

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
INVENTARIO



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

QF

OK

PCT

DELEGATURA DE PROPIEDAD INDUSTRIAL

DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

07-57917

**SOLICITUD DE PATENTE DE
INVENCION**

TITULO: COMPUESTOS DE UREA POLICICLICOS ANTIBACTERIANOS

SOLICITANTE: ASTRAZENECA AB

DIRECCIÓN: S-151 85 Södertälje, Suecia

APODERADO: J. IAN RAISBECK

BOGOTÁ 04 de Junio de 2009



No. 09-057917-00000-0000

Fecha: 2009-06-04 15:24:21

Dep. 2020 NUECREACION

Tra. 11 PATENTEIYII

Eve: 378 FASENACIONALI

Act. 411 PRESENTACION

Folios: 328

PETITORIO - FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD

PATENTE PCT

ENTRADA EN FASE NACIONAL

P2009/000086

SOLICITUD DE:

1

☒

Patente de Invención.



Patente de Modelo de Utilidad.

☒

Capítulo I.



Capítulo II.

2

SOLICITANTE
(71)Nombre: ASTRAZENECA ABDirección: S-151 85 SödertäljeNacionalidad o Domicilio: SueciaLugar de Constitución: Suecia

Teléfono: _____

Fax: _____

E-mail: _____

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☐ NIT ☐C.E. ☐ Otro ☐

Cual _____

Número _____

REPRESENTANTE
O APODERADONombre: J. IAN RAISBECKDirección: World Trade Center, Torre A, Calle
100 No. 8A-37 Piso 10.Teléfono: 601-7700 Fax: 601-7799E-mail: office@olarteraisbeck.com

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☒ NIT ☐C.E. ☐ Otro ☐

Cual _____

Número 79.376.996TP 135.799INVENTOR (ES)
(72)Nombre: VER PAGINA DJUNTADirección: VER PAGINA ADJUNTANacionalidad o Domicilio: VER PAGINA ADJUNTA

5

PCT (86)

Solicitud Internacional No. PCT/GB2007/004624Fecha Diciembre 03, 2007Publicación Internacional No. WO 2008/068470Fecha Junio 12, 2008

6

Título (54) COMPUESTOS DE UREA POLICICLICOS ANTIBACTERIANOS

Clasificación Internacional (51) C07D 417/04, C07D 401/04, C07D 213/75, C07D 471/04, C07D 239/42, C07D 277/48, C07D 401/14, C07D 417/14, A61K 31/427, A61P 31/04

Prioridad
SI ☒ NO ☐

(33) País de Origen

US

(32) Fecha

Diciembre 4, 2006

(31) Número de Solicitud

60/868,501

9

Comprobante de pago No. 09-40,849Fecha Junio 3 de 2009

10

ANEXOS

☒

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

☐

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

☒

Poderes, si fuere el caso. Adjunto copia simple Ver Expediente No. 07-074.694

☐

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: J. IAN RAISBECK

FIRMA:

C.C. 79.376.996 Btá T.P. 135.799

LISTA DE INVENTORES

PCT/GB/2007/004624

1. **Gregory Steven BASARAB,**
AstraZeneca R & D Boston,
35 Gatehouse Drive, Waltham,
Massachusetts 02451
Estados Unidos
Nacionalidad: Estadounidense

2. **Shanta BIST,**
AstraZeneca R & D Boston,
35 Gatehouse Drive, Waltham,
Massachusetts 02451
Estados Unidos
Nacionalidad: Nepalés

3. **John Irvin MANCHESTER,**
AstraZeneca R & D Boston,
35 Gatehouse Drive, Waltham,
Massachusetts 02451
Estados Unidos
Nacionalidad: Estadounidense

4. **Brian SHERER,**
AstraZeneca R & D Boston,
35 Gatehouse Drive, Waltham,
Massachusetts 02451
Estados Unidos
Nacionalidad: Estadounidense

4

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 09 - 40,849
FECHA : JUNIO 3 DE 2009

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 09-057917- -00000-0000

Fecha: 2009-06-04 15:24:21 Dep. 2020 NUECREACION
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 328

***** C O N S I G

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
OLARTE RAISBEK	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	105800030	03/06/2009	8,684,000.00

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

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	540,000.00
TOTAL :			\$ 540,000.00

SON: QUINIENTOS CUARENTA MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

BOLAGSVERKET

851 81 Sund... Tel. 060-18 40 00 - Fax: 060 129840.
bolagsverket@bolagsverket (illegible)

Certificado de Existencia

Yo, Anna-Karin Östin, de Bolagsverket, la Oficina de Registro de Compañías de Suecia, certifico por medio del presente documento que AstraZeneca AB

Registro No. 556011-7482

es una compañía debidamente constituida según las leyes de Suecia, vigente y con existencia corporativa legal hasta donde muestran los registros de esta oficina en la fecha que se indica más adelante.

En testimonio de lo anterior, he puesto mi firma y estampado el sello oficial de Bolagsverket en Sundsvall, este día 8 de Agosto del año 2007.
(Firmado) Anna-Karin Östin.

Hay un sello de Bolagsverket

Bolagsverket, la Oficina de registro de Compañías de Suecia, es el Registrador Oficial de las Compañías Limitadas y otras formas de empresas comerciales en Suecia. Antes de que se expida un Certificado de existencia, los registros radicados en esta oficina se examinan para tener la seguridad de que la compañía en cuestión llena los siguientes requerimientos:

- La compañía tiene una Junta Directiva competente
- La compañía tiene un Auditor titulado calificado.


Jorge E. Herrera
Licenciado 876-1234 (illegible)

- La compañía ha llenado sus obligaciones con respecto a la radicación correcta de su informe anual.
- La compañía no es el sujeto de acciones legales de división de compañías, terminación o bancarrota.
- La compañía no ha sido disuelta como resultado de una fusión y no ha salido del registro por ninguna otra razón.

El Certificado está firmado por un funcionario autorizado para expedir estos y similares documentos en nombre de Bolagsverket, la Oficina de Registro de Compañías de Suecia.

Sello: "Anne-Marie Bonde – Notario Público de Estocolmo".

Certificación Notarial

Yo, la suscrita Anne-Marie Bonde, Notario Público de la ciudad de Estocolmo, certifico por medio del presente que Anna-Karin Östin, debidamente autorizada para firmar en nombre de la Oficina de Registro de Compañías de Suecia, ha expedido y firmado el anterior documento en original, del cual la presente es una copia auténtica.

Derechos: 340 coronas. Estocolmo, 26 de Octubre de 2007.

Ex officio:

(Firmado) Sello: "Anne-Marie Bonde – Notario Público de Estocolmo".

Apostilla adjunta:


Anne-Marie Bonde
Notario Público de Estocolmo
Licencia 876-7873-01/02/03

APOSTILLE
(Convention du La Haye du 5 octobre 1961)

1. País: Suecia

El presente documento público

2. Ha sido firmado por: Anne-Marie Bonde

3. Actuando en calidad de: Notario Público

4. Lleva el sello / estampilla de: Notario Público de Estocolmo.

Certificado

5. En: Estocolmo

6. El: Día 26 de Octubre de 2007

7. Por: Björn Sandin, Notario Público

8. Bajo el No. 4070

9. Sello / estampilla: Björn Sandin, Notario Público de
Estocolmo.

10. Firma: (Firmado)

Certificación:

*Certifico que la presente es una traducción verdadera y completa del
documento adjunto: "Cert.Bolagsverket"*

Fecha: 13 de Noviembre de 2007.

Traductor: Jorge Enrique Sierra Reyes.

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

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

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

E-mail: treseser1@yahoo.com. No. 10-053


Jorge E. Sierra Reyes
Licencia 376 - 1993 - M.J.

4

APOSTILLE

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. Country : Sweden

This public document

2. has been signed by Anne-Marie Bonde

3. acting in the capacity of Notary Public

4. bears the seal/stamp of

Notary Public in Stockholm

Certified

5. at Stockholm

6. the 26.10.2007

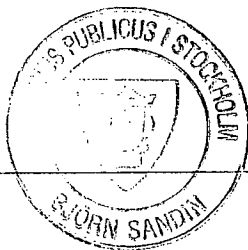
7. by Björn Sandin

Notary Public

8. No 4070

9. Seal/stamp:

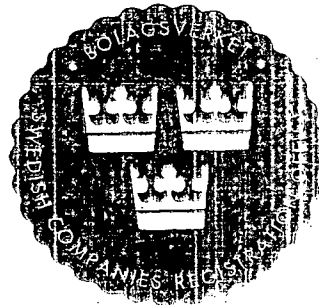
10. Signature:



[Handwritten signature]

Bolagsverket

851 81 Sundsvall
Besökare: Badhusparken
Tel: 060-18 40 00 • Fax: 060-12 98 40
bolagsverket@bolagsverket.se • bolagsverket.se



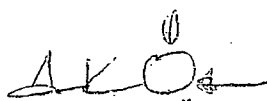
Certificate of Good Standing

I, Anna-Karin Östin, of Bolagsverket, the Swedish Companies Registration Office, do hereby certify that

AstraZeneca AB
registration number: 556011-7482

is a duly incorporated company under the laws of Sweden and is in good standing and has a legal corporate existence as far as the records of this office show as of the date stated below.

In testimony hereof, I have hereunto set my hand and the official seal of Bolagsverket at Sundsvall, this 8th day of August in the year of two thousand and seven.


Anna-Karin Östin



Bolagsverket, the Swedish Companies Registration Office, is the official registrar of limited companies and other forms of business enterprise in Sweden. Before a Certificate of Good Standing is issued, the records kept by this office are examined to ensure that the following requirements are fulfilled for the company in question:

- the company has a registered competent board of directors
- the company has a registered qualified auditor
- the company has fulfilled its obligations regarding the correct filing of its annual report
- the company is not the subject of company division, winding up or bankruptcy proceedings
- the company has not been dissolved as the result of a merger and has not been struck off the register for any other reason.

The Certificate is signed by an official authorized to issue these and similar documents on behalf of Bolagsverket, the Swedish Companies Registration Office.



I, the undersigned, Anne-Marie Bonde, Notary Public of the City of Stockholm
hereby certify that

ANNA-KARIN ÖSTIN

duly authorized to sign for

THE SWEDISH COMPANIES REGISTRATION OFFICE

has issued and signed the foregoing document in original of which this is a true copy.

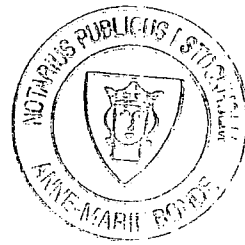
Fee 340:-

Stockholm 2007-10-26

Crowns

Ex officio:

Anne-Marie Bonde



11426

The Ministry for Foreign
Affairs in Stockholm, hereby
certifies that

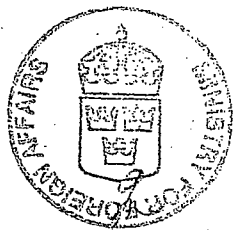
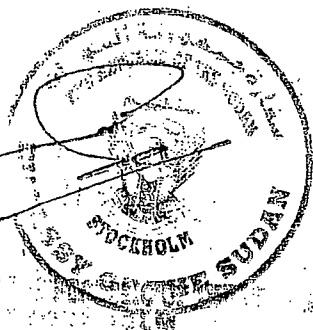
Mr. *Amir - Amin Isma*

Swedish Companies Registration
Office, *Sundsvall*

has issued and signed the
foregoing attestation in his
official capacity

For Stockholm this *14th* day of *August*
1907- PAID 1907

Agneta Söderlund



SIGNATURE OF *Agneta Söderlund*
AND STAMP OF: *SECMFA*
SIGNATURE: *Mohamed Hassan*
DATE: *20-08-07*



No. 11426

El Ministerio de Relaciones Exteriores en Estocolmo certifica por el presente documento que Mrs. Anna-Karin Östin, de la Oficina de Registro de Compañías de Suecia, Sundsvall, ha expedido y firmado la anterior certificación en su calidad oficial.

En Estocolmo, este día 14 de Agosto de 2007.

(Firmado)

Hay un sello del Ministerio de Relaciones Exteriores de Suecia.

Hay un sello firmado de la Embajada de Sudán en Estocolmo

Firma de Agneta S...

Y sello de ...

Firma: Mohamed Hussein.

Fecha: 20 de Agosto de 2007.

Sello: "Anne-Marie Bonde – Notario Público de Estocolmo".

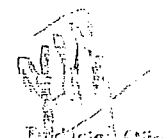
Certificación Notarial

Yo, la suscrita Anne-Marie Bonde, Notario Público de la ciudad de Estocolmo, certifico por medio del presente que Anders Burén, debidamente autorizado para firmar en nombre de Astrazeneca AB ha expedido y firmado el anterior documento en original, del cual la presente es una copia auténtica.

Derechos: 340 coronas. Estocolmo, 26 de Octubre de 2007.

Ex officio:

(Firmado) Sello: "Anne-Marie Bonde – Notario Público de Estocolmo".


Anne-Marie Bonde
Jorge E. Sierra Jr.
Notario Público de Estocolmo

Apostilla adjunta:

APOSTILLE	
(Convention du La Haye du 5 octobre 1961)	
1. País:	Suecia
<u>El presente documento público</u>	
2. Ha sido firmado por:	Anne-Marie Bonde
3. Actuando en calidad de:	Notario Público
4. Lleva el sello / estampilla de:	Notario Público de Estocolmo.
<u>Certificado</u>	
5. En:	Estocolmo
6. El:	Día 26 de Octubre de 2007
7. Por:	Björn Sandin, Notario Público
8. Bajo el No.	4071
9. Sello / estampilla:	Björn Sandin, Notario Público de Estocolmo.
10. Firma:	(Firmado)

Certificación:

Certifico que la presente es una traducción verdadera y completa del documento adjunto: "Cert.Min. Rel."

Fecha: 13 de Noviembre de 2007.

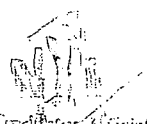
Traductor: Jorge Enrique Sierra Reyes.

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

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

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

E-mail: treseser1@yahoo.com. No. 10-054


Traductor Oficial
JORGE E. SIERRA REYES
Licencia 376 - 1993 del Ministerio de Justicia

14

APOSTILLE

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. Country : Sweden

This public document

2. has been signed by Anne-Marie Bonde

3. acting in the capacity of Notary Public

4. bears the seal/stamp of

Notary Public in Stockholm

Certified

5. at Stockholm

6. the 26.10.2007

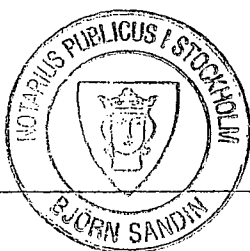
7. by Björn Sandin

Notary Public

8. No 4071

9. Seal/stamp:

10. Signature:



A handwritten signature in dark ink, appearing to read "Björn Sandin", written over a horizontal line.

OLARTE RAISBECK

OLARTE RAISBECK & FRIERI LTDA.

Carlos R. Olarte
J. Ian Raisbeck
Ana María Friery
Juan Guillermo Moure
Natalia Castro
Zeyde Elahi
Simón Behar
Alexander Agudelo
Camilo A. Rodríguez
Lina K. ...
Catalina Bacha ...
OF ...
Guillermo ...
Graciela ...
Jacqueline ...
Cruz E. de ...

Power of Attorney

Poder

The undersigned,

El suscrito,

domiciled in

AstraZeneca AB

domiciliado en

Vastra Malarehamnen 9 S-151 85 Södertälje, Sweden

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

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

Signature/Firma:

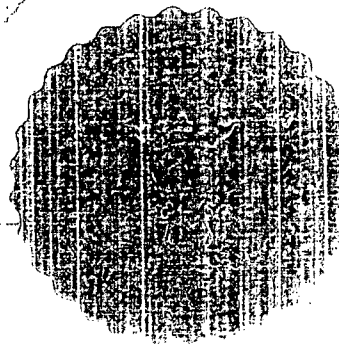
Anders Burén
Authorized Signatory

Date/Fecha:

24 OCTOBER 2007

City/Country/Ciudad,País:

SÖDERTÄLJE



I, the undersigned, Anne-Marie Bonde, Notary Public of the City of Stockholm
- hereby certify that

ANDERS BURÉN

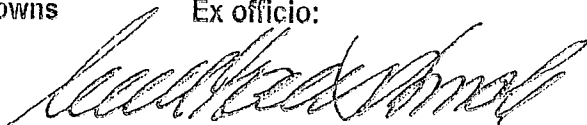
duly authorized to sign for

ASTRAZENECA AB

has issued and signed the foregoing document.

Fee 340:- Stockholm 2007-10-26

Crowns Ex officio:



Anders Burén
Authorized Signatory

MODEL OF NOTARIAL CERTIFICATION

Notarial Certification

Certificación Notarial

On this date,

En esta fecha,

The undersigned Notary Public certifies:

el Notario Público suscrito certifica:

1. That

1. Que

of legal age and domiciled in

mayor de edad y domiciliado

signed the foregoing document.

suscribió el documento que antecede.

2. That the grantor has executed the foregoing document as DULY AUTHORISED SIGNATORY of ASTRAZENECA AB

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

3. That ASTRAZENECA AB having its principal place of business located in SODERTALJE, SWEDEN

4. Que con sede principal ubicada en

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

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

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

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

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

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

1. CERTIFICATE OF INCORPORATION OF ASTRAZENECA AB

2. AUTHORISATION IN FAVOUR OF SIGNATORY

NOTARY PUBLIC (Signature):

Name and Particulars (e.g. Notary's name, Jurisdiction, Date of Licence Expiration)

SEAL (optional)



(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
12 June 2008 (12.06.2008)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2008/068470 A1

(51) International Patent Classification:

C07D 417/04 (2006.01) C07D 277/48 (2006.01)
C07D 401/04 (2006.01) C07D 401/14 (2006.01)
C07D 213/75 (2006.01) C07D 417/14 (2006.01)
C07D 471/04 (2006.01) A61K 31/427 (2006.01)
C07D 239/42 (2006.01) A61P 31/04 (2006.01)

Gatehouse Drive, Waltham, Massachusetts 02451 (US).
MANCHESTER, John, Irvin [US/US]; AstraZeneca R
& D Boston, 35 Gatehouse Drive, Waltham, Massachusetts
02451 (US). **SHERER, Brian** [US/US]; AstraZeneca R &
D Boston, 35 Gatehouse Drive, Waltham, Massachusetts
02451 (US).

(21) International Application Number:

PCT/GB2007/004624

(74) Agent: **GLOBAL INTELLECTUAL PROPERTY**; As-
traZeneca AB, S-151 85 Södertälje (SE).

(22) International Filing Date:

3 December 2007 (03.12.2007)

(81) Designated States (unless otherwise indicated, for every

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

(25) Filing Language:

English

(26) Publication Language:

English

(30) Priority Data:

60/868,501 4 December 2006 (04.12.2006) US

(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, MT, 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).

(71) Applicant (for all designated States except MG, US): **AS-
TRAZENECA AB** [SE/SE]; S-151 85 Södertälje (SE).

(71) Applicant (for MG only): **ASTRAZENECA UK LIM-
ITED** [GB/GB]; 15 Stanhope Gate, London Greater Lon-
don W1K 1LN (GB).

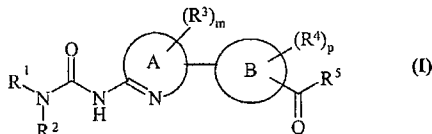
(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (for US only): **BASARAB, Gre-
gory, Steven** [US/US]; AstraZeneca R & D Boston, 35
Gatehouse Drive, Waltham, Massachusetts 02451 (US).
BIST, Shanta [NP/US]; AstraZeneca R & D Boston, 35

Published:

— with international search report

(54) Title: ANTIBACTERIAL POLYCYCLIC UREA COMPOUNDS



(57) Abstract: Compounds of formula (I) and their pharmaceutically acceptable salts are described. Processes for their preparation, pharmaceutical compositions containing them, their use as medicaments and their use in the treatment of bacterial infections are also described.

WO 2008/068470 A1

ANTIBACTERIAL POLYCYCLIC UREA COMPOUNDS

19

The present invention relates to compounds which demonstrate antibacterial activity, processes for their preparation, pharmaceutical compositions containing them as the active ingredient, to their use as medicaments and to their use in the manufacture of medicaments for use in the treatment of bacterial infections in warm-blooded animals such as humans. In particular this invention relates to compounds useful for the treatment of bacterial infections in warm-blooded animals such as humans, more particularly to the use of these compounds in the manufacture of medicaments for use in the treatment of bacterial infections in warm-blooded animals such as humans.

The international microbiological community continues to express serious concern that the evolution of antibiotic resistance could result in strains against which currently available antibacterial agents will be ineffective. In general, bacterial pathogens may be classified as either Gram-positive or Gram-negative pathogens. Antibiotic compounds with effective activity against both Gram-positive and Gram-negative pathogens are generally regarded as having a broad spectrum of activity. The compounds of the present invention are regarded as effective against both Gram-positive and certain Gram-negative pathogens.

Gram-positive pathogens, for example Staphylococci, Enterococci, Streptococci and mycobacteria, are particularly important because of the development of resistant strains which are both difficult to treat and difficult to eradicate from the hospital environment once established. Examples of such strains are methicillin resistant *staphylococcus aureus* (MRSA), methicillin resistant coagulase negative staphylococci (MRCNS), penicillin resistant *Streptococcus pneumoniae* and multiple resistant *Enterococcus faecium*.

The preferred clinically effective antibiotic for treatment of last resort of such resistant Gram-positive pathogens is vancomycin. Vancomycin is a glycopeptide and is associated with various toxicities, including nephrotoxicity. Furthermore, and most importantly, antibacterial resistance to vancomycin and other glycopeptides is also appearing. This resistance is increasing at a steady rate rendering these agents less and less effective in the treatment of Gram-positive pathogens. There is also now increasing resistance appearing towards agents such as β -lactams, quinolones and macrolides used for the treatment of upper respiratory tract infections, also caused by certain Gram negative strains including *H.influenzae* and *M.catarrhalis*.

Consequently, in order to overcome the threat of widespread multi-drug resistant organisms, there is an on-going need to develop new antibiotics, particularly those with either a novel mechanism of action and/or containing new pharmacophoric groups.

Deoxyribonucleic acid (DNA) gyrase is a member of the type II family of topoisomerases that control the topological state of DNA in cells (Champoux, J. J.; 2001. Ann. Rev. Biochem. 70: 369-413). Type II topoisomerases use the free energy from adenosine triphosphate (ATP) hydrolysis to alter the topology of DNA by introducing transient double-stranded breaks in the DNA, catalyzing strand passage through the break and resealing the DNA. DNA gyrase is an essential and conserved enzyme in bacteria and is unique among topoisomerases in its ability to introduce negative supercoils into DNA. The enzyme consists of two subunits, encoded by *gyrA* and *gyrB*, forming an A₂B₂ tetrameric complex. The A subunit of gyrase (GyrA) is involved in DNA breakage and resealing and contains a conserved tyrosine residue that forms the transient covalent link to DNA during strand passage. The B subunit (GyrB) catalyzes the hydrolysis of ATP and interacts with the A subunit to translate the free energy from hydrolysis to the conformational change in the enzyme that enables strand-passage and DNA resealing.

Another conserved and essential type II topoisomerase in bacteria, called topoisomerase IV, is primarily responsible for separating the linked closed circular bacterial chromosomes produced in replication. This enzyme is closely related to DNA gyrase and has a similar tetrameric structure formed from subunits homologous to Gyr A and to Gyr B. The overall sequence identity between gyrase and topoisomerase IV in different bacterial species is high. Therefore, compounds that target bacterial type II topoisomerases have the potential to inhibit two targets in cells, DNA gyrase and topoisomerase IV; as is the case for existing quinolone antibacterials (Maxwell, A. 1997, Trends Microbiol. 5: 102-109).

DNA gyrase is a well-validated target of antibacterials, including the quinolones and the coumarins. The quinolones (e.g. ciprofloxacin) are broad-spectrum antibacterials that inhibit the DNA breakage and reunion activity of the enzyme and trap the GyrA subunit covalently complexed with DNA (Drlica, K., and X. Zhao, 1997, Microbiol. Molec. Biol. Rev. 61: 377-392). Members of this class of antibacterials also inhibit topoisomerase IV and as a result, the primary target of these compounds varies among species. Although the quinolones are successful antibacterials, resistance generated primarily by mutations in the target (DNA gyrase and topoisomerase IV) is becoming an increasing problem in several organisms, including *S. aureus* and *Streptococcus pneumoniae* (Hooper, D. C., 2002, The

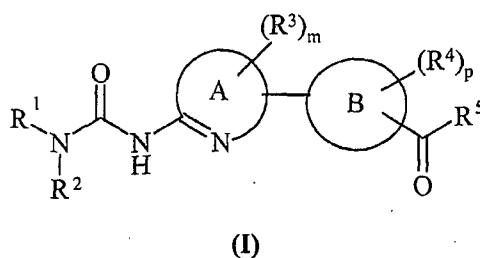
Lancet Infectious Diseases 2: 530-538). In addition, quinolones, as a chemical class, suffer from toxic side effects, including arthropathy that prevents their use in children (Lipsky, B. A. and Baker, C. A., 1999, Clin. Infect. Dis. 28: 352-364). Furthermore, the potential for cardiotoxicity, as predicted by prolongation of the QT_c interval, has been cited as a toxicity concern for quinolones.

There are several known natural product inhibitors of DNA gyrase that compete with ATP for binding the GyrB subunit (Maxwell, A. and Lawson, D.M. 2003, Curr. Topics in Med. Chem. 3: 283-303). The coumarins are natural products isolated from *Streptomyces* spp., examples of which are novobiocin, chlorobiocin and coumermycin A1. Although these compounds are potent inhibitors of DNA gyrase, their therapeutic utility is limited due to toxicity in eukaryotes and poor penetration in Gram-negative bacteria (Maxwell, A. 1997, Trends Microbiol. 5: 102-109). Another natural product class of compounds that targets the GyrB subunit is the cyclothialidines, which are isolated from *Streptomyces filipensis* (Watanabe, J. et al 1994, J. Antibiot. 47: 32-36). Despite potent activity against DNA gyrase, cyclothialidine is a poor antibacterial agent showing activity only against some eubacterial species (Nakada, N, 1993, Antimicrob. Agents Chemother. 37: 2656-2661).

Synthetic inhibitors that target the B subunit of DNA gyrase and topoisomerase IV are known in the art. For example, coumarin-containing compounds are described in patent application number WO 99/35155, 5,6-bicyclic heteroaromatic compounds are described in patent application WO 02/060879, and pyrazole compounds are described in patent application WO 01/52845 (US patent US6,608,087). AstraZeneca has also published certain applications describing anti-bacterial compounds: WO2005/026149, WO2006/087544, WO2006/087548, WO2006/087543, WO2006/092599 and WO2006/092608.

We have discovered a new class of compounds which are useful for inhibiting DNA gyrase and / or topoisomerase IV.

According to the present invention there is provided a compound of formula (I):



wherein:

R¹ is selected from C₁₋₆alkyl, C₂₋₆alkenyl, C₂₋₆alkynyl or C₃₋₆cycloalkyl; wherein **R¹** may be optionally substituted on carbon by one or more **R⁶**;

R² is selected from hydrogen or C₁₋₆alkyl; wherein said C₁₋₆alkyl may be optionally substituted by one or more groups independently selected from halo, cyano, hydroxy, nitro and amino;

or **R¹** and **R²** together with the nitrogen to which they are attached form a heterocyclic ring; wherein said heterocyclic ring may be optionally substituted on carbon by one or more **R⁷**; and wherein if said heterocyclic ring contains an -NH- moiety that nitrogen may be optionally substituted by a group selected from **R⁸**;

R³ and **R⁴** are substituents on carbon and are each independently selected from halo, nitro, cyano, hydroxy, amino, carboxy, carbamoyl, mercapto, sulphamoyl, C₁₋₆alkyl, C₂₋₆alkenyl, C₂₋₆alkynyl, C₁₋₆alkoxy, C₁₋₆alkanoyl, C₁₋₆alkanoyloxy, *N*-(C₁₋₆alkyl)amino, *N,N*-(C₁₋₆alkyl)₂amino, C₁₋₆alkanoylamino, *N*-(C₁₋₆alkyl)carbamoyl, *N,N*-(C₁₋₆alkyl)₂carbamoyl, *N*-(C₁₋₆alkoxy)carbamoyl, *N,N*-(C₁₋₆alkoxy)₂carbamoyl, C₁₋₆alkylS(O)_a wherein *a* is 0 to 2, C₁₋₆alkoxycarbonyl, C₁₋₆alkoxycarbonylamino, *N*-(C₁₋₆alkyl)sulphamoyl, *N,N*-(C₁₋₆alkyl)₂sulphamoyl, C₁₋₆alkylsulphonylamino, carbocyclyl-R⁹ or heterocyclyl-R¹⁰; wherein **R³** and **R⁴** independently of each other may be optionally substituted on carbon by one or more **R¹¹**; and wherein if said heterocyclyl contains an -NH- moiety that nitrogen may be optionally substituted by a group selected from **R¹²**;

m is 0, 1, or 2; wherein the values of **R³** may be the same or different;

p is 0, 1, or 2; wherein the values of **R⁴** may be the same or different;

Ring A is a nitrogen containing 5 or 6 membered heterocyclic group; wherein the nitrogen drawn is =N- and is ortho to the **R¹R²NC(O)NH** group of formula (I); and wherein if said heterocyclic group contains an -NH- moiety that nitrogen may be optionally substituted by a group selected from **R¹³**;

Ring B is carbocyclyl or heterocyclyl; wherein if said heterocyclyl contains an -NH- moiety that nitrogen may be optionally substituted by a group selected from **R¹⁴**;

R⁵ is selected from hydroxy, C₁₋₆alkoxy, -N(**R¹⁵**)(**R¹⁶**) and a nitrogen linked heterocyclyl; wherein said C₁₋₆alkoxy may be optionally substituted on carbon by one or more **R¹⁷**; and wherein if said nitrogen linked heterocyclyl contains an -NH- moiety that nitrogen may be optionally substituted by a group selected from **R¹⁸**;

R⁶, **R⁷**, **R¹¹** and **R¹⁷** are substituents on carbon and are each independently selected from halo, nitro, cyano, hydroxy, amino, carboxy, carbamoyl, mercapto, sulphamoyl,

A³

- C₁₋₆alkyl, C₂₋₆alkenyl, C₂₋₆alkynyl, C₁₋₆alkoxy, C₁₋₆alkanoyl, C₁₋₆alkanoyloxy, *N*-(C₁₋₆alkyl)amino, *N,N*-(C₁₋₆alkyl)₂amino, C₁₋₆alkanoylamino, *N*-(C₁₋₆alkyl)carbamoyl, *N,N*-(C₁₋₆alkyl)₂carbamoyl, C₁₋₆alkylS(O)_a wherein a is 0 to 2, C₁₋₆alkoxycarbonyl, C₁₋₆alkoxycarbonylamino, *N*-(C₁₋₆alkyl)sulphamoyl, *N,N*-(C₁₋₆alkyl)₂sulphamoyl,
- 5 C₁₋₆alkylsulphonylamino, carbocyclyl or heterocyclyl; wherein R⁶, R⁷, R¹¹ and R¹⁷ independently of each other may be optionally substituted on carbon by one or more R¹⁹; and wherein if said heterocyclyl contains an -NH- moiety that nitrogen may be optionally substituted by a group selected from R²⁰;
- R¹⁵ and R¹⁶ are independently selected from hydrogen, C₁₋₆alkyl, C₁₋₆alkoxy,
- 10 C₁₋₆alkanoyl, carbocyclyl or heterocyclyl; wherein R¹⁵ and R¹⁶ independently of each other may be optionally substituted on carbon by one or more R²¹; and wherein if said heterocyclyl contains an -NH- moiety that nitrogen may be optionally substituted by a group selected from R²²;
- R⁸, R¹², R¹³, R¹⁴, R¹⁸, R²⁰ and R²² are independently selected from C₁₋₆alkyl,
- 15 C₃₋₆cycloalkyl, C₁₋₆alkanoyl, C₁₋₆alkylsulphonyl, C₁₋₆alkoxycarbonyl, carbamoyl, *N*-(C₁₋₆alkyl)carbamoyl, *N,N*-(C₁₋₆alkyl)₂carbamoyl, benzyl, benzyloxycarbonyl, benzoyl and phenylsulphonyl; wherein R⁸, R¹², R¹³, R¹⁴, R¹⁸, R²⁰ and R²² independently of each other may be optionally substituted on carbon by one or more R²³;
- R⁹ and R¹⁰ are independent selected from a direct bond, -O-, -N(R²⁴)-, -C(O)-, -N(R²⁵)C(O)-, -C(O)N(R²⁶)-, -S(O)_s-, -SO₂N(R²⁷)- or -N(R²⁸)SO₂-; wherein R²⁴, R²⁵, R²⁶, R²⁷
- 20 and R²⁸ are independently selected from hydrogen or C₁₋₆alkyl and s is 0-2; and
- R¹⁹, R²¹ and R²³ are independently selected from halo, nitro, cyano, hydroxy, trifluoromethoxy, trifluoromethyl, amino, carboxy, carbamoyl, mercapto, sulphamoyl, methyl, ethyl, methoxy, ethoxy, acetyl, acetoxymethyl, methylamino, ethylamino, dimethylamino,
- 25 diethylamino, *N*-methyl-*N*-ethylamino, acetylaminomethyl, *N*-methylcarbamoyl, *N*-ethylcarbamoyl, *N,N*-dimethylcarbamoyl, *N,N*-diethylcarbamoyl, *N*-methyl-*N*-ethylcarbamoyl, methylthio, ethylthio, methylsulphinyl, ethylsulphinyl, mesyl, ethylsulphonyl, methoxycarbonyl, ethoxycarbonyl, *N*-methylsulphamoyl, *N*-ethylsulphamoyl, *N,N*-dimethylsulphamoyl, *N,N*-diethylsulphamoyl or *N*-methyl-*N*-ethylsulphamoyl;
- 30 or a pharmaceutically acceptable salt thereof;
- with the proviso that said compound is not (i) 5-[2-[(ethylamino)carbonyl]amino]pyridin-4-yl]-4-methyl-4H-1,2,4-triazole-3-carboxylic acid ethyl ester or (ii) benzoic acid, 4-[2-[(4-methyl-1-piperazinyl)carbonyl]amino]-4-thiazolyl]-, methyl ester.

In some embodiments, compounds of formula (I), or pharmaceutically acceptable salts thereof, the following provisos also apply:

- a) the compounds do not include (iii) 4-((4*E*)-4-{{5-(dimethylamino)-2-thienyl)methylene}-3-{{[(methylamino)carbonyl]amino}-5-oxo-4,5-dihydro-1*H*-pyrazol-1-yl)benzoic acid; or (iv) 5-((4*E*)-4-{{5-(diethylamino)-2-furyl)methylene}-3-{{[(methylamino)carbonyl]amino}-5-oxo-4,5-dihydro-1*H*-pyrazol-1-yl)isophthalic acid; and/or
- b) when ring A is a thiazolyl, R¹ is not a C₁₋₆alkyl which is substituted with an optionally substituted heterocycle or an optionally substituted N-(C₁₋₆alkyl)carbamoyl; and/or
- 10 c) when ring A is a thiazolyl, R⁵ is not morpholino.

In this specification the term alkyl includes both straight and branched chain alkyl groups. For example, "C₁₋₆alkyl" includes methyl, ethyl, propyl, isopropyl and *t*-butyl. However references to individual alkyl groups such as propyl are specific for the straight

15 chain version only. An analogous convention applies to other generic terms.

As used herein, the term "C₁₋₆haloalkyl" refers to an alkyl group that has from 1 to 6 carbon atoms in which one or more of the carbon atoms are substituted with a halo group. Representative haloalkyl groups include -CF₃, -CHF₂, -CCl₃, -CH₂CH₂Br, -CH₂CH(CH₂CH₂Br)CH₃, -CHICH₃, and the like.

20 As used herein, the term "halo" refers to fluoro, chloro, bromo, and iodo.

Where optional substituents are chosen from one or more groups it is to be understood that this definition includes all substituents being chosen from one of the specified groups or the substituents being chosen from two or more of the specified groups.

A "heterocyclyl" is a saturated, partially saturated or unsaturated, mono or bicyclic ring containing 4-12 atoms of which at least one atom is chosen from nitrogen, sulphur or oxygen, which may, unless otherwise specified, be carbon or nitrogen linked, wherein a -CH₂- group can optionally be replaced by a -C(O)- and a ring sulphur atom may be optionally oxidised to form the S-oxide(s). In one aspect of the invention a "heterocyclyl" is a saturated, partially saturated or unsaturated, monocyclic ring containing 5 or 6 atoms of which at least

25 one atom is chosen from nitrogen, sulphur or oxygen, it may, unless otherwise specified, be carbon or nitrogen linked, a -CH₂- group can optionally be replaced by a -C(O)- and a ring sulphur atom may be optionally oxidised to form the S-oxides. In a further aspect of the

30 invention a "heterocyclyl" is an unsaturated, carbon-linked, monocyclic ring containing 5 or 6

29

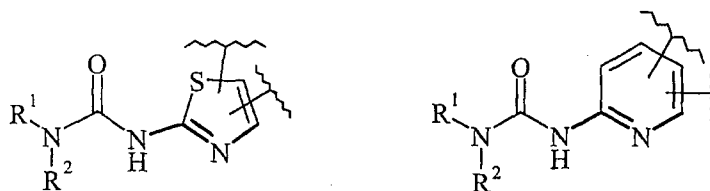
atoms of which at least one atom is chosen from nitrogen, sulphur or oxygen. Examples and suitable values of the term "heterocyclyl" are morpholino, piperidyl, pyridyl, pyranyl, pyrrolyl, pyrazolyl, isothiazolyl, indolyl, quinolyl, thienyl, 1,3-benzodioxolyl, thiadiazolyl, piperazinyl, thiazolidinyl, pyrrolidinyl, thiomorpholino, pyrrolinyl, homopiperazinyl, 3,5-dioxapiperidinyl, tetrahydropyranyl, imidazolyl, pyrimidyl, pyrazinyl, pyridazinyl, isoxazolyl, *N*-methylpyrrolyl, 4-pyridone, quinolin-4(1*H*)-one, pyridin-2(1*H*)-one, imidazo[1,2-*a*]pyridinyl, 1-isoquinolone, 2-pyrrolidone, 4-thiazolidone, pyridine-*N*-oxide and quinoline-*N*-oxide. Further examples and suitable values of the term "heterocyclyl" are thiazolyl, quinolinyl, benzothiazolyl, pyrimidinyl and pyridyl. Suitable examples of "a nitrogen linked heterocyclyl" are morpholino, piperazin-1-yl, piperidin-1-yl and imidazol-1-yl.

"R¹ and R² together with the nitrogen to which they are attached form a heterocyclic ring" said heterocyclic ring is a saturated, partially saturated or unsaturated, mono or bicyclic ring containing 4-12 atoms of which one atom is the nitrogen linked to the -C(O)NH- of formula (I), (XIV), (XV), (XVI), or (XVII) and the other atoms are selected from carbon, nitrogen, sulphur or oxygen, wherein a -CH₂- group can optionally be replaced by a -C(O)- and a ring sulphur atom may be optionally oxidised to form the S-oxide(s). Suitable examples of this "heterocyclic ring" are morpholino, piperazin-1-yl, piperidin-1-yl and imidazol-1-yl.

A "carbocyclyl" is a saturated, partially saturated or unsaturated, mono or bicyclic carbon ring that contains 3-12 atoms; wherein a -CH₂- group can optionally be replaced by a -C(O)-. Particularly "carbocyclyl" is a monocyclic ring containing 5 or 6 atoms or a bicyclic ring containing 9 or 10 atoms. Suitable values for "carbocyclyl" include cyclopropyl, cyclobutyl, 1-oxocyclopentyl, cyclopentyl, cyclopentenyl, cyclohexyl, cyclohexenyl, phenyl, naphthyl, tetralinyl, indanyl or 1-oxoindanyl. A particular example of "carbocyclyl" is phenyl.

Ring A is a "nitrogen containing 5 or 6 membered heterocyclic group; wherein the nitrogen drawn is =N- and is ortho to the R¹R²NC(O)NH group of formula (I)". Said "heterocyclic group" is a partially saturated or unsaturated, monocyclic ring containing 5 or 6 atoms of which at least one atom is the nitrogen drawn in formula (I) and the others are chosen from carbon, nitrogen, sulphur or oxygen, which may, unless otherwise specified, be carbon or nitrogen linked, wherein a -CH₂- group can optionally be replaced by a -C(O)- and a ring sulphur atom may be optionally oxidised to form the S-oxide(s). The nitrogen drawn in formula (I) is connected by a double bond to the R¹R²NC(O)NH group and has a single bond on its other side. Suitable examples of this ring are pyridyl, thiazolyl, oxazolyl,

pyrazolyl, imidazolyl, pyrrolyl, pyrimidinyl, pyridazinyl and pyrazinyl. If further clarification is required Ring A as a thiazole or pyridyl would be in the following orientation:



- An example of "C₁₋₆alkanoyloxy" is acetoxy. Examples of "C₁₋₆alkoxycarbonyl" are methoxycarbonyl, ethoxycarbonyl, *n*- and *t*-butoxycarbonyl. Examples of "C₁₋₆alkoxycarbonylamino" are methoxycarbonylamino, ethoxycarbonylamino, *n*- and *t*-butoxycarbonylamino. Examples of "C₁₋₆alkoxy" are methoxy, ethoxy and propoxy. Examples of "C₁₋₆alkanoylamino" are formamido, acetamido and propionylamino. Examples of "C₁₋₆alkylS(O)_a" wherein a is 0 to 2" are methylthio, ethylthio, methylsulphinyl, ethylsulphinyl, mesyl and ethylsulphonyl. Examples of "C₁₋₆alkanoyl" are propionyl and acetyl. Examples of "*N*-(C₁₋₆alkyl)amino" are methylamino and ethylamino. Examples of "*N,N*-(C₁₋₆alkyl)₂amino" are di-*N*-methylamino, di-(*N*-ethyl)amino and *N*-ethyl-*N*-methylamino. Examples of "C₂₋₄alkenyl" are vinyl, allyl and 1-propenyl. Examples of "C₂₋₄alkynyl" are ethynyl, 1-propynyl and 2-propynyl. Examples of "*N*-(C₁₋₆alkyl)sulphamoyl" are *N*-(methyl)sulphamoyl and *N*-(ethyl)sulphamoyl. Examples of "*N,N*-(C₁₋₆alkyl)₂sulphamoyl" are *N,N*-(dimethyl)sulphamoyl and *N*-(methyl)-*N*-(ethyl)sulphamoyl. Examples of "*N*-(C₁₋₆alkyl)carbamoyl" are methylaminocarbonyl and ethylaminocarbonyl. Examples of "*N,N*-(C₁₋₆alkyl)₂carbamoyl" are dimethylaminocarbonyl and methylethylaminocarbonyl. Examples of "*N*-(C₁₋₆alkoxy)carbamoyl" are methoxyaminocarbonyl and isopropoxyaminocarbonyl. Examples of "*N*-(C₁₋₆alkyl)-*N*-(C₁₋₆alkoxy)carbamoyl" are *N*-methyl-*N*-methoxyaminocarbonyl and *N*-methyl-*N*-ethoxyaminocarbonyl. Examples of "C₃₋₆cycloalkyl" are cyclopropyl, cyclobutyl, cyclopentyl and cyclohexyl. Examples of "*N'*-(C₁₋₆alkyl)ureido" are *N'*-methylureido and *N'*-isopropylureido. Examples of "*N',N'*-(C₁₋₆alkyl)₂ureido" are *N',N'*-dimethylureido and *N'*-methyl-*N'*-isopropylureido. Examples of "*N'*-(C₁₋₆alkyl)hydrazinocarbonyl" are *N'*-methylhydrazinocarbonyl and *N'*-isopropylhydrazinocarbonyl. Examples of "*N',N'*-(C₁₋₆alkyl)₂hydrazinocarbonyl" are *N',N'*-dimethylhydrazinocarbonyl and *N'*-methyl-*N'*-isopropylhydrazinocarbonyl. Examples of "C₁₋₆alkylsulphonylamino" are methylsulphonylamino, isopropylsulphonylamino and *t*-butylsulphonylamino. Examples of "C₁₋₆alkylsulphonylaminocarbonyl" are

methanysulphonylaminocarbonyl, isopropylsulphonylaminocarbonyl and *t*-butylsulphonylaminocarbonyl. Examples of "C₁₋₆alkylsulphonyl" are methanysulphonyl, isopropylsulphonyl and *t*-butylsulphonyl. Examples of "C₃₋₆cycloalkyl" are cyclopropyl and cyclohexyl.

5 A compound of formula (I), (XIV), (XV), (XVI), (XVII), (XVIII), (XIX), or (XX), may form stable acid or basic salts, and in such cases administration of a compound as a salt may be appropriate, and pharmaceutically acceptable salts may be made by conventional methods such as those described following.

10 Suitable pharmaceutically-acceptable salts include acid addition salts such as methanesulfonate, tosylate, α -glycerophosphate, fumarate, hydrochloride, citrate, maleate, tartrate and (less preferably) hydrobromide. Also suitable are salts formed with phosphoric and sulfuric acid. In another aspect suitable salts are base salts such as an alkali metal salt for example sodium, an alkaline earth metal salt for example calcium or magnesium, an organic amine salt for example triethylamine, morpholine, *N*-methylpiperidine, *N*-ethylpiperidine, 15 procaine, dibenzylamine, *N,N*-dibenzylethylamine, tris-(2-hydroxyethyl)amine, *N*-methyl *d*-glucamine and amino acids such as lysine. There may be more than one cation or anion depending on the number of charged functions and the valency of the cations or anions. A preferred pharmaceutically-acceptable salt is the sodium salt.

20 However, to facilitate isolation of the salt during preparation, salts which are less soluble in the chosen solvent may be preferred whether pharmaceutically-acceptable or not.

25 Within the present invention it is to be understood that a compound of the formula (I), (XIV), (XV), (XVI), (XVII), (XVIII), (XIX), or (XX), or a salt thereof may exhibit the phenomenon of tautomerism and that the formulae drawings within this specification can represent only one of the possible tautomeric forms. It is to be understood that the invention encompasses any tautomeric form which inhibits DNA gyrase and / or topoisomerase IV and is not to be limited merely to any one tautomeric form utilised within the formulae drawings. The formulae drawings within this specification can represent only one of the possible 30 tautomeric forms and it is to be understood that the specification encompasses all possible tautomeric forms of the compounds drawn not just those forms which it has been possible to show graphically herein. The same applies to compound names.

It will be appreciated by those skilled in the art that certain compounds of formula (I), (XIV), (XV), (XVI), (XVII), (XVIII), (XIX), or (XX), contain an asymmetrically substituted carbon and/or sulphur atom, and accordingly may exist in, and be isolated in, optically-active

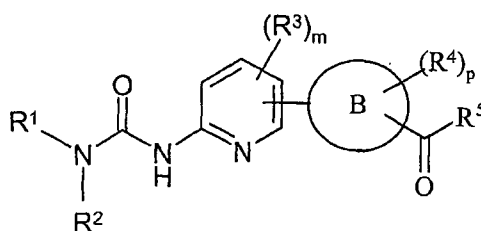
and racemic forms. Some compounds may exhibit polymorphism. It is to be understood that the present invention encompasses any racemic, optically-active, polymorphic or stereoisomeric form, or mixtures thereof, which form possesses properties useful in the inhibition of DNA gyrase and / or topoisomerase IV, it being well known in the art how to
5 prepare optically-active forms (for example, by resolution of the racemic form by recrystallization techniques, by synthesis from optically-active starting materials, by chiral synthesis, by enzymatic resolution, by biotransformation, or by chromatographic separation using a chiral stationary phase) and how to determine efficacy for the inhibition of DNA gyrase and / or topoisomerase IV by the standard tests described hereinafter.

10 It is also to be understood that certain compounds of the formula (I), (XIV), (XV), (XVI), (XVII), (XVIII), (XIX), or (XX), and salts thereof can exist in solvated as well as unsolvated forms such as, for example, hydrated forms. It is to be understood that the invention encompasses all such solvated forms which inhibit DNA gyrase and / or topoisomerase IV.

15 There follow particular and suitable values for certain substituents and groups referred to in this specification. These values may be used where appropriate with any of the definitions and embodiments disclosed hereinbefore, or hereinafter. For the avoidance of doubt each stated species represents a particular and independent aspect of this invention.

20 In one embodiment of the compounds represented by formula (I), Ring A is selected from the group consisting of pyridyl, pyrimidinyl, and thiazolyl.

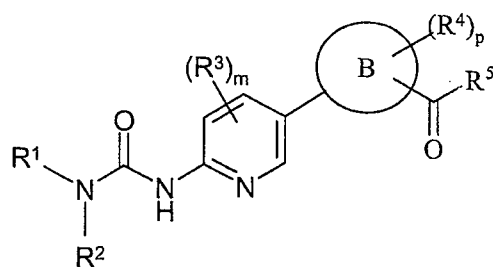
In another embodiment of the compounds represented by formula (I), the compounds of the invention are represented by formula (XIV):



(XIV)

25 or a pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , Ring B, m and p are defined as for formula (I).

In another embodiment of the compounds represented by formula (I), the compounds of the invention are represented by formula (XV):

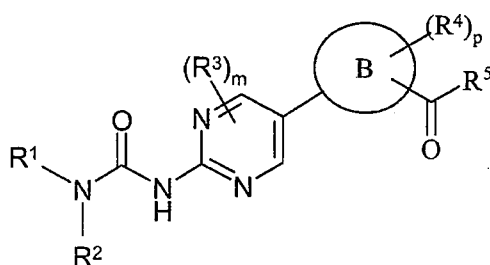


(XV)

or a pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , Ring B, m and p are defined as for formula (I).

5

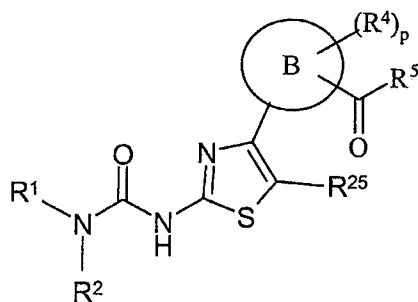
In another embodiment of the compounds represented by formula (I), the compounds of the invention are represented by formula (XVI):



(XVI)

10 or a pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , Ring B, m and p are defined as for formula (I).

In another embodiment of the compounds represented by formula (I), the compounds of the invention are represented by formula (XVII):



(XVII)

15 or a pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein R^{25} is H or R^3 ; and R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , Ring B, and p are defined as for formula (I).

In one embodiment of the compounds represented by formula (I), (XVI), (XV), (XVI) or (XVII), Ring B is selected from the group consisting of thiazolyl, pyridinyl, 1,3-benzothiazolyl, phenyl, imidazo[1,2-a]pyridinyl, 4-oxo-1*H*-quinolinyl, and 2-oxo-1*H*-pyridinyl.

5 In another embodiment of the compounds represented by formula (I), (XVI), (XV), or (XVI), *m* is 0.

In another embodiment of the compounds represented by formula (I), (XVI), (XV), or (XVI), *m* is 1.

10 In another embodiment of the compounds represented by formula (I), (XVI), (XV), or (XVI), *m* is 2.

In another embodiment of the compounds represented by formula (I), (XVI), (XV), (XVI) or (XVII), R^3 , for each occurrence, is independently selected from the group consisting of pyridinyl, phenyl, and thiazolyl, wherein the pyridinyl, phenyl or thiazolyl may be optionally substituted on one or more carbon atoms with one or more R^{11} .

15 In another embodiment of the compounds represented by formula (I), (XVI), (XV), (XVI) or (XVII), R^{11} , for each occurrence, is independently selected from the group consisting of a halo, a C_{1-4} alkyl, and a C_{1-4} haloalkyl.

In another embodiment of the compounds represented by formula (I), (XVI), (XV), (XVI) or (XVII), *p* is 0.

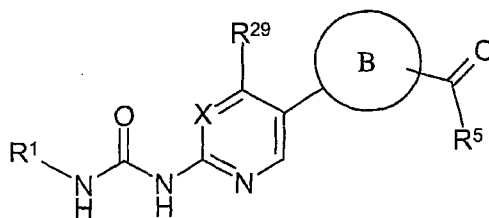
20 In another embodiment of the compounds represented by formula (I), (XVI), (XV), (XVI) or (XVII), *p* is 1.

In another embodiment of the compounds represented by formula (I), (XVI), (XV), (XVI) or (XVII), *p* is 2.

25 In another embodiment of the compounds represented by formula (I), (XVI), (XV), (XVI) or (XVII), R^4 , for each occurrence, is independently selected from the group consisting of carbamoyl, an *N*-(C_{1-6} alkyl)carbamoyl, an *N,N*-(C_{1-6} alkyl)carbamoyl, a C_{1-6} alkoxycarbonyl, carboxy, oxo, hydroxy, a C_{1-6} alkyl, a C_{1-6} alkanoyl, a *N*-(C_{1-6} alkoxy)carbamoyl, an imidazolyl, and a 1*H*-1,2,4-triazolyl, wherein the *N*-(C_{1-6} alkyl)carbamoyl, *N,N*-(C_{1-6} alkyl)carbamoyl, C_{1-6} alkoxycarbonyl, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} alkanoyl, *N*-(C_{1-6} alkoxy)carbamoyl, imidazolyl, and 1*H*-1,2,4-triazolyl may be optionally substituted on one or more carbon atoms with one or more R^{11} ; and
30 wherein the hydrogen of the -NH- of the imidazolyl and 1*H*-1,2,4-triazolyl optionally may be replaced with R^{12} .

In another embodiment of the compounds represented by formula (I), (XVI), (XV), (XVI) or (XVII), R^{11} , for each occurrence, is independently selected from the group consisting of a C_{1-4} alkyl, a C_{1-4} alkoxy, and a C_{1-4} alkoxy C_{1-4} alkyl; and R^{12} , for each occurrence is independently selected from the group consisting of C_{1-4} alkyl and a C_{1-4} alkoxy C_{1-4} alkyl.

- 5 In another embodiment of the compounds represented by formula (I), the compounds of the invention are represented by formula (XVIII):



(XVIII)

or a pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein:

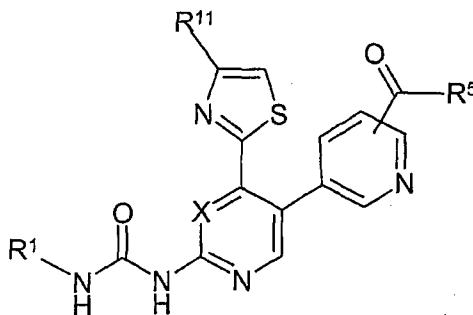
- 10 X is CH or N; and

R^{29} is a 6-membered aryl or a 5- or 6-membered heteroaryl, wherein the aryl or heteroaryl is optionally substituted on one or more carbon atom with one or more R^{11} ; and wherein if the heteroaryl comprises a $-NH-$ moiety the hydrogen may be optionally substituted with a group selected from R^8 .

- 15 In one embodiment of the compounds represented by formula (XVIII), Ring B is selected from the group consisting of phenyl, pyridinyl, and thiazolyl.

- In another embodiment of the compounds represented by formula (XVIII), R^{29} is selected from the group consisting of pyridinyl, thiazolyl, and phenyl, wherein the pyridinyl, thiazolyl or phenyl may be optionally substituted on one or more carbon atom with one or more
- 20 R^{11} .

In another embodiment of the compounds represented by formula (I), the compounds of the invention are represented by formula (XIX):

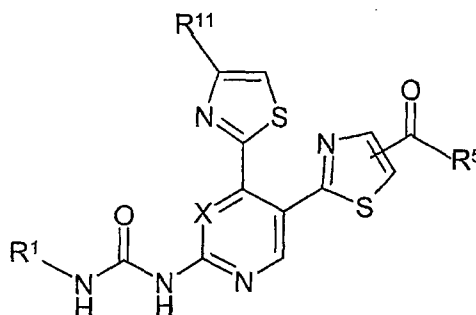


- 14 -

(XIX)

or a pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein R^1 , R^5 , and R^{11} are defined as for formula (I), and X is defined as in formula (XVIII).

- 5 In another embodiment of the compounds represented by formula (I), the compounds of the invention are represented by formula (XX):



(XX)

- 10 or a pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein R^1 , R^5 , and R^{11} are defined as for formula (I), and X is defined as in formula (XVIII).

In another embodiment of the compounds represented by formula (I), (XVI), (XV), (XVI), (XVII), (XVIII), (XIX), or (XX), R^{11} is a halo, a C_{1-4} alkyl, a C_{1-4} haloalkyl, or phenyl.

In another embodiment of the compounds represented by formula (I), (XVI), (XV), (XVI), (XVII), (XVIII), (XIX), or (XX), R^1 is C_{1-6} alkyl.

- 15 In another embodiment of the compounds represented by formula (I), (XVI), (XV), (XVI), (XVII), (XVIII), (XIX), or (XX), R^1 is ethyl.

In another embodiment of the compounds represented by formula (I), (XVI), (XV), (XVI), (XVII), (XVIII), (XIX), or (XX), R^2 is hydrogen.

- 20 In another embodiment of the compounds represented by formula (I), (XVI), (XV), or (XVI), m is 0.

In one embodiment of the compounds represented by formula (I), (XVI), (XV), (XVI), or (XVII), R^4 is a substituent on carbon and is selected from carboxy, carbamoyl, C_{1-6} alkanoyl, N -(C_{1-6} alkyl)carbamoyl, N -(C_{1-6} alkoxy)carbamoyl or C_{1-6} alkoxycarbonyl.

- 25 In another embodiment of the compounds represented by formula (I), (XVI), (XV), (XVI), or (XVII), R^4 is a substituent on carbon and is selected from carboxy, carbamoyl, acetyl, N -(butyl)carbamoyl, N -(methoxy)carbamoyl, ethoxycarbonyl or isopropoxycarbonyl.

In another embodiment of the compounds represented by formula (I), (XVI), (XV), (XVI), or (XVII), p is 0 or 1.

In another embodiment of the compounds represented by formula (I), (XVI), (XV), (XVI), or (XVII), p is 0.

5 In another embodiment of the compounds represented by formula (I), (XVI), (XV), (XVI), or (XVII), p is 1.

10 In one embodiment of the compounds represented by formula (I), Ring A is a nitrogen containing 5 or 6 membered heterocyclic group; wherein the nitrogen drawn is =N- and is ortho to the $R^1R^2NC(O)NH$ group of formula (I); selected from pyridyl, thiazolyl and pyrimidinyl.

In another embodiment of the compounds represented by formula (I), Ring A is a nitrogen containing 5 or 6 membered heterocyclic group; wherein the nitrogen drawn is =N- and is ortho to the $R^1R^2NC(O)NH$ group of formula (I); selected from pyridyl.

15 In another embodiment of the compounds represented by formula (I), Ring A is a nitrogen containing 5 or 6 membered heterocyclic group; wherein the nitrogen drawn is =N- and is ortho to the $R^1R^2NC(O)NH$ group of formula (I); selected from thiazolyl.

In another embodiment of the compounds represented by formula (I), Ring A is a nitrogen containing 5 or 6 membered heterocyclic group; wherein the nitrogen drawn is =N- and is ortho to the $R^1R^2NC(O)NH$ group of formula (I); selected from pyrimidinyl.

20 In one embodiment of the compounds represented by formula (I), (XVI), (XV), or (XVI), (XVII), or (XVIII), Ring B is carbocyclyl.

In another embodiment of the compounds represented by formula (I), (XVI), (XV), or (XVI), (XVII), or (XVIII), Ring B is or heterocyclyl; wherein if said heterocyclyl contains an -NH- moiety that nitrogen may be optionally substituted by a group selected from R^{14} .

25 In another embodiment of the compounds represented by formula (I), (XVI), (XV), or (XVI), (XVII), or (XVIII), Ring B is pyridyl, thiazolyl, benzothiazolyl, phenyl and imidazo[1,2-a]pyridinyl.

In another embodiment of the compounds represented by formula (I), (XVI), (XV), or (XVI), (XVII), or (XVIII), Ring B is pyridyl.

30 In another embodiment of the compounds represented by formula (I), (XVI), (XV), or (XVI), (XVII), or (XVIII), Ring B is thiazolyl.

In another embodiment of the compounds represented by formula (I), (XVI), (XV), or (XVI), (XVII), or (XVIII), Ring B is benzothiazolyl.

In another embodiment of the compounds represented by formula (I), (XVI), (XV), or (XVI), (XVII), or (XVIII), Ring B is phenyl.

In another embodiment of the compounds represented by formula (I), (XVI), (XV), or (XVI), (XVII), or (XVIII), Ring B is imidazo[1,2-a]pyridinyl.

5 In another embodiment of the compounds represented by formula (I), (XVI), (XV), or (XVI), (XVII), or (XVIII), Ring B is quinolin-4(1*H*)-one.

In another embodiment of the compounds represented by formula (I), (XVI), (XV), or (XVI), (XVII), or (XVIII), Ring B is pyridin-2(1*H*)-one.

10 In one embodiment of the compounds represented by formula (I), (XVI), (XV), (XVI), (XVII), (XVIII), (XIX), or (XX), R⁵ is selected from hydroxy, -N(R¹⁵)(R¹⁶) and a nitrogen linked heterocyclyl; wherein if said nitrogen linked heterocyclyl contains an -NH- moiety that nitrogen may be optionally substituted by a group selected from R¹⁸.

15 In another embodiment of the compounds represented by formula (I), (XVI), (XV), (XVI), (XVII), (XVIII), (XIX), or (XX), R⁵ is hydroxy, amino, a C₁₋₄alkoxy, an *N*-(C₁₋₄alkyl)amino, an *N,N*-(C₁₋₄alkyl)amino, or an *N*-(C₃₋₆cycloalkyl)amino, wherein the C₁₋₄alkoxy is optionally substituted on one or more carbon atoms with one or more R¹⁷; and wherein *N*-(C₁₋₄alkyl)amino, *N,N*-(C₁₋₄alkyl)amino, or *N*-(C₃₋₆cycloalkyl)amino may be optionally substituted on one or more carbon atoms with one or more R²¹.

20 In another embodiment of the compounds represented by formula (I), (XVI), (XV), (XVI), (XVII), (XVIII), (XIX), or (XX), R⁵ is selected from hydroxy, C₁₋₆alkoxy and -N(R¹⁵)(R¹⁶); wherein R¹⁵ and R¹⁶ are independently selected from hydrogen, C₁₋₆alkyl, C₁₋₆alkoxy or carbocyclyl.

25 In another embodiment of the compounds represented by formula (I), (XVI), (XV), (XVI), (XVII), (XVIII), (XIX), or (XX), R⁵ is selected from hydroxy, methoxy, ethoxy and -N(R¹⁵)(R¹⁶); wherein R¹⁵ and R¹⁶ are independently selected from hydrogen, methyl, butyl, methoxy or cyclopropyl.

In another embodiment of the compounds represented by formula (I), (XVI), (XV), (XVI), (XVII), (XVIII), (XIX), or (XX), R⁵ is selected from hydroxy, methoxy, ethoxy, methylamino, butylamino, cyclopropylamino and methoxyamino.

