general:



en la que R es un sistema anillo arilo o heteroarilo.

65
05

Se pueden usar los siguientes NSAIDs: amfenac sódico, aminoprofeno, anitrazafeno, antrafenina, auranofina, lisinato de bendazaco, bencidanina, beprozina, broperamole, bufezolac, cinmetacina, ciproquazona, cloximato, dazidamina, deboxamet, delmetacina, detomidina, dexindoprofeno, diacereína, di-fisalamina, difenpiramida, emorfazona, ácido enfenámico, enolicam, epirizol, etersalato, etodolaco, etofenamato, mesilato de fanetizol, fenclorac, fendosal, fenflumizol, feprazona, floctafenina, flunixina, flunoxaprofeno, fluproquazona, fopirtolina, fosfosal, furclopuprofeno, glucametacina, guaimesal, ibuproxam, isofezolaco, isonixim, isoprofeno, isoxicam, lefetamina HCl, leflunomida, lofemizol, lonazolaco cálcico, lotifazol, loxoprofeno, clonixinato de lisina, meclofenamato sódico, meseclazona, nabumetona, nictindol, nimesulida, orpanoxina, oxametacina, oxapadol, citrato de perisoxal, pimeprofeno, pimetacina, piproxeno, pirazolaco, pirfenidona, maleato de proglumetacina, proquazona, piridoxiprofeno, sudoxicam, talmetacina, talniflumato, tenoxicam, tiazolinobutazona, thielavin B, tiaramida HCl, tiflamizol, timegadina, tolpadol, triptamida, y ufenamato. Los siguientes NSAIDs, designados por número del código de la compañía (véase por ejemplo, Pharmaprojects), se pueden usar también: 480156S, AA861, AD1590, AFP802, AFP860, AI77B, AP504, AU8001, BPPC, BW540C, CHINOIN 127, CN100, EB382, EL508, F1044, GV3658, ITF182, KCNTEI6090, KME4, LA2851, MR714, MR897, MY309, ONO3144, PR823, PV102, PV108, R830, RS2131, SCR152, SH440, SIR133, SPAS510, SQ27239, ST281, SY6001, TA60, TAI-901 (ácido 4-benzoil-1-indancarboxílico), TVX2706, U60257, UR2301, y WY41770.

Finalmente, AINE que se pueden usar también incluyen los salicilatos, específicamente ácido acetilsalicílico y las fenilbutazonas, y sales farmacéuticamente aceptables de las mismas.

Además de indometacina, otros AINE preferidos son ácido acetilsalicílico, diclofenaco, fenbufeno, fenoprofeno, flurbiprofeno, ibuprofeno, ketoprofeno, naproxeno, fenilbutazona, piroxicam, sulindac, y tolmetina. Composiciones farmacéuticas que comprenden compuestos de esta invención pueden contener también inhibidores de la biosíntesis de los leucotrienos tal como se describen en los documentos EP 138.481 (24 de abril de 1985), EP 115.394 (8 de agosto de 1984), EP 136.893 (10 de abril de 1985), y EP 140.709 (8 de mayo de 1985), los cuales se incorporan por la presente en el presente documento mediante referencia.

Los compuestos de esta invención se pueden usar también en combinación con antagonistas de leucotrienos tales como aquellos descritos en los documentos N^{os}.: EP 106.565 (25 de abril de 1984) y EP 104.885 (4 de abril de 1984) los cuales se incorporan por la presente en el presente documento mediante referencia y otros conocidos en la técnica tales como aquellos descritos en las solicitudes de EP N^{os}.: 56.172 (21 de julio de 1982) y 61.800 (10 de junio de 1982); y en la Memoria descriptiva de Patente del Reino Unido N^o.: 2.058.785 (15 de abril de 1981), las cuales se incorporan por la presente en el presente documento mediante referencia.

66

Las composiciones farmacéuticas que comprenden compuestos de esta invención pueden contener también como el segundo ingrediente activo, antagonistas de prostaglandinas tales como aquellos descritos en el documento EP 11.067 (28 de mayo de 1980) o antagonistas de tromboxanos tales como aquellos descritos en la Patente de los Estados Unidos N°.: 4.237.160. Pueden contener también inhibidores de histidina decarboxilasa tales como α -fluorometilhistidina, descritas en la Patente de los Estados Unidos 4.325.961. Los compuestos de esta invención se pueden combinar también ventajosamente con un antagonista del receptor H₁ o H₂, tal como por ejemplo acetamazol, aminotiadiazoles descritos en el documento EP 40.696 (2 de diciembre de 1981), benadryl, cimetidina, famotidina, framamina, histadil, fenegan, ranitidina, terfenadina y compuestos similares, tales como aquellos descritos en las Patentes de los Estados Unidos N°.: 4.283.408; 4.362.736; y 4.394.508. Las composiciones farmacéuticas pueden contener también un inhibidor de K⁺/H⁺ ATPasa tal como omeprazol, descrito en la Patente de los Estados Unidos 4.255.431, y similares. Los compuestos de esta invención se pueden combinar también de forma útil con la mayoría de los agentes que estabilizan las células, tales como 1,3-bis(2-carboxicromon-5-iloxi)-2-hidroxipropano y compuestos relacionados descritos en Memorias descriptivas de Patentes Británicas N°.: 1.144.905 y 1.144.906. Otra composición farmacéutica útil comprende compuestos de esta invención en combinación con antagonistas de serotonina tales como metisergida, los antagonistas de serotonina descritos en *Nature*, 316, 126-131 (1985), y similares. Cada una de las referencias referidas en este párrafo se incorpora en el presente documento mediante referencia.

Otras composiciones farmacéuticas ventajosas comprenden los compuestos de esta invención en combinación con anticolinérgicos tales como bromuro de ipratropio, broncodiladores tales como el agonista beta salbutamol, metaproterenol, terbutalina, fenoterol y similares, y los fármacos antiasmáticos teofilina, teofilinato de colina y enprofilina, los antagonistas de calcio nifedipina, diltiazem, nitrendipina, verapamilo, nimodipina, felodipina, etc., y los corticosteroides, hidrocortisona, metilprednisolona, betametasona, dexametasona, beclometasona, y similares.

Además, agentes activos adicionales tales como agentes antiateroscleróticos se pueden usar en combinación con los compuestos de esta invención. El agente o agentes adicionales activos pueden ser compuestos que alteran los lípidos tales como inhibidores de la HMG-CoA reductasa, o agentes que tienen otras actividades farmacéuticas, o agentes que tienen tanto efectos alteradores de lípidos como otras actividades farmacéuticas. Ejemplos de inhibidores de HMG-CoA reductasa útiles para este propósito incluyen estatinas en sus formas lactonizadas o formas ácidas abiertas dihidroxi y sales farmacéuticamente aceptables y ésteres de las mismas, incluyendo pero no limitadas a lovastatina (MEVACOR®; véase patente de los Estados Unidos N°.: 4.342.767); simvastatina (ZOCOR®; véase patente de los Estados Unidos N°.: 4.444.784); simvastatina ácida abierta dihidroxi, particularmente las sales de amonio o calcio de las mismas;

620 R
combinación
Activos

pravastatina, particularmente la sal sódica de la misma (PRAVACHOL®; véase patente de los Estados Unidos N°. 4.346.227); fluvastatina particularmente la sal sódica de la misma (LESCOL®; véase patente de los Estados Unidos N°. 5.354.772); atorvastatina, particularmente la sal de calcio de la misma (LIPITOR®; véase patente de los Estados Unidos N°. 5.273.995); nisvastatina también referida como NK-104 (véase documento PCT publicación internacional número WO 97/23200); y rosuvastatina (CRESTOR®; véase Patente de los Estados Unidos N°. 5.260.440). Agentes activos adicionales los cuales se pueden emplear en combinación con un compuesto de esta invención incluyen pero no se limitan a inhibidores de HMG-CoA sintasa; inhibidores de absorción de colesterol tales como ezetimibe (ZETIA®) la cual es 1-(4-fluorofenil)-3(R)-[3(S)-(4-fluorofenil)-3-hidroxiopropil]-4(S)-(4-hidroxifenil)-2-azetidinona, descrita en la patente de los Estados Unidos N°.s Re.: 37721 y 5.846.966; inhibidores de proteína de transferencia de éster de colesterol (CETP), por ejemplo JTT-705 (Japan Tobacco Company) y torcetrapib (Pfizer); inhibidores de escualeno epoxidasa; inhibidores de escualeno sintetasa (también conocidos como inhibidores de escualeno sintasa); acil-coenzima A: inhibidores de colesterol aciltransferasa (ACAT) que incluyen inhibidores selectivos de ACAT-1 o ACAT-2 igual que inhibidores duales de ACAT-1 y -2; inhibidores de proteína de transferencia de triglicéridos microsomal (MTP); probucol; niacina; secuestrantes de ácidos biliares; inductores del receptor de LDL (lipoproteína de baja densidad); inhibidores de agregación plaquetaria, por ejemplo antagonistas del receptor de fibrinógeno glicoproteína IIb/IIIa y aspirina; agonistas del receptor gamma activado del proliferador de peroxisomas humanos (PPAR γ) que incluyen los compuestos referidos comúnmente como glitazonas por ejemplo troglitazona, pioglitazona y rosiglitazona y, que incluyen aquellos compuestos incluidos dentro de la clase estructural conocida como tiazolidinadionas igual que aquellos agonistas de PPAR γ fuera de la clase estructural de la tiazolidinadiona; agonistas de PPAR α tales como clofibrato, fenofibrato que incluyen fenofibrato micronizado, y gemfibrozilo; agonistas duales de PPAR γ/α tales como muraglitazar; vitamina B₆ (también conocida como piridoxina) y las sales farmacéuticamente aceptables de las mismas tales como la sal HCl; la vitamina B₁₂ (también conocida como cianocobalamina); ácido fólico o una sal o éster del mismo farmacéuticamente aceptable tal como la sal sódica y la sal metilglucamina; vitaminas anti-oxidantes tales como vitamina C y E y betacaroteno; beta-bloqueantes; antagonistas de angiotensina II tales como losartán; inhibidores de enzima convertasa de angiotensina tales como enalapril y captopril; bloqueantes de canales de calcio tales como nifedipina y diltiazam; antagonistas endoteliales; agentes que potencian expresión del gen ABC1; ligandos FXR y LXR que incluyen tanto inhibidores como agonistas; compuestos de bisfosfonato tales como alendronato sódico; e inhibidores de ciclooxigenasa-2 tales como rofecoxib y celecoxib.

Los compuestos de esta invención se pueden poner a prueba usando los siguientes ensayos para determinar su actividad inhibidora de biosíntesis de leucotrienos de mamífero. Los

Actividad

compuestos probados representativos de esta invención se mostró que son inhibidores de biosíntesis de leucotrienos, con la mayoría teniendo una CI_{50} menor que o igual a $4 \mu M$ en el Ensayo de Enzima 5-Lipooxigenasa Humana, descrito más adelante, con compuestos preferidos probados en este ensayo que tienen una CI_{50} menor que o igual a $0,100 \mu M$. Los compuestos representativos probados mostraron también tener actividad como inhibidores de 5-LO inhibidores en el Ensayo en Sangre Completa Humana de 5-Lipooxigenasa, descrita más adelante, con la mayoría teniendo una CI_{50} menor que o igual a $4 \mu M$, y compuestos preferidos que tienen una CI_{50} menor que o igual a $0,500 \mu M$.

Ensayo de Enzima 5-Lipooxigenasa Humana

La actividad de 5-lipooxigenasa se midió usando un ensayo espectrofotométrico y 5-lipooxigenasa humana recombinante como una fuente de enzima. La 5-lipooxigenasa humana se purificó a partir de células Sf9 infectadas con el baculovirus recombinante rvH5LO (8-1) que contiene la secuencia codificante para 5-lipooxigenasa humana como se describe por Percival y col., (*Eur. J. Biochem* 210, 109-117, 1992). La actividad enzimática se midió usando un ensayo espectrofotométrico a partir de la velocidad óptima de formación de dienos conjugados (absorbancia a 238 nm) usando el procedimiento descrito en Riendeau y col. (*Biochem. Pharmacol.* 38, 2313-2321, 1989) con modificaciones leves. La mezcla de incubación contenía fosfato de potasio 25 mM, pH 7,5, EDTA 0,1 mM, $CaCl_2$ 0,3 mM, fosfatidilcolina 24 $\mu g/ml$, ATP 0,1 mM, DTT 0,5 mM, ácido araquidónico 20 μM (2 μl a partir de una disolución 100 veces en etanol), inhibidor (alícuota de 2 μl a partir de una disolución 100 veces en DMSO) y una alícuota de 5-lipooxigenasa purificada. Se iniciaron reacciones mediante la adición de la 5-lipooxigenasa purificada y la velocidad de la producción de dieno conjugado se siguió durante 5 minutos a temperatura ambiente. La reacción se llevó a cabo en una placa de UV Costar (Cat. # 3635) y los cambios de absorbancia a 238 nm se registraron con espectrofotómetro de 96 pocillos de UV/VIS de Dispositivos Moleculares (Spectra Max 190) usando programas informáticos SOFTmax PRO. Se calculó la actividad enzimática a partir de la velocidad óptima de la reacción mediante un ajuste lineal del incremento en absorbancia a 238 nm durante 36 segundos. Cuando la velocidad de formación de dienos es baja ($<0,01$ Unidad de Absorbancia/minuto) el ajuste lineal se lleva a cabo durante 180 segundos. Los resultados se expresan como porcentaje de inhibición de la velocidad de reacción relativa a controles (típicamente entre 0,001-0,005 de Unidad de Absorbancia/minuto) que contienen el vehículo de DMSO.

Ensayo en Sangre Completa Humana de 5-Lipooxigenasa

Se recogió sangre fresca en tubos heparinizados mediante venopunción de voluntarios que dieron su consentimiento. Estos voluntarios no tienen afecciones inflamatorias aparentes y no han tomado fármacos antiinflamatorios no esteroideos cualesquiera durante al menos 4 días previos a la recogida de la sangre. Se separó plasma a partir de la sangre de cada voluntario

GP
Luis
Wang
6

individual centrifugando aproximadamente 10 ml de sangre. Una disolución de reserva de 50 mM del ionóforo de calcio A23187 (Sigma, San Luís, Mo, EE.UU.) en DMSO se diluyó 40 veces con plasma de cada voluntario para obtener una disolución de trabajo 1,25 mM. Una alícuota de 250 µl de cada sangre se preincubó con cada 0,5 µl de vehículo (DMSO) o compuestos de prueba en DMSO a 37°C durante 15 minutos. Esto se siguió con la adición de 5 µl de cada plasma o la disolución de trabajo 1,25 mM (para cada experimento, la sangre y el plasma fue del mismo voluntario) dando como resultado una concentración final de 25 µM de A23187. La mezcla de sangre se incubó a 37°C durante 30 minutos se centrifugó después a 1500 g a 4°C durante 10 minutos. El plasma sobrenadante se recogió de todas las muestras y se almacenó a 4°C. Todas las muestras de plasma sobrenadantes se probaron para la producción de leucotrieno B₄ (LTB₄) usando el kit de ensayo inmunoabsorbente de enzima (EIA) de Assay Designs (Ann Arbor, MI, EE.UU.) de acuerdo con las instrucciones del fabricante.

Se pueden preparar compuestos de esta invención empleando procedimientos sintéticos generales conocidos en la técnica, incluyendo procedimientos descritos en la Patente de los Estados Unidos 5.552.437 y la publicación PCT WO2004/108720, publicada el 16 de diciembre de 2004, ambas publicaciones incorporadas en el presente documento mediante referencia en su totalidad. Las rutas sintéticas se resumen en los siguientes procedimientos, esquemas de reacción y se proporcionan Ejemplos para propósitos ilustrativos. Los grupos designados con "R" en los esquemas generales así como los solventes, temperaturas y otras condiciones de la reacción pueden ser seleccionadas o modificadas mediante una de las técnicas ordinarias en el arte. Los grupos funcionales pueden estar protegidos o convertidos a otros grupos funcionales. Por ejemplo, los grupos aminos pueden estar acilados con un acil cloruro o y anhídrido con una base débil tal como K₂CO₃ o base nitrogenada. Los ésteres pueden ser convertidos a alcoholes terciarios con un reactivo de Grignard o unos reactivos alquil litio.

Algunas abreviaturas usadas en el presente documento incluyen: Ac = acilo; AIBN = 2,2'-azobisisobutironitrilo; BuLi is n-butillitio; CAN = nitrato de cerio amonio; DAST = trifluoruro de dietilaminosulfuro; DBU = 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno; DCC = 1,3-diciclohexilcarbodiimida; DCM = diclorometano; DME = éter dimetílico de etilenglicol; DMF = N,N-dimetilformamida; DMSO = dimetilsulfóxido; EtOH = etanol; Et₂O = éter dietílico; Et₃N = trietilamina; EtOAc = acetato de etilo; h = horas; HOAc = ácido acético; KHMDS = bis(trimetilsilil)amida potásica; LAH = hidruro de litio aluminio; LDA = diisopropilamida de litio; m-CPBA = ácido 3-cloroperoxibenzoico; MeOH = metanol; NBS = N-bromosuccinimida; NMO = N-óxido de 4-metilomorfolina; NMP = 1-metilo-2-pirrolidinona; OTf = trifluorometanosulfonato = triflato; O-THP = O-tetrahidropiran-2-ilo; PPTS = p-toluenosulfonato de piridinio; ta = temperatura

ambiente; TBAF = fluoruro de tetrabutilamonio; Ti_2O = anhídrido trifílico; TFA = ácido trifluoroacético; THF = tetrahidrofurano; TMSCN = cianuro de trimetilsililo.

Los oxadiazoles pueden ser preparados, por ejemplo, de acuerdo con los procedimientos escritos y las referencias citadas aquí con el material de partida apropiado como sigue: White, A.D., et. al., *J. Med. Chem.*, (1996) 39, 4382; Futaki, K., Tosa, S., *Chem. Pharm. Bull.* (1960) 8, 908; *Chem. Abstr.* (1966) 64, 3558a.

Los tiadiazoles can be prepared, por ejemplo, de acuerdo con los procedimientos escritos y las referencias citadas aquí con el material de partida apropiado como sigue: Werber, G., Buccheri, F., Marino, M.L., *J. Hetero. Chem.* (1975) 12, 581; Pandey, V.K., et. al., *Ind. J. Chem. Sect. B* (2003) 42, 2583; Shaban, M.A.E., Mostafa, M.A., Nasr, A.Z., *Pharmazia* (2003) 58, 6; Miyamoto, K., et al., *Chem. Pharm. Bull.* (1985) 33, 5126; Yokohama, S., et. al., *Chem. Pharm. Bull.* (1992) 40, 2391; White, A.D., et al., *J. Med. Chem.* (1996) 39, 4382; Bartels-Keith, J.R., Burgess, M.T., Stevenson, J.M., *J. Org. Chem.* (1977) 42, 3725.

PROCEDIMIENTO A (véase esquema más adelante): se prepara Compuesto 1 de acuerdo a procedimientos descritos en la Patente de los Estados Unidos 5.552.437 y el documento WO2004/108720. El grupo metilo se convirtió al grupo mono o dibromo 2 con NBS y calentando en un disolvente inerte tal como CCl_4 en presencia de un iniciador radical tal como peróxido de benzoilo, AIBN o luz. El compuesto monobromo 2 se trató con un exceso de NMO a alrededor de 100°C en un disolvente como dioxano hasta conversión completa al aldehído 8. Alternativamente, el dibromo análogo de 2 tratado con AgNO_3 en dioxano-agua a reflujo durante un tiempo corto proporcionó el aldehído 8. El aldehído 8 se obtiene también a partir del dibromo análogo de 2 con una disolución caliente de NH_4OAc en HOAc (se puede añadir agua).

Se prepara el compuesto 4 a ta a partir de una mezcla de 2 (monobromo) y 3 en un disolvente inerte tal como DMF en presencia de una base débil tal como K_2CO_3 . El acetil se elimina con una base tal como NH_4OH en THF-agua para producir compuesto 5. El NH libre se convierte a N-alquilo, N-alquiloílo o N-arilolilo con haluros de alquilo, haluros de acilo alifáticos o haluros de acilo aromáticos a través de una base débil en un disolvente inerte tal como DCM.

El doble enlace de coumarina 5 se reduce a enlace simple con hidrógeno bajo presión (275790,4-413685,6 pascales (40-60 psi)) y calentando ($40-60^\circ\text{C}$) con un catalizador tal como paladio sobre carbón activo en un disolvente adecuado para hidrogenación como etanol. La hidrogenación se puede llevar a cabo en cualquier punto de la secuencia.

PROCEDIMIENTO B (véase esquema más adelante): el aldehído 8 y la amina 9 se someten a reflujo conjuntamente con o sin un catalizador ácido tal como PPTS en un disolvente que forma un azeótropo tal como tolueno para producir la imina 10. Esta imina se reduce con NaBH_4 o similar al NH 5 libre en etanol o metanol. Si $\text{R}^2 = \text{OH}$, la imina 10 se trata con DAST en

DCM a -78°C , se lleva a ta y después se vierte en una disolución de NaBH_4 en etanol para proporcionar el análogo fluorado 11.

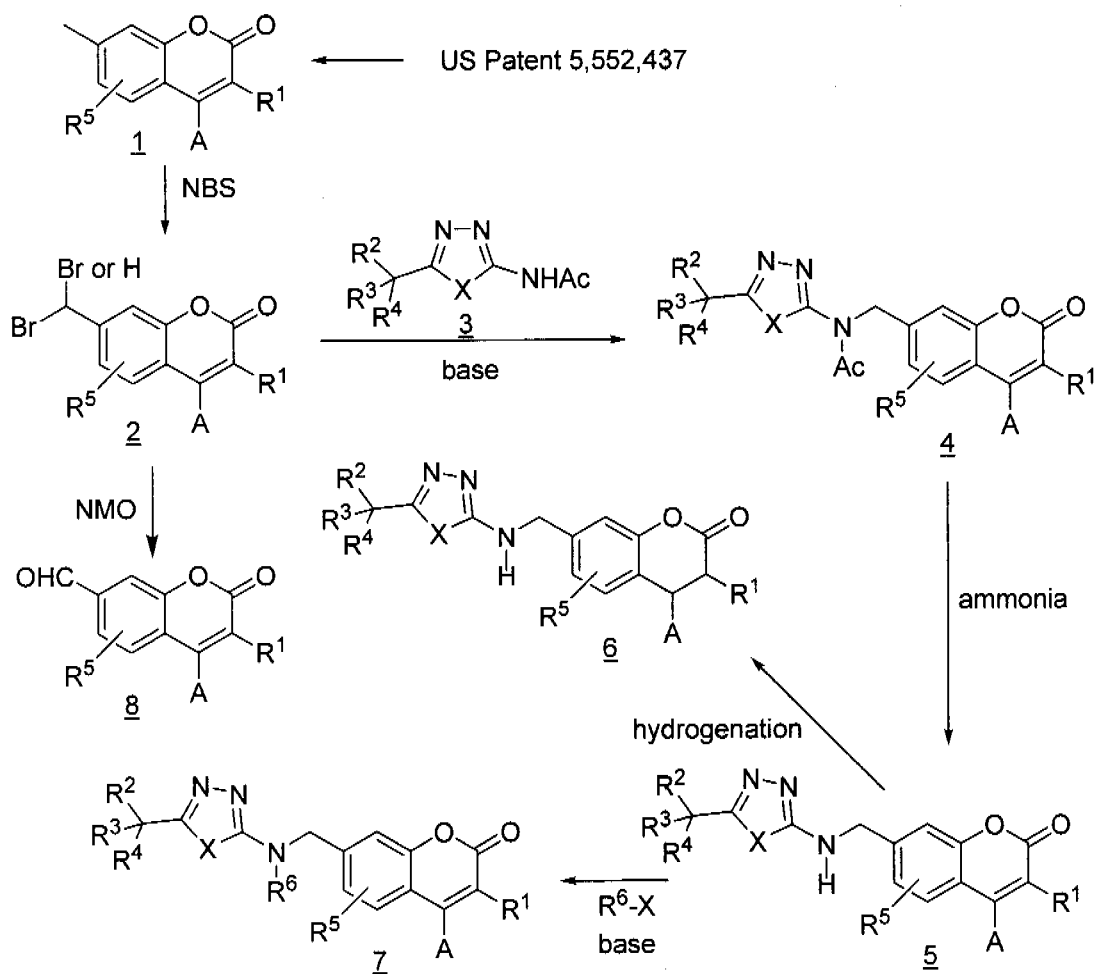
Alternativamente, imina 10 se hace reaccionar con reactivos de Grignard entre -95 y -78°C en THF o éter. La mezcla se lleva a 0°C y se desactiva con NH_4Cl , para proporcionar 12.

PROCEDIMIENTO C (véase esquema más adelante): la coumarina 13 se trata con tiol 14 y una base inorgánica tal como K_2CO_3 en DMF o NMP entre 80 - 120°C para proporcionar compuesto 15. Alternativamente, el tiol 14 se trata CON KOH en metanol durante unos pocos minutos y el disolvente se elimina a sequedad. A esta sal potásica se añadió la coumarina 13 en NMP y la mezcla se calentó a 80 - 120°C para producir 15. La coumarina 16 se preparó a partir de la reacción catalizada por paladio de compuesto 13 en MeOH-DMSO (alrededor de 1:2) bajo una atmósfera de CO a 60°C con una base tal como trietilamina hasta completación.

PROCEDIMIENTO D (véase esquema más adelante): a una disolución de -78°C en THF de 17 se añadió BuLi seguido por clorotrimetilsilano. La temperatura se elevó a -20°C , se volvió a enfriar a -78°C y se añadió BuLi seguido de un reactivo que tiene un grupo carbonilo para suministrar 18.

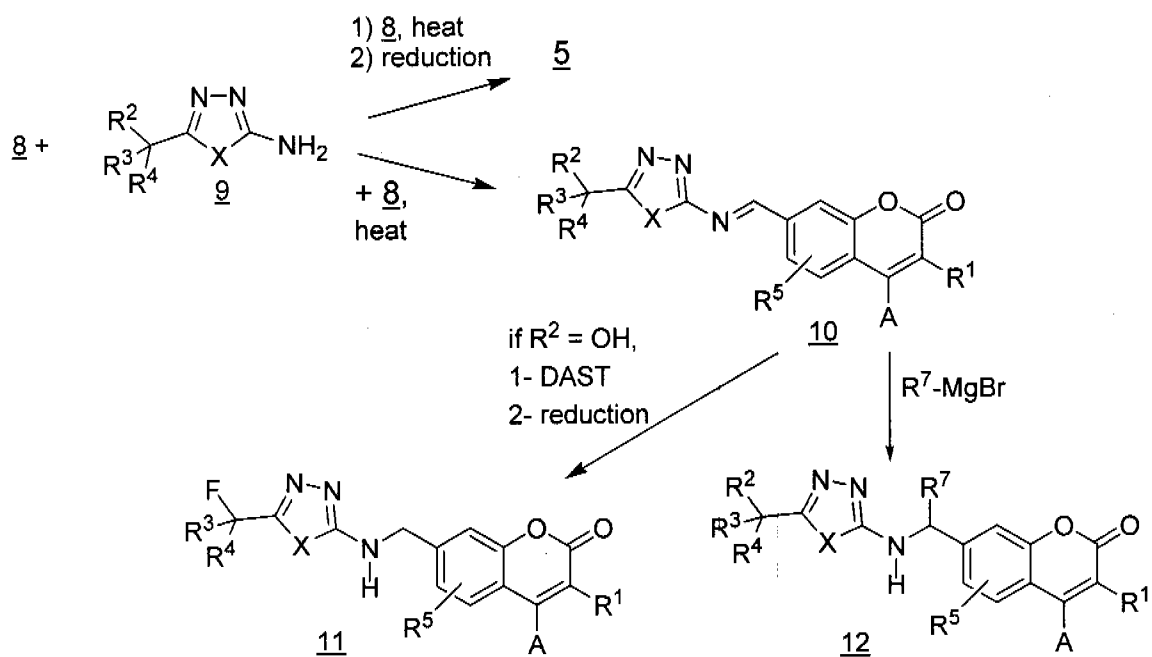
PROCEDIMIENTO E (véase esquema más adelante): se calentó a reflujo una disolución de R-(metilotio)(tioxo)acetato 20, donde R es alquilo (véase: *Z. Chem.* **1977**, vol. 17, 366), y sal potásica del ácido hidrazinacarboditioico 19 (véase: *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, 105, 2287) en EtOH durante toda una noche. Después de enfriar, la mezcla de reacción se extrajo con Et_2O y el disolvente se eliminó. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida en gel de sílice para dar compuesto 21.

Method A

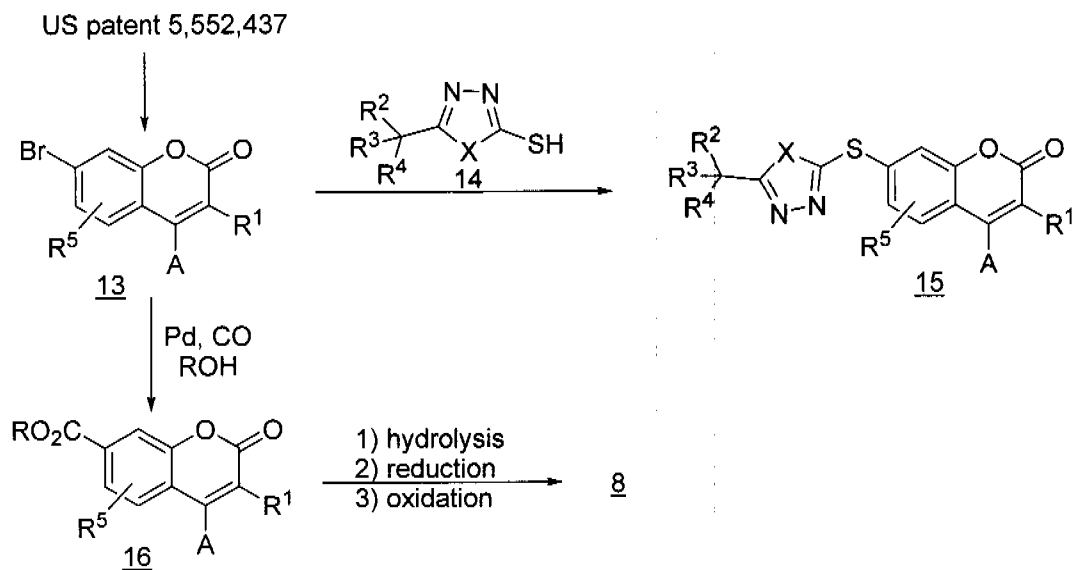


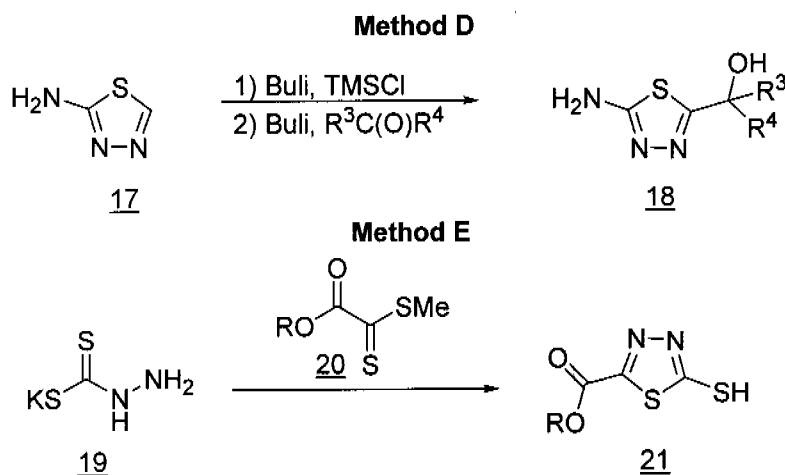
Handwritten signature or initials.

Method B

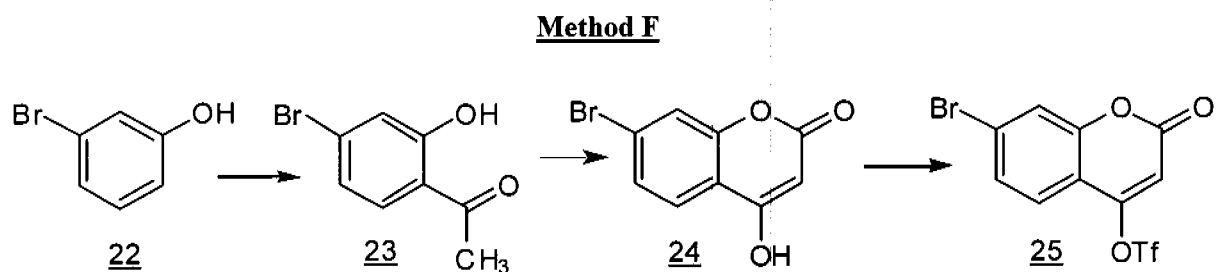


Method C





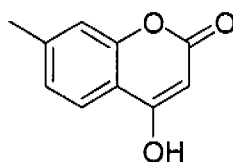
El 7-Bromo-4-trifluorometanosulfoniloxicoumarin 25 puede ser preparado como se muestra abajo en el Método F. La Descripción de cómo hacer el 25 también se encuentra en los procedimientos descritos en la patente EE.UU. 5,552,437 en el Esquema 1 en las columnas 17-18 (ver estructura V) aquí y en la sección titulada "Preparación de Coumarinas" comenzando en la columna 58 de aquí. El bromofenol 22 puede ser acetilado mediante tratamiento de una mezcla de 22 y cloruro de acetilo en la presencia de una base tal como una piridina en un solvente tal como diclorometano para rendir el correspondiente acetato el cual, sobre calentando cuidadosamente con un ácido de Lewis tal como cloruro de aluminio, para dar el acil derivado 23. La reacción de 23 con una primera base inorgánica tal como hidruro sódico en un solvente orgánico tal como benceno seguido de una adición de un carbonato tal como dietilcarbonato proporciona el intermediario 24. El intermediario 24 se transforma luego utilizando anhídrido de trifluorometanosulfónico, en la presencia de una amina tal como trietilamina, en un solvente neutro tal como diclorometetano, al correspondiente triflato 25.



EJEMPLO 1A

7-(bromometilo)-4-(4-fluorofenil)-2H-cromen-2-ona

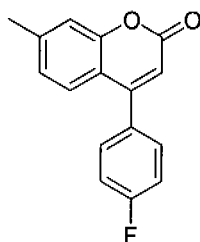
Etapas 1: 4-hidroxi-7-metilo-2H-cromen-2-ona



Handwritten signature or initials.

A una suspensión a 80°C de NaH (60 g, 1500 mmol, 60%) en tolueno se añadió 1-(2-hidroxi-4-metilofenil)etanona (100 g, 666 mmol; también conocido como 2-hidroxi-4-metilacetofenona) en 800 ml de tolueno durante 1 h. Esto se siguió por la adición gota a gota de carbonato de dietilo (157 g, 1,3 mol) en 1000 ml de tolueno durante 1 h. La mezcla de reacción se dejó a 80°C durante toda una noche. Después de enfriar a ta, la disolución se vertió en 1,6 l de HCl (2N). El precipitado formado se filtró, se recogió y se agitó en MeOH (cantidad mínima). Después de la filtración, el compuesto del título se secó durante toda una noche (a 55°C, en condiciones de alto vacío) para producir el compuesto del título. RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ 12,45 (1H, s), 7,58 (1H, d), 7,13 (2H, m), 6,53 (1H, s) y 2,39 (3H, s).