30 Therefore in a further aspect of the invention there is provided a compound of formula (I) (as depicted above) wherein:

R¹ is C₁₋₆alkyl;

R² is hydrogen;

39

m is 0;

R⁴ is a substituent on carbon and is selected from carboxy, carbamoyl, C₁₋₆alkanoyl, N-(C₁₋₆alkyl)carbamoyl, N-(C₁₋₆alkoxy)carbamoyl or C₁₋₆alkoxycarbonyl;

p is 0 or 1;

5 Ring A is a nitrogen containing 5 or 6 membered heterocyclic group; wherein the nitrogen drawn is =N- and is ortho to the R¹R²NC(O)NH group of formula (I); selected from pyridyl, thiazolyl and pyrimidinyl;

Ring B is pyridyl, thiazolyl, benzothiazolyl, phenyl and imidazo[1,2-a]pyridinyl;

R⁵ is selected from hydroxy, C₁₋₆alkoxy and -N(R¹⁵)(R¹⁶); and

10 R¹⁵ and R¹⁶ are independently selected from hydrogen, C₁₋₆alkyl, C₁₋₆alkoxy or carbocyclyl;

or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

Therefore in a further aspect of the invention there is provided a compound of formula (I) (as depicted above) wherein:

15 R¹ is ethyl;

R² is hydrogen;

m is 0;

R⁴ is a substituent on carbon and is selected from carboxy, carbamoyl, acetyl, N-(butyl)carbamoyl, N-(methoxy)carbamoyl, ethoxycarbonyl or isopropoxycarbonyl;

20 p is 0 or 1;

Ring A is a nitrogen containing 5 or 6 membered heterocyclic group; wherein the nitrogen drawn is =N- and is ortho to the R¹R²NC(O)NH group of formula (I); selected from pyridyl, thiazolyl and pyrimidinyl;

Ring B is pyridyl, thiazolyl, benzothiazolyl, phenyl and imidazo[1,2-a]pyridinyl; and

25 R⁵ is selected from hydroxy, methoxy, ethoxy, methylamino, butylamino, cyclopropylamino and methoxyamino;

or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

Therefore in a further aspect of the invention there is provided a compound of formula (XIV), (XV), or (XVI) (as depicted above) wherein:

30 R¹ is C₁₋₆alkyl;

R² is hydrogen;

m is 0;

24

R^4 is a substituent on carbon and is selected from carboxy, carbamoyl, C_{1-6} alkanoyl, N -(C_{1-6} alkyl)carbamoyl, N -(C_{1-6} alkoxy)carbamoyl or C_{1-6} alkoxycarbonyl;

p is 0 or 1;

Ring B is pyridyl, thiazolyl, benzothiazolyl, phenyl and imidazo[1,2-a]pyridinyl;

5 R^5 is selected from hydroxy, C_{1-6} alkoxy and $-N(R^{15})(R^{16})$; and

R^{15} and R^{16} are independently selected from hydrogen, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} alkoxy or carbocyclyl;

or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

Therefore in a further aspect of the invention there is provided a compound of formula

10 (XIV), (XV), or (XVI) (as depicted above) wherein:

R^1 is ethyl;

R^2 is hydrogen;

m is 0;

15 R^4 is a substituent on carbon and is selected from carboxy, carbamoyl, acetyl, N -(butyl)carbamoyl, N -(methoxy)carbamoyl, ethoxycarbonyl or isopropoxycarbonyl;

p is 0 or 1;

Ring B is pyridyl, thiazolyl, benzothiazolyl, phenyl and imidazo[1,2-a]pyridinyl; and

R^5 is selected from hydroxy, methoxy, ethoxy, methylamino, butylamino, cyclopropylamino and methoxyamino;

20 or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

Therefore in a further aspect of the invention there is provided a compound of formula

(XVII) (as depicted above) wherein:

R^1 is C_{1-6} alkyl;

R^2 is hydrogen;

25 R^4 is a substituent on carbon and is selected from carboxy, carbamoyl, C_{1-6} alkanoyl, N -(C_{1-6} alkyl)carbamoyl, N -(C_{1-6} alkoxy)carbamoyl or C_{1-6} alkoxycarbonyl;

p is 0 or 1;

Ring B is pyridyl, thiazolyl, benzothiazolyl, phenyl and imidazo[1,2-a]pyridinyl;

R^5 is selected from hydroxy, C_{1-6} alkoxy and $-N(R^{15})(R^{16})$; and

30 R^{15} and R^{16} are independently selected from hydrogen, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} alkoxy or carbocyclyl;

or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

Therefore in a further aspect of the invention there is provided a compound of formula (XVII) (as depicted above) wherein:

R¹ is ethyl;

R² is hydrogen;

5 R⁴ is a substituent on carbon and is selected from carboxy, carbamoyl, acetyl, *N*-(butyl)carbamoyl, *N*-(methoxy)carbamoyl, ethoxycarbonyl or isopropoxycarbonyl;

p is 0 or 1;

Ring B is pyridyl, thiazolyl, benzothiazolyl, phenyl and imidazo[1,2-a]pyridinyl; and

R⁵ is selected from hydroxy, methoxy, ethoxy, methylamino, butylamino,
10 cyclopropylamino and methoxyamino;
or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

Therefore in a further aspect of the invention there is provided a compound of formula (XVIII) (as depicted above) wherein:

R¹ is C₁₋₆alkyl;

15 Ring B is pyridyl, thiazolyl, benzothiazolyl, phenyl and imidazo[1,2-a]pyridinyl;

R⁵ is selected from hydroxy, C₁₋₆alkoxy and -N(R¹⁵)(R¹⁶); and

R¹⁵ and R¹⁶ are independently selected from hydrogen, C₁₋₆alkyl, C₁₋₆alkoxy or carbocyclyl;

R²⁹ is selected from the group consisting of pyridinyl, thiazolyl, and phenyl, wherein the
20 pyridinyl, thiazolyl or phenyl may be optionally substituted on one or more carbon atom with one or more R¹¹; and

R¹¹, for each occurrence, is independently selected from halo, C₁₋₆alkyl, or C₁₋₆haloalkyl;

or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

25 Therefore in a further aspect of the invention there is provided a compound of formula (XVIII) (as depicted above) wherein:

R¹ is ethyl;

Ring B is pyridyl, thiazolyl, benzothiazolyl, phenyl and imidazo[1,2-a]pyridinyl; and

R⁵ is selected from hydroxy, methoxy, ethoxy, methylamino, butylamino,
30 cyclopropylamino and methoxyamino;

R²⁹ is selected from the group consisting of pyridinyl, thiazolyl, and phenyl, wherein the pyridinyl, thiazolyl or phenyl may be optionally substituted on one or more carbon atom with one or more R¹¹; and

R^{11} , for each occurrence, is independently selected from fluoro, trifluoromethyl, or ethyl;

or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

Therefore in a further aspect of the invention there is provided a compound of formula

5 (XIX) or (XX) (as depicted above) wherein:

R^1 is C_{1-6} alkyl;

R^5 is selected from hydroxy, C_{1-6} alkoxy and $-N(R^{15})(R^{16})$; and

R^{15} and R^{16} are independently selected from hydrogen, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} alkoxy or carbocyclyl; and

10 R^{11} is halo, C_{1-6} alkyl, or C_{1-6} haloalkyl;

or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

Therefore in a further aspect of the invention there is provided a compound of formula

(XVIII) or (XX) (as depicted above) wherein:

R^1 is ethyl;

15 R^5 is selected from hydroxy, methoxy, ethoxy, methylamino, butylamino, cyclopropylamino and methoxyamino; and

R^{11} , for each occurrence, is independently selected from fluoro, trifluoromethyl, or ethyl;

or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

20

Particular compounds of the invention are the compounds of the Examples, each of which provides a further independent aspect of the invention. In further aspects, the present invention also comprises any two or more compounds of the Examples.

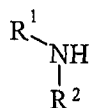
In one embodiment of the invention are provided compounds of formula (I), (XIV),
25 (XV), (XVI), (XVII), (XVIII), (XIX), or (XX), in an alternative embodiment are provided pharmaceutically-acceptable salts of compounds of formula (I), (XIV), (XV), (XVI), (XVII), (XVIII), (XIX), or (XX).

In a further aspect the present invention provides a process for preparing a compound of formula (I), (XIV), (XV), (XVI), (XVII), (XVIII), (XIX), or (XX), or a
30 pharmaceutically-acceptable salt thereof.

Another aspect of the present invention provides a process for preparing a compound of formula (I), or any embodiment thereof, or a pharmaceutically acceptable salt thereof

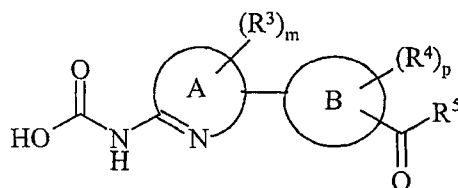
which process (wherein variable groups are, unless otherwise specified, as defined in formula (I)) comprises of:

Process a) reacting an amine of formula (II):



(II)

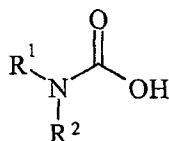
with an acid of formula (III):



(III)

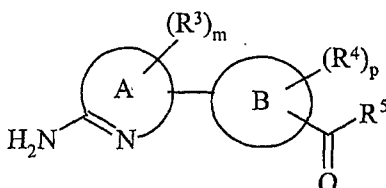
or an activated derivative thereof;

Process b) reacting an acid of formula (IV):



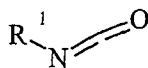
(IV)

or an activated derivative thereof; with an amine of formula (V):



(V)

Process c) for compounds of formula (I) wherein R^2 is hydrogen; reacting an isocyanate of formula (VI):

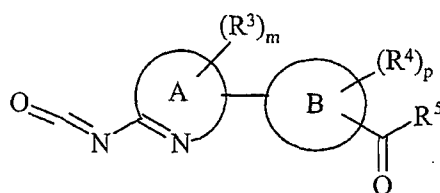


(VI)

with a compound of formula (V);

Process d) reacting an isocyanate of formula (VII):

- 22 -

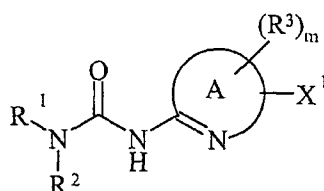


(VII)

with a compound of formula (II);

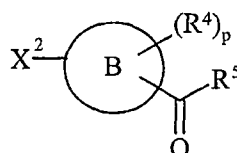
Process e) for compounds of formula (I) wherein Ring A is attached to a double bond of Ring

5 B and Ring B is attached to a double bond of Ring A; reacting a compound of formula (VIII):



(VIII)

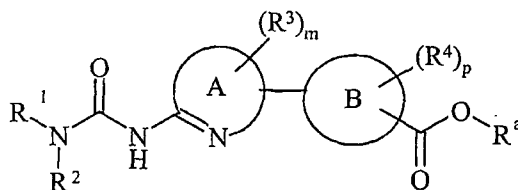
with a compound of formula (IX):



(IX)

10 wherein one of X¹ and X² is a displaceable group "L" and the other is an organometallic reagent "M";

Process f) for compounds of formula (I) wherein R⁵ is hydroxy; deprotecting a compound of formula (X):

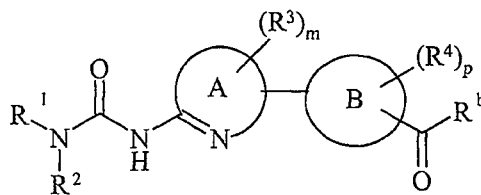


(X)

15 wherein R^a is a carboxy protecting group;

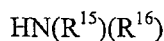
Process g) for compounds of formula (I) wherein R⁵ is -N(R¹⁵)(R¹⁶) or a nitrogen linked heterocyclyl; reacting a compound of formula (XI):

- 23 -

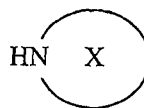


(XI)

wherein R^b is hydroxy or a displaceable group; with a compound of formula (XII) or (XIII):



(XII)



(XIII)

wherein Ring X is an -NH- containing heterocyclyl;

and thereafter if necessary:

- i) converting a compound of the formula (I) into another compound of the formula (I);
- ii) removing any protecting groups;
- 10 iii) forming a pharmaceutically acceptable salt.

R^a is a carboxy protecting group, suitable carboxy protecting groups are defined herein below.

L is a displaceable group, suitable values for L include chloro, bromo, tosyl and trifluoromethylsulphonyloxy.

- 15 M is an organometallic reagent, suitable values for M include organoboron and organotin reagents, in particular $\text{B}(\text{OR}^z)_2$ where R^z is hydrogen or C_{1-6} alkyl for example $\text{B}(\text{OH})_2$; and $\text{Sn}(\text{R}^y)_3$ where R^y is C_{1-6} alkyl for example $\text{Sn}(\text{Bu})_3$.

- A suitable displaceable group for R^b may be an ester group, for example C_{1-6} alkoxy esters, allyloxy ester, benzyloxy ester, activated esters including esters formed with
- 20 1-hydroxybenzotriazole, 1-[bis(dimethylamino)methylene]-1H-1,2,3-triazolo[4,5-b]pyridinium 3-oxide hexafluorophosphate, 1-(3-dimethylaminopropyl)3-ethylcarbodiimide hydrochloride and carbonyldiimidazole; or a halo group, for example chloro or bromo.

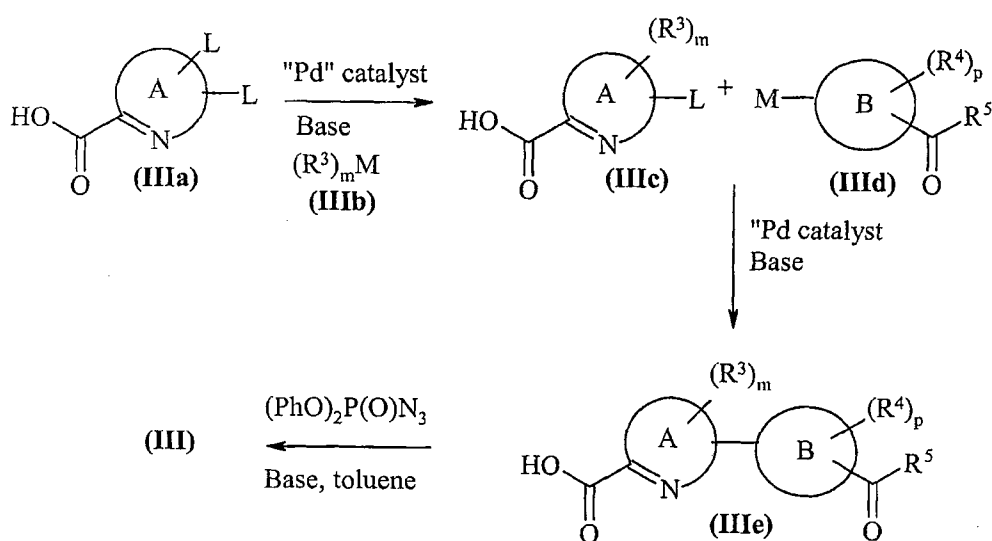
Specific reaction conditions for the above reactions are as follows.

- Process a)* and *Process b)* Amines and acids may be coupled together in the presence of a
- 25 suitable coupling reagent. Standard peptide coupling reagents known in the art can be employed as suitable coupling reagents, or for example carbonyldiimidazole and dicyclohexyl-carbodiimide (DCC) or 1-ethyl-3-(3-dimethylaminopropyl)carbodiimide (EDC), optionally in the presence of a catalyst such as dimethylaminopyridine or

4-pyrrolidinopyridine, optionally in the presence of a base for example triethylamine, pyridine, or 2,6-di-*alkyl*-pyridines such as 2,6-lutidine or 2,6-di-*tert*-butylpyridine. Suitable solvents include dimethylacetamide, dichloromethane, benzene, tetrahydrofuran and dimethylformamide. The coupling reaction may conveniently be performed at a temperature in the range of -40 to 40 °C.

Suitable activated acid derivatives include acid halides, for example acid chlorides, and active esters, for example pentafluorophenyl esters. The reaction of these types of compounds with amines is well known in the art, for example they may be reacted in the presence of a base, such as those described above, and in a suitable solvent, such as those described above. The reaction may conveniently be performed at a temperature in the range of -40 to 40 °C.

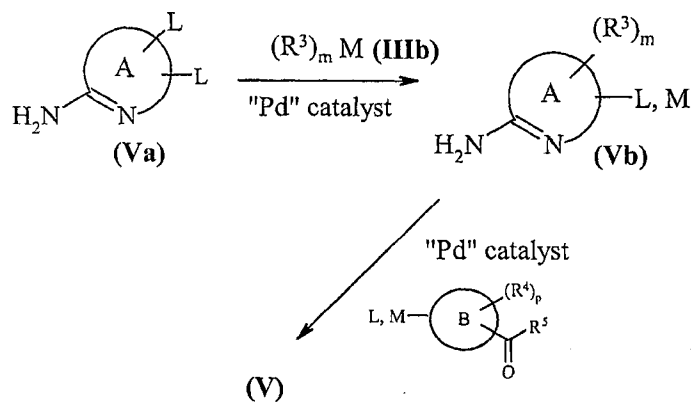
Compounds of formula (III) may be prepared according to the following scheme:



Scheme 1

Where L and M are as defined herein above.

Compounds of formula (V) may be prepared according to the following scheme:



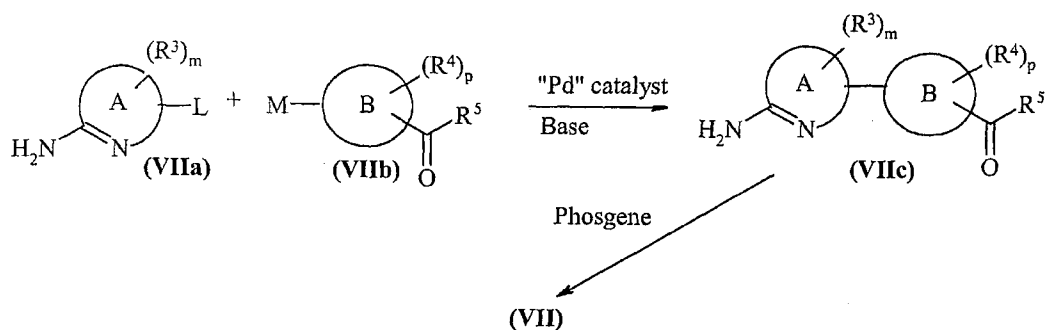
Scheme 2

Where L and M are as defined herein above.

Compounds of formula (II), (IIIa), (IIIb), (Va) and (IV) are commercially available compounds, or they are known in the literature or they may be prepared by standard processes known in the art.

Process c) and *Process d)* Isocyanates and amines may be coupled together in a suitable solvent such as chloroform, dichloromethane, toluene, or *N*-methylpyrrolidine in the presence of base such as triethylamine and with the addition of heat.

Compounds of formula (VII) may be prepared according to the following scheme:



Scheme 3

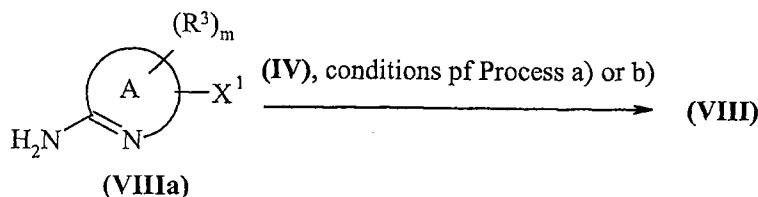
Where L and M are as defined herein above.

Compounds of formula (VI), (VIIa) and (VIIb) are commercially available compounds, or they are known in the literature or they may be prepared by standard processes known in the art.

Process e) Compounds of formula (VIII) and (IX) may be reacted together by coupling chemistry utilizing an appropriate catalyst. Such reactions are well known in the art. For example, where M is an organoboron group, $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ and a suitable base such as sodium

carbonate can be utilized. In the case where M is an organotin reagent, Pd(PPh₃)₄ can be utilized as the catalyst. The reactions take place in suitable solvents and may require thermal conditions.

Compounds of formula (VIII) may be prepared according to the following scheme:



Scheme 4

Compounds of formula (VIIIa) and (IX) are commercially available compounds, or they are known in the literature or they may be prepared by standard processes known in the art.

Process f) suitable carboxy deprotection conditions are outlined herein below.

Compounds of formula (X) may be prepared by suitable variations of the reactions described herein to make compounds of formula (I).

Process g) Suitable conditions for this reaction are outlined in Process a) or Process b).

Compounds of formula (XI) may be prepared by suitable variations of the reactions described herein to make compounds of formula (I).

Compounds of formula (XII) and (XIII) are commercially available compounds, or they are known in the literature or they may be prepared by standard processes known in the art.

The formation of a pharmaceutically-acceptable salt is within the skill of an ordinary organic chemist using standard techniques.

It will be appreciated that certain of the various ring substituents in the compounds of the present invention may be introduced by standard aromatic substitution reactions or generated by conventional functional group modifications either prior to or immediately following the processes mentioned above, and as such are included in the process aspect of the invention. The reagents used to introduce such ring substituents are either commercially available or are made by processes known in the art.

Introduction of substituents into a ring may convert one compound of the formula (I) into another compound of the formula (I). Such reactions and modifications include, for example, introduction of a substituent by means of an aromatic substitution reaction, reduction of substituents, alkylation of substituents, oxidation of substituents, esterification of

substituents, amidation of substituents, formation of heteroaryl rings. The reagents and reaction conditions for such procedures are well known in the chemical art. Particular examples of aromatic substitution reactions include the introduction of alkoxides, diazotization reactions followed by introduction of thiol group, alcohol group, halogen group.

5 Examples of modifications include; oxidation of alkylthio to alkylsulphinyl or alkylsulphonyl.

The skilled organic chemist will be able to use and adapt the information contained and referenced within the above references, and accompanying Examples therein and also the Examples herein, to obtain necessary starting materials, and products. If not commercially available, the necessary starting materials for the procedures such as those described above
10 may be made by procedures which are selected from standard organic chemical techniques, techniques which are analogous to the synthesis of known, structurally similar compounds, or techniques which are analogous to the above described procedure or the procedures described in the examples. It is noted that many of the starting materials for synthetic methods as described above are commercially available and/or widely reported in the scientific literature,
15 or could be made from commercially available compounds using adaptations of processes reported in the scientific literature. The reader is further referred to Advanced Organic Chemistry, 4th Edition, by Jerry March, published by John Wiley & Sons 1992, for general guidance on reaction conditions and reagents.

It will also be appreciated that in some of the reactions mentioned herein it may be
20 necessary/desirable to protect any sensitive groups in compounds. The instances where protection is necessary or desirable are known to those skilled in the art, as are suitable methods for such protection. Conventional protecting groups may be used in accordance with standard practice (for illustration see T.W. Greene, Protective Groups in Organic Synthesis, John Wiley and Sons, 1991).

25 Examples of a suitable protecting group for a hydroxy group is, for example, an acyl group, for example an alkanoyl group such as acetyl, an aroyl group, for example benzoyl, a silyl group such as trimethylsilyl or an arylmethyl group, for example benzyl. The deprotection conditions for the above protecting groups will necessarily vary with the choice of protecting group. Thus, for example, an acyl group such as an alkanoyl or an aroyl group
30 may be removed, for example, by hydrolysis with a suitable base such as an alkali metal hydroxide, for example lithium or sodium hydroxide. Alternatively a silyl group such as trimethylsilyl may be removed, for example, by fluoride or by aqueous acid; or an arylmethyl

Cpb

group such as a benzyl group may be removed, for example, by hydrogenation in the presence of a catalyst such as palladium-on-carbon.

A suitable protecting group for an amino group is, for example, an acyl group, for example an alkanoyl group such as acetyl, an alkoxycarbonyl group, for example a methoxycarbonyl, ethoxycarbonyl or *t*-butoxycarbonyl group, an arylmethoxycarbonyl group, for example benzyloxycarbonyl, or an aroyl group, for example benzoyl. The deprotection conditions for the above protecting groups necessarily vary with the choice of protecting group. Thus, for example, an acyl group such as an alkanoyl or alkoxycarbonyl group or an aroyl group may be removed for example, by hydrolysis with a suitable base such as an alkali metal hydroxide, for example lithium or sodium hydroxide. Alternatively an acyl group such as a *t*-butoxycarbonyl group may be removed, for example, by treatment with a suitable acid as hydrochloric, sulphuric or phosphoric acid or trifluoroacetic acid and an arylmethoxycarbonyl group such as a benzyloxycarbonyl group may be removed, for example, by hydrogenation over a catalyst such as palladium-on-carbon, or by treatment with a Lewis acid for example boron tris(trifluoroacetate). A suitable alternative protecting group for a primary amino group is, for example, a phthaloyl group which may be removed by treatment with an alkylamine, for example dimethylaminopropylamine or 2-hydroxyethylamine, or with hydrazine.

A suitable protecting group for a carboxy group is, for example, an esterifying group, for example a methyl or an ethyl group which may be removed, for example, by hydrolysis with a base such as sodium hydroxide, or for example a *t*-butyl group which may be removed, for example, by treatment with an acid, for example an organic acid such as trifluoroacetic acid, or for example a benzyl group which may be removed, for example, by hydrogenation over a catalyst such as palladium-on-carbon, or for example, an allyl group which may be removed, for example, by use of a palladium catalyst such as palladium acetate.

The protecting groups may be removed at any convenient stage in the synthesis using conventional techniques well known in the chemical art, or they may be removed during a later reaction step or work-up.

When an optically active form of a compound of the invention is required, it may be obtained by carrying out one of the above procedures using an optically active starting material (formed, for example, by asymmetric induction of a suitable reaction step), or by resolution of a racemic form of the compound or intermediate using a standard procedure, or

by chromatographic separation of diastereoisomers (when produced). Enzymatic techniques may also be useful for the preparation of optically active compounds and/or intermediates.

Similarly, when a pure regioisomer of a compound of the invention is required, it may be obtained by carrying out one of the above procedures using a pure regioisomer as a starting material, or by resolution of a mixture of the regioisomers or intermediates using a standard procedure.

Enzyme Potency Testing Methods

Compounds were tested for inhibition of GyrB ATPase activity using an ammonium molybdate/malachite green-based phosphate detection assay (Lanzetta, P. A., L. J. Alvarez, P. S. Reinach, and O. A. Candia, 1979, 100: 95-97). Assays were performed in multiwell plates in 100µl reactions containing: 50 mM TRIS buffer pH 7.5, 75 mM ammonium acetate, 5.5 mM magnesium chloride, 0.5 mM ethylenediaminetetraacetic acid, 5% glycerol, 1 mM 1,4-Dithio-DL-threitol, 200 nM bovine serum albumin, 16 µg/ml sheared salmon sperm DNA, 4 nM *E. coli* GyrA, 4 nM *E. coli* GyrB, 250 µM ATP, and compound in dimethylsulfoxide. Reactions were quenched with 150 µl of ammonium molybdate/malachite green detection reagent containing 1.2 mM malachite green hydrochloride, 8.5 mM ammonium molybdate tetrahydrate, and 1 M hydrochloric acid. Plates were read in an absorbance plate reader at 625 nm and percent inhibition values were calculated using dimethylsulfoxide (2%)-containing reactions as 0% inhibition and novobiocin-containing (2 µM) reactions as 100% inhibition controls. Compound potency was based on IC₅₀ measurements determined from reactions performed in the presence of 10 different compound concentrations.

Compounds were tested for inhibition of topoisomerase IV ATPase activity as described above for GyrB except the 100µl reactions contained the following: 20 mM TRIS buffer pH 8, 50 mM ammonium acetate, 8 mM magnesium chloride, 5% glycerol, 5 mM 1,4-Dithio-DL-threitol, 0.005% Brij-35, 5 µg/ml sheared salmon sperm DNA, 10 nM *E. coli* ParC, 10 nM *E. coli* ParE, 160 µM ATP, and compound in dimethylsulfoxide. Compound potency was based on IC₅₀ measurements determined from reactions performed in the presence of 10 different compound concentrations.

Compounds of the invention generally have IC₅₀ values of <200µg/ml in one or both assays described herein above.

Compounds were tested for inhibition of GyrB ATPase activity using an ammonium molybdate/malachite green-based phosphate detection assay (Lanzetta, P. A., L. J. Alvarez, P.

S. Reinach, and O. A. Candia, 1979, 100: 95-97). Assays were performed in multiwell plates in 100 μ l reactions containing: 50 mM Hepes buffer pH 7.5, 75 mM ammonium acetate, 8.0 mM magnesium chloride, 1.0 mM ethylenediaminetetraacetic acid, 5% glycerol, 2 mM 1,4-Dithio-DL-threitol, 400 nM bovine serum albumin, 5 μ g/ml sheared salmon sperm DNA, 5 1.25 nM *E. coli* GyrA, 1.25 nM *S. aureus* GyrB, 500 μ M ATP, and compound in dimethylsulfoxide. Reactions were quenched with 150 μ l of ammonium molybdate/malachite green detection reagent containing 1.2 mM malachite green hydrochloride, 8.5 mM ammonium molybdate tetrahydrate, and 1 M hydrochloric acid. Plates were read in an absorbance plate reader at 650 nm and percent inhibition values were calculated using 10 dimethylsulfoxide (2%)-containing reactions as 0% inhibition and novobiocin-containing (2 μ M) reactions as 100% inhibition controls. Compound potency was based on IC₅₀ measurements determined from reactions performed in the presence of 10 different compound concentrations.

15 Table 1 shows *S. aureus* (SAU) GyrB ATPase IC₅₀ values for representative compounds of the invention.

Table 1

Example Number	IC ₅₀ (μ M)
17	0.266
19	0.846
36	0.0168
39	0.014

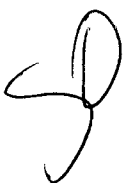
20 Table 2 shows *S. aureus* (SAU) GyrB ATPase percent inhibition for compounds of the invention at a compound concentration of 12.5 μ M unless otherwise noted.

Table 2

Example Number	% Inhibition (μ M)
1	3.02
2	99.14
3	55.01
4	84.03

5	63.73
6	99.74
7	97.38
8	81.52
9	93.50
10	92.57
11	Not available
12	92.58
13	98.96
14	99.45*
15	97.89
16	1.28*
17	99.12
18	100.72
19	95.06
20	98.41
21	77.09
22	99.7
23	92.46
24	99.13
25	99.53
26	70.54
27	99.13
28	96.82
29	13.61
30	62.90
31	100.06
32	2.66
33	38.16
34	42.48*
35	96.68*
36	4.84

- 32 -



37	98.86
38	91.81
39	98.99
40	83.74
41	26.89
42	Not available
43	Not available
44	Not available
45	Not available
46	83.41
47	91.72
48	101.04
49	37.80
50	Not available
51	62.07
52	Not available
53	Not available
54	89.84
55	86.4
56	84.07
57	80.11
58	89.32
59	Not available
60	Not available
61	92.85
62	Not available
63	Not available
64	92.59
65	Not available
66	Not available
67	92.51
68	Not available

51

69	88.52
70	88.23
71	92.98
72	80.32
73	Not available
74	0.95
75	93.47
76	88.19
77	101.46
78	Not available
79	Not available
80	Not available
81	Not available
82	Not available
83	86.87
84	Not available
85	94.93
86	99.88
87	Not available
88	Not available
89	86.13
90	19.71
91	100.94
92	101.43
93	99.14
94	98.94
95	100.11
96	95.42
97	101.37
98	99.33
99	102.40
100	99.68

- 34 -



101	98.26
102	98.20
103	96.04
104	89.92
105	94.75
106	93.1
107	83.95
108	100.44
109	99.48
110	100.89
111	100.96
112	99.91
113	101.53
114	105.38
115	99.18
116	98.74
117	101.33
118	101.75
119	102.99
120	Not available
121	81.82
122	85.75
123	96.24
124	95.06
125	107.06
126	96.24
127	96.99
128	91.47
129	100.02
130	98.67
131	59.98
132	Not available





133	Not available
134	7.09
135	0.52
136	60.97
137	86.92
138	94.77
139	96.72
140	76.56
141	99.23
142	0.68
143	99.11
144	38.56
145	100.53
146	64.3
147	94.65
148	94.15
149	97.52
150	100.30
151	97.71
152	69.36
153	71.43
154	99.81
155	82.32
156	42.95
157	101.23
158	92.60
159	95.32
160	95.49
161	101.17
162	100.67
163	97.75
164	88.11

165	Not available

*Note: Percent inhibition was measured at a compound concentration of 5 μ M.

Bacterial Susceptibility Testing Methods

5 Compounds were tested for antimicrobial activity by susceptibility testing in liquid media. Compounds were dissolved in dimethylsulfoxide and tested in 10 doubling dilutions in the susceptibility assays. The organisms used in the assay were grown overnight on suitable agar media and then suspended in a liquid medium appropriate for the growth of the organism. The suspension was a 0.5 McFarland and a further 1 in 10 dilution was made into
10 the same liquid medium to prepare the final organism suspension in 100 μ L. Plates were incubated under appropriate conditions at 37 °C for 24 hrs prior to reading. The Minimum Inhibitory Concentration was determined as the lowest drug concentration able to reduce growth by 80% or more.

Example 26 had an MIC of 2.0 μ g/ml against *Streptococcus pneumoniae*.

15 According to a further feature of the invention there is provided a compound of the formula (I), (XIV), (XV), (XVI), (XVII), (XVIII), (XIX), or (XX), or a pharmaceutically-acceptable salt thereof for use in a method of treatment of the human or animal body by therapy.

In one embodiment, the invention provides a method of treating a bacterial infection in
20 an animal, such as a human, comprising administering to the animal or human an effective amount of a compound of any one of formulas (I), (XIV), (XV), (XVI), (XVII), (XVIII), (XIX), and (XX), or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

We have found that compounds of the present invention inhibit bacterial DNA gyrase and / or topoisomerase IV and are therefore of interest for their antibacterial effects. In one
25 aspect of the invention the compounds of the invention inhibit bacterial DNA gyrase and are therefore of interest for their antibacterial effects. In one aspect of the invention, the compounds of the invention inhibit topoisomerase IV and are therefore of interest for their antibacterial effects. In one aspect of the invention, the compounds of the invention inhibit both DNA gyrase and topoisomerase IV and are therefore of interest for their antibacterial
30 effects. Thus, the compounds of the invention are useful in treating or preventing bacterial infections.

In one aspect of the invention an "infection" or "bacterial infection" refers to an infection caused by *Acinetobacter baumannii*. In one aspect of the invention an "infection" or "bacterial infection" refers to an infection caused by *Acinetobacter haemolyticus*. In one aspect of the invention an "infection" or "bacterial infection" refers to an infection caused by *Acinetobacter junii*. In one aspect of the invention an "infection" or "bacterial infection" refers to an infection caused by *Acinetobacter johnsonii*. In one aspect of the invention an "infection" or "bacterial infection" refers to an infection caused by *Acinetobacter lwoffii*. In one aspect of the invention an "infection" or "bacterial infection" refers to an infection caused by *Bacteroides bivius*. In one aspect of the invention an "infection" or "bacterial infection" refers to an infection caused by *Bacteroides fragilis*. In one aspect of the invention an "infection" or "bacterial infection" refers to an infection caused by *Burkholderia cepacia*. In one aspect of the invention an "infection" or "bacterial infection" refers to an infection caused by *Campylobacter jejuni*. In one aspect of the invention an "infection" or "bacterial infection" refers to an infection caused by *Chlamydia pneumoniae*. In one aspect of the invention an "infection" or "bacterial infection" refers to an infection caused by *Chlamydia urealyticus*. In one aspect of the invention an "infection" or "bacterial infection" refers to an infection caused by *Chlamydophila pneumoniae*. In one aspect of the invention an "infection" or "bacterial infection" refers to an infection caused by *Clostridium difficile*. In one aspect of the invention an "infection" or "bacterial infection" refers to an infection caused by *Enterobacter aerogenes*. In one aspect of the invention an "infection" or "bacterial infection" refers to an infection caused by *Enterobacter cloacae*. In one aspect of the invention an "infection" or "bacterial infection" refers to an infection caused by *Enterococcus faecalis*. In one aspect of the invention an "infection" or "bacterial infection" refers to an infection caused by *Enterococcus faecium*. In one aspect of the invention an "infection" or "bacterial infection" refers to an infection caused by *Escherichia coli*. In one aspect of the invention an "infection" or "bacterial infection" refers to an infection caused by *Gardnerella vaginalis*. In one aspect of the invention an "infection" or "bacterial infection" refers to an infection caused by *Haemophilus parainfluenzae*. In one aspect of the invention an "infection" or "bacterial infection" refers to an infection caused by *Haemophilus influenzae*. In one aspect of the invention an "infection" or "bacterial infection" refers to an infection caused by *Helicobacter pylori*. In one aspect of the invention an "infection" or "bacterial infection" refers to an infection caused by *Klebsiella pneumoniae*. In one aspect of the invention an "infection" or "bacterial infection" refers to an infection caused by *Legionella pneumophila*. In one aspect of

the invention an "infection" or "bacterial infection" refers to an infection caused by Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. In one aspect of the invention an "infection" or "bacterial infection" refers to an infection caused by Methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus*. In one aspect of the invention an "infection" or "bacterial infection" refers to an infection caused by *Moraxella catarrhalis*. In one aspect of the invention an "infection" or "bacterial infection" refers to an infection caused by *Morganella morganii*. In one aspect of the invention an "infection" or "bacterial infection" refers to an infection caused by *Mycoplasma pneumoniae*. In one aspect of the invention an "infection" or "bacterial infection" refers to an infection caused by *Neisseria gonorrhoeae*. In one aspect of the invention an "infection" or "bacterial infection" refers to an infection caused by Penicillin-resistant *Streptococcus pneumoniae*. In one aspect of the invention an "infection" or "bacterial infection" refers to an infection caused by Penicillin-susceptible *Streptococcus pneumoniae*. In one aspect of the invention an "infection" or "bacterial infection" refers to an infection caused by *Peptostreptococcus magnus*. In one aspect of the invention an "infection" or "bacterial infection" refers to an infection caused by *Peptostreptococcus micros*. In one aspect of the invention an "infection" or "bacterial infection" refers to an infection caused by *Peptostreptococcus anaerobius*. In one aspect of the invention an "infection" or "bacterial infection" refers to an infection caused by *Peptostreptococcus asaccharolyticus*. In one aspect of the invention an "infection" or "bacterial infection" refers to an infection caused by *Peptostreptococcus prevotii*. In one aspect of the invention an "infection" or "bacterial infection" refers to an infection caused by *Peptostreptococcus tetradius*. In one aspect of the invention an "infection" or "bacterial infection" refers to an infection caused by *Peptostreptococcus vaginalis*. In one aspect of the invention an "infection" or "bacterial infection" refers to an infection caused by *Proteus mirabilis*. In one aspect of the invention an "infection" or "bacterial infection" refers to an infection caused by *Pseudomonas aeruginosa*. In one aspect of the invention an "infection" or "bacterial infection" refers to an infection caused by Quinolone-Resistant *Staphylococcus aureus*. In one aspect of the invention an "infection" or "bacterial infection" refers to an infection caused by Quinolone-Resistant *Staphylococcus epidermis*. In one aspect of the invention an "infection" or "bacterial infection" refers to an infection caused by *Salmonella typhi*. In one aspect of the invention an "infection" or "bacterial infection" refers to an infection caused by *Salmonella paratyphi*. In one aspect of the invention an "infection" or "bacterial infection" refers to an infection caused by *Salmonella enteritidis*. In one aspect of the invention an "infection" or "bacterial infection"

ST

refers to an infection caused by *Salmonella typhimurium*. In one aspect of the invention an “infection” or “bacterial infection” refers to an infection caused by *Serratia marcescens*. In one aspect of the invention an “infection” or “bacterial infection” refers to an infection caused by *Staphylococcus aureus*. In one aspect of the invention an “infection” or “bacterial infection” refers to an infection caused by *Staphylococcus epidermidis*. In one aspect of the invention an “infection” or “bacterial infection” refers to an infection caused by *Staphylococcus saprophyticus*. In one aspect of the invention an “infection” or “bacterial infection” refers to an infection caused by *Streptococcus agalactiae*. In one aspect of the invention an “infection” or “bacterial infection” refers to an infection caused by *Streptococcus pneumoniae*. In one aspect of the invention an “infection” or “bacterial infection” refers to an infection caused by *Streptococcus pyogenes*. In one aspect of the invention an “infection” or “bacterial infection” refers to an infection caused by *Stenotrophomonas maltophilia*. In one aspect of the invention an “infection” or “bacterial infection” refers to an infection caused by *Ureaplasma urealyticum*. In one aspect of the invention an “infection” or “bacterial infection” refers to an infection caused by Vancomycin-Resistant *Enterococcus faecium*. In one aspect of the invention an “infection” or “bacterial infection” refers to an infection caused by Vancomycin-Resistant *Enterococcus faecalis*. In one aspect of the invention an “infection” or “bacterial infection” refers to an infection caused by Vancomycin-Resistant *Staphylococcus aureus*. In one aspect of the invention an “infection” or “bacterial infection” refers to an infection caused by Vancomycin-Resistant *Staphylococcus epidermis*. In one aspect of the invention an “infection” or “bacterial infection” refers to an infection caused by *Mycobacterium tuberculosis*. In one aspect of the invention an “infection” or “bacterial infection” refers to an infection caused by *Clostridium perfringens*. In one aspect of the invention an “infection” or “bacterial infection” refers to an infection caused by *Klebsiella oxytoca*. In one aspect of the invention an “infection” or “bacterial infection” refers to an infection caused by *Neisseria meningitidis*. In one aspect of the invention an “infection” or “bacterial infection” refers to an infection caused by *Fusobacterium* spp. In one aspect of the invention an “infection” or “bacterial infection” refers to an infection caused by *Peptococcus* spp. In one aspect of the invention an “infection” or “bacterial infection” refers to an infection caused by *Proteus vulgaris*. In one aspect of the invention an “infection” or “bacterial infection” refers to an infection caused by Coagulase-negative *Staphylococcus* (including *Staphylococcus lugdunensis*, *Staphylococcus capitis*, *Staphylococcus hominis*, and *Staphylococcus saprophyticus*).

56

In one aspect of the invention an "infection" or "bacterial infection" refers to an infection caused by *Acinetobacter* spp. In one aspect of the invention an "infection" or "bacterial infection" refers to an infection caused by *Bacteroides* spp. In one aspect of the invention an "infection" or "bacterial infection" refers to an infection caused by *Burkholderia* spp. In one aspect of the invention an "infection" or "bacterial infection" refers to an infection caused by *Campylobacter* spp. In one aspect of the invention an "infection" or "bacterial infection" refers to an infection caused by *Chlamydia* spp. In one aspect of the invention an "infection" or "bacterial infection" refers to an infection caused by *Chlamydophila* spp. In one aspect of the invention an "infection" or "bacterial infection" refers to an infection caused by *Clostridium* spp. In one aspect of the invention an "infection" or "bacterial infection" refers to an infection caused by *Enterobacter* spp. In one aspect of the invention an "infection" or "bacterial infection" refers to an infection caused by *Enterococcus* spp. In one aspect of the invention an "infection" or "bacterial infection" refers to an infection caused by *Escherichia* spp. In one aspect of the invention an "infection" or "bacterial infection" refers to an infection caused by *Gardnerella* spp. In one aspect of the invention an "infection" or "bacterial infection" refers to an infection caused by *Haemophilus* spp. In one aspect of the invention an "infection" or "bacterial infection" refers to an infection caused by *Helicobacter* spp. In one aspect of the invention an "infection" or "bacterial infection" refers to an infection caused by *Klebsiella* spp. In one aspect of the invention an "infection" or "bacterial infection" refers to an infection caused by *Legionella* spp. In one aspect of the invention an "infection" or "bacterial infection" refers to an infection caused by *Moraxella* spp. In one aspect of the invention an "infection" or "bacterial infection" refers to an infection caused by *Morganella* spp. In one aspect of the invention an "infection" or "bacterial infection" refers to an infection caused by *Mycoplasma* spp. In one aspect of the invention an "infection" or "bacterial infection" refers to an infection caused by *Neisseria* spp. In one aspect of the invention an "infection" or "bacterial infection" refers to an infection caused by *Peptostreptococcus* spp. In one aspect of the invention an "infection" or "bacterial infection" refers to an infection caused by *Proteus* spp. In one aspect of the invention an "infection" or "bacterial infection" refers to an infection caused by *Pseudomonas* spp. In one aspect of the invention an "infection" or "bacterial infection" refers to an infection caused by *Salmonella* spp. In one aspect of the invention an "infection" or "bacterial infection" refers to an infection caused by *Serratia* spp. In one aspect of the invention an "infection" or "bacterial infection" refers to an infection caused by *Staphylococcus* spp. In one aspect of the invention an "infection" or "bacterial

infection" refers to an infection caused by Streptococcus spp. In one aspect of the invention an "infection" or "bacterial infection" refers to an infection caused by Stenotrophomonas spp. In one aspect of the invention an "infection" or "bacterial infection" refers to an infection caused by Ureaplasma spp. In one aspect of the invention an "infection" or "bacterial infection" refers to an infection caused by aerobes. In one aspect of the invention an "infection" or "bacterial infection" refers to an infection caused by obligate anaerobes. In one aspect of the invention an "infection" or "bacterial infection" refers to an infection caused by facultative anaerobes. In one aspect of the invention an "infection" or "bacterial infection" refers to an infection caused by gram-positive bacteria. In one aspect of the invention an "infection" or "bacterial infection" refers to an infection caused by gram-negative bacteria. In one aspect of the invention an "infection" or "bacterial infection" refers to an infection caused by gram-variable bacteria. In one aspect of the invention an "infection" or "bacterial infection" refers to an infection caused by atypical respiratory pathogens. In one aspect of the invention an "infection" or "bacterial infection" refers to an infection caused by Enterics. In one aspect of the invention an "infection" or "bacterial infection" refers to an infection caused by Shigella spp. In one aspect of the invention an "infection" or "bacterial infection" refers to an infection caused by Citrobacter.

In one aspect of the invention "infection" or "bacterial infection" refers to a gynecological infection. In one aspect of the invention "infection" or "bacterial infection" refers to a respiratory tract infection (RTI). In one aspect of the invention "infection" or "bacterial infection" refers to a sexually transmitted disease. In one aspect of the invention "infection" or "bacterial infection" refers to a urinary tract infection. In one aspect of the invention "infection" or "bacterial infection" refers to acute exacerbation of chronic bronchitis (ACEB). In one aspect of the invention "infection" or "bacterial infection" refers to acute otitis media. In one aspect of the invention "infection" or "bacterial infection" refers to acute sinusitis. In one aspect of the invention "infection" or "bacterial infection" refers to an infection caused by drug resistant bacteria. In one aspect of the invention "infection" or "bacterial infection" refers to catheter-related sepsis. In one aspect of the invention "infection" or "bacterial infection" refers to chancroid. In one aspect of the invention "infection" or "bacterial infection" refers to chlamydia. In one aspect of the invention "infection" or "bacterial infection" refers to community-acquired pneumonia (CAP). In one aspect of the invention "infection" or "bacterial infection" refers to complicated skin and skin structure infection. In one aspect of the invention "infection" or "bacterial infection" refers to

uncomplicated skin and skin structure infection. In one aspect of the invention "infection" or "bacterial infection" refers to endocarditis. In one aspect of the invention "infection" or "bacterial infection" refers to febrile neutropenia. In one aspect of the invention "infection" or "bacterial infection" refers to gonococcal cervicitis. In one aspect of the invention "infection" or "bacterial infection" refers to gonococcal urethritis. In one aspect of the invention "infection" or "bacterial infection" refers to hospital-acquired pneumonia (HAP). In one aspect of the invention "infection" or "bacterial infection" refers to osteomyelitis. In one aspect of the invention "infection" or "bacterial infection" refers to sepsis. In one aspect of the invention "infection" or "bacterial infection" refers to syphilis. In one aspect of the invention "infection" or "bacterial infection" refers to ventilator-associated pneumonia. In one aspect of the invention "infection" or "bacterial infection" refers to intraabdominal infections. In one aspect of the invention "infection" or "bacterial infection" refers to gonorrhoeae. In one aspect of the invention "infection" or "bacterial infection" refers to meningitis. In one aspect of the invention "infection" or "bacterial infection" refers to tetanus. In one aspect of the invention "infection" or "bacterial infection" refers to tuberculosis.

In one embodiment, it is expected that the compounds of the present invention will be useful in treating bacterial infections including, but not limited to community-acquired pneumoniae, hospital-acquired pneumoniae, skin & skin structure infections, acute exacerbation of chronic bronchitis, acute sinusitis, acute otitis media, catheter-related sepsis, febrile neutropenia, osteomyelitis, endocarditis, urinary tract infections and infections caused by drug resistant bacteria such as Penicillin-resistant *Streptococcus pneumoniae*, methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*, methicillin-resistant *Staphylococcus epidermidis* and Vancomycin-Resistant Enterococci.

According to a further feature of the present invention there is provided a method for producing an antibacterial effect in a warm blooded animal, such as man, in need of such treatment, which comprises administering to said animal an effective amount of a compound of the present invention, or a pharmaceutically-acceptable salt thereof.

According to a further feature of the invention there is provided a method for inhibition of bacterial DNA gyrase and / or topoisomerase IV in a warm-blooded animal, such as a human being, in need of such treatment which comprises administering to said animal an effective amount of a compound of formula (I), (XIV), (XV), (XVI), (XVII), (XVIII), (XIX), or (XX), or a pharmaceutically acceptable salt thereof as defined hereinbefore.

According to a further feature of the invention there is provided a method of treating a bacterial infection in a warm-blooded animal, such as a human being, in need of such treatment which comprises administering to said animal an effective amount of a compound of formula (I), (XIV), (XV), (XVI), (XVII), (XVIII), (XIX), or (XX), or a pharmaceutically acceptable salt thereof as defined hereinbefore.

According to a further feature of the invention there is provided a method of treating a bacterial infection selected from community-acquired pneumoniae, hospital-acquired pneumoniae, skin & skin structure infections, acute exacerbation of chronic bronchitis, acute sinusitis, acute otitis media, catheter-related sepsis, febrile neutropenia, osteomyelitis, endocarditis, urinary tract infections and infections caused by drug resistant bacteria such as Penicillin-resistant Streptococcus pneumoniae, methicillin-resistant Staphylococcus aureus, methicillin-resistant Staphylococcus epidermidis and Vancomycin-Resistant Enterococci in a warm-blooded animal, such as a human being, in need of such treatment which comprises administering to said animal an effective amount of a compound of formula (I), (XIV), (XV), (XVI), (XVII), (XVIII), (XIX), or (XX), or a pharmaceutically acceptable salt thereof as defined hereinbefore.

A further feature of the present invention is a compound of formula (I), (XIV), (XV), (XVI), (XVII), (XVIII), (XIX), or (XX), and pharmaceutically acceptable salts thereof for use as a medicament. Suitably the medicament is an antibacterial agent.

According to a further aspect of the invention there is provided the use of a compound of formula (I), (XIV), (XV), (XVI), (XVII), (XVIII), (XIX), or (XX), or a pharmaceutically acceptable salt thereof in the manufacture of a medicament for use in the production of an anti-bacterial effect in a warm-blooded animal such as a human being.

According to a further aspect of the invention there is provided the use of a compound of formula (I), (XIV), (XV), (XVI), (XVII), (XVIII), (XIX), or (XX), or a pharmaceutically acceptable salt thereof in the manufacture of a medicament for use in inhibition of bacterial DNA gyrase and / or topoisomerase IV in a warm-blooded animal such as a human being.

Thus according to a further aspect of the invention there is provided the use of a compound of formula (I), (XIV), (XV), (XVI), (XVII), (XVIII), (XIX), or (XX), or a pharmaceutically acceptable salt thereof in the manufacture of a medicament for use in the treatment of a bacterial infection in a warm-blooded animal such as a human being.

Thus according to a further aspect of the invention there is provided the use of a compound of formula (I), (XIV), (XV), (XVI), (XVII), (XVIII), (XIX), or (XX), or a

926

pharmaceutically acceptable salt thereof in the manufacture of a medicament for use in the treatment of a bacterial infection selected from community-acquired pneumoniae, hospital-acquired pneumoniae, skin & skin structure infections, acute exacerbation of chronic bronchitis, acute sinusitis, acute otitis media, catheter-related sepsis, febrile neutropenia, osteomyelitis, endocarditis, urinary tract infections and infections caused by drug resistant bacteria such as Penicillin-resistant Streptococcus pneumoniae, methicillin-resistant Staphylococcus aureus, methicillin-resistant Staphylococcus epidermidis and Vancomycin-Resistant Enterococci in a warm-blooded animal such as a human being.

According to a further aspect of the invention there is provided a compound of formula (I), (XIV), (XV), (XVI), (XVII), (XVIII), (XIX), or (XX), or a pharmaceutically acceptable salt thereof for use in the production of an anti-bacterial effect in a warm-blooded animal such as a human being.

According to a further aspect of the invention there is provided a compound of formula (I), (XIV), (XV), (XVI), (XVII), (XVIII), (XIX), or (XX), or a pharmaceutically acceptable salt thereof for use in inhibition of bacterial DNA gyrase and / or topoisomerase IV in a warm-blooded animal such as a human being.

Thus according to a further aspect of the invention there is provided a compound of formula (I), (XIV), (XV), (XVI), (XVII), (XVIII), (XIX), or (XX), or a pharmaceutically acceptable salt thereof for use in the treatment of a bacterial infection in a warm-blooded animal such as a human being.

Thus according to a further aspect of the invention there is provided a compound of formula (I), (XIV), (XV), (XVI), (XVII), (XVIII), (XIX), or (XX), or a pharmaceutically acceptable salt thereof for use in the treatment of a bacterial infection selected from community-acquired pneumoniae, hospital-acquired pneumoniae, skin & skin structure infections, acute exacerbation of chronic bronchitis, acute sinusitis, acute otitis media, catheter-related sepsis, febrile neutropenia, osteomyelitis, endocarditis, urinary tract infections and infections caused by drug resistant bacteria such as Penicillin-resistant Streptococcus pneumoniae, methicillin-resistant Staphylococcus aureus, methicillin-resistant Staphylococcus epidermidis and Vancomycin-Resistant Enterococci in a warm-blooded animal such as a human being.

In order to use a compound of the formula (I), (XIV), (XV), (XVI), (XVII), (XVIII), (XIX), or (XX), or a pharmaceutically-acceptable salt thereof, (hereinafter in this section relating to pharmaceutical composition "a compound of this invention") for the therapeutic



(including prophylactic) treatment of mammals including humans, in particular in treating infection, it is normally formulated in accordance with standard pharmaceutical practice as a pharmaceutical composition.

Therefore in another aspect the present invention provides a pharmaceutical
5 composition which comprises a compound of the formula (I), (XIV), (XV), (XVI), (XVII),
(XVIII), (XIX), or (XX), or a pharmaceutically-acceptable salt thereof, and a
pharmaceutically-acceptable diluent or carrier.

According to a further aspect of the invention there is provided a pharmaceutical
composition which comprises a compound of formula (I), (XIV), (XV), (XVI), (XVII),
10 (XVIII), (XIX), or (XX), as defined hereinbefore or a pharmaceutically acceptable salt
thereof, in association with a pharmaceutically acceptable excipient or carrier for use in
producing an anti-bacterial effect in a warm-blooded animal, such as a human being.

According to a further aspect of the invention there is provided a pharmaceutical
composition which comprises a compound of formula (I), (XIV), (XV), (XVI), (XVII),
15 (XVIII), (XIX), or (XX), as defined hereinbefore or a pharmaceutically acceptable salt
thereof, in association with a pharmaceutically acceptable excipient or carrier for use in
inhibition of bacterial DNA gyrase and / or topoisomerase IV in a warm-blooded animal,
such as a human being.

According to a further aspect of the invention there is provided a pharmaceutical
20 composition which comprises a compound of formula (I), (XIV), (XV), (XVI), (XVII),
(XVIII), (XIX), or (XX), as defined hereinbefore or a pharmaceutically acceptable salt
thereof, in association with a pharmaceutically acceptable excipient or carrier for use in the
treatment of a bacterial infection in a warm-blooded animal, such as a human being.

According to a further aspect of the invention there is provided a pharmaceutical
25 composition which comprises a compound of formula (I), (XIV), (XV), (XVI), (XVII),
(XVIII), (XIX), or (XX), as defined hereinbefore or a pharmaceutically acceptable salt
thereof, in association with a pharmaceutically acceptable excipient or carrier for use in the
treatment of a bacterial infection selected from community-acquired pneumoniae, hospital-
acquired pneumoniae, skin & skin structure infections, acute exacerbation of chronic
30 bronchitis, acute sinusitis, acute otitis media, catheter-related sepsis, febrile neutropenia,
osteomyelitis, endocarditis, urinary tract infections and infections caused by drug resistant
bacteria such as Penicillin-resistant Streptococcus pneumoniae, methicillin-resistant

64

Staphylococcus aureus, methicillin-resistant Staphylococcus epidermidis and Vancomycin-Resistant Enterococci in a warm-blooded animal, such as a human being.

The compositions of the invention may be in a form suitable for oral use (for example as tablets, lozenges, hard or soft capsules, aqueous or oily suspensions, emulsions, dispersible
5 powders or granules, syrups or elixirs), for topical use (for example as creams, ointments, gels, or aqueous or oily solutions or suspensions), for administration by inhalation (for example as a finely divided powder or a liquid aerosol), for administration by insufflation (for example as a finely divided powder) or for parenteral administration (for example as a sterile aqueous or oily solution for intravenous, subcutaneous, intramuscular or intramuscular dosing
10 or as a suppository for rectal dosing).

The compositions of the invention may be obtained by conventional procedures using conventional pharmaceutical excipients, well known in the art. Thus, compositions intended for oral use may contain, for example, one or more colouring, sweetening, flavouring and/or preservative agents.

15 Suitable pharmaceutically acceptable excipients for a tablet formulation include, for example, inert diluents such as lactose, sodium carbonate, calcium phosphate or calcium carbonate, granulating and disintegrating agents such as corn starch or algenic acid; binding agents such as starch; lubricating agents such as magnesium stearate, stearic acid or talc; preservative agents such as ethyl or propyl p-hydroxybenzoate, and anti-oxidants, such as
20 ascorbic acid. Tablet formulations may be uncoated or coated either to modify their disintegration and the subsequent absorption of the active ingredient within the gastrointestinal tract, or to improve their stability and/or appearance, in either case, using conventional coating agents and procedures well known in the art.

Compositions for oral use may be in the form of hard gelatin capsules in which the
25 active ingredient is mixed with an inert solid diluent, for example, calcium carbonate, calcium phosphate or kaolin, or as soft gelatin capsules in which the active ingredient is mixed with water or an oil such as peanut oil, liquid paraffin, or olive oil.

Aqueous suspensions generally contain the active ingredient in finely powdered form together with one or more suspending agents, such as sodium carboxymethylcellulose,
30 methylcellulose, hydroxypropylmethylcellulose, sodium alginate, polyvinyl-pyrrolidone, gum tragacanth and gum acacia; dispersing or wetting agents such as lecithin or condensation products of an alkylene oxide with fatty acids (for example polyoxethylene stearate), or condensation products of ethylene oxide with long chain aliphatic alcohols, for example



heptadecaethyleneoxycetanol, or condensation products of ethylene oxide with partial esters derived from fatty acids and a hexitol such as polyoxyethylene sorbitol monooleate, or condensation products of ethylene oxide with long chain aliphatic alcohols, for example heptadecaethyleneoxycetanol, or condensation products of ethylene oxide with partial esters
5 derived from fatty acids and a hexitol such as polyoxyethylene sorbitol monooleate, or condensation products of ethylene oxide with partial esters derived from fatty acids and hexitol anhydrides, for example polyethylene sorbitan monooleate. The aqueous suspensions may also contain one or more preservatives (such as ethyl or propyl p-hydroxybenzoate, anti-oxidants (such as ascorbic acid), colouring agents, flavouring agents, and/or sweetening
10 agents (such as sucrose, saccharine or aspartame).

Oily suspensions may be formulated by suspending the active ingredient in a vegetable oil (such as arachis oil, olive oil, sesame oil or coconut oil) or in a mineral oil (such as liquid paraffin). The oily suspensions may also contain a thickening agent such as beeswax, hard paraffin or cetyl alcohol. Sweetening agents such as those set out above, and flavouring
15 agents may be added to provide a palatable oral preparation. These compositions may be preserved by the addition of an anti-oxidant such as ascorbic acid.

Dispersible powders and granules suitable for preparation of an aqueous suspension by the addition of water generally contain the active ingredient together with a dispersing or wetting agent, suspending agent and one or more preservatives. Suitable dispersing or wetting
20 agents and suspending agents are exemplified by those already mentioned above. Additional excipients such as sweetening, flavouring and colouring agents, may also be present.

The pharmaceutical compositions of the invention may also be in the form of oil-in-water emulsions. The oily phase may be a vegetable oil, such as olive oil or arachis oil, or a mineral oil, such as for example liquid paraffin or a mixture of any of these. Suitable
25 emulsifying agents may be, for example, naturally-occurring gums such as gum acacia or gum tragacanth, naturally-occurring phosphatides such as soya bean, lecithin, an esters or partial esters derived from fatty acids and hexitol anhydrides (for example sorbitan monooleate) and condensation products of the said partial esters with ethylene oxide such as polyoxyethylene sorbitan monooleate. The emulsions may also contain sweetening, flavouring and preservative
30 agents.

Syrups and elixirs may be formulated with sweetening agents such as glycerol, propylene glycol, sorbitol, aspartame or sucrose, and may also contain a demulcent, preservative, flavouring and/or colouring agent.

66

The pharmaceutical compositions may also be in the form of a sterile injectable aqueous or oily suspension, which may be formulated according to known procedures using one or more of the appropriate dispersing or wetting agents and suspending agents, which have been mentioned above. A sterile injectable preparation may also be a sterile injectable solution or suspension in a non-toxic parenterally-acceptable diluent or solvent, for example a solution in 1,3-butanediol.

Compositions for administration by inhalation may be in the form of a conventional pressurised aerosol arranged to dispense the active ingredient either as an aerosol containing finely divided solid or liquid droplets. Conventional aerosol propellants such as volatile fluorinated hydrocarbons or hydrocarbons may be used and the aerosol device is conveniently arranged to dispense a metered quantity of active ingredient.

For further information on formulation the reader is referred to Chapter 25.2 in Volume 5 of Comprehensive Medicinal Chemistry (Corwin Hansch; Chairman of Editorial Board), Pergamon Press 1990.

The amount of active ingredient that is combined with one or more excipients to produce a single dosage form will necessarily vary depending upon the host treated and the particular route of administration. For example, a formulation intended for oral administration to humans will generally contain, for example, from 0.5 mg to 2 g of active agent compounded with an appropriate and convenient amount of excipients which may vary from about 5 to about 98 percent by weight of the total composition. Dosage unit forms will generally contain about 1 mg to about 500 mg of an active ingredient. For further information on Routes of Administration and Dosage Regimes the reader is referred to Chapter 25.3 in Volume 5 of Comprehensive Medicinal Chemistry (Corwin Hansch; Chairman of Editorial Board), Pergamon Press 1990.

The compounds of the invention described herein may be applied as a sole therapy or may involve, in addition to a compound of the invention, one or more other substances and/or treatments. Such conjoint treatment may be achieved by way of the simultaneous, sequential or separate administration of the individual components of the treatment. Where the administration is sequential or separate, the delay in administering the second component should not be such as to lose the beneficial effect of the combination. Suitable classes and substances may be selected from one or more of the following:

i) other antibacterial agents for example macrolides e.g. erythromycin, azithromycin or clarithromycin; quinolones e.g. ciprofloxacin or levofloxacin; β -lactams e.g. penicillins e.g.

amoxicillin or piperacillin; cephalosporins e.g. ceftriaxone or ceftazidime; carbapenems, e.g. meropenem or imipenem etc; aminoglycosides e.g. gentamicin or tobramycin; or oxazolidinones; and/or

ii) anti-infective agents for example, an antifungal triazole e.g. or amphotericin; and/or

5 iii) biological protein therapeutics for example antibodies, cytokines, bactericidal/permeability-increasing protein (BPI) products; and/or

iv) efflux pump inhibitors.

Therefore, in a further aspect of the invention there is provided a compound of the formula (I), (XIV), (XV), (XVI), (XVII), (XVIII), (XIX), or (XX), or a pharmaceutically acceptable salt thereof, and a chemotherapeutic agent selected from:

i) one or more additional antibacterial agents; and/or

ii) one or more anti-infective agents; and/or

iii) biological protein therapeutics for example antibodies, cytokines, bactericidal/permeability-increasing protein (BPI) products; and/or

15 iv) one or more efflux pump inhibitors.

In another embodiment, the invention relates to a method of treating a bacterial infection in an animal, such as a human, comprising administering to the animal an effective amount of a compound of formula (I), (XIV), (XV), (XVI), (XVII), (XVIII), (XIX), or (XX), or a pharmaceutically acceptable salt thereof, and a chemotherapeutic agent selected from:

20 i) one or more additional antibacterial agents; and/or

ii) one or more anti-infective agents; and/or

iii) biological protein therapeutics for example antibodies, cytokines, bactericidal/permeability-increasing protein (BPI) products; and/or

iv) one or more efflux pump inhibitors.

25 As stated above the size of the dose required for the therapeutic or prophylactic treatment of a particular disease state will necessarily be varied depending on the host treated, the route of administration, the severity of the illness being treated, and whether or not an additional chemotherapeutic agent is administered in combination with a compound of the invention. Preferably a daily dose in the range of 1-50 mg/kg is employed. However the daily

14

dose will necessarily be varied depending upon the host treated, the particular route of administration, the severity of the illness being treated, and whether or not an additional chemotherapeutic agent is administered in combination with a compound of the invention. Accordingly the optimum dosage may be determined by the practitioner who is treating any particular patient.

As noted above, one embodiment of the present invention is directed to treating or preventing diseases caused by bacterial infections, wherein the bacteria comprise a GyrB ATPase or topoisomerase IV ATPase enzyme. "Treating a subject with a disease caused by a bacterial infection" includes achieving, partially or substantially, one or more of the following: the reducing or amelioration of the progression, severity and/or duration of the infection, arresting the spread of an infection, ameliorating or improving a clinical symptom or indicator associated with a the infection (such as tissue or serum components), and preventing the reoccurrence of the infection.