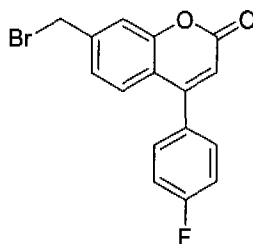
Etapas 2: 4-(4-fluorofenil)-7-metilo-2H-cromen-2-ona



A una disolución a -30°C de 4-hidroxi-7-metilo-2H-cromen-2-ona (50 g, 284 mmol) y trietilamina (48,8 g, 482 mmol) se añadió TiF_4 (128,1 g, 454 mmol) en 120 ml de CH_2Cl_2 muy lentamente (Temperatura interna < -30°C). Después de 30 minutos de agitación la disolución se llevó a 0°C y se desactivó con NH_4Cl . Después de la extracción con CH_2Cl_2 la fase orgánica se lavó con H_2O (3X), se secó sobre MgSO_4 y se eliminó el disolvente. El sólido obtenido se agitó en hexano-éter (9/1). Después de la filtración, el intermedio triflato se secó. RMN de ^1H (400 MHz, acetona- d_6): δ 7,68 (1H, d), 7,37 (2H, m), 6,61 (1H, s) y 2,52 (3H, s).

Una mezcla del triflato (40g, 130 mmol), ácido *p*-fluorofenilborónico (21,8 g, 156 mmol), $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (0,87 g, 3,9 mmol), triciclohexilfosfina (1,31 g, 4,7 mmol) y fluoruro de potasio (24,9 g, 428 mmol) en 500 ml de THF se agitó a ta durante toda una noche. La mezcla se filtró sobre celite y el disolvente se eliminó. El producto en bruto se purificó después sobre un lecho corto de gel de sílice usando CH_2Cl_2 . El disolvente se eliminó y el sólido resultante se agitó con CH_2Cl_2 -hexano (1/9). Después de la filtración, el producto se secó para producir el compuesto del título. RMN de ^1H (400 MHz, acetona- d_6): δ 7,62 (2H, m), 7,39 (3H, m), 7,25 (1H, s), 7,15 (1H, d), 6,29 (1H, s) y 2,45 (3H, s).

Etapas 3: 7-(bromometilo)-4-(4-fluorofenil)-2H-cromen-2-ona

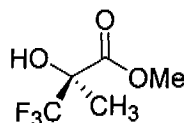


Una mezcla de 4-(4-fluorofenil)-7-metilo-2H-cromen-2-ona (24,0, 94,3 mmol), NBS (18,5 g, 103,8 mmol) y peróxido de benzoilo (1,14 g, 4,72 mmol) en 470 ml de CCl₄ se llevó a reflujo. La disolución se dejó durante toda una noche a reflujo y después se filtró en caliente. Una vez enfriada a ta el disolvente se eliminó, el compuesto se disolvió en CH₂Cl₂ y se hizo una purificación con un lecho corto de gel de sílice usando hexano-EtOAc (8/2) a (1/1). El disolvente se eliminó y el sólido se trituró con hexano-EtOAc y se filtró para dar el compuesto del título. El disolvente restante se eliminó para dar compuesto adicional contaminado con algún material de partida y compuesto de dibromo. RMN de ¹H (400 MHz, acetona-d₆): δ 7,67 (2H, m), 7,55 (1H, s), 7,50 (1H, d), 7,40 (3H, m), 6,40 (1H, s) y 4,75 (2H, s).

EJEMPLO 1B

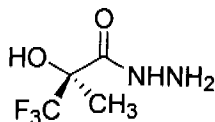
4-(4-fluorofenil)-7-[(5-[(1S)-2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-1-metiletil]-1,3,4-oxadiazol-2-il)amino)metil]-2H-cromen-2-ona

Etapla 1: (2S)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxi-2-metilpropanoato de metilo



A una disolución de ácido (S)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxi-2-metilpropanoico (3,0 g, 17,4 mmol) en 60 ml de éter se añadió una disolución de diazometano en éter hasta que quedó una coloración amarilla. La mezcla de reacción se agitó después 30 minutos a temperatura ambiente y se concentró a sequedad para proporcionar el compuesto del título. RMN de ¹H (400 MHz, acetona-d₆): δ 5,67 (s, 1H), 3,85 (s, 3H), 1,57 (s, 3H).

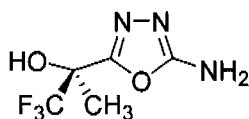
Etapla 2: (2S)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxi-2-metilpropanohidrazida



A una disolución de metilo (2S)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxi-2-metilpropanoato (3,26 g, 19,0 mmol) se añadió monohidrato de hidrazina (2,1 ml). La mezcla se calentó a 130°C durante 90 minutos y se enfrió a temperatura ambiente. Después de la evaporación hasta sequedad, el residuo

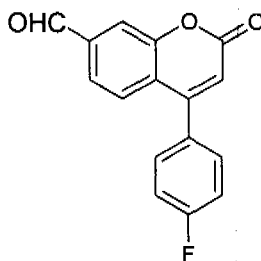
se purificó en un lecho corto de gel de sílice (100% EtOAc) para proporcionar el compuesto del título.

Etapas 3: (2S)-2-(5-amino-1,3,4-oxadiazol-2-il)-1,1,1-trifluoropropan-2-ol



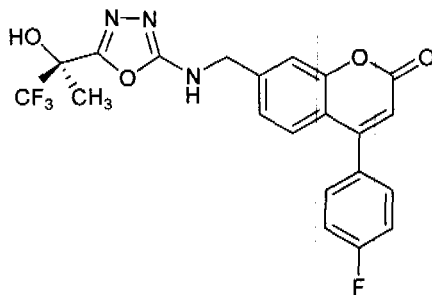
A una disolución de (2S)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxi-2-metilpropanohidrazida (3,0 g, 17,5 mmol) en agua (17 ml) se añadió bromuro de cianógeno (1,87 g, 17,7 mmol) y bicarbonato de potasio (1,82 g, 18,1 mmol). La mezcla de reacción se agitó 30 minutos a ta hasta que se formó un precipitado blanco. El precipitado se filtró y lavó con agua seguida por una mezcla de éter-hexanos (1:1) para proporcionar el compuesto del título. RMN de ^1H (400 MHz, acetona- d_6): δ 6,57 (sa, 2H), 6,20 (sa, 1H), 1,80 (s, 3H).

Etapas 4: 4-(4-fluorofenil)-2-oxo-2H-cromeno-7-carbaldehído



Se puede preparar 7-(bromometilo)-4-(4-fluorofenil)-2H-cromen-2-ona como se describe en el Ejemplo 1A; su preparación también se describe en la Patente de los Estados Unidos 5.552.437. Se calentaron a reflujo 7-(bromometilo)-4-(4-fluorofenil)-2H-cromen-2-ona (11,42 g, 34,3 mmol) y NMO (13,9 g, 102,8 mmol) en 110 ml de dioxano durante 6 h. La disolución se enfrió a ta y se eliminó el disolvente. El compuesto en bruto se diluyó en EtOAc y se lavó con $\text{NH}_4\text{Cl}_{ac}$, agua, salmuera y se secó sobre MgSO_4 . El disolvente se eliminó para proporcionar el compuesto del título. RMN de ^1H (400 MHz, acetona- d_6): δ 10,20 (1H, s), 7,95 (1H, s), 7,85 (1H, m), 7,68 (3H, m), 7,38 (2H, m) y 6,51 (1H, s).

Etapas 5: 4-(4-fluorofenil)-7-[(5-[(1S)-2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-1-metiloetil]-1,3,4-oxadiazol-2-il)amino]metil]-2H-cromen-2-ona

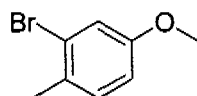


Una disolución del aldehído previo (210 mg, 0,78 mmol), (2S)-2-(5-amino-1,3,4-oxadiazol-2-il)-1,1,1-trifluoropropan-2-ol (200 mg, 1,02 mmol) y PPTS (20 mg, 0,08 mmol) en 2 ml de tolueno se calentaron a reflujo con una trampa Dean-Stark durante 4 h. La mezcla de reacción se enfrió y concentró a sequedad. Se añadió después etanol seco (2 ml) y la mezcla se enfrió a 0°C. Se añadió borohidruro sódico (30 mg, 0,78 mmol) y la mezcla resultante se agitó a 0°C durante 30 minutos. La mezcla de reacción se fraccionó entre NH₄Cl acuoso y EtOAc. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO₄ anhidro, se concentró y se purificó en columna gel de sílice (cloroformo-etanol; 95:5) para proporcionar el compuesto del título. RMN de ¹H (400 MHz, acetona-d₆): δ 7,65 (m, 2H), 7,5 (m, 3H), 7,39 (m, 3H), 6,35 (s, 1H), 6,22 (s, 1H), 4,70 (d, 2H, J= 6 Hz), 1,81 (s, 3H).

EJEMPLO 2

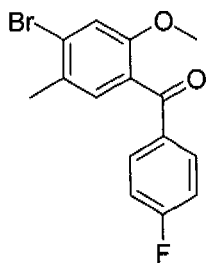
4-(4-fluorofenil)-7-[(5-[1-hidroxi-1-(trifluorometilo)propil]-1,3,4-oxadiazol-2-il)amino)metil]-6-metilo-2H-cromen-2-ona

Etapas 1: 3-bromo-4-metiloanisol



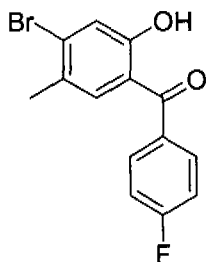
A una suspensión de 5-metoxi-2-metiloanilina (5,00 g, 36,4 mmol) en agua (144 ml) a 10°C, se añadió H₂SO₄ concentrado (56 ml), mientras que la temperatura interna se mantiene por debajo de 25°C. Después de 1 h a ta, la mezcla se enfrió a 3°C y se añadió gota a gota una disolución de nitrito de sodio (3,77 g, 54,7 mmol) en agua (20 ml) durante 30 minutos, manteniendo la temperatura interna por debajo de 5°C. Después de 1 h a 3°C, la mezcla amarilla heterogénea se vertió dentro de una disolución de CuBr a 5°C (52,0 g, 364 mmol) en HBr acuoso al 48% (260 ml). La mezcla oscura se calentó a 60°C durante 2 h, se dejó enfriar a ta y se extrajo con Et₂O (3x) (se añadió Na₂S₂O₃ en el procedimiento de extracción para la decoloración parcial). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con NaOH 1 N (3x), Na₂S₂O₃ acuoso al 10% y salmuera, se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron, proporcionando el compuesto del título como un líquido naranja el cual se usó sin purificación adicional en la Etapa siguiente. RMN de ¹H (500 MHz, acetona-d₆): δ 7,24 (d, 1H), 7,14 (d, 1H), 6,87 (dd, 1H), 3,80 (s, 3H), 2,31 (s, 3H).

Etapas 2: (4-bromo-2-metoxi-5-metilofenil)(4-fluorofenil)metanona



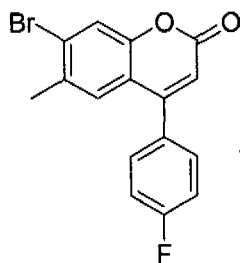
Se añadió gota a gota cloruro de 4-fluorobenzoylo (1,40 ml, 11,9 mmol) a una suspensión de AlCl_3 (1,73 g, 13,0 mmol) en 1,2-dicloroetano (30 ml) a temperatura ambiente. Después de 15 minutos se añadió gota a gota una disolución de 3-bromo-4-metiloanisol (2,17 g, 10,8 mmol) en 1,2-dicloroetano (3 ml). La mezcla resultante se agitó durante 2 h, se vertió en 200 ml de agua helada, se agitó durante 20 minutos y se extrajo con CHCl_3 (3x). Los productos orgánicos combinados se lavaron con NaHCO_3 acuoso al 5%, salmuera, se secaron (Na_2SO_4) y concentraron. El residuo se sometió a cromatografía en gel de sílice (EtOAc-hexano, 5:95) proporcionando el compuesto del título. RMN de ^1H (500 MHz, acetona- d_6): δ 7,86 (m, 2H), 7,38 (s, 1H), 7,31-7,26 (m, 3H), 3,76 (s, 3H), 2,39 (s, 3H).

Etapas 3: (4-bromo-2-hidroxi-5-metilfenil)(4-fluorofenil)metanona



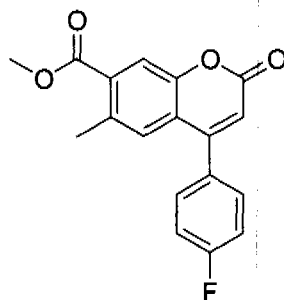
Se añadió una disolución de (4-bromo-2-metoxi-5-metilfenil)(4-fluorofenil)metanona (1,80 g, 5,57 mmol) en CH_2Cl_2 (6 ml) durante 10 minutos a una disolución a 0°C de BBr_3 (1,05 ml, 11,1 mmol) en el mismo disolvente (14 ml) y la mezcla resultante se agitó a 0°C . Después de 1,5 h, la mezcla de reacción se vertió en 200 ml de agua helada, se agitó vigorosamente durante 10 minutos y se extrajo con CHCl_3 (3x). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua y salmuera, se secaron (Na_2SO_4) y concentraron, proporcionando el compuesto del título. RMN de ^1H (500 MHz, acetona- d_6): δ 11,46 (s, 1H), 7,88 (m, 2H), 7,58 (s, 1H), 7,37 (m, 2H), 7,32 (s, 1H), 2,34 (s, 3H).

Etapas 4: 7-bromo-4-(4-fluorofenil)-6-metilo-2H-cromen-2-ona



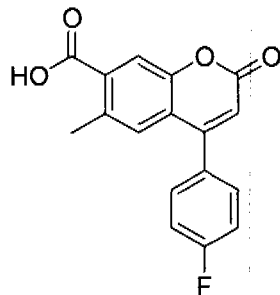
Se calentaron a reflujo (4-bromo-2-hidroxi-5-metilofenil)(4-fluorofenil)metanona (1,61 g, 5,21 mmol) y metilo (trifenilfosforanilideno)acetato (2,26 g, 6,77 mmol) en tolueno (15 ml) durante 24 h. La mezcla de reacción se dejó enfriar a ta y se concentró. El sólido amarillo obtenido se sometió a cromatografía en columna en gel de sílice (EtOAc-tolueno, 0% a 2%) para proporcionar el compuesto del título. RMN de ^1H (500 MHz, acetona- d_6): δ 7,70 (s, 1H), 7,66 (m, 2H), 7,46 (s, 1H), 7,39 (m, 2H), 6,39 (s, 1H), 2,40 (s, 3H).

Etapas 5: 4-(4-fluorofenil)-6-metilo-2-oxo-2H-cromeno-7-carboxilato de metilo



Se añadieron sucesivamente DMSO (17 ml) y Et_3N (0,828 ml, 5,94 mmol) a una suspensión de 7-bromo-4-(4-fluorofenil)-6-metilo-2H-cromen-2-ona (0,990 g, 2,97 mmol) y $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2 \cdot \text{CH}_2\text{Cl}_2$ (0,485 g, 0,594 mmol) en MeOH (10 ml). La mezcla se calentó a 65°C , bajo una atmósfera de monóxido de carbono durante 18 h. La mezcla de reacción se dejó enfriar a ta, se vertió en agua (200 ml) y se extrajo con CHCl_3 (3x). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua y salmuera, se secaron (Na_2SO_4) y se concentraron. El residuo se sometió a cromatografía en columna en gel de sílice (EtOAc-tolueno, 3% a 5%) para proporcionar compuesto del título. RMN de ^1H (500 MHz, acetona- d_6): δ 7,85 (s, 1H), 7,69 (m, 2H), 7,44 (s, 1H), 7,40 (m, 2H), 6,47 (s, 1H), 3,94 (s, 3H), 2,54 (s, 3H).

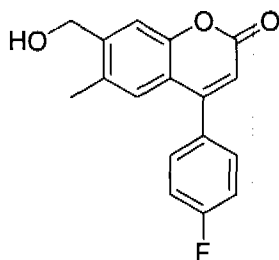
Etapas 6: ácido 4-(4-fluorofenil)-6-metilo-2-oxo-2H-cromeno-7-carboxílico



21
81

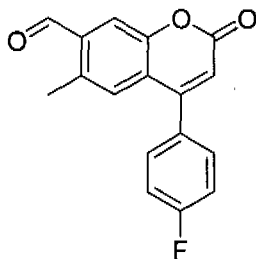
A una disolución de 4-(4-fluorofenil)-6-metilo-2-oxo-2H-cromeno-7-carboxilato de metilo (0,722 g, 2,31 mmol) en THF (23 ml) se añadió una disolución 1 N de LiOH (11,6 ml, 11,6 mmol), y la mezcla se calentó a 65°C durante 16 h. A temperatura ambiente, la mezcla se neutralizó con HCl 1 N y se concentró. El residuo se agitó con THF (25 ml) y HCl 2 N (50 ml) durante 16 h. El precipitado producido se recogió mediante filtración, se aclaró con agua y se secó, proporcionando el compuesto del título que se usó sin purificación adicional. RMN de ^1H (500 MHz, DMSO- d_6): δ 13,40 (sa, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,64 (m, 2H), 7,44 (m, 2H), 7,32 (s, 1H), 6,54 (s, 1H), 2,48 (s, 3H).

Etapas 7: 4-(4-fluorofenil)-7-(hidroximetilo)-6-metilo-2H-cromen-2-ona



Se añadió cloroformiato de isobutilo (0,775 ml, 5,97 mmol) gota a gota a ácido 4-(4-fluorofenil)-6-metilo-2-oxo-2H-cromeno-7-carboxílico (0,594 g, 1,99 mmol) y Et_3N (1,11 ml, 7,96 mmol) en THF (13 ml) a 0°C. Después de 1 h, se añadió rápidamente una disolución recién preparada de NaBH_4 (0,377 g, 9,96 mmol) en agua (10 ml). La mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 1 h, se desactivó usando NH_4Cl saturado y se extrajo con EtOAc (3x). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con HCl 1 N, NaHCO_3 al 5% y salmuera, se secaron (Na_2SO_4) y se concentraron. El residuo se sometió a cromatografía en columna en gel de sílice (EtOAc- CHCl_3 , 30:70, después 35:65, después 40:60) para proporcionar el compuesto del título. RMN de ^1H (400 MHz, acetona- d_6): δ 7,65 (m, 2H), 7,53 (s, 1H), 7,38 (m, 2H), 7,26 (s, 1H), 6,30 (s, 1H), 4,76 (d, 2H), 4,55 (t, 1H), 2,26 (s, 3H).