As used herein, the terms "preventing a bacterial infection" refer to the reduction in the risk of acquiring the infection, or the reduction or inhibition of the recurrence of the infection. In a preferred embodiment, a compound of the invention is administered as a preventative measure to a patient, preferably a human, before a surgical procedure is performed on the patient to prevent infection.

As used herein, the term "effective amount" refers to an amount of a compound of this invention for treating or preventing a bacterial infection is an amount which is sufficient to prevent the onset of an infection, reduce or ameliorate the severity, duration, or progression, of an infection, prevent the advancement of an infection, cause the regression of an infection, prevent the recurrence, development, onset or progression of a symptom associated with an infection, or enhance or improve the prophylactic or therapeutic effect(s) of another therapy.

In addition to its use in therapeutic medicine, compounds of formula (I), (XIV), (XV), (XVI), (XVII), (XVIII), (XIX), and (XX), and their pharmaceutically acceptable salts are also useful as pharmacological tools in the development and standardisation of in-vitro and in-vivo test systems for the evaluation of the effects of inhibitors of DNA gyrase and / or topoisomerase IV in laboratory animals such as cats, dogs, rabbits, monkeys, rats and mice, as part of the search for new therapeutic agents.

In the above other, pharmaceutical composition, process, method, use and medicament manufacture features, the alternative and particular embodiments of the compounds of the invention described herein also apply.

69

Examples

The invention is now illustrated but not limited by the following Examples in which unless otherwise stated :-

- 5 (i) evaporations were carried out by rotary evaporation in-vacuo and work-up procedures were carried out after removal of residual solids by filtration;
- (ii) operations were generally carried out at ambient temperature, that is typically in the range 18-26 °C and without exclusion of air unless otherwise stated, or unless the skilled person would otherwise work under an inert atmosphere;
- 10 (iii) column chromatography (by the flash procedure) was used to purify compounds and was performed on Merck Kieselgel silica (Art. 9385) unless otherwise stated;
- (iv) yields are given for illustration only and are not necessarily the maximum attainable; the structure of the end-products of the invention were generally confirmed by NMR and mass spectral techniques; proton magnetic resonance spectra is quoted and was generally
- 15 determined in DMSO-d₆ unless otherwise stated using a Bruker DRX-300 spectrometer operating at a field strength of 300 MHz. Chemical shifts are reported in parts per million downfield from tetramethylsilane as an internal standard (δ scale) and peak multiplicities are shown thus: s, singlet; d, doublet; AB or dd, doublet of doublets; dt, doublet of triplets; dm, doublet of multiplets; t, triplet; m, multiplet; br, broad; fast-atom bombardment (FAB) mass
- 20 spectral data were generally obtained using a Platform spectrometer (supplied by Micromass) run in electrospray and, where appropriate, either positive ion data or negative ion data were collected or using Agilent 1100series LC/MSD equipped with Sedex 75ELSD, run in atmospheric pressure chemical ionisation mode and, where appropriate, either positive ion data or negative ion data were collected; mass spectra were run with an electron energy of 70
- 25 electron volts in the chemical ionization (CI) mode using a direct exposure probe; where indicated ionization was effected by electron impact (EI), fast atom bombardment (FAB) or electrospray (ESP); values for m/z are given; generally, only ions which indicate the parent mass are reported;
- (vi) each intermediate was purified to the standard required for the subsequent stage and
- 30 was characterised in sufficient detail to confirm that the assigned structure was correct; purity was assessed by high pressure liquid chromatography, thin layer chromatography, or NMR and identity was determined by infra-red spectroscopy (IR), mass spectroscopy or NMR spectroscopy as appropriate;

20

(vii) the following abbreviations may be used:

EDC is 1-ethyl-3-(3-dimethylaminopropyl)carbodiimide

DIEA is diisopropyl ethylamine;

HOBT is 1-hydroxybenzotriazole;

5 DMF is *N,N*-dimethylformamide;

SM is starting material;

DMSO is dimethylsulfoxide;

CDCl₃ is deuterated chloroform;

MS is mass spectroscopy;

10 EtOAc is ethyl acetate;

MeOH is methanol;

TFA is trifluoroacetic acid;

TFAA is trifluoroacetic anhydride;

15 HATU is *N*-[(dimethylamino)-1*H*,2,3-triazolo[4,5-*b*]pyridin-1-ylmethylene]-*N*-methylmethanaminium hexafluorophosphate *N*-oxide;

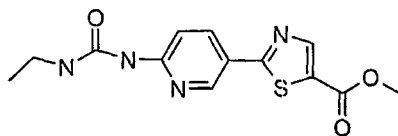
EtOH is ethanol;

DCM is dichloromethane; and

(viii) temperatures are quoted as °C.

20 **Example 1**

Methyl 2-(6-[[[(ethylamino)carbonyl]amino]pyridin-3-yl]-1,3-thiazole-5-carboxylate



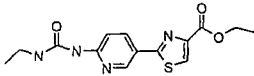
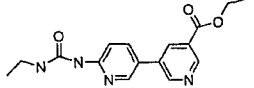
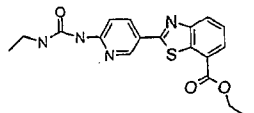
N-Ethyl-*N*-[5-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)pyridin-2-yl]urea
(Intermediate 1, 0.20 g, 0.69 mmol), methyl 2-bromo-1,3-thiazole-5-carboxylate (0.152 g,
25 0.69 mmol), tetrakis triphenyl phosphine palladium (0.08 g, 0.069 mmol), and cesium
carbonate (0.245 mg, 0.754 mmol) were taken in a microwave vial and degassed with argon.
Then dioxane:water (4:1, 3 mL) was added to it and microwaved at 110 °C for half an hour.
The reaction mixture was partitioned between water and EtOAc and layers separated. The
organic layer was washed with sat. sodium bicarbonate solution, water, brine and dried over
30 magnesium sulfate. The solvent was removed and the residue was purified by flash
chromatography eluting with 2% MeOH in DCM to 3 % MeOH in DCM. MS (ESP): 307

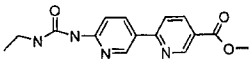
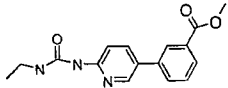
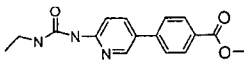
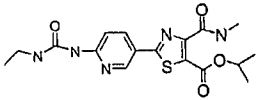
(M+H⁺) for C₁₃H₁₄N₄O₃S; NMR: 1.09 (t, 3H), 3.16-3.22 (m, 2H), 3.86 (s, 3H), 7.60 (d, 1H), 7.79 (t, 1H), 8.27 (dd, 1H), 8.49 (s, 1H), 8.83 (s, 1H), 9.56 (s, 1H).

Examples 2- 16

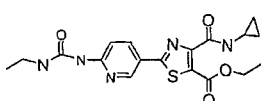
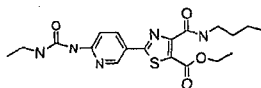
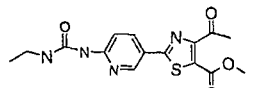
5

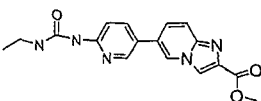
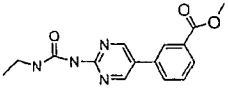
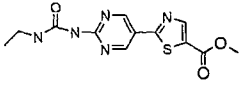
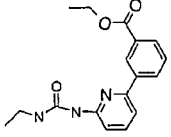
The following compounds were made by an analogous method to Example 1.

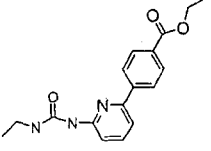
Ex	Compound	Data	SM
2	Ethyl 2-(6- {[(ethylamino)carbonyl] amino}pyridin-3-yl)- 1,3-thiazole-4- carboxylate 	<u>MS (ESP)</u> : 321 (M+H ⁺) for C ₁₄ H ₁₆ N ₄ O ₃ S; <u>NMR</u> : 1.09 (t, 3H), 1.31 (t, 3H), 3.14-3.22 (m, 2H), 4.32 (q, 2H), 7.60 (d, 1H), 7.80 (brs, 1H), 8.21 (dd, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.77 (s, 1H), 9.52 (s, 1H)	Intermediate 1 and ethyl 2-bromo-1,3- thiazole-4-carboxylate
3	Ethyl 6'- {[(ethylamino)carbonyl] amino}-3,3'-bipyridine- 5-carboxylate 	<u>MS (ES)</u> : 315 (M+H ⁺) for C ₁₆ H ₁₈ N ₄ O ₃ ; <u>NMR</u> : 1.09 (t, 3H), 1.35 (t, 3H), 3.14-3.25 (m, 2H), 4.37 (q, 2H), 7.53 (d, 1H), 7.96 (t, 1H), 8.15 (dd, 1H), 8.47 (s, 1H), 8.64 (s, 1H), 9.04 (s, 1H), 9.13 (s, 1H), 9.37 (s, 1H)	Intermediate 1 and ethyl 5- bromonicotinate
4	Ethyl 2-(6- {[(ethylamino)carbonyl] amino}pyridin-3-yl)- 1,3-benzothiazole-7- carboxylate 	<u>MS (ES)</u> : 371 (M+H ⁺) for C ₁₈ H ₁₈ N ₄ O ₃ S; <u>NMR</u> : 1.10 (t, 3H), 1.40 (t, 3H), 3.20 (m, 2H), 4.44 (q, 2H), 7.68 (q, 2H), 7.82 (t, 1H), 8.10 (dd, 1H), 8.30 (d, 1H), 8.39 (dd, 1H), 8.94 (d, 1H), 9.59 (s, 1H)	Intermediate 1 and ethyl 2-bromo-1,3- benzothiazole-7- carboxylate (US5770758)

Ex	Compound	Data	SM
5	Methyl 6'- {[(ethylamino)carbonyl] amino}-2,3'-bipyridine- 5-carboxylate 	<u>MS (ES)</u> : 301 (M+H ⁺) for C ₁₅ H ₁₆ N ₄ O ₃ ; <u>NMR</u> : 1.10 (t, 3H), 3.14-3.22 (m, 2H), 3.92 (s, 3H), 7.52 (d, 1H), 7.75 (dd, 1H), 7.98 (brs, 1H), 8.28 (s, 1H), 8.39 (dd, 1H), 8.83 (d, 1H), 8.93 (s, 1H), 9.42 (s, 1H)	Intermediate 1 and methyl 6- bromonicotinate
6	Methyl 3-(6- {[(ethylamino)carbonyl] amino}pyridin-3- yl)benzoate 	<u>MS (ES)</u> : 300 (M+H ⁺) for C ₁₆ H ₁₇ N ₃ O ₃ ; <u>NMR</u> : 1.09 (t, 3H), 3.15-3.24 (m, 2H), 3.88 (s, 3H), 7.49 (d, 1H), 7.61 (t, 1H), 7.92-8.03 (m, 3H), 8.05 (dd, 1H), 8.16 (s, 1H), 8.53 (d, 1H), 9.32 (s, 1H)	Intermediate 1 and methyl 3- bromobenzoate
7	Methyl 4-(6- {[(ethylamino)carbonyl] amino}pyridin-3- yl)benzoate 	<u>MS (ES)</u> : 300 (M+H ⁺) for C ₁₆ H ₁₇ N ₃ O ₃ ; <u>NMR</u> : 1.09 (t, 3H), 3.15-3.21 (m, 2H), 3.86 (s, 3H), 7.50 (d, 1H), 7.83 (d, 2H), 7.96 (t, 1H), 8.01 (m, 2H), 8.09 (dd, 1H), 8.59 (d, 1H), 9.34 (s, 1H)	Intermediate 1 and methyl 4- bromobenzoate
8	Isopropyl 2-(6- {[(ethylamino)carbonyl] amino}pyridin-3-yl)-4- [(methylamino)carbonyl]]-1,3-thiazole-5- carboxylate 	<u>MS (ESP)</u> : 392 (M+H ⁺) for C ₁₇ H ₂₁ N ₅ O ₄ S; <u>NMR</u> : 1.08 (t, 3H), 1.27 (d, 6H), 2.76 (d, 3H), 3.14- 3.22 (m, 2H), 5.04-5.11 (m, 1H), 7.62 (d, 1H), 7.73 (t, 1H), 8.26 (dd, 1H), 8.54-8.56 (m, 1H), 8.82 (d, 1H), 9.58 (s, 1H)	Intermediate 1 and Intermediate 10

23

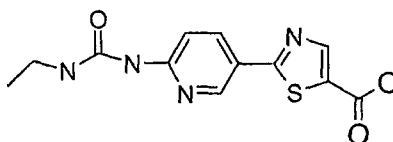
Ex	Compound	Data	SM
9	Ethyl 4- [(cyclopropylamino)car bonyl]-2-(6- {[(ethylamino)carbonyl] amino}pyridin-3-yl)- 1,3-thiazole-5- carboxylate 	<u>MS (ESP)</u> : 404 (M+H ⁺) for C ₁₈ H ₂₁ N ₅ O ₄ S; <u>NMR</u> : 0.50-0.52 (m, 2H), 0.69-0.71 (m, 2H), 1.08 (t, 3H), 1.27 (t, 3H), 2.78-2.82 (m, 1H), 3.18-3.22 (m, 2H), 4.27 (q, 2H), 7.62 (d, 1H), 7.74 (t, 1H), 8.27 (dd, 1H), 8.65 (d, 1H), 8.82 (s, 1H), 9.58 (s, 1H)	Intermediate 1 and Intermediate 4
10	Ethyl 4- [(butylamino)carbonyl]- 2-(6- {[(ethylamino)carbonyl] amino}pyridin-3-yl)- 1,3-thiazole-5- carboxylate 	<u>MS (ESP)</u> : 420 (M+H ⁺) for C ₁₉ H ₂₅ N ₅ O ₄ S; <u>NMR</u> : 0.90 (t, 3H), 1.09 (t, 3H), 1.26 (t, 3H), 1.29-1.39 (m, 2H), 1.48-1.53 (m, 2H), 3.16- 3.22 (m, 4H), 4.27 (q, 2H), 7.62 (d, 1H), 7.74 (s, 1H), 8.27 (dd, 1H), 8.59 (t, 1H), 8.83 (s, 1H), 9.58 (s, 1H)	Intermediate 1 and Intermediate 5
11	Methyl 4-acetyl-2-(6- {[(ethylamino)carbonyl] amino}pyridin-3-yl)- 1,3-thiazole-5- carboxylate 	<u>MS (ESP)</u> : 349 (M+H ⁺) for C ₁₅ H ₁₆ N ₄ O ₄ S	Intermediate 1 and Intermediate 15

Ex	Compound	Data	SM
12	Methyl 6-(6- {[(ethylamino)carbonyl] amino}pyridin-3- yl)imidazo[1,2- a]pyridine-2- carboxylate 	<u>MS (ESP)</u> : 340 (M+H ⁺) for C ₁₇ H ₁₇ N ₅ O ₃ ; <u>NMR</u> : 1.09 (t, 3H), 3.16-3.22 (m, 2H), 3.84 (s, 3H), 7.53 (d, 1H), 7.71 (s, 2H), 7.90 (s, 1H), 8.03 (dd, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.91 (s, 1H), 9.33 (s, 1H)	Intermediate 1 and methyl 6- bromoimidazo[1,2- a]pyridine-2- carboxylate
13	Methyl 3-(2- {[(ethylamino)carbonyl] amino}pyrimidin-5- yl)benzoate 	<u>MS (ES)</u> : 301 (M+H ⁺) for C ₁₅ H ₁₆ N ₄ O ₃ ; <u>NMR</u> : 1.12 (t, 3H), 3.22-3.30 (m, 2H), 3.88 (s, 3H), 7.65 (t, 1H), 7.97-8.02 (m, 2H), 8.23 (s, 1H), 8.94 (s, 2H), 8.98 (t, 1H), 9.92 (s, 1H)	Intermediate 2 and methyl 3- bromobenzoate
14	Methyl 2-(2- {[(ethylamino)carbonyl] amino}pyrimidin-5-yl)- 1,3-thiazole-5- carboxylate 	<u>MS (ESP)</u> : 308 (M+H ⁺) for C ₁₂ H ₁₃ N ₅ O ₃ S; <u>NMR</u> : 1.12 (t, 3H), 3.24-3.29 (m, 2H), 3.87 (s, 3H), 8.55 (s, 1H), 8.89 (t, 1H), 9.14 (s, 2H), 10.27 (s, 1H)	Intermediate 2 and methyl 2-bromo-1,3- thiazole-5-carboxylate
15	Ethyl 3-(6- {[(ethylamino)carbonyl] amino}pyridin-2- yl)benzoate 	<u>MS (ESP)</u> : 314 (M+H ⁺) for C ₁₇ H ₁₉ N ₃ O ₃ ; <u>NMR</u> : 1.13 (t, 3H), 1.34 (t, 3H), 3.16-3.23 (m, 2H), 4.35 (q, 2H), 7.39 (d, 1H), 7.54 (d, 1H), 7.65 (t, 1H), 7.79 (t, 1H), 8.01 (d, 1H), 8.16 (brs, 1H), 8.22 (d, 1H), 8.53 (s, 1H), 9.35 (s, 1H)	Intermediate 3 and [3- (ethoxycarbonyl)phen yl]boronic acid

Ex	Compound	Data	SM
16	Ethyl 4-(6- {[(ethylamino)carbonyl] amino}pyridin-2- yl)benzoate 	<u>MS (ESP)</u> : 314 ($M+H^+$) for $C_{17}H_{19}N_3O_3$; <u>NMR</u> : 1.12 (t, 3H), 1.34 (t, 3H), 3.18-3.24 (m, 2H), 4.33 (q, 2H), 7.42 (d, 1H), 7.56 (d, 1H), 7.80 (t, 1H), 8.05-8.12 (m, 5H), 9.34 (s, 1H)	Intermediate 3 and [4-(ethoxycarbonyl)phenyl]boronic acid

Example 17

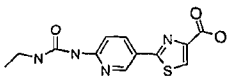
2-(6-{{(Ethylamino)carbonyl}amino}pyridin-3-yl)-1,3-thiazole-5-carboxylic acid

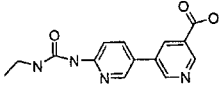
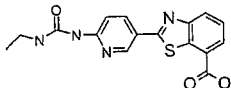
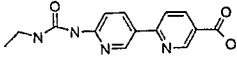
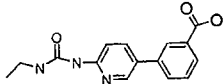
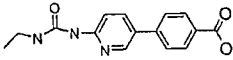


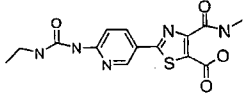
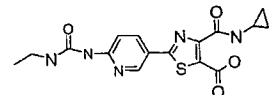
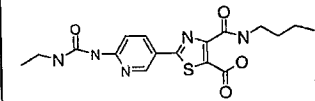
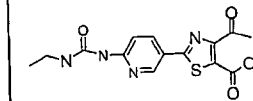
- 5 Methyl-2-(6-{{(ethylamino)carbonyl}amino}pyridin-3-yl)-1,3-thiazole-5-carboxylate
(Example 1, 0.185 g, 0.60 mmol) was taken in MeOH (6 mL) and 2N LiOH (1 mL) was
added to it. The resulting mixture was stirred at 45 °C for two hours. The solvent was
removed and the aqueous was diluted with water and acidified with 1N HCl. The precipitated
product was collected by filtration and washed with water and dried (0.17 g). MS (ESP): 293
10 ($M+H^+$) for $C_{12}H_{12}N_4O_3S$; NMR: 1.09 (t, 3H), 3.16-3.22 (m, 2H), 7.60 (d, 1H), 7.81 (t, 1H),
8.26 (dd, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.81 (s, 1H), 9.54 (s, 1H), 13.54 (brs, 1H).

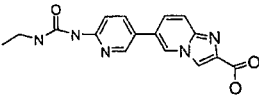
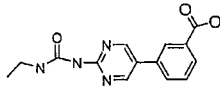
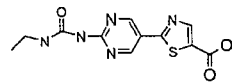
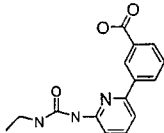
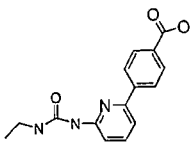
Examples 18-33

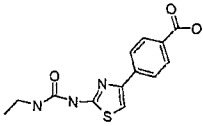
The following compounds were made by an analogous method to Example 17.

Ex	Compound	Data	SM
18	2-(6- {{(Ethylamino)carbonyl}amino} pyridin-3-yl)-1,3-thiazole-4- carboxylic acid 	<u>MS (ESP)</u> : 293 ($M+H^+$) for $C_{12}H_{12}N_4O_3S$; <u>NMR</u> : 1.09 (t, 3H), 3.14-3.23 (m, 2H), 7.59 (d, 1H), 7.80 (t, 1H), 8.21 (dd, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.77 (s, 1H), 9.51 (s, 1H), 13.13 (brs, 1H)	Example 2

Ex	Compound	Data	SM
19	6'- {[(Ethylamino)carbonyl]amino}- 3,3'-bipyridine-5-carboxylic acid 	<u>MS (ES)</u> : 287 (M+H ⁺) for C ₁₄ H ₁₄ N ₄ O ₃ ; <u>NMR</u> : 1.09 (t, 3H), 3.15- 3.23 (m, 2H), 7.53 (d, 1H), 7.95 (t, 1H), 8.14 (dd, 1H), 8.45 (t, 1H), 8.63 (s, 1H), 9.02 (s, 1H), 9.11 (s, 1H), 9.35 (s, 1H), 13.51 (brs, 1H)	Example 3
20	2-(6- {[(Ethylamino)carbonyl]amino}py ridin-3-yl)-1,3-benzothiazole-7- carboxylic acid 	<u>MS (ES)</u> : 343 (M+H ⁺) for C ₁₆ H ₁₄ N ₄ O ₃ S; <u>NMR</u> : 1.09 (t, 3H), 3.18-3.23 (m, 2H), 7.48 (t, 1H), 7.58 (d, 1H), 7.87-7.91 (m, 2H), 7.80 (d, 1H), 8.31 (dd, 1H), 8.86 (d, 1H), 9.52 (s, 1H)	Example 4
21	6'- {[(Ethylamino)carbonyl]amino}- 2,3'-bipyridine-5-carboxylic acid 	<u>MS (ES)</u> : 287 (M+H ⁺) for C ₁₄ H ₁₄ N ₄ O ₃ ; <u>NMR</u> : 1.10 (t, 3H), 3.15- 3.24 (m, 2H), 7.52 (d, 1H), 7.73 (d, 1H), 7.99 (brs, 1H), 8.27 (s, 1H), 8.39 (dd, 1H), 8.81 (d, 1H), 8.93 (d, 1H), 9.41 (s, 1H)	Example 5
22	3-(6- {[(Ethylamino)carbonyl]amino}py ridin-3-yl)benzoic acid 	<u>MS (ES)</u> : 286 (M+H ⁺) for C ₁₅ H ₁₅ N ₃ O ₃ ; <u>NMR</u> : 1.09 (t, 3H), 3.16- 3.22 (m, 2H), 7.48-7.56 (m, 2H), 7.84- 7.91 (m, 2H), 8.02-8.05 (m, 2H), 8.15 (s, 1H), 8.53 (s, 1H), 9.33 (s, 1H)	Example 6
23	4-(6- {[(Ethylamino)carbonyl]amino}py ridin-3-yl)benzoic acid 	<u>MS (ES)</u> : 286 (M+H ⁺) for C ₁₅ H ₁₅ N ₃ O ₃ ; <u>NMR</u> : 1.09 (t, 3H), 3.15- 3.21 (m, 2H), 3.86 (s, 3H), 7.50 (d, 1H), 7.80 (d, 2H), 7.98 (t, 1H), 7.99 (d 2H), 8.07 (dd, 1H), 8.59 (d, 1H), 9.33 (s, 1H), 12.98 (brs, 1H)	Example 7

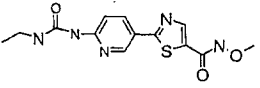
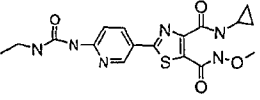
Ex	Compound	Data	SM
24	2-(6- {[(Ethylamino)carbonyl]amino}py ridin-3-yl)-4- [(methylamino)carbonyl]-1,3- thiazole-5-carboxylic acid 	<u>MS (ESP)</u> : 350 ($M+H^+$) for $C_{14}H_{15}N_5O_4S$; <u>NMR</u> : 1.08 (t, 3H), 2.92 (d, 3H), 3.13-3.21 (m, 2H), 7.64 (d, 1H), 7.70 (t, 1H), 8.36 (dd, 1H), 8.98 (d, 1H), 9.61 (s, 1H), 9.78 (s, 1H)	Example 8
25	4-[(Cyclopropylamino)carbonyl]- 2-(6- {[(ethylamino)carbonyl]amino}py ridin-3-yl)-1,3-thiazole-5- carboxylic acid 	<u>MS (ESP)</u> : 376 ($M+H^+$) for $C_{16}H_{17}N_5O_4S$; <u>NMR</u> : 0.60-0.79 (m, 4H), 1.09 (t, 3H), 2.90-2.92 (m, 1H), 3.14-3.20 (m, 2H), 7.59 (d, 1H), 7.78 (s, 1H), 8.31 (d, 1H), 8.91 (s, 1H), 9.56 (s, 1H)	Example 9
26	4-[(Butylamino)carbonyl]-2-(6- {[(ethylamino)carbonyl]amino}py ridin-3-yl)-1,3-thiazole-5- carboxylic acid 	<u>MS (ESP)</u> : 392 ($M+H^+$) for $C_{17}H_{21}N_5O_4S$; <u>NMR</u> : 0.91 (t, 3H), 1.09 (t, 3H), 1.30-1.38 (m, 2H), 1.55- 1.62 (m, 2H), 3.16-3.23 (m, 2H), 3.36- 3.42 (m, 2H), 7.64 (d, 1H), 7.73 (brs, 1H), 8.38 (dd, 1H), 9.01 (d, 1H), 9.61 (s, 1H), 9.82 (brs, 1H)	Example 10
27	4-Acetyl-2-(6- {[(ethylamino)carbonyl]amino}py ridin-3-yl)-1,3-thiazole-5- carboxylic acid 	<u>MS (ESP)</u> : 335 ($M+H^+$) for $C_{14}H_{14}N_4O_4S$; <u>NMR</u> : 1.09 (t, 3H), 2.61 (s, 3H), 3.15-3.23 (m, 2H), 7.62 (d, 1H), 7.76 (brs, 1H), 8.25 (dd, 1H), 8.82 (d, 1H), 9.58 (s, 1H)	Example 11

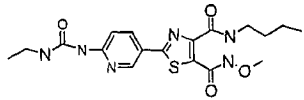
Ex	Compound	Data	SM
28	6-(6- {[(Ethylamino)carbonyl]amino}py ridin-3-yl)imidazo[1,2-a]pyridine- 2-carboxylic acid 	<u>MS (ESP)</u> : 326 (M+H ⁺) for C ₁₆ H ₁₅ N ₅ O ₃ ; <u>NMR</u> : 1.09 (t, 3H), 3.16- 3.22 (m, 2H), 7.53 (d, 1H), 7.69 (s, 2H), 7.90 (brs, 1H), 8.123 (d, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.91 (s, 1H), 9.33 (s, 1H)	Example 12
29	3-(2- {[(Ethylamino)carbonyl]amino}py rimidin-5-yl)benzoic acid 	<u>MS (ES)</u> : 287 (M+H ⁺) for C ₁₄ H ₁₄ N ₄ O ₃ ; <u>NMR</u> : 1.12 (t, 3H), 3.20- 3.28 (m, 2H), 7.62 (t, 1H), 7.97 (d, 2H), 8.21 (s, 1H), 8.94 (s, 2H), 8.99 (t, 1H), 9.92 (s, 1H), 13.14 9s, 1H)	Example 13
30	2-(2- {[(Ethylamino)carbonyl]amino}py rimidin-5-yl)-1,3-thiazole-5- carboxylic acid 	<u>MS (ESP)</u> : 294 (M+H ⁺) for C ₁₁ H ₁₁ N ₅ O ₃ S; <u>NMR</u> : 1.12 (t, 3H), 3.24-3.29 (m, 2H), 8.43 (s, 1H), 8.90 (s, 1H), 9.13 (s, 2H), 10.24 (s, 1H), 13.70 (s, 1H)	Example 14
31	3-(6- {[(Ethylamino)carbonyl]amino}py ridin-2-yl)benzoic acid 	<u>MS (ESP)</u> : 286 (M+H ⁺) for C ₁₅ H ₁₅ N ₃ O ₃ ; <u>NMR</u> : 1.12 (t, 3H), 3.16- 3.22 (m, 2H), 7.39 (d, 1H), 7.54 (d, 1H), 7.62 (t, 1H), 7.78 (t, 1H), 7.99 (d, 1H), 8.11 (brs, 1H), 8.19 (d, 1H), 8.56 (s, 1H), 9.33 (s, 1H), 13.01 (brs, 1H)	Example 15
32	4-(6- {[(Ethylamino)carbonyl]amino}py ridin-2-yl)benzoic acid 	<u>MS (ESP)</u> : 286 (M+H ⁺) for C ₁₅ H ₁₅ N ₃ O ₃ ; <u>NMR</u> : 1.12 (t, 3H), 3.18- 3.24 (m, 2H), 7.41 (d, 1H), 7.56 (d, 1H), 7.80 (t, 1H), 8.03-8.09 (m, 5H), 9.33 (s, 1H), 13.08 (brs, 1H)	Example 16

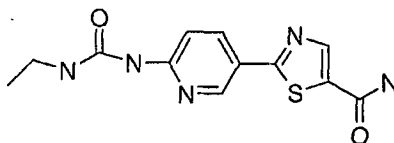
Ex	Compound	Data	SM
33	4-(2- {[(Ethylamino)carbonyl]amino}- 1,3-thiazol-4-yl)benzoic acid 	<u>MS (ESP)</u> : 292 (M+H ⁺) for C ₁₃ H ₁₃ N ₃ O ₃ S; <u>NMR</u> : 1.06 (t, 3H), 3.12-3.18 (m, 2H), 6.48 (s, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.96 (s, 4H), 10.65 (s, 1H), 12.90 (s, 1H)	Example 41

Examples 34-36

The following Examples were made by the procedure of Intermediate 18.

Ex	Compound	Data	SM
34	2-(6- {[(Ethylamino)carbonyl]ami no}pyridin-3-yl)-N- methoxy-1,3-thiazole-5- carboxamide 	<u>MS (ESP)</u> : 322 (M+H ⁺) for C ₁₃ H ₁₅ N ₅ O ₃ S; <u>NMR</u> : 1.09 (t, 3H), 3.16-3.22 (m, 2H), 3.72 (s, 3H), 7.58 (d, 1H), 7.82 (brs, 1H), 8.23 (dd, 1H), 8.30 (brs, 1H), 8.79 (s, 1H), 9.53 (s, 1H), 12.01 (s, 1H)	Example 17 and N- methoxy amine hydrochloride
35	N ⁴ -Cyclopropyl-2-(6- {[(ethylamino)carbonyl]ami no}pyridin-3-yl)-N ⁵ - methoxy-1,3-thiazole-4,5- dicarboxamide 	<u>MS (ESP)</u> : 405 (M+H ⁺) for C ₁₇ H ₂₀ N ₆ O ₄ S; <u>NMR</u> : 0.74-0.79 (m, 4H), 1.08 (t, 3H), 2.91-2.93 (m, 1H), 3.14-3.24 (m, 2H), 3.76 (s, 3H), 7.60 (d, 1H), 7.76 (brs, 1H), 8.37 (dd, 1H), 9.00 (s, 1H), 9.14 (s, 1H), 9.57 (s, 1H), 13.83 (s, 1H)	Example 25 and N- methoxy amine hydrochloride

Ex	Compound	Data	SM
36	N^4-Butyl-2-(6- {[(ethylamino)carbonyl]ami no}pyridin-3-yl)-N^5- methoxy-1,3-thiazole-4,5- dicarboxamide 	<u>MS (ESP)</u>: 421 ($M+H^+$) for $C_{18}H_{24}N_6O_4S$; <u>NMR</u>: 0.91 (t, 3H), 1.09 (t, 3H), 1.30-1.37 (m, 2H), 1.52-1.59 (m, 2H), 3.16- 3.23 (m, 2H), 3.28-3.41 (m, 2H), 3.75 (s, 3H), 7.62 (d, 1H), 7.76 (t, 1H), 8.36 (dd, 1H), 8.99 (d, 1H), 8.34 (t, 1H), 9.58 (s, 1H), 13.97 (s, 1H)	Example 26 and N - methoxy amine hydrochloride

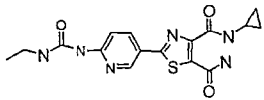
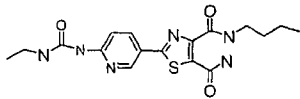
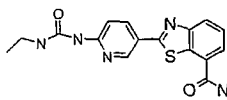
Example 372-(6-{[(Ethylamino)carbonyl]amino}pyridin-3-yl)-1,3-thiazole-5-carboxamide

- 5 2-(6-{[(Ethylamino)carbonyl]amino}pyridin-3-yl)- N -(1-methyl-1-phenylethyl)-1,3-
thiazole-5-carboxamide (Intermediate 18, 53 mg, 0.129 mmol) was dissolved in TFA (1 mL)
and the solution was stirred overnight. TFA was removed under reduced pressure and the
crude was partitioned between aqueous sodium bicarbonate and EtOAc. The layers separated
and the organic layer was washed with water and brine. During the work up process the
10 product precipitated which was collected by filtration. Washed with water and EtOAc and
dried (0.020 g). MS (ESP): 292 ($M+H^+$) for $C_{12}H_{13}N_5O_2S$; NMR: 1.09 (t, 3H), 3.16-3.22 (m,
2H), 7.56 (d, 1H), 7.65 (brs, 1H), 7.83 (brs, 1H), 8.15-8.23 (m, 2H), 8.40 (s, 1H), 8.77 (s, 1H),
9.51 (s, 1H).

15 **Examples 38-40**

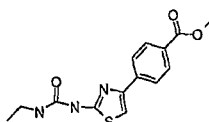
The following compounds were made by an analogous method to Example 37.

Ex	Compound	Data	SM

Ex	Compound	Data	SM
38	N ⁴ -Cyclopropyl-2-(6- {[(ethylamino)carbonyl]amino}p yridin-3-yl)-1,3-thiazole-4,5- dicarboxamide 	<u>MS (ESP)</u> : 375 (M+H ⁺) for C ₁₆ H ₁₈ N ₆ O ₅ S; <u>NMR</u> : 0.73-0.79 (m, 4H), 1.09 (t, 3H), 2.89-2.93 (m, 1H), 3.15-3.24 (m, 2H), 7.59 (d, 1H), 7.80 (t, 1H), 8.07 (s, 1H), 8.36 (dd, 1H), 8.98 (d, 1H), 9.06 (s, 1H), 9.55 (s, 1H), 10.53 (s, 1H)	Intermediate 19
39	N ⁴ -Butyl-2-(6- {[(ethylamino)carbonyl]amino}p yridin-3-yl)-1,3-thiazole-4,5- dicarboxamide 	<u>MS (ESP)</u> : 391 (M+H ⁺) for C ₁₇ H ₂₂ N ₆ O ₅ S; <u>NMR</u> : 0.91 (t, 3H), 1.09 (t, 3H), 1.30-1.37 (m, 2H), 1.52-1.58 (m, 2H), 3.16-3.23 (m, 2H), 3.28-3.41 (m, 2H), 7.60 (d, 1H), 7.79 (t, 1H), 8.05 (brs, 1H), 8.35 (dd, 1H), 8.97 (s, 1H), 9.22 (brs, 1H), 9.56 (brs, 1H), 10.63 (s, 1H)	Intermediate 20
40	2-(6- {[(Ethylamino)carbonyl]amino}p yridin-3-yl)-1,3-benzothiazole-7- carboxamide 	<u>MS (ES)</u> : 342 (M+H ⁺) for C ₁₆ H ₁₅ N ₅ O ₂ S; <u>NMR</u> : 1.10 (t, 3H), 3.16-3.23 (m, 2H), 7.60-7.66 (m, 2H), 7.82 (brs, 2H), 8.08 (d, 1H), 8.17 (d, 1H), 8.38 (dd, 1H), 8.41 (s, 1H), 8.92 (d, 1H), 9.56 (s, 1H)	Intermediate 21

Example 41

Methyl 4-(2-{[(ethylamino)carbonyl]amino}-1,3-thiazol-4-yl)benzoate



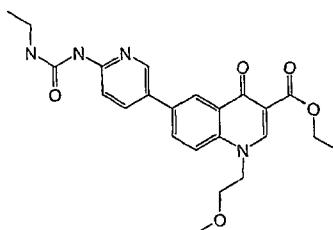
5 To a solution of methyl 4-(2-amino-1,3-thiazol-4-yl)benzoate (Intermediate 11; 150 mg, 0.64 mmol) in NMP (3 mL), ethyl isocyanate (90 μ l, 1.14 mmol) was added. The solution was heated at 110 °C for one hour in a microwave. The crude was partitioned between water and EtOAc. The organic layer was washed with NaHCO₃ solution, water and brine. It was

dried over magnesium sulfate and concentrated. The residue was purified by flash chromatography (2% MeOH in DCM) to give the desired product (79 mg). MS (ESP): 306 ($M+H^+$) for $C_{14}H_{15}N_3O_3S$; NMR: 1.06 (t, 3H), 3.12-3.16 (m, 2H), 3.85 (s, 3H), 6.48 (s, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.98 (s, 4H), 10.65 (s, 1H).

5

Example 42

Ethyl 6-(6-(3-ethylureido)pyridin-3-yl)-1-(2-methoxyethyl)-4-oxo-1,4-dihydroquinoline-3-carboxylate



10

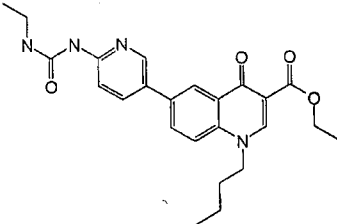
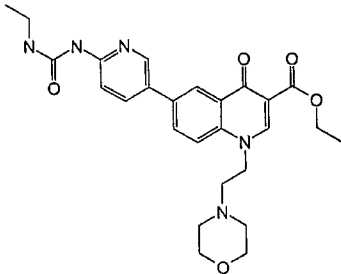
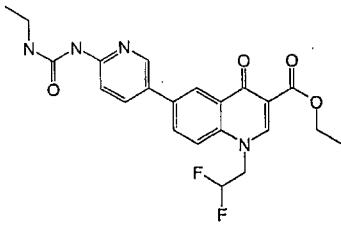
A mixture of *N*-ethyl-*N*'-(5-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)pyridin-2-yl)urea (Intermediate 1, 80 mg, 0.27 mmol), ethyl 6-iodo-1-(2-methoxyethyl)-4-oxo-1,4-dihydroquinoline-3-carboxylate (WO2006010733, 100 mg, 0.25 mmol), cesium carbonate (90 mg, 0.27 mmol), and Tetrakisphenylphosphine palladium (28.9 mg, 0.02 mmol) in dioxane (4 mL) and water (1 mL) was degassed with nitrogen for 30 minutes. The reaction mixture was then heated in a microwave for 1 h at 110 °C. The reaction mixture was cooled to room temperature and filtered, then placed on high vacuum to remove residual solvent (59 mg). MS (ESP): 439 ($M+H^+$) for $C_{23}H_{26}N_4O_5$; NMR: 9.34 (s, 1H), 8.61 (m, 2H), 8.45 (m, 1H), 8.10 (m, 1H), 8.09 (m, 2H), 7.54 (m, 1H), 4.62 (m, 2H), 4.25 (m, 2H), 3.71 (m, 2H), 3.57 (s, 3H), 3.21 (m, 2H), 1.30 (t, $J = 7$ Hz, 3H), 1.11 (t, $J = 8$ Hz, 3H).

20

Examples 43-45

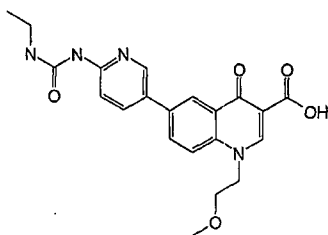
The following Examples were synthesized according to the procedure described for Example 42 using the starting materials as stated below.

Ex	Compound	Data	SM

43	Ethyl 1-butyl-6-(6-(3-ethylureido)pyridin-3-yl)-4-oxo-1,4-dihydroquinoline-3-carboxylate 	<u>MS (ES)</u> : 437 ($M+H^+$) for $C_{24}H_{28}N_4O_4$; <u>NMR</u> : 0.92 (t, $J = 5$ Hz, 3H), 1.11 (t, $J = 7$ Hz, 3H), 1.30-1.45 (m, 5H), 1.76 (m, 2H), 3.21 (m, 2H), 4.23 (m, 2H), 4.42 (m, 2H), 7.52 (m, 1H), 7.90 (m, 1H), 8.04 (m, 1H), 8.11 (m, 2H), 8.44 (m, 1H), 8.60 (s, 1H), 8.69 (s, 1H), 9.34 (s, 1H).	Intermediate 1 and Intermediate 22
44	Ethyl 6-(6-(3-ethylureido)pyridin-3-yl)-1-(2-morpholinoethyl)-4-oxo-1,4-dihydroquinoline-3-carboxylate 	<u>MS (ES)</u> : 494 ($M+H^+$) for $C_{26}H_{31}N_5O_5$; <u>NMR</u> : 1.11 (t, $J = 7$ Hz, 3H), 1.30 (t, $J = 7$ Hz, 3H), 2.47 (m, 4H), 2.66 (m, 2H), 3.24 (m, 2H), 3.52 (m, 4H), 4.23 (m, 2H), 4.50 (m, 2H), 7.40 (s, 1H), 7.54 (m, 1H), 7.95 (m, 1H), 8.12 (m, 2H), 8.45 (m, 1H), 8.60 (m, 2H), 9.34 (s, 1H).	Intermediate 1 and Intermediate 24
45	Ethyl 1-(2,2-difluoroethyl)-6-(6-(3-ethylureido)pyridin-3-yl)-4-oxo-1,4-dihydroquinoline-3-carboxylate 	<u>MS (ES)</u> : 445 ($M+H^+$) for $C_{22}H_{22}F_2N_4O_4$; <u>NMR</u> : 1.11 (t, $J = 8$ Hz, 3H), 1.30 (t, $J = 8$ Hz, 3H), 3.21 (m, 2H), 4.27 (m, 2H), 5.03 (m, 2H), 6.54 (t, $J = 20$ Hz, 1H), 7.54 (m, 1H), 8.02 (m, 2H), 8.14 (m, 1H), 8.45 (m, 1H), 8.70 (s, 1H), 9.35 (s, 1H).	Intermediate 1 and Intermediate 25

Example 46

6-(6-(3-Ethylureido)pyridin-3-yl)-1-(2-methoxyethyl)-4-oxo-1,4-dihydroquinoline-3-carboxylic acid



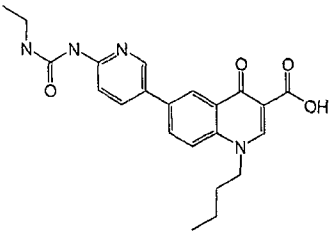
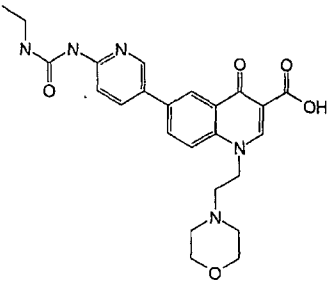
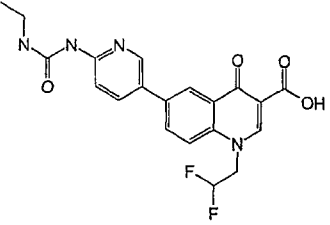
5 A suspension of ethyl 6-(6-(3-ethylureido)pyridin-3-yl)-1-(2-methoxyethyl)-4-oxo-1,4-dihydroquinoline-3-carboxylate (Example 42, 59 mg, 0.13 mmol) and sodium hydroxide (0.202 mL, 0.40 mmol) in tetrahydrofuran (1 mL) was heated to 60 °C. After 2 h, the reaction was not yet complete. Ethanol (2 mL) was added and the reaction was heated for another 1 h,
10 then cooled to room temperature and concentrated under reduced pressure. The resulting solid was dissolved in water and acidified to pH 4 with 10% HCl. The solid that formed was collected by filtration and placed under high vacuum to remove residual water. MS (ESP): 411 ($M+H^+$) for $C_{21}H_{22}N_4O_5$; NMR: 1.11 (t, $J=6$ Hz, 3H), 3.20 (m, 2H), 3.23 (s, 3H), 3.74 (m, 2H), 4.83 (m, 2H), 7.50 (m, 1H), 8.01 (br s, 1H), 8.21 (m, 1H), 8.31 (m, 1H), 8.58 (m,
15 1H), 8.69 (m, 1H), 8.94 (s, 1H), 9.38 (s, 1H), 15.20 (s, 1H).

Examples 47-49

The following compounds were synthesized according to the procedure described in Example 46 using the indicated starting material.

20

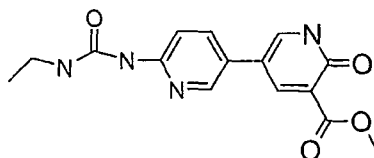
Ex	Compound	Data	SM

47	1-Butyl-6-(6-(3-ethylureido)pyridin-3-yl)-4-oxo-1,4-dihydroquinoline-3-carboxylic acid 	<u>MS (ES)</u> : 409 (M+H ⁺) for C ₂₂ H ₂₄ N ₄ O ₄ ; <u>NMR</u> : 0.83 (m, 3H), 1.11 (m, 3H), 1.27 (m, 2H), 1.41 (m, 2H), 3.20 (m, 2H), 3.65 (m, 2H), 7.52 (m, 2H), 8.05 (m, 3H), 8.57 (m, 1H), 9.33 (s, 1H), 13.43 (s, 1H).	Example 43
48	6-(6-(3-ethylureido)pyridin-3-yl)-1-(2-morpholinoethyl)-4-oxo-1,4-dihydroquinoline-3-carboxylic acid 	<u>MS (ES)</u> : 466 (M+H ⁺) for C ₂₄ H ₂₇ N ₅ O ₅ ; <u>NMR</u> : 1.11 (t, J = 7 Hz, 3H), 3.21 (m, 4H), 3.67 (m, 2H), 3.79 (m, 2H), 4.02 (m, 2H), 5.05 (m, 2H), 7.56 (m, 1H), 8.04 (m, 1H), 8.20 (m, 1H), 8.32 (m, 2H), 8.59 (s, 1H), 8.69 (s, 1H), 9.15 (s, 1H), 9.43 (s, 1H).	Example 44
49	1-(2,2-difluoroethyl)-6-(6-(3-ethylureido)pyridin-3-yl)-4-oxo-1,4-dihydroquinoline-3-carboxylic acid 	<u>MS (ES)</u> : 417 (M+H ⁺) for C ₂₀ H ₁₈ F ₂ N ₄ O ₄ ; <u>NMR</u> : 1.11 (t, J = 7 Hz, 3H), 3.21 (m, 2H), 4.07 (m, 2H), 6.16 (m, J = 20 Hz, 1H), 7.56 (m, 2H), 8.10 (m, 2H), 8.17 (m, 1H), 8.58 (m, 1H), 9.34 (s, 1H).	Example 45

Example 50

Methyl 5-(6-(3-ethylureido)pyridin-3-yl)-2-oxo-1,2-dihydropyridine-3-carboxylate

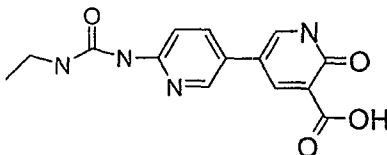
- 68 -



A solution of *N*-ethyl-*N'*-(5-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)pyridin-2-yl)urea (Intermediate 1, 200 mg, 0.69 mmol), methyl 5-iodo-2-oxo-1,2-dihydro-3-pyridinecarboxylate (174 mg, 0.62 mmol), Tetrakis(palladium) (72.2 mg, 0.06 mmol), and cesium carbonate (224 mg, 0.69 mmol) in dioxane (4 mL) and water (1.000 mL) was heated to 100 °C in microwave for 1 h. The reaction mixture was filtered through Celite and washed with methanol. The resulting solution was concentrated under reduced pressure to give a yellow solid. The solid was triturated with acetone, then collected by filtration and added to hot acetone/water. The solution was cooled to room temperature, and the solid that formed was collected by filtration and placed under high vacuum to remove residual solvent (58 mg).
MS (ESP): 317 ($M+H^+$) for $C_{15}H_{16}N_4O_4$.

Example 51

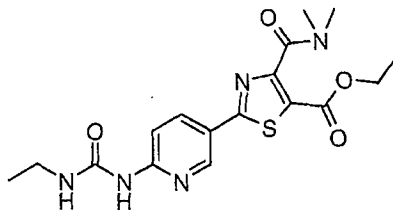
5-(6-(3-Ethylureido)pyridin-3-yl)-2-oxo-1,2-dihydropyridine-3-carboxylic acid



To a solution of methyl 5-(6-(3-ethylureido)pyridin-3-yl)-2-oxo-1,2-dihydropyridine-3-carboxylate (Example 50, 58 mg, 0.18 mmol) in methanol (1 mL) was added sodium hydroxide (0.275 mL, 0.55 mmol). The reaction mixture was stirred at room temperature, then concentrated under reduced pressure, diluted with water, and acidified to pH 4 with 10% HCl. The resulting suspension was cooled to 0 °C and the solid that formed was collected, then placed on a lyophilizer to remove residual solvent. MS (ES): 303 ($M+H^+$) for $C_{14}H_{14}N_4O_4$.

Example 52

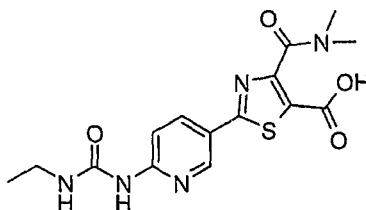
Ethyl 4-Dimethylcarbamoyl-2-[6-(3-ethyl-ureido)-pyridin-3-yl]-thiazole-5-carboxylate



In a 10 mL of microwave vial, 2-chloro-4-dimethylcarbamoyl-thiazole-5-carboxylic acid ethyl ester (Intermediate 26, 0.1 g, 0.37 mmol), *N*-ethyl-*N*'-[5-(4,4,5,5-tetramethyl-[1,3,2]dioxaborolan-2-yl)-pyridin-2-yl]-urea (Intermediate 1, 0.11 g, 0.37 mmol), cesium carbonate (0.12 g, 0.37 mmol), Tetrakis (triphenyl phosphino) palladium (0) (0.044 g, 0.037 mmol) in 4 mL of 4:1 dioxane: H₂O was degassed for 30 min, then heated to 100 °C for 30 min. The reaction mixture was diluted with ethyl acetate (25 mL), then washed with water (10 mL). The organic layer was dried and concentrated to yield crude residue, which was purified by column chromatography over silica gel to afford 0.049 g (36.5%) of the title compound as a pale yellow solid. MS (APCI): 357(M+H⁺) for C₁₇H₂₁N₃O₄S; NMR: δ 1.25 (t, 3H), δ 1.38 (t, 3H), δ 2.91 (s, 3H), δ 3.18 (s, 3H), δ 3.42 (q, 2H), δ 4.36 (q, 2H), δ 6.92 (d, 1H), δ 8.14 (d, 1H), δ 8.78 (d, 1H).

Example 53

4-[(Dimethylamino)carbonyl]-2-(6-{[(ethylamino)carbonyl]amino}pyridin-3-yl)-1,3-thiazole-5-carboxylic acid

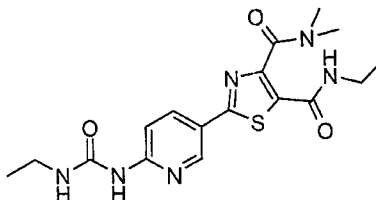


To a stirred solution of ethyl 4-dimethylcarbamoyl-2-[6-(3-ethyl-ureido)-pyridin-3-yl]-thiazole-5-carboxylate (Example 52, 0.7 g, 1.78 mmol) in methanol (15 mL) was added 2 N lithium hydroxide (8 mL). The mixture was heated to 50 °C overnight. After completion of the reaction, the reaction mixture was concentrated to dryness. Water was added and the pH was adjusted with 2 N hydrochloric acid to pH 2. The precipitated solid was filtered and

dried under vacuum to afford 0.2 g (35.48%) of the title compound as a pale brown solid. MS (APCI): 364 (M+H⁺) for C₁₆H₁₈N₄O₄S; NMR: δ 1.1 (t, 3H), δ 2.8 (s, 3H), δ 3.07 (s, 3H), δ 7.62 (d, 1H), δ 7.75 (br s, 1H), δ 8.25 (d, 1H), δ 8.82 (s, 1H), δ 9.55 (br s, 1H).

5 Example 54

*N*⁵-Ethyl-2-(6-[[[(ethylamino)carbonyl]amino}pyridin-3-yl]-*N*⁴,*N*⁴-dimethyl-1,3-thiazole-4,5-dicarboxamide

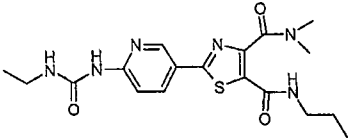
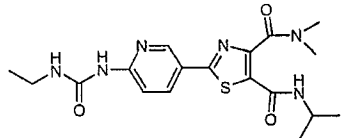
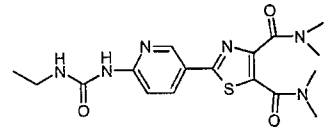
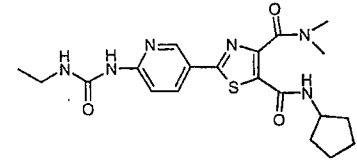


To a stirred solution of 4-[(dimethylamino)carbonyl]-2-(6-
 10 {[(ethylamino)carbonyl]amino}pyridin-3-yl)-1,3-thiazole-5-carboxylic acid (Example 53, 0.12 g, 3.3 mmol) in dry dimethylformamide (2 mL), HOBT (0.101 g, 6.6 mmol), *N*-methylmorpholine (0.108 mL, 9.9 mmol), EDC hydrochloride (0.126 g, 6.6 mmol), ethylamine (2 M in tetrahydrofuran, 0.13 mL, 3.3 mmol) were added at 0 °C and stirred overnight at room temperature. After completion of the reaction, reaction mixture was diluted
 15 with ethyl acetate (20 mL) and was washed with water (1 x 20 mL), 2 N hydrochloric acid (1 x 20 mL), and sodium bicarbonate solution (1 x 20 mL). The organic layer was dried, concentrated under reduced pressure and the residue was triturated with acetonitrile (1 mL). The obtained solid was filtered and dried to afford 0.018 g (20%) of the title compound as white solid. MS (APCI): 391(M+H⁺) for C₁₈H₂₃N₅O₃S; NMR: δ 1.06 (t, 3H), 2.86 (s, 3H),
 20 2.99 (s, 3H), 3.17 (q, 4H), 7.60 (d, 1H), 7.76 (br s, 1H), 8.22 (dd, 1H), 8.72 (br t, 1H), 8.78 (s, 1H), 9.52 (br s, 1H).

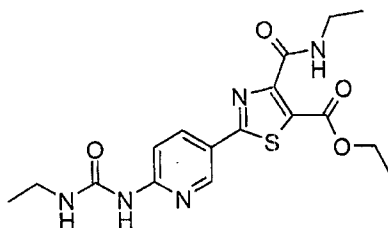
Example 55-58

The following compounds were synthesized according to the procedure described for
 25 Example 54 using the indicated starting materials.

Ex	Compound	Data	SM

55	2-[6-(3-Ethyl-ureido)-pyridin-3-yl]-thiazole-4,5-dicarboxylic acid 4-dimethylamide 5-propylamide 	<u>MS (ES)</u> : 405 ($M+H^+$) for $C_{18}H_{24}N_6O_3S$; <u>NMR</u> : 0.89 (t, 3H), 1.1 (t, 3H), 1.49 (qq, 2H), 2.9 (s, 3H), 3.04 (s, 3H), 3.2 (q, 4H), 7.62 (d, 1H), 7.76 (bs, 1H), 8.22 (dd, 1H), 8.74 (br s, 1H), 8.79 (d, 1H), 9.52 (br s, 1H).	Example 53 and propylamine
56	2-[6-(3-Ethyl-ureido)-pyridin-3-yl]-thiazole-4,5-dicarboxylic acid 4-dimethylamide 5-isopropylamide 	<u>MS (ES)</u> : 405 ($M+H^+$) for $C_{18}H_{24}N_6O_3S$; <u>NMR</u> : 1.10 (t, 3H), 1.14 (d, 6H), 2.95 n(s, 3H), 3.05 (s, 3H), 3.2 (q, 2H), 3.97 (m, 1H), 7.62 (d, 1H), 7.75 (br s, 1H), 8.22 (dd, 1H), 8.67 (d, 1H), 8.78(d, 1H), 9.52 (br s, 1H).	Example 53 and isopropylamine
57	2-[6-(3-Ethyl-ureido)-pyridin-3-yl]-thiazole-4,5-dicarboxylic acid bis-dimethylamide 	<u>MS (ES)</u> : 391 ($M+H^+$) for $C_{17}H_{22}N_6O_3S$; <u>NMR</u> : 1.27 (t, 3H), 3.09 (s, 3H), 3.119 (s, 3H), 3.17 (s, 3H), 3.21 (s, 3H), 3.43 (q, 2H), 6.92 (d, 1H), 8.21 (dd, 1H), 8.46 (br t, 1H), 8.73 (s, 1H), 9.15 (br s, 1H)	Example 53 and dimethylamine
58	2-[6-(3-Ethyl-ureido)-pyridin-3-yl]-thiazole-4,5-dicarboxylic acid 5-cyclopentylamide 4-dimethylamide 	<u>MS (ES)</u> : 431 ($M+H^+$) for $C_{20}H_{26}N_6O_3S$; <u>NMR</u> : 1.24 (t, 3H), 1.59 (m, 6H), 1.98 (q, 2H), 3.09 (s, 3H), 3.15 (s, 3H), 3.42 (q, 2H), 4.25 (m, 1H), 6.85 (d, 1H), 8.08 (dd, 1H), 8.43 (br t, 1H), 8.72 (s, 1H), 9.03 (dd, 1H), 9.12 (br s, 1H).	Example 53 and cyclopentylamine

d

Example 59Ethyl 4-ethylcarbamoyl-2-[6-(3-ethyl-ureido)-pyridin-3-yl]-thiazole-5-carboxylate

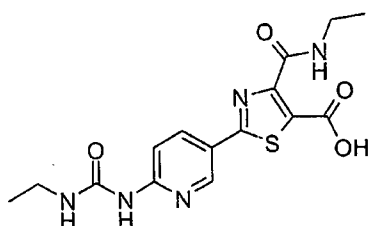
5 To a stirred solution of 2-chloro-5-(ethoxy carbonyl)-1,3 -thiazole-4-carboxylic acid (Intermediate 7, 1.0 g, 4.2 mM) in dry dichloromethane (20 mL) was added oxalyl chloride (0.729 mL, 8.4 mM) and 2 drops of dry dimethylformamide. The reaction mixture was refluxed to 45 °C for 1 ½ h, then cooled to room temperature and evaporated to dryness under reduced pressure. The resulting residue was dissolved in dry dichloromethane (20 mL) and
10 cooled to 0 °C. To the above reaction mixture, 2,6-lutidine (0.44 mL, 3.7 mM) was added followed by addition of ethylamine (2M solution in tetrahydrofuran, 3.5 mL, 3.7 mM). The reaction mixture was concentrated to dryness and the residue was dissolved in ethyl acetate (2 x 50 mL). The organic layer was washed with 1 N hydrochloric acid (1 x 50 mL), dried over anhydrous sodium sulfate, and concentrated under vacuum to afford ethyl 2-chloro-4-
15 ethylcarbamoyl-thiazole-5-carboxylate (1.05 g (83%)) as a thick syrup, which was taken to next step as such.

In a 10 mL microwave vial, ethyl 2-chloro-4-ethylcarbamoyl-thiazole-5-carboxylate (0.49 g, 1.86 mM), *N*-ethyl-*N*'-[5-(4,4,5,5-tetramethyl-[1,3,2]dioxaborolan-2-yl)-pyridin-2-yl]-urea (Intermediate 1, 0.544 g, 1.86 mM), cesium carbonate (0.607 g, 1.86 mM),
20 Tetrakis(triphenylphosphino) palladium (0) (0.209 g, 0.18 mM) in 15 mL of 4:1 dioxane: H₂O was degassed for 30 min and heated to 100 °C for 30 min. The reaction mixture was cooled to room temperature and diluted with ethyl acetate (25 mL). The organic layer was washed with water (10 mL), dried over sodium sulfate, and concentrated under reduced pressure to yield crude residue, which was purified by column chromatography over silica gel to afford 0.210 g
25 (13.5%) of the title compound as solid. MS (APCI): 391(M+H⁺) for C₁₇H₂₁N₅O₄S; NMR: 1.29 (t, 9H), 3.44 (q, 2H), 3.53 (q, 2H), 4.42 (q, 2H), 6.92 (d, 1H), δ 7.85 (br s, 1H), δ 8.18 (dd, 1H), δ 8.53 (br s, 1H), δ 9.085 (br s, 1H), δ 9.085 (br s, 1H).

al

Example 60

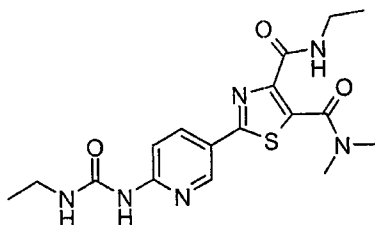
4-Ethylcarbamoyl-2-[6-(3-ethyl-ureido)-pyridin-3-yl]-thiazole-5-carboxylic acid



- 5 To a stirred solution of ethyl 4-ethylcarbamoyl-2-[6-(3-ethyl-ureido)-pyridin-3-yl]-thiazole-5-carboxylate (Example 59, 0.210 mg, 0.538 mM) in methanol (4 mL) was added 2 N lithium hydroxide (2 mL). The reaction mixture was heated to 50 °C overnight, then cooled to room temperature, and concentrated to dryness. Water was added and the pH was adjusted with 2N hydrochloric acid to pH 2. The precipitated solid was filtered and dried
- 10 under vacuum to afford 0.13 g (66.6%) of the title compound as a solid. NMR: 1.11 (t, 3H), 1.23 (t, 3H), 3.19 (q, 4H), 7.71 (d, 1H), 7.81 (br s, 1H), 8.41 (d, 1H), 9.01 (s, 1H), 9.66 (s, 1H), 9.83 (br s, 1H).

Example 61

- 15 2-[6-(3-Ethyl-ureido)-pyridin-3-yl]-thiazole-4,5-dicarboxylic acid 5-dimethylamide 4-ethylamide

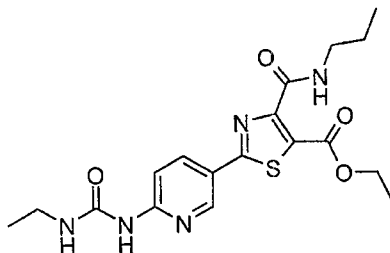


- To a stirred solution of 4-ethylcarbamoyl-2-[6-(3-ethyl-ureido)-pyridin-3-yl]-thiazole-5-carboxylic acid (Example 60, 0.12 g, 0.358 mM) in dry dimethylformamide (2 mL), HOBT (0.109 g, 0.716 mM), N-methylmorpholine (0.118 mL, 1.074 mM), EDC hydrochloric acid (0.137 g, 0.716 mM), N, N-dimethylamine (2 M in tetrahydrofuran, 0.358 mM) were added at 0 °C and stirred overnight at room temperature. The reaction mixture was diluted with ethyl acetate (20 mL), washed with water (1 x 20 mL), 2 N hydrochloric acid (1 x 20 mL), and
- 25 sodium bicarbonate solution (1 x 20 mL). The organic layer was dried over sodium sulfate,

concentrated under reduced pressure, and the resulting residue was triturated with acetonitrile (1 mL). The solid obtained was collected by filtration and dried in vacuum oven to afford 0.014 g (11.6%) of the title compound as solid. MS (APCI): 389(M+H⁺) for C₁₇H₂₂N₆O₃S; NMR: 1.27 (3, 6H), 2.99 (s, 3H), 3.18 (s, 3H), 3.45 (m, 4H), 6.87 (d, 1H), 7.33 (br s, 1H), 8.08 (d, 1H), 8.11 (br s, 1H), 8.74 (s, 1H), 9.08 (br s, 1H).