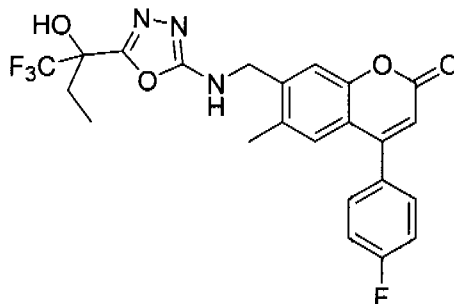
Etapas 8: 4-(4-fluorofenil)-6-metilo-2-oxo-2H-cromeno-7-carbaldehído



Se agitó 4-(4-fluorofenil)-7-(hidroximetil)-6-metil-2H-cromen-2-ona (0,487 g, 1,71 mmol) en CH_2Cl_2 (350 ml) con MnO_2 activado (2,23 g, 25,7 mmol) durante 65 horas a ta. La mezcla de reacción se filtró a través de un lecho corto de celite y el filtrado se concentró para

proporcionar el compuesto del título. RMN de ^1H (500 MHz, acetona- d_6): δ 10,40 (s, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,70 (m, 2H), 7,46 (s, 1H), 7,42 (m, 2H), 6,53 (s, 1H), 2,66 (s, 3H).

Etapla 9: 4-(4-fluorofenil)-7-[(5-[1-hidroxi-1-(trifluorometilo)propil]-1,3,4-oxadiazol-2-il]amino)metil]-6-metilo-2H-cromen-2-ona

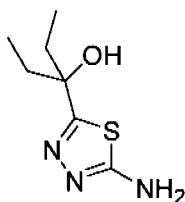


En un matraz de fondo redondo ajustado con un condensador y una trampa Dean-Stark, se calentaron 4-(4-fluorofenil)-6-metilo-2-oxo-2H-cromeno-7-carbaldehído (0,357 g, 1,26 mmol) y 2-(5-amino-1,3,4-oxadiazol-2-il)-1,1,1-trifluorobutan-2-ol (0,32 g, 1,52 mmol) en tolueno a reflujo (8 ml) durante 2 h en la presencia de *p*-toluenosulfonato de piridinio (32 mg, 0,126 mmol). La mezcla se dejó enfriar a temperatura ambiente y se concentró a sequedad. El residuo se disolvió en EtOH (6 ml), se enfrió a 0°C y se añadió NaBH_4 (48,0 mg, 1,26 mmol). Después de 15 minutos a 0 °C, la reacción se desactivó con NH_4Cl saturado y se extrajo con EtOAc (3x). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua y salmuera, se secaron (Na_2SO_4) y se concentraron. El residuo se sometió a cromatografía en columna en gel de sílice (EtOH- CHCl_3 , 3% a 4%) para proporcionar el compuesto del título. RMN de ^1H (500 MHz, acetona- d_6): δ 7,66 (m, 2H), 7,46 (sa, 2H), 7,39 (m, 2H), 7,33 (s, 1H), 6,32 (s, 1H), 6,09 (sa, 1H), 4,68 (d, 2H), 2,41 (s, 3H), 2,24 (m, 1H), 2,10 (m, 1H), 1,00 (t, 3H).

EJEMPLO 3

7-(2-[(5-(1-etilo-1-hidroxipropil)-1,3,4-tiadiazol-2-il]amino)etilo)-4-(4-fluorofenil)-2H-cromen-2-ona

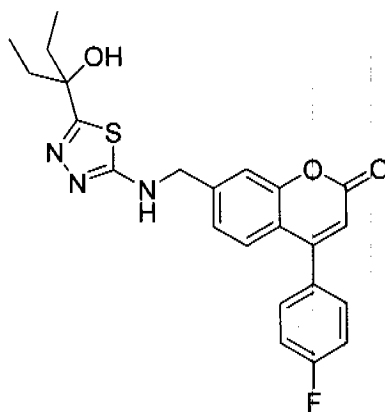
Etapla 1: 3-(5-amino-1,3,4-tiadiazol-2-il)pentan-3-ol



A una disolución a -78°C de 2-amino-1,3,4-tiadiazol (comercialmente disponible) (2,5 g, 24,72 mmol) en THF (200 ml, 0,1 M) se añadieron primero hexanos 1,6 M en *n*-butilitio (30,9 ml, 49,4 mmol) seguido 15 minutos más tarde por clorotrimetilsilano (6,27 ml, 49,4 mmol).

La temperatura se elevó a -20°C durante 15 minutos y se enfrió a -78°C. Se añadieron más hexanos 1,6 M en n-butilitio (15,45 ml, 24,72 mmol) seguidos 15 minutos más tarde por 3-pentanona (2,62 ml, 24,72 mmol). La disolución se lavó después a ta (durante toda una noche). La mezcla de reacción se desactivó con una disolución de NH₄Cl saturada y THF se eliminó al vacío. La fase acuosa se extrajo con EtOAc (3x) y las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO₄ y se concentraron. El residuo en bruto obtenido se purificó mediante cromatografía en columna (EtOAc al 100%) para producir el compuesto del título. RMN de ¹H (400 MHz, acetona-d₆): δ 6,3 (sa, 2H), 4,4 (sa, 1H), 2,0-1,7 (m, 4H), 0,9 (t, 6H).

Etapa 2: 7-(2-([5-(1-etil-1-hidroxipropil)-1,3,4-tiadiazol-2-il]amino)etil)-4-(4-fluorofenil)-2H-cromen-2-ona

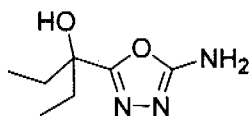


Una mezcla de 3-(5-amino-1,3,4-tiadiazol-2-il)pentan-3-ol (0,129 g, 0,689 mmol), 4-(4-fluorofenil)-2-oxo-2H-cromeno-7-carbaldehído (0,200 g, 0,746 mmol) y ácido acético (7,94 µl, 0,138 mmol) en benceno (2,5 ml) se agitó durante toda una noche a reflujo con una trampa Dean-Stark. Después de enfriar, la mezcla se diluyó en THF (5 ml) y se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (0,731 g, 3,45 mmol). La mezcla se agitó después a 45°C durante 3 h. La reacción se desactivó con una disolución saturada de NaHCO₃ y se fraccionó entre EtOAc y agua. La fase orgánica se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró. El residuo en bruto obtenido se purificó mediante cromatografía en columna (Hexano-EtOAc-MeOH, 50:50:0 a 0:98:2) para proporcionar el compuesto del título. RMN de ¹H (400 MHz, acetona-d₆): δ: 8,7 (m, 2H), 7,5 (s, 1H), 7,45 (s, 1H), 7,4 (m, 3H), 6,35 (s, 1H), 4,75 (s, 2H), 4,5 (sa, 1H), 2,0-1,75 (m, 4H), 0,9 (t, 6H).

EJEMPLO 4

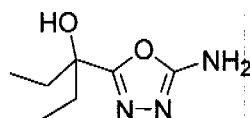
7-([5-(1-etil-1-fluoropropil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]amino)etil)-4-(4-fluorofenil)-2-H-cromen-2-ona

Etapa 1a: 3-(5-amino-1,3,4-oxadiazol-2-il)pentan-3-ol



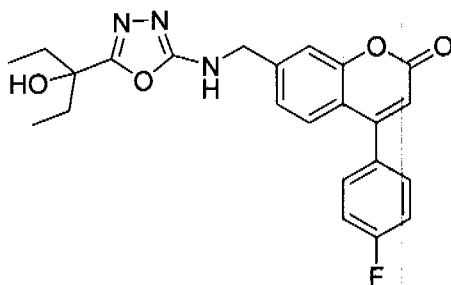
A una disolución de etilbromuro de magnesio (200 mmol) en 300 ml de THF a 0°C se añadió una suspensión de 5-amino-1,3,4-oxadiazol-2-carboxilato de etilo (8,00 g, 50,9 mmol; *Chemical Abstract*, 1966, 64, 3558a) en THF. La mezcla de reacción se levó a ta y 30 minutos más tarde se desactivó con NH₄Cl. Después de extracción con EtOAc y secado sobre MgSO₄, se eliminó el disolvente. El producto en bruto así obtenido se trituró, filtró y secó para proporcionar el compuesto del título.

Etapa 1b: 3-(5-amino-1,3,4-oxadiazol-2-il)pentan-3-ol



Una mezcla de metilo 2-etilo-2-hidroxi-butanoato (19,7 g, 134,7 mol) e hidrato de hidrazina (14 ml) se calentó a 130°C durante 4 h. La mezcla se enfrió a ta y el exceso de agente se eliminó bajo agitación para la producción de la hidrazida. A esta hidrazida y KHCO₃ (13,8 g, 138 mmol) en 150 ml de agua se añadió por partes BrCN (13,8 g, 131 mmol). Después de 90 minutos de agitación, el sólido blanco se filtró, se lavó con éter y se secó para producir el compuesto del título. RMN de ¹H (400 MHz, acetona-*d*₆): δ 6,20 (sa, 2H), 4,25 (s, 1H), 1,85 (m, 4H), 0,88 (t, 6H).

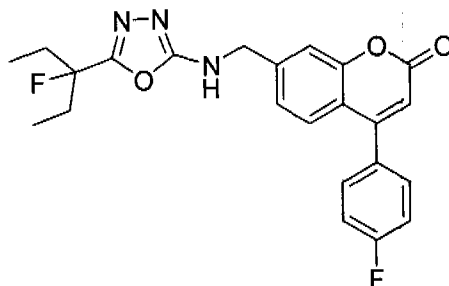
Etapa 2: 7-({[5-(1-etilo-1-hidroxi-propil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]amino}metilo)-4-(4-fluorofenil)-2 H-cromen-2-ona



Una mezcla de 3-(5-amino-1,3,4-oxadiazol-2-il)pentan-3-ol (0,446 g, 2,6 mmol) y 4-(4-fluorofenil)-2-oxo-2H-cromeno-7-carbaldehído (0,350 g, 1,3 mmol) en 5 ml de tolueno se sometió a reflujo con una trampa Dean-Stark durante toda una noche. Después de enfriar a ta se eliminó el disolvente y se diluyó la imina en bruto en etanol (8 ml) a 0°C. Se añadió NaBH₄ sólido (49 mg) a la disolución y después de 30 minutos de agitación se añadió NH₄Cl acuoso para destruir el hidruro en exceso. Después de dilución con EtOAc-salmuera, la fase orgánica se secó con MgSO₄. La purificación en gel de sílice con tolueno-EtOAc (2:8) proporcionó el compuesto del título. RMN de ¹H (400 MHz,

acetona- d_6): δ 7,67 (m, 2H), 7,48 (m, 2H), 7,37 (m, 3H), 7,19 (bt, 1H), 6,33 (s, 1H), 4,66 (m, 2H), 4,31 (s, 1H), 1,85 (m, 4H), 0,85 (t, 6H).

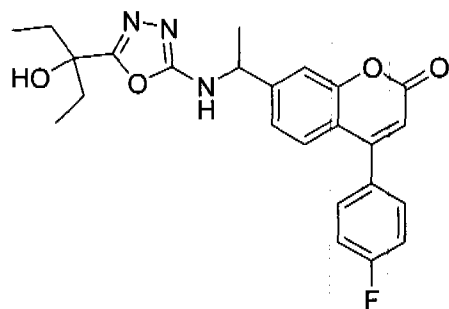
Etapas 3: 7-([5-(1-etilo-1-fluoropropil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]amino)metilo)-4-(4-fluorofenil)-2H-cromen-2-ona



Una disolución de la imina obtenida en la etapa previa (270 mg, 0,641 mmol) en CH_2Cl_2 se añadió gota a gota a una disolución de trifluoruro de (dietilamino)azufre (100 μl , 0,77 mmol) en CH_2Cl_2 preenfriado a -78°C . La disolución se agitó a -78°C durante 5 minutos, y se calentó a temperatura ambiente. Después de 40 minutos a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se decantó rápidamente a una disolución de NaBH_4 (0,20 g, 5,3 mmol) en EtOH (10 ml), y se agitó vigorosamente a temperatura ambiente durante 5 min. La mezcla de reacción se fraccionó entre EtOAc y una disolución acuosa saturada de $\text{NH}_4\text{OAc}/\text{NaCl}$. Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO_4 anhidro, se filtró y se concentró a vacío. El residuo se cromatografió en gel de sílice (EtOAc/hexanos al 20-60%) para proporcionar el compuesto del título. RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 7,60-7,67 (m, 2H), 7,43-7,52 (m, 3H), 7,34-7,40 (m, 3H), 6,32 (s, 1H), 4,68 (d, 2H), 1,95-2,17 (m, 4H), 0,91 (t, 6H).

EJEMPLO 5

7-([5-(1-etil-1-hidroxipropil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]amino)etilo)-4-(4-fluorofenil)-2H-cromen-2-ona

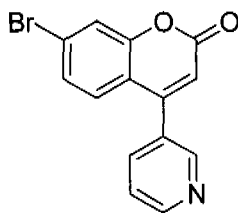


A una disolución de la imina, preparada como se describe en el Ejemplo 4, etapa 2, (0,159 g, 0,37 mmol) en 5 ml de THF a -90°C se añadió bromuro de metilmagnesio (0,79 mmol).

La mezcla de reacción se llevó a 0°C y se desactivó con NH₄Cl. Después de extracción con EtOAc, secado con MgSO₄, y evaporación, el material en bruto se purificó en gel de sílice con tolueno-EtOAc (2:8) para proporcionar el compuesto del título. RMN de ¹H (400 MHz, acetona-d₆) δ: 7,66 (m, 2H), 7,35-7,52 (m, 5H), 7,19 (d, 1H), 6,33 (s, 1H), 4,95 (m, 1H), 4,23 (s, 1H), 1,72 (m 4H), 1,63 (d, 3H), 0,80 (m, 6H).

EJEMPLO 6A

7-bromo-4-piridin-3-il-2H-cromen-2-ona se puede preparar como sigue:

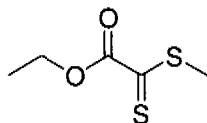


La 7-hidroxi-4-(3-piridil)coumarina comercialmente disponible (1,48 g, 6,19 mmol) y dibromuro de trifenilfosfina (5,22 g, 12,4 mmol) se calientan en un baño de arena a 320–350°C durante 1,5 h. El sólido enfriado se tomó con etanol (200 ml) y gel de sílice (100 g) y se evaporó a sequedad. La cromatografía en columna (tolueno/acetona; 80:20) proporciona 7-bromo-4-piridin-3-il-2H-cromen-2-ona.

EJEMPLO 6B

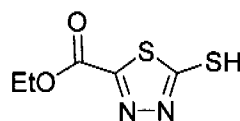
7-({5-[diciclopropil(hidroxil)metil]-1,3,4-tiadiazol-2-il}tio)-4-piridina-3-il-2H-cromen-2-ona

Etapas 1: (metilotio)(tio)acetato de etilo



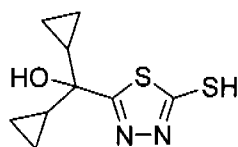
A una mezcla de azufre (5,23 g, 163 mmol) en DMF (100 ml) se añadió trietilamina (34,1 ml, 245 mmol) y cloroacetato de etilo (10 g, 81,6 mmol). Después de 3,5 h se añadió yodometano (5,59 ml, 89,8 mmol) y la mezcla se agitó 1 h a ta. Se añadió Et₂O-agua y la fase orgánica se separó. La fase orgánica se lavó con agua (3 X), salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y el disolvente se eliminó para dar el compuesto del título el cual se usó sin purificación adicional durante la siguiente etapa. RMN de ¹H (400 MHz, acetona-d₆): 4,38 (c, 2H), 2,72 (s, 3H), 1,34 (t, 3H).

Etapas 2: 5-mercapto-1,3,4-tiadiazolo-2-carboxilato de etilo



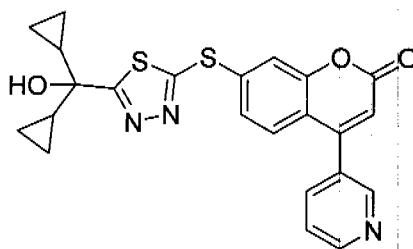
(Metilotio)(tio)acetato de etilo (20,0 g, 122 mmol) e hidrazinacarboditioato potásico (R.S. Drago y col., *JACS* (1983) 105, 2287) (17,8 g, 122 mmol) se sometieron a reflujo durante toda una noche en etanol (500 ml). La disolución se concentró y se añadió EtOAc. La fase orgánica se lavó con HCl 1 M, salmuera y se secó sobre Na₂SO₄ anhidro. El disolvente se vaporó y el residuo se purificó sobre gel de sílice (hexanos-acetona, 80:20) para dar el compuesto del título. RMN de ¹H (400 MHz, acetona-d₆): 4,43 (c, 2H), 1,38 (t, 3H).

Etapla 3: Diciclopropil(5-mercapto-1,3,4-tiadiazol-2-il)metanol



A una disolución de bromuro de ciclopropilmagnesio (37 ml, 0,5 M/THF, 18,4 mmol a 0°C) se añadió lentamente una disolución de 5-mercapto-1,3,4-tiadiazol-2-carboxilato de etilo en THF (1 g, 5,3 mmol). Cuando se añadió la mitad de la disolución, el baño que enfría se eliminó y se añadió el resto de la disolución. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas, después se fraccionó entre NH₄Cl acuoso y Et₂O. Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con Et₂O. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera y se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro. El disolvente se evaporó y el residuo cromatografió en gel de sílice (hexanos:acetona, 95:5) para dar el compuesto del título. RMN de ¹H (400 MHz, acetona-d₆): 4,75 (s, 1H), 1,39-1,26 (m, 2H), 0,67-0,38 (m, 8H).