Example 62

Ethyl 2-[6-(3-ethyl-ureido)-pyridin-3-yl]-4-propylcarbamoyl-thiazole-5-carboxylate



10

In a 10 mL of microwave vial, ethyl 2-chloro-4-propylcarbamoyl-thiazole-5-carboxylate (Intermediate 27, 1.4 g, 5.4 mM), *N*-ethyl-*N'*-[5-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2]dioxaborolan-2-yl)-pyridin-2-yl]-urea (Intermediate 1, 1.57 g, 5.4 mM), cesium carbonate (1.75 g, 5.4 mM), Tetrakis (triphenylphosphino) palladium (0) (0.62 g, 0.54 mM) in 15 mL of 4:1 dioxane: H₂O was degassed for 30 min and heated to 100 °C for 30 min. The reaction mixture was diluted with ethyl acetate (25 mL), then washed with water (10 mL). The organic layer was dried and concentrated to yield a crude residue which was purified by column chromatography over silica gel to afford 0.33 g (16.12%) of the title compound as solid. MS (APCI): 404 (M+H⁺) for C₁₈H₂₃N₅O₄S; NMR: 1.01 (t, 3H), 1.26 (t, 3H), 1.42 (t, 3H), 1.68 (q, 2H), 3.45 (q, 4H), 4.42 (q, 2H), 6.78 (d, 1H), 7.4 (br s, 1H), 7.91 (d, 1H), 8.10 (dd, 1H), 8.8 (s, 1H), 9.09 (br s, 1H).

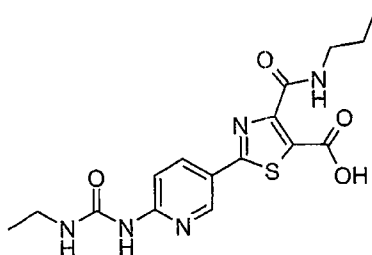
20

Example 63

2-[6-(3-Ethyl-ureido)-pyridin-3-yl]-4-propylcarbamoyl-thiazole-5-carboxylic acid

25

ap3

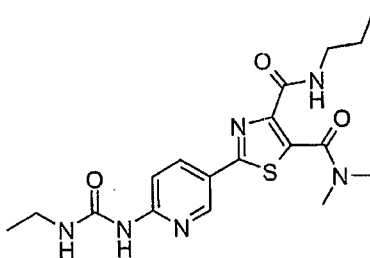


To a stirred solution of ethyl 2-[6-(3-ethyl-ureido)-pyridin-3-yl]-4-propylcarbamoyl-thiazole-5-carboxylate (Example 62, 0.33 g, 0.8 mM) in methanol (15 mL) was added 2 N lithium hydroxide (4 mL). The mixture was heated to 50 °C overnight, then concentrated to dryness. 2N hydrochloric acid was added to the concentrate, and the precipitated solid was filtered and dried under vacuum to afford 0.259 g (72%) of the title compound as solid.

NMR: 0.92 (t, 3H), 1.10 (t, 3H), 1.63 (m, 2H), 3.20 (q, 2H), 3.36 (q, 2H), 7.67 (d, 1H), 7.68 (br s, 1H), 8.39 (dd, 1H), 9.02 (s, 1H), 9.62 (br s, 1H), 9.78 (br s, 1H).

10 **Example 64**

2-[6-(3-ethyl-ureido)-pyridin-3-yl]-thiazole-4,5-dicarboxylic acid 5-dimethylamide 4-propylamide



15

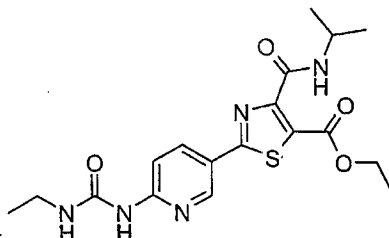
To a stirred solution of 2-[6-(3-ethyl-ureido)-pyridin-3-yl]-4-propylcarbamoyl-thiazole-5-carboxylic acid (Example 63, 0.12 g, 0.31 mM) in dry dimethylformamide (2 mL), HOBT (0.097 g, 0.63 mM), N-methylmorpholine (0.104 mL, 0.95 mM), EDC hydrochloric acid (0.12 g, 0.63 mM), and *N,N*-dimethylamine (2 M in tetrahydrofuran) (0.159 g, 0.31 mM) were added at 0 °C and stirred overnight at room temperature. The reaction mixture was diluted with ethyl acetate (20 mL), then washed with water (1 x 20 mL), 2 N hydrochloric acid (1 x 20 mL), and sodium bicarbonate solution (1 x 20 mL). The organic layer was dried over sodium sulfate, concentrated under reduced pressure. The residue was triturated with acetonitrile (1 mL) to obtained a solid which was collected by filtration, then dried to afford

20

0.013 g (15%) of the title compound as solid. MS (APCI): 405 (M+H⁺) for C₁₈H₂₄N₆O₃S; NMR: 0.88 (t, 3H), 1.10 (t, 3H), 1.54 (q, 2H), 2.83 (s, 3H), 2.99 (s, 3H), 3.22 (m, 4H), 7.63 (d, 1H), 7.70 (br s, 1H), 8.29 (dd, 1H), 8.59 (tt, 1H), 8.88 (d, 1H), 9.51 (bs, 1H).

5 Example 65

Ethyl 2-[6-(3-ethyl-ureido)-pyridin-3-yl]-4-isopropylcarbamoyl-thiazole-5-carboxylate

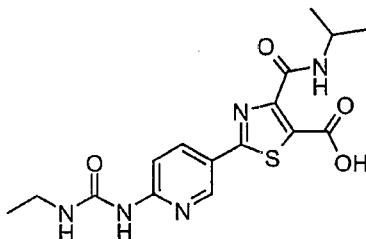


In a 10 mL of microwave vial, ethyl 2-chloro-4-isopropylcarbamoyl-thiazole-5-carboxylate (Intermediate 28, 1.1 g, 3.97 mmol), *N*-ethyl-*N*'-[5-(4,4,5,5-tetramethyl-[1,3,2]dioxaborolan-2-yl)-pyridin-2-yl]-urea (Intermediate 1, 1.15 g, 3.97 mmol), cesium carbonate (1.29 g, 3.97 mmol), Tetrakis (triphenylphosphino) palladium (0) (0.458 g, 0.397 mmol) in 15 mL of 4:1 dioxane: H₂O was degassed for 30 min, then heated to 100 °C for 30 min. The reaction mixture was diluted with ethyl acetate (25 mL), then washed with water (10 mL). The organic layer was dried, then concentrated under reduced pressure to yield crude a residue which was purified by column chromatography over silica gel to afford 0.195 g (17.72%) of the title compound as solid. MS (APCI): 406 (M+H⁺) for C₁₈H₂₃N₅O₄S; NMR: 1.13 (t, 3H), δ 1.16 (d, 6H), 1.28 (t, 3H), δ 3.2 (q, 2H), 4.04 (m, 1H), 4.29 (q, 2H), 7.63 (d, 1H), 7.70 (br s, 1H), 8.27 (dd, 1H), δ 8.45 (d, 1H), 8.83 (d, 1H), 9.56 (s, 1H).

20

Example 66

2-[6-(3-Ethyl-ureido)-pyridin-3-yl]-4-isopropylcarbamoyl-thiazole-5-carboxylic acid

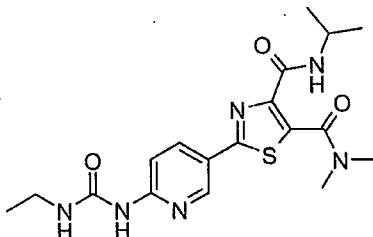


as

To a stirred solution of ethyl 2-[6-(3-ethyl-ureido)-pyridin-3-yl]-4-isopropylcarbamoyl-thiazole-5-carboxylate (Example 65, 0.195 g, 0.48 mmol) in methanol (7 mL) was added 2 N lithium hydroxide (2 mL). The mixture was heated to 50 °C overnight, then concentrated to dryness water was added and the pH was adjusted to pH 2 with 2N hydrochloric acid. The precipitated solid was filtered and dried under vacuum to afford 0.15 g (76.2%) of the title compound as a solid. NMR: 1.11 (t, 3H), 1.28 (d, 6H), 3.22 (q, 2H), 4.20 (m, 1H), 7.62 (d, 1H), 7.7 (r bs, 1H), δ 8.42 (dd, 1H), 8.57 (d, 1H), δ 9.03 (s, 1H).

10 **Example 67**

2-[6-(3-Ethyl-ureido)-pyridin-3-yl]-thiazole-4,5-dicarboxylic acid 5-dimethylamide 4-ethylamide



15

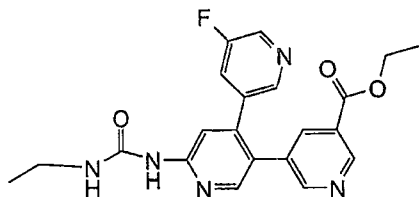
To a stirred solution of 2-[6-(3-ethyl-ureido)-pyridin-3-yl]-4-isopropylcarbamoyl-thiazole-5-carboxylic acid (Example 66, 0.15 g, 0.39 mM) in dry dimethylformamide (2 mL), HOBT (0.121 g, 0.79 mmol), N-methylmorpholine (0.131 mL, 0.79 mmol), EDC hydrochloride (0.152 g, 0.79 mM), and *N,N*-dimethylamine (2 M in tetrahydrofuran) (0.198 mL, 0.39 mmol) were added at 0 °C and stirred over night at room temperature. After completion of the reaction, the reaction mixture was diluted with ethyl acetate (20 mL), then washed with water (1 x 20 mL), 2 N hydrochloric acid (1 x 20 mL), and sodium bicarbonate solution (1 x 20 mL). The organic layer was dried, concentrated and the residue was titrated with acetonitrile (1 mL) to afford 0.073 g (45.3%) of the title compound as solid. MS (APCI): 405 (M+H⁺) for C₁₈H₂₄N₆O₃S; NMR: 1.1 (t, 3H), 1.20 (d, 6H), 2.84 (s, 3H), 2.99 (s, 3H), 3.19 (q, 2H), 4.08 (m, 1H), 7.62 (d, 1H), 7.76 (br s, 1H), 8.25 (dd, 1H), 8.91 (d, 1H), 9.519 (br s, 1H).

25

cfb

Example 68

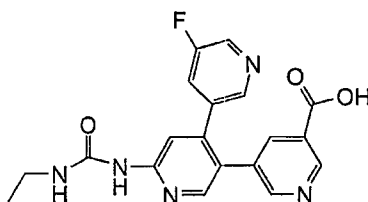
Ethyl 6'-{[(ethylamino)carbonyl]amino}-5''-fluoro-3,3':4',3''-terpyridine-5-carboxylate



- 5 *N*-(5'-bromo-5-fluoro-3,4'-bipyridin-2'-yl)-*N*'-ethylurea (Intermediate 30, 0.34 g, 1.00 mmol), ethyl 5-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)nicotinate (Oakwood Products, Inc., Cat. # 021607) (0.306 g, 1.10 mmol), tetrakis triphenyl phosphine palladium (0.058 g, 0.05 mmol), and cesium carbonate (0.359 g, 1.10 mmol) were added to a microwave vial and degassed with nitrogen. A solution of 1,4-dioxane:water (4:1, 10 mL) was added to the
- 10 solution and the reaction mixture was heated to 100 °C for 30 minutes. The reaction mixture was partitioned between water and ethyl acetate, and the organic layer was washed with saturated sodium bicarbonate solution, water, and brine, then dried over magnesium sulfate. The solvent was removed and the residue was purified by silica gel chromatography, eluting with (0-100% EtOAc/hexanes) to give the title compound as a white solid (190 mg). MS
- 15 (ESP): 410 (MH⁺) for C₂₁H₂₀FN₅O₃;
NMR: 1.24 (t, 3 H) 1.37 (t, 3 H) 3.34 - 3.51 (m, 2 H) 4.38 (q, 2 H) 7.08 (s, 1 H) 7.16 - 7.23 (m, 1 H) 8.06 (t, 1 H) 8.20 (s, 1 H) 8.26 (s, 1 H) 8.43 (dd, 2 H) 9.11 (d, 1 H) 9.16 (s, 1 H) 9.96 (s, 1 H).

20 **Example 69**

6'-{[(Ethylamino)carbonyl]amino}-5''-fluoro-3,3':4',3''-terpyridine-5-carboxylic acid

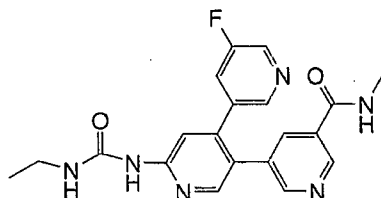


- Ethyl 6'-{[(ethylamino)carbonyl]amino}-5''-fluoro-3,3':4',3''-terpyridine-5-carboxylate (Example 68, 0.19 g, 0.46 mmol) was added to a 25 mL round-bottomed flask with THF (3
- 25 mL) to give a white suspension. Lithium hydroxide (1.160 mL, 1.16 mmol) was added to the mixture, and the solution was stirred at 45°C for 2 h. The solvent was removed under reduced

pressure, and the resulting residue was diluted with water and adjusted to pH~4 by 2N HCl. The precipitate that formed was collected by filtration, washed with water, and dried to give the title compound as a white solid (154 mg). MS (ESP): 382 (MH⁺) for C₁₉H₁₆FN₅O₃; NMR: 1.08 (t, 3H), 3.13 - 3.24 (m, 2H), 7.63 (s, 1H) 7.64-7.68 (m, 1H) 7.69 - 7.77 (m, 1 H), 7.93 (t, 1H), 8.19 (t, 1H), 8.36 (s, 1 H), 8.45 (d, 1H), 8.55 (d, 1H), 8.90 (d, 1 H), 9.45 (s, 1H).

Example 70

6'-{[(ethylamino)carbonyl]amino}-5''-fluoro-N-methyl-3,3':4',3''-terpyridine-5-carboxamide



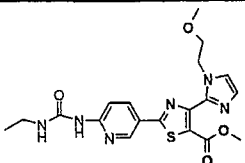
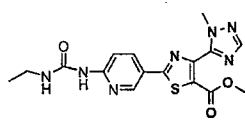
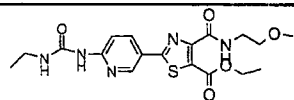
- 10 In a 25 mL round-bottomed flask was 6'-{[(ethylamino)carbonyl]amino}-5''-fluoro-3,3':4',3''-terpyridine-5-carboxylic acid (Example 69, 0.1 g, 0.26 mmol), HATU (0.130 g, 0.34 mmol), and DIEA (0.137 mL, 0.79 mmol) in DMF (2 mL) to give a orange solution. Methylamine (0.262 mL, 0.52 mmol) was added after 15 min. The reaction mixture was stirred at room temperature for 3 h, then partitioned between water and ethyl acetate and layers separated. The organic layer was washed with saturated sodium bicarbonate solution, water, brine and dried over magnesium sulfate. The solvent was removed and the resulting residue was washed with acetonitrile to give the title compound as a white solid (20 mg). MS (ESP): 395 (MH⁺) for C₂₀H₁₉FN₆O₂; NMR: 1.09 (t, 3H), 2.77 (d, 3H), 3.13 - 3.25 (m, 2H), 7.60 - 7.72 (m, 3H), 8.01 (t, 1H), 8.19 (t, 1H), 8.34 (d, 1H), 8.37 (s, 1H), 8.56 (d, 1H), 8.62 (d, 1H), 8.84 (d, 1H), 9.45 (s, 1H).

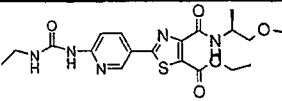
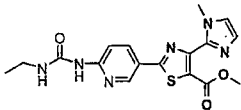
Examples 71-89

The following compounds were made by an analogous method to **Example 1** from the starting materials listed.

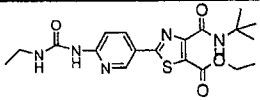
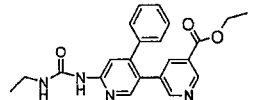
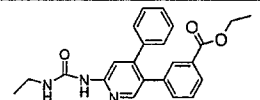
25

Ex	Compound	Structure	Data	SM

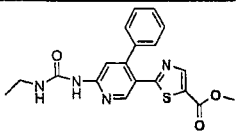
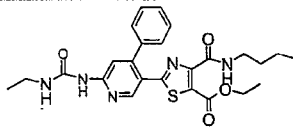
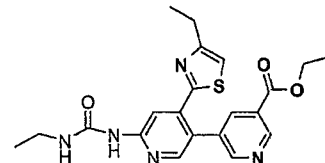
71	Methyl 2-(6- {[(ethylamino)car bonyl]amino}pyri din-3-yl)-4-[1-(2- methoxyethyl)- 1 <i>H</i> -imidazol-2- yl]-1,3-thiazole-5- carboxylate		<u>MS (ESP)</u> : 431(M+1) for C ₁₈ H ₂₂ N ₆ O ₄ <u>NMR</u> : 1.09 (t, 3H); 3.15 (s, 3H), 3.16- 3.22 (m, 2 H); 3.55 (t, 2H), 3.75 (s, 3H); 4.14 (t, 2H); 7.02 (s, 1H); 7.36 (s, 1 H); 7.63 (d, 1H); 7.79 (t, 1H); 8.29 (dd, 1H); 8.87 (d, 1H); 9.60 (s, 1H).	Intermediate 1 and Intermediate 54
72	Methyl 2-(6- {[(ethylamino)car bonyl]amino}pyri din-3-yl)-4-(1- methyl-1 <i>H</i> -1,2,4- triazol-5-yl)-1,3- thiazole-5- carboxylate		<u>MS (ES) MH⁺</u> : 388 for C ₁₆ H ₁₇ N ₇ O ₃ S; <u>NMR</u> : 1.09 (t, 3H); 3.16-3.22 (m, 2 H); 3.78 (s, 3H); 3.81 (s, 3H); 7.64 (d, 1H); 7.75 (t, 1H); 8.10 (s, 1 H); 8.31 (dd, 1H); 8.89 (d, 1H); 9.60 (s, 1H).	Intermediate 1 and Intermediate 58
73	Ethyl 2-(6- {[(ethylamino)car bonyl]amino}pyri din-3-yl)-4-{[(2- methoxyethyl)ami no]carbonyl}-1,3- thiazole-5- carboxylate		<u>MS (ES) MH⁺</u> : 422 for C ₁₈ H ₂₃ N ₅ O ₅ S;	Intermediate 1 and ethyl 2- chloro-4-{(2- methoxyethyl) amino]carbony l}-1,3- thiazole-5- carboxylate (WO20060875 43)

74	Ethyl 2-(6- {[(ethylamino)car bonyl]amino}pyri din-3-yl)-4- ({[(1S)-2- methoxy-1- methylethyl]amin o}carbonyl)-1,3- thiazole-5- carboxylate		MS (ES) MH^+ : 436 for $C_{19}H_{25}N_5O_5S$; <u>NMR</u> : 1.09 (t, 3H); 1.23 (d, 3H) 3.15-3.22 (m, 2H); 3.28 (s, 3H); 3.37-3.45 (m, 3 H); 3.50-3.56 (m, 1H), 4.28-4.36 (m, 1H); 7.64 (d, 1H); 7.76 (t, 1H); 8.39 (dd, 1H); 9.03 (d, 1H); 9.38 (d, 1H); 9.62 (s, 1H).	Intermediate 1 and ethyl 2- chloro-4- ({[(1S)-2- methoxy-1- methylethyl]a mino}carbonyl)-1,3-thiazole- 5-carboxylate (WO20060875 43)
75	Methyl 2-(6- {[(ethylamino)car bonyl]amino}pyri din-3-yl)-4-(1- methyl-1 <i>H</i> - imidazol-2-yl)- 1,3-thiazole-5- carboxylate		MS (ES) MH^+ : 387 for $C_{17}H_{18}N_6O_3S$; <u>^1H-NMR (DMSO- d_6)</u> : 1.09 (t, 3H); 3.15-3.24 (m, 2H); 3.62 (s, 3H); 3.76 (s, 3 H), 7.02 (s, 1H); 7.32 (s, 1H); 7.61 (d, 1H); 7.78 (t, 1H); 8.28 (dd, 1H); 8.86 (d, 1H); 9.59 (s, 1H).	Intermediate 1 and Intermediate 61

100

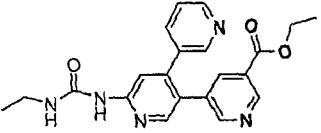
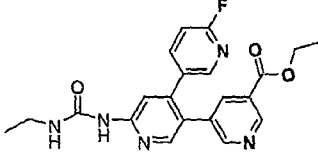
76	Ethyl 4-[(<i>tert</i> -butylamino)carbonyl]-2-(6-{{[(ethylamino)carbonyl]amino}pyridin-3-yl)-1,3-thiazole-5-carboxylate		MS (ES) MH^+ : 420 for $C_{19}H_{25}N_5O_4S$; <u>NMR</u> : 1.09 (t, 3H); 1.28 (t, 3H); 1.36 (s, 9H); 3.14-3.22 (m, 2H); 4.29 (q, 2H); 7.62 (d, 1H); 7.75 (t, 1H); 8.21 (s, 1H); 8.27 (dd, 1H); 8.82 (d, 1H) 9.58 (s, 1H).	Intermediate 1 and Intermediate 63
77	Ethyl 6'-{{[(ethylamino)carbonyl]amino}-4'-phenyl-3,3'-bipyridine-5-carboxylate		<u>MS (ESP)</u> : 391 (M+1) for $C_{22}H_{22}N_4O_3$; <u>NMR</u> : 1.09 (t, 3H); 1.27 (t, 3H); 3.18- 3.22 (m, 2H); 4.27 (q, 2H); 7.12-7.15 (m, 2H); 7.32-7.34 (m, 3H); 7.54 (s, 1H); 7.85 (brs, 1H); 7.95 (s, 1H); 8.33 (s, 1H); 8.50 (d, 1H); 8.91 (d, 1H); 9.41 (s, 1H)	Intermediate 35 and ethyl 5-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)nicotinate
78	Ethyl 3-(6-{{[(ethylamino)carbonyl]amino}-4-phenylpyridin-3-yl)benzoate		<u>MS (ESP)</u> : 390 (M+1) for $C_{23}H_{23}N_3O_3$	Intermediate 35 and [3-(ethoxycarbonyl)phenyl]boronic acid

101

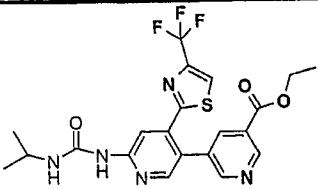
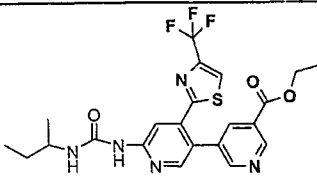
79	Methyl 2-(6- {[(ethylamino)carbonyl]amino}-4-phenylpyridin-3-yl)-1,3-thiazole-5-carboxylate		<u>MS (ESP)</u> : 383 (M+1) for C ₁₉ H ₁₈ N ₄ O ₃ S	Intermediate 52 and methyl 2-bromo-1,3- thiazole-5- carboxylate
80	Ethyl 4- [(butylamino)carbonyl]-2-(6- {[(ethylamino)carbonyl]amino}-4-phenylpyridin-3-yl)-1,3-thiazole-5-carboxylate		<u>MS (ESP)</u> : 496 (M+1) for C ₂₅ H ₂₉ N ₅ O ₄ S; <u>NMR</u> : 0.90 (t, 3H); 1.09 (t, 3H); 1.28 (t, 3H); 1.30-1.34 (m, 2 H); 1.44-1.52 (m, 2H); 3.18-3.22 (m, 4 H); 4.17 (q, 2H); 7.30- 7.38 (m, 2H); 7.53- 7.56 (m, 4H); 7.72 (s, 1 H); 8.51 (br s, 1H); 8.93 (s, 1H); 9.63 (s, 1H).	Intermediate 52 and Intermediate 5
81	Ethyl 6'- {[(ethylamino)carbonyl]amino}-4'- (4-ethyl-1,3-thiazol-2-yl)-3,3'- bipyridine-5-carboxylate		<u>MS (ES) MH⁺</u> : 425 for C ₂₂ H ₂₃ N ₅ O ₃ S; <u>NMR</u> : 1.05 (t, 3H); 1.11 (t, 3H); 1.31 (t, 3H); 2.62 (q, 2H); 3.18- 3.24 (m, 2H); 4.34 (q, 2H); 7.41 (s, 1H); 7.70 (brs, 1H); 8.13 (d, 2H); 8.30 (s, 1H); 8.70 (s, 1H); 9.07 (s, 1H); 9.48 (s, 1H)	Intermediate 44 and ethyl 5- (4,4,5,5- tetramethyl- 1,3,2- dioxaborolan- 2-yl)nicotinate

82	Ethyl 3-[6- {[(ethylamino)car bonyl]amino}-4- (4-ethyl-1,3- thiazol-2- yl)pyridin-3- yl]benzoate		<u>MS (ESP)</u> : 424 (M+1) for C ₂₂ H ₂₄ N ₄ O ₃ S	Intermediate 44 and [3- (ethoxycarbon yl)phenyl]boro nic acid
83	Ethyl 6'- {[(ethylamino)car bonyl]amino}-4'- [4- (trifluoromethyl)- 1,3-thiazol-2-yl]- 3,3'-bipyridine-5- carboxylate		<u>MS (ES)</u> MH ⁺ : 466 for C ₂₀ H ₁₈ F ₃ N ₅ O ₃ S; <u>NMR</u> : 1.11 (t, 3H); 1.31 (t, 3H); 3.18- 3.24 (m, 2H); 4.34 (q, 2H); 7.57 (brs, 1H); 8.16-8.18 (m, 1H); 8.21 (s, 1H); 8.39 (s, 1H); 8.58 (s, 1H); 8.75 (d, 1H); 9.10 (s, 1H); 9.52 (s, 1H)	Intermediate 38 and ethyl 5- (4,4,5,5- tetramethyl- 1,3,2- dioxaborolan- 2-yl)nicotinate
84	Methyl 2-{6- {[(ethylamino)car bonyl]amino}-4- [4- (trifluoromethyl)- 1,3-thiazol-2- yl]pyridin-3-yl}- 1,3-thiazole-5- carboxylate		<u>MS (ES)</u> MH ⁺ : 458 for C ₁₇ H ₁₄ F ₃ N ₅ O ₃ S ₂	Intermediate 51 and methyl 2-bromo-1,3- thiazole-5- carboxylate

103

85	Ethyl 6'- {[(ethylamino)car bonyl]amino}- 3,3':4',3''- terpyridine-5- carboxylate		<u>MS (ESP):</u> 392 (M+1) for $C_{21}H_{21}N_5O_3$ <u>^1H-NMR (DMSO-d_6)</u> δ : 1.09 (t, 3H); 1.27 (t, 3H); 3.14-3.24 (m, 2H); 4.28 (q, 2H); 7.35-7.39 (m, 1 H), 7.60 (s, 2H); 7.80 (s, 1H); 7.97 (s, 1H); 8.35 (s, 1H); 8.37 (s, 1H); 8.52 (d, 2H); 8.94 (s, 1H); 9.45 (s, 1H)	Intermediate 34 and ethyl 5- (4,4,5,5- tetramethyl- 1,3,2- dioxaborolan- 2-yl)nicotinate
86	Ethyl 6'- {[(ethylamino)car bonyl]amino}-6''- fluoro-3,3':4',3''- terpyridine-5- carboxylate		<u>MS (ESP):</u> 410 (M+1) for $C_{21}H_{20}FN_5O_3$ <u>^1H-NMR (DMSO-d_6)</u> δ : 1.11 (t, 3H); 1.29 (t, 3H); 3.15-3.24 (m, 2H); 4.31 (q, 2 H), 7.19 (dd, 1H); 7.63 (s, 1H); 7.77-7.83 (m, 2H); 7.99 (s, 1H); 8.08 (d, 1H); 8.39 (s, 1H); 8.57 (d, 1H); 8.96 (s, 1H); 9.46 (s, 1H)	Intermediate 31 and ethyl 5- (4,4,5,5- tetramethyl- 1,3,2- dioxaborolan- 2-yl)nicotinate

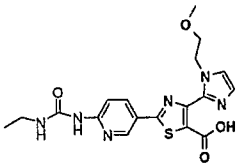
101

87	Ethyl 6'- {[(isopropylamino) carbonyl]amino}- 4'-[4- (trifluoromethyl)- 1,3-thiazol-2-yl]- 3,3'-bipyridine-5- carboxylate		MS (ES) MH ⁺ : 480 for C ₂₁ H ₂₀ F ₃ N ₅ O ₃ S;	Intermediate 36 and ethyl 5- (4,4,5,5- tetramethyl- 1,3,2- dioxaborolan- 2-yl)nicotinate
88	Ethyl 6'-{[(<i>sec</i> - butylamino)carbo nyl]amino}-4'-[4- (trifluoromethyl)- 1,3-thiazol-2-yl]- 3,3'-bipyridine-5- carboxylate		MS (ES) MH ⁺ : 494 for C ₂₂ H ₂₂ F ₃ N ₅ O ₃ S	Intermediate 47 and ethyl 5- (4,4,5,5- tetramethyl- 1,3,2- dioxaborolan- 2-yl)nicotinate

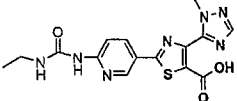
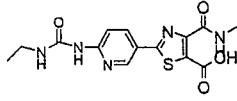
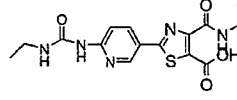
Examples 89-106

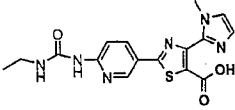
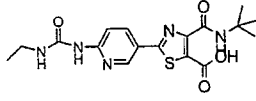
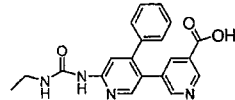
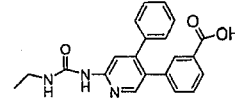
The following compounds were made by an analogous method to **Example 17** from the indicated starting materials.

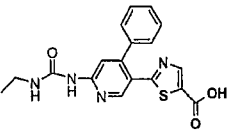
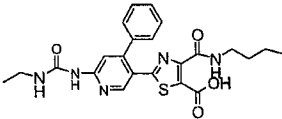
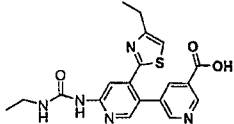
5

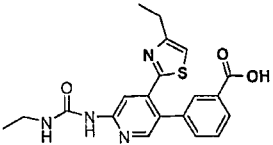
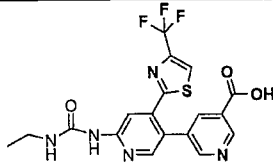
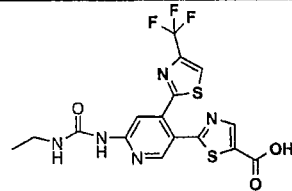
Ex	Compound	Structure	Data	SM
89	2-(6- {[(ethylamino)c arbonyl]amino} pyridin-3-yl)-4- [1-(2- methoxyethyl)- 1 <i>H</i> -imidazol-2- yl]-1,3-thiazole- 5-carboxylic acid		<u>MS (ESP)</u> : 417 (M+1) for C ₁₈ H ₂₀ N ₆ O ₄ S; <u>NMR</u> : 1.09 (t, 3H); 3.15-3.23 (m, 2H); 3.23 (s, 3H); 3.80 (t, 2H); 4.93 (t, 2H); 7.48 (s, 1H); 7.63 (t, 2H); 7.83 (brs, 1H); 8.29 (dd, 1H); 8.86 (s, 1H); 9.58 (s, 1H);	Example 71 and 2N LiOH

105

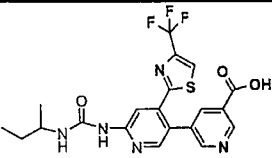
90	2-(6- {[(Ethylamino)c arbonyl]amino} pyridin-3-yl)-4- (1-methyl-1 <i>H</i> - 1,2,4-triazol-5- yl)-1,3-thiazole- 5-carboxylic acid		MS (ES) MH^+ : 372 for $C_{15}H_{15}N_7O_3S$; <u>NMR</u> : 1.09 (t, 3H); 3.15- 3.24 (m, 2H); 4.05 (s, 3H); 7.56 (d, 1H); 7.79 (t, 1H); 8.26 (s, 1H); 8.32 (dd, 1H); 8.89 (d, 1H); 9.59 (s, 1H)	Example 72 and 2N LiOH
91	2-(6- {[(Ethylamino)c arbonyl]amino} pyridin-3-yl)-4- {[(2- methoxyethyl)a mino]carbonyl}- 1,3-thiazole-5- carboxylic acid		MS (ES) MH^+ : 394 for $C_{16}H_{19}N_5O_5S$; <u>NMR</u> : 1.08 (t, 3H); 3.14-3.23 (m, 2H); 3.27 (s, 3 H); 3.53-3.56 (m, 4H); 7.63 (d, 1H); 7.71 (t, 1H); 8.37 (dd, 1H); 9.00 (d, 1H); 9.60 (s, 1H); 9.78 (brs, 1H)	Example 73 and 2N LiOH
92	2-(6- {[(ethylamino)c arbonyl]amino} pyridin-3-yl)-4- ({[(1 <i>S</i>)-2- methoxy-1- methylethyl]ami no}carbonyl)- 1,3-thiazole-5- carboxylic acid		MS (ES) MH^+ : 408 for $C_{17}H_{21}N_5O_5S$; <u>NMR</u> : 1.09 (t, 3H); 1.22 (d, 3H), 3.14- 3.22 (m, 2H); 3.27 (s, 3H); 3.37-3.45 (m, 3 H); 3.50- 3.56 (m, 1H), 4.29-4.36 (m, 1H); 7.64 (d, 1H); 7.76 (t, 1H); 8.39 (dd, 1H); 9.03 (d, 1H); 9.38 (d, 1H); 9.62 (s, 1H).	Example 74 and 2N LiOH

93	2-(6- {[(Ethylamino)c arbonyl]amino} pyridin-3-yl)-4- (1-methyl-1 <i>H</i> - imidazol-2-yl)- 1,3-thiazole-5- carboxylic acid		MS (ES) MH^+ : 373 for $C_{16}H_{16}N_6O_3S$; <u>NMR</u> : 1.09 (t, 3H); 3.14- 3.24 (m, 2H); 4.22 (s, 3H); 7.51 (s, 1H); 7.62 (d, 1H); 7.67 (s, 1H); 7.86 (t, 1H); 8.33 (dd, 1H); 8.90 (d, 1H); 9.58 (s, 1H).	Example 75 and 2N LiOH
94	4-[(<i>tert</i> - Butylamino)carb onyl]-2-(6- {[(ethylamino)c arbonyl]amino} pyridin-3-yl)- 1,3-thiazole-5- carboxylic acid		MS (ES) MH^+ : 392 for $C_{17}H_{21}N_5O_4S$; <u>NMR</u> : 1.09 (t, 3H); 1.45 (s, 9H); 3.14- 3.22 (m, 2H); 7.62 (d, 1H); 7.78 (t, 1H); 8.38 (dd, 1H); 8.66 (s, 1H); 8.99 (d, 1H) 9.60 (s, 1H).	Example 76 and 2N LiOH
95	6'- {[(Ethylamino)c arbonyl]amino}- 4'-phenyl-3,3'- bipyridine-5- carboxylic acid		<u>MS (ESP)</u> : 363 (M+1) for $C_{20}H_{18}N_4O_3$; <u>NMR</u> : 1.09 (t, 3H); 3.14- 3.22 (m, 2H); 7.11-7.15 (m, 2H); 7.32- 7.34 (m, 3H); 7.53 (s, 1H); 7.90 (br s, 1H); 7.92(s, 1H); 8.30 (s, 1H); 8.44 (d, 1H); 8.87 (s, 1H); 9.40 (s, 1H)	Example 77 and 2 N LiOH
96	3-(6- {[(Ethylamino)c arbonyl]amino}- 4-phenylpyridin- 3-yl)benzoic acid		<u>MS (ESP)</u> : 362 (M+1) for $C_{21}H_{19}N_3O_3S$; <u>NMR</u> : 1.09 (t, 3H); 3.14-3.22 (m, 2H); 7.09-7.13 (m, 2H); 7.28-7.38 (m, 5H); 7.49 (s, 1H); 7.66 (s, 1H); 7.78 (sd, 1H); 7.95 (br s, 1H); 8.2 (s, 1H); 9.35 (s, 1H).	Example 78 and 2N LiOH

97	2-(6- {[(Ethylamino)carbonyl]amino}- 4-phenylpyridin-3-yl)-1,3- thiazole-5- carboxylic acid		<u>MS (ESP)</u> : 367 (M+1) for C ₁₈ H ₁₆ N ₄ O ₃ S; <u>NMR</u> : 1.08 (t, 3H); 3.14-3.20 (m, 2 H); 7.28- 7.31(m, 2 H); 7.45- 7.52 (m, 4H); 7.69 (s, 1H); 8.27 (s, 1H); 8.85 (s, 1H); 9.55 (s, 1H); 13.46 (s, 1H).	Example 79 and 2N LiOH
98	4- [(Butylamino)carbonyl]-2-(6- {[(ethylamino)carbonyl]amino}- 4-phenylpyridin-3-yl)-1,3- thiazole-5- carboxylic acid		<u>MS (ESP)</u> : 496 (M+1) for C ₂₅ H ₂₉ N ₅ O ₄ S; <u>NMR</u> : 0.90 (t, 3H); 1.08 (t, 3H); 1.31- 1.35 (m, 2 H); 1.54-1.58 (m, 2H); 3.16-3.23 (m, 4 H); 7.32-7.37 (m, 2H); 7.47 (s, 1H); 7.55-7.62 (m, 3H); 7.72 (s, 1 H); 9.30 (brs, 1H); 9.64 (s, 1H); 9.76 (s, 1H).	Example 80 and 2N LiOH
99	6'- {[(Ethylamino)carbonyl]amino}- 4'-(4-ethyl-1,3- thiazol-2-yl)- 3,3'-bipyridine- 5-carboxylic acid		<u>MS (ES) MH⁺</u> : 397 for C ₁₉ H ₁₉ N ₅ O ₃ S; <u>NMR</u> : 1.05 (t, 3H); 1.11 (t, 3H); 2.62 (q, 2H); 3.18- 3.24 (m, 2H); 7.40 (s, 1H); 7.67 (br s, 1H); 8.11 (d, 2H); 8.30 (s, 1H); 8.68 (s, 1H); 9.05 (s, 1H); 9.45 (s, 1H); 13.46 (s, 1H).	Example 81 and 2N LiOH

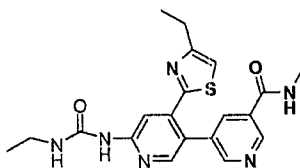
100	3-[6- {[(Ethylamino)c arbonyl]amino}- 4-(4-ethyl-1,3- thiazol-2- yl)pyridin-3- yl]benzoic acid		<u>MS (ESP):</u> 397 (M+1) for C ₂₀ H ₂₀ N ₄ O ₃ S; <u>NMR:</u> 1.11 (t, 3H); 1.31 (t, 3H); 2.54 (q, 2H); 3.18-3.24 (m, 2H); 7.34 (s, 1H); 7.46-7.52 (m, 2H); 7.78 (s, 2H); 7.94 (d, 1H); 8.13 (s, 2H); 8.20 (s, 1H); 9.39 (s, 1H)	Example 82 and 2N LiOH
101	6'- {[(Ethylamino)c arbonyl]amino}- 4'-[4-(trifluoromethyl)- 1,3-thiazol-2- yl]-3,3'- bipyridine-5- carboxylic acid		<u>MS (ES) MH⁺:</u> 437 for C ₁₈ H ₁₄ F ₃ N ₅ O ₃ S; <u>NMR:</u> 1.11 (t, 3H); 3.18-3.24 (m, 2H); 7.57 (brs, 1H); 8.15-8.18 (m, 1H); 8.22 (s, 1H); 8.37 (s, 1H); 8.57 (s, 1H); 8.72 (s, 1H); 9.08 (s, 1H); 9.51 (s, 1H); 13.53 (s, 1H)	Example 83 and 2N LiOH
102	2-{6- {[(Ethylamino)c arbonyl]amino}- 4-[4-(trifluoromethyl)- 1,3-thiazol-2- yl]pyridin-3-yl}- 1,3-thiazole-5- carboxylic acid		<u>MS (ES) MH⁺:</u> 444 for C ₁₆ H ₁₂ F ₃ N ₅ O ₃ S ₂ ; <u>NMR:</u> 1.09 (t, 3H); 3.16-3.24 (m, 2H); 7.50 (s, 1H); 8.09 (s, 1H); 8.25 (s, 1H); 8.68 (d, 2H); 9.67 (s, 1H)	Example 84 and 2N LiOH

103	6'- {[(Ethylamino)c arbonyl]amino}- 3,3':4',3''- terpyridine-5- carboxylic acid		<u>MS (ESP)</u> : 364 (M+1) for C ₁₉ H ₁₇ N ₅ O ₃ ; <u>NMR</u> : 1.09 (t, 3H); 3.14-3.24 (m, 2H); 7.35-7.39 (m, 1 H), 7.57 (d, 1H); 7.66 (s, 1H); 7.94- 7.95 (m, 2H); 8.31-8.33 (m, 3H); 8.51 (d, 1H); 8.88 (d, 1H); 9.54 (s, 1H)	Example 85 and 2N LiOH
104	6'- {[(Ethylamino)c arbonyl]amino}- 3,3':4',3''- terpyridine-5- carboxylic acid		<u>MS (ESP)</u> : 382 (M+1) for C ₁₉ H ₁₆ FN ₅ O ₃ ; <u>NMR</u> : 1.11 (t, 3H); 1.29 (t, 3H); 3.15- 3.24 (m, 2H); 4.31 (q, 2 H), 7.19 (dd, 1H); 7.63 (s, 1H); 7.77-7.83 (m, 2H); 7.99 (s, 1H); 8.08 (d, 1H); 8.39 (s, 1H); 8.57 (d, 1H); 8.96 (s, 1H); 9.46 (s, 1H)	Example 86 and 2N LiOH
105	6'- {[(Isopropylami no)carbonyl]amin o}-4'-[4- (trifluoromethyl) -1,3-thiazol-2- yl]-3,3'- bipyridine-5- carboxylic acid		<u>MS (ES) MH⁺</u> : 452 for C ₁₉ H ₁₆ F ₃ N ₅ O ₃ S; <u>NMR</u> : 1.14 (d, 6H); 3.79-3.81 (m, 1H) 7.53 (s, 1H); 8.04 (s, 1H); 8.28 (s, 2H); 8.40 (s, 1H); 8.51 (s, 1H); 8.99 (d, 1H); 9.39 (s, 1H)	Example 87 and 2N LiOH

106	6'-{[(<i>Sec</i> -butylamino)carbonyl]amino}-4'-[4-(trifluoromethyl)-1,3-thiazol-2-yl]-3,3'-bipyridine-5-carboxylic acid		MS (ES) MH^+ : 466 for $C_{20}H_{18}F_3N_5O_3S$; <u>NMR</u> : 0.89 (t, 3H); 1.11 (d, 3H); 1.40-1.49 (m, 2H); 3.58-3.81 (m, 1H) 7.43 (d, 1H); 8.00-8.17 (m, 1H); 8.23 (s, 1H); 8.35 (s, 1H); 8.55 (s, 1H); 8.67 (s, 1H); 9.06 (d, 1H); 9.37 (s, 1H)	Example 88 and 2N LiOH

Example 107

6'-{[(Ethylamino)carbonyl]amino}-4'-(4-ethyl-1,3-thiazol-2-yl)-*N*-methyl-3,3'-bipyridine-5-carboxamide



5

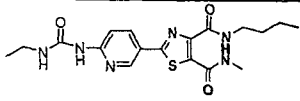
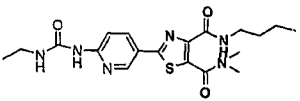
Triethylamine (30.6 mg, 0.30 mmol) and methanamine (0.075 mL, 0.15 mmol), (2M soln in methanol) were added to a solution of 4'-(4-ethylthiazol-2-yl)-6'-(3-ethylureido)-3,3'-bipyridine-5-carboxylic acid (Example 99, 60 mg, 0.15 mmol) in DMF (1.5 mL). The solution was stirred for 10 minutes and then 2-(3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pyridin-3-yl)-1,1,3,3-tetramethylisouronium hexafluorophosphate(V) (57.4 mg, 0.15 mmol) was added. The resulting light yellow solution was stirred at room temperature for one hour. A small aliquot was withdrawn and analyzed by LCMS. Since the reaction was not complete, one more equivalent of methylamine solution and HATU were added. The analysis and addition of methylamine and HATU was repeated 3-4 times, however, the reaction did not go to completion. It was then diluted with water and extracted with ethylacetate 2-3 times. The extract was washed with water (3 times), brine and dried over magnesium sulfate, then concentrated to give the title compound as an off-white solid, which was triturated with acetonitrile and lyophilized to remove excess solvent (15 mg). MS (ES) MH^+ : 411 for $C_{20}H_{22}N_6O_2S$; NMR: 1.08 (t, 3H); 1.11 (t, 3H); 2.64 (q, 2H); 2.79 (d, 3H); 3.17-3.22 (m, 2H); 7.40 (s, 1H); 7.66 (s, 1H); 8.12 (d, 1H); 8.16 (s, 1H); 8.28 (s, 1H); 8.55 (s, 1H); 8.68 (s, 1H); 8.99 (d, 1H); 9.02 (s, 1H); 9.44 (s, 1H).

20

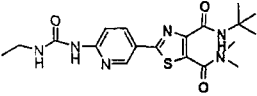
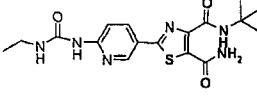
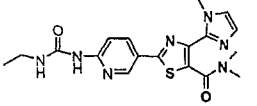
MM

Example 108-130

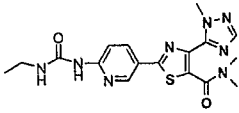
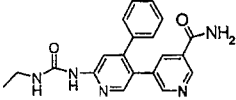
The following compounds were made by an analogous method to **Example 107** from the starting material indicated.

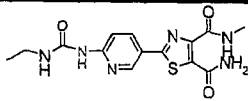
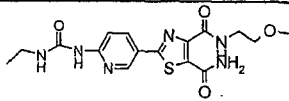
Ex	Compound	Structure	Data	SM
108	<i>N</i> ⁴ -Butyl-2-(6- {[(ethylamino)c arbonyl]amino} pyridin-3-yl)- <i>N</i> ⁵ -methyl-1,3- thiazole-4,5- dicarboxamide		<u>MS (ESP)</u> : 405 (M+1) for C ₁₈ H ₂₄ N ₆ O ₃ S; <u>NMR</u> : 0.91 (s, 3H); 1.09 (s, 3H); 1.29-1.36 (m, 2H); 1.53-1.57 (m, 2H); 2.84 (d, 3 H); 7.58 (d, 1H), 7.77 (br s, 1H); 8.35 (d, 1 H); 8.99 (s, 1H); 9.25 (br s, 1H); 9.55 (s, 1H); 11.26 (s, 1H).	Example 26 and methyl amine (2M solution in THF)
109	<i>N</i> ⁴ -Butyl-2-(6- {[(ethylamino)c arbonyl]amino} pyridin-3-yl)- <i>N</i> ⁵ , <i>N</i> ⁵ -dimethyl- 1,3-thiazole- 4,5- dicarboxamide		<u>MS (ES) MH⁺</u> : 419 for C ₁₉ H ₂₆ N ₆ O ₃ S; <u>NMR</u> : 0.89 (s, 3H); 1.09 (s, 3H); 1.27-1.36 (m, 2H); 1.46-1.54 (m, 2H); 2.82 (s, 3 H); 2.98 (s, 3H); 3.16- 3.25 (m, 4 H); 7.62 (d, 1H), 7.74 (br s, 1H); 8.28 (dd, 1H); 8.61 (t, 1H); 8.88 (d, 1 H); 9.54 (s, 1H).	Example 26 and dimethylamine (2M solution in THF)

M2

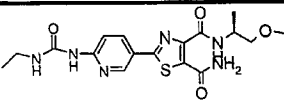
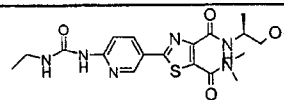
110	<i>N</i> ⁴ -(<i>tert</i> -Butyl)-2-(6-{{[(ethylamino)c carbonyl]amino} pyridin-3-yl)- <i>N</i> ⁵ , <i>N</i> ⁵ -dimethyl-1,3-thiazole-4,5-dicarboxamide		MS (ES) MH ⁺ : 419 for C ₁₉ H ₂₆ N ₆ O ₃ S; <u>NMR</u> : 1.09 (s, 3H); 1.39 (s, 9 H); 2.83 (s, 3H); 2.99 (s, 3H); 3.16-3.22 (m, 2H); 7.58 (d, 1H), 7.71 (s, 1H); 7.85 (br s, 1H); 8.29 (dd, 1 H); 8.87 (d, 1H); 9.56 (s, 1H).	Example 94 and dimethylamine (2M solution in THF)
111	<i>N</i> ⁴ -(<i>tert</i> -Butyl)-2-(6-{{[(ethylamino)c carbonyl]amino} pyridin-3-yl)-1,3-thiazole-4,5-dicarboxamide		MS (ES) MH ⁺ : 391 for C ₁₇ H ₂₂ N ₆ O ₃ S; <u>NMR</u> : 1.09 (s, 3H); 1.43 (s, 9 H); 3.16-3.22 (m, 2H); 7.58 (d, 1H), 7.85 (br s, 1H); 8.07 (d, 1H); 8.29 (s, 1H), 8.33 (dd, 1 H); 8.92 (d, 1H); 9.56 (s, 1H); 10.44 (d, 1H).	Example 94, cumyl amine followed by TFA
112	2-(6-{{[(Ethylamino)c carbonyl]amino} pyridin-3-yl)- <i>N,N</i> -dimethyl-4-(1-methyl-1 <i>H</i> -imidazol-2-yl)-1,3-thiazole-5-carboxamide		MS (ES) MH ⁺ : 400 for C ₁₈ H ₂₁ N ₇ O ₂ S; <u>NMR</u> : 1.09 (t, 3H); 2.69 (s, 3H); 2.94 (s, 3H); 3.17-3.22 (m, 2H); 3.98 (s, 3H); 7.00 (s, 1H); 7.30 (s, 1H); 7.59 (d, 1H); 7.86 (t, 1H); 8.27 (dd, 1H); 8.83 (d, 1H); 9.53 (s, 1H).	Example 93 and dimethyl amine (2M solution in THF)

113

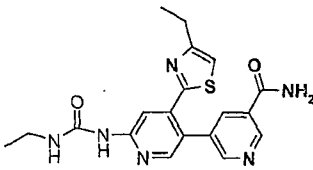
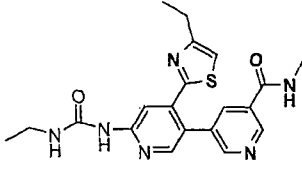
113	2-(6- {[(Ethylamino)c arbonyl]amino} pyridin-3-yl)- <i>N,N</i> -dimethyl- 4-(1-methyl- 1 <i>H</i> -1,2,4- triazol-5-yl)- 1,3-thiazole-5- carboxamide		MS (ES) MH ⁺ : 401 for C ₁₇ H ₂₀ N ₈ O ₂ S; <u>NMR</u> : 1.09 (t, 3H); 2.77 (s, 3H); 2.99 (s, 3H); 3.17- 3.22 (m, 2H); 4.24 (s, 3H); 7.64 (d, 1H); 7.84 (t, 1H); 8.04 (s, 1H); 8.30 (dd, 1H); 8.88 (d, 1H); 9.56 (s, 1H)	Example 90 and dimethyl amine (2M solution in THF)
114	6'- {[(Ethylamino)c arbonyl]amino} -4'-phenyl-3,3'- bipyridine-5- carboxamide		<u>MS (ESP)</u> : 362 (M+1) for C ₂₀ H ₁₉ N ₅ O ₂ <u>¹H-NMR (DMSO-d₆)</u> δ: 1.11 (t, 3H); 3.18- 3.22 (m, 2H); 7.13- 7.16 (m, 3H); 7.32- 7.35 (m, 3H); 7.55 (s, 1H); 7.60 (s, 1H); 7.88 (brs, 1H); 8.05 (s, 1H); 8.15 (s, 1H); 8.30 (d, 1H); 8.32 (d, 1H); 8.85 (s, 1H); 9.42 (s, 1H)	Example 95 and cumylamine followed by TFA

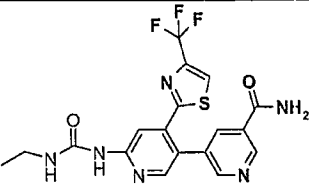
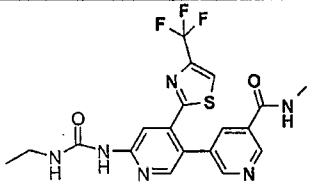
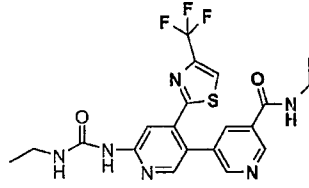
115	2-(6- {[(Ethylamino)c arbonyl]amino} pyridin-3-yl)- <i>N</i> ⁴ -methyl-1,3- thiazole-4,5- dicarboxamide		<u>MS (ESP)</u> : 349 (M+1) for C ₁₄ H ₁₆ N ₆ O ₃ S; <u>NMR</u> : 1.09 (t, 3H); 2.85 (d, 3H); 3.16-3.22 (m, 2H); 7.61 (d, 1H); 7.75 (s, 1H); 8.05 (s, 1H); 8.34 (dd, 1H); 8.96 (s, 1H); 9.19 (d, 1H); 9.56 (s, 1H); 10.64 (s, 1H).	Example 24 and cumylamine followed by TFA
116	2-(6- {[(Ethylamino)c arbonyl]amino} pyridin-3-yl)- <i>N</i> ⁴ -(2- methoxyethyl)- 1,3-thiazole- 4,5- dicarboxamide		<u>MS (ES) MH⁺</u> : 393 for C ₁₆ H ₂₀ N ₆ O ₄ S; <u>NMR</u> : 1.09 (t, 3H); 3.16-3.23 (m, 2H); 3.27 (s, 3 H); 3.50 (s, 4H); 7.69 (d, 1H); 7.77 (s, 1H); 8.07 (s, 1H); 8.34 (dd, 1H); 8.97 (d, 1H); 9.20 (s, 1H); 9.56 (s, 1H); 10.56 (s, 1H)	Example 91 and cumylamine followed by TFA

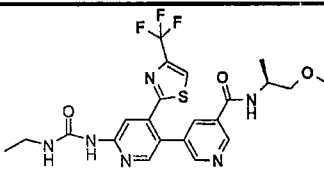
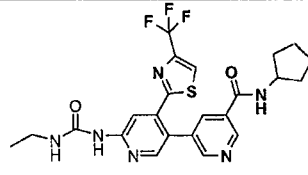
115

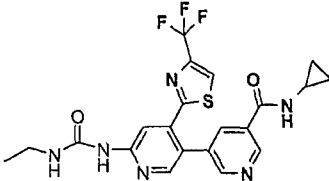
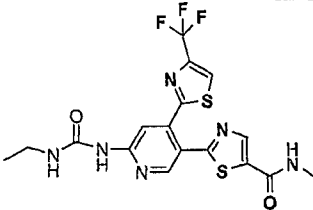
117	2-(6- {[(Ethylamino)c arbonyl]amino} pyridin-3-yl)- <i>N</i> ⁴ -[(1 <i>S</i>)-2- methoxy-1- methylethyl]- 1,3-thiazole- 4,5- dicarboxamide		MS (ES) MH^+ : 407 for $C_{17}H_{22}N_6O_4S$; <u>NMR</u> : 1.09 (t, 3H); 1.19 (d, 3H) 3.15-3.22 (m, 2H); 3.28 (s, 3H); 3.37-3.45 (m, 1 H); 3.49-3.54 (m, 1H), 4.21-4.31 (m, 1H); 7.60 (d, 1H); 7.83 (t, 1H); 8.07 (d, 1H); 8.36 (dd, 1H); 8.85 (d, 1H); 9.00 (d, 1H); 9.57 (s, 1H); 10.55 (d, 1H).	Example 92 and cumylamine followed by TFA
118	2-(6- {[(Ethylamino)c arbonyl]amino} pyridin-3-yl)- <i>N</i> ⁴ -[(1 <i>S</i>)-2- methoxy-1- methylethyl]- <i>N</i> ⁵ , <i>N</i> ⁵ -dimethyl- 1,3-thiazole- 4,5- dicarboxamide		MS (ES) MH^+ : 435 for $C_{19}H_{26}N_6O_4S$; <u>NMR</u> : 1.09 (t, 3H); 1.15 (d, 3H); 2.83 (s, 3H); 2.98 (s, 3H); 3.18-3.22 (m, 2H); 3.26 (s, 3H); 3.30- 3.34 (m, 1 H); 3.42- 3.46 (m, 1H), 4.16- 4.19 (m, 1H); 7.61 (d, 1H); 7.78 (s, 1H); 8.28 (t, 2H); 8.90 (s, 1H); 9.56 (s, 1H)	Example 92 and dimethyl amine (2M solution in THF)

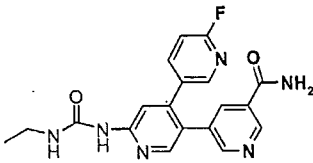
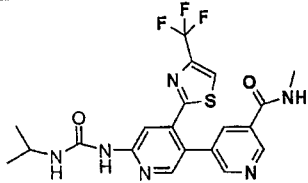
116

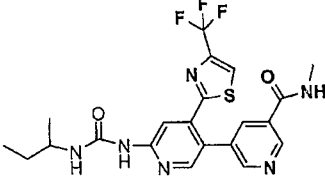
119	6'- {[(Ethylamino) carbonyl]amino }-4'-(4-ethyl- 1,3-thiazol-2- yl)-3,3'- bipyridine-5- carboxamide		MS (ES) MH^+ : 397 for $C_{19}H_{20}N_6O_2S$; <u>NMR</u> : 1.08 (t, 3H); 1.11 (t, 3H); 2.64 (q, 2H); 3.17- 3.22 (m, 2H); 7.40 (s, 1H); 7.64 (s, 1H); 7.65 (brs, 1H); 8.15 (s, 2H); 8.29 (s, 1H); 8.55 (s, 1H); 9.02 (s, 1H); 9.44 (s, 1H)	Example 99 and cumylamine followed by TFA
120	6'- {[(Ethylamino) carbonyl]amino }-4'-(4-ethyl- 1,3-thiazol-2- yl)- <i>N</i> -methyl- 3,3'-bipyridine- 5-carboxamide		MS (ES) MH^+ : 411 for $C_{20}H_{22}N_6O_2S$; <u>NMR</u> : 1.08 (t, 3H); 1.11 (t, 3H); 2.64 (q, 2H); 2.79 (d, 3 H); 3.17- 3.22 (m, 2H); 7.40 (s, 1H); 7.66 (s, 1H); 8.12 (d, 1H); 8.16 (s, 1H); 8.28 (s, 1H); 8.55 (s, 1H); 8.68 (s, 1H); 8.99 (d, 1H); 9.02 (s, 1H); 9.44 (s, 1H)	Example 99 and 2M <i>N</i> - methylamine solution in THF

121	6'- {[(Ethylamino)c arbonyl]amino} -4'-[4- (trifluoromethyl)-1,3-thiazol-2- yl]-3,3'- bipyridine-5- carboxamide		MS (ES) MH^+ : 437 for $C_{18}H_{15}F_3N_6O_2S$; <u>NMR</u> : 1.09 (t, 3H); 3.18- 3.24 (m, 2H); 7.45 (brs, 1H); 7.65 (s, 1H); 8.16 (s, 1H); 8.18 (s, 1H); 8.24 (s, 1H); 8.35 (s, 1H); 8.55 (d, 1H); 8.60 (d, 1H); 9.05 (s, 1H); 9.49 (s, 1H)	Example 101 and cumylamine followed by TFA
122	6'- {[(Ethylamino)c arbonyl]amino} -N-methyl-4'- [4- (trifluoromethyl)-1,3-thiazol-2- yl]-3,3'- bipyridine-5- carboxamide		MS (ES) MH^+ : 451 for $C_{19}H_{17}F_3N_6O_2S$; <u>NMR</u> : 1.09 (t, 3H); 2.78 (d, 3H); 3.16- 3.22 (m, 2H); 7.50 (br s, 1H); 8.15 (d, 1H); 8.24 (s, 1H); 8.34 (s, 1H); 8.55 (s, 1H); 8.59 (d, 1H); 8.65 (d, 1H); 9.01 (s, 1H); 9.48 (s, 1H)	Example 101 and methyl amine (2M solution in THF)
123	N-(tert-Butyl)- 6'- {[(ethylamino)c arbonyl]amino} -4'-[4- (trifluoromethyl)-1,3-thiazol-2- yl]-3,3'- bipyridine-5- carboxamide		MS (ES) MH^+ : 492 for $C_{22}H_{23}F_3N_6O_2S$; <u>NMR</u> : 1.09 (t, 3H); 1.37 (s, 9H); 3.12- 3.22 (m, 2H); 7.55 (brs, 1H); 7.99 (s, 1H); 8.17 (t, 1H); 8.23 (s, 1H); 8.36 (s, 1H); 8.52-8.58 (m, 2H); 8.97 (d, 1H); 9.48 (s, 1H)	Example 101 and tert-butyl amine

124	6'- {{[(Ethylamino)carbonyl]amino} -N-[(1S)-2-methoxy-1-methylethyl]-4'-[4-(trifluoromethyl)-1,3-thiazol-2-yl]-3,3'-bipyridine-5-carboxamide		MS (ES) MH ⁺ : 509 for C ₂₂ H ₂₃ F ₃ N ₆ O ₃ S; NMR: 1.09 (t, 3H); 1.11 (d, 3H); 3.15-3.21 (m, 2H); 3.24 (s, 3H); 3.25-3.30 (m, 1H); 3.34-3.41 (m, 1H); 4.14-4.27 (m, 1H); 7.59 (brs, 1H); 8.15-8.20 (m, 1H); 8.23 (s, 1H); 8.36 (s, 1H); 8.43-8.45 (m, 1H); 8.55 (s, 1H); 9.01 (d, 1H); 9.48 (s, 1H)	Example 101 and [(1S)-2-methoxy-1-methylethyl]amine
125	N-Cyclopentyl-6'- {{[(ethylamino)carbonyl]amino} -4'-[4-(trifluoromethyl)-1,3-thiazol-2-yl]-3,3'-bipyridine-5-carboxamide		MS (ES) MH ⁺ : 505 for C ₂₃ H ₂₃ F ₃ N ₆ O ₃ S; NMR: 1.09 (t, 3H); 1.39-1.61 (m, 4 H); 1.60-1.77 (m, 2H); 1.79-1.95 (m, 2H); 3.16- 3.26 (m, 2H); 4.18-4.26 (m, 1H); 7.54 (t, 1H); 8.14-8.21 (m, 1H); 8.24 (s, 1H); 8.36 (s, 1H); 8.47 (d, 1H); 8.56 (dd, 1H); 9.01 (d, 1H); 9.49 (s, 1H)	Example 101 and cyclopentane-amine

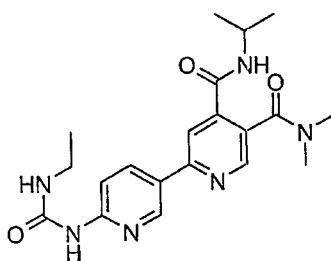
126	<i>N</i> -Cyclopropyl-6'- {[(ethylamino)carbonyl]amino}-4'-[4-(trifluoromethyl)-1,3-thiazol-2-yl]-3,3'-bipyridine-5-carboxamide		MS (ES) MH^+ : 477 for $C_{21}H_{19}F_3N_6O_2S$; <u>NMR</u> : 0.49-0.61 (m, 2H); 0.64-0.82 (m, 2H); 1.09 (t, 3H); 2.77-2.97 (m, 1H); 3.17-3.24 (m, 2H); 7.53 (t, 1H); 8.14 (m, 1H); 8.23 (s, 1H); 8.34 (s, 1H); 8.54-8.59 (m, 2H); 8.64 (d, 1H); 8.99 (d, 1H); 9.48 (s, 1H)	Example 101 and cyclopropylamine
127	2-{6- {[(Ethylamino)carbonyl]amino}-4-[4-(trifluoromethyl)-1,3-thiazol-2-yl]pyridin-3-yl}- <i>N</i> -methyl-1,3-thiazole-5-carboxamide		MS (ES) MH^+ : 457 for $C_{17}H_{15}F_3N_6O_2S_2$; <u>NMR</u> : 1.09 (t, 3H); 2.76 (d, 3H); 3.17-3.24 (m, 2H); 7.48 (t, 1H); 8.08 (s, 1H); 8.32 (s, 1H); 8.65 (s, 1H); 8.68 (s, 1H); 8.70 (s, 1H); 9.64 (s, 1H)	Example 102 and methyl amine (2M solution in THF)

128	6'- {[(Ethylamino)carbonyl]amino} -6''-fluoro- 3,3':4',3''- terpyridine-5- carboxamide		<u>MS (ESP):</u> 381 (M+1) for C ₁₉ H ₁₇ FN ₆ O ₂ ; <u>¹H-NMR (DMSO-d₆)</u> δ: 1.09 (t, 3H); 3.18- 3.22 (m, 2H); 7.12 (dd, 1H); 7.57 (s, 2H); 7.65-7.73 (m, 2H); 7.96-7.99 (m, 2H); 8.07 (s, 1H); 8.30 (s, 1H); 8.32 (d, 1H); 8.83 (d, 1H); 9.39 (s, 1H)	Example 104 and cumylamine followed by TFA
129	6'- {[(Isopropylamino)carbonyl]amino}-N-methyl- 4'-[4- (trifluoromethyl)-1,3-thiazol-2- yl]-3,3'- bipyridine-5- carboxamide		<u>MS (ES) MH⁺:</u> 465 for C ₂₀ H ₁₉ F ₃ N ₆ O ₂ S; <u>NMR:</u> 1.17 (d, 6H); 2.79 (d, 3H); 3.80- 3.84 (m, 1H); 7.40 (d, 1H); 8.16 (d, 1H); 8.27 (s, 1H); 8.35 (s, 1H); 8.56 (s, 1H); 8.59 (d, 1H); 8.68 (d, 1H); 9.01 (s, 1H); 9.36 (s, 1H)	Example 105 and methyl amine (2M solution in THF)

130	6'-{[(<i>Sec</i> -butylamino)carbonyl]amino}- <i>N</i> -methyl-4'-[4-(trifluoromethyl)-1,3-thiazol-2-yl]-3,3'-bipyridine-5-carboxamide		MS (ES) MH^+ : 479 for $C_{21}H_{21}F_3N_6O_2S$; <u>NMR</u> : 0.90 (t, 3H); 1.12 (d, 3H); 1.46- 1.52 (m, 2H); 2.80 (d, 3H); 3.66-3.73 (m, 2H); 7.42 (d, 1H); 8.16 (d, 1H); 8.28 (s, 1H); 8.36 (s, 1H); 8.56 (d, 1H); 8.68 (d, 1H); 9.03 (d, 1H); 9.39 (s, 1H)	Example 106 and methyl amine (2M solution in THF)

Example 131

- 5 6'-(3-Ethyl-ureido)-[2,3']bipyridinyl-4,5-dicarboxylic acid 5-dimethyl amide 4-isopropylamide

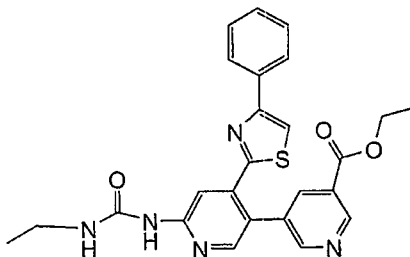


- In a 80 mL microwave vessel, *N*-ethyl-*N*'-[5-(4,4,5,5-tetramethyl-[1,3,2]dioxaborolan-2-yl)-pyridin-2-yl]-urea (Intermediate 1, 0.6 g, 2.23 moles), 6-chloro-pyridine-3,4-
- 10 dicarboxylic acid 3-dimethylamide 4-isopropylamide (Intermediate 64, 0.65 g, 2.23 moles), and cesium carbonate (0.724 g, 2.23 mM), $Pd(PPh_3)_4$ (0.257 g, 0.223 moles) were taken up in dioxane : water (4:1) (15 mL) and degassed for 30 min. The reaction mixture was heated to 100 °C for 30 min via microwave heat. The reaction mixture was diluted with ethyl acetate (30 mL) and water (30 mL), and the organic and aqueous layers were separated. The aqueous
- 15 layer was extracted with ethyl acetate (2 x 25 mL) and the extracts were added to the organic layer, then dried over sodium sulfate, and concentrated under reduced pressure. Purification

by column chromatography (silica, 4% methanol in dichloromethane) provided a solid residue. The residue was stirred in ethyl acetate (5 mL) for 20 min, then filtered to obtain 0.098 g (11.04%) of the title compound as white solid. MS (ESP): 398 (MH⁺) for C₂₀H₂₆N₆O₃; NMR: 1.11 (t, 3H), 1.17 (d, 6H), 2.8 (s, 3H), 2.97 (s, 3H), 3.21 (q, 2H), 4.02 (m, 1H), 7.56 (d, 1H), 7.96 (br s, 1H), 8.069 (s, 1H), 8.410 (d, 1H), 8.49 (s, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.97 (s, 1H), 9.40 (s, 1H).