Etapla 4: 7-({5-[diciclopropil(hidroxil)metil]-1,3,4-tiadiazol-2-il}tio)- 4-piridina-3-il-2H-cromen-2-ona



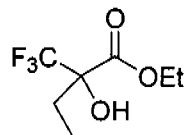
Se añadió KOH (0,089 g, 1,59 mmol) a una disolución de diciclopropil(5-mercapto-1,3,4-tiadiazol-2-il)metanol (0,363 g, 1,60 mmol) en MeOH seco. Cuando se obtuvo una disolución, la mezcla de reacción se concentró a sequedad. El tolueno seco se añade después y la mezcla se concentró a sequedad de nuevo. El residuo se disolvió en NMP, se añadió a 7-bromo-4-

piridin-3-il-2H-cromen-2-ona (400 mg, 1,32 mmol) y la mezcla resultante se agitó a 120°C durante 16 h. La mezcla de reacción se enfrió y fraccionó entre NH₄OAc acuoso y EtOAc. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se concentró y se purificó en columna de gel de sílice (tolueno-acetona, 90:10 a 70:30) para dar el compuesto del título. RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 8,82 (d, 1H), 8,72 (s, 1H), 7,81 (dt, 1H), 7,64 (s, 1H), 7,58-7,50 (m, 1H), 7,48-7,41 (m, 2H), 6,46 (s, 1H), 2,57 (s, 1H), 1,40-1,31 (m, 2H), 0,69-0,57 (m, 6H), 0,50-0,44 (m, 1H).

EJEMPLO 7

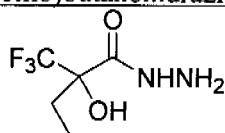
(+) y (-)-4-(4-fluorofenil)-7-[(5-[1-hidroxi-1-(trifluorometilo)propil]-1,3,4-oxadiazol-2-il)amino)metil]-2H-cromen-2-ona

Etapas 1: 2-hidroxi-2-(trifluorometilo)butanoato de etilo



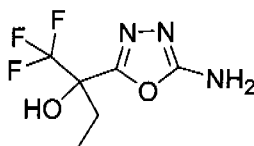
A una disolución a -78°C de trifluoropiruvato de etilo (129,0 g, 758 mmol) en éter se añadió gota a gota en 90 minutos una disolución de 3,0 M de EtMgBr en éter (252 ml). La disolución se llevó durante una hora a alrededor de -10°C y se vertió sobre 2 l de NH₄Cl saturado. Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con éter (3 x 500 ml). Las fases orgánicas se combinaron, se secaron sobre MgSO₄ y el disolvente se eliminó. La destilación a 50-65°C (30 mm Hg) dio el compuesto del título. RMN de ¹H (400 MHz, acetona-d₆): δ 5,4 (s, 1H), 4,35 (c, 2H), 2,07 (m, 1H), 1,83 (m, 1H), 1,3 (t, 3H) y 0,93 (t, 3H).

Etapas 2: 2-Hidroxi-2-(trifluorometilo)butanohidrazida



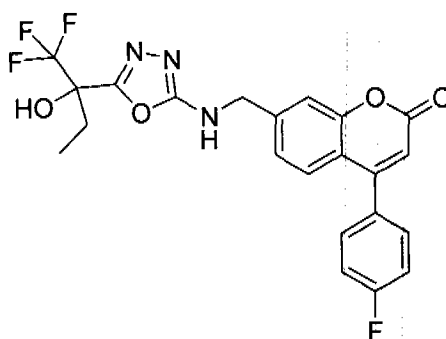
Se calentaron el éster etílico de etapa 1 (50,04 g, 250 mmol) e hidrato de hidrazina (25,03 g, 50 mmol) a 80°C durante 18 h. La hidrazina en exceso se eliminó a vacío y el producto en bruto se filtró a través de un lecho corto de gel de sílice con EtOAc-Hexano (alrededor de 3 l) para suministrar el compuesto del título. RMN de ¹H (400 MHz, acetona-d₆): δ 9,7 (s, 1H), 6,10 (s, 1H), 2,25 (m, 1H), 1,85 (m, 1H) y 0,95 t, (3H).

Etapas 3: 2-(5-Amino-1,3,4-oxadiazol-2-il)-1,1,1-trifluorobutan-2-ol



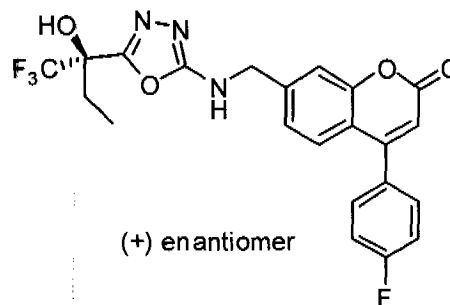
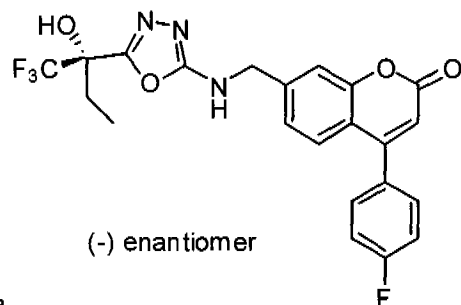
Se añadió por partes KHCO_3 (18,33 g, 183 mmol) seguido por BrCN (19,39 g, 183 mmol) a la hidrazida (34,07 g, 183 mmol) de la etapa 2 en 275 ml de agua. Después de 3 h, el sólido se filtró, se lavó con agua fría y se secó para proporcionar el compuesto del título. El compuesto adicional se puede recuperar a partir de la fase acuosa mediante extracción (éter-hexano, 1:1). RMN de ^1H (400 MHz, acetona- d_6): δ 6,54 (s, 2H), 6,01 (s, 1H), 2,22 (m, 1H), 2,08 (m, 1H) y 0,99 (m, 3H).

Etapa 4: 4-(4-fluorofenil)-7-[(5-[1-hidroxi-1-(trifluorometil)propil]-1,3,4-oxadiazol-2-il}amino)metil]-2H-cromen-2-ona



Una mezcla de oxadiazol (14,41 g, 68,2 mmol) de etapa 3 y 4-(4-fluorofenil)-2-oxo-2H-cromeno-7-carbaldehído (14,1 g, 52,5 mmol) en tolueno (160 ml) con 10% de PPTS se llevó a cabo a reflujo y se dejó funcionar durante toda una noche. El sistema estaba equipado con una trampa Dean-Stark para recoger agua. El disolvente se eliminó y el petróleo en bruto (RMN de ^1H (400 MHz, acetona- d_6): δ 9,33 (1H, s, imina)) obtenido se diluyó en EtOH (alrededor de 75 ml) a 0°C . A esta disolución se añadió NaBH_4 (1,9 g) por partes y la reacción se desactivó con una disolución de NH_4Cl después de 45 minutos. La mezcla se saturó con NaCl y se extrajo con EtOAc (3 X 200 ml). Las fases orgánicas se combinaron y secaron sobre MgSO_4 . La purificación sobre la cromatografía en gel de sílice usando tolueno-EtOAc (55:45) proporcionó el compuesto del título. RMN de ^1H (400 MHz, acetona- d_6): δ 7,65 (m, 2H), 7,50 (m, 3H), 7,38 (m, 3H), 6,35 (s, 1H), 6,06 (s, 1H), 4,70 (m, 2H), 2,21 (m, 1H), 2,11 (m, 1H) y 0,98 (t, 3H).

Etapa 5: Separación en columna de HPLC quiral de enantiómeros (+) y (-) de 4-(4-fluorofenil)-7-[(5-[1-hidroxi-1-(trifluorometil)propil]-1,3,4-oxadiazol-2-il}amino)metil]-2H-



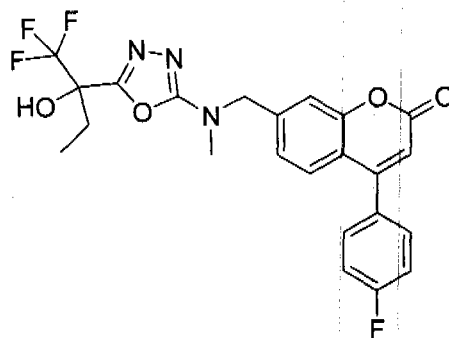
cromen-2-ona

Una disolución de (±)-4-(4-fluorofenil)-7-[(5-[1-hidroxi-1-(trifluorometil)propil]-1,3,4-oxadiazol-2-il]amino)metil]-2*H*-cromen-2-ona (0,5-0,6 g) en EtOH-Hexano (30:70, alrededor de 40 ml) se inyectó sobre una columna de HPLC preparativa (5 cm x 50 cm) CHIRALPAK AD® (que eluye con EtOH/Hexano, 30/70 con detección UV a 280 nm). Los enantiómeros se separaron con el enantiómero que eluye más rápido teniendo un tiempo de retención de ~ 34 minutos para el enantiómero(-) y el disolvente que eluye más lento que tiene un tiempo de retención de ~ 49 minutos para el enantiómero(+).

EJEMPLO 8

4-(4-fluorofenil)-7-[(5-[1-hidroxi-1-(trifluorometil)propil]-1,3,4-oxadiazol-2-il](metilo)amino)metil]-2*H*-cromen-2-ona

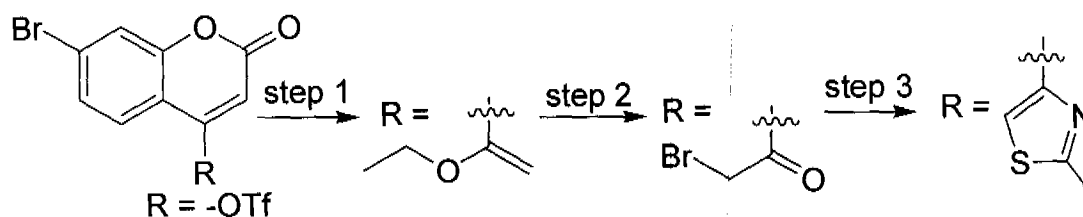
Etapas 1: 4-(4-fluorofenil)-7-[(5-[1-hidroxi-1-(trifluorometilo)propil]-1,3,4-oxadiazol-2-il](metilo)amino)metil]-2*H*-cromen-2-ona



Se calentaron a 50°C el isómero (-) de 4-(4-fluorofenil)-7-[(5-[1-hidroxi-1-(trifluorometil)propil]-1,3,4-oxadiazol-2-il]amino)metil]-2*H*-cromen-2-ona (0,100 g, 0,22 mmol), yoduro de metilo (2 ml) y K₂CO₃ (0,061 g, 0,44 mmol) hasta la desaparición del material de partida. La mezcla se enfrió a ta y se diluyó con EtOAc-agua. La fase orgánica se separó, se secó y el disolvente se eliminó. La purificación en gel de sílice (tolueno-acetona, 8:2) dio el compuesto del título. RMN de ¹H (400 MHz, acetona-d₆): δ 7,68 (m, 2H), 7,51 (d, 1H), 7,48 (s, 1H), 7,39 (m, 3H), 6,49 (s, 1H), 6,12 (s, 1H), 4,8 (c, 2H), 3,17 (s, 3H), 2,26 (m, 1H), 2,09 (m, 1H), 1,02 (t, 3H).

EJEMPLO 9A

7-bromo-4-(2-metilo-1,3-tiazol-4-il)-2H-cromen-2-ona se puede preparar como sigue:



Etapa 1: 7-bromo-4-(1-etoxivinil)-2H-cromen-2-ona

A una disolución de 7-bromo-4-trifluorometanosulfoniloxicoumarina (5,1 g, 13,7 mmol) en dioxano se añadió tributil(1-etoxivinil)estaño (4,8 ml, 14,2 mmol), (Ph₃P)₄Pd (0,790 g, 0,7 mmol) y LiCl (1,74 g, 41 mmol). La mezcla se sometió a reflujo durante 4 horas, se enfrió y se fraccionó entre NH₄Cl acuoso y EtOAc. Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera y se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro. El disolvente se evaporó y el residuo se cromatografió sobre gel de sílice (CH₂Cl₂/EtOAc; 95:5) y se trituró en hexano/Et₂O para dar el compuesto del título.

Etapa 2: 7-bromo-4-(bromoacetil)-2H-cromen-2-ona

A una disolución de 7-bromo-4-(1-etoxivinil)-2H-cromen-2-ona (2,0 g, 6,8 mmol) en THF y H₂O se añadió N-bromosuccinimida (1,3 g, 14,2 mmol) con agitación durante 30 minutos. Se añadió tolueno y el disolvente se evaporó. El residuo se cromatografió en gel de sílice (hexano/EtOAc; 80:20) para dar el compuesto del título.

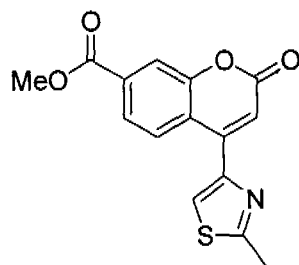
Etapa 3: 7-bromo-4-(2-metilo-1,3-tiazol-4-il)-2H-cromen-2-ona

A una disolución de 7-bromo-4-(bromoacetil)-2H-cromen-2-ona (0,605 g, 1,7 mmol) en DMF se añadió tioacetamida (0,138 g, 1,8 mmol). La mezcla se agitó 24 h a ta y a 100°C durante toda una noche. Una vez se enfría a ta, se fracciona entre NH₄Cl acuoso y EtOAc. Las fases se separan y la fase acuosa se extrajo con EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se lavan con salmuera y se secan sobre Na₂SO₄ anhidro. El disolvente se evapora y el residuo se agitó en hexanos/Et₂O para dar el compuesto del título.

EJEMPLO 9B

7-[(5-[1-hidroxi-1-(trifluorometilo)propil]-1,3,4-oxadiazol-2-il)amino)metil]-4-(2-metil-1,3-tiazol-4-il)-2H-cromen-2-ona

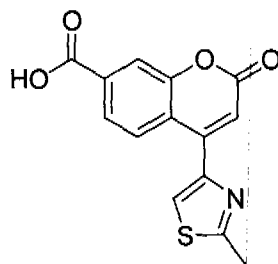
Etapa 1: 4-(2-metil-1,3-tiazol-4-il)-2-oxo-2H-cromeno-7-carboxilato de metilo



92
a2

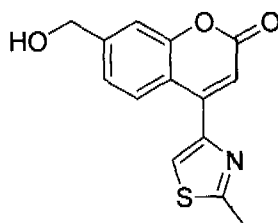
A una disolución de 7-bromo-4-(2-metilo-1,3-tiazol-4-il)-2H-cromen-2-ona (1,17 g, 3,63 mmol) en DMSO (21 ml) y metanol (12 ml) se añadió trietilamina (1,0 ml, 7,26 mmol) y [Pd(dppf)Cl₂]-CH₂Cl₂ (0,593 g, 0,73 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante toda una noche a 65°C con un balón de monóxido de carbono. Después de enfriar a ta, la mezcla de reacción se diluyó con EtOAc-CH₂Cl₂ (9:1) se lavó con agua (3X) y salmuera. La fase orgánica se secó sobre MgSO₄ y se evaporó a sequedad. El residuo se purificó sobre gel de sílice (hexanos-EtOAc, 8:2) para proporcionar el compuesto del título. RMN de ¹H (400 MHz, acetona-d₆): δ 8,45 (m, 1H), 8,12 (s, 1H), 7,92 (m, 2H), 6,80 (s, 1H), 3,97 (s, 3H), 2,85 (s, 3H).

Etapas 2: ácido 4-(2-metilo-1,3-tiazol-4-il)-2-oxo-2H-cromeno-7-carboxílico



A una disolución de 4-(2-metilo-1,3-tiazol-4-il)-2-oxo-2H-cromeno-7-carboxilato de metilo (1,0 g, 3,32 mmol) en THF (33 ml) se añadió hidróxido de litio 1 M (16,6 ml, 16,6 mmol). La reacción se calentó a 65°C durante 90 minutos, se enfrió a ta y se evaporó. Una disolución 2N de HCl se añadió después al residuo y la mezcla se agitó durante 1 h. El polvo se filtró para dar el compuesto del título. RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8,37 (m, 1H), 8,28 (s, 1H), 7,87 (m, 2H), 6,85 (s, 1H), 2,80 (s, 3H).

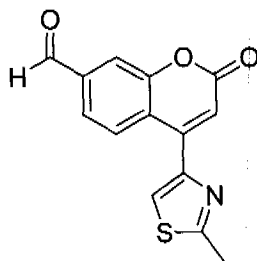
Etapas 3: 7-(hidroximetilo)-4-(2-metilo-1,3-tiazol-4-il)-2H-cromen-2-ona



95
97

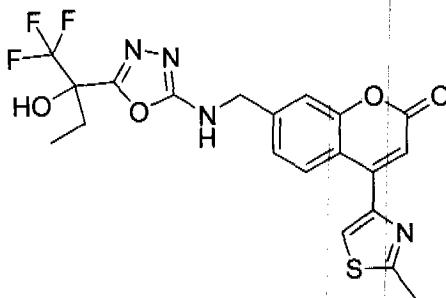
A una disolución de ácido 4-(2-metilo-1,3-tiazol-4-il)-2-oxo-2H-cromeno-7-carboxílico (0,692 g, 2,41 mmol) en THF (16 ml) a 0°C se añadió trietilamina (1,3 ml, 9,63 mmol) seguida por cloroformiato de isobutilo (0,94 ml, 7,23 mmol) durante 15 minutos. La mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 1 h y se añadió borohidruro sódico (0,456 g, 12,0 mmol) en agua (12 ml). La mezcla de reacción se agitó durante 1 h a 0°C, se desactivó con una disolución de NH₄Cl y se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO₄ y se evaporó hasta sequedad. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (hexanos-EtOAc, 4:6 a 2:8) para dar el compuesto del título. RMN de ¹H (400 MHz, acetona-d₆): δ 8,22 (m, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,40 (s, 1H), 7,35 (m, 1H), 6,62 (s, 1H), 4,80 (m, 2H), 4,55 (m, 1H), 2,82 (s, 3H).

Etapas 4: 4-(2-metilo-1,3-tiazol-4-il)-2-oxo-2H-cromeno-7-carbaldehído



A una disolución de 7-(hidroximetilo)-4-(2-metilo-1,3-tiazol-4-il)-2H-cromen-2-ona (0,387 g, 1,42 mmol) en CH₂Cl₂ (7 ml) se añadió MnO₂ (1,85 g, 21,2 mmol) y se agitó a ta durante 4 horas. Una segunda porción de MnO₂ (1,85 g, 21,2 mmol) se añadió y 3 h después la mezcla de reacción se filtró en celite, se evaporó hasta sequedad y se purificó mediante trituración en CH₂Cl₂-MeOH (9:1) para dar el compuesto del título. RMN de ¹H (400 MHz, acetona-d₆): δ 10,12 (s, 1H), 8,45 (m, 1H), 8,31 (s, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,85 (m, 1H), 6,9 (s, 1H), 2,80 (s, 3H).

Etapas 5: 7-[(5-{1-hidroxi-1-(trifluorometilo)propil}-1,3,4-oxadiazol-2-il)amino]metil]-4-(2-metilo-1,3-tiazol-4-il)-2H-cromen-2-ona



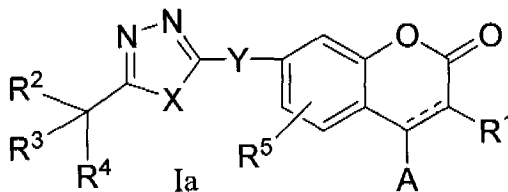
A una disolución de 4-(2-metilo-1,3-tiazol-4-il)-2-oxo-2H-cromeno-7-carbaldehído (0,200 g, 0,74 mmol) y 2-(5-amino-1,3,4-oxadiazol-2-il)-1,1,1-trifluorobutan-2-ol (0,202 g, 0,96

mmol) en tolueno (2 ml) se añadió PPTS (0,019 g, 0,07 mmol). La mezcla de reacción se calentó a reflujo con una trampa Dean-Stark durante 6 h. Después de la evaporación, el residuo se diluyó en EtOH (2 ml), se enfrió a 0°C y se añadió borohidruro de sodio (28 mg, 0,74 mmol). Después de 15 minutos, la reacción se desactivó con una disolución saturada de NH_4Cl , se extrajo con EtOAc, después se lavó con agua y salmuera. El disolvente se evaporó y el residuo cromatografiado en gel de sílice (cloroformo-etanol, 95:5) para dar el compuesto del título. RMN de ^1H (400 MHz, acetona- d_6): δ 8,27 (d, 1H), 8,09 (s, 1H), 7,45 (m, 3H), 6,66 (s, 1H), 6,08 (s, 1H), 4,7 (d, 2H), 2,83 (s, 3H), 2,22 (m, 1H), 2,10 (m, 1H), 0,98 (m, 3H).

OK
94

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de Fórmula estructural Ia



y las sales, ésteres y solvatos farmacéuticamente aceptables de la misma, en los que:

-- se selecciona de un enlace simple y un enlace doble;

"A" se selecciona a partir de un grupo que consta de

- ✓ (a) un anillo aromático de 5 miembros que contiene (i) uno o más átomos de carbono, (ii) un heteroátomo seleccionado a partir de oxígeno y azufre, y (iii) cero, uno, dos o tres átomos de nitrógeno,
- ✓ (b) un anillo aromático de 5 miembros que contiene uno o más átomos de carbono y de uno a cuatro átomos de nitrógeno,
- ✓ (c) un anillo aromático de 6 miembros que contiene átomos de carbono y uno, dos o tres átomos de nitrógeno;
- (d) un sistema anillo bicíclico seleccionado de benzotienilo, indolilo, quinolinilo y naftalenilo;
- (e) fenilo, y
- (f) -CH₂- fenil;

y en los que A está opcionalmente mono- o di-sustituida con un sustituyente independientemente seleccionado en cada aparición del grupo consistente en (i) -F (ii) -Cl, (iii) -alquiloC₁₋₃ opcionalmente sustituido con uno o más grupos halo, (iv) -OalquiloC₁₋₃ opcionalmente sustituido con uno o más grupos halo, (v) -OcicloalquiloC₃₋₆, (vi) -CH₂OH, (vii) -COOR¹, (viii) -CN y (ix) -NR¹⁰R¹¹;

X se selecciona de -O- y -S-;

Y se selecciona de:

- (a) -NR⁶-CHR⁷ y -NR⁸-C(O)- en los que el nitrógeno en Y está unido al resto heterocíclico de 5 miembros de Fórmula Ia y el carbono en Y está unido al resto heterocíclico bicíclico de Fórmula Ia;
- (b) -S- y
- (c) -O-;

R¹ se selecciona del grupo consistente en -H, -alquiloC₁₋₆ y -cicloalquiloC₃₋₆;

R² se selecciona del grupo consistente en -H, -OH, -F, -alquilC₁₋₃, -OalquilC₁₋₃ y -OC(O)-alquilC₁₋₃;

R³ se selecciona del grupo consistente en -H, -alquilC₁₋₆, -alquilC₁₋₆ sustituido con uno o más grupos fluoro, -alquilC₁₋₆ sustituido con R⁹, -alquenilC₂₋₆, -cicloalquilC₃₋₆, -cicloalquenilC₅₋₇ y -Z;

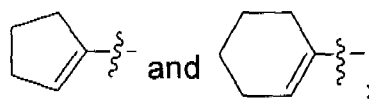
R⁴ se selecciona del grupo consistente en -H, -alquilC₁₋₆, -alquilC₁₋₆ sustituido con uno o más grupos fluoro -alquilC₁₋₆ sustituido con R⁹, -alquenilC₂₋₆, -cicloalquilC₃₋₆, -cicloalquenilC₅₋₇ y -Z;

o **R³** y **R⁴** representan conjuntamente oxo;

o **R³** y **R⁴** se articulan conjuntamente con el carbono al cual están unidos para formar un anillo seleccionado del grupo consistente en un anillo -cicloalquilC₃₋₆ y un anillo -cicloalquenilC₅₋₇,

dado que cuando **R³** y **R⁴** se articulan conjuntamente con el carbono al cual están unidos para formar un anillo -cicloalquenilC₅₋₇, no hay doble enlace en la posición C-1 en el anillo;

o **R²**, **R³** y **R⁴** se articulan conjuntamente con el carbono al cual están unidos para formar un anillo cicloalquenilo seleccionado de:



R⁵ está ausente o es un sustituyente seleccionado a partir del grupo consistente en -alquilC₁₋₆, -cicloalquilC₃₋₆ y halo;

R⁶ se selecciona del grupo consistente en (a) -H, (b) -alquilC₁₋₄, (c) -C(O)alquilC₁₋₄ y (d) -C(O)fenil opcionalmente sustituido con -alquilC₁₋₄;

R⁷ se selecciona del grupo consistente en (a) -H, (b) alquiloC₁₋₄, (c) -cicloalquilC₃₋₆, (d) fenilo opcionalmente mono- o di-sustituido con un sustituyente independientemente seleccionado en cada aparición del grupo consistente en -alquilC₁₋₄, -F y -Cl, y (e) un anillo aromático de 5 miembros que contiene (i) uno o más átomos de carbono, (ii) un heteroátomo seleccionado a partir de oxígeno y azufre, y (iii) cero, uno, dos o tres átomos de nitrógeno;

R⁸ se selecciona del grupo consistente en -H y -alquilC₁₋₄;

R⁹ se selecciona del grupo consistente en -COOR¹, -C(O)H, -CN, -CR¹R¹OH, -OR¹, -S-alquilC₁₋₆ y -S-cicloalquilC₃₋₆;

R¹⁰ se selecciona del grupo consistente en -H, -alquilC₁₋₆, -cicloalquilC₃₋₆ y -COOR¹;

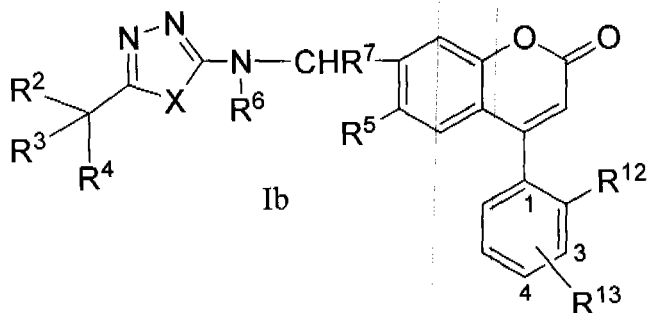
R¹¹ se selecciona del grupo consistente en -H, -alquilC₁₋₆ y -cicloalquilC₃₋₆; y

Z se selecciona del grupo consistente en

- ✓ (a) un anillo aromático de 5 miembros que contiene (i) uno o más átomos de carbono, (ii) un heteroátomo seleccionado a partir de oxígeno y azufre, y (iii) cero, uno, dos o tres átomos de nitrógeno,
 ✓ (b) un anillo aromático de 5 miembros que contiene uno o más átomos de carbono y de uno a cuatro átomos de nitrógeno,
 ✓ (c) un anillo aromático de 6 miembros que contiene átomos de carbono y uno, dos o tres átomos de nitrógeno;
 (d) fenilo, y
 (e) $-\text{CH}_2$ -fenil y $-\text{CH}_2$ -dioxólanil,

y en el que Z está opcionalmente mono- o di-sustituida con un sustituyente independientemente seleccionado en cada aparición del grupo consistente en (i) -F (ii) -Cl, (iii) -alquilC₁₋₃ opcionalmente sustituido con uno o más grupos halo que incluye por ejemplo $-\text{CF}_3$, (iv) -OalquilC₁₋₃ opcionalmente sustituido con uno o más grupos halo, (v) -OcicloalquilC₃₋₆, (vi) $-\text{CH}_2\text{OH}$, (vii) $-\text{COOR}^1$, (viii) -CN y (ix) $-\text{NR}^{10}\text{R}^{11}$.

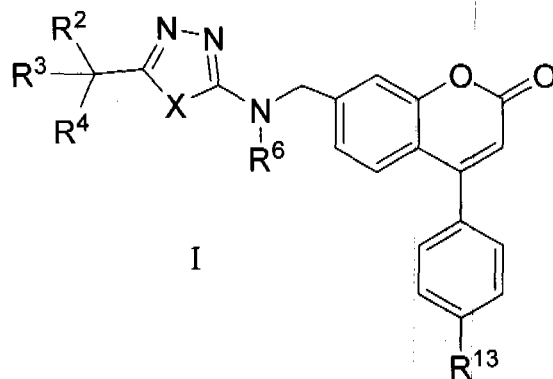
2. El compuesto de la reivindicación 1 que tiene la Fórmula estructural Ib



y las sales, ésteres y solvatos farmacéuticamente aceptables de la misma en los que R^{12} se selecciona del grupo consistente en -H y -F;

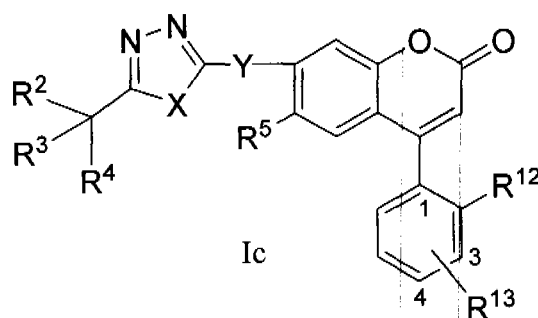
R^{13} está ausente o es un sustituyente en la posición 3- o 4- y se selecciona del grupo consistente en (i) -F, (ii) -Cl, (iii) -alquilC₁₋₃ opcionalmente sustituido con uno o más grupos halo, (iv) -OalquilC₁₋₃ opcionalmente sustituido con uno o más grupos halo que incluyen por ejemplo $-\text{OCHF}_2$ y $-\text{OCF}_3$, (v) -OcicloalquilC₃₋₆, (vi) $-\text{CH}_2\text{OH}$, (vii) $-\text{COOR}^1$, (viii) -CN y (ix) $-\text{NR}^{10}\text{R}^{11}$.

3. El compuesto de la reivindicación 2 que tiene la Fórmula estructural I



y las sales, ésteres y solvatos farmacéuticamente aceptables de la misma.

4. El compuesto de la reivindicación 1 que tiene la Fórmula estructural Ic



y las sales, ésteres y solvatos farmacéuticamente aceptables de la misma en los que

Y se selecciona de -S- y -O-;

R¹² se selecciona del grupo consistente en -H y -F;

R¹³ está ausente o es un sustituyente en la posición 3- o 4- y se selecciona del grupo consistente en (i) -F, (ii) -Cl, (iii) -alquilC₁₋₃ opcionalmente sustituido con uno o más grupos halo incluyendo por ejemplo -CF₃, (iv) -OalquilC₁₋₃ opcionalmente sustituido con uno o más grupos halo que incluyen por ejemplo -OCHF₂ y -OCF₃, (v) -OcicloalquilC₃₋₆, (vi) -CH₂OH, (vii) -COOR¹, (viii) -CN and (ix) -NR¹⁰R¹¹.

5. El compuesto de la reivindicación 1 seleccionada del grupo consistente en:

4-bromo-N-{[4-(4-fluorofenil)-2-oxo-2H-cromen-7-il]metil}-N-{5-[1-hidroxi-1-(trifluorometil)propil]-1,3,4-oxadiazol-2-il} benzamida;

4-(4-fluorofenil)-7-{[5-[1-hidroxi-1-(trifluorometil)propil]-1,3,4-oxadiazol-2-il](isopropil)amino]metil}-2H-cromen-2-ona;

7-[(5-[1-hidroxi-1-(trifluorometil)propil]-1,3,4-oxadiazol-2-il)amino]metil]-4-(2-metil-1,3-tiazol-4-il)-2H-cromen-2-ona;

99
99

4-(4-fluorofenil)-7-[(5-[1-hidroxi-1-(trifluorometil)propil]-1,3,4-oxadiazol-2-il} amino)metil]-6-metil-2H-cromen-2-ona;
N-{[4-(4-fluorofenil)-2-oxo-2H-cromen-7-il]metil}-N-{5-[1-hidroxi-1-(trifluorometil)propil]-1,3,4-oxadiazol-2-il} acetamida;
4-(4-fluorofenil)-7-({5-(1-hidroxi-1-feniletil)-1,3,4-oxadiazol-2-il} amino)metil]-2H-cromen-2-ona;
4-(4-fluorofenil)-7-[(5-[2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-1-(trifluorometil)etil]-1,3,4-oxadiazol-2-il} amino)metil]-2H-cromen-2-ona;
4-(4-fluorofenil)-7-[(5-[(1S)-2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-1-metiletil]-1,3,4-oxadiazol-2-il} amino)metil]-2H-cromen-2-ona;
4-(4-fluorofenil)-7-[(5-[1-hidroxi-1-(trifluorometil)propil]-1,3,4-oxadiazol-2-il} (metil) amino)metil]-2H-cromen-2-ona;
4-(4-fluorofenil)-7-[(5-[(1R)-2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-1-metiletil]-1,3,4-oxadiazol-2-il} amino)metil]-2H-cromen-2-ona;
3-{7-[(5-[1-hidroxi-1-(trifluorometil)propil]-1,3,4-oxadiazol-2-il} amino)metil]-2-oxo-2H-cromen-4-il} benzonitrilo;
4-(4-fluorofenil)-7-({5-(2,2,3,3,3-pentafluoro-1-hidroxi-1-metilpropil)-1,3,4-oxadiazol-2-il} amino)metil]-2H-cromen-2-ona;
4-(4-fluorofenil)-7-({5-(1-hidroxiciclopentil)-1,3,4-oxadiazol-2-il} amino)metil]-2H-cromen-2-ona;
(R)-6-fluoro-4-(4-fluorofenil)-7-[(5-[1-hidroxi-1-(trifluorometil)propil]-1,3,4-oxadiazol-2-il} amino)metil]-2H-cromen-2-ona;
(S)-6-fluoro-4-(4-fluorofenil)-7-[(5-[1-hidroxi-1-(trifluorometil)propil]-1,3,4-oxadiazol-2-il} amino)metil]-2H-cromen-2-ona;
6-cloro-4-(4-fluorofenil)-7-[(5-[1-hidroxi-1-(trifluorometil)propil]-1,3,4-oxadiazol-2-il} amino)metil]-2H-cromen-2-ona;
6-fluoro-4-(4-fluorofenil)-7-[(5-[1-hidroxi-1-(trifluorometil)propil]-1,3,4-oxadiazol-2-il} amino)metil]-2H-cromen-2-ona;
4-(4-fluorofenil)-7-[(5-[hidroxi(fenil)metil]-1,3,4-oxadiazol-2-il} amino)metil]-2H-cromen-2-ona;
7-({5-(1-etil-1-hidroxipropil)-1,3,4-oxadiazol-2-il} amino)metil]-6-fluoro-4-(4-fluorofenil)-2H-cromen-2-ona;
4-(4-fluorofenil)-7-({5-(1-hidroxi-1-metilpropil)-1,3,4-oxadiazol-2-il} amino)metil]-2H-cromen-2-ona;
7-({5-(1-etilpropil)-1,3,4-oxadiazol-2-il} amino)metil]-4-(4-fluorofenil)-2H-cromen-2-ona;
4-[3-(difluorometoxi)fenil]-7-({5-(1-etil-1-hidroxipropil)-1,3,4-oxadiazol-2-il} amino)metil]-2H-cromen-2-ona;
4-(4-fluorofenil)-7-[(5-[1-hidroxi-1-(trifluorometil)propil]-1,3,4-oxadiazol-2-il} amino)metil]-2H-cromen-2-ona;

100
100

(+)-4-(4-fluorofenil)-7-[(5-[1-hidroxi-1-(trifluorometil)propil]-1,3,4-oxadiazol-2-il]amino)metil]-2H-cromen-2-ona;

(-)-4-(4-fluorofenil)-7-[(5-[1-hidroxi-1-(trifluorometil)propil]-1,3,4-oxadiazol-2-il]amino)metil]-2H-cromen-2-ona;

7-([5-(1-etil-1-hidroxiopropil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]amino)metil)-4-[3-(trifluorometoxi)fenil]-2H-cromen-2-ona;

6-cloro-7-([5-(1-etil-1-hidroxiopropil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]amino)metil)-4-fenil-2H-cromen-2-ona;

7-([5-(1-etil-1-hidroxiopropil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]amino)metil)-4-(3-metilfenil)-2H-cromen-2-ona;