Example 131

Ethyl 6'-{[(ethylamino)carbonyl]amino}-4'-(4-phenyl-1,3-thiazol-2-yl)-3,3'-bipyridine-5-carboxylate

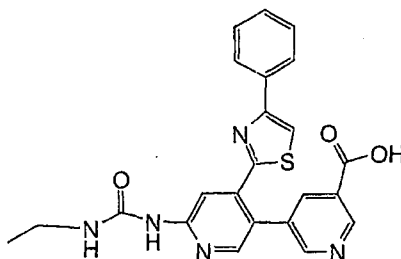


N-[5-bromo-4-(4-phenyl-1,3-thiazol-2-yl)pyridin-2-yl]-N'-ethylurea (Intermediate 69, 0.17 g, 0.42 mmol), ethyl 5-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)nicotinate (0.14 g, 0.51 mmol), tetrakis triphenyl phosphine palladium (0.024 g, 0.02 mmol), and cesium carbonate (0.165 g, 0.51 mmol) were combined in a microwave vial and degassed with nitrogen. 1,4-dioxane:water (4:1, 2.5 mL) was added to the mixture and the reaction mixture was heated to 100 °C for 60 minutes. The reaction mixture was partitioned between water and ethyl acetate and the layers separated. The organic layer was washed with saturated NaHCO₃, water, and brine, then dried over magnesium sulfate. The organic layer was concentrated to form a precipitate, and the resulting solids were filtered and then washed with acetonitrile followed by chloroform to yield 200 mg of the title compound as an off-white solid. LC/MS (ES⁺)[(M+H)⁺]: 474 for C₂₅H₂₃N₅O₃S. ¹H NMR (300 MHz, CHCl₃): 1.28 (t, 3 H), 1.39 (t, 3 H), 3.44-3.49 (m, 2 H), 4.41 (q, 2 H), 7.31 - 7.39 (m, 2 H), 7.52 (s, 1H), 7.62 (d, 2H), 8.17 (s, 1 H), 8.28 (t, 1 H), 8.32 (t, 1 H), 8.4 (s, 1H), 8.71 (d, 1 H), 8.73 (d, 1 H), 9.23 (d, 1 H), 9.27 (s, 1 H).

123

Example 132

6'-{[(Ethylamino)carbonyl]amino}-4'-(4-phenyl-1,3-thiazol-2-yl)-3,3'-bipyridine-5-carboxylic acid

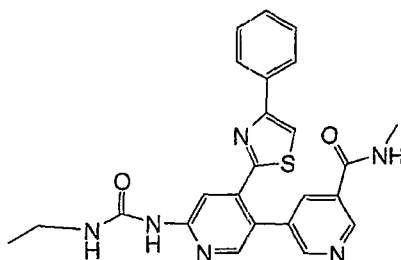


- 5 In a 25 mL round-bottomed flask ethyl 6'-{[(ethylamino)carbonyl]amino}-4'-(4-phenyl-1,3-thiazol-2-yl)-3,3'-bipyridine-5-carboxylate (Example 131, 0.20 g, 0.42 mmol) was suspended in THF (3 mL). 1N LiOH (1.20 mL, 1.21 mmol) was added and the solution was stirred at room temperature over night. The solvent was removed and the resulting residue was diluted with water. The pH was adjusted to 4 (pH paper) with 2N HCl. White solids
- 10 formed. They were trichurated with acetonitrile for 30 minutes and then filtered, washed with acetonitrile and dried in vacuo to give 58 mg of the title compound.
- LC/MS (ES⁺)[(M+H)⁺]: 446 for C₂₃H₁₉N₅O₃S. ¹H NMR (300 MHz, d₆-DMSO): 1.10 (t, 3H), 3.21 (m, 2H), 7.32-7.40 (m, 3H), 7.65 (t, 1H), 7.70 (s, 1 H), 7.72 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 8.23-8.26 (m, 2H), 8.31 (s, 1H), 8.73 (d, 1H), 9.08 (d, 1H), 9.45 (s, 1H).

15

Example 133

6'-{[(ethylamino)carbonyl]amino}-N-methyl-4'-(4-phenyl-1,3-thiazol-2-yl)-3,3'-bipyridine-5-carboxamide



- 20 2-(3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pyridin-3-yl)-1,1,3,3-tetramethylisouronium hexafluorophosphate(V) (73.7 mg, 0.19 mmol), DIEA (78.6 mg, 0.45 mmol) and methylamine (2M soln in THF, 0.15 mL, 0.30 mmol) were added to a solution of 6'-{[(ethylamino)carbonyl]amino}-4'-(4-phenyl-1,3-thiazol-2-yl)-3,3'-bipyridine-5-carboxylic

acid (Example 132, 66.4 mg, 0.15 mmol) in DMF (1.5 mL). The resulting light yellow solution was stirred at room temperature for three hours. The reaction mixture was partitioned between water and ethyl acetate and layers separated. The organic layer was washed with saturated NaHCO₃, water, brine, then dried over magnesium sulfate. The solvent was

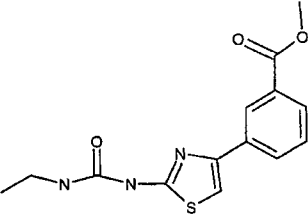
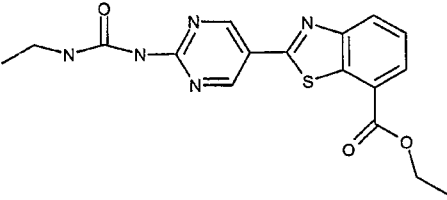
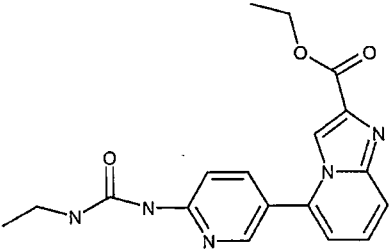
5 removed and the resulting residue was washed with acetonitrile and filtered to yield 33 mg of the title compound.

LC/MS (ES⁺)[(M+H)⁺]: 459 for C₂₄H₂₂N₆O₂S. ¹H NMR (300 MHz, d₆-DMSO): 1.12 (t, 3H), 2.80 (d, 3 H), 3.22 (m, 2H), 7.34- 7.43 (m, 3H), 7.70 (t, 1H), 7.75 (m, 2H), 8.23 (m, 2H), 8.32 (d, 2H), 8.63 (d, 1H), 8.74 (m, 1H), 9.04 (d, 1H), 9.52 (s, 1H).

10

Examples 134-141

The following compounds were made by an analogous method to **Example 1**.

Ex	Compound	Structure
134	methyl 3-(2- {[(ethylamino)carbonyl]amino}-1,3- thiazol-4-yl)benzoate	
135	ethyl 2-(2- {[(ethylamino)carbonyl]amino} pyrimidin-5-yl)-1,3-benzothiazole-7- carboxylate	
136	ethyl 5-(6- {[(ethylamino)carbonyl]amino} pyridin-3-yl)imidazo[1,2-a]pyridine-2- carboxylate	

125

Ex	Compound	Structure
137	ethyl 3-(2- {[(ethylamino)carbonyl]amino} pyridin-4-yl)benzoate	
138	ethyl 4-(2- {[(ethylamino)carbonyl]amino} pyridin-4-yl)benzoate	
139	ethyl 6-(6- {[(ethylamino)carbonyl]amino} pyridin-3-yl)-2-methylimidazo[1,2- a]pyridine-3-carboxylate	
140	ethyl 4-[(dimethylamino)carbonyl]-2- (6-{[(ethylamino)carbonyl]amino} pyridin-3-yl)-1,3-thiazole-5- carboxylate	
141	ethyl 4'-(4-tert-butyl-1,3-thiazol-2-yl)- 6'-{[(ethylamino)carbonyl]amino}- 3,3'-bipyridine-5-carboxylate	

Examples 142-150

128

The following compounds were made by an analogous method to **Example 17**.

Ex	Compound	Structure
142	3-(2-{{[(ethylamino)carbonyl]amino}-1,3-thiazol-4-yl})benzoic acid	
143	3-(2-{{[(ethylamino)carbonyl]amino}pyridin-4-yl})benzoic acid	
144	4-(2-{{[(ethylamino)carbonyl]amino}pyridin-4-yl})benzoic acid	
145	4'-(4-tert-butyl-1,3-thiazol-2-yl)-6'-{{[(ethylamino)carbonyl]amino}-3,3'-bipyridine-5-carboxylic acid	
146	[3-(6-{{[(ethylamino)carbonyl]amino}pyridin-3-yl})phenyl]acetic acid	

122

Ex	Compound	Structure
147	2-(6-{{[(ethylamino)carbonyl]amino}pyridin-3-yl)-4-(1-methyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-1,3-thiazole-5-carboxylic acid	
148	6-(6-{{[(ethylamino)carbonyl]amino}pyridin-3-yl)-2-methylimidazo[1,2-a]pyridine-3-carboxylic acid	
149	4-[(dimethylamino)carbonyl]-2-(6-{{[(ethylamino)carbonyl]amino}pyridin-3-yl)-1,3-thiazole-5-carboxylic acid	
150	4-[(butylamino)carbonyl]-2-[6-{{[(ethylamino)carbonyl]amino}-4-(4-ethyl-1,3-thiazol-2-yl)pyridin-3-yl]-1,3-thiazole-5-carboxylic acid	

Example 151-165

The following compounds were made by an analogous method to **Example 37**.

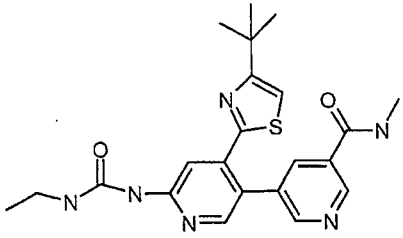
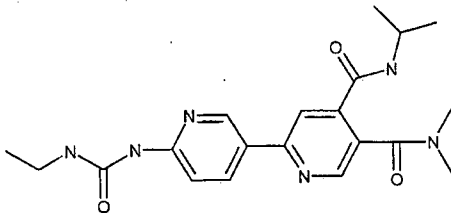
Ex	Compound	Structure
151	3-(6-{{[(ethylamino)carbonyl]amino}pyridin-2-yl)benzamide	

128

Ex	Compound	Structure
152	2-(6-{{(ethylamino)carbonyl}amino}pyridin-3-yl)-1,3-thiazole-4,5-dicarboxamide	
153	4-acetyl-2-(6-{{(ethylamino)carbonyl}amino}pyridin-3-yl)-N,N-dimethyl-1,3-thiazole-5-carboxamide	
154	4-acetyl-2-(6-{{(ethylamino)carbonyl}amino}pyridin-3-yl)-1,3-thiazole-5-carboxamide	
155	6-(6-{{(ethylamino)carbonyl}amino}pyridin-3-yl)-2-methylimidazo[1,2-a]pyridine-3-carboxamide	
156	3-(6-{{(ethylamino)carbonyl}amino}pyridin-2-yl)-N,N-dimethylbenzamide	
157	2-(6-{{(ethylamino)carbonyl}amino}pyridin-3-yl)-4-(1-methyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-1,3-thiazole-5-carboxamide	

Ex	Compound	Structure
158	N ⁵ -butyl-2-(6- {[(ethylamino)carbonyl]amino}pyridi n-3-yl)-N ⁴ ,N ⁴ -dimethyl-1,3-thiazole- 4,5-dicarboxamide	
159	N ⁵ -(tert-butyl)-2-(6- {[(ethylamino)carbonyl]amino} pyridin-3-yl)-N ⁴ ,N ⁴ -dimethyl-1,3- thiazole-4,5-dicarboxamide	
160	3-[6-{[(ethylamino)carbonyl]amino}- 4-(4-ethyl-1,3-thiazol-2-yl)pyridin-3- yl]-N,N-dimethylbenzamide	
161	6'-{[(ethylamino)carbonyl]amino}-4'- (4-ethyl-1,3-thiazol-2-yl)-N,N- dimethyl-3,3'-bipyridine-5- carboxamide	
162	N ⁴ -butyl-2-[6- {[(ethylamino)carbonyl]amino}-4-(4- ethyl-1,3-thiazol-2-yl)pyridin-3-yl]- N~5~,N~5~-dimethyl-1,3-thiazole- 4,5-dicarboxamide	
163	N-butyl-2-(6- {[(ethylamino)carbonyl]amino}-4- phenylpyridin-3-yl)-1,3-thiazole-4- carboxamide	

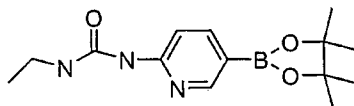
130

Ex	Compound	Structure
164	4'-(4-tert-butyl-1,3-thiazol-2-yl)-6'- {[(ethylamino)carbonyl]amino}-N- methyl-3,3'-bipyridine-5-carboxamide	
165	6'-{[(ethylamino)carbonyl]amino}-N ⁴ - isopropyl-N ⁵ ,N ⁵ -dimethyl-2,3'- bipyridine-4,5-dicarboxamide	

Preparation of Starting Materials

Intermediate 1

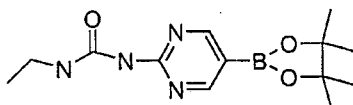
- 5 N-Ethyl-N'-[5-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)pyridin-2-yl]urea



- To a solution of 5-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)pyridin-2-amine (1g, 4.5 mmol) in chloroform (5 mL), ethyl isocyanate (0.33 mL, 4.5 mmol) was added. The resulting mixture was microwaved at 110 °C for one hour and concentrated to give 1g of product (white solid). MS (ESP): 292 (M+H⁺) for C₁₄H₂₂BN₃O₃; NMR (CDCl₃): 1.22 (t, 3H), 1.32 (s, 12H), 3.41 (m, 2H), 6.82 (d, 1H), 7.90 (dd, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.62 (s, 1H), 9.40 (s, 1H).

Intermediate 2

- 15 N-Ethyl-N'-[5-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)pyrimidin-2-yl]urea

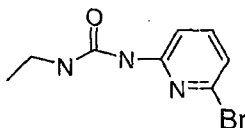


The title compound was synthesized by a method analogous to Intermediate 1 synthesis starting with 5-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)pyrimidin-2-amine and

ethyl isocyanate. NMR (CDCl₃): 1.23 (t, 3H), 1.32 (s, 12H), 3.41 (m, 2H), 7.95 (s, 1H), 8.76 (s, 2H), 9.10 (s, 1H).

Intermediate 3

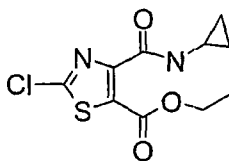
5 N-(6-Bromopyridin-2-yl)-N'-ethylurea



The title compound was synthesized by a method analogous to Intermediate 1 synthesis starting with 6-bromopyridin-2-amine and ethyl isocyanate. The crude residue was purified by flash chromatography (EtOAc/hexanes as eluent). MS (ESP): 245 (M+H⁺) for C₈H₁₀BrN₃O; NMR: 1.08 (t, 3H), 3.16 (m, 2H), 7.26 (d, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.75 (s, 1H), 8.08 (d, 1H), 9.29 (s, 1H).

Intermediate 4

Ethyl 2-chloro-4-[(cyclopropylamino)carbonyl]-1,3-thiazole-5-carboxylate

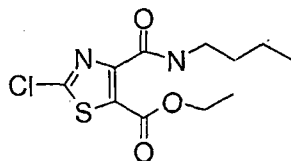


To a 0 °C solution of ethyl 2-chloro-4-(chlorocarbonyl)-1,3-thiazole-5-carboxylate (254 mg, 1 mmol, Intermediate 6) in DCM (1 mL), 2,6-lutidine (116 µL, 1 mmol) was added followed by the addition of cyclopropylamine (69.5 µL, 1 mmol). The solution was warmed to room temperature slowly and then stirred for 1 hour. The solvent was removed and the crude was partitioned between water and EtOAc. The layers separated and the organic layer was washed with 1 N HCl, sat. NaHCO₃ solution, water and brine. It was dried over magnesium sulfate and concentrated to the product (266 mg, off-white solid). MS (ESP): 275 (M+H⁺) for C₁₀H₁₁N₂O₃S; NMR (CDCl₃): 0.60-0.65 (m, 2H), 0.82-0.88 (m, 2H), 1.37 (t, 3H), 2.91-2.94 (m, 1H), 4.38 (q, 2H), 7.84 (s, 1H).

Intermediate 5

Ethyl 4-[(butylamino)carbonyl]-2-chloro-1,3-thiazole-5-carboxylate

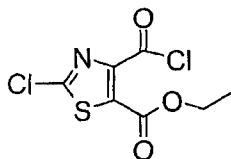
- 114 -



The title compound was synthesized by a method analogous to the synthesis of the Intermediate 4 starting with Intermediate 6 and n-butylamine. MS (ESP): 291 ($M+H^+$) for $C_{11}H_{15}N_2O_3S$; NMR ($CDCl_3$): 0.93 (s, 3H), 1.37 (t, 3H), 1.34-1.43 (m, 2H), 1.54-1.64 (m, 2H), 3.43 (q, 2H), 4.39 (q, 2H), 7.75 (s, 1H).

Intermediate 6

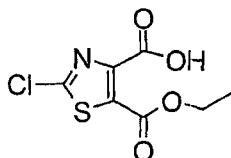
Ethyl 2-chloro-4-(chlorocarbonyl)-1,3-thiazole-5-carboxylate



10 2-Chloro-5-(ethoxycarbonyl)-1,3-thiazole-4-carboxylic acid (Intermediate 7, 1 g, 4.24 mmol) was dissolved in thionyl chloride (5 mL) and refluxed for two hours. It was then concentrated to give the desired product (light brown oil, 1 g). NMR ($CDCl_3$): 1.37 (t, 3H), 4.39 (q, 2H).

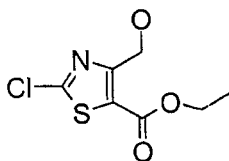
15 Intermediate 7

2-Chloro-5-(ethoxycarbonyl)-1,3-thiazole-4-carboxylic acid

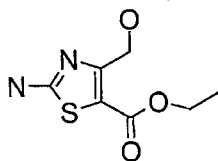


To a solution of ethyl 2-chloro-4-(hydroxymethyl)-1,3-thiazole-5-carboxylate (Intermediate 8, 2.5g, 11mmol) in acetone at 0°C was slowly added a solution of chromium trioxide (2.26g, 22mmol) in 20% conc. Sulfuric acid in water (20mL). After stirring at room temperature for 2 hrs, isopropanol (1mL) was added to quench unreacted chromium trioxide. The reaction was diluted with water and the acetone was removed. Partitioning with methylene chloride (x3), drying with $MgSO_4$ and concentrating yielded a white solid (2.3g, 90%). MS (ES): 236 ($M+H^+$) for $C_7H_6ClNO_4S$; NMR: 1.26 (t, 3H), 4.31 (q, 2H), 13.99 - 14.15 (m, 1H).

133

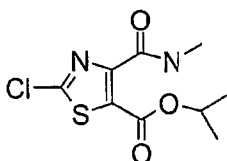
Intermediate 8Ethyl 2-chloro-4-(hydroxymethyl)-1,3-thiazole-5-carboxylate

- 5 *t*-Butylnitrite (1.8 ml (14 mmol) was added slowly to a mixture of 2.9 g (9.2 mmol) of ethyl 2-amino-4-(hydroxymethyl)-1,3-thiazole-5-carboxylate (Intermediate 9) and 1.95 g (14 mmol) CuCl₂ in CH₃CN. After stirring at room temperature for 2 h, solvent was removed and the residue was taken up in EtOAc, which was washed 2 times with 1N HCl and once with brine. Drying (MgSO₄) and removal of solvent gave 2.95 g of product as an oil. NMR
- 10 (CDCl₃): 0.1 (s, 6H), 0.9 (s, 9H), 1.35 (t, 3H), 4.3 (q, 2H), 5.0 (s, 2H).

Intermediate 9Ethyl 2-amino-4-(hydroxymethyl)-1,3-thiazole-5-carboxylate

- 15 A solution of 5.0 g (37 mmol) of 3-chlorofuran-2,4(3*H*,5*H*)-dione and 3.3 g (43 mmol) of thiourea in 50 ml EtOH was heated at reflux for 4 h. Solvent was removed and the residue was dissolved in water with 1N HCl added. The aqueous solution was basified with aqueous Na₂CO₃. Thick solids that formed were filtered, rinsed with water and dried in vacuo. NMR:
- 1.2 (t, 3H), 4.2 (q, 2H), 4.6 (s, 2H), 4.9 (br s, 1H), 7.8 (s, 2H).

20

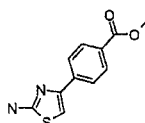
Intermediate 10Isopropyl 2-chloro-4-[(methylamino)carbonyl]-1,3-thiazole-5-carboxylate

- The title compound was synthesized by a method analogous to the synthesis of
- 25 Intermediate 4. 2-Chloro-5-(isopropoxycarbonyl)-1,3-thiazole-4-carboxylic acid (Intermediate

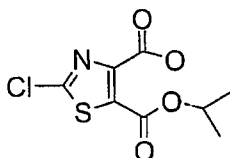
134

12) was treated with thionylchloride to provide Isopropyl 2-chloro-4-(chlorocarbonyl)-1,3-thiazole-5-carboxylate, which was further combined with methylamine (2N in THF) to give Intermediate 10. MS (ES): 285 ($M+H^+$) for $C_9H_{11}ClN_2O_3S$; NMR: 1.25 (d, 6H), 2.75 (d, 3H), 5.1 (septet, 1H), 8.6 (m, 1H).

5

Intermediate 11Methyl 4-(2-amino-1,3-thiazol-4-yl)benzoate

10 Methyl 4-(bromoacetyl)benzoate (300 mg, 1.17 mmol) and thiourea 110 mg, 1.40 mmol) were taken in MeOH (5 ml) and refluxed for 2 hours. The precipitated product was collected by filtration, washed with MeOH and dried (260 g). MS (ESP): 235 ($M+H^+$) for $C_{11}H_{10}N_2O_2S$; NMR: 3.87 (s, 3H), 7.38 (s, 1H), 7.90 (d, 2H), 8.01 (d, 2H).

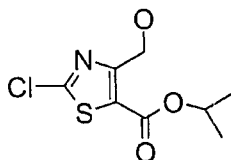
Intermediate 1215 2-Chloro-5-(isopropoxycarbonyl)-1,3-thiazole-4-carboxylic acid

20 A solution of 3 mL H_2SO_4 and 12 mL water were cooled in an ice water bath, and 2.3 g (23 mmol) CrO_3 was added portionwise. The solution was added dropwise to a cooled (ice water bath)solution of 2.74 g (11.6 mmol) of isopropyl 2-chloro-4-(hydroxymethyl)-1,3-thiazole-5-carboxylate (Intermediate 13) in acetone (50 mL). The resulting mixture was stirred 4 hours with warming to room temperature. Isopropanol (2 mL) was added and stirring was continued for 15 min. The solution was diluted with water, saturated with NaCl and extracted 3 times with EtOAc. The EtOAc was washed with brine, dried ($MgSO_4$) and concentrated to give 2.86g of an oil. NMR: 1.3 (d, 6H), 5.1 (m, 1H), 14.1 (s, 1H).

25

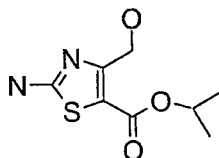
Intermediate 13Isopropyl 2-chloro-4-(hydroxymethyl)-1,3-thiazole-5-carboxylate

- 117 -

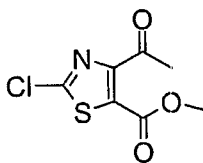


5 *t*-Butylnitrite (3.1 mL, 23.5 mmol) was added slowly to a mixture of 3.4 g (16 mmol) of isopropyl 2-amino-4-(hydroxymethyl)-1,3-thiazole-5-carboxylate (Intermediate 14) and 3.2 g (24 mmol) CuCl₂ in 50 mL CH₃CN at room temperature. After stirring for 2 hours, the reaction was quenched with aqueous NaHSO₃ and diluted with 1N HCl and extracted with EtOAc. The extract was washed with 1N HCl, brine and dried over magnesium sulfate. Then the solvent was removed to give an oil that was purified by flash chromatography (100% DCM with gradient elution to 20% EtOAc in DCM) to give the desired product (2.75 g, oil). NMR: 1.3 (d, 6H), 4.75 (d, 2H), 5.1 (septet, 1H), 5.4 (t, 1H).

10

Intermediate 14Isopropyl 2-amino-4-(hydroxymethyl)-1,3-thiazole-5-carboxylate

15 A solution of 5 g (37 mmol) of 3-chlorofuran-2,4(3*H*,5*H*)-dione and 3.7 g (49 mmol) thiourea in 30 mL isopropanol was heated at reflux overnight. Solvent was removed and the residue was dissolved in water. The solution was treated with aqueous Na₂CO₃ precipitating solids. The solids were filtered, washed with water and dried in vacuum. NMR: 1.2 (d, 6H), 4.55 (d, 2H), 4.9 (t, 1H), 5.0 (m, 1H), 7.7 (s, 2H).

20 **Intermediate 15**Methyl 4-acetyl-2-chloro-1,3-thiazole-5-carboxylate

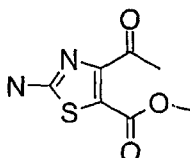
25 *t*-Butylnitrite (1.12 mL, 9.45 mmol) was added slowly to a mixture of methyl 4-acetyl-2-amino-1,3-thiazole-5-carboxylate (1.65 g, 6.69 mmol) (Intermediate 16) and CuCl₂ (1.28 g, 9.45 mmol) in CH₃CN. After stirring at room temperature for 2 h, solvent was removed and

136

the residue was taken up in EtOAc, which was washed 2 times with 1N HCl and once with brine. Drying (MgSO₄) and removal of solvent gave 2.95 g of product as an oil (1.21 g). NMR (CDCl₃): 2.6 (s, 3H), 3.9 (s, 3H).

5 **Intermediate 16**

Methyl 4-acetyl-2-amino-1,3-thiazole-5-carboxylate

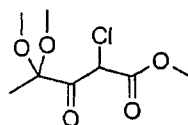


A solution of 4.37 g (19 mmol) methyl 2-chloro-4,4-dimethoxy-3-oxopentanoate (Intermediate 17) and 1.8 g (24 mmol) thiourea in 50 ml EtOH was heated at reflux for 3 h.

- 10 Solvent was removed and the residue was dissolved in 1:1 acetone-5N HCl and the solution was heated at reflux for 4 h. Acetone was removed and the aqueous residue was neutralized with 50% NaOH and then basified with aqueous Na₂CO₃. Precipitated solids were filtered, washed with water and dried in vacuum. NMR: 2.4 (s, 3H), 3.7 (s, 3H), 8.0 (s, 2H).

15 **Intermediate 17**

Methyl 2-chloro-4,4-dimethoxy-3-oxopentanoate

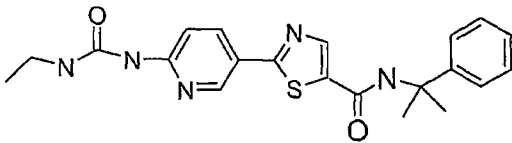


SO₂Cl₂ (2.2 ml, 27 mmol) was added slowly to a solution of 5.0 g (26 mmol) of methyl 4,4-dimethoxy-3-oxopentanoate in 30 ml DCM cooled in an ice water bath. The solution was warmed to room temperature and stirred for 1 h. Solvent was removed and the residue was taken up in EtOAc, which was washed with water and brine. Drying (MgSO₄) and removal of solvent gave 6.1 g of an oil. NMR (CDCl₃): 1.5 (s, 3H), 3.25 (2s, 6H), 4.8 (s, 3H), 5.3 (s, 1H).

25 **Intermediate 18**

2-(6-[(Ethylamino)carbonyl]amino}pyridin-3-yl)-N-(1-methyl-1-phenylethyl)-1,3-thiazole-5-carboxamide

137

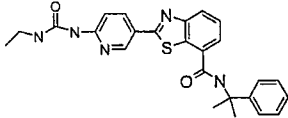


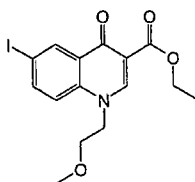
HATU (0.078 mg, 0.225 mmol) was added to a solution of 2-(6-
{[(ethylamino)carbonyl]amino}pyridin-3-yl)-1,3-thiazole-5-carboxylic acid (Example 17, 60
mg, 0.205 mmol), Et₃N (84 μL, 0.41 mmol) and cumylamine (28 mg, 0.205 mmol) in 3 mL
5 DMF. After stirring at room temperature for two hours, the mixture was diluted with water
and extracted with EtOAc. The product precipitated during the workup and it was collected by
filtration, washed with water and EtOAc and dried (20 mg). MS (ESP): 410 (M+H⁺) for
C₂₁H₂₃N₅O₂S.

10 Intermediates 19-21

The following compounds were made by an analogous method to Intermediate 18.

Int	Compound	Data	SM
19	N ⁴ -Cyclopropyl-2-(6- {[(ethylamino)carbonyl]amino}pyridin-3-yl)-N ⁵ - (1-methyl-1-phenylethyl)-1,3-thiazole-4,5- dicarboxamide 	<u>MS (ESP)</u> : 493 (M+H ⁺) for C ₂₅ H ₂₈ N ₆ O ₃ S	Example 25
20	N ⁴ -Butyl-2-(6- {[(ethylamino)carbonyl]amino}pyridin-3-yl)-N ⁵ - (1-methyl-1-phenylethyl)-1,3-thiazole-4,5- dicarboxamide 	<u>MS (ESP)</u> : 509 (M+H ⁺) for C ₂₆ H ₃₂ N ₆ O ₃ S	Example 26

Int	Compound	Data	SM
21	2-(6-{[(Ethylamino)carbonyl]amino}pyridin-3-yl)-N-(1-methyl-1-phenylethyl)-1,3-benzothiazole-7-carboxamide 	MS (ES): 460 (M+H ⁺) for C ₂₅ H ₂₅ N ₅ O ₂ S	Example 20

Intermediate 22Ethyl 1-butyl-6-iodo-4-oxo-1,4-dihydroquinoline-3-carboxylate

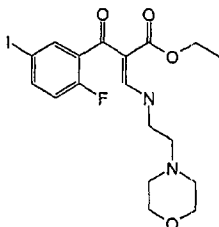
5

A suspension of (Z)-ethyl 3-(dimethylamino)-2-(2-fluoro-5-iodobenzoyl)acrylate (WO2006/010733, 415 mg, 1.06 mmol) in ethanol (6 mL) at room temperature was treated with N-butylamine (0.115 mL, 1.17 mmol). The reaction mixture was stirred until a yellow solution resulted, then concentrated under reduced pressure after 1 h. Potassium carbonate (220 mg, 1.59 mmol) and DMF (4 mL) were added to the concentrate, and the reaction mixture was heated to 70 °C for 3 h, cooled to room temperature, and allowed to stand overnight. The next day the reaction mixture was poured into water, and the solid that formed was collected by filtration, washed with water, dissolved in methylene chloride and concentrated under reduced pressure to give title compound which was placed on high vac to remove residual solvent. MS (ESP): 400 (M+H⁺) for C₁₆H₁₈INO₃; NMR: 0.90 (t, J = 7 Hz, 3H), 1.28 (t, J = 6 Hz, 3H), 1.33 (m, 2H), 1.71 (m, 2H), 4.22 (q, J = 7 Hz, 2H), 4.35 (m, 2H), 7.64 (m, 1H), 8.05 (m, 1H), 8.50 (m, 1H), 8.70 (s, 1H).

15

Intermediate 2320 Ethyl 2-(2-fluoro-5-iodobenzoyl)-3-(2-morpholinoethylamino)acrylate

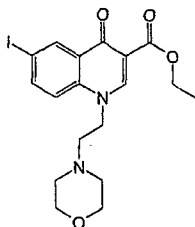
- 121 -



A suspension of ethyl 3-(dimethylamino)-2-(2-fluoro-5-iodobenzoyl)acrylate (WO2006/010733, 294 mg, 0.75 mmol) in ethanol (2.500 mL) and diethyl ether (5 mL) was cooled 0 °C and 4-(2-aminoethyl)morpholine (103 mg, 0.79 mmol) was added dropwise. The reaction mixture was stirred for 3 h, then concentrated under reduced pressure to give the desired product (358 mg). MS (ESP): 477 (M+H⁺) for C₁₈H₂₂FIN₂O₄.

Intermediate 24

Ethyl 6-iodo-1-(2-morpholinoethyl)-4-oxo-1,4-dihydroquinoline-3-carboxylate



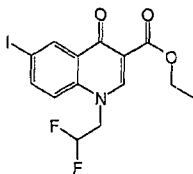
A solution of ethyl 2-(2-fluoro-5-iodobenzoyl)-3-(2-morpholinoethylamino)acrylate (Intermediate 23, 358 mg, 0.75 mmol) and potassium carbonate (208 mg, 1.50 mmol) in DMF (7 mL) was heated to 100 °C for 4 h. The reaction mixture was cooled to room temperature, filtered, and concentrated under reduced pressure. The solid that formed was placed under high vacuum overnight (328 mg) to yield the desired product, MS (ESP): 457 (M+H⁺) for C₁₈H₂₁IN₂O₄; NMR: 1.28 (t, *J* = 7 Hz, 3H), 2.43 (m, 4H), 2.61 (m, 2H), 3.50 (m, 4H), 4.22 (q, *J* = 7 Hz, 2H), 4.46 (m, 2H), 7.67 (d, *J* = 9 Hz, 1H), 8.05 (m, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.63 (s, 1H).

Intermediate 25

Ethyl 1-(2,2-difluoroethyl)-6-iodo-4-oxo-1,4-dihydroquinoline-3-carboxylate

25

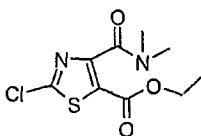
- 122 -



A suspension of ethyl 3-(dimethylamino)-2-(2-fluoro-5-iodobenzoyl)acrylate (335 mg, 0.86 mmol) and 2,2-difluoroethylamine (76 mg, 0.94 mmol) in ethanol (3 mL) was stirred at room temperature for 30 minutes. The reaction mixture was concentrated under reduced pressure and dissolved in DMF (3 mL). Potassium carbonate (178 mg, 1.28 mmol) was added to the reaction mixture and the reaction was heated to 70 °C for 3 h, then cooled to room temperature and poured into water. The title compound formed a precipitate which was collected by filtration and placed upon lyophilizer overnight to remove residual water. MS (ESP): 408 (M+H⁺) for C₁₄H₁₂F₂INO₃; NMR: 1.29 (t, J = 7 Hz, 3H), 4.25 (q, J = 7 Hz, 2H), 4.96 (m, 2H), 6.50 (t, J = 20 Hz, 1H), 7.73 (m, 1H), 8.08 (m, 1H), 8.50 (m, 1H), 8.70 (s, 1H).

Intermediate 26

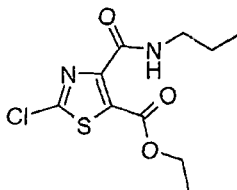
Ethyl 2-Chloro-4-dimethylcarbamoyl-thiazole-5-carboxylate



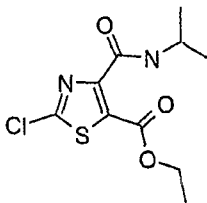
To a stirred solution of 2-chloro-5 (ethoxy carbonyl)-1,3 -thiazole-4-carboxylic acid (Intermediate 7, 2 g, 8.01 mmol) in dry dichloromethane (20 mL) was added oxalyl chloride (1.37 mL, 16.02 mmol) and 2 drops of dry dimethylformamide. The reaction mixture was heated to 45 °C for 90 minutes. After the completion of the reaction, the reaction mixture was evaporated to dryness under reduced pressure. The residue was dissolved in dry dichloromethane (20 mL) and was cooled to 0 °C, then 2,6-lutidine (0.97 mL, 8.4 mmol) was added followed by addition of N,N-dimethylamine (2 M solution in tetra hydro furan, 4.19 mL, 8.4 mmol). After completion of the reaction, the reaction mixture was concentrated to dryness and the residue was extracted with ethyl acetate (2 x 50 mL). The organic layer was washed with 1 N hydrochloric acid, water and brine (1 x 50 mL), and concentrated after drying over anhydrous sodium sulfate to afford 1.6 g (72.7%) of the title compound as a thick syrup.

MS (APCI): 263 ($M+H^+$) for $C_9H_{11}ClN_2O_3S$; NMR: δ 1.34 (t, 3H), δ 2.89 (s, 3H), δ 3.13 (s, 3H), δ 4.33 (q, 2H)

JH1

Intermediate 275 Ethyl 2-chloro-4-propylcarbamoyl-thiazole-5-carboxylate

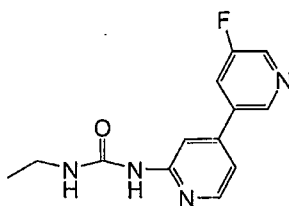
To a stirred solution of 2-chloro-5 (ethoxycarbonyl)-1,3-thiazole-4-carboxylic acid (Intermediate 7, 1.0 g, 4.23 mM) in dry dichloromethane (20 mL) was added oxalyl chloride (0.729 mL, 8.4 mM) and 2 drops of dry dimethylformamide. The reaction mixture was
10 refluxed to 45 °C for 1 ½ h. After the completion of the reaction (which was monitored by converting a small sample in to methyl ester via contacting it with methanol), the reaction mixture was evaporated to dryness under reduced pressure. The residue was dissolved in dry dichloromethane (20 mL) and cooled to 0 °C, then 2,6-lutidine (0.485 mL, 4.23 mM) was
15 added followed by addition of propyl amine (0.348 mL, 4.23 mM). After completion of the reaction, the reaction mixture was concentrated to dryness and the residue was extracted with ethyl acetate (2 x 50 mL). The organic layer was washed with 1 N hydrochloric acid (1 x 50 mL), then dried over anhydrous sodium sulfate and concentrated under vacuum to afford 1.10 g (94%) of the title compound as a thick syrup. MS (APCI): 271 ($M+H^+$) for $C_{10}H_{13}ClN_2O_3S$;
20 NMR: 0.92 (t, 3H), δ 1.38 (t, 3H), δ 1.63 (m, 2H), δ 3.40 (q, 2H), 4.40 (q, 2H), 7.9 (br s, 1H).

Intermediate 28Ethyl 2-chloro-4-isopropylcarbamoyl-thiazole-5-carboxylate

To a stirred solution of 2-chloro-5 (ethoxycarbonyl)-1,3-thiazole-4-carboxylic acid (Intermediate 7, 1.0 g, 4.2 mmol) in dry dichloromethane (20 mL) was added oxalyl chloride (0.73 mL, 8.4 mmol) and 2 drops of dry dimethylformamide. The reaction mixture was refluxed to 45 °C for 1 ½ h. The reaction mixture was cooled to room temperature, and then evaporated to dryness under reduced pressure. The residue was dissolved in dry dichloromethane (20 mL) and cooled to 0 °C, then 2,6-lutidine (0.493 mL, 4.237 mmol) was added followed by addition of isopropyl amine (0.360 mL, 4.237 mmol). After completion of the reaction, the reaction mixture was concentrated to dryness and the residue was extracted with ethyl acetate (2 x 50 mL). The organic layer was washed with 1 N hydrochloric acid (1 x 50 mL), then dried over anhydrous sodium sulfate and concentrated under vacuum to afford 1.13 g (96%) of the title compound as a thick syrup. NMR: 1.26 (d, 6H), 1.38 (t, 3H), 4.24 (m, 1H), 4.40 (q, 2H), 7.51 (br s, 1H).

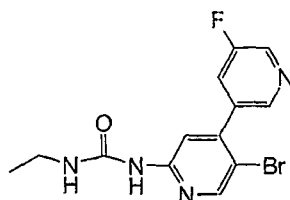
Intermediate 29

N-ethyl-N'-(5-fluoro-3,4'-bipyridin-2'-yl)urea



N-(4-bromopyridin-2-yl)-*N'*-ethylurea (Intermediate 33, 0.50 g, 2.05mmol), 2-fluoro-5-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)pyridine (0.318 g, 2.25 mmol), tetrakis triphenyl phosphine palladium (0.118 g, 0.10 mmol), and cesium carbonate (0.667 g, 2.05 mmol) were taken in a microwave vial and degassed with nitrogen. Dioxane:water (4:1, 5 mL) was added to the vial and the reaction mixture was heated to 100 °C for 30 minutes via microwave. The reaction mixture was partitioned between water and ethyl acetate and layers separated. The organic layer was washed with saturated sodium bicarbonate solution, water, brine and dried over magnesium sulfate. The solvent was removed and the residue was washed with acetonitrile to give the title compound as a white solid (386 mg). MS (ESP): 261 ($M+H^+$) for $C_{13}H_{13}FN_4O$; NMR: 1.09 (t, 3 H), 3.19 (q, 2 H), 7.33 (dd, 1 H), 7.74 (d, 1 H), 7.94 (t, 1 H), 8.02 - 8.11 (m, 1 H), 8.29 (d, 1 H), 8.69 (d, 1 H), 8.76 (t, 1 H), 9.26 (s, 1 H).

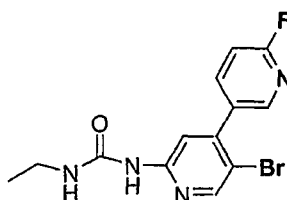
143

Intermediate 30*N*-(5'-bromo-5-fluoro-3,4'-bipyridin-2'-yl)-*N'*-ethylurea

5 To a solution of *N*-ethyl-*N'*-(5-fluoro-3,4'-bipyridin-2'-yl)urea (Intermediate 29, 386 mg, 1.48 mmol) in DMF (7 mL), *N*-bromosuccinamide (396 mg, 2.22 mmol) was added. The resulting solution was heated to 80 °C and stirred at that temperature for 8 hours. The reaction mixture was partitioned between water and ethyl acetate. The layers were separated and the organic layer was washed with 5 % sodium thiosulfate solution, water and brine. The

10 organic layer was dried over sodium sulfate and concentrated under reduced pressure. The resulting solid was washed with acetonitrile and dried to give the title compound as an off-white solid (340 mg). MS (ESP): 340 ($M+H^+$) for $C_{13}H_{12}BrFN_4O$; NMR: 1.06 (t, 3 H), 3.14 (q, 2 H), 7.35 (t, 1H), 7.69 (s, 1 H), 7.91 - 7.97 (m, 1 H), 8.48 (s, 1 H), 8.51 (t, 1 H), 8.71 (d, 1 H), 9.37 (s, 1 H).

15

Intermediate 31*N*-(5'-Bromo-6-fluoro-3,4'-bipyridin-2'-yl)-*N'*-ethylurea

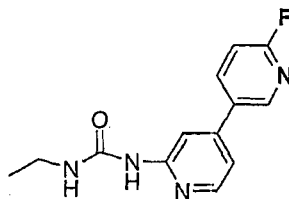
20

To a solution of *N*-ethyl-*N'*-(6-fluoro-3,4'-bipyridin-2'-yl)urea (Intermediate 32, 360 mg, 1.38 mmol) in DMF (7 mL), *N*-bromosuccinamide (246 mg, 1.38 mmol) was added. The resulting solution was heated to 80 °C and stirred at that temperature for 2 hours. Then the

25 reaction was partitioned between water and ethyl acetate. The layers separated, and the organic layer was washed with 5 % sodium thiosulfate solution, water and brine, then dried

over magnesium sulfate and concentrated. The solid obtained was washed with acetonitrile and dried to give the title compound as an off-white solid (390 mg). MS (ESP): 340 (M+1) for $C_{13}H_{12}FN_4O$; NMR: 1.07 (t, 3H); 3.12-3.18 (m, 2H); 7.36-7.40 (m, 2H); 7.68 (s, 1H); 8.15 (t, 1H); 8.34 (d, 1H); 8.47 (s, 1H); 9.36 (s, 1H).

5

Intermediate 32N-Ethyl-N'-(6-fluoro-3,4'-bipyridin-2'-yl)urea

10

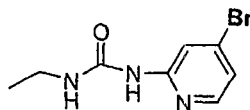
N-(4-bromopyridin-2-yl)-*N'*-ethylurea (Intermediate 33, 0.40 g, 1.64mmol), 2-fluoro-5-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)pyridine (1.057 g, 4.92 mmol), tetrakis triphenyl phosphine palladium (0.189 g, 0.16 mmol), and cesium carbonate (1.16 g, 4.92 mmol) were taken in a microwave vial and degassed with nitrogen. A dioxane:water (4:1, 10 mL) solution was added to the vial and the mixture was microwaved at 110 °C for half an hour. The palladium was filtered off, and the reaction was partitioned between water and ethyl acetate. The layers were separated, and the organic layer was washed with saturated sodium bicarbonate solution, water and brine, then dried over magnesium sulfate, and concentrated. The residue obtained was washed with acetonitrile to give the title compound as a white solid (360 mg).

15

20

MS (ESP): 261 (M+1) for $C_{13}H_{13}N_4O$ **Intermediate 33**N-(4-Bromopyridin-2-yl)-N'-ethylurea

25



MS

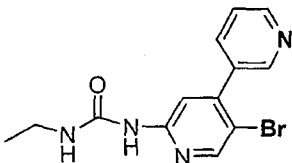
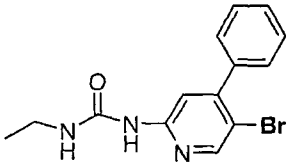
To a mixture of 4-bromopyridin-2-amine (2 g, 11.56 mmol) in chloroform (10 mL), isocyanatoethane (0.913 mL, 11.56 mmol) was added, and the resulting reaction mixture was heated at 110 °C for 2 h. The reaction mixture was concentrated under reduced pressure and triturated with acetonitrile, then collected by filtered to give the title compound as a white solid (2.15 g).

MS (ESP): 243 (M+1) for C₈H₁₀BrN₃O

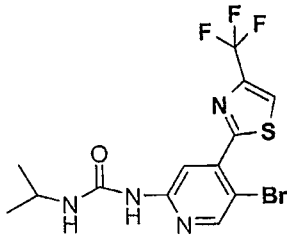
¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 1.08 (t, 3H); 3.12-3.18 (m, 2H); 7.16 (dd, 1H); 7.65 (br s, 1H); 7.74 (s, 1H); 8.07 (d, 1H); 9.29 (s, 1H)

10 **Intermediates 34-36**

Intermediates 34-36 were synthesized as described for Intermediate 31 from the indicated starting materials.

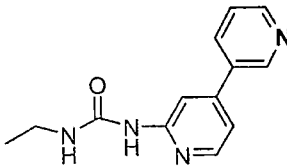
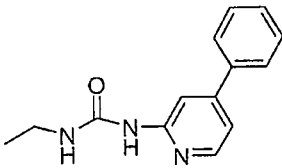
Int	Compound	Data	SM
34	<i>N</i> -(5'-Bromo-3,4'-bipyridin-2'-yl)- <i>N</i> '-ethylurea 	<u>MS (ESP)</u> : 322 (M+1) for C ₁₃ H ₁₃ BrN ₄ O	Inter- mediate 37
35	<i>N</i> -(5-Bromo-4-phenylpyridin-2-yl)- <i>N</i> '-ethylurea 	<u>MS (ESP)</u> : 321 (M+1) for C ₁₄ H ₁₄ BrN ₃ O; <u>NMR</u> (CDCl ₃): 1.21 (t, 3H); 3.33-3.42 (m, 2H); 6.90 (s, 1H); 7.25 (s, 1H); 7.42-7.46 (m, 5 H); 8.34 (s, 1H); 8.84 (s, 1H)	Inter- mediate 38

946

Int	Compound	Data	SM
36	<i>N</i> -{5-Bromo-4-[4-(trifluoromethyl)-1,3-thiazol-2-yl]pyridin-2-yl}- <i>N'</i> -isopropylurea 	<u>MS (ESP):</u> 410 (M+1) for C ₁₃ H ₁₂ BrF ₃ N ₄ OS	Inter- mediate 40 and TFAA and TFA

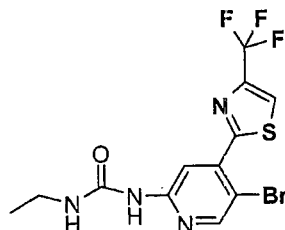
Intermediates 37-38

Intermediates 37-38 were synthesized as described for Intermediate 32 using the starting materials as indicated.

Int	Compound	Data	SM
37	<i>N</i> -3,4'-Bipyridin-2'-yl- <i>N'</i> -ethylurea 	<u>MS (ESP):</u> 243 (M+1) for C ₁₃ H ₁₄ N ₄ O	Intermediate 34 and 3-(4,4,5,5- tetramethyl- 1,3,2- dioxaborolan-2- yl)pyridine
38	<i>N</i> -Ethyl- <i>N'</i> -(4-phenylpyridin-2-yl)urea 	<u>MS (ESP):</u> 242 (M+1) for C ₁₄ H ₁₅ N ₃ O	Intermediate 34 and phenylboronic acid

Intermediate 39

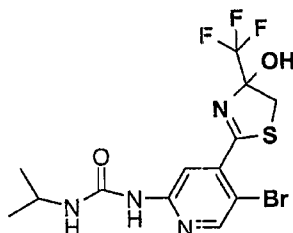
N-{5-Bromo-4-[4-(trifluoromethyl)-1,3-thiazol-2-yl]pyridin-2-yl}-*N'*-ethylurea



To a mixture of 1-(5-bromo-4-(4-hydroxy-4-(trifluoromethyl)-4,5-dihydrothiazol-2-yl)pyridin-2-yl)-3-ethylurea (Intermediate 41, 2.2 g, 5.32 mmol) in DCM (30 mL), TFAA (1.128 mL, 7.99 mmol) followed by TEA (1.113 mL, 7.99 mmol) were added. The reaction mixture was allowed to stir overnight at room temperature, then another 150 μ L of TEA and TFAA were added and the reaction mixture was stirred for additional 3 h. The reaction was concentrated under reduced pressure, and the residue was partitioned between water and ethyl acetate. The layers were separated, and the organic layer was washed with sodium bicarbonate solution, water and brine, then dried over magnesium sulfate and concentrated under reduced pressure. The light yellow solid obtained was purified by normal phase (1% MeOH in dichloromethane to 3% MeOH in dichloromethane) to give 520 mg of the product. MS (ESP): 396 (M+1) for $C_{12}H_{10}BrN_3O$; NMR: 1.07 (t, 3H); 3.11-3.17 (m, 2H); 7.24 (t, 1H); 8.35 (s, 1H); 8.50 (s, 1H); 8.77 (s, 1H); 9.34 (s, 1H)

15 Intermediate 40

1-(5-Bromo-4-(4-hydroxy-4-(trifluoromethyl)-4,5-dihydrothiazol-2-yl)pyridin-2-yl)-3-isopropylurea

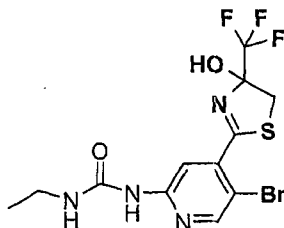


Intermediate 40 was synthesized by a method analogous to Intermediate 39 synthesis starting with Intermediate 45 and treating it with 3-bromo-1,1,1-trifluoropropan-2-one in acetonitrile.

MS (ESP): 410 (M+1) for $C_{13}H_{12}BrF_3N_4OS$

Intermediate 41

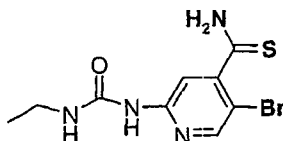
1-(5-Bromo-4-(4-hydroxy-4-(trifluoromethyl)-4,5-dihydrothiazol-2-yl)pyridin-2-yl)-3-ethylurea



5 3-Bromo-1,1,1-trifluoropropan-2-one (2.260 mL, 21.77 mmol) was added to a mixture of 5-bromo-2-(3-ethylureido)pyridine-4-carbothioamide (Intermediate 42, 1.1 g, 3.63 mmol) in acetonitrile (25 mL), and the reaction mixture was heated at 80 °C for 4 h. After a clear solution resulted within an hour, and the solution was concentrated under reduced pressure and the resulting residue was partitioned between water and ethyl acetate. The organic layer
10 was washed with water and brine, dried over magnesium sulfate, then concentrated under reduced pressure to give light yellow solid, which was purified by normal phase column chromatography (silica, 2% MeOH in dichloromethane to 5 % MeOH in dichloromethane) to give the title compound as a white solid (470 mg). MS (ESP): 414 (M+1) for $C_{12}H_{12}BrF_3N_4O_2S$; NMR: 1.06 (t, 3H); 3.12-3.18 (m, 2H); 3.60 (dd, 1H); 3.90 (dd, 1H); 7.13
15 (brs, 1H); 7.98 (s, 1H); 8.47 (s, 1H); 9.41 (s, 1H).

Intermediate 42

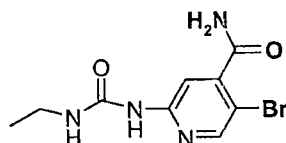
5-Bromo-2-(3-ethylureido)pyridine-4-carbothioamide



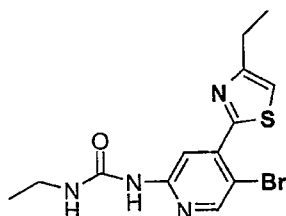
20 To a mixture of 5-bromo-2-(3-ethylureido)isonicotinamide (Intermediate 43, 1.25 g, 4.35 mmol) in THF (20 mL), was added Lawessons reagent (1.761 g, 4.35 mmol). The reaction mixture was then heated to 70 °C overnight. The solid that formed was collected by filtration and washed with THF to provide 1 g of desired product. MS (ESP): 304 (M+1) for $C_{19}H_{11}BrN_4OS$
25

Intermediate 43

mg

5-Bromo-2-(3-ethylureido)isonicotinamide

- Isocyanatoethane (1.122 mL, 14.28 mmol) was added to a mixture of methyl 2-amino-5-bromoisonicotinate (3 g, 12.98 mmol) and chloroform (12 mL) in a microwave vial, and the resulting mixture was heated at 110 °C for 3 h. The reaction mixture was concentrated under reduced pressure, and 50 mL of 7N ammonia in MeOH was added. The resulting mixture was stirred at room temperature overnight and concentrated under reduced pressure. The residue obtained was washed with acetonitrile to give the title compound as a white solid (3.5 g).
- 10 MS (ESP): 287 (M+1) for C₁₉H₁₁BrN₄O₂

Intermediate 44N-[5-Bromo-4-(4-ethyl-1,3-thiazol-2-yl)pyridin-2-yl]-N'-ethylurea

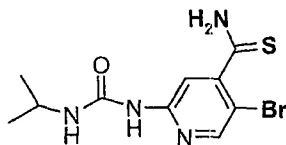
15

- To a mixture of 5-bromo-2-(3-ethylureido)pyridine-4-carbothioamide (Intermediate 42, 1 g, 3.30 mmol) in ethanol (25 mL), 1-bromobutan-2-one (0.337 mL, 3.30 mmol) was added, and the reaction mixture was heated to 80 ° for 4 h, then cooled to room temperature, concentrated under reduced pressure, and the resulting solid was washed with acetonitrile to give the title compound as an off-white solid (431 mg). MS (ESP): 356(M+1) for C₁₃H₁₅BrN₄OS; NMR: 1.09 (t, 3H); 1.29 (t, 3H); 2.84 (q, 2H); 3.15-3.20 (m, 2H); 7.34 (br s, 1H); 7.66 (s, 1H); 8.38 (s, 1H); 8.50 (s, 1H); 9.36 (s, 1H).
- 20

Intermediate 45

- 25 5-Bromo-2-(3-isopropylureido)pyridine-4-carbothioamide

- 132 -



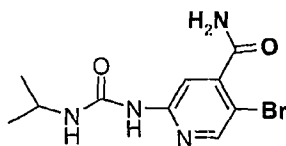
The title compound was synthesized by a method analogous to the synthesis of Intermediate 42 starting with Intermediate 46 and Lawesson's reagent in THF.

MS (ESP): 318 (M+1) for C₁₀H₁₃BrN₄OS

5

Intermediate 46

5-Bromo-2-(3-ethylureido)isonicotinamide



10

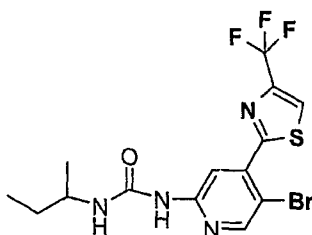
The compound was synthesized by a method analogous to the synthesis of Intermediate 43 starting with methyl 2-amino-5-bromoisonicotinate and 2-isocyanatopropane and ammonia solution (7N, MeOH).

MS (ESP): 303 (M+1) for C₁₀H₁₃BrN₄O₂

15

Intermediate 47

N-{5-Bromo-4-[4-(trifluoromethyl)-1,3-thiazol-2-yl]pyridin-2-yl}-N'-(sec-butyl)urea



20

The above compound was synthesized by a method analogous to the synthesis of Intermediate 31 starting with Intermediate 48 and treating it with TFAA and TEA.

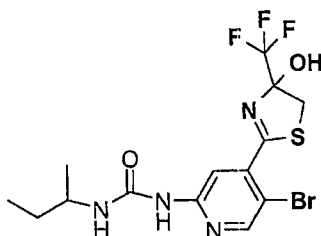
MS (ESP): 424 (M+1) for C₁₄H₁₄BrF₃N₄OS

Intermediate 48

1-(5-Bromo-4-(4-hydroxy-4-(trifluoromethyl)-4,5-dihydrothiazol-2-yl)pyridin-2-yl)-3-sec-butylurea

25

- 133 -

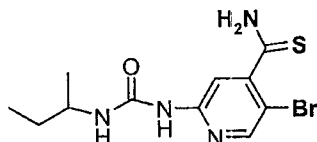


The title compound was synthesized by a method analogous to the synthesis of Intermediate 39 starting with Intermediate 49 and 3-bromo-1,1,1-trifluoropropan-2-one in acetonitrile.

5 MS (ESP): 442 (M+1) for $C_{14}H_{16}BrN_4O_2S$

Intermediate 49

5-Bromo-2-(3-sec-butylureido)pyridine-4-carbothioamide

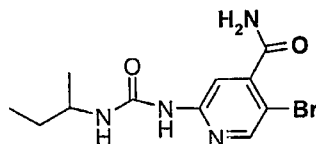


10

The title compound was synthesized by a method analogous to the synthesis of Intermediate 42 starting with Intermediate 50 and Lawessons reagent in THF. MS (ESP): 332 (M+1) for $C_{11}H_{15}BrN_4OS$

Intermediate 50

5-Bromo-2-(3-sec-butylureido)isonicotinamide



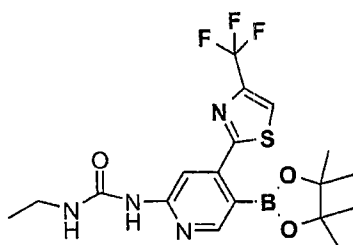
The compound was synthesized by a method analogous to the synthesis of Intermediate 43 starting with methyl 2-amino-5-bromoisonicotinate, 2-isocyanatobutane and ammonia solution (7N, MeOH). MS (ESP): 303 (M+1) for $C_{10}H_{13}BrN_4O_2$

20

Intermediate 51

1-Ethyl-3-(5-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-4-(4-(trifluoromethyl)thiazol-2-yl)pyridin-2-yl)urea

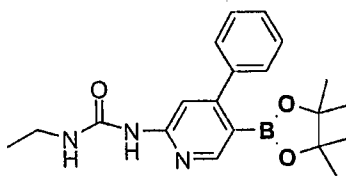
25



- 1-(5-bromo-4-(4-(trifluoromethyl)thiazol-2-yl)pyridin-2-yl)-3-ethylurea (200 mg, 0.51 mmol), 4,4,4',4',5,5,5',5'-octamethyl-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolane) (386 mg, 1.52 mmol), potassium acetate (149 mg, 1.52 mmol), and 1,1'-Bis(diphenylphosphino)ferrocene-palladium dichloride (20.72 mg, 0.03 mmol) were mixed in a microwave vial and degassed with argon. DMSO (4 mL) was added and the solution was heated at 90 °C for 5 hour (oil bath). The reaction was partitioned between water and ethyl acetate. The layers were separated, and the organic layer was back extracted three times with ethyl acetate. The organic layer was combined with the extracts, then washed with water and brine, dried over magnesium sulfate and concentrated to give a light brown solid that was a mixture of the title compound (35%), {6-[[[(ethylamino)carbonyl]amino]-4-[4-(trifluoromethyl)-1,3-thiazol-2-yl]pyridin-3-yl]boronic acid (25 %) and *N*-ethyl-*N'*-{4-[4-(trifluoromethyl)-1,3-thiazol-2-yl]pyridin-2-yl}urea (25 %) which was used without further purification. MS (ESP): 443 (M+1) for $C_{18}H_{22}BF_3N_4O_3S$

Intermediate 52

N-Ethyl-*N'*-[4-phenyl-5-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)pyridin-2-yl]urea

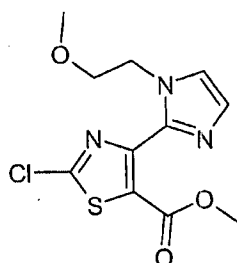


- The compound was synthesized by a method analogous to the synthesis of Intermediate 51 starting with Intermediate 35. The product obtained was a mixture that was used without further purification. MS (ESP): 368 (M+1) for $C_{20}H_{26}BN_3O_3$

Intermediate 54

- Methyl 2-chloro-4-[1-(2-methoxyethyl)-1H-imidazol-2-yl]-1,3-thiazole-5-carboxylate

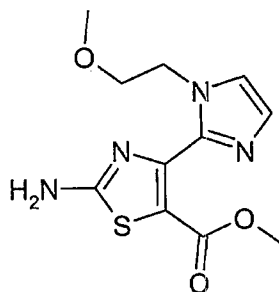
- 135 -



Methyl 2-amino-4-[1-(2-methoxyethyl)-1H-imidazol-2-yl]-1,3-thiazole-5-carboxylate (Intermediate 55; 0.55 g, 2.2 mmol) was suspended in glacial acetic acid (20 ml) and concentrated HCl (30 ml). The solution was cooled to 0 °C and a solution of sodium nitrite in water (15 ml) was added dropwise. After stirring at 0 °C for 10 min, the reaction was slowly warmed to room temperature and stirred for 1 hour. The reaction was followed by LCMS and once complete, a solution of urea (0.25 g) in water (10 ml) was added dropwise. After stirring at room temperature for 30 min, solvent was removed under reduced pressure. The residue was partitioned with sat. NaHCO₃ (aq) and EtOAc. Extraction with EtOAc (x 3), drying with MgSO₄ and concentrating yielded an orange oil which was used without purification (0.20 g). MS (ES) (M+H)⁺: 302 for C₁₁H₁₂ClN₃O₃S; NMR: 3.34 (s, 3H), 3.62 (m, 2H), 3.81 (s, 3H), 4.22 (m, 2H), 7.24 (s, 2H).

Intermediate 55

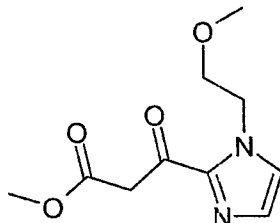
15 Methyl 2-amino-4-[1-(2-methoxyethyl)-1H-imidazol-2-yl]-1,3-thiazole-5-carboxylate



N-Iodosuccinimide (9.3 g, 41 mmol) was added to a mixture of 7.52 g (41 mmol) methyl 3-[1-(2-methoxyethyl)-1H-imidazol-2-yl]-3-oxopropanoate (Intermediate 56) and 7.5 g Amberlyst-15 resin in 400 ml EtOAc followed by stirring for 1 hour at room temperature. The resin was filtered off and rinsed with EtOAc. Solvent was removed from the filtrate and the residue was taken up in diethyl ether. Insoluble material was filtered off and rinsed with additional ether. Solvent was removed from the filtrate and the residue was dissolved in 200 ml MeOH before added 4.7 g (62 mmol) thiourea. The mixture was heated at reflux for 1 hour. Then the solvent was removed and the residue was taken up in aqueous Na₂CO₃.

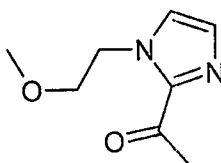
Insoluble material was collected by filtration and rinsed well with water. The solids were dried *in vacuo* affording 4.51 g of the title compound: MS (ES) (M+H)⁺: 283 for C₁₁H₁₄N₄O₃S; NMR: 3.22 (s, 3H), 3.61 (m, 2H), 3.69 (s, 3H), 4.32 (m, 2H), 7.91 (s, 2H), 8.41 (s, 2H).

5

Intermediate 56Methyl 3-[1-(2-methoxyethyl)-1H-imidazol-2-yl]-3-oxopropanoate

NaH (7.84 g, 196 mmol of a 60% dispersion in oil) was added portionwise to a solution of 6.18 g (Intermediate 57, 34.5 mmol) of 1-[1-(2-methoxyethyl)-1H-imidazol-2-yl]ethanone in 100 ml dimethylcarbonate. The mixture was heated to 90 °C for 2 hour forming a thick slurry. After cooling to room temperature, the mixture was slowly transferred to 1N HCl over ice. The mixture was brought to about pH 7 with NaHCO₃, then saturated with NaCl and extracted 4 times with EtOAc. The EtOAc was dried over MgSO₄, then concentrated to give an oil that was chromatographed on silica gel (100% DCM followed by gradient elution to 50% EtOAc in DCM) to yield the title compound. MS (ES) (M+H)⁺: 227 for C₁₀H₁₄N₂O₄; NMR: 3.18 (s, 3H), 3.61 (m, 5H), 4.07 (s, 2H), 4.52 (m, 2H), 7.24 (s, 1H), 7.61 (s, 1H).

20

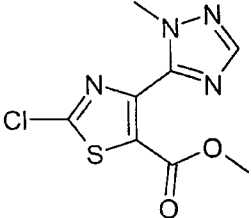
Intermediate 571-[1-(2-Methoxyethyl)-1H-imidazol-2-yl]ethanone

A solution of 30 ml (75 mmol) of 2.5 M *n*-butyllithium in hexanes was added slowly to a solution of 8.48 g (61.3 mmol) 1-(2-methoxyethyl)-1H-imidazole (WO 2003055876 A1) in 200 ml THF cooled in a dry ice-acetone bath. After stirring 1 h, 8 ml (75 mmol) of *N*-methoxy-*N*-methylacetamide was added quickly, and the solution was allowed to warm to room temperature over 30 min. After quenching with aqueous NH₄Cl, the mixture was diluted

with water and extracted twice with EtOAc. The combined EtOAc layers were which washed with brine, dried over anhydrous MgSO₄, and concentrated to give an oil that was chromatographed on silica gel (100% DCM followed by gradient elution to 50% EtOAc in DCM). The title compound (8.5 g) was obtained as a mobile oil. MS (ES) (M+H)⁺: 169 for C₈H₁₂CN₂O₂; NMR: 2.69 (s, 3H), 3.34 (s, 3H), 3.71 (m, 2H), 4.61 (m, 2H), 7.12 (s, 1H), 7.26 (s, 1H).

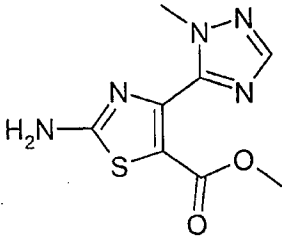
Intermediate 58

The following compound was synthesized according to the procedure described for Intermediate 54.

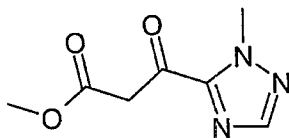
Int	Compound	Data	SM
58	Methyl 2-chloro-4-(1-methyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-1,3-thiazole-5-carboxylate 	MS (ES) (M+H) ⁺ : 259 for C ₈ H ₇ ClN ₄ O ₂ S NMR: 3.92 (s, 6H), 8.04 (s, 1H).	Intermediate 59

Intermediate 59

The following Intermediate was synthesized as described for Intermediate 55.

Int	Compound	Data	SM
59	Methyl 2-amino-4-(1-methyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-1,3-thiazole-5-carboxylate 	MS (ES) (M+H) ⁺ : 240 for C ₈ H ₉ N ₅ O ₂ S NMR: 3.61 (s, 3H), 3.71 (s, 3H), 7.96 (s, 1H), 8.10 (s, 2H).	Intermediate 60

156

Intermediate 60Methyl 3-(1-methyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-3-oxopropanoate

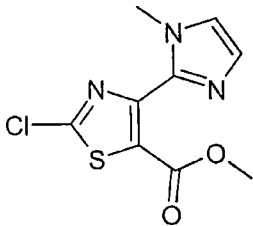
5 NaH (7.84 g, 196 mmol of a 60% dispersion in oil) was added portionwise to a solution of 6.18 g (34.5 mmol) of 1-(1-methyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)ethanone (Ohta, S.; Kawasaki, I.; Fukuno, A.; Yamashita, M.; Tada, T.; Kawabata, T. *Chem. Pharm. Bull.* (1993), 41(7), 1226-31) in 100 ml dimethylcarbonate. The mixture was heated to 90 °C for 2 hour forming a thick slurry. After cooling to room temperature, the mixture was slowly transferred

10 to 1N HCl over ice. The mixture was brought to about pH 7 with NaHCO₃, then saturated with NaCl and extracted 4 times with EtOAc. The combined EtOAc layers were dried over anhydrous MgSO₄, then concentrated to give an oil that was chromatographed on silica gel (100% DCM followed by gradient elution to 50% EtOAc in DCM). The title compound (5.3 g) was obtained as an oil. NMR: 3.78 (s, 3H), 4.11 (s, 2H), 4.22 (s, 3H), 7.94 (s, 1H).

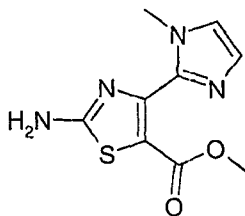
15

Intermediate 60

The following compound was synthesized according to the procedure described for Intermediate 54.

Int	Compound	Data	SM
61	Methyl 2-chloro-4-(1-methyl-1H-imidazol-2-yl)-1,3-thiazole-5-carboxylate 	MS (ES) (M+H) ⁺ : 258 for C ₉ H ₈ ClN ₃ O ₂ S NMR: 3.73 (s, 3H), 3.81 (s, 3H), 7.03 (s, 1H), 7.21 (s, 1H).	Intermediate 62

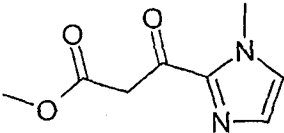
20 **Intermediate 62**Methyl 2-amino-4-(1-methyl-1H-imidazol-2-yl)-1,3-thiazole-5-carboxylate



- N*-Iodosuccinimide (9.3 g, 41 mmol) was added to a mixture of 7.52 g (41 mmol) methyl 3-(1-methyl-1*H*-imidazol-2-yl)-3-oxopropanoate (Intermediate 63) and 7.5 g Amberlyst-15 resin in 400 ml EtOAc followed by stirring for 1 hour at room temperature. The resin was filtered off and rinsed with EtOAc. Solvent was removed from the filtrate and the residue was taken up in diethyl ether. Insoluble material was filtered off and rinsed with additional ether. Solvent was removed from the filtrate and the residue was dissolved in 200 ml MeOH before addition of 4.7 g (62 mmol) thiourea. The mixture was heated at reflux for 1 hour, then the solvent was removed and the residue was taken up in aqueous Na₂CO₃.
- Insoluble material was collected by filtration and rinsed well with water. The solids were dried *in vacuo* affording 4.51 g of the title compound: MS (ES) (M+H)⁺: 239 for C₉H₁₀N₄O₂S; NMR: 3.48 (s, 3H), 3.57 (s, 3H), 6.90 (s, 1H), 7.12 (s, 1H), 7.98 (s, 2H).

Intermediate 63

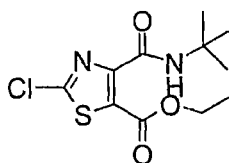
- The following compound was synthesized according to the procedure described for Intermediate 54.

Int	Compound	Data	SM
63	Methyl 3-(1-methyl-1 <i>H</i> -imidazol-2-yl)-3-oxopropanoate 	MS (ES) (M+H) ⁺ : 183 for C ₈ H ₁₀ N ₂ O ₃ .	1-(1-Methyl-1 <i>H</i> -imidazol-2-yl)ethanone (Abarca-Gonzalez, B.; Jones, R. A.; Medio-Simon, M.; Quilez-Pardo, J.; Sepulveda-Arques, J.; Zaballos-Garcia, E., <i>Synth. Comm.</i> (1990), 20(3), 321-31).

Intermediate 64

Ethyl 4-[(*tert*-butylamino)carbonyl]-2-chloro-1,3-thiazole-5-carboxylate

- 140 -

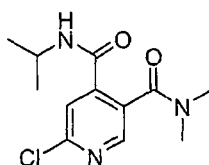


The title compound was synthesized by a method analogous to the synthesis of Intermediate 4 starting with Intermediate 6 and n-butylamine. MS (ESP): 291 (M+1) for $C_{11}H_{15}ClN_2O_3S$; NMR (CDCl₃): 1.36 (t, 3H); 4.38 (q, 2H); 7.48 (s, 1H).

5

Intermediate 65

6-Chloro-pyridine-3,4-dicarboxylic acid 3-dimethylamide 4-isopropylamide

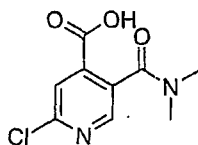


To a stirred a solution of 2-chloro-5-dimethylcarbamoyl-isonicotinic acid (Intermediate 66, 0.15 g, 0.65 mmol) in dry tetrahydrofuran (5 mL) was added HOBT (0.2 g, 1.31 mmol), N-methyl morpholine (0.216 mL, 1.97 mmol), isopropyl amine (0.0556 mL, 0.65 mmol) and EDC (0.25 g, 1.31 mmol), and the mixture was stirred over night at room temperature. After completion of the reaction, the reaction mixture was diluted with ethyl acetate (10 mL) and washed with water (10 mL), and the layers were separated. The organic layer was washed with 2N hydrochloric acid (1x 10 mL), sodium bicarbonate solution (2 x 20 mL), and brine (1x 10 mL) respectively, then dried over MgSO₄, then concentrated to afford 0.15 g (82.2%) of the title compound. MS (APCI): 270 (M+H⁺) for $C_{12}H_{16}ClN_3O_2$; NMR: 1.22 (d, 6H), δ 2.8 (s, 3H), δ 3.1 (s, 3H), δ 4.19 (m, 1H), δ 7.66 (s, 1H), δ 8.3 (s, 1H).

20

Intermediate 66

2-Chloro-5-dimethylcarbamoyl-isonicotinic acid



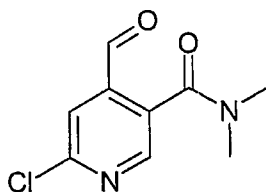
25

SA

Formic acid (0.628 mL, 16.5 mmol) and 30% hydrogen peroxide (1.87 mL, 16.5 mmol) were added to 6-chloro-4-formyl-N,N-dimethyl-nicotinamide (Intermediate 67, 0.7 g, 3.3 mmol), and the solution was kept at 4 °C for 4 days. The precipitate was filtered and washed with cold water. The solid was heated to reflux in toluene then collected by filtration (2 x 25 mL) to afford 0.28 g (35.89%) of the title compound as pale yellow solid. MS (APCI): 229 (M+H⁺) for C₉H₉ClN₂O₃; NMR: 2.76 (s, 3H), δ 2.97 (s, 3H), δ 7.84 (s, 1H), δ 8.47 (s, 1H).

Intermediate 67

10 6-Chloro-4-formyl-N,N-dimethyl-nicotinamide

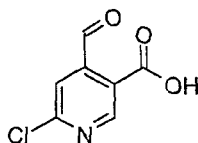


To 6-chloro-4-formyl-nicotinic acid (Intermediate 68, 4.0 g 21.5 mM) was added thionyl chloride (20 mL), and the solution was refluxed for 1 ½ h at 80 °C. The reaction mixture was concentrated to dryness. Chloroform (50 mL) was added and then washed with sodium bicarbonate solution (2 x 50 mL). Organic layer was dried and concentrated. To the residue dry dichloro methane (30 mL) was added and to this 2,6-lutidine (2.67 mL, 21.5 mM) and 2M solution of N,N dimethyl amine was added and refluxed for 2 h. After completion of the reaction, the reaction mixture was diluted with dichloro methane (20 mL), water (50 mL) was added and the layers were separated. The organic layer was washed with 2N hydrochloric acid (1 x 50 mL), bicarbonate solution (1 x 50 mL) and dried, concentrated to afford 4.1 g (89.7%) of the title compound as thick brown syrup. NMR (CDCl₃): δ 2.92 (s, 3H), δ 3.19 (s, 3H) δ 7.78 (s, 1H), δ 8.51 (s, 1H), δ 10.07 (s, 1H).

25 Intermediate 68

6-Chloro-4-formyl-nicotinic acid

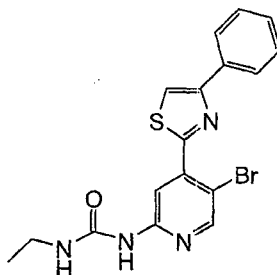
- 142 -



To a stirred solution of tetramethylpiperidine (6.89 mL, 40.8 mM) in dry tetrahydrofuran (20 mL), n-butyl lithium (36.5 mL, 1.12 M, 40.8 mM) was added drop wise at -78 °C for 15 min. The reaction mixture was stirred at -78 °C for 30 min and at -50 °C for 30 min. 6-Chloro nicotinic acid (1.6 g, 10.2 mM) dissolved in dry tetrahydrofuran (10 mL) was added dropwise to the above reaction mixture for 15 min at -78 °C. The reaction mixture was stirred at -78 °C for 30 min and at -50 °C for 30 min. Dry dimethyl formamide (5 mL) was added dropwise at -78 °C for 5 min. The reaction mixture was stirred at -78 °C for 30 min and at -50 °C for 30 min. After the completion of the reaction, reaction mixture was quenched with 2N hydrochloric (30 mL) extracted with ethyl acetate (2 x 150 mL). Organic layer dried over anhydrous MgSO₄, then concentrated. The concentrate was subjected to column chromatography, and the product was eluted with 15% ethyl acetate in petroleum ether to get 1.01 g (53.19%) of the title compound. MS (APCI): 186 (M+H⁺) for C₇H₄ClNO₃; NMR (CD₃OD): δ 6.18 (s, 1H), δ 7.75 (s, 1H), δ 8.74 (s, 1H).

Intermediate 69

N-[5-bromo-4-(4-phenyl-1,3-thiazol-2-yl)pyridin-2-yl]-N'-ethylurea



To a mixture of 5-bromo-2-(3-ethylureido)pyridine-4-carbothioamide (Intermediate 42, 0.146 g, 0.48 mmol) in acetonitrile (3 mL), 2-bromo-1-phenylethanone (0.105 g, 0.53 mmol) was added and the reaction mixture was heated to 80 ° for 16 h. The reaction mixture was cooled to room temperature and concentrated under reduced pressure. The resulting solids were filtered and washed with acetonitrile to yield 164 mg of the title compound as an off-white solid.

161

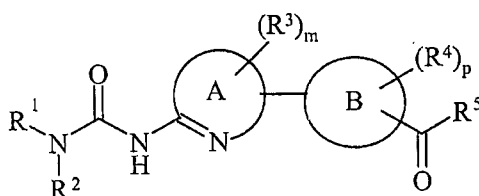
- 143 -

LC/MS (ES⁺)[(M+H)⁺]: 403, 405 for C₁₇H₁₅BrN₄OS. ¹H NMR (300 MHz, d₆-DMSO): 1.08 (t, 3H), 3.04-3.28 (m, 2H), 7.36 (m, 1H), 7.45 (m, 1H), 7.50 (t, 2H), 8.02-8.10 (m, 2H), 8.47 (s, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.53 (s, 1H), 9.39 (s, 1H).

169

Claims

1. A compound of formula (I):



(I)

wherein:

R¹ is selected from C₁₋₆alkyl, C₂₋₆alkenyl, C₂₋₆alkynyl or C₃₋₆cycloalkyl; wherein R¹ may be optionally substituted on carbon by one or more R⁶;

R² is selected from hydrogen or C₁₋₆alkyl; wherein said C₁₋₆alkyl may be optionally substituted by one or more groups independently selected from halo, cyano, hydroxy, nitro and amino;

or R¹ and R² together with the nitrogen to which they are attached form a heterocyclic ring; wherein said heterocyclic ring may be optionally substituted on carbon by one or more R⁷; and wherein if said heterocyclic ring contains an -NH- moiety that nitrogen may be optionally substituted by a group selected from R⁸;

R³ and R⁴ are substituents on carbon and are each independently selected from halo, nitro, cyano, hydroxy, amino, carboxy, carbamoyl, mercapto, sulphamoyl, C₁₋₆alkyl, C₂₋₆alkenyl, C₂₋₆alkynyl, C₁₋₆alkoxy, C₁₋₆alkanoyl, C₁₋₆alkanoyloxy, N-(C₁₋₆alkyl)amino, N,N-(C₁₋₆alkyl)₂amino, C₁₋₆alkanoylamino, N-(C₁₋₆alkyl)carbamoyl, N,N-(C₁₋₆alkyl)₂carbamoyl, N-(C₁₋₆alkoxy)carbamoyl, N,N-(C₁₋₆alkoxy)₂carbamoyl, C₁₋₆alkylS(O)_a wherein a is 0 to 2, C₁₋₆alkoxycarbonyl, C₁₋₆alkoxycarbonylamino, N-(C₁₋₆alkyl)sulphamoyl, N,N-(C₁₋₆alkyl)₂sulphamoyl, C₁₋₆alkylsulphonylamino, carbocyclyl-R⁹- or heterocyclyl-R¹⁰-; wherein R³ and R⁴ independently of each other may be optionally substituted on carbon by one or more R¹¹; and wherein if said heterocyclyl contains an -NH- moiety that nitrogen may be optionally substituted by a group selected from R¹²;

m is 0, 1, or 2; wherein the values of R³ may be the same or different;

p is 0, 1, or 2; wherein the values of R⁴ may be the same or different;

Ring A is a nitrogen containing 5 or 6 membered heterocyclic group; wherein the nitrogen drawn is =N- and is ortho to the R¹R²NC(O)NH group of formula (I); and wherein if

said heterocyclic group contains an -NH- moiety that nitrogen may be optionally substituted by a group selected from R¹³;

Ring B is carbocyclyl or heterocyclyl; wherein if said heterocyclyl contains an -NH- moiety that nitrogen may be optionally substituted by a group selected from R¹⁴;

- 5 R⁵ is selected from hydroxy, C₁₋₆alkoxy, -N(R¹⁵)(R¹⁶) and a nitrogen linked heterocyclyl; wherein said C₁₋₆alkoxy may be optionally substituted on carbon by one or more R¹⁷; and wherein if said nitrogen linked heterocyclyl contains an -NH- moiety that nitrogen may be optionally substituted by a group selected from R¹⁸;

- 10 R⁶, R⁷, R¹¹ and R¹⁷ are substituents on carbon and are each independently selected from halo, nitro, cyano, hydroxy, amino, carboxy, carbamoyl, mercapto, sulphamoyl, C₁₋₆alkyl, C₂₋₆alkenyl, C₂₋₆alkynyl, C₁₋₆alkoxy, C₁₋₆alkanoyl, C₁₋₆alkanoyloxy, N-(C₁₋₆alkyl)amino, N,N-(C₁₋₆alkyl)₂amino, C₁₋₆alkanoylamino, N-(C₁₋₆alkyl)carbamoyl, N,N-(C₁₋₆alkyl)₂carbamoyl, C₁₋₆alkylS(O)_a wherein a is 0 to 2, C₁₋₆alkoxycarbonyl, C₁₋₆alkoxycarbonylamino, N-(C₁₋₆alkyl)sulphamoyl, N,N-(C₁₋₆alkyl)₂sulphamoyl, 15 C₁₋₆alkylsulphonylamino, carbocyclyl or heterocyclyl; wherein R⁶, R⁷, R¹¹ and R¹⁷ independently of each other may be optionally substituted on carbon by one or more R¹⁹; and wherein if said heterocyclyl contains an -NH- moiety that nitrogen may be optionally substituted by a group selected from R²⁰;

- 20 R¹⁵ and R¹⁶ are independently selected from hydrogen, C₁₋₆alkyl, C₁₋₆alkoxy, C₁₋₆alkanoyl, carbocyclyl or heterocyclyl; wherein R¹⁵ and R¹⁶ independently of each other may be optionally substituted on carbon by one or more R²¹; and wherein if said heterocyclyl contains an -NH- moiety that nitrogen may be optionally substituted by a group selected from R²²;

- 25 R⁸, R¹², R¹³, R¹⁴, R¹⁸, R²⁰ and R²² are independently selected from C₁₋₆alkyl, C₃₋₆cycloalkyl, C₁₋₆alkanoyl, C₁₋₆alkylsulphonyl, C₁₋₆alkoxycarbonyl, carbamoyl, N-(C₁₋₆alkyl)carbamoyl, N,N-(C₁₋₆alkyl)carbamoyl, benzyl, benzyloxycarbonyl, benzoyl and phenylsulphonyl; wherein R⁸, R¹², R¹³, R¹⁴, R¹⁸, R²⁰ and R²² independently of each other may be optionally substituted on carbon by one or more R²³;

- 30 R⁹ and R¹⁰ are independent selected from a direct bond, -O-, -N(R²⁴)-, -C(O)-, -N(R²⁵)C(O)-, -C(O)N(R²⁶)-, -S(O)_s-, -SO₂N(R²⁷)- or -N(R²⁸)SO₂-; wherein R²⁴, R²⁵, R²⁶, R²⁷ and R²⁸ are independently selected from hydrogen or C₁₋₆alkyl and s is 0-2; and

R¹⁹, R²¹ and R²³ are independently selected from halo, nitro, cyano, hydroxy, trifluoromethoxy, trifluoromethyl, amino, carboxy, carbamoyl, mercapto, sulphamoyl, methyl,

169

ethyl, methoxy, ethoxy, acetyl, acetoxy, methylamino, ethylamino, dimethylamino, diethylamino, *N*-methyl-*N*-ethylamino, acetylamino, *N*-methylcarbamoyl, *N*-ethylcarbamoyl, *N,N*-dimethylcarbamoyl, *N,N*-diethylcarbamoyl, *N*-methyl-*N*-ethylcarbamoyl, methylthio, ethylthio, methylsulphinyl, ethylsulphinyl, mesyl, ethylsulphonyl, methoxycarbonyl, ethoxycarbonyl, *N*-methylsulphamoyl, *N*-ethylsulphamoyl, *N,N*-dimethylsulphamoyl, *N,N*-diethylsulphamoyl or *N*-methyl-*N*-ethylsulphamoyl;

5 or a pharmaceutically acceptable salt thereof;

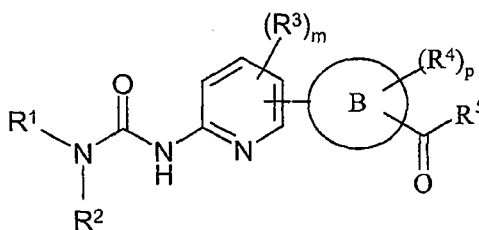
provided that:

- a) said compound is not (i) 5-[2-[[[(ethylamino)carbonyl]amino]pyridin-4-yl]-4-methyl-4H-1,2,4-triazole-3-carboxylic acid ethyl ester; (ii) benzoic acid, 4-[2-[[[(4-methyl-1-piperazinyl)carbonyl]amino]-4-thiazolyl]-, methyl ester; (iii) 4-((4*E*)-4-[[5-(dimethylamino)-2-thienyl]methylene]-3-[[[(methylamino)carbonyl]amino]-5-oxo-4,5-dihydro-1*H*-pyrazol-1-yl]benzoic acid; or (iv) 5-((4*E*)-4-[[5-(diethylamino)-2-furyl]methylene]-3-[[[(methylamino)carbonyl]amino]-5-oxo-4,5-dihydro-1*H*-pyrazol-1-yl]isophthalic acid;
- 10 b) when ring A is a thiazolyl, R¹ is not a C₁₋₆alkyl which is substituted with an optionally substituted heterocycle or an optionally substituted N-(C₁₋₆alkyl)carbamoyl; and
- 15 c) when ring A is a thiazolyl, R⁵ is not morpholino.

2. A compound according to Claim 1, wherein Ring A is selected from the group consisting of pyridyl, pyrimidinyl, and thiazolyl.

20

3. A compound according to Claim 1, wherein said compound of formula (I) is a compound in accord with formula (XIV):



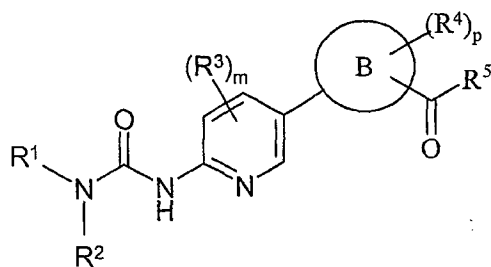
(XIV)

or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

4. A compound according to Claim 1, wherein said compound of formula (I) is a compound in accord with formula (XV):

- 147 -

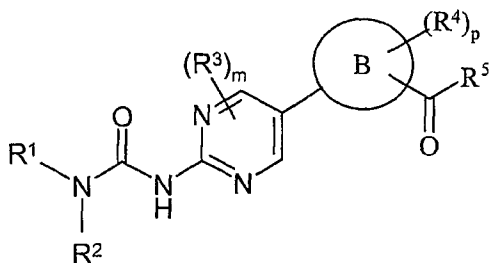
165



(XV)

or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

5. A compound according to Claim 1, wherein said compound of formula (I) is a compound in accord with formula (XVI):

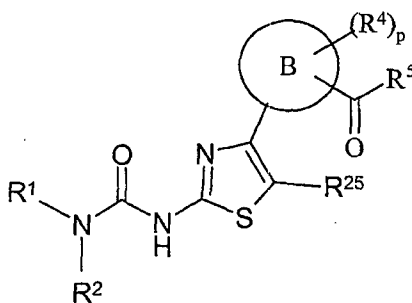


(XVI)

or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

10

6. A compound according to Claim 1, wherein said compound of formula (I) is a compound in accord with formula (XVII):



(XVII)

- 15 or a pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein R^{25} is hydrogen or R^3 .

166

7. A compound according to any one of the preceding claims, wherein Ring B is selected from the group consisting of thiazolyl, pyridyl, 1,3-benzothiazolyl, phenyl, imidazo[1,2-a]pyridinyl, 4-oxo-1*H*-quinolinyl, and 2-oxo-1*H*-pyridyl.
- 5 8. A compound according to any one of Claims 1-5 and 7, wherein *m* is 0.
9. A compound according to any one of Claims 1-5 and 7, wherein *m* is 1.
- 10 10. A compound according to Claim 9, wherein R^3 is selected from the group consisting of pyridyl, phenyl, and thiazolyl, wherein the pyridyl, phenyl or thiazolyl may be optionally substituted on one or more carbon atoms with one or more R^{11} .
11. A compound according to any one of Claims 1-5 and 7, wherein *m* is 2.
- 15 12. A compound according to Claim 11, wherein R^3 , for each occurrence, is independently selected from the group consisting of pyridyl, phenyl, and thiazolyl, wherein the pyridyl, phenyl or thiazolyl may be optionally substituted on one or more carbon atoms with one or more R^{11} .
- 20 13. A compound according to Claim 10 or 12, wherein R^{11} , for each occurrence, is independently selected from the group consisting of a halo, a C_{1-4} alkyl, and a C_{1-4} haloalkyl.
14. A compound according to any one of the preceding claims, wherein *p* is 0.
- 25 15. A compound according to any one of Claims 1 through 13, wherein *p* is 1.
- 30 16. A compound according to Claim 15, wherein R^4 is selected from the group consisting of carbamoyl, an *N*-(C_{1-6} alkyl)carbamoyl, an *N,N*-(C_{1-6} alkyl)carbamoyl, a C_{1-6} alkoxycarbonyl, carboxy, oxo, hydroxy, a C_{1-6} alkyl, a C_{1-6} alkanoyl, a *N*-(C_{1-6} alkoxy)carbamoyl, an imidazolyl, and a 1*H*-1,2,4-triazolyl, wherein the *N*-(C_{1-6} alkyl)carbamoyl, *N,N*-(C_{1-6} alkyl)carbamoyl, C_{1-6} alkoxycarbonyl, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} alkanoyl, *N*-(C_{1-6} alkoxy)carbamoyl, imidazolyl, and 1*H*-1,2,4-triazolyl may be optionally substituted on one or more carbon atoms with one or more R^{11} ; and

wherein the hydrogen of the -NH- of the imidazoyly and 1*H*-1,2,4-triazolyl optionally may be replaced with R¹².

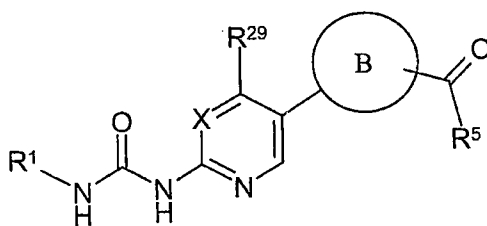
17. A compound according to any one of Claims 1 through 13, wherein p is 2.

5

18. A compound according to Claim 17, wherein R⁴, for each occurrence, is independently selected from the group consisting of carbamoyl, an *N*-(C₁₋₆alkyl)carbamoyl, an *N,N*-(C₁₋₆alkyl)carbamoyl, a C₁₋₆alkoxycarbonyl, carboxy, oxo, hydroxy, a C₁₋₆alkyl, a C₁₋₆alkanoyl, a *N*-(C₁₋₆alkoxy)carbamoyl, an imidazolyl, and a 1*H*-1,2,4-triazolyl, wherein the *N*-(C₁₋₆alkyl)carbamoyl, *N,N*-(C₁₋₆alkyl)carbamoyl, C₁₋₆alkoxycarbonyl, C₁₋₆alkyl, C₁₋₆alkanoyl, *N*-(C₁₋₆alkoxy)carbamoyl, imidazolyl, and 1*H*-1,2,4-triazolyl may be optionally substituted on one or more carbon atoms with one or more R¹¹; and wherein the hydrogen of the -NH- of the imidazoyly and 1*H*-1,2,4-triazolyl optionally may be replaced with R¹².

15 19. A compound according to Claim 16 or 18, wherein R¹¹, for each occurrence, is independently selected from the group consisting of a C₁₋₄alkyl, a C₁₋₄alkoxy, and a C₁₋₄alkoxyC₁₋₄alkyl; and R¹², for each occurrence is independently selected from the group consisting of C₁₋₄alkyl and a C₁₋₄alkoxyC₁₋₄alkyl.

20 20. A compound according to any one of Claims 1 through 5, wherein said compound is a compound in accord with formula (XVIII):



(XVIII)

or a pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein:

25 X is CH or N; and

R²⁹ is a 6-membered aryl or a 5- or 6-membered heteroaryl, wherein the aryl or heteroaryl is optionally substituted on one or more carbon atom with one or more R¹¹; and wherein if the heteroaryl comprises a -NH- moiety the hydrogen may be optionally substituted with a group selected from R⁸.

168

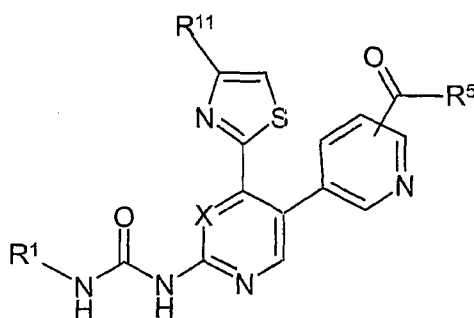
21. A compound according to Claim 20, wherein Ring B is selected from the group consisting of phenyl, pyridyl, and thiazolyl.

- 5 22. A compound according to any one of Claim 20 or 21, wherein R^5 is hydroxy, amino, a C_{1-4} alkoxy, an N -(C_{1-4} alkyl)amino, an N,N -(C_{1-4} alkyl)amino, or an N -(C_{3-6} cycloalkyl)amino, wherein the C_{1-4} alkoxy is optionally substituted on one or more carbon atoms with one or more R^{17} ; and wherein N -(C_{1-4} alkyl)amino, N,N -(C_{1-4} alkyl)amino, or N -(C_{3-6} cycloalkyl)amino may be optionally substituted on one or more carbon atoms with one or more R^{21} .

10

23. A compound according to any one of Claims 20 through 22, wherein R^{29} is selected from the group consisting of pyridyl, thiazolyl, and phenyl, wherein the pyridyl, thiazolyl or phenyl may be optionally substituted on one or more carbon atom with one or more R^{11} .

- 15 24. A compound according to Claim 23, wherein said compound is a compound in accord with formula (XIX):



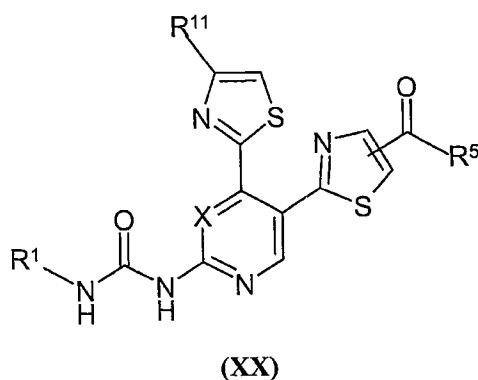
(XIX)

or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

20

25. A compound according to Claim 23, wherein said compound is a compound in accord with formula (XX):

- 151 -



or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

- 5 26. A compound according to Claim 23, 24, or 25, wherein R¹¹ is a halo, a C₁₋₄alkyl, or a C₁₋₄haloalkyl.
27. A pharmaceutical composition comprising a compound of any one of Claims 1 through 26, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, and a pharmaceutically acceptable excipient
10 or carrier.
28. A method of inhibiting bacterial DNA gyrase and/or bacterial topoisomerase IV in a warm-blooded animal in need of such treatment, comprising administering to the animal an effective amount of a compound of any one of Claims 1 through 26, or a pharmaceutically
15 acceptable salt thereof.
29. A method of producing an antibacterial effect in a warm-blooded animal in need of such treatment, comprising administering to the animal an effective amount of a compound of any one of Claims 1 through 26, or a pharmaceutically acceptable salt thereof.
20
30. A method of treating a bacterial infection in a warm-blooded animal in need thereof, comprising administering to the animal an effective amount of a compound of any one of Claims 1 through 26, or a pharmaceutically acceptable salt thereof.
- 25 31. The method of Claim 30, wherein the bacterial infection is selected from the group consisting of community-acquired pneumoniae, hospital-acquired pneumoniae, skin and skin structure infections, acute exacerbation of chronic bronchitis, acute sinusitis, acute otitis media,

catheter-related sepsis, febrile neutropenia, osteomyelitis, endocarditis, urinary tract infections and infections caused by drug resistant bacteria such as Penicillin-resistant Streptococcus pneumoniae, methicillin-resistant Staphylococcus aureus, methicillin-resistant Staphylococcus epidermidis and Vancomycin-Resistant Enterococci.

5

32. The method of any one of Claims 28 through 31, wherein the warm-blooded animal is a human.

33. The use of a compound of any one of Claims 1 through 26, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, for the manufacture of a medicament for use in the production of an antibacterial effect in a warm-blooded animal.

10

34. The use of a compound of any one of Claims 1 through 26, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, for the manufacture of a medicament for use in inhibition of bacterial DNA gyrase and/or topoisomerase IV in a warm-blooded animal.

15

35. The use of a compound of any one of Claims 1 through 26, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, for the manufacture of a medicament for use the treatment of a bacterial infection in a warm-blooded animal.

20

36. The use of Claim 35, wherein the bacterial infection is selected from the group consisting of community-acquired pneumoniae, hospital-acquired pneumoniae, skin and skin structure infections, acute exacerbation of chronic bronchitis, acute sinusitis, acute otitis media, catheter-related sepsis, febrile neutropenia, osteomyelitis, endocarditis, urinary tract infections, Penicillin-resistant Streptococcus pneumoniae, methicillin-resistant Staphylococcus aureus, methicillin-resistant Staphylococcus epidermidis and Vancomycin-Resistant Enterococci.

25

37. The use of any one of Claims 33 through 36, wherein the warm-blooded animal is a human.

30

38. A compound of any one of Claims 1 through 26, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, for use in production of an anti-bacterial effect in a warm-blooded animal.

39. A compound of any one of Claims 1 through 26, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, for use in inhibition of bacterial DNA gyrase and/or topoisomerase IV in a warm-blooded animal.

5 40. A compound of any one of Claims 1 through 26, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, for use in the treatment of a bacterial infection in a warm-blooded animal.

41. A compound of any one of Claims 1 through 26, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, for use in the treatment of community-acquired pneumoniae, hospital-acquired
10 pneumoniae, skin and skin structure infections, acute exacerbation of chronic bronchitis, acute sinusitis, acute otitis media, catheter-related sepsis, febrile neutropenia, osteomyelitis, endocarditis, urinary tract infections, Penicillin-resistant *Streptococcus pneumoniae*, methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*, methicillin-resistant *Staphylococcus epidermidis* or Vancomycin-Resistant Enterococci.

15

COMPUESTOS DE UREA POLICICLICOS ANTIBACTERIANOS

El presente invento se relaciona con compuestos los cuales demuestran actividad antibacteriana, procesos para su preparación, composiciones farmacéuticas que los contienen como el ingrediente activo, también se relaciona con su uso como medicamentos y con su uso en la fabricación de medicamentos para utilizar en el tratamiento de infecciones bacterianas en animales de sangre caliente tales como humanos. En particular este invento se relaciona con compuestos útiles para el tratamiento de infecciones bacterianas en animales de sangre caliente tales como humanos, más particularmente con el uso de estos compuestos en la fabricación de medicamentos para utilizar en el tratamiento de infecciones bacterianas en animales de sangre caliente tales como humanos.

La comunidad microbiológica internacional expresa seria preocupación que la evolución de la resistencia antibiótica podría resultar en cepas contra las cuales los agentes antibacterianos actualmente disponibles no serán efectivos. En general, patógenos bacterianos se pueden clasificar como patógenos gram- positivos o gram- negativos. Generalmente se considera que los compuestos antibióticos con actividad efectiva tanto contra patógenos gram- positivos como patógenos gram- negativos, tienen un amplio espectro de actividad. Los compuestos del presente invento se consideran efectivos tanto contra patógenos gram- positivos como ciertos patógenos gram- negativos.

Los patógenos gram- positivos, por ejemplo *Estafilococos*, *Enterococos*, *Streptococos* y micobacterias, son particularmente importantes debido al desarrollo de cepas resistentes, las cuales son tanto difíciles de tratar como difíciles de erradicar del ambiente hospitalario una vez establecidas. Ejemplos de tales cepas son *stafilococo aureus* resistente a metilicina (MRSA), *estafilococos coagulasa negativa* resistentes a metilicina (MRCNS), *Streptococo pneumoniae* resistente a penicilina y múltiples *Enterococos faecium* resistentes.

El antibiótico preferido clínicamente efectivo para el tratamiento de último recurso de tales patógenos gram positivos resistentes es la Vancomicina. La Vancomicina es un glicopéptido y está asociado con varias toxicidades, incluyendo nefrotoxicidad. Además, y más importante, la resistencia antibacteriana a Vancomicina y a otros glicopéptidos también está apareciendo. Esta resistencia está creciendo a una tasa estable, haciendo estos agentes cada vez menos efectivos en el tratamiento de los patógenos gram- positivos. También está apareciendo resistencia creciente hacia agentes tales como β - lactámicos, quinolonas y macrólidos utilizados para el tratamiento de

infecciones de vías respiratorias superiores, también producidas por ciertas cepas gram- negativas incluyendo *H.influenzae* y *M.catarrhalis*.

23

Consecuentemente, con el propósito de superar la amenaza de organismos resistentes a múltiples fármacos diseminados, existe una necesidad creciente para desarrollar nuevos antibióticos, particularmente aquellos con cualquier mecanismo novedoso de acción y/o que contienen nuevos grupos farmacofóricos.

La ADN girasa es un miembro de la familia de topoisomerasas tipo II que controla el estado topológico de ADN en las células (Champoux, J. J.; 2001. Ann. Rev. Biochem. 70: 369-413) . Las topoisomerasas tipo II utilizan la energía libre a partir de la hidrólisis de trifosfato adenosina (ATP) para alterar la topología del ADN al introducir rupturas de doble hebra temporales en el ADN, catalizando el paso de la hebra a través de la ruptura y resellando el ADN. La ADN girasa es una enzima esencial y conservada en bacterias y es única entre las topoisomerasas por su capacidad para introducir superenrollados negativos en el ADN. La enzima consta de dos subunidades, codificadas por *gyrA* y *gyrB*, formando un complejo A₂B₂ tetramérico. La subunidad A de la girasa (GyrA) está involucrada en la ruptura y resellado de ADN y contiene un residuo de tirosina conservado que forma el enlace covalente temporal al ADN durante el paso de la hebra. La subunidad B (GyrB) cataliza la hidrólisis de ATP e interactúa con la subunidad A para traducir la energía libre de la hidrólisis en el cambio conformacional en la enzima que permite el paso de hebras y resellado del ADN.

Otra topoisomerasa tipo II conservada y esencial en bacterias, llamada topoisomerasa IV, es principalmente responsable de separar los cromosomas bacterianos circulares cerrados y enlazados producidos en la replicación. Esta enzima está estrechamente relacionada con la ADN girasa y tiene una estructura tetramérica similar formada a partir de subunidades homólogas a Gyr A y a Gyr B. La identidad de secuencia total entre la girasa y topoisomerasa IV en diferentes especies bacterianas es alta. Por lo tanto, los compuestos que apuntan a las topoisomerasas bacterianas tipo II tienen el potencial para inhibir dos dianas en las células, ADN girasa y topoisomerasa IV; como es el caso para antibacterianos de quinolona existentes (Maxwell, A. 1997, Trends Microbiol. 5: 102- 109) .

La ADN girasa es una diana bien validada de antibacterianos, incluyendo las quinolonas y las cumarinas. Las quinolonas (ej. ciprofloxacina) son antibacterianos de amplio espectro que inhiben la ruptura de ADN y actividad de reunión de la enzima y atrapan la subunidad GyrA la

PM

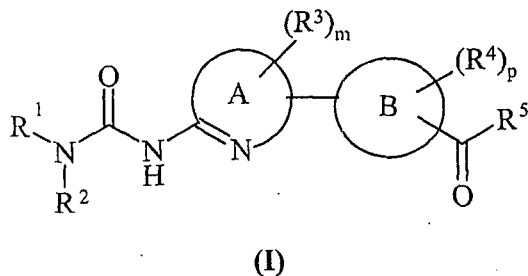
cual forma un complejo de manera covalente con el ADN (Drlica, K., y X. Zhao, 1997, Microbiol. Molec. Biol. Rev. 61: 377- 392) . Miembros de esta clase de antibacterianos también inhiben la topoisomerasa IV y como resultado, la diana principal de estos compuestos varía entre especies. Aunque las quinolonas son antibacterianos exitosos, la resistencia generada principalmente por las mutaciones en la diana (ADN girasa y topoisomerasa IV) se está volviendo un problema creciente en varios organismos, incluyendo *S. aureus* y *Streptococcus pneumoniae* (Hooper, D. C, 2002, Las enfermedades infecciosas de lancet 2: 530- 538) . Además, las quinolonas, como una clase química, sufren de efectos secundarios tóxicos, incluyendo artropatía que previene su uso en niños (Lipsky, B. A. y Baker, C. A., 1999, Clin. Infect. Dis. 28: 352- 364) . Además, el potencial de cardiotoxicidad, como se predijo mediante la prolongación del intervalo Q_{tc} , se ha citado como un tema de toxicidad para las quinolonas.

Existen diferentes inhibidores naturales conocidos de la ADN girasa que compiten con ATP por fijar la subunidad GyrB (Maxwell, A. y Lawson, D.M. 2003, Curr. Topics en Med. Chem. 3: 283- 303) . Las cumarinas son productos naturales aislados a partir de *Streptomyces spp.*, ejemplos de estos son novobiocina, clorobiocina y cumermicina A1. Aunque estos compuestos son inhibidores potentes de la ADN girasa, su utilidad terapéutica es limitada debido a la toxicidad en eucariontes y penetración pobre en bacterias gram- negativas (Maxwell, A. 1997, Trends Microbiol. 5: 102- 109) . Otra clase de compuestos naturales que apuntan a la subunidad GyrB son las ciclotalidinas, las cuales son aisladas a partir de *Streptomyces filipensis* (Watanabe, J. et al 1994, J. Antihiot. 47: 32- 36) . A pesar de la actividad potente contra la ADN girasa, la ciclotalidina es un agente antibacteriano pobre que muestra actividad solamente contra algunas especies eubacterianas (Nakada, N, 1993, Antimicrob. Agents Chemother. 37: 2656- 2661) .

Los inhibidores sintéticos que apuntan a la subunidad B de la ADN girasa y topoisomerasa IV son conocidos en el estado de la técnica. Por ejemplo, los compuestos que contienen cumarinas se describen en la solicitud de patente No. WO 99/35155, los compuestos 5,6- bicíclicos heteroaromáticos se describen en solicitud de patente No. WO 02/060879, y compuestos de pirazol se describen en solicitud de patente No. WO 01/52845 (Patente Americana 6.608,087) . AstraZeneca también ha publicado ciertas solicitudes que describen compuestos anti- bacterianos: WO2005/026149, WO2006/087544, WO2006/087548, WO2006/087543, WO2006/092599 y WO2006/092608.

Se ha descubierto una nueva clase de compuestos los cuales son útiles para inhibir la ADN girasa y/o topoisomerasa IV.

Según el presente invento se proporciona un compuesto de fórmula (I) :



5 en donde:

R^1 se selecciona a partir de C_{1-6} alquilo, C_{2-6} alquenilo, C_{2-6} alquinilo o C_{3-6} cicloalquilo; en donde R^1 se puede opcionalmente sustituir sobre carbono por uno o más R^6 ;

R^2 se selecciona a partir de hidrógeno o C_{1-6} alquilo; en donde dicho C_{1-6} alquilo se puede opcionalmente sustituir por uno o más grupos independientemente seleccionados a partir de halo, ciano, hidroxilo, nitro y amino;

o R^1 y R^2 junto con el nitrógeno al cual están unidos forman un anillo heterocíclico; en donde dicho anillo heterocíclico se puede opcionalmente sustituir sobre carbono por uno o más R^7 ; y en donde si dicho anillo heterocíclico contiene una fracción -NH- ese nitrógeno se puede opcionalmente sustituir por un grupo seleccionado a partir de R^8 ;

15 R^3 y R^4 son sustituyentes sobre carbono y cada uno son independientemente seleccionados a partir de halo, nitro, ciano, hidroxilo, amino, carboxilo, carbamoilo, mercapto, sulfamoilo, C_{1-6} alquilo, C_{2-6} alquenilo, C_{2-6} alquinilo, C_{1-6} alcoxilo, C_{1-6} alcanoilo, C_{1-6} alcanoiloxilo, N- (C_{1-6} alquil) amino, N,N(C_{1-6} alquil) ₂amino, C_{1-6} alcanoilamino, N- (C_{1-6} alquil) carbamoilo, N,N- (C_{1-6} alquil) ₂carbamoilo, N- (C_{1-6} alcoxi) carbamoilo, N,N- (C_{1-6} alcoxi) ₂carbamoilo, C_{1-6} alquilS(O)_a en donde a es 0 a 2, C_{1-6} alcoxycarbonilo, C_{1-6} alcoxycarbonilamino, N- (C_{1-6} alquil) sulfamoilo, N,N- (C_{1-6} alquil) ₂sulfamoilo, C_{1-6} alquilsulfonilamino, carbociclilo- R^9 - o heterociclilo- R^{10} -; en donde R^3 y R^4 independientemente se pueden opcionalmente sustituir sobre carbono por uno o más R^{11} ; y en donde si dicho heterociclilo contiene una fracción -NH- ese nitrógeno se puede opcionalmente sustituir por un grupo seleccionado a partir de R^{12} ;

25 m es 0, 1, o 2; en donde los valores de R^3 pueden ser iguales o diferentes;

p es 0, 1, o 2; en donde los valores de R^4 pueden ser iguales o diferentes;

El anillo A es un nitrógeno que contiene un grupo heterocíclico de 5 o 6 miembros; en

donde el nitrógeno usado es =N- y es orto al grupo $R^1R^2NC(O)$ de la fórmula (I) ; y en donde si dicho grupo heterocíclico contiene una fracción -NH- ese nitrógeno se puede opcionalmente sustituir por un grupo seleccionado a partir de R^{13} ;

El anillo B es carbociclilo o heterociclilo; en donde si dicho heterociclilo contiene una fracción -NH- ese nitrógeno se puede opcionalmente sustituir por un grupo seleccionado a partir de R^{14} ;

R^5 se selecciona a partir de hidroxilo, C_{1-6} alcoxilo, -N(R^{15}) (R^{16}) y un heterociclilo enlazado por medio del nitrógeno; en donde dicho C_{1-6} alcoxilo se puede opcionalmente sustituir sobre carbono por uno o más R^{17} ; y en donde si dicho heterociclilo enlazado por medio del nitrógeno contiene una fracción -NH- ese nitrógeno se puede opcionalmente sustituir por un grupo seleccionado a partir de R^{18} ;

R^6 , R^7 , R^{11} y R^{17} son sustituyentes sobre carbono y cada uno es independientemente seleccionado a partir de halo, nitro, ciano, hidroxilo, amino, carboxilo, carbamoilo, mercapto, sulfamoilo, C_{1-6} alquilo, C_{2-6} alquenilo, C_{2-6} alquinilo, C_{1-6} alcoxilo, C_{1-6} alcanoilo, C_{1-6} alcanoiloxilo, N- (C_{1-6} alquil) amino, *N,N*- (C_{1-6} alquil) ₂amino, C_{1-6} alcanoilamino, N- (C_{1-6} alquil) carbamoilo, *N,N*- (C_{1-6} alquil) ₂carbamoilo, C_{1-6} alquilS(O)_a en donde a es 0 a 2, C_{1-6} alcoxycarbonilo, C_{1-6} alcoxycarbonilamino, N- (C_{1-6} alquil) sulfamoilo, *N,N*- (C_{1-6} alquil) ₂sulfamoilo, C_{1-6} alquilsulfonilamino, carbociclilo o heterociclilo; en donde R^6 , R^7 , R^{11} y R^{17} independientemente entre sí se pueden opcionalmente sustituir sobre carbono por uno o más R^{19} ; y en donde si dicho heterociclilo contiene una fracción -NH- ese nitrógeno se puede opcionalmente sustituir por un grupo seleccionado a partir de R^{20} ;

R^{15} y R^{16} son independientemente seleccionados a partir de hidrógeno, C_{1-6} alquilo, C_{1-6} alcoxilo, C_{1-6} alcanoilo, carbociclilo o heterociclilo; en donde R^{15} y R^{16} independientemente cada uno se puede opcionalmente sustituir sobre carbono por uno o más R^{21} ; y en donde si dicho heterociclilo contiene una fracción -NH- ese nitrógeno se puede opcionalmente sustituir por un grupo seleccionado a partir de R^{22} ;

R^8 , R^{12} , R^{13} , R^{14} , R^{18} , R^{20} y R^{22} son independientemente seleccionados a partir de C_{1-6} alquilo, C_{3-6} cycloalquilo, C_{1-6} alcanoilo, C_{1-6} alquilsulfonilo, C_{1-6} alcoxycarbonilo, carbamoilo, N- (C_{1-6} alquil) carbamoilo, *N,N*- (C_{1-6} alquil) carbamoilo, bencilo, benciloxycarbonilo, benzoilo y fenilsulfonilo; en donde R^8 , R^{12} , R^{13} , R^{14} , R^{18} , R^{20} y R^{22} independientemente entre sí se puede opcionalmente sustituir sobre carbono por uno o más R^{23} ;

R^9 y R^{10} son independientemente seleccionados a partir de un enlace directo, - O- , - N(R^{24}) - , - C(O) - , - N(R^{25}) C(O) - , - C(O) N(R^{26}) - , - S(O)_s - , - SO₂N(R^{27}) - o - N(R^{28}) SO₂- ; en donde R^{24} , R^{25} , R^{26} , R^{27} y R^{28} son independientemente seleccionados a partir de hidrógeno o C₁₋₆alquilo y s es 0- 2; y

5 R^{19} , R^{21} y R^{23} son independientemente seleccionados a partir de halo, nitro, ciano, hidroxilo, trifluorometoxilo, trifluorometilo, amino, carboxilo, carbamoilo, mercapto, sulfamoilo, metilo, etilo, metoxilo, etoxilo, acetilo, acetoxilo, metilamino, etilamino, dimetilamino, dietilamino, N- metil- N- etilamino, acetilamino, N- metilcarbamoilo, N- etilcarbamoilo, N,N- dimetilcarbamoilo, N,N- dietilcarbamoilo, N- metil- N- etilcarbamoilo, metiltio, etiltio, 10 metilsulfinilo, etilsulfinilo, mesilo, etilsulfonilo, metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, N- metilsulfamoilo, N- etilsulfamoilo, N,N- dimetilsulfamoilo, N,N- dietilsulfamoilo o N- metil- N- etilsulfamoilo; o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos; con la condición que dicho compuesto no sea (i) éster etílico del ácido 5- [2- [(etilamino) carbonil] amino] piridin- 4- il] - 4- metil- 4H- 1,2,4- triazol- 3- carboxílico o (ii) ácido benzoico, 4- [2- [(4- metil- 1 - piperazinil) carbonil] amino] - 4- tiazolil] - , éster metílico.

En algunas realizaciones, los compuestos de la fórmula (I) , o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, también se aplican las siguientes condiciones:

a) los compuestos no incluyen (iii) ácido 4- ((4E) - 4- {[5- (dimetilamino) - 2- tienil] metileno} - 3- {[(metilamino) carbonil] amino} - 5- oxo- 4,5 - dihidro- 1H- pirazol- 1- il) benzoico; o (iv) ácido 5- ((4E) - 4- {[5- (dietilamino) - 2- furil] metileno} - 3- {[(metilamino) carbonil] amino} - 5- oxo- 4,5- dihidro- 1H- pirazol- 1- il) isoftálico; y/o

b cuando el anillo A es un tiazolilo, R^1 no es un C₁₋₆alquilo el cual es sustituido con un heterociclo opcionalmente sustituido o un N- (C₁₋₆alquil) carbamoilo opcionalmente sustituido; y/o

25 c) cuando el anillo A es un tiazolilo, R^5 no es morfolino.

En esta especificación el término alquilo incluye grupos alquilo tanto de cadena lineal como ramificada. Por ejemplo, "C₁₋₆alquilo" incluye metilo, etilo, propilo, isopropilo y t- butilo. Sin embargo las referencias a grupos alquilo individuales tales como propilo son específicas para la versión de cadena lineal solamente. Una convención análoga se aplica a otros términos 30 genéricos.

Como se utiliza en la presente, el término "C₁₋₆haloalquilo" se refiere a un grupo alquilo

que tiene entre 1 y 6 átomos de carbono en el cual uno o más átomos de carbono son sustituidos con un grupo halo. Grupos haloalquilo representativos incluyen - CF₃, - CHF₂, - CC1₃, - CH₂CH₂Br, - CH₂CH(CH₂CH₂Br) CH₃, - CHICH₃, y similares.

Como se utiliza en la presente, el término "halo" se refiere a fluoro, cloro, bromo, y yodo.

Donde los sustituyentes opcionales son elegidos a partir de uno o más grupos se debe entender que esta definición incluye todos los sustituyentes elegidos a partir de uno de los grupos especificados o los sustituyentes elegidos a partir de dos o más de los grupos especificados.

A "heterociclilo" es un anillo saturado, parcialmente saturado o no saturado, mono o bicíclico que contiene 4- 12 átomos de los cuales al menos un átomo es elegido a partir de nitrógeno, azufre u oxígeno, el cual puede ser a menos que se especifique lo contrario enlazado a carbono o nitrógeno, en donde un grupo - CH₂ puede opcionalmente ser reemplazado por un - C(O) - y un átomo de azufre cíclico se puede opcionalmente oxidar para formar los S- óxidos(s).

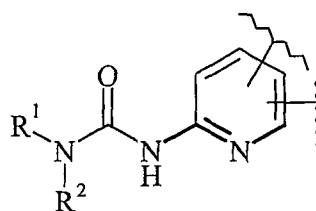
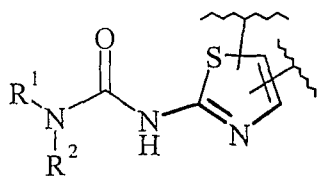
En un aspecto del invento un "heterociclilo" es un anillo saturado, parcialmente saturado o no saturado, monocíclico que contiene 5 o 6 átomos de los cuales al menos un átomo es elegido a partir de nitrógeno, azufre u oxígeno, éste puede, a menos que se especifique lo contrario, estar ligado a carbono o nitrógeno, un grupo - CH₂- puede opcionalmente ser reemplazado por un - C(O) - y un átomo de azufre cíclico se puede opcionalmente oxidar para formar los S- óxidos. En un aspecto adicional del invento un "heterociclilo" es un anillo no saturado, enlazado a carbono, monocíclico que contiene 5 o 6 átomos de los cuales al menos un átomo es elegido a partir de nitrógeno, azufre u oxígeno. Ejemplos y valores apropiados del término "heterociclilo" son morfolino, piperidilo, piridilo, piranilo, pirrolilo, pirazolilo, isotiazolilo, indolilo, quinolilo, tienilo, 1,3- benzodioxolilo, tiadiazolilo, piperazinilo, tiazolidinilo, pirrolidinilo, tiomorfolino, pirrolinilo, homopiperazinilo, 3,5- dioxapiperidinilo, tetrahidropiranilo, imidazolilo, pirimidilo, pirazinilo, piridazinilo, isoxazolilo, N- metilpirrolilo, 4- piridona, quinolin- 4(IH) - ona, piridin- 2(IH) - ona, imidazo[1,2- a] piridinilo, 1- isoquinolona, 2- pirrolidona, 4- tiazolidona, piridina- N- oxido y quinolina- N- óxido. Ejemplos adicionales y valores apropiados del término "heterociclilo" son tiazolilo, quinolinilo, benzotiazolilo, pirimidinilo y piridilo. Ejemplos apropiados de "un heterociclilo enlazado por medio del nitrógeno" son morfolino, piperazin- 1- ilo, piperidin- 1- ilo e imidazol- 1- ilo.

"R¹ y R² junto con el nitrógeno al cual están unidos forman un anillo heterocíclico" dicho anillo heterocíclico es un anillo saturado, parcialmente saturado o no saturado, mono o bicíclico

que contiene 4- 12 átomos de los cuales un átomo es el nitrógeno enlazado al - C(O) NH- de la fórmula (I) , (XIV) , (XV) , (XVI) , o (XVII) y los otros átomos son seleccionados a partir de carbono, nitrógeno, azufre u oxígeno, en donde un grupo - CH₂- se puede opcionalmente reemplazar por un - C(O) - y un átomo de azufre cíclico se puede opcionalmente oxidar para formar los S- óxidos. Ejemplos apropiados de éste "anillo heterocíclico" son morfolino, piperazin- 1- ilo, piperidin- 1- ilo e imidazol- 1- ilo.

Un "carbociclilo" es un anillo de carbono saturado, parcialmente saturado o no saturado, mono o bicíclico que contiene 3- 12 átomos; en donde un grupo - CH₂- puede opcionalmente ser reemplazado por un - C(O) - . Particularmente "carbociclilo" es un anillo monocíclico que contiene 5 o 6 átomos o un anillo bicíclico que contiene 9 o 10 átomos. Valores apropiados para "carbociclilo" incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, 1- oxociclopentilo, ciclopentilo, ciclopentenilo, ciclohexilo, ciclohexenilo, fenilo, naftilo, tetralinilo, indanilo o 1- oxoindanilo. Un ejemplo particular de "carbociclilo" es fenilo.