7-(1-([5-(1-etil-1-hidroxiopropil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]amino)etil)-4-(4-fluorofenil)-2H-cromen-2-ona;

7-([5-(1-etil-1-fluoropropil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]amino)metil)-4-(4-fluorofenil)-2H-cromen-2-ona;

7-([5-(1-etil-1-hidroxiopropil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]amino)metil)-4-(4-fluorofenil)-2H-cromen-2-ona;

7-([5-(1-etil-1-hidroxiopropil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]amino)metil)-4-(4-fluorofenil)-2H-cromen-2-ona;

7-([5-(1-etil-1-hidroxiopropil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]amino)metil)-4-(4-fluorofenil)-2H-cromen-2-ona;

7-([5-(1-etil-1-hidroxiopropil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]amino)metil)-4-(4-fluorofenil)-2H-cromen-2-ona;

7-([5-(1-etil-1-hidroxiopropil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]amino)metil)-4-(3-fluorofenil)-2H-cromen-2-ona;

4-(2,4-difluorofenil)-7-([5-(1-etil-1-hidroxiopropil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]amino)metil)-2H-cromen-2-ona;

7-([5-(1-etil-1-hidroxiopropil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]amino)metil)-4-(3-metoxifenil)-2H-cromen-2-ona;

7-([5-(1-etil-1-hidroxiopropil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]amino)metil)-4-(4-metoxifenil)-2H-cromen-2-ona;

7-([5-(1-etil-1-hidroxiopropil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]amino)metil)-4-fenil-2H-cromen-2-ona;

7-([5-(1-etil-1-hidroxiopropil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]amino)metil)-4-(4-fluorofenil)-2H-cromen-2-ona;

7-([5-(1-etil-1-hidroxiopropil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]amino)metil)-4-(4-fluorofenil)-2H-cromen-2-ona;

N-[5-(1-etil-1-hidroxiopropil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-N-{[4-(4-fluorofenil)-2-oxo-2H-cromen-7-il]metil}acetamida;

7-([5-(1-etil-1-hidroxiopropil)-1,3,4-tiadiazol-2-il]amino)metil)-4-(4-fluorofenil)-2H-cromen-2-ona;

7-([5-(1-etil-1-hidroxiopropil)-1,3,4-tiadiazol-2-il]amino)metil)-4-(4-fluorofenil)-2H-cromen-2-ona;

7-({5-[d ciclopropil(hidroxi)metil]-1,3,4-tiadiazol-2-il}tio)-4-piridin-3-il-2*H*-cromen-2-ona;
7-({5-[d ciclopropil(hidroxi)metil]-1,3,4-tiadiazol-2-il}tio)-4-(4-fluorofenil)-2*H*-cromen-2-ona;
7-({5-(1-etil-1-hidroxipropil)-1,3,4-tiadiazol-2-il}tio)-4-(4-fluorofenil)-2*H*-cromen-2-ona;
y las sales, ésteres y solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos.

6. Un compuesto de la reivindicación 1 seleccionada del grupo consistente en:
7-[(5-[1-hidroxi-1-(trifluorometil)propil]-1,3,4-oxadiazol-2-il}amino)metil]-4-(2-metil-1,3-tiazol-4-il)-2*H*-cromen-2-ona;
4-(4-fluorofenil)-7-[(5-[1-hidroxi-1-(trifluorometil)propil]-1,3,4-oxadiazol-2-il}amino)metil]-6-metil-2*H*-cromen-2-ona;
4-(4-fluorofenil)-7-[(5-[(1*S*)-2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-1-metiletil]-1,3,4-oxadiazol-2-il}amino)metil]-2*H*-cromen-2-ona;
3-{7-[(5-[1-hidroxi-1-(trifluorometil)propil]-1,3,4-oxadiazol-2-il}amino)metil]-2-oxo-2*H*-cromen-4-il}benzonitrilo;
6-fluoro-4-(4-fluorofenil)-7-[(5-[1-hidroxi-1-(trifluorometil)propil]-1,3,4-oxadiazol-2-il}amino)metil]-2*H*-cromen-2-ona;
6-cloro-4-(4-fluorofenil)-7-[(5-[1-hidroxi-1-(trifluorometil)propil]-1,3,4-oxadiazol-2-il}amino)metil]-2*H*-cromen-2-ona;
7-({5-(1-etilo-1-hidroxipropil)-1,3,4-oxadiazol-2-il}amino)metil]-4-(3-fluorofenil)-2*H*-cromen-2-ona;
4-(4-fluorofenil)-7-[(5-[1-hidroxi-1-(trifluorometil)propil]-1,3,4-oxadiazol-2-il}amino)metil]-2*H*-cromen-2-ona;
(-) 4-(4-fluorofenil)-7-[(5-[1-hidroxi-1-(trifluorometil)propil]-1,3,4-oxadiazol-2-il}amino)metil]-2*H*-cromen-2-ona;
y las sales, ésteres y solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos.

7. Una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la reivindicación 1 y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

8. Un procedimiento para prevenir la síntesis, la acción, o la liberación de leucotrienos en un mamífero, que comprende administrar a dicho mamífero una cantidad efectiva de un compuesto de la reivindicación 1.

9. El procedimiento de la reivindicación 9, en el que el mamífero es un ser humano.

10. Un procedimiento para ^{yo}tratar una afección inflamatoria en un mamífero, que comprende administrar a un mamífero en necesidad de tal tratamiento una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la reivindicación 1.

11. Un procedimiento para ^ytratar aterosclerosis que comprende administrar una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la reivindicación 1 a un paciente en necesidad de tal tratamiento.

12. Un procedimiento para ^oprevenir o reducir el riesgo de desarrollar aterosclerosis, que comprende administrar una cantidad profilácticamente efectiva de un compuesto de la reivindicación 1 a un paciente en riesgo de desarrollar aterosclerosis.

13. Un procedimiento para ^yprevenir o reducir el riesgo de un suceso patológico aterosclerótico que comprende administrar una cantidad profilácticamente efectiva de un compuesto de la reivindicación 1 a un paciente en riesgo de sufrir un suceso patológico aterosclerótico.

14. Un procedimiento para ^ydetener o ralentizar la progresión de placa aterosclerótica, que comprende administrar una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la reivindicación 1 a un paciente en necesidad de tal tratamiento.

15. Un procedimiento para ^yllevar a cabo regresión de placa aterosclerótica que comprende administrar una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la reivindicación 1 a un paciente en necesidad de tal tratamiento.

16. Un procedimiento para ^yprevenir o reducir el riesgo de rotura de placa aterosclerótica que comprende administrar una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la reivindicación 1 a un paciente que tiene placa aterosclerótica.

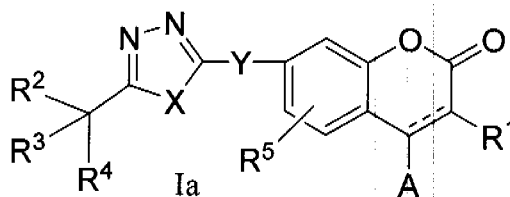
^{7. eliminar la adición independiente a la composición}
17. Una composición farmacéutica que consta de un compuesto de la reivindicación 1 y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

18. Una composición farmacéutica que consta de un compuesto de la reivindicación 1, un compuesto que altera lípidos y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

*benzyl, arabinoside, or other nucleoside analogs
as carriers or adjuvants*

RESUMEN DE LA DESCRIPCIÓN

La presente invención proporciona compuestos de Fórmula Ia que son inhibidores de la biosíntesis de leucotrienos.



Los compuestos de Fórmula Ia son útiles como agentes antiateroscleróticos, antiasmáticos, antialérgicos, antiinflamatorios y citoprotectores.

PATENT COOPERATION TREATY

From the INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

To:
OGILVY RENAULT LLP/S.E.N.C.R.L.,S.R.L.
1600 - 1981 McGill College Avenue
MONTREAL, Quebec
Canada, H3A 2Y3

KPM

PCT

NOTIFICATION OF TRANSMITTAL OF
THE INTERNATIONAL SEARCH REPORT AND
THE WRITTEN OPINION OF THE INTERNATIONAL
SEARCHING AUTHORITY, OR THE DECLARATION

(PCT Rule 44.1)

*1004
124*

Date of mailing (day/month/year) 21 June 2006 (21-06-2006)

Applicant's or agent's file reference
8426-2037PCT

FOR FURTHER ACTION See paragraphs 1 and 4 below

International application No.
PCT/CA2006/000432

International filing date (day/month/year) 21 March 2006 (21-03-2006)

Applicant
MERCK FROSST CANADA LTD. ET AL

DUE ON AUG 21 2006

Amendment

1. ☒ [X] The applicant is hereby notified that the international search report and the written opinion of the International Searching Authority have been established and are transmitted herewith.

Filing of amendments and statement under Article 19 :

The applicant is entitled, if he so wishes, to amend the claims of the international application (see Rule 46) :

When? The time limit for filing such amendments is normally two months from the date of transmittal of the international search report.

Where? Directly to the International Bureau of WIPO, 34 chemin des Colombettes
1211 Geneva 20, Switzerland, Facsimile No.: +41 22 338 82 70

For more detailed instructions, see the notes on the accompanying sheet.

2. ☐ [] The applicant is hereby notified that no international search report will be established and that the declaration under Article 17(2)(a) to that effect and the written opinion of the International Searching Authority are transmitted herewith.
3. ☐ [] **With regard to the protest** against payment of (an) additional fee(s) under Rule 40.2, the applicant is notified that :
- ☐ [] the protest together with the decision thereon has been transmitted to the International Bureau together with the applicant's request to forward the texts of both the protest and the decision thereon to the designated Offices.
- ☐ [] no decision has been made yet on the protest; the applicant will be notified as soon as a decision is made.

4. Reminders

Shortly after the expiration of **18 months** from the priority date, the international application will be published by the International Bureau. If the applicant wishes to avoid or postpone publication, a notice of withdrawal of the international application, or of the priority claim, must reach the International Bureau as provided in Rules 90bis.1 and 90bis.3, respectively, before the completion of the technical preparations for the international publication.

The applicant may submit comments on an informal basis on the written opinion of the International Searching Authority to the International Bureau. The International Bureau will send a copy of such comments to all designated Offices unless an international preliminary examination report has been or is to be established. These comments would also be made available to the public but not before the expiration of 30 months from the priority date.

Within **19 months** from the priority date, but only in respect of some designated Offices, a demand for international preliminary examination must be filed if the applicant wishes to postpone the entry into the national phase **until 30 months** from the priority date (in some Offices even later); otherwise, the applicant must, **within 20 months** from the priority date, perform the prescribed acts for entry into the national phase before those designated Offices.

In respect of other designated Offices, the time limit of **30 months** (or later) will apply even if no demand is filed within 19 months.

See the Annex to Form PCT/IB/301 and, for details about the applicable time limits, Office by Office, see the *PCT Applicant's Guide*, Volume II, National Chapters and the WIPO Internet site.

Name and mailing address of the ISA/CA
Canadian Intellectual Property Office
Place du Portage I, C114 - 1st Floor, Box PCT
50 Victoria Street
Gatineau, Quebec K1A 0C9
Facsimile No.: 001(819)953-2476

Authorized officer
Lucille Leonard (819) 953-1737

NOTES TO FORM PCT/ISA/220

These Notes are intended to give instructions concerning the filing of amendments under Article 19. The Notes are based on the requirements of the Patent Cooperation Treaty, the Regulations and the Administrative Instructions under that Treaty. In case of discrepancy between these Notes and those requirements, the latter are applicable. For more detailed information, see also the *PCT Applicant's Guide*, a publication of WIPO.

In these Notes, "Article," "Rule" and "Section" refer to the provisions of the PCT, the PCT Regulations and the PCT Administrative Instructions, respectively.

INSTRUCTIONS CONCERNING AMENDMENTS UNDER ARTICLE 19

The applicant has, after having received the international search report and the written opinion of the International Searching Authority, one opportunity to amend the claims of the international application. It should however be emphasized that, since all parts of the international application (claims, description and drawings) may be amended during the international preliminary examination procedure, there is usually no need to file amendments of the claims under Article 19 except where, e.g. the applicant wants the latter to be published for the purposes of provisional protection or has another reason for amending the claims before international publication. Furthermore, it should be emphasized that provisional protection is available in some States only (see *PCT Applicant's Guide*, Volume I/A, Annexes B1 and B2).

The attention of the applicant is drawn to the fact that amendments to the claims under Article 19 are not allowed where the International Searching Authority has declared, under Article 17(2), that no international search report would be established (see *PCT Applicant's Guide*, Volume I/A, paragraph 296).

What parts of the international application may be amended?

Under Article 19, only the claims may be amended.

During the international phase, the claims may also be amended (or further amended) under Article 34 before the International Preliminary Examining Authority. The description and drawings may only be amended under Article 34 before the International Preliminary Examining Authority.

Upon entry into the national phase, all parts of the international application may be amended under Article 28 or, where applicable, Article 41.

When? Within 2 months from the date of transmittal of the international search report or 16 months from the priority date, whichever time limit expires later. It should be noted, however, that the amendments will be considered as having been received on time if they are received by the International Bureau after the expiration of the applicable time limit but before the completion of the technical preparations for international publication (Rule 46.1).

Where not to file the amendments?

The amendments may only be filed with the International Bureau and not with the receiving Office or the International Searching Authority (Rule 46.2).

Where a demand for international preliminary examination has been/is filed, see below.

How? Either by cancelling one or more entire claims, by adding one or more new claims or by amending the text of one or more of the claims as filed.

A replacement sheet must be submitted for each sheet of the claims which, on account of an amendment or amendments, differs from the sheet originally filed.

All the claims appearing on a replacement sheet must be numbered in Arabic numerals. Where a claim is cancelled, no renumbering of the other claims is required. In all cases where claims are renumbered, they must be renumbered consecutively (Section 205(b)).

The amendments must be made in the language in which the international application is to be published.

What documents must/may accompany the amendments?

Letter (Section 205(b)) :

The amendments must be submitted with a letter.

The letter will not be published with the international application and the amended claims. It should not be confused with the "Statement under Article 19(1)" (see below, under "Statement under Article 19(1)").

The letter must be in English or French, at the choice of the applicant. However, if the language of the international application is English, the letter must be in English; if the language of the international application is French, the letter must be in French.

NOTES TO FORM PCT/ISA/220 (continued)

The letter must indicate the differences between the claims as filed and the claims as amended. It must, in particular, indicate, in connection with each claim appearing in the international application (it being understood that identical indications concerning several claims may be grouped), whether

- (i) the claim is unchanged;
- (ii) the claim is cancelled;
- (iii) the claim is new;
- (iv) the claim replaces one or more claims as filed;
- (v) the claim is the result of the division of a claim as filed.

The following examples illustrate the manner in which amendments must be explained in the accompanying letter :

1. [Where originally there were 48 claims and after amendment of some claims there are 51]:
"Claims 1 to 29, 31, 32, 34, 35, 37 to 48 replaced by amended claims bearing the same numbers; claims 30, 33 and 36 unchanged; new claims 49 to 51 added."
2. [Where originally there were 15 claims and after amendment of all claims there are 11]:
"Claims 1 to 15 replaced by amended claims 1 to 11."
3. [Where originally there were 14 claims and the amendments consist in cancelling some claims and in adding new claims]:
"Claims 1 to 6 and 14 unchanged; claims 7 to 13 cancelled; new claims 15, 16 and 17 added." or
"Claims 7 to 13 cancelled; new claims 15, 16 and 17 added; all other claims unchanged."
4. [Where various kinds of amendments are made]:
"Claims 1-10 unchanged; claims 11 to 13, 18 and 19 cancelled; claims 14, 15 and 16 replaced by amended claim 14; claim 17 subdivided into amended claims 15, 16 and 17; new claims 20 and 21 added."

"Statement under Article 19(1)" (Rule 46.4)

The amendments may be accompanied by a statement explaining the amendments and indicating any impact that such amendments might have on the description and the drawings (which cannot be amended under Article 19(1)).

The statement will be published with the international application and the amended claims.

It must be in the language in which the international application is to be published.

It must be brief, not exceeding 500 words if in English or if translated into English.

It should not be confused with and does not replace the letter indicating the differences between the claims as filed and as amended. It must be filed on a separate sheet and must be identified as such by a heading, preferably by using the words "Statement under Article 19(1)."

It may not contain any disparaging comments on the international search report or the relevance of citations contained in that report. Reference to citations, relevant to a given claim, contained in the international search report may be made only in connection with an amendment of that claim.

Consequence if a demand for international preliminary examination has already been filed

If, at the time of filing any amendments and any accompanying statement, under Article 19, a demand for international preliminary examination has already been submitted, the applicant must preferably, at the time of filing the amendments (and any statement) with the International Bureau, also file with the International Preliminary Examining Authority a copy of such amendments (and of any statement) and, where required, a translation of such amendments for the procedure before that Authority (see Rules 55.3(a) and 62.2, first sentence). For further information, see the Notes to the demand form (PCT/IPEA/401).

If a demand for international preliminary examination is made, the written opinion of the International Searching Authority will, except in certain cases where the International Preliminary Examining Authority did not act as International Searching Authority and where it has notified the International Bureau under Rule 66.1bis(b), be considered to be a written opinion of the International Preliminary Examining Authority. If a demand is made, the applicant may submit to the International Preliminary Examining Authority a reply to the written opinion together, where appropriate, with amendments before the expiration of 3 months from the date of mailing of Form PCT/ISA/220 or before the expiration of 22 months from the priority date, whichever expires later (Rule 43bis.1(c)).

Consequence with regard to translation of the international application for entry into the national phase

The applicant's attention is drawn to the fact that, upon entry into the national phase, a translation of the claims as amended under Article 19 may have to be furnished to the designated/elected Offices, instead of, or in addition to, the translation of the claims as filed.

For further details on the requirements of each designated/elected Office, see the *PCT Applicant's Guide*, Volume II.