El Anillo A es un "nitrógeno que contiene un grupo heterocíclico de 5 o 6 miembros; en donde el nitrógeno usado es =N- y es orto al grupo R¹R²NC(O) de la fórmula (I) ". Dicho "grupo heterocíclico" es un anillo monocíclico parcialmente saturado o no saturado que contiene 5 o 6 átomos de los cuales al menos un átomo es el nitrógeno usado en la fórmula (I) y los demás son elegidos a partir de carbono, nitrógeno, azufre u oxígeno, los cuales pueden, a menos que se especifique lo contrario, estar enlazados a carbono o nitrógeno, en donde un grupo - CH₂- puede opcionalmente ser reemplazado por un - C(O) - y un átomo de azufre cíclico se puede opcionalmente oxidar para formar los S- óxido(s) . El nitrógeno usado en la fórmula (I) está conectado por un enlace doble al grupo R¹R²NC(O) NH y tiene un enlace simple sobre su otro lado. Ejemplos apropiados de este anillo son piridilo, tiazolilo, oxazolilo, pirazolilo, imidazolilo, pirrolilo, pirimidinilo, piridazinilo y pirazinilo. Si se requiere clarificación adicional el Anillo A como un tiazol o piridilo estaría en la siguiente orientación:



Un ejemplo de "C₁₋₆alcanoiloxilo" es acetoxilo. Ejemplos de "C₁₋₆alcoxycarbonilo" son metoxycarbonilo, etoxycarbonilo, *n*- y *t*- butoxycarbonilo. Ejemplos de "C₁₋₆alcoxycarbonilamino"

40

son metoxycarbonilamino, etoxycarbonilamino, *n*- y *t*- butoxycarbonilamino. Ejemplos de " C_{1-6} alcoxilo" son metoxilo, etoxilo y propoxilo. Ejemplos de " C_{1-6} alcanoilamino" son formamido, acetamido y propionilamino. Ejemplos de " C_{1-6} alquilS(O)_a" en donde a es 0 a 2" son metiltio, etiltio, metilsulfinilo, etilsulfinilo, mesilo y etilsulfonilo. Ejemplos de " C_{1-6} alcanoilo" son propionilo y acetilo. Ejemplos de " N - (C_{1-6} alquil) amino" son metilamino y etilamino. Ejemplos de " N,N - (C_{1-6} alquil)₂amino" son di- *N*- metilamino, di- (*N*- etil) amino y *N*- etil- *N*- metilamino. Ejemplos de " C_{2-4} alquenilo" son vinilo, alilo y 1- propenilo. Ejemplos de " C_{2-4} alquinilo" son etinilo, 1- propinilo y 2- propinilo. Ejemplos de " N - (C_{1-6} alquil) sulfamoilo" son *N*- (metil) sulfamoilo y *N*- (etil) sulfamoilo. Ejemplos de " N,N - (C_{1-6} alquil)₂sulfamoilo" son *N,N*- (dimetil) sulfamoilo y *N*- (metil) - *N*- (etil) sulfamoilo. Ejemplos de " N - (C_{1-6} alquil) carbamoilo" son metilaminocarbonilo y etilaminocarbonilo. Ejemplos de " N,N - (C_{1-6} alquil)₂carbamoilo" son dimetilaminocarbonilo y metiletilaminocarbonilo. Ejemplos de " N - (C_{1-6} alcoxi) carbamoilo" son metoxiaminocarbonilo e isopropoxiaminocarbonilo. Ejemplos de " N - (C_{1-6} alquil) - N - (C_{1-6} alcoxi) carbamoilo" son *N*- metil- *N*- metoxiaminocarbonilo y *N*- metil- *N*- etoxiaminocarbonilo. Ejemplos de " C_{3-6} cicloalquilo" son ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopropilo y ciclohexilo. Ejemplos de " N' - (C_{1-6} alquil) ureido" son *N'*- metilureido y *N'*- isopropilureido. Ejemplos de " N',N' - (C_{1-6} alquil)₂ureido" son *N',N'*- dimetilureido y *N*- metil- *N'*- isopropilureido. Ejemplos de " N' - (C_{1-6} alquil) hidrazinocarbonilo" son *N*- metilhidrazinocarbonilo y *N*- isopropilhidrazinocarbonilo. Ejemplos de " N,N' - (C_{1-6} alquil)₂hidrazinocarbonilo" son *N',N'*- dimetilhidrazinocarbonilo y *N'*- metil- *N'*- isopropilhidrazinocarbonilo. Ejemplos de " C_{1-6} alquilsulfonilamino" son metilsulfonilamino, isopropilsulfonilamino y *t*- butilsulfonilamino. Ejemplos de " C_{1-6} alquilsulfonilaminocarbonilo" son metilsulfonilaminocarbonilo, isopropilsulfonilaminocarbonilo y *t*- butilsulfonilaminocarbonilo. Ejemplos de " C_{1-6} alquilsulfonilo" son metilsulfonilo, isopropilsulfonil y *t*- butilsulfonilo. Ejemplos de " C_{3-6} cicloalquilo" son ciclopropilo y ciclohexilo.

Un compuesto de la fórmula (I) , (XIV) , (XV) , (XVI) , (XVII) , (XVIII) , (XIX) , o (XX) , puede formar sales ácidas o alcalinas estables, y en tales casos puede ser apropiado la administración de un compuesto como una sal, y las sales farmacéuticamente aceptables se pueden preparar mediante métodos convencionales tales como aquellos descritos a continuación.

Sales farmacéuticamente aceptables apropiadas incluyen sales de adición ácida tales como

Patente

de

Invención

09-57917

2/2

2/2 57917 109
181

metanosulfonato, tosilato, α - glicerofosfato, fumarato, hidrocloreto, citrato, maleato, tartrato y (menos preferiblemente) hidrobromuro. También apropiadas son las sales formadas con ácido fosfórico y sulfúrico. En otro aspecto las sales apropiadas son sales alcalinas tal como sal metálica alcalina por ejemplo sodio, una sal metálica alcalinotérrea por ejemplo calcio o magnesio, una sal de amina orgánica por ejemplo trietilamina, morfina, N- metilpiperidina, N- etilpiperidina, procaina, dibencilamina, N,N- dibenciletilamina, tris- (2- hidroxietil) amina, d- glucamina de N- metilo y aminoácidos tales como lisina. Puede haber más de un catión o anión dependiendo del número de funciones cargadas y la valencia de los cationes o aniones. Una sal farmacéuticamente aceptable preferida es la sal de sodio.

Sin embargo, para facilitar la separación de la sal durante la preparación, se pueden preferir sales menos solubles en el solvente elegido, sin importar si son o no farmacéuticamente aceptables.

Dentro del presente invento se debe entender que un compuesto de la fórmula (I) , (XIV) , (XV) , (XVI) , (XVII) , (XVIII) , (XIX) , o (XX) , o una sal del mismo puede exhibir el fenómeno del tautomerismo y que las ilustraciones de fórmulas dentro de esta especificación pueden representar solamente una de las formas tautoméricas posibles. Se debe entender que el invento incluye cualquier forma tautomérica que inhibe la ADN girasa y/o topoisomerasa IV y no se limita meramente a cualquier forma tautomérica utilizada dentro de las ilustraciones de fórmulas. Las ilustraciones de fórmulas dentro de esta especificación pueden representar solamente una de las formas tautoméricas posibles y se debe entender que la especificación abarca todas las formas tautoméricas posibles de los compuestos trazados no solo aquellas formas que se han podido mostrar gráficamente en la presente. Lo mismo se aplica a nombres de compuestos.

Se apreciará por aquellos con experiencia en el estado de la técnica, que ciertos compuestos de la fórmula (I) , (XIV) , (XV) , (XVI) , (XVII) , (XVIII) , (XIX) , o (XX) , contienen un átomo de carbono y/o azufre asimétricamente sustituido, y por consiguiente pueden existir y ser aislados en formas ópticamente activas y racémicas. Algunos compuestos pueden exhibir polimorfismo. Se debe entender que el presente invento contempla cualquier forma racémica, ópticamente activa, polimórfica o estereoisomérica, o mezclas de las mismas, tal forma posee propiedades útiles en la inhibición de la ADN girasa y/o topoisomerasa IV, se conoce bien en el estado de la técnica cómo preparar formas ópticamente activas (por ejemplo, mediante resolución de la forma racémica mediante técnicas de recristalización, mediante síntesis a partir

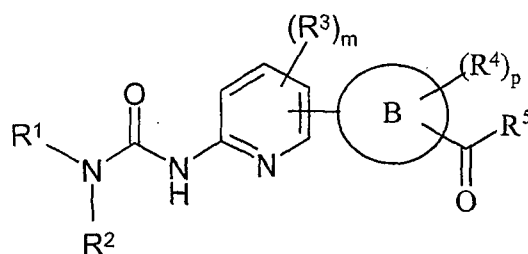
de materiales de inicio ópticamente activos, mediante síntesis quiral, mediante resolución enzimática, mediante biotransformación, o mediante separación cromatográfica utilizando una fase estacionaria quiral) y cómo determinar la eficacia para la inhibición de la ADN girasa y/o topoisomerasa IV mediante pruebas estándares descritas más adelante.

También se debe entender que ciertos compuestos de la fórmula (I), (XIV), (XV), (XVI), (XVII), (XVIII), (XIX), o (XX), y sales de los mismos pueden existir en formas solvatadas así como también en formas no solvatadas tales como, por ejemplo, formas hidratadas. Se debe entender que el invento contempla todas estas formas solvatadas las inhiben la ADN girasa y/o topoisomerasa IV.

Allí siguen valores particulares y apropiados para ciertos sustituyentes y grupos citados en esta especificación. Estos valores se pueden utilizar donde sea apropiado con cualquiera de las definiciones y realizaciones divulgadas en la presente. Para evitar la duda cada especie declarada representa un aspecto particular e independiente de este invento.

En una realización de los compuestos representados por la fórmula (I), el anillo A se selecciona un partir del grupo que consta de piridilo, pirimidinilo, y tiazolilo.

En otra realización de los compuestos representados por la fórmula (I), los compuestos del invento son representados por la fórmula (XIV) :

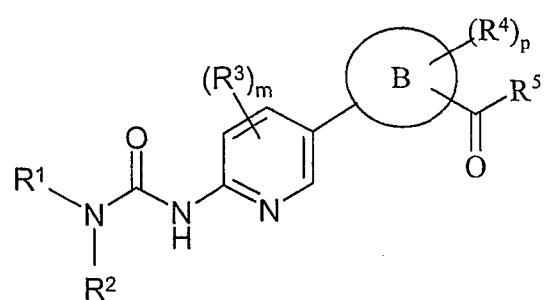


(XIV)

o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, en donde R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , Anillo B, m y p son definidos como para la fórmula (I).

En otra realización de los compuestos representados por fórmula (I), los compuestos del invento son representados por la fórmula (XV) :

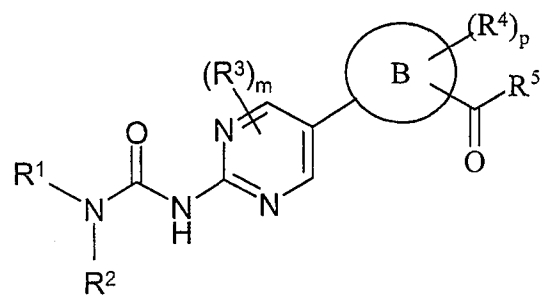
3



(XV)

o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, en donde R¹, R², R³, R⁴, R⁵, Anillo B, m y p son definidos como para fórmula (I) .

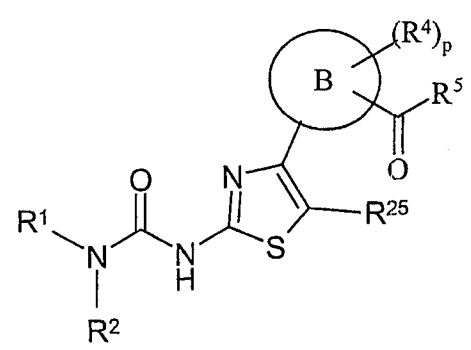
En otra realización de los compuestos representados por fórmula (I) , los compuestos del
5 invento son representados por fórmula (XVI) :



(XVI)

o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, en donde R¹, R², R³, R⁴, R⁵, Anillo B, m y p son definidos como para la fórmula (I) .

En otra realización de los compuestos representados por la fórmula (I) , los compuestos
10 del invento son representados por la fórmula (XVII) :



(XVII)

o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, en donde R²⁵ es H o R³, y R¹, R², R³, R⁴, R⁵, Anillo B, y p son definidos como para la fórmula (I) .

En una realización de los compuestos representados por fórmula (I), (XVI), (XV), (XVI) o (XVII), el Anillo B se selecciona un partir del grupo que consta de tiazolilo, piridinilo, 1.3- benzotiazolilo, fenilo, imidazo[1,2- un] piridinilo, 4- oxo- 1H- quinolinilo, y 2- oxo- 1H- piridinilo.

5 En otra realización de los compuestos representados por la fórmula (I), (XVI), (XV), o (XVI), m es 0.

En otra realización de los compuestos representados por fórmula (I), (XVI), (XV), o (XVI), m es 1.

10 En otra realización de los compuestos representados por fórmula (I), (XVI), (XV), o (XVI), m es 2.

En otra realización de los compuestos representados por la fórmula (I), (XVI), (XV), (XVI) o (XVII), R^3 , para cada ocurrencia, es independientemente seleccionado a partir del grupo que consta de piridinilo, fenilo, y tiazolilo, en donde el piridinilo, fenilo o tiazolilo se puede opcionalmente sustituir sobre uno o más átomos de carbono con uno o más R^{11} .

En otra realización de los compuestos representados por la fórmula (I), (XVI), (XV), (XVI) o (XVII), R^{11} , para cada ocurrencia, es independientemente seleccionado a partir del grupo que consta de un halo, un C1- 4alquilo y un C1- 4haloalquilo.

En otra realización de los compuestos representados por las fórmulas (I), (XVI), (XV), (XVI) o (XVII), p es 0.

20 En otra realización de los compuestos representados por las fórmulas (I), (XVI), (XV), (XVI) o (XVII), p es 1.

En otra realización de los compuestos representados por las fórmulas (I), (XVI), (XV), (XVI) o (XVII), p es 2.

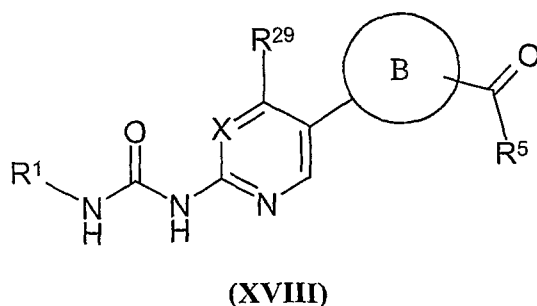
25 En otra realización de los compuestos representados por las fórmulas (I), (XVI), (XV), (XVI) o (XVII), R^4 , para cada ocurrencia, es independientemente seleccionado a partir del grupo que consta de carbamoilo, un N- (C₁₋₆alquil) carbamoilo, un N,N- (C₁₋₆alquil) carbamoilo, un C₁₋₆alcoxycarbonilo, carboxilo, oxo, hidroxilo, un C₁₋₆alquilo, un C₁₋₆alcanoilo, un N- (C₁₋₆alcoxi) carbamoilo, un imidazolilo, y un 1H- 1,2,4- triazolilo, en donde el N- (C₁₋₆alquil) carbamoilo, N,N- (C₁₋₆alquil) carbamoilo, C₁₋₆alcoxycarbonilo, C₁₋₆alquilo, C₁₋₆alcanoilo, N- (C₁₋₆alcoxi) carbamoilo, imidazolilo, y 1H- 1,2,4- triazolilo se pueden opcionalmente sustituir sobre uno o más átomos de carbono con uno o más R^{11} ; y en donde el hidrógeno del - NH- del

30

imidazoilo y 1H-1,2,4-triazolilo opcionalmente se puede reemplazar con R^{12} .

En otra realización de los compuestos representados por las fórmulas (I), (XVI), (XV), (XVI) o (XVII), R^{11} , para cada ocurrencia, es independientemente seleccionado a partir del grupo que consta de un C_{1-4} alquilo, un C_{1-4} alcoxilo, y un C_{1-4} alcoxi C_{1-4} alquilo; y R^{12} , para cada ocurrencia es independientemente seleccionado a partir del grupo que consta de C_{1-4} alquilo y un C_{1-4} alcoxi C_{1-4} alquilo.

En otra realización de los compuestos representados por la fórmula (I), los compuestos del invento son representados por la fórmula (XVIII) :



o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, en donde:

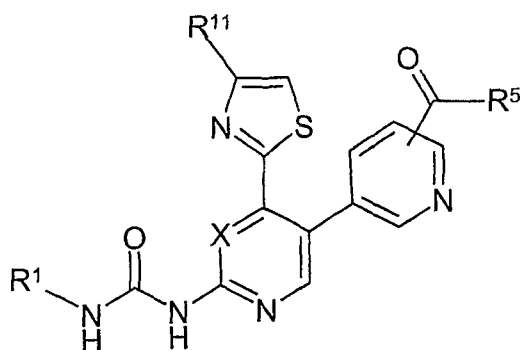
X es CH o N; y

R^{29} es un arilo de 6 miembros o un heteroarilo de 5 o 6 miembros, en donde el arilo o heteroarilo es opcionalmente substituidos sobre uno o más átomos de carbono con uno o más R^{11} ; y en donde si el heteroarilo comprende una fracción -NH- el hidrógeno se puede opcionalmente sustituir por un grupo seleccionado a partir de R^8 .

En una realización de los compuestos representados por la fórmula (XVIII), el Anillo B se selecciona a partir del grupo que consta de fenilo, piridinilo, y tiazolilo.

En otra realización de los compuestos representados por la fórmula (XVIII), R^{29} se selecciona a partir del grupo que consta de piridinilo, tiazolilo, y fenilo, en donde el piridinilo, tiazolilo o fenilo se pueden opcionalmente sustituir sobre uno o más átomos de carbono con uno o más R^{11} .

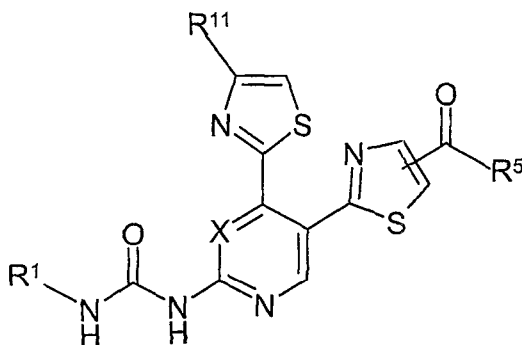
En otra realización de los compuestos representados por la fórmula (I), los compuestos del invento son representados por la fórmula (XIX) :



(XIX)

o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, en donde R^1 , R^5 , y R^u son definidos como para la fórmula (I), y X es definido como en la fórmula (XVIII).

En otra realización de los compuestos representados por la fórmula (I), los compuestos del invento son representados por la fórmula (XX):



(XX)

o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, en donde R^1 , R^5 , y R^{11} son definidos como para la fórmula (I), y X es definido como en la fórmula (XVIII).

En otra realización de los compuestos representados por las fórmulas (I), (XVI), (XV), (XVI), (XVII), (XVIII), (XIX), o (XX), R^{11} es un halo, un C_{1-4} alquilo, un C_M haloalquilo, o fenilo.

En otra realización de los compuestos representados por las fórmulas (I), (XVI), (XV), (XVI), (XVII), (XVIII), (XIX), o (XX), R^1 es C_{1-6} alquilo.

En otra realización de los compuestos representados por las fórmulas (I), (XVI), (XV), (XVI), (XVII), (XVIII), (XIX), o (XX), R^1 es etilo.

En otra realización de los compuestos representados por las fórmulas (I), (XVI), (XV), (XVI), (XVII), (XVIII), (XIX), o (XX), R^2 es hidrógeno.

En otra realización de los compuestos representados por las fórmulas (I) , (XVI) , (XV) , (XVI) , m es 0.

En una realización de los compuestos representados por las fórmulas (I) , (XVI) , (XV) , (XVI) , o (XVII) , R^4 es un sustituyente sobre carbono y se selecciona a partir de carboxilo, carbamoilo, C_{1-6} alcanoilo, N- (C_{1-6} alquil) carbamoilo, N- (C_{1-6} alcoxi) carbamoilo o C_{1-6} alcoxycarbonil.

En otra realización de los compuestos representados por las fórmulas (I) , (XVI) , (XV) , (XVI) , o (XVII) , R^4 es un sustituyente sobre carbono y se selecciona a partir de carboxilo, carbamoilo, acetilo, N- (butilo) carbamoilo, N- (metoxi) carbamoilo, etoxycarbonilo o isopropoxycarbonilo.

En otra realización de los compuestos representados por las fórmulas (I) , (XVI) , (XV) , (XVI) , o (XVII) , p es 0 o 1.

En otra realización de los compuestos representados por las fórmulas (I) , (XVI) , (XV) , (XVI) , o (XVII) , p es 0.

En otra realización de los compuestos representados por las fórmulas (I) , (XVI) , (XV) , (XVI) , o (XVII) , p es 1.

En una realización de los compuestos representados por la fórmula (I) , el Anillo A es un nitrógeno que contiene un grupo heterocíclico de 5 o 6 miembros; en donde el nitrógeno usado es =N- y es orto al grupo $R^1R^2NC(O)NH$ de la fórmula (I) ; seleccionado a partir de piridilo, tiazolilo y pirimidinilo.

En otra realización de los compuestos representados por la fórmula (I) , el Anillo A es un nitrógeno que contiene un grupo heterocíclico de 5 o 6 miembros; en donde el nitrógeno usado es =N- y es orto al grupo $R^1R^2NC(O)$ de la fórmula (I) ; seleccionado a partir de piridilo.

En otra realización de los compuestos representados por la fórmula (I) , el Anillo A es un nitrógeno que contiene un grupo heterocíclico de 5 o 6 miembros; en donde el nitrógeno usado es =N- y es orto al grupo $R^1R^2NC(O)$ de la fórmula (I) ; seleccionado a partir de tiazolilo.

En otra realización de los compuestos representados por la fórmula (I) , el Anillo A es un nitrógeno que contiene un grupo heterocíclico de 5 o 6 miembros; en donde el nitrógeno usado es =N- y es orto al grupo $R^1R^2NC(O)$ de la fórmula (I) ; seleccionado a partir de pirimidinilo.

En una realización de los compuestos representados por las fórmulas (I) , (XVI) , (XV) , o (XVI) , (XVII) , o (XVIII) , el Anillo B es carbociclilo.

En otra realización de los compuestos representados por las fórmulas (I), (XVI), (XV), o (XVI), (XVII), o (XVIII), Anillo B es o heterociclilo; en donde si dicho heterociclilo contiene una fracción -NH- ese nitrógeno se puede opcionalmente sustituir por un grupo seleccionado a partir de R¹⁴.

5 En otra realización de los compuestos representados por las fórmulas (I), (XVI), (XV), o (XVI), (XVII), o (XVIII), el Anillo B es piridilo, tiazolilo, benzotiazolilo, fenilo y imidazo[1, 2- a] piridinilo.

En otra realización de los compuestos representados por las fórmulas (I), (XVI), (XV), o (XVI), (XVII), o (XVIII), el Anillo B es piridilo.

10 En otra realización de los compuestos representados por las fórmulas (I), (XVI), (XV), o (XVI), (XVII), o (XVIII), el Anillo B es tiazolilo.

En otra realización de los compuestos representados por las fórmulas (I), (XVI), (XV), o (XVI), (XVII), o (XVIII), el Anillo B es benzotiazolilo.

En otra realización de los compuestos representados por las fórmulas (I), (XVI), (XV), o (XVI), (XVII), o (XVIII), el Anillo B es fenilo.

En otra realización de los compuestos representados por las fórmulas (I), (XVI), (XV), o (XVI), (XVII), o (XVIII), el Anillo B es imidazo[1,2- a] piridinilo.

En otra realización de los compuestos representados por las fórmulas (I), (XVI), (XV), o (XVI), (XVII), o (XVIII), el Anillo B es quinolin- 4(IH) - ona.

20 En otra realización de los compuestos representados por las fórmulas (I), (XVI), (XV), o (XVI), (XVII), o (XVIII), Anillo B es piridin- 2(IH) - ona.

En una realización de los compuestos representados por las fórmulas (I), (XVI), (XV), (XVI), (XVII), (XVIII), (XIX), o (XX), R⁵ se selecciona a partir de hidroxilo, -N(R¹⁵)(R¹⁶) y un heterociclilo enlazado por medio del nitrógeno; en donde si dicho heterociclilo ligado un nitrógeno contiene una fracción -NH- ese nitrógeno se puede opcionalmente sustituir por un grupo seleccionado a partir de R¹⁸.

En otra realización de los compuestos representados por las fórmulas (I), (XVI), (XV), (XVI), (XVII), (XVIII), (XIX), o (XX), R⁵ es hidroxilo, amino, un C₁₋₄alcoxilo, un N- (C₁₋₄alquil) amino, un N,N- (C₁₋₄alquil) amino, o un N- (C₃₋₆cicloalquil) amino, en donde el C₁₋₄alcoxilo es opcionalmente sustituido sobre uno o más átomos de carbono con uno o más R¹⁷; y en donde N- (C₁₋₄alquil) amino, N,N- (C₁₋₄alquil) amino, o N- (C₃₋₆cicloalquil) amino se pueden

opcionalmente sustituir sobre uno o más átomos de carbono con uno o más R^{21} .

En otra realización de los compuestos representados por las fórmulas (I), (XVI), (XV), (XVI), (XVII), (XVIII), (XIX), o (XX), R^5 se selecciona a partir de hidroxilo, C_{1-6} alcoxilo y $-N(R^{15})(R^{16})$; en donde R^{15} y R^{16} son independientemente seleccionados a partir de hidrógeno, C_{1-6} alquilo, C_{1-6} alcoxilo o carbociclilo.

En otra realización de los compuestos representados por las fórmulas (I), (XVI), (XV), (XVI), (XVII), (XVIII), (XIX), o (XX), R^5 se selecciona a partir de hidroxilo, metoxilo, etoxilo y $-N(R^{15})(R^{16})$; en donde R^{15} y R^{16} son independientemente seleccionados a partir de hidrógeno, metilo, butilo, metoxilo o ciclopropilo.

En otra realización de los compuestos representados por las fórmulas (I), (XVI), (XV), (XVI), (XVII), (XVIII), (XIX), o (XX), R^5 se selecciona a partir de hidroxilo, metoxilo, etoxilo; metilamino, butilamino, ciclopropiloamino y metoxiamino.

Por lo tanto en un aspecto adicional del invento se proporciona un compuesto de la fórmula (I) (como se ilustró anteriormente) en donde:

R^1 es C_{1-6} alquilo;

R^2 es hidrógeno;

m es 0;

R^4 es un sustituyente sobre carbono y se selecciona a partir de carboxilo, carbamoilo, C_{1-6} alcanoilo, N- (C_{1-6} alquil) carbamoilo, N- (C_{1-6} alcoxi) carbamoilo o C_{1-6} alcoxycarbonilo;

p es 0 o 1;

El Anillo A es un nitrógeno que contiene un grupo heterocíclico de 5 o 6 miembros; en donde el nitrógeno usado es $=N-$ y es orto al grupo $R^1R^2NC(O)NH$ grupo de la fórmula (I); seleccionado a partir de piridilo, tiazolilo y pirimidinilo;

El Anillo B es piridilo, tiazolilo, benzotiazolilo, fenilo e imidazo[1,2- a] piridinilo;

R^5 se selecciona a partir de hidroxilo, C_{1-6} alcoxilo y $-N(R^{15})(R^{16})$; y

R^{15} y R^{16} son independientemente seleccionados a partir de hidrógeno, C_{1-6} alquilo, C_{1-6} alcoxi o carbociclilo;

o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

Por lo tanto en un aspecto adicional del invento se proporciona un compuesto de la fórmula (I) (como se ilustró anteriormente) en donde:

R^1 es etilo;

Ag0

R² es hidrógeno;

m es 0;

R⁴ es un sustituyente sobre carbono y se selecciona a partir de carboxilo, carbamoilo, acetilo, N- (butil) carbamoilo, N- (metoxi) carbamoilo, etoxicarbonilo o isopropoxicarbonilo;

p es 0 o 1;

El Anillo A es un nitrógeno que contiene un grupo heterocíclico de 5 o 6 miembros; en donde el nitrógeno usado es =N- y es orto al grupo R¹R²NC(O) NH de la fórmula (I) ; seleccionado a partir de piridilo, tiazolilo y pirimidinilo;

El Anillo B es piridilo, tiazolilo, benzotiazolilo, fenilo e imidazo[1,2- a] piridinilo; y

R⁵ se selecciona a partir de hidroxilo, metoxilo, etoxilo, metilamino, butilamino, ciclopropiloamino y metoxiamino;

o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

Por lo tanto en un aspecto adicional del invento se proporciona un compuesto de las fórmulas (XIV) , (XV) , o (XVI) (como se ilustró anteriormente) en donde:

R¹ es C₁₋₆alquilo;

R² es hidrógeno;

m es 0;

R⁴ es un sustituyente sobre carbono y se selecciona a partir de carboxilo, carbamoilo, C₁₋₆alcanoilo, N- (C₁₋₆alquil) carbamoilo, N- (C₁₋₆alcoxi) carbamoilo o C₁₋₆alcoxycarbonilo;

p es 0 o 1;

El Anillo B es piridilo, tiazolilo, benzotiazolilo, fenilo e imidazo[1,2- a] piridinilo;

R⁵ se selecciona a partir de hidroxilo, C₁₋₆alcoxilo y - N(R¹⁵) (R¹⁶) ; y

R¹⁵ y R¹⁶ son independientemente seleccionados a partir de hidrógeno, C₁₋₆alquilo, C₁₋₆alcoxilo o carbociclilo;

o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

Por lo tanto en un aspecto adicional del invento se proporciona un compuesto de las fórmulas (XIV) , (XV) , o (XVI) (como se ilustró anteriormente) en donde:

R¹ es etilo;

R² es hidrógeno;

m es 0;

R⁴ es un sustituyente sobre carbono y se selecciona a partir de carboxilo, carbamoilo,

acetilo, N- (butilo) carbamoilo, N- (metoxi) carbamoilo, etoxicarbonilo o isopropoxicarbonilo;
p es 0 o 1;

El Anillo B es piridilo, tiazolilo, benzotiazolilo, fenilo y imidazo[1,2- a] piridinilo; y

R⁵ se selecciona a partir de hidroxilo, metoxilo, etoxilo, metilamino, butilamino,

5 ciclopropiloamino y metoxiamino;

o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

Por lo tanto en un aspecto adicional del invento se proporciona un compuesto de la
fórmula (XVII) (como se ilustró anteriormente) en donde:

R¹ es C₁₋₆alquilo;

10 R² es hidrógeno;

R⁴ es un sustituyente sobre carbono y se selecciona a partir de carboxilo, carbamoilo, C₁₋₆alcanoilo, N- (C₁₋₆alquil) carbamoilo, N- (C₁₋₆alcoxi) carbamoilo o C₁₋₆alcoxicarbonilo;

p es 0 o 1;

El Anillo B es piridilo, tiazolilo, benzotiazolilo, fenilo y imidazo[1,2- a] piridinilo;

R⁵ se selecciona a partir de hidroxilo, C₁₋₆alcoxilo y - N(R¹⁵) (R¹⁶) ; y

R¹⁵ y R¹⁶ son independientemente seleccionados a partir de hidrógeno, C₁₋₆alquilo, C₁₋₆alcoxilo o carbociclilo;

o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

Por lo tanto en un aspecto adicional del invento se proporciona un compuesto de la
20 fórmula (XVII) (como se ilustró anteriormente) en donde:

R¹ es etilo;

R² es hidrógeno;

R⁴ es un sustituyente sobre carbono y se selecciona a partir de carboxilo, carbamoilo,
acetilo, N- (butilo) carbamoilo, N- (metoxi) carbamoilo, etoxicarbonilo o isopropoxicarbonilo;

25 P es 0 o 1;

El Anillo B es piridilo, tiazolilo, benzotiazolilo, fenilo e imidazo[1,2- a] piridinilo; y

R⁵ se selecciona a partir de hidroxilo, metoxilo, etoxilo, metilamino, butilamino,
ciclopropiloamino y metoxiamino;

o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

30 Por lo tanto en un aspecto adicional del invento se proporciona un compuesto de la
fórmula (XVIII) (como se ilustró anteriormente) en donde:

192

R¹ es C₁₋₆alquilo;

El Anillo B es piridilo, tiazolilo, benzotiazolilo, fenilo e imidazo[1,2- a] piridinilo;

R⁵ se selecciona a partir de hidroxilo, C₁₋₆alcoxilo y - N(R¹⁵) (R¹⁶) ; y

R¹⁵ y R¹⁶ son independientemente seleccionados a partir de hidrógeno, C₁₋₆alquilo, C₁₋

5 ₆alcoxilo o carbociclilo;

R²⁹ se selecciona a partir del grupo que consta de piridinilo, tiazolilo, y fenilo, en donde el piridinilo, tiazolilo o fenilo se pueden opcionalmente sustituir sobre uno o más átomos de carbono con uno o más R¹¹; y

R¹¹, para cada ocurrencia, es independientemente seleccionado a partir de halo, C₁₋

10 ₆alquilo, o C₁₋₆haloalquilo;

o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

Por lo tanto en un aspecto adicional del invento se proporciona un compuesto de la fórmula (XVIII) (como se ilustró anteriormente) en donde:

R¹ es etilo;

El Anillo B es piridilo, tiazolilo, benzotiazolilo, fenilo e imidazo[1,2- a] piridinilo; y

R⁵ se selecciona a partir de hidroxilo, metoxilo, etoxilo, metilamino, butilamino, ciclopropiloamino y metoxiamino;

R²⁹ se selecciona a partir del grupo que consta de piridinilo, tiazolilo, y fenilo, en donde el piridinilo, tiazolilo o fenilo se puede opcionalmente sustituir sobre uno o más átomos de carbono

20 con uno o más R¹¹; y

R¹¹, para cada ocurrencia, es independientemente seleccionado a partir de fluoro, trifluorometilo, o etilo;

o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

Por lo tanto en un aspecto adicional del invento se proporciona un compuesto de la fórmula (XIX) o (XX) (como se ilustró anteriormente) en donde:

R¹ es C₁₋₆alquilo;

R⁵ se selecciona a partir de hidroxilo, C₁₋₆alcoxilo y- N(R¹⁵) (R¹⁶) ; y

R¹⁵ y R¹⁶ son independientemente seleccionados a partir de hidrógeno, C₁₋₆alquilo, C₁₋
30 ₆alcoxilo o carbociclilo; y

R¹¹ es halo, C₁₋₆alquilo, o C₁₋₆haloalquilo;

o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

193

Por lo tanto en un aspecto adicional del invento se proporciona un compuesto de la fórmula (XVIII) o (XX) (como se ilustró anteriormente) en donde:

R¹ es etilo;

R⁵ se selecciona a partir de hidroxilo, metoxilo, etoxilo, metilamino, butilamino, ciclopropilamino y metoxiamino; y

R¹¹, para cada ocurrencia, es independientemente seleccionado a partir de fluoro, trifluorometilo, o etilo;

o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

Compuestos particulares del invento son los compuestos de los Ejemplos, cada uno de los cuales proporciona un aspecto independiente adicional del invento. En aspectos adicionales, el presente invento también comprende cualquiera dos o más compuestos de los Ejemplos.

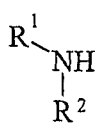
En una realización del invento se proporcionan compuestos de la fórmula (I), (XIV), (XV), (XVI), (XVII), (XVIII), (XIX), o (XX), en una realización alternativa se proporcionan sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de las fórmulas (I), (XIV), (XV), (XVI), (XVII), (XVIII), (XIX), o (XX).

En un aspecto adicional el presente invento proporciona un proceso para preparar un compuesto de las fórmulas (I), (XIV), (XV), (XVI), (XVII), (XVIII), (XIX), o (XX), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Otro aspecto del presente invento proporciona un proceso para preparar un compuesto de la fórmula (I), o cualquier realización del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo tal proceso (en donde los grupos variables son, a menos que se especifique lo contrario, como se definen en la fórmula

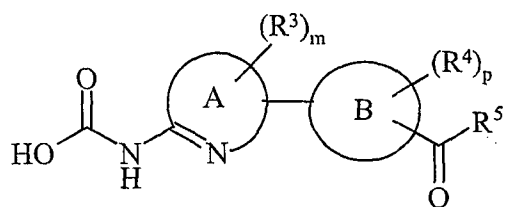
(I)) comprende:

Proceso a) reaccionar una amina de la fórmula (II) :



(II)

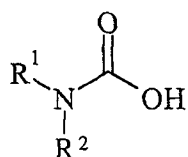
con un ácido de la fórmula (III) :



(III)

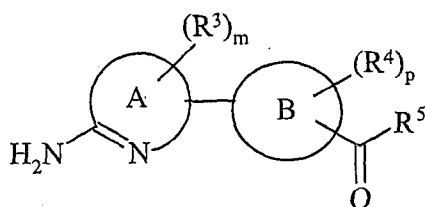
o un derivado activado del mismo;

Proceso b) reaccionar un ácido de la fórmula (N) :



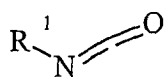
(IV)

o un derivado activado del mismo; con una amina de la fórmula (V) :



(V)

Proceso c) para compuestos de la fórmula (I) en donde R² es hidrógeno; reaccionar un isocianato de la fórmula (VI) :

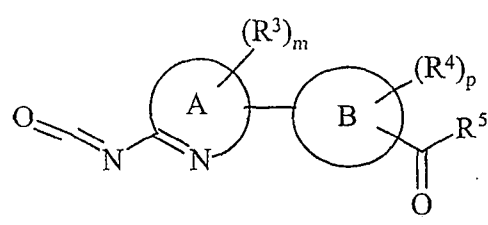


(VI)

con un compuesto de la fórmula (V) ;

Proceso d) reaccionar un isocianato de la fórmula (VII) :

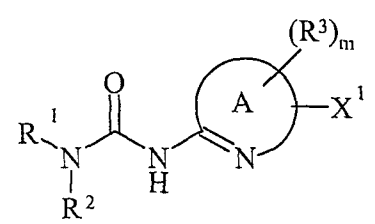
cas



(VII)

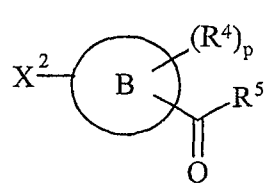
con un compuesto de la fórmula (II) ;

Proceso e) para compuestos de la fórmula (I) en donde el Anillo A es fijado a un enlace doble del Anillo B y el Anillo B es fijado a un enlace doble del Anillo A; reaccionar un compuesto de la fórmula (VIII) :



(VIII)

con un compuesto de la fórmula (IX) :

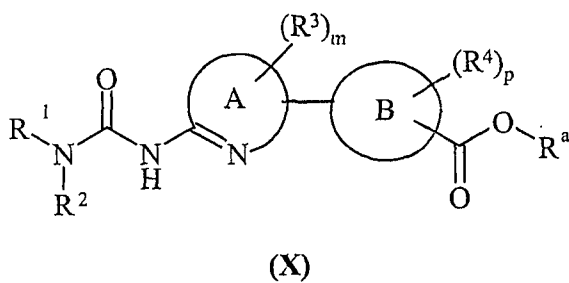


(IX)

en donde uno de X¹ y X² es un grupo desplazable "L" y el otro es un reactivo organometálico "M";

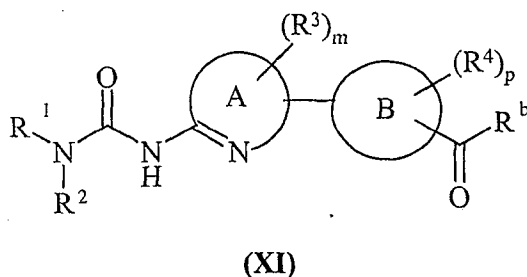
Proceso f) para compuestos de la fórmula (I) en donde R⁵ es hidroxilo; desprotegiendo un compuesto de la fórmula (X) :

196

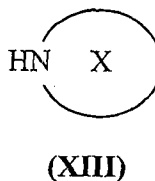
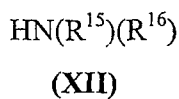


en donde R^a es un grupo protector carboxilo;

Proceso g) para compuestos de la fórmula (I) en donde R^5 es $-N(R^{15})(R^{16})$ o un heterociclilo
5 enlazado a nitrógeno; reaccionar un compuesto de la fórmula (XI) :



en donde R^b es hidroxilo o un grupo desplazable; con un compuesto de la fórmula (XII) o (XIII)



en donde el Anillo X es un $-NH-$ que contiene heterociclilo;

y luego si es necesario:

- i) convertir un compuesto de la fórmula (I) en otro compuesto de la fórmula (I) ;
- ii) retirar cualquier grupo protector;
- 15 iii) formar una sal farmacéuticamente aceptable.

R^a es un grupo protector carboxilo, grupos protectores carboxilo apropiados se definen más adelante.

L es un grupo desplazable, valores apropiados para L incluyen cloro, bromo, tosilo y trifluorometilsulfonilo.

M es un reactivo organometálico, los valores apropiados para M incluyen reactivos de organoboro y organoestaño, en particular $B(OR^Z)_2$ donde R^Z es hidrógeno o C_{1-6} alquilo por ejemplo $B(OH)_2$; y $Sn(R^Y)_3$ donde R^Y es C_{1-6} alquilo por ejemplo $Sn(Bu)_3$.

197

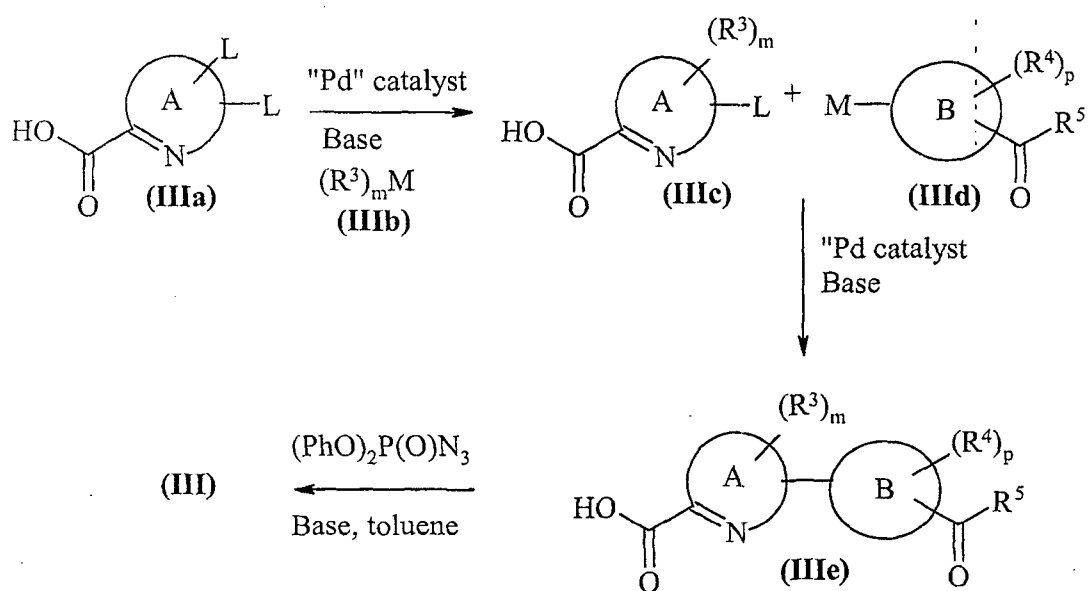
5 Un grupo desplazable apropiado para R^b puede ser un grupo éster, por ejemplo ésteres de C_{1-6} alcoxilo, éster de aliloxilo, éster de benciloxilo, ésteres activados incluyendo ésteres formados con 1- hidroxibenzotriazol, 3- óxido hexafluorofosfato de 1- [bis(dimetilamino) metileno] - 1H- 1,2,3- triazolo[4,5- b] piridinio, hidrocloreuro de 1- (3- dimetilaminopropil) 3- etilcarbodiimida y carbonildiimidazol; o un grupo halo, por ejemplo cloro o bromo.

Condiciones de reacción específicas para las anteriores reacciones son como sigue.

10 *Proceso a)* y *Proceso b)* las aminas y ácidos se pueden acoplar juntas en presencia de un reactivo acoplador apropiado. Reactivos acopladores de péptidos estándares conocidos en el estado de la técnica se pueden emplear como reactivos acopladores apropiados, o por ejemplo carbonildiimidazol y dicitclohexil- carbodiimida (DCC) o 1- etil- 3- (3- dimetilaminopropil) carbodiimida (EDC) , opcionalmente en presencia de un catalizador tal como dimetilaminopiridina o 4- pirrolidinopiridina, opcionalmente en presencia de una base por ejemplo trietilamina, piridina, o 2,6- di- aquil- piridinas tales como 2,6- lutidina o 2,6- di- tert- butilpiridina. Solventes apropiados incluyen dimetilacetamida, diclorometano, benceno, tetrahidrofurano y dimetilformamida. La reacción de acoplamiento se puede convenientemente realizar a una temperatura en el rango de- 40 a 40 °C.

20 Derivados ácidos activados apropiados incluyen haluros ácidos, por ejemplo cloruros ácidos, y ésteres activos, por ejemplo ésteres de pentafluorofenilo. La reacción de estos tipos de compuestos con aminas es bien conocida en el estado de la técnica, por ejemplo pueden reaccionar en presencia de una base, tal como aquella descrita anteriormente, y en un solvente apropiado, tal como aquel descrito anteriormente. La reacción se puede convenientemente
25 realizar a una temperatura en el rango de - 40 a 40 °C.

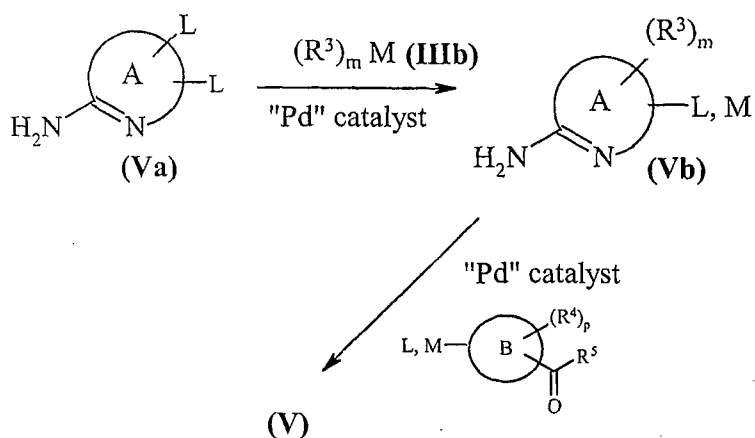
Compuestos de la fórmula (III) se pueden preparar según el siguiente esquema:



Esquema 1

Donde L y M son como se definieron anteriormente.

Los compuestos de la fórmula (V) se pueden preparar según el siguiente esquema:



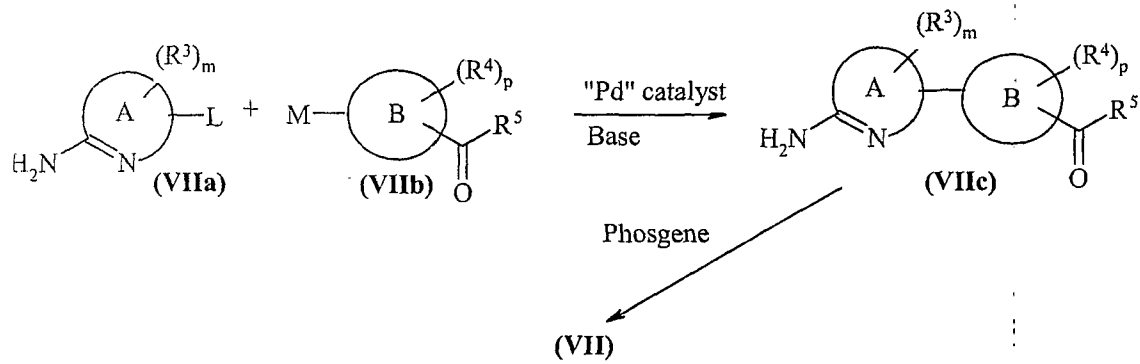
Esquema 2

Donde L y M son como se definieron anteriormente.

Los Compuestos de las fórmulas (II), (IIa), (IIb), (Va) y (N) son compuestos comercialmente disponibles, o son conocidos en la literatura o se pueden preparar mediante procesos estándares conocidos en el estado de la técnica.

Proceso c) y Proceso d) Isocianatos y aminas se pueden acoplar juntos en un solvente apropiado tal como cloroformo, diclorometano, tolueno, o N- metilpirrolidina en presencia de una base tal como trietilamina y con la adición de calor.

Los compuestos de la fórmula (VII) se pueden preparar según el siguiente esquema:



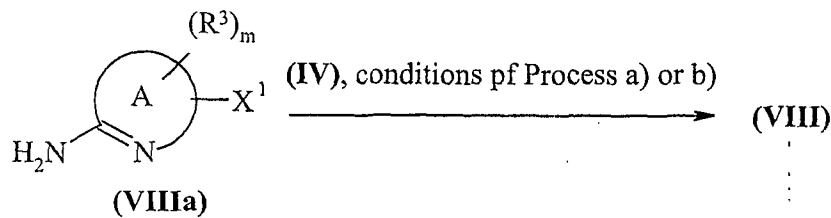
Esquema 3

5 Donde L y M son como son como se definieron anteriormente.

Los compuestos de la fórmula (VI) , (Vila) y (VIIb) son compuestos comercialmente disponibles, o son conocidos en la literatura o se pueden preparar mediante procesos estándares conocidos en el estado de la técnica.

10 *Proceso e)* Compuestos de las fórmulas (VIII) y (IX) pueden reaccionar juntos mediante química de acoplamiento utilizando un catalizador apropiado. Tales reacciones son bien conocidas en el estado de la técnica. Por ejemplo, donde M es un grupo organoboro, se puede utilizar Pd(PPh3) 4 y una base apropiada tal como carbonato de sodio. En el caso donde M es un reactivo de organoestaño, se puede utilizar Pd(PPh3) 4 como el catalizador. Las reacciones tienen
15 lugar en solventes apropiados y pueden requerir condiciones térmicas.

Los compuestos de la fórmula (VIII) se pueden preparar según el siguiente esquema:



Esquema 4

20 Los compuestos de las fórmula (VIIIa) y (IX) son compuestos comercialmente disponibles, o son conocidos en la literatura o se pueden preparar mediante procesos estándares conocidos en el estado de la técnica.

Proceso f) condiciones de desprotección carboxilo apropiadas son descritas a'continuación.

200

Los compuestos de la fórmula (X) se pueden preparar mediante variaciones apropiadas de las reacciones descritas en la presente para preparar los compuestos de la fórmula (I).

Proceso g) condiciones apropiadas para esta reacción son descritas el *Proceso a)* o *Proceso b)*.

5 Los compuestos de la fórmula (XI) se pueden preparar mediante variaciones apropiadas de las reacciones descritas en la presente para preparar los compuestos de la fórmula (I).

Los compuestos de las fórmulas (XII) y (XIII) son compuestos comercialmente disponibles, o son conocidos en la literatura o se pueden preparar mediante procesos estándares conocidos en el estado de la técnica.

10 La formación de una sal farmacéuticamente aceptable está dentro de la habilidad de un químico orgánico común utilizando técnicas estándares.

Se apreciará que ciertos de los diferentes sustituyentes cíclicos en los compuestos del presente invento se pueden introducir mediante reacciones de sustitución aromáticas estándares o se pueden generar mediante modificaciones de grupos funcionales convencionales ya sea antes o inmediatamente después de los procesos mencionados anteriormente, y como tal se incluyen en el aspecto de proceso del invento. Los reactivos utilizados para introducir tales sustituyentes cíclicos son cualquiera, los comercialmente disponibles o los preparados mediante procesos conocidos en el estado de la técnica.

20 La introducción de sustituyentes en un anillo puede convertir un compuesto de la fórmula (I) en otro compuesto de la fórmula (I). Tales reacciones y modificaciones incluyen, por ejemplo, la introducción de un sustituyente por medio de una reacción de sustitución aromática, reducción de sustituyentes, alquilación de sustituyentes, oxidación de sustituyentes, esterificación de sustituyentes, amidación de sustituyentes, formación de anillos heteroarilo. Los reactivos y condiciones de reacción para tales procedimientos son bien conocidos en el estado de la técnica química. Ejemplos particulares de reacciones de sustitución aromática incluyen la introducción de alcoxidos, reacciones de diazotización seguidas por la introducción del grupo tiol, grupo alcohol, grupo halógeno. Ejemplos de modificaciones incluyen; oxidación de alquiltio a alquilsulfinilo o alquilsulfonilo.

25 30 El químico orgánico con experiencia podrá utilizar y adaptar la información contenida y citada dentro de las anteriores referencias, y ejemplos anexos de las mismas y también los Ejemplos en la presente, para obtener materiales de inicio necesarios, y productos. Si no están

291

comercialmente disponibles, los materiales de inicio necesarios para los procedimientos tales como aquellos descritos anteriormente se pueden preparar mediante procedimientos los cuales son seleccionados a partir de técnicas estándares de química orgánica, técnicas las cuales son análogas a la síntesis de compuestos estructuralmente similares conocidos, o técnicas las cuales son análogas al procedimiento anteriormente descrito o los procedimientos descritos en los ejemplos. Se nota que muchos de los materiales de inicio para métodos sintéticos como los descritos anteriormente son comercialmente disponibles y/o ampliamente reportados en la literatura científica, o se pueden preparar a partir de compuestos comercialmente disponibles utilizando adaptaciones de procesos reportados en la literatura científica. Se hace referencia adicional a Advanced Organic Chemistry, Cuarta Edición, de Jerry March, publicada por John Wiley & Sons 1992, para guía general sobre condiciones de reacción y reactivos.

También se apreciará que en algunas de las reacciones mencionadas en la presente puede ser necesario/deseable proteger cualquier grupo sensible en los compuestos. Las instancias donde la protección es necesaria o deseable son conocidas por aquellos con experiencia en el estado de la técnica, como son los métodos apropiados para tal protección. Los grupos protectores convencionales se pueden utilizar según la práctica estándar (para ilustración ver T.W. Greene, Grupos protectores en Síntesis orgánica, John Wiley y Sons, 1991) .

Ejemplos de un grupo protector apropiado para un grupo hidroxilo es, por ejemplo, un grupo acilo, por ejemplo un grupo alcanilo tal como acetilo, un grupo aroilo, por ejemplo benzoilo, un grupo sililo tal como trimetilsililo o un grupo arilmetilo, por ejemplo bencilo. Las condiciones de desprotección para los grupos protectores anteriores necesariamente variarán con la elección del grupo protector. Por lo tanto, por ejemplo, un grupo acilo tal como un alcanilo o un grupo aroilo pueden ser retirados, por ejemplo, mediante hidrólisis con una base apropiada tal como un hidróxido de metal alcalino, por ejemplo hidróxido de litio o sodio. Alternativamente un grupo sililo tal como trimetilsililo se puede retirar, por ejemplo, mediante fluoruro o mediante ácido acuoso; o se puede retirar un grupo arilmetilo tal como un grupo bencilo, por ejemplo, mediante hidrogenación en presencia de un catalizador tal como paladio- sobre- carbono.

Un grupo protector apropiado para un grupo amino es, por ejemplo, un grupo acilo, por ejemplo un grupo alcanilo tal como acetilo, un grupo alcoxicarbonilo, por ejemplo un grupo metoxicarbonilo, etoxicarbonilo o t- butoxicarbonilo, un grupo arilmetoxicarbonilo, por ejemplo benciloxicarbonilo, o un grupo aroilo, por ejemplo benzoilo. Las condiciones de desprotección

202

para los anteriores grupos protectores necesariamente varían con la elección del grupo protector. Por lo tanto, por ejemplo, un grupo acilo tal como un grupo alcanoilo o alcóxicarbonilo o un grupo aroilo se puede retirar por ejemplo, mediante hidrólisis con una base apropiada tal como un hidróxido de metal alcalino, por ejemplo hidróxido de litio o sodio. Alternativamente un grupo acilo tal como un grupo *t*-butoxicarbonilo se puede retirar, por ejemplo, mediante tratamiento con un ácido apropiado como ácido clorhídrico, azufreico o fosfórico o ácido trifluoroacético y un grupo arilmetoxycarbonilo tal como un grupo benciloxycarbonilo se puede retirar, por ejemplo, mediante hidrogenación sobre un catalizador tal como paladio- sobre- carbono, o mediante tratamiento con un ácido Lewis por ejemplo tris(trifluoroacetato) de boro. Un grupo protector alternativo apropiado para un grupo amino primario es, por ejemplo, un grupo ftaloilo el cual se puede retirar mediante tratamiento con una alquilamina, por ejemplo dimetilaminopropilamina o 2- hidroxietilamina, o con hidrazina.

Un grupo protector apropiado para un grupo carboxilo es, por ejemplo, un grupo esterificante, por ejemplo un grupo metilo o un etilo los cuales se pueden retirar, por ejemplo, mediante hidrólisis con una base tal como hidróxido de sodio, o por ejemplo un grupo *t*- butilo el cual se puede retirar, por ejemplo, mediante tratamiento con un ácido, por ejemplo un ácido orgánico tal como ácido trifluoroacético, o por ejemplo un grupo bencilo el cual se puede retirar, por ejemplo, mediante hidrogenación sobre un catalizador tal como paladio- sobre- carbono, o por ejemplo, un grupo alilo el cual se puede retirar, por ejemplo, mediante uso de un catalizador de paladio tales como acetato de paladio.

Los grupos protectores se pueden retirar en cualquier etapa conveniente en la síntesis utilizando técnicas convencionales bien conocidas en el estado de la técnica química, o se pueden retirar durante un posterior paso en la reacción o tratamiento final.

Cuando se requiere una forma ópticamente activa de un compuesto del invento, ésta se puede obtener realizando uno de los procedimientos anteriores utilizando un material de inicio ópticamente activo (formado, por ejemplo, mediante inducción asimétrica de un paso de reacción apropiado) , o mediante resolución de una forma racémica del compuesto o intermedio utilizando un procedimiento estándar, o mediante separación cromatográfica de diastereoisómeros (cuando son producidos) . Las técnicas enzimáticas también pueden ser útiles para la preparación de compuestos ópticamente activos y/o intermedios.

De manera similar, cuando se requiere un regioisómero puro de un compuesto del

invento, éste se puede obtener realizando uno de los procedimientos anteriores utilizando un regioisómero puro como un material de inicio, o mediante resolución de una mezcla de los regioisómeros o intermedios utilizando un procedimiento estándar.

203

5 Métodos de prueba de potencia enzimática

Los compuestos fueron evaluados para analizar la inhibición de la actividad de la ATPasa de GyrB utilizando un ensayo de detección de fosfatos con molibdato de amonio/verde de malachita (Lanzetta, P. A., L. J. Alvarez, P. S. Reinach, y O. A. Candia, 1979, 100: 95- 97) . Los ensayos se realizaron en placas de múltiples pozos en reacciones de 100µl conteniendo: 50 mM amortiguador TRIS pH 7.5, 75 mM acetato de amonio, 5.5 mM cloruro de magnesio, 0.5 mM ácido etilendiaminatetracético, glicerol al 5%, 1 mM 1,4- Ditio- DL- treitol, 200 nM albumina de suero bovino, 16 ug/ml de ADN cortado de esperma de salmón, 4 nM *E. coli* GyrA, 4 nM *E. coli* GyrB, 250 uM ATP, y compuesto en dimetilsulfoxido. Las reacciones se apagaron con 150 ul de reactivo de detección de molibdato de amonio/verde de malachita conteniendo 1.2 mM hidrocloreuro de verde de malachita, 8.5 mM tetrahidrato de molibdato de amonio, y 1 M ácido clorhídrico. Las placas fueron leídas en un lector de placas de absorbancia a 625 nm y los valores de inhibición por ciento se calcularon utilizando reacciones conteniendo dimetilsulfóxido (2%) como inhibición del 0% y reacciones conteniendo novobiocina (2 uM) como controles de inhibición del 100%. La potencia del compuesto se basó en mediciones IC50 determinadas a partir de reacciones realizadas en presencia de 10 concentraciones diferentes de compuesto.

Los compuestos se probaron para analizar la inhibición de actividad de la ATPasa de topoisomerasa IV como se describió anteriormente para GyrB excepto que las reacciones de 100 µl contenían lo siguiente: 20 mM amortiguador TRIS pH 8, 50 mM acetato de amonio, 8 mM cloruro de magnesio, 5% glicerol, 5 mM 1,4- Ditio- DL- treitol, 0.005% Brij- 35, 5 µg/ml ADN cortado de esperma de salmón, 10 nM *E. coli* ParC, 10 nM *E. coli* ParE, 160 uM ATP, y compuesto en dimetilsulfóxido. La potencia del compuesto se basó en mediciones IC50 determinadas a partir de reacciones realizadas en presencia de 10 concentraciones diferentes de compuesto.

Los compuestos del invento generalmente tienen valores IC50 de <200µg/ml en uno o ambos ensayos descritos en la presente.

Los compuestos se probaron para inhibición de actividad de la ATPasa de GyrB

utilizando un ensayo de detección de fosfato basado en molibdato de amonio/verde de malachita (Lanzetta, P. UN., L. J. Alvarez, P. S. Reinach, y O. UN. Candia, 1979,100: 95- 97) . Los ensayos se realizaron en placas de múltiples pozos en reacciones de 100µl conteniendo: 50 mM de amortiguador Hepes pH 7.5, 75 mM acetato de amonio, 8.0 mM cloruro de magnesio, 1.0 mM ácido etilendiaminatetracético, 5% glicerol, 2 mM 1,4- Ditio- DL- treitol, 400 nM albumina de suero bovino, 5 ug/ml ADN cortado de esperma de salmón, 1.25 nM *E. coli* GyrA, 1.25 nM *S. aureus* GyrB, 500 uM ATP, y compuesto en dimetilsulfóxido. Las reacciones se apagaron con 150 µl de reactivo de detección de molibdato de amonio/verde de malachita conteniendo 1.2 mM hidrocloreuro de verde de malachita, 8.5 mM tetrahidrato molibdato de amonio, y 1 M ácido clorhídrico. Las placas fueron leídas en un lector de placas de absorbancia a 650 nm y los valores de porcentaje de inhibición se calcularon utilizando reacciones conteniendo dimetilsulfóxido (2%) como inhibición del 0% y reacciones conteniendo novobiocina (2 uM) como controles de inhibición del 100%. La potencia del compuesto se basó en mediciones IC50 determinadas a partir de reacciones realizadas en presencia de 10 concentraciones diferentes de compuesto.

La Tabla 1 muestra Valores IC50 de *S. aureus* (SAU) la ATPasa de GyrB para compuestos representativos del invento.

Tabla 1

Número de Ejemplo	IC ₅₀ (µM)
17	0.266
19	0.846
36	0.0168
39	0.014

La Tabla 2 muestra el porcentaje de inhibición *S. aureus* (SAU) ATPasa de GyrB para compuestos del invento a una concentración de compuesto de 12.5 µM a menos que se especifique lo contrario.

Tabla 2

Número de ejemplo	% Inhibición (µM)

1	3.02
2	99.14
3	55.01
4	84.03
5	63.73
6	99.74
7	97.38
8	81.52
9	93.50
10	92.57
11	No disponible
12	92.58
13	98.96
14	99.45*
15	97.89
16	1.28*
17	99.12
18	100.72
19	95.06
20	98.41
21	77.09
22	99.7
23	92.46
24	99.13
25	99.53
26	70.54
27	99.13
28	96.82
29	1 ₃₋₆₁
30	62.90

20

206

31	100.06
32	2.66
33	38.16
34	42.48*
35	96.68*
36	4.84
37	98.86
38	91.81
39	98.99
40	83.74
41	26.89
42	No disponible
43	No disponible
44	No disponible
45	No disponible
46	83.41
47	91.72
48	101.04
49	37.80
50	No disponible
51	62.07
52	No disponible
53	No disponible
54	89.84
55	86.4
56	84.07
57	80.11
58	89.32
59	No disponible
60	No disponible

207

61	92.85
62	No disponible
63	No disponible
64	92.59
65	No disponible
66	No disponible
67	92.51
68	No disponible
69	88.52
70	88.23
71	92.98
72	80.32
73	No disponible
74	0.95
75	93.47
76	88.19
77	101.46
78	No disponible
79	No disponible
80	No disponible
81	No disponible
82	No disponible
83	86.87
84	No disponible
85	94.93
86	99.88
87	No disponible
88	No disponible
89	86.13
90	19.71

208

91	100.94
92	101.43
93	99.14
94	98.94
95	100.11
96	95.42
97	101.37
98	99.33
99	102.40
100	99.68
101	98.26
102	98.20
103	96.04
104	89.92
105	94.75
106	93.1
107	83.95
108	100.44
109	99.48
110	100.89
111	100.96
112	99.91
113	101.53
114	105.38
115	99.18
116	98.74
117	101.33
118	101.75
119	102.99
120	No disponible

909

121	81.82
122	85.75
123	96.24
124	95.06
125	107.06
126	96.24
127	96.99
128	91.47
129	100.02
130	98.67
131	59.98
132	No disponible
133	No disponible
134	7.09
135	0.52
136	60.97
137	86.92
138	94.77
139	96.72
140	76.56
141	99.23
142	0.68
143	99.11
144	38.56
145	100.53
146	64.3
147	94.65
148	94.15
149	97.52
150	100.30

210

151	97.71
152	69.36
153	71.43
154	99.81
155	82.32
156	42.95
157	101.23
158	92.60
159	95.32
160	95.49
161	101.17
162	100.67
163	97.75
164	88.11
165	No disponible

*Nota: El porcentaje de inhibición se midió a una concentración de compuesto de 5 µM.

Métodos de prueba de susceptibilidad bacteriana

- 5
- Los compuestos se probaron para actividad antimicrobiana mediante prueba de susceptibilidad en medios líquidos. Los Compuestos se disolvieron en dimetilsulfóxido y se probaron en 10 diluciones dobles en los ensayos de susceptibilidad. Los organismos utilizados en el ensayo se cultivaron durante la noche sobre medio de agar apropiado y luego se suspendieron en un medio líquido apropiado para el crecimiento del organismo. La suspensión era una
- 10
- suspensión bacteriana McFarland 0.5 y una posterior dilución de 1 en 10 fue hecha en el mismo medio líquido para preparar la suspensión final del organismo en 100 µL. Las placas se incubaron bajo condiciones apropiadas a 37 °C durante 24 horas antes de la lectura. La concentración inhibitoria mínima se determinó como la concentración farmacéutica menor capaz de reducir el crecimiento en 80% o más.
- 15
- El ejemplo 26 tuvo un MIC de 2.0 ug/ml contra *Streptococcus pneumoniae*.
Según una característica adicional del invento se proporciona un compuesto de las

fórmulas (I) , (XIV) , (XV) , (XVI) , (XVII) , (XVIII) , (XIX) , o (XX) , o un sal farmacéuticamente aceptable del mismo para utilizar en un método de tratamiento del cuerpo humano o animal mediante terapia.

CM

En una realización, el invento proporciona un método de tratar una infección bacteriana en un animal, tales como un humano, comprendiendo administración al animal o humano de una cantidad efectiva de un compuesto de cualquiera de las fórmulas (I) , (XIV) , (XV) , (XVI) , (XVII) , (XVIII) , (XIX) , y (XX) , o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Se ha encontrado que los compuestos del presente invento inhiben la ADN girasa bacteriana y/o topoisomerasa IV y por lo tanto son de interés por sus efectos antibacterianos. En un aspecto del invento los compuestos del invento inhiben la ADN girasa bacteriana y por lo tanto son de interés por sus efectos antibacterianos. En un aspecto del invento, los compuestos del invento inhiben topoisomerasa IV y por lo tanto son de interés por sus efectos antibacterianos. En un aspecto del invento, los compuestos del invento inhiben tanto la ADN girasa como la topoisomerasa IV y por lo tanto son de interés por sus efectos antibacterianos. Por lo tanto, los compuestos del invento son útiles para tratar o prevenir infecciones bacterianas.

En un aspecto del invento una "infección" o "infección bacteriana" se refieren a una infección causada por *Acinetobacter baumannii*. En un aspecto del invento una "infección" o "infección bacteriana" se refiere a una infección causada por *Acinetobacter haemolyticus*. En un aspecto del invento una "infección" o "infección bacteriana" se refiere a una infección causada por *Acinetobacter junii*. En un aspecto del invento una "infección" o "infección bacteriana" se refiere a una infección causada por *Acinetobacter johnsonii*. En un aspecto del invento una "infección" o "infección bacteriana" se refiere a una infección causada por *Acinetobacter Iwoffi*. En un aspecto del invento una "infección" o "infección bacteriana" se refiere a una infección causada por *Bacteroides bivius*. En un aspecto del invento una "infección" o "infección bacteriana" se refiere a una infección causada por *Bacteroides fragilis*. En un aspecto del invento una "infección" o "infección bacteriana" se refiere a una infección causada por *Burkholderia cepacia*. En un aspecto del invento una "infección" o "infección bacteriana" se refiere a una infección causada por *Campylobacter jejuni*. En un aspecto del invento una "infección" o "infección bacteriana" se refiere a una infección causada por *Chlamydia pneumoniae*. En un aspecto del invento una "infección" o "infección bacteriana" se refiere a una infección causada por *Chlamydia urealyticus*. En un aspecto del invento una "infección" o "infección bacteriana" se

212

refiere a una infección causada por *Chlamydophila pneumoniae*. En un aspecto del invento una "infección" o "infección bacteriana" se refiere a una infección causada por *Clostridium difficile*.

En un aspecto del invento una "infección" o "infección bacteriana" se refiere a una infección causada por *Enterobacter aerogenes*. En un aspecto del invento una "infección" o "infección

bacteriana" se refiere a una infección causada por *Enterobacter cloacae*. En un aspecto del invento una "infección" o "infección bacteriana" se refieren a una infección causada por

Enterococcus faecalis. En un aspecto del invento una "infección" o "infección bacteriana" se refiere a una infección causada por *Enterococcus faecium*. En un aspecto del invento una

"infección" o "infección bacteriana" se refiere a una infección causada por *Escherichia coli*. En un aspecto del invento una "infección" o "infección bacteriana" se refiere a una infección causada

por *Gardnerella vaginalis*. En un aspecto del invento una "infección" o "infección bacteriana" se refiere a una infección causada por *Haemophilus parainfluenzae*. En un aspecto del invento una

"infección" o "infección bacteriana" se refiere a una infección causada por *Haemophilus influenzae*. En un aspecto del invento una "infección" o "infección bacteriana" se refiere a una

infección causada por *Helicobacter pylori*. En un aspecto del invento una "infección" o "infección bacteriana" se refiere a una infección causada por *Klebsiella pneumoniae*. En un

aspecto del invento una "infección" o "infección bacteriana" se refiere a una infección causada por *Legionella pneumophila*. En un aspecto del invento una "infección" o "infección bacteriana"

se refiere a una infección causada por *Staphylococcus aureus* resistente a Meticilina. En un aspecto del invento una "infección" o "infección bacteriana" se refiere a una infección causada

por *Staphylococcus aureus* susceptible a meticilina. En un aspecto del invento una "infección" o "infección bacteriana" se refiere a una infección causada por *Moraxella catarrhalis*. En un

aspecto del invento una "infección" o "infección bacteriana" se refiere a una infección causada por *Morganella morganii*. En un aspecto del invento una "infección" o "infección bacteriana" se

refiere a una infección causada por *Mycoplasma pneumonias*. En un aspecto del invento una "infección" o "infección bacteriana" se refiere a una infección causada por *Neisseria*

gonorrhoeae. En un aspecto del invento una "infección" o "infección bacteriana" se refiere a una infección causada por *Streptococcus pneumoniae* resistencia a Penicilina. En un aspecto del

invento una "infección" o "infección bacteriana" se refiere a una infección causada por *Streptococcus pneumoniae* susceptible a Penicilina. En un aspecto del invento una "infección" o

"infección bacteriana" se refiere a una infección causada por *Peptostreptococcus magnus*. En un

2/3

aspecto del invento una “infección” o “infección bacteriana” se refiere a una infección causada por *Peptostreptococcus micros*. En un aspecto del invento una “infección” o “infección bacteriana” se refiere a una infección causada por *Peptostreptococcus anaerobius*. En un aspecto del invento una “infección” o “infección bacteriana” se refiere a una infección causada por *Peptostreptococcus asaccharolyticus*. En un aspecto del invento una “infección” o “infección bacteriana” se refiere a una infección causada por *Peptostreptococcus prevotii*. En un aspecto del invento una “infección” o “infección bacteriana” se refiere a una infección causada por *Peptostreptococcus tetradius*. En un aspecto del invento una “infección” o “infección bacteriana” se refiere a una infección causada por *Peptostreptococcus vaginalis*. En un aspecto del invento una “infección” o “infección bacteriana” se refiere a una infección causada por *Proteus mirabilis*. En un aspecto del invento una “infección” o “infección bacteriana” se refieren a una infección causada por *Pseudomonas aeruginosa*. En un aspecto del invento una “infección” o “infección bacteriana” se refiere a una infección causada por *Staphylococcus aureus* resistente a Quinolona. En un aspecto del invento una “infección” o “infección bacteriana” se refiere a una infección causada por *Staphylococcus epidermes* resistente a Quinolona. En un aspecto del invento una “infección” o “infección bacteriana” se refiere a una infección causada por *Salmonella typhi*. En un aspecto del invento una “infección” o “infección bacteriana” se refiere a una infección causada por *Salmonella paratyphi*. En un aspecto del invento una “infección” o “infección bacteriana” se refiere a una infección causada por *Salmonella enteritidis*. En un aspecto del invento una “infección” o “infección bacteriana” se refiere a una infección causada por *Salmonella typhimurium*. En un aspecto del invento una “infección” o “infección bacteriana” se refiere a una infección causada por *Serratia marcescens*. En un aspecto del invento una “infección” o “infección bacteriana” se refiere a una infección causada por *Staphylococcus aureus*. En un aspecto del invento una “infección” o “infección bacteriana” se refiere a una infección causada por *Staphylococcus epidermidis*. En un aspecto del invento una “infección” o “infección bacteriana” se refiere a una infección causada por *Staphylococcus saprophyticus*. En un aspecto del invento una “infección” o “infección bacteriana” se refiere a una infección causada por *Streptococcus agalactiae*. En un aspecto del invento una “infección” o “infección bacteriana” se refiere a una infección causada por *Streptococcus pneumoniae*. En un aspecto del invento una “infección” o “infección bacteriana” se refiere a una infección causada por *Streptococcus pyogenes*. En un aspecto del invento una

214

"infección" o "infección bacteriana" se refiere a una infección causada por *Stenotrophomonas maltophilia*. En un aspecto del invento una "infección" o "infección bacteriana" se refiere a una infección causada por *Ureaplasma urealyticum*. En un aspecto del invento una "infección" o "infección bacteriana" se refiere a una infección causada por *Enterococcus faecium* resistente a Vancomicina. En un aspecto del invento una "infección" o "infección bacteriana" se refiere a una infección causada por *Enterococcus faecalis* resistente a Vancomicina. En un aspecto del invento una "infección" o "infección bacteriana" se refiere a una infección causada por *Staphylococcus aureus* resistente a Vancomicina. En un aspecto del invento una "infección" o "infección bacteriana" se refiere a una infección causada por *Staphylococcus epidermis* resistente a Vancomicina. En un aspecto del invento una "infección" o "infección bacteriana" se refiere a una infección causada por *Mycobacterium tuberculosis*. En un aspecto del invento una "infección" o "infección bacteriana" se refiere a una infección causada por *Clostridium perfringens*. En un aspecto del invento una "infección" o "infección bacteriana" se refiere a una infección causada por *Klebsiella oxytoca*. En un aspecto del invento una "infección" o "infección bacteriana" se refiere a una infección causada por *Neisseria meningitidis*. En un aspecto del invento una "infección" o "infección bacteriana" se refiere a una infección causada por *Fusobacterium spp.* En un aspecto del invento una "infección" o "infección bacteriana" se refiere a una infección causada por *Peptococcus spp.* En un aspecto del invento una "infección" o "infección bacteriana" se refiere a una infección causada por *Proteus vulgaris*. En un aspecto del invento una "infección" o "infección bacteriana" se refiere a una infección causada por *Staphylococcus* coagulasa negativa (incluyendo *Staphylococcus lugdunensis*, *Staphylococcus capitis*, *Staphylococcus hominis*, y *Staphylococcus saprophyticus*) .

En un aspecto del invento una "infección" o "infección bacteriana" se refiere a una infección causada por *Acinetobacter spp.* En un aspecto del invento una "infección" o "infección bacteriana" se refiere a una infección causada por *Bacteroides spp.* En un aspecto del invento una "infección" o "infección bacteriana" se refiere a una infección causada por *Burkholderia spp.* En un aspecto del invento una "infección" o "infección bacteriana" se refiere a una infección causada por *Campylobacter spp.* En un aspecto del invento una "infección" o "infección bacteriana" se refiere a una infección causada por *Chlamydia spp.* En un aspecto del invento una "infección" o "infección bacteriana" se refiere a una infección causada por *Chlamydophila spp.* En un aspecto del invento una "infección" o "infección bacteriana" se refiere a una infección causada por

215

Clostridium spp. En un aspecto del invento una “infección” o “infección bacteriana” se refiere a una infección causada por *Enterobacter spp.* En un aspecto del invento una “infección” o “infección bacteriana” se refiere a una infección causada por *Enterococcus spp.* En un aspecto del invento una “infección” o “infección bacteriana” se refiere a una infección causada por *Escherichia spp.* En un aspecto del invento una “infección” o “infección bacteriana” se refiere a una infección causada por *Gardnerella spp.* En un aspecto del invento una “infección” o “infección bacteriana” se refiere a una infección causada por *Haemophilus spp.* En un aspecto del invento una “infección” o “infección bacteriana” se refiere a una infección causada por *Helicobacter spp.* En un aspecto del invento una “infección” o “infección bacteriana” se refiere a una infección causada por *Klebsiella spp.* En un aspecto del invento una “infección” o “infección bacteriana” se refiere a una infección causada por *Legionella spp.* En un aspecto del invento una “infección” o “infección bacteriana” se refiere a una infección causada por *Moraxella spp.* En un aspecto del invento una “infección” o “infección bacteriana” se refiere a una infección causada por *Morganella spp.* En un aspecto del invento una “infección” o “infección bacteriana” se refiere a una infección causada por *Mycoplasma spp.* En un aspecto del invento una “infección” o “infección bacteriana” se refiere a una infección causada por *Neisseria spp.* En un aspecto del invento una “infección” o “infección bacteriana” se refiere a una infección causada por *Peptostreptococcus spp.* En un aspecto del invento una “infección” o “infección bacteriana” se refiere a una infección causada por *Proteus spp.* En un aspecto del invento una “infección” o “infección bacteriana” se refiere a una infección causada por *Pseudomonas spp.* En un aspecto del invento una “infección” o “infección bacteriana” se refiere a una infección causada por *Salmonella spp.* En un aspecto del invento una “infección” o “infección bacteriana” se refiere a una infección causada por *Serratia spp.* En un aspecto del invento una “infección” o “infección bacteriana” se refiere a una infección causada por *Staphylococcus spp.* En un aspecto del invento una “infección” o “infección bacteriana” se refiere a una infección causada por *Streptococcus spp.* En un aspecto del invento una “infección” o “infección bacteriana” se refiere a una infección causada por *Stenotrofomonas spp.* En un aspecto del invento una “infección” o “infección bacteriana” se refiere a una infección causada por *Ureaplasma spp.* En un aspecto del invento una “infección” o “infección bacteriana” se refiere a una infección causada por *aerobes*. En un aspecto del invento una “infección” o “infección bacteriana” se refiere a una infección causada por *obligate anaerobes*. En un aspecto del invento una “infección” o “infección bacteriana” se

2/6

refiere a una infección causada por *facultative anaerobes*. En un aspecto del invento una "infección" o "infección bacteriana" se refiere a una infección causada por bacterias gram-positivas. En un aspecto del invento una "infección" o "infección bacteriana" se refiere a una infección causada por bacterias gram- negativas. En un aspecto del invento una "infección" o "infección bacteriana" se refiere a una infección causada por bacterias gram- variables. En un aspecto del invento una "infección" o "infección bacteriana" se refiere a una infección causada por patógenos respiratorios atípicos. En un aspecto del invento una "infección" o "infección bacteriana" se refiere a una infección causada por Entéricos. En un aspecto del invento una "infección" o "infección bacteriana" se refiere a una infección causada por *Shigella spp.* En un aspecto del invento una "infección" o "infección bacteriana" se refiere a una infección causada por *Citrobacter*.

En un aspecto del invento "infección" o "infección bacteriana" se refiere a una infección ginecológica. En un aspecto del invento "infección" o "infección bacteriana" se refiere a una infección del tracto respiratorio (RTI) . En un aspecto del invento "infección" o "infección bacteriana" se refiere a una enfermedad de transmisión sexual. En un aspecto del invento "infección" o "infección bacteriana" se refiere a una infección del tracto urinario. En un aspecto del invento "infección" o "infección bacteriana" se refiere a exacerbación aguda de bronquitis crónica (ACEB) . En un aspecto del invento "infección" o "infección bacteriana" se refiere a otitis media aguda. En un aspecto del invento "infección" o "infección bacteriana" se refiere a sinusitis aguda. En un aspecto del invento "infección" o "infección bacteriana" se refiere a una infección causada por bacterias resistentes a fármacos. En un aspecto del invento "infección" o "infección bacteriana" se refiere a sepsis relacionada con catéter. En un aspecto del invento "infección" o "infección bacteriana" se refiere a un cancroide. En un aspecto del invento "infección" o "infección bacteriana" se refiere a clamidia. En un aspecto del invento "infección" o "infección bacteriana" se refiere a neumonía adquirida en comunidad (CAP) . En un aspecto del invento "infección" o "infección bacteriana" se refiere a una infección dermatológica complicada y de la estructura cutánea. En un aspecto del invento "infección" o "infección bacteriana" se refiere a infección dermatológica no complicada y de la estructura cutánea. En un aspecto del invento "infección" o "infección bacteriana" se refiere a endocarditis. En un aspecto del invento "infección" o "infección bacteriana" se refiere a neutropenia febril. En un aspecto del invento "infección" o "infección bacteriana" se refiere a cervicitis gonococal. En un aspecto del invento

2/7

"infección" o "infección bacteriana" se refiere a uretritis gonococal. En un aspecto del invento "infección" o "infección bacteriana" se refiere a neumonía adquirida en hospital (HAP) . En un aspecto del invento "infección" o "infección bacteriana" se refiere a osteomielitis. En un aspecto del invento "infección" o "infección bacteriana" se refiere a una sepsis. En un aspecto del invento "infección" o "infección bacteriana" se refiere a sífilis. En un aspecto del invento "infección" o "infección bacteriana" se refiere a neumonía asociada con ventilador. En un aspecto del invento "infección" o "infección bacteriana" se refiere a infecciones intraabdominales. En un aspecto del invento "infección" o "infección bacteriana" se refiere a gonorrea. En un aspecto del invento "infección" o "infección bacteriana" se refiere a meningitis. En un aspecto del invento "infección" o "infección bacteriana" se refiere a tétanos. En un aspecto del invento "infección" o "infección bacteriana" se refiere a tuberculosis.

En una realización, se espera que los compuestos del presente invento sean útiles para tratar infecciones bacterianas incluyendo, pero sin limitar a neumonía adquirida en comunidad, neumonía adquirida en hospital, infecciones dermatológicas de y de la estructura cutánea, exacerbación aguda de bronquitis crónica, sinusitis aguda, otitis media aguda, sepsis relacionada con catéter, neutropenia febril, osteomielitis, endocarditis, infecciones del tracto urinario y infecciones causadas por bacterias resistentes a fármacos tales como *Streptococcus pneumoniae* resistente a Penicilina, *Staphylococcus aureus* resistente a Metilicina, *Staphylococcus epidermidis* resistente a Metilicina y *Enterococos* resistente a Vancomicina.

Según una característica adicional del presente invento se proporciona un método para producir un efecto antibacteriano en un animal de sangre caliente, tal como el hombre, en necesidad de tal tratamiento, el cual comprende administrar a dicho animal una cantidad efectiva de un compuesto del presente invento, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Según una característica adicional del invento se proporciona un método para la inhibición de ADN girasa bacteriana y/o topoisomerasa IV en un animal de sangre caliente, tal como un ser humano, en necesidad de tal tratamiento el cual comprende administrar a dicho animal una cantidad efectiva de un compuesto de las fórmulas (I) , (XIV) , (XV) , (XVI) , (XVII) , (XVIII) , (XIX) , o (XX) , o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo como definió en la presente.

Según una característica adicional del invento se proporciona un método para tratar una infección bacteriana en un animal de sangre caliente, tal como un ser humano, en necesidad de tal

tratamiento el cual comprende administrar a dicho animal una cantidad efectiva de un compuesto de las fórmulas (I) , (XIV) , (XV) , (XVI) , (XVII) , (XVIII) , (XIX) , o (XX) , o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo como se definió en la presente.

Según una característica adicional del invento se proporciona un método de tratar una infección bacteriana seleccionada a partir de neumonía adquirida en comunidad, neumonía adquirida en hospital, infecciones dermatológicas y de la estructura cutánea, exacerbación aguda de bronquitis crónica, sinusitis aguda, otitis media aguda, sepsis relacionada con catéter, neutropenia febril, osteomielitis, endocarditis, infecciones del tracto urinario y infecciones causada por bacterias resistentes a fármacos tales como *Streptococcus pneumoniae* resistente a Penicilina, *Staphylococcus aureus* resistente a Meticilina, *Staphylococcus epidermidis* resistente a Meticilina y *Enterococos* resistente a Vancomicina en un animal de sangre caliente, tal como un ser humano, en necesidad de tal tratamiento el cual comprende administrar a dicho animal una cantidad efectiva de un compuesto de las fórmulas (I) , (XIV) , (XV) , (XVI) , (XVII) , (XVIII) , (XIX) , o (XX) , o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo como se definió en la presente.

Una característica adicional del presente invento es un compuesto de las fórmulas (I) , (XIV) , (XV) , (XVI) , (XVII) , (XVIII) , (XIX) , o (XX) , y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos para utilizar como un medicamento. Apropiadamente el medicamento es un agente antibacteriano.

Según un aspecto adicional del invento se proporciona el uso de un compuesto de las fórmulas (I) , (XIV) , (XV) , (XVI) , (XVII) , (XVIII) , (XIX) , o (XX) , o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en la fabricación de un medicamento para utilizar en la producción de un efecto anti- bacteriano en un animal de sangre caliente tal como un ser humano.

Según un aspecto adicional del invento se proporciona el uso de un compuesto de las fórmulas (I) , (XIV) , (XV) , (XVI) , (XVII) , (XVIII) , (XIX) , o (XX) , o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en la fabricación de un medicamento para utilizar en la inhibición de ADN girasa bacteriana y/o topoisomerasa IV en un animal de sangre caliente tal como un ser humano.

Por lo tanto según un aspecto adicional del invento se proporciona el uso de un compuesto de las fórmulas (I) , (XIV) , (XV) , (XVI) , (XVII) , (XVIII) , (XIX) , o (XX) , o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos en la fabricación de un medicamento para utilizar en

219

el tratamiento de una infección bacteriana en un animal de sangre caliente tal como un ser humano.

Por lo tanto según un aspecto adicional del invento se proporciona el uso de un compuesto de las fórmulas (I) , (XIV) , (XV) , (XVI) , (XVII) , (XVIII) , (XIX) , o (XX) , o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en la fabricación de un medicamento para utilizar en el tratamiento de una infección bacteriana seleccionada a partir de neumonía adquirida en comunidad, neumonía adquirida en hospital, infecciones dermatológicas y de la estructura cutánea, exacerbación aguda de bronquitis crónica, sinusitis aguda, otitis media aguda, sepsis relacionada con catéter, neutropenia febril, osteomielitis, endocarditis, infecciones del tracto urinario e infecciones causadas por bacterias resistentes a fármacos tales como *Streptococcus pneumoniae* resistente a Penicilina, *Staphylococcus aureus* resistente a Meticilina, *Staphylococcus epidermidis* resistente a Meticilina y *Enterococos* resistente a Vancomicina en un animal de sangre caliente tal como un ser humano.

Según un aspecto adicional del invento se proporciona un compuesto de las fórmulas (I) , (XIV) , (XV) , (XVI) , (XVII) , (XVIII) , (XIX) , o (XX) , o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para utilizar en la producción de un efecto anti- bacteriano en un animal de sangre caliente tales como un ser humano.

Según un aspecto adicional del invento se proporciona un compuesto de las fórmulas (I) , (XIV) , (XV) , (XVI) , (XVII) , (XVIII) , (XIX) , o (XX) , o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para utilizar en la inhibición de ADN girasa bacteriana y/o topoisomerasa IV en un animal de sangre caliente tal como un ser humano.

Por lo tanto según un aspecto adicional del invento se proporciona un compuesto de las fórmulas (I) , (XIV) , (XV) , (XVI) , (XVII) , (XVIII) , (XIX) , o (XX) , o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para utilizar en el tratamiento de una infección bacteriana en un animal de sangre caliente tal como un ser humano.

Por lo tanto según un aspecto adicional del invento se proporciona un compuesto de las fórmulas (I) , (XIV) , (XV) , (XVI) , (XVII) , (XVIII) , (XIX) , o (XX) , o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para utilizar en el tratamiento de una infección bacteriana seleccionada a partir de neumonía adquirida en comunidad, neumonía adquirida en hospital, infecciones dermatológicas y de la estructura cutánea, exacerbación aguda de bronquitis crónica, sinusitis aguda, otitis media aguda, sepsis relacionada con catéter, neutropenia febril,

20

osteomielitis, endocarditis, infecciones del tracto urinario y infecciones causada por bacterias resistentes a fármacos tales como *Streptococcus pneumoniae* resistente a Penicilina, *Staphylococcus aureus* resistente a Meticilina, *Staphylococcus epidermidis* resistente a Meticilina y *Enterococos* resistente a Vancomicina en un animal de sangre caliente tal como un ser humano.

5 Con el propósito de utilizar un compuesto de las fórmulas (I) , (XIV) , (XV) , (XVI) , (XVII) , (XVIII) , (XIX) , o (XX) , o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, (de aquí en adelante en esta sección que se relaciona a composición farmacéutica "un compuesto de este invento") para el tratamiento terapéutico (incluyendo profiláctico) de mamíferos incluyendo humanos. en particular para tratar infección, normalmente se formula según la práctica
10 farmacéutica estándar como una composición farmacéutica.

Por lo tanto en otro aspecto el presente invento proporciona una composición farmacéutica la cual comprende un compuesto de las fórmulas (I) , (XIV) , (XV) , (XVI) , (XVII) , (XVIII) , (XIX) , o (XX) , o un sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un diluyente o portador farmacéuticamente aceptables.

15 Según un aspecto adicional del invento se proporciona una composición farmacéutica la cual comprende un compuesto de las fórmulas (I) , (XIV) , (XV) , (XVI) , (XVII) , (XVIII) , (XIX) , o (XX) , como se definió en la presente o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en asociación con un excipiente o portador farmacéuticamente aceptables para utilizar en la producción de un efecto anti- bacteriano en un animal de sangre caliente, tal como un ser
20 humano.

Según un aspecto adicional del invento se proporciona una composición farmacéutica la cual comprende un compuesto de las fórmulas (I) , (XIV) , (XV) , (XVI) , (XVII) , (XVIII) , (XIX) , o (XX) , como se definió en la presente o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en asociación con un excipiente o portador farmacéuticamente aceptables para utilizar en
25 la inhibición de la ADN girasa bacteriana y/o topoisomerasa IV en un animal de sangre caliente, tal como un ser humano.

Según un aspecto adicional del invento se proporciona una composición farmacéutica la cual comprende un compuesto de las fórmulas (I) , (XIV) , (XV) , (XVI) , (XVII) , (XVIII) , (XIX) , o (XX) , como se definió en la presente o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en asociación con un excipiente o portador farmacéuticamente aceptables para utilizar en
30 el tratamiento de una infección bacteriana en un animal de sangre caliente, tal como un ser

humano.

Según un aspecto adicional del invento se proporciona una composición farmacéutica la cual comprende un compuesto de las fórmulas (I) , (XIV) , (XV) , (XVI) , (XVII) , (XVIII) , (XIX) , o (XX) , como se definió en la presente o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en asociación con un excipiente o portador farmacéuticamente aceptables para utilizar en el tratamiento de una infección bacteriana seleccionada a partir de neumonía adquirida en comunidad, neumonía adquirida en hospital, infecciones dermatológicas y de la estructura cutánea, exacerbación aguda de bronquitis crónica, sinusitis aguda, otitis media aguda, sepsis relacionada con catéter, neutropenia febril, osteomielitis, endocarditis, infecciones del tracto urinario e infecciones causadas por bacterias resistentes a fármacos tales como *Streptococcus pneumoniae* resistente a Penicilina, *Staphylococcus aureus* resistente a Meticilina, *Staphylococcus epidermidis* resistente a Meticilina y *Enterococos* resistente a Vancomicina en un animal de sangre caliente, tal como un ser humano.

Las composiciones del invento pueden estar en una forma apropiada para uso oral (por ejemplo como tabletas, pastillas, cápsulas duras o suaves, suspensiones acuosas o aceitosas, emulsiones, polvos o gránulos dispersables, jarabes o elixires) , para uso tópico (por ejemplo como cremas, ungüentos, geles, o soluciones o suspensiones acuosas o aceitosas) , para administración por inhalación (por ejemplo como un polvo dividido de manera fina o un aerosol líquido) , para administración mediante insuflación (por ejemplo como un polvo dividido de manera fina) o para administración parenteral (por ejemplo como una solución acuosa o aceitosa estéril para dosificación intravenosa, subcutánea, intramuscular o como un supositorio para administración rectal) .

Las composiciones del invento se pueden obtener mediante procedimientos convencionales utilizando excipientes farmacéuticos convencionales, bien conocidos en el estado de la técnica. Por lo tanto, las composiciones diseñadas para uso oral pueden contener, por ejemplo, uno o más agentes colorantes, endulzantes, saborizantes y/o preservativos.

Excipientes farmacéuticamente aceptables apropiados para una formulación de tabletas incluyen, por ejemplo, diluyentes inertes tales como lactosa, carbonato de sodio, fosfato de calcio o carbonato de calcio, agentes granuladores y desintegrantes tales como almidón de maíz o ácido algénico; agentes aglomerantes tales como almidón; agentes lubricantes tales como estearato de magnesio, ácido esteárico o talco; agentes preservativos tales como p- hidroxibenzoato de etilo o

propilo, y anti- oxidantes, tales como ácido ascórbico. Las formulaciones en tabletas pueden ser recubiertas o no recubiertas ya sea para modificar su desintegración y la absorción subsiguiente del ingrediente activo dentro del tracto gastrointestinal, o para mejorar su estabilidad y/o apariencia, en uno u otro caso, utilizando agentes de recubrimiento convencionales y procedimientos bien conocidos en el estado de la técnica.

Las composiciones para uso oral pueden estar en la forma de cápsulas de gelatina dura en las cuales el ingrediente activo es mezclado con un diluyente sólido inerte, por ejemplo, carbonato de calcio, fosfato de calcio o caolina, o como cápsulas de gelatina suave en las cuales el ingrediente activo es mezclado con agua o un aceite tal como aceite de cacahuete, parafina líquida, o aceite de oliva.

Las suspensiones acuosas generalmente contienen el ingrediente activo en forma de polvo fino junto con uno o más agentes de suspensión, tal como carboximetilcelulosa de sodio, metilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, alginato de sodio, polivinil- pirrolidona, goma tragacanto y goma acacia; agentes dispersantes o humectantes tales como lecitina o productos de condensación de un óxido de alquileo con ácidos grasos (por ejemplo estearato de polioxietileno) , o productos de condensación de óxido de etileno con alcoholes alifáticos de cadena larga, por ejemplo heptadecaetilenoxicetanol, o productos de condensación de óxido de etileno con ésteres parciales derivados a partir de ácidos grasos y un hexitol tal como monooleate de polioxietileno sorbitol, o productos de condensación de óxido de etileno con alcoholes alifáticos de cadena larga, por ejemplo heptadecaetilenoxicetanol, o productos de condensación de óxido de etileno con ésteres parciales derivados a partir de ácidos grasos y un hexitol tal como monooleate de polioxietileno sorbitol, o productos de condensación de óxido de etileno con ésteres parciales derivados a partir de ácidos grasos y anhídridos de hexitol, por ejemplo monooleato de polietileno sorbitán. Las suspensiones acuosas también pueden contener uno o más preservativos (tal como p- hidroxibenzoato de etilo o propilo, anti- oxidantes (tales como ácido ascórbico) , agentes colorantes, agentes saborizantes, y/o agentes endulzantes (tales como sacarosa, sacarina o aspártame) .

Las suspensiones aceitosas se pueden formular al suspender el ingrediente activo en un aceite vegetal (tales como aceite de cacahuete, aceite de oliva, aceite de ajonjolí o aceite de coco) o en un aceite mineral (tal como parafina líquida) . Las suspensiones aceitosas también pueden contener un agente espesante tal como cera de abejas, parafina dura o alcohol cetílico. Se pueden

agregar agentes endulzantes tales como aquellos divulgados anteriormente, y agentes saborizantes para proporcionar una preparación oral de sabor agradable. Estas composiciones se pueden preservar mediante la adición de un anti- oxidante tal como ácido ascórbico.

Polvos y gránulos dispersables apropiados para la preparación de una suspensión acuosa mediante la adición de agua generalmente contienen el ingrediente activo junto con, un agente dispersable o humectante, agente de suspensión y uno o más preservativos. Agentes dispersantes o humectantes y agentes de suspensión apropiados son ejemplificados por aquellos ya mencionados anteriormente. Excipientes adicionales tales como agentes endulzantes, saborizantes y colorantes, también pueden estar presentes.

Las composiciones farmacéuticas del invento también pueden estar en la forma de emulsiones de aceite- en- agua. La fase aceitosa puede ser un aceite vegetal, tal como aceite de oliva o aceite de cacahuete, o un aceite mineral, tal como por ejemplo parafina líquida o una mezcla de cualquiera de estos. Agentes emulsificantes apropiados pueden ser, por ejemplo, gomas naturales tales como goma acacia o goma tragacanto, fosfatidas naturales tales como semilla de soya, lecitina, un éster o ésteres parciales derivados de ácidos grasos y anhídridos de hexitol (por ejemplo monooleato de sorbitán) y productos de condensación de dichos ésteres parciales con óxido de etileno tal como monooleato de polioxietileno sorbitán. Las emulsiones también pueden contener agentes endulzantes, saborizantes y preservativos.

Jarabes o elixires se pueden formular con agentes endulzantes tales como glicerol, glicol de propileno, sorbitol, aspartame o sacarosa, y también pueden contener un agente demulcente, preservativo, saborizante y/o colorante.

Las composiciones farmacéuticas también pueden estar en la forma de una suspensión acuosa o aceitosa inyectable estéril, las cuales se pueden formular según procedimientos conocidos utilizando uno o más agentes dispersantes o humectantes y agentes de suspensión, los cuales se mencionaron anteriormente. Una preparación inyectable estéril también puede ser una solución o suspensión inyectable estéril en un diluyente o solvente parenteralmente aceptable no tóxico, por ejemplo una solución en 1,3- butanediol.

Las composiciones para administración por inhalación pueden estar en la forma de un aerosol presurizado convencional dispuesto para dispensar el ingrediente activo ya sea como un aerosol que contiene un sólido fino o gotas de líquido. Se pueden utilizar propulsores de aerosol convencionales tales como hidrocarburos fluorados volátiles o hidrocarburos y el dispositivo de

aerosol es convenientemente dispuesto para dispensar una cantidad medida de ingrediente activo.

Para información adicional sobre formulación el lector es referido al capítulo 25.2 en Volumen 5 de Comprehensive Medicinal Chemistry (Corwin Hansch; Chairman of Editorial Board) . Pergamon Press 1990.

La cantidad del ingrediente activo que es combinado con uno o más excipientes para producir una única forma de dosificación necesariamente variará dependiendo del huésped tratado y la ruta particular de administración. Por ejemplo, una formulación diseñada para administración oral a humanos generalmente contendrá, por ejemplo, entre 0.5 mg y 2 g de agente activo combinado con una cantidad apropiada y conveniente de excipientes la cual puede variar entre 5 y 98% aproximadamente por peso de la composición total. Las formas unitarias de dosificación generalmente contendrán entre 1 mg y 500 mg aproximadamente de un ingrediente activo. Para información adicional sobre Rutas de Administración y Regímenes de Dosificación el lector es referido al capítulo 25.3 en Volumen 5 de Comprehensive Medicinal Chemistry (Corwin Hansch; Chairman de Editorial Board) , Pergamon Press 1990.

Los compuestos del invento descritos en la presente se pueden aplicar como una única terapia o pueden involucrar, además de un compuesto del invento, uno o más sustancias y/o tratamientos. Tal tratamiento conjunto se puede lograr mediante la administración simultánea, secuencial o separada de los componentes individuales del tratamiento. Donde la administración es secuencial o separada, la demora para administrar el segundo componente no debe ser tal como para perder el efecto benéfico de la combinación. Clases y sustancias apropiadas se pueden seleccionar a partir de uno o más de lo siguiente:

i) otros agentes antibacterianos por ejemplo macrolidos ej. eritromicina, azitromicina o claritromicina; quinolonas ej. ciprofloxacina o levofloxacina; β - lactámicos ej. penicilinas ej. amoxicilina o piperacilina; cefalosporinas ej. ceftriaxona o ceftazidime; carbapenemos, ej. meropenem o imipenem etc.; aminoglicosidos ej. gentamicina o tobramicina; o oxazolidinonas; y/o

ii) agentes anti- infecciosos por ejemplo, un triazol antimicótico ej. o anfotericina; y/o

iii) terapéuticos proteicos biológicos por ejemplo anticuerpos, citoquinas, productos de la proteína bactericida/aumentadora de la permeabilidad (BPI, por su sigla en inglés) .

iv) inhibidores de la bomba de eflujo.

Por lo tanto, en un aspecto adicional del invento se proporciona un compuesto de las fórmulas (I) , (XIV) , (XV) , (XVI) , (XVII) , (XVIII) , (XIX) , o (XX) , o una sal

5 farmacéuticamente aceptable del mismo, y un agente quimioterapéutico seleccionado a partir de:

i) uno o más agentes antibacterianos adicionales; y/o

ii) uno o más agentes anti- infecciosos; y/o

10 iii) terapéuticos proteicos biológicos por ejemplo anticuerpos, citoquinas, productos proteicos mejoradores de bactericidad/permeabilidad; y/o

iv) uno o más inhibidores de bomba de eflujo.

En otra realización, el invento se relaciona con un método de tratar una infección bacteriana en un animal, tal como un humano, comprendiendo administrar al animal una cantidad efectiva de un compuesto de las fórmulas (I) , (XIV) , (XV) , (XVI) , (XVII) , (XVIII) , (XIX) , o (XX) , o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un agente quimioterapéutico seleccionado a partir de:

i) uno o más agentes antibacterianos adicionales; y/o

20 ii) uno o más agentes anti- infecciosos; y/o

iii) terapéuticos proteicos biológicos por ejemplo anticuerpos, citoquinas, productos proteicos mejoradores de bactericidad/permeabilidad (BPI) ; y/o

iv) uno o más inhibidores de bomba de eflujo.

Como se declaró anteriormente el tamaño de la dosis requerida para el tratamiento terapéutico o profiláctico de una estado patológico particular necesariamente variará dependiendo del huésped tratado, la ruta de administración, la severidad de la enfermedad tratada, y si un agente quimioterapéutico adicional se administra o no en combinación con un compuesto del invento. Preferiblemente se emplea una dosis diaria en el rango 1- 50 mg/kg. Sin embargo la dosis diaria necesariamente variará dependiendo del huésped tratado, la ruta particular de administración, la severidad de la enfermedad tratada, y si un agente quimioterapéutico adicional se administra o no en combinación con un compuesto del invento. Por consiguiente la

dosificación óptima puede ser determinada por el médico a cargo.

Como se anotó anteriormente, una realización del presente invento está dirigida a tratar o prevenir enfermedades causadas por infecciones bacterianas, en donde las bacterias comprenden una enzima GyrB ATPasa o topoisomerasa IV ATPasa. "Tratar un sujeto con una enfermedad causada por una infección bacteriana" incluye lograr, parcial o sustancialmente, uno o más de lo siguiente: reducir o aliviar la progresión, severidad y/o duración de la infección, detener la diseminación de una infección, aliviar o mejorar un síntoma clínico o indicador asociado con la infección (tales como componentes tisulares o séricos) , y prevenir la recurrencia de la infección.

Como se utiliza en la presente, los términos "prevenir una infección bacteriana" se refieren a la reducción en el riesgo de adquirir la infección, o la reducción o inhibición de la recurrencia de la infección. En una realización preferida, un compuesto del invento se administra o como una medida preventiva a un paciente, preferiblemente un humano, antes de realizar un procedimiento quirúrgico al paciente para evitar la infección.

Como se utiliza en la presente, el término "cantidad efectiva" se refiere a una cantidad de un compuesto de este invento para tratar o prevenir una infección bacteriana la cual es suficiente para evitar el comienzo de una infección, reducir o aliviar la severidad, duración, o progresión de una infección, evitar el avance de una infección, producir la regresión de una infección, evitar la recurrencia, desarrollo, comienzo o progresión de un síntoma asociado con una infección, o aumentar o mejorar los efectos profilácticos o terapéuticos de otra terapia.

Además de su uso en medicina terapéutica, los compuestos de las fórmulas (I) , (XIV) , (XV) , (XVI) , (XVII) , (XVIII) , (XIX) , y (XX) , y sus sales farmacéuticamente aceptables también son útiles como herramientas farmacológicas en el desarrollo y estandarización de sistemas de prueba in- vitro y in- vivo para la evaluación de los efectos de los inhibidores de la ADN girasa y/o topoisomerasa IV en animales de laboratorio tales como gatos, perros, conejos, monos, ratas y ratones, como parte de la investigación de nuevos agentes terapéuticos.

En lo anterior, la composición farmacéutica, proceso, método, características de uso y fabricación del medicamento, las realizaciones alternativas y particulares de los compuestos del invento descritos en la presente también aplican.

Ejemplos

El invento ahora se ilustra pero no es limitado por los siguientes ejemplos en los cuales a

menos que se afirme lo contrario:

- (i) las evaporaciones se realizaron mediante evaporación rotatoria al- vacío y se realizaron procedimientos de tratamiento final después de retirar los sólidos residuales por filtración;
- (ii) las operaciones generalmente se realizaron a temperatura ambiente, que típicamente está en el rango 18- 26 °C y sin exclusión de aire a menos que se indique lo contrario, o a menos que la persona con experiencia trabaje de otra manera bajo una atmosfera inerte;
- (iii) se utilizó cromatografía en columna (mediante el procedimiento en columna rápida) para purificar los compuestos y se realizó sobre sílice Merck Kieselgel (Art. 9385) a menos que se indique lo contrario;
- (iv) los rendimientos son dados para ilustración solamente y no son el máximo obtenible; la estructura de los productos finales del invento generalmente se confirmó mediante NMR y técnicas espectrales de masa; los espectros de resonancia magnética protónica son expresados y generalmente se determinó en DMSO- d₆ a menos que se indique lo contrario utilizando un espectrómetro Bruker DRX- 300 operando a una resistencia de campo de 300 MHz. Los cambios químicos son reportados en partes por millón corriente abajo a partir del tetrametilsilano como un estándar interno (escala δ) y multiplicidades máximas son mostradas así: s, sencillo; d, doble; AB o dd, doble de dobles; dt, doble de triples; dm, doble de múltiples; t, triple, m, múltiple; br, amplio; los datos de espectros de masa de bombardeo atómico rápido generalmente se obtuvieron utilizando un espectrómetro de plataforma (proporcionado por Micromass) corridos en electrospray y, donde sea apropiado, cualquiera datos iónicos positivos o datos iónicos negativos fueron recolectados o utilizando un LC/MSD Agilent Serie 1100 equipado con Sedex 75ELSD, corridos en modo de ionización química a presión atmosférica y, donde sea apropiado, se recolectaron datos cualquiera datos iónicos positivos o datos iónicos negativos; los espectros de masa fueron corridos con una energía del electrón de 70 voltios de electrón en el modo de ionización química utilizando una sonda de exposición directa; donde la ionización indicada fue realizada mediante impacto de electrones (EI) , bombardeo de átomos rápidos (FAB) o electrospray (ESP) ; valores para m/z son dados; generalmente, solamente se reportan iones que indican la masa parental;
- (vi) cada intermedio se purificó al estándar requerido para la etapa subsiguiente y se caracterizó en detalle suficiente para confirmar que la estructura asignada fuera correcta; la pureza se evaluó mediante cromatografía líquida de alta presión, la cromatografía de capa delgada, o NMR e

27

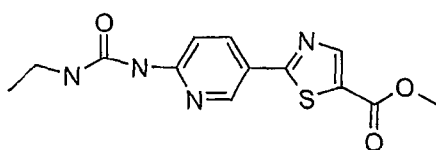
identidad se determinó mediante espectroscopia infra- roja (IR) , espectroscopia de masa o espectroscopia NMR según lo apropiado;

(vii) las siguientes abreviaturas se pueden utilizar:

- 5 EDC es 1- etil- 3- (3- dimetilaminopropilo) carbodiimida
DIEA es etilamina de diisopropilo;
HOBT es 1- hidroxibenzotriazol;
DMF es N,N- dimetilformamida;
SM es material de inicio;
10 DMSO es dimetilsulfóxido;
CDCl₃ es cloroformo deuterado;
MS es espectroscopía de masas;
EtOAc es acetato de etilo;
MeOH es metanol;
15 TFA es ácido trifluoroacético;
TFAA es anhídrido trifluoroacético;
HATU es N- óxido de hexafluorofosfato de N- [(dimetilamino) - 1H,2,3- triazolo[4,5- b-] piridin- 1- ilmetileno] - N- metilmetanaminio;
EtOH es etanol;
20 DCM es diclorometano; y
(viii) las temperaturas están expresadas en °C.

Ejemplo 1

Metil 2- (6- {[(etilamino) carbonil] amino) piridin- 3- il) - 1,3- tiazol- S- carboxilato



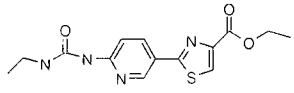
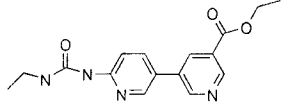
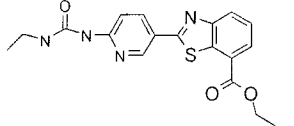
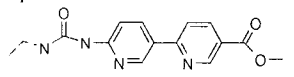
25 N- Etil- N- [5- (4,4,5,5- tetrametil- 1,3,2- dioxaborolan- 2- il) piridin- 2- il] urea
(Intermedio 1, 0.20 g, 0.69 mmol) , 2- bromo- 1,3- tiazol- 5- carboxilato de metilo (0.152 g, 0.69 mmol) , tetrakis trifenilfosfina paladio (0.08 g, 0.069 mmol) , y carbonato de cesio (0.245 mg, 0.754 mmol) se combinaron en un tubito de microondas y degasificaron con argón. Luego se

22

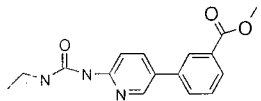
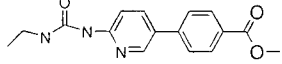
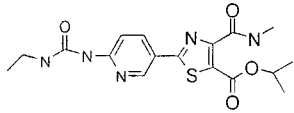
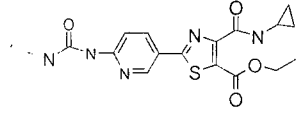
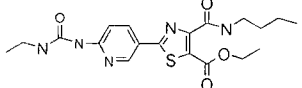
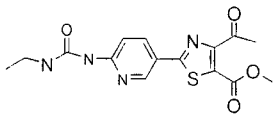
agregó dioxano:agua (4:1, 3 mL) y se sometió a microondas a 110 °C durante media hora. La mezcla de reacción se particionó entre agua y EtOAc y las capas se separaron. La capa orgánica se lavó con solución saturada de bicarbonato de sodio, agua, salmuera y se secó sobre sulfato de magnesio. El solvente se retiró y el residuo se purificó mediante cromatografía rápida eluyendo con 2% MeOH en DCM a 3 % MeOH en DCM. MS (ESP): 307 (M+H⁺) para C₁₃H₁₄N₄O₃S; NMR: 1.09 (t, 3H) , 3.16- 3.22 (m, 2H) , 3.86 (s, 3H) , 7.60 (d, 1H) , 7.79 (t, 1H) , 8.27 (dd, 1H) , 8.49 (s, 1H) . 8.83 (s, 1H) , 9.56 (s, 1H) .

Ejemplos 2- 16

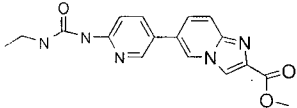
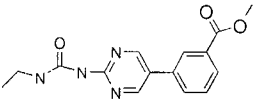
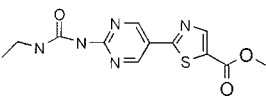
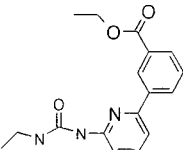
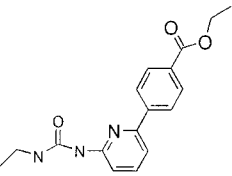
Los siguientes compuestos se prepararon mediante un método análogo al Ejemplo 1.

Ex	Compuesto	Datos	SM
2	Etil 2 - (6 - {[etilamino] carbonil] amino} piridin - 3 - il) - 1,3 - tiazol - 4 - carboxilato 	MS (ESP): 321 (M+H ⁺) para C ₁₄ H ₁₆ N ₄ O ₃ S; NMR: 1.09 (t, 3H), 1.31 (t, 3H), 3.14-3.22 (m, 2H), 4.32 (q, 2H), 7.60 (d, 1H), 7.80 (brs, 1H), 8.21 (dd, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.77 (s, 1H), 9.52 (s, 1H)	intermedio 1 y etil 2-bromo- 1,3- tiazol- 4- carboxilato
3	Etil 6' - {[etilamino] carbonil] amino} - 3, 3' - bipiridina - 5 - carboxilato 	MS (ES): 315 (M+H ⁺) para C ₁₆ H ₁₈ N ₄ O ₃ ; NMR: 1.09 (t, 3H), 1.35 (t, 3H), 3.14-3.25 (m, 2H), 4.37 (q, 2H), 7.53 (d, 1H), 7.96 (t, 1H), 8.15 (dd, 1H), 8.47 (s, 1H), 8.64 (s, 1H), 9.04 (s, 1H), 9.13 (s, 1H), 9.37 (s, 1H)	intermedio 1 y etil 5-bromonicotinato
4	Etil 2 - (6 - {[etilamino] carbonil] amino} piridin - 3 - il) - 1,3 - benzotiazol - 7 - carboxilato 	MS (ES): 371 (M+H ⁺) para C ₁₈ H ₁₈ N ₄ O ₃ S; NMR: 1.10 (t, 3H), 1.40 (t, 3H), 3.20 (m, 2H), 4.44 (q, 2H), 7.68 (q, 2H), 7.82 (t, 1H), 8.10 (dd, 1H), 8.30 (d, 1H), 8.39 (dd, 1H), 8.94 (d, 1H), 9.59 (s, 1H)	intermedio 1 y etil 2-bromo- 1,3- benzotiazol- 7- carboxilato (US 5770758)
5	Metil 6' - {[etilamino] carbonil] amino} - 2, 3' - bipiridina - 5 - carboxilato 	MS (ES): 301 (M+H ⁺) para C ₁₅ H ₁₆ N ₄ O ₃ ; NMR: 1.10 (t, 3H), 3.14-3.22 (m, 2H), 3.92 (s, 3H), 7.52 (d, 1H), 7.75 (dd, 1H) 7.98 (brs, 1H), 8.28 (s, 1H), 8.39 (dd, 1H), 8.83 (d, 1H), 8.93 (s, 1H), 9.42 (s, 1H)	intermedio 1 y metil 5-bromonicotinato

230

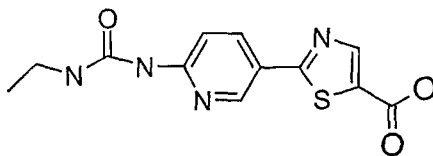
Ex	Compuesto	Datos	SM
6	Metil 3 - (6 - {[etilamino] carbonil] amino} piridin - 3 - il) benzoato 	MS (ES): 300 (MH ⁺) para C ₁₆ H ₁₇ N ₃ O ₃ ; NMR: 1.09 (t, 3H), 3.15-3.24 (m, 2H), 3.88 (s, 3H), 7.49 (d, 1H), 7.61 (t, 1H), 7.92-8.03 (m, 3H), 8.05 (dd, 1H), 8.16 (s, 1H), 8.53 (d, 1H), 9.32 (s, 1H)	intermedio 1 y metil 3-bromobenzoato
7	Metil 4 - (6 - {[etilamino] carbonil] amino} piridin - 3 - il) benzoato 	MS (ES): 300 (M+H ⁺) para C ₁₆ H ₁₇ N ₃ O ₃ ; NMR: 1.09 (t, 3H), 3.15-3.21 (m, 2H), 3.86 (s, 3H), 7.50 (d, 1H), 7.83 (d, 2H), 7.96 (t, 1H), 8.01 (m, 2H), 8.09 (dd, 1H), 8.59 (d, 1H), 9.34 (s, 1H)	intermedio 1 y metil 4-bromobenzoato
8	Isopropil 2 - (6 - {[etilamino] carbonil] amino} piridin - 3 - il) - 4 - [(metilamino) carbonil] - 1, 3 - tiazol - 5 - carboxilato 	MS (ESP): 392 (M+H ⁺) para C ₁₇ H ₂₁ N ₅ O ₄ S; NMR: 1.08 (t, 3H), 1.27 (d, 6H), 2.76 (d, 3H), 3.14-3.22 (m, 2H), 5.04-5.11 (m, 1H), 7.62 (d, 1H), 7.73 (t, 1H), 8.26 (dd, 1H), 8.54-8.56 (m, 1H), 8.82 (d, 1H), 9.58 (s, 1H)	intermedio 1 e intermedio 10
9	Etil 4 - [(ciclopropilamino) carbonil] - 2 - (6 - {[etilamino] carbonil] amino} piridin - 3 - il) - 1, 3 - tiazol - 5 - carboxilato 	MS (ESP): 404 (M+H ⁺) para C ₁₈ H ₂₁ N ₅ O ₄ S; NMR: 0.50-0.52 (m, 2H), 0.69-0.71 (m, 2H), 1.08 (t, 3H), 1.27 (t, 3H), 2.78-2.82 (m, 1H), 3.18-3.22 (m, 2H), 4.27 (q, 2H), 7.62 (d, 1H), 7.74 (t, 1H), 8.27 (dd, 1H), 8.65 (d, 1H), 8.82 (s, 1H), 9.58 (s, 1H)	intermedio 1 e intermedio 4
10	Etil 4 - [(butilamino) carbonil] - 2 - (6 - {[etilamino] carbonil] amino} piridin - 3 - il) - 1, 3 - tiazol - 5 - carboxilato 	MS (ESP): 420 (M+H ⁺) para C ₁₉ H ₂₅ N ₅ O ₄ S; NMR: 0.90 (t, 3H), 1.09 (t, 3H), 1.26 (t, 3H), 1.29-1.39 (m, 2H), 1.48-1.53 (m, 2H), 3.16-3.22 (m, 4H), 4.27 (q, 2H), 7.62 (d, 1H), 7.74 (s, 1H), 8.27 (dd, 1H), 8.59 (t, 1H), 8.83 (s, 1H), 9.58 (s, 1H)	intermedio 1 e intermedio 5
11	Metil 4 - acetil - 2 - (6 - {[etilamino] carbonil] amino} piridin - 3 - il) - 1, 3 - tiazol - 5 - carboxilato 	MS (ESP): 349 (M+H ⁺) para C ₁₅ H ₁₆ N ₄ O ₄ S	intermedio 1 e intermedio 15

231

Ex	Compuesto	Datos	SM
12	Metil 6 - (6 - {[etilamino] carbonil] amino} piridin - 3 - il) imidazo[1, 2 - a] piridina - 2 - carboxilato 	MS (ESP): 340(M+H ⁺) para C ₁₇ H ₁₇ N ₅ O ₃ ; NMR: 1.09 (t, 3H), 3.16-3.22 (m, 2H), 3.84 (s, 3H), 7.53 (d, 1H), 7.71 (s, 2H), 7.90 (s, 1H), 8.03 (dd, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.91 (s, 1H) 9.33 (s, 1H)	intermedio 1 y metil 6-bromoimidazol [1,2-a]piridina- 2- carboxilato
13	Metil 3 - (2 - {[etilamino] carbonil] amino} pirimidin - 5 - il) benzoato 	MS (ES): 301 (M+H ⁺) para C ₁₅ H ₁₆ N ₄ O ₃ ; NMR: 1.12 (t, 3H), 3.22-3.30 (m, 2H), 3.88 (s, 3H), 7.65 (t, 1H), 7.97-8.02 (m, 2H), 8.23 (s, 1H), 8.94 (s, 2H), 8.98 (t, 1H), 9.92 (s, 1H)	intermedio 2 y metil 3-bromobenzoato
14	Metil 2 - (2 - {[etilamino] carbonil] amino} pirimidin - 5 - il) - 1, 3 - tiazol - 5 - carboxilato 	MS (ESP): 308 (M+H ⁺) para C ₁₂ H ₁₃ N ₅ O ₃ S; NMR: 1.12 (t, 3H), 3.24-3.29 (m, 2H), 3.87 (s, 3H), 8.55 (s, 1H), 8.89 (t, 1H), 9.14 (s, 2H), 10.27 (s, 1H)	intermedio 2 y metil 2-bromo- 1,3- tiazol- 5- carboxilato
15	Etil 3 - (6 - {[etilamino] carbonil] amino} piridin - 2 - il) benzoato 	MS(ESP): 314 (M+H ⁺) para C ₁₇ H ₁₉ N ₃ O ₃ ; NMR: 1.12 (t, 3H), 1.34 (t, 3H), 3.16-3.23 (m, 2H), 4.35 (q, 2H), 7.39 (d, 1H), 7.54 (d, 1H), 7.65 (t, 1H), 7.79 (t, 1H), 8.01 (d, 1H), 8.16 (brs, 1H), 8.22 (d, 1H), 8.53 (s, 1H), 9.35 (s, 1H)	intermedio 3 y ácido [3-(etoxicarbonil)fenil]borónico
16	Etil 4 - (6 - {[etilamino] carbonil] amino} piridin - 2 - il) benzoato 	MS (ESP): 314 (M+H ⁺) para C ₁₇ H ₁₉ O ₃ ; NMR: 1.12 (t, 3H), 1.34 (t, 3H), 3.18-3.24 (m, 2H), 4.33 (q, 2H), 7.42 (d, 1H), 7.56 (d, 1H), 7.80 (t, 1H), 8.05-8.12 (m, 5H), 9.34 (s, 1H)	intermedio 3 y ácido [4-(etoxicarbonil)fenil]borónico

Ejemplo 17

Ácido 2- (6 - {[etilamino] carbonilamino} piridin- 3- il) - 1,3- tiazol- 5- carboxílico



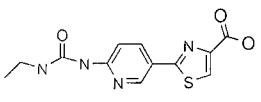
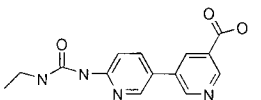
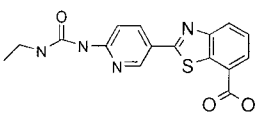
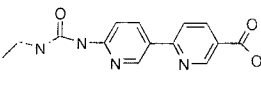
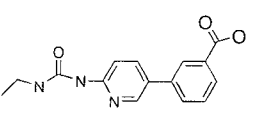
Metil- 2- (6- {[etilamino] carbonil] amino}piridin- 3- il) - 1,3- tiazol- 5- carboxilato (Ejemplo 1, 0.185 g, 0.60 mmol) fue combinado en MeOH (6 mL) y se agregó 2N LiOH (1 mL)

232

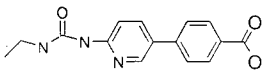
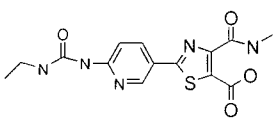
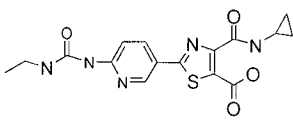
La mezcla resultante fue agitada a 45 °C durante dos horas. El solvente se retiró y la capa acuosa se diluyó con agua y se acidificó con 1N HCl. El producto precipitado se recolectó mediante filtración y se lavó con agua y se secó (0.17 g) . MS (ESP): 293 (M+H⁺) para C₁₂H₁₂N₄O₃S; NMR: 1.09 (t, 3H) , 3.16- 3.22 (m, 2H) , 7.60 (d, 1H) , 7.81 (t, 1H) , 8.26 (dd, 1H) , 8.38 (s, 1H) , 8.81 (s, 1H) , 9.54 (s, 1H) , 13.54 (brs, 1H) .

Ejemplos 18- 33

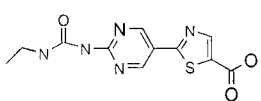
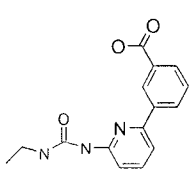
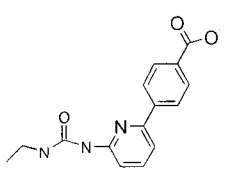
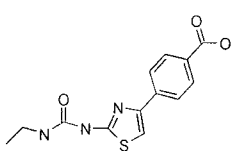
Los siguientes compuestos se prepararon mediante un método análogo al Ejemplo 17.

Ex	Compuesto	Datos	SM
18	ácido carboxílico 2 - (6 - {[(Etilamino) carbonil]amino} piridin - 3 - il) - 1, 3 - tiazol - 4 - 	<u>MS (ESP)</u> : 293 (M+H ⁺) para C ₁₂ H ₁₂ N ₄ O ₃ S; <u>NMR</u> : 1.09 (t, 3H), 3.14-3.23 (m, 2H), 7.59 (d, 1H), 7.80 (t, 1H), 8.21 (de, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.77 (s, 1H), 9.51, (s, 1H), 13.13 (brs, 1H)	ejemplo 2
19	ácido carboxílico 6' - {[(Etilamino) carbonil]amino} - 3, 3' - bipiridina - 5- 	<u>MS (ES)</u> : 287 (M+H ⁺) para C ₁₄ H ₁₄ N ₄ O ₃ ; <u>NMR</u> : 1.09 (t, 3H), 3.15- 3.23 (m, 2H), 7.53 (d, 1H), 7.95 (t, 1H), 8.14 (dd, 1H), 8.45 (t, 1H), 8.63 (s, 1H), 9.02 (s, 1H), 9.11 (s, 1H), 9.35 (s,1H), 13.51 (brs, 1H)	ejemplo 3
20	ácido carboxílico 2 - (6 - {[(Etilamino) carbonil]amino} piridin - 3 - il) - 1, 3 - benzotiazol - 7 - 	<u>MS (ES)</u> : 343 (M+H ⁺) para C ₁₆ H ₁₄ N ₄ O ₃ S; <u>NMR</u> : 1.09 (t, 3H), 3.18-3.23 (m, 2H), 7.48 (t, 1H), 7.58 (d, 1H), 7.87-7.91 (m, 2H), 7.80 (d, 1H), 8.31 (dd, 1H), 8.86 (d, 1H), 9.52 (s, 1H)	ejemplo 4
21	ácido carboxílico 6' - {[(Etilamina) carbonilo]amino} - 2, 3' - bipiridina - 5- 	<u>MS (ES)</u> : 287 (M+H ⁺) para C ₁₄ H ₁₄ N ₄ O ₃ ; <u>NMR</u> : 1.10 (t, 3H), 3.15- 3.24 (m, 2H), 7.52 (d, 1H), 7.73 (d, 1H), 7.99 (brs, 1H), 8.27 (s, H), 8.39 (dd, 1H), 8.81 (d, H), 8.93 (d, 1H), 9.41 (s, 1H)	ejemplo 5
22	ácido benzoico 3 - (6 - {[(Etilamina) carbonilo]amino} piridina - 3 - il) 	<u>MS (ES)</u> : 286 (M+H ⁺) para C ₁₅ H ₁₅ N ₃ O ₃ ; <u>NMR</u> : 1.09 (t, 3H),3.16- 3.22 (m, 2H), 7.48- 7.56 (m, 2H), 7.84- 7.91 (m, 2H), 8.02-8.05 (m, 2H), 8.15 (s, 1H), 8.53 (s, 1H), 9.33 (s, 1H)	ejemplo 6

233

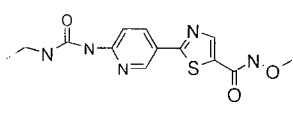
Ex	Compuesto	Datos	SM
23	ácido benzoico 4 - (