107

PATENT COOPERATION TREATY
PCT
INTERNATIONAL SEARCH REPORT
(PCT Article 18 and Rules 43 and 44)

Applicant's or agent's file reference 8426-2037PCT	FOR FURTHER ACTION	see Form PCT/ISA/220 as well as, where applicable, item 5 below
International application No. PCT/CA2006/000432	International filing date (<i>day/month/year</i>) 21 March 2006 (21-03-2006)	(Earliest) Priority date (<i>day/month/year</i>) 23 March 2005 (23-03-2005)
Applicant MERCK FROSST CANADA LTD. ET AL		

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

This international search report consists of a total of 5 sheets.

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

1. **Basis of the report**

a. With regard to the **language**, the international search was carried out on the basis of:

☒ the international application in the language in which it was filed

☐ a translation of the international application into _____, which is the language of a translation furnished for the purposes of international search (Rules 12.3(a) and 23.1(b))

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

2. ☒ **Certain claims were found unsearchable** (see Box No. II)

3. ☐ **Unity of invention is lacking** (see Box No. III)

4. With regard to the **title**,

☐ the text is approved as submitted by the applicant

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

Thiadiazole Substituted Coumarin Derivatives and Their Use as Leukotriene Biosynthesis Inhibitor.

DUE ON JUL 21 2006

Correct abstract

5. With regard to the **abstract**,

☐ the text is approved as submitted by the applicant

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

6. With regard to the **drawings**,

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

☐ as suggested by the applicant

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

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

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

Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of the first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons :

1. ☒ Claim Nos. : 8-16

because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely :

Although claims 8-16 are directed to method of medical treatment of the human/animal body, the search has been carried out and based on the alleged effects of the compound/composition.

2. ☐ Claim Nos. :

because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically :

3. ☐ Claim Nos. :

because they are dependant claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows :

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claim Nos. :
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claim Nos. :

Remark on Protest ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.

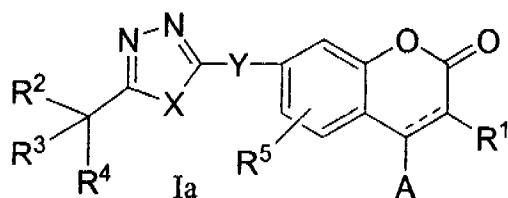
☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.

☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

Box No. IV

Text of the abstract (Continuation of item 5 of the first sheet)

The instant invention provides compounds of Formula Ia which are leukotriene biosynthesis inhibitors,



wherein X is O or S; Y is O, S, $-NR^6-CHR^7-$ or $-NR^8-C(O)-$ and A is selected from 5-membered aromatic heterocyclic ring, 6-membered aromatic heterocyclic ring, naphthalenic or heterobicyclic aromatic ring system, phenyl and benzyl. A is optionally mono- or disubstituted. Compounds of Formula Ia are useful as anti-atherosclerotic, anti-asthmatic, anti-allergic, anti-inflammatory and cytoprotective agents.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/CA2006/000432

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC: *C07D 413/12* (2006.01), *C07D 417/12* (2006.01), *A61K 31/4245* (2006.01), *A61P 19/02* (2006.01),
A61K 31/433 (2006.01)

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: *C07D 413/12* (2006.01), *C07D 417/12* (2006.01), *A61K 31/4245* (2006.01), *A61P 19/02* (2006.01),
A61K 31/433 (2006.01)

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

Electronic database(s) consulted during the international search (name of database(s) and, where practicable, search terms used)
Canadian Patent Database; STN structure search

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
1 Y A	WO 2004/108720 (GAREAU et al.) 16 December 2004 (16-12-2004) The whole document *cited in the application	1, 4, 5, 7-18 2, 3, 6
2 Y	CA 1,330,998 (FRICKEL et al.) 26 July 1994 (26-07-1994) Page 5, examples 1, 2, 12-14, 30-32, 44, 50, 63, 57, 62, 65, 76, 77, 85, 94, 101 and 107.	1, 4, 5, 7-18
3 Y	CHEMCATS Database Accession numbers: 2005:1477662 CHEMCATS & 2005:1477663 CHEMCATS Publ. Date: 18 January 2005 (18-01-2005) INTERCHIM INTERMEDIATES CAS Registry Numbers: 497058-15-8 & 497058-16-9 (Specimen)	1, 4, 5, 7-18
4 A	US 5,552,437 (DELORME et al.) 3 September 1996 (03-09-1996) The whole document *cited in the application	1-18

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.☒ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

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

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

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

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

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

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

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

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

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

16 May 2006 (16-05-2006)

Date of mailing of the international search report

21 June 2006 (21-06-2006)

Name and mailing address of the ISA/CA
Canadian Intellectual Property Office
Place du Portage I, C114 - 1st Floor, Box PCT
50 Victoria Street
Gatineau, Quebec K1A 0C9
Facsimile No.: 001(819)953-2476

Authorized officer

Marc De Vleeschauwer (819) 956-6127

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.
PCT/CA2006/000432

Patent Document Cited in Search Report	Publication Date	Patent Family Member(s)	Publication Date
WO2004108720	16-12-2004	AU2004245146 A1	16-12-2004
		CA2527769 A1	16-12-2004
		EP1636222 A1	22-03-2006
CA1330998	26-07-1994	AT92924T T	15-08-1993
		DE3834860 A1	19-04-1990
		DE58905246D D1	16-09-1993
		EP0363796 A1	18-04-1990
		HU211849 B3	28-12-1995
		JP2149579 A	08-06-1990
		MX9203515 A1	01-08-1992
		US5073563 A	17-12-1991
		US5227392 A	13-07-1993
US5552437	03-09-1996	AT201409T T	15-06-2001
		AU689656 B2	02-04-1998
		AU3695795 A	23-05-1996
		CA2203417 A1	09-05-1996
		DE69521054D D1	28-06-2001
		DE69521054T T2	22-11-2001
		EP0788497 A1	13-08-1997
		ES2156961T T3	01-08-2001
		JP10507767T T	28-07-1998
		WO9613500 A1	09-05-1996

PATENT COOPERATION TREATY

DUE ON JAN 23 2007From the
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

To:
OGILVY RENAULT LLP/S.E.N.C.R.L., S.R.L.
1600 - 1981 McGill College Avenue
MONTREAL
Canada, H3A 3C1

reply to written opinion
PCT
11/2
11/2

WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

(PCT Rule 43bis.1)

Date of mailing 21 June 2006 (21-06-2006)
(day/month/year)

Applicant's or agent's file reference
8426-2037PCT

FOR FURTHER ACTION
See paragraph 2 below

International application No.
PCT/CA2006/000432

International filing date (day/month/year)
21 March 2006 (21-03-2006)

Priority date (day/month/year)
23 March 2005 (23-03-2005)

International Patent Classification (IPC) or both national classification and IPC
IPC: *C07D 413/12* (2006.01), *C07D 417/12* (2006.01), *A61K 31/4245* (2006.01), *A61P 19/02* (2006.01),
A61K 31/433 (2006.01)

Applicant
MERCK FROSST CANADA LTD. ET AL

1. This opinion contains indications relating to the following items :

- | | |
|--|--|
| ☒ Box No. I | Basis of the opinion |
| ☐ Box No. II | Priority |
| ☒ Box No. III | Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability |
| ☐ Box No. IV | Lack of unity of invention |
| ☒ Box No. V | Reasoned statement under Rule 43bis.1(a)(i) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement |
| ☐ Box No. VI | Certain documents cited |
| ☐ Box No. VII | Certain defects in the international application |
| ☒ Box No. VIII | Certain observations on the international application |

2. FURTHER ACTION

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

If this opinion is, as provided above, considered to be a written opinion of the IPEA, the applicant is invited to submit to the IPEA a written reply together, where appropriate, with amendments, before the expiration of 3 months from the date of mailing of Form PCT/ISA/220 or before the expiration of 22 months from the priority date, whichever expires later.

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

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

Name and mailing address of the ISA/CA
Canadian Intellectual Property Office
Place du Portage I, C114 - 1st Floor, Box PCT
50 Victoria Street
Gatineau, Quebec K1A 0C9
Facsimile No.: 001(819)953-2476

Date of completion of this opinion
30 May 2006 (30-05-2006)

Authorized officer

Marc De Vleeschauwer
(819) 956-6127

WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

International application No.
PCT/CA2006/000432

43
13

Box No. I Basis of this opinion

1. With regard to the **language**, this opinion has been established on the basis of:
 - ☒ the international application in the language in which it was filed
 - ☐ a translation of the international application into _____, which is the language of a translation furnished for the purposes of international search (Rules 12.3(a) and 23.1(b)).
2. With regard to any **nucleotide and/or amino acid sequence** disclosed in the international application and necessary to the claimed invention, this opinion has been established on the basis of:
 - a. type of material
 - ☐ a sequence listing
 - ☐ table(s) related to the sequence listing
 - b. format of material
 - ☐ on paper
 - ☐ in electronic form
 - c. time of filing/furnishing
 - ☐ contained in the international application as filed.
 - ☐ filed together with the international application in electronic form
 - ☐ furnished subsequently to this Authority for the purposes of search.
- 3 ☐ In addition, in the case that more than one version or copy of a sequence listing and/or table(s) relating thereto has been filed or furnished, the required statement that the information in the subsequent or additional copies is identical to that in the application as filed or does not go beyond the application as filed, as appropriate, were furnished.
4. Additional comments :

144
145

Box No. III Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability

The questions whether the claimed invention appears to be novel, to involve an inventive step (to be non obvious), or to be industrially applicable have not been examined in respect of :

☐ the entire international application

☒ claim Nos. 8-16

because:

☒ the said international application, or the said claim Nos. 8-16 relate to the following subject matter which does not require an international search (*specify*) :

The subject matter of claims 8-16 relates to a method of medical treatment of the human or animal body. (Rule 39.1 (iv) PCT) For the assessment of these claims on the question whether they are industrially applicable, no unified criteria exists in the PCT. The patentability can also be dependent upon the formulation of the claims. Certain national offices do accept claims worded as method of medical treatment while others rather accept claims worded as use claims and would then recognize an industrial applicability for these claims. Under the PCT Rules, no industrial applicability can be acknowledged.

☐ the description, claims or drawings (*indicate particular elements below*) or said claim Nos. are so unclear that no meaningful opinion could be formed (*specify*) :

☐ the claims, or said claims Nos. are so inadequately supported by the description that no meaningful opinion could be formed (*specify*):

☐ no international search report has been established for said claims Nos.

☐ a meaningful opinion could not be formed without the sequence listing; the applicant did not, within the prescribed time limit:

☐ furnish a sequence listing on paper complying with the standard provided for in Annex C of the Administrative Instructions, and such listing was not available to the International Searching Authority in a form and manner acceptable to it.

☐ furnish a sequence listing in electronic form complying with the standard provided for in Annex C of the Administrative Instructions, and such listing was not available to the International Searching Authority in a form and manner acceptable to it.

☐ pay the required late furnishing fee for the furnishing of a sequence listing in response to an invitation under Rule 13^{ter}.1(a) or (b).

☐ a meaningful opinion could not be formed without the tables related to the sequence listings; the applicant did not, within the prescribed time limit, furnish such tables in electronic form complying with the technical requirements provided for in Annex C-bis of the Administrative Instructions, and such tables were not available to the International Searching Authority in a form and manner acceptable to it.

☐ the tables related to the nucleotide and/or amino acid sequence listing, if in electronic form only, do not comply with the technical requirements provided for in Annex C-bis of the Administrative Instructions.

☐ See Supplemental Box for further details.

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

1. Statement

Novelty (N)	Claims <u>1-18</u>	YES
	Claims <u>none</u>	NO
Inventive step (IS)	Claims <u>2, 3, 6</u>	YES
	Claims <u>1, 4, 5, 7-18</u>	NO
Industrial applicability (IA)	Claims <u>1-7, 17 and 18</u>	YES
	Claims <u>none</u>	NO

2. Citations and explanations :

D1 WO2004/108720
D2 CA 1,330,998
D3 2005:1477662 CHEMCATS & 2005:1477663 CHEMCATS
D4 US5,552,437

D1 discloses leukotriene biosynthesis inhibitors. The compounds are thiazolyl-thio-, -sulfoxyl- or -sulfonyl-coumarin derivatives.

D2 discloses MAO inhibitors. The compounds are coumarin derivatives. The derivatives can bear a thiadiazolylmethoxy or a oxadiazolylmethoxy moiety in position 7 of the coumarin ring.

D3 discloses 7-(2-phenyl-thiadiazol-5-yloxy)-coumarin and 3,8-dimethyl derivative thereof.

D4 discloses leukotriene biosynthesis inhibitors. The compounds are phenyl substituted coumarin derivatives.

Alleged Invention

New compounds useful as leukotriene biosynthesis inhibitors.

Novelty

None of the above documents disclose the compounds defined in the present claims. D1 differs because of the thiazole ring instead of thiadiazole or oxadiazole. D2 differs because the thiadiazole ring is linked to the coumarin ring through a methoxy group instead of ether, sulfur, aminomethyl or amide. D3 differs because there is a phenyl substituted in position 2 of the thiadiazole ring instead of the group -CR₂R₃. D4 differs because of the presence of a phenyl group instead of the thiadiazole or oxadiazole ring. Thus claims 1-18 comply with PCT Article 33(2).

Inventive Step

The technical problem solved by the present application is developing new leukotriene biosynthesis inhibitors. Document D1 defines the state of the art. The compounds defined in claims 1, 4, 5, 7-18 are intended for the same use than those of D1, but differ from the latter because they bear a thiadiazole or oxadiazole ring instead of a thiazole. Nevertheless, this difference would have been obvious for the skilled person in the art. Variation at this position in this class of compounds was already known in the field, since the thiazole of D1 was already a replacement of a phenyl moiety present in the prior art leukotriene biosynthesis inhibitors (see for example D4). The skilled person in the art, looking for further leukotriene biosynthesis inhibitors, would have been led to further variations at this position. Replacing the thiazole ring of D1 with a thiadiazole or an oxadiazole ring would not have required inventiveness, because these are common heterocyclic rings to link at position 7 of coumarin derivatives, as shown by D2 or D3. Therefore, claims 1, 4, 5, 7-18 lack an inventive step and do not comply with PCT Article 33(3).

The compounds defined in claims 2, 3 and 6 differ from those of D1 because they bear a thiadiazole or oxadiazole ring instead of a thiazole, but further because the heterocyclic ring is linked to the coumarin moiety through an amino methyl or an amide group, instead of a sulfur group. There is no indication in the prior art that this change would also provide leukotriene biosynthesis inhibitors. Thus claims 2, 3 and 6 present an inventive step and comply with PCT Article 33(3).

(Continued in Supplemental Box)

Box No. VIII Certain observations on the international application

The following observations on the clarity of the claims, description, and drawings or on the question whether the claims are fully supported by the description, are made :

Claims 1, 5 and 6 do not comply with PCT Article 6, because the expression "esters thereof" is indefinite.

Claim 5 does not comply with PCT Rule 6.4(b). The compound on line 11 of page 51 is outside the scope defined by claim 1, because of the "bromo" substituent on the phenyl ring of the benzamide. In claim 1, when R6 is a -C(O)phenyl, it can only be optionally substituted with -C₁₋₄alkyl.

Claim 7 does not comply with PCT Article 6. Claim 7 defines a "therapeutically effective amount", but there is no specific use defined to establish such effective amount.

Claim 9 does not comply with PCT Rule 6.4(a) because it does not refer to another claim, it is dependent on itself.

The description does not comply with PCT Article 5. A statement in an application, such as found on page 17, line 17; page 21, lines 23 and 28; page 22, line 6; and page 24, line 21, which incorporates by reference any other document, does not fully describe the invention. The description shall be complete in and on itself.

Supplemental Box

In case the space in any of the preceding boxes is not sufficient.

Continuation of: **Box V**

Industrial Applicability

The compounds defined in claims 1-6 could be useful in manufacturing drug for treating disorders mediated by leukotriene biosynthesis, thus claims 1-7, 17 and 18 comply with PCT Article 33(4).



No. 07-098436-00000-0000

Fecha: 2007-09-21 16:40:40 Dep. 2020 NUECREACION
Tra. 11 PATENTEYII Eve. 379 FASENACIONALII
Act. 411 PRESENTACION Folios: 47

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

48
118

REQUISITOS MINIMOS PARA ADMISION A TRAMITE PCT

PATENTE DE INVENCION []

MODELO DE UTILIDAD []

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

COMPLETA []

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 []

Eduar Navarro

Firma Responsable

Fecha 21-09-07

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

48
119

REPUBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Bogotá,
2020

Doctor(a)
OLARTE GARCIA CARLOS REINALDO

REFERENCIA	Radicación No.	7 98436
	Solicitud internacional	PCT/CA2006/000432
	Fecha inicio fase nacional	23/10/2007
	Trámite	11
	Evento	379
	Actuación	430
	Oficio No.	15320

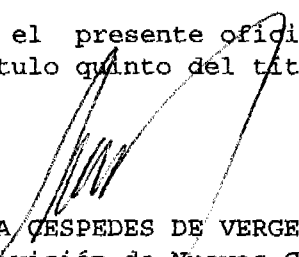
Como resultado del examen de forma, realizado con fundamento en el artículo 38 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, artículo 27 del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), regla 51 bis del Reglamento y Circular Única de la Superintendencia de Industria y Comercio, se le comunica que:

1. La solicitud no contiene el poder debidamente otorgado, con el lleno de los requisitos exigidos por los artículos 63 y subsiguientes del Código de Procedimiento Civil. Adicionalmente, deberá presentar el documento que acredita la existencia y representación legal de la sociedad solicitante, cuando ésta fuere persona jurídica.

2. El solicitante debe aclarar si la solicitud corresponde al capítulo I o II del PCT por que la indicación en el petitorio no corresponde a los documentos del expediente, en caso necesario adjuntar los documentos que corresponden.

En cumplimiento de lo dispuesto por el artículo 39 de la Decisión 486, se le requiere para que dentro del término de dos meses siguientes a la fecha de notificación del presente oficio, complete los requisitos anteriormente enunciados. En caso de no dar cumplimiento al presente requerimiento, la solicitud se considerará abandonada y perderá su prelación.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo quinto del título primero de la Circular Unica No.10 de 2001.


ALIX CARMENZA CESPEDES DE VERGEL
Jefe de la división de Nuevas Creaciones

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de fecha 30 NOV 2007
adpa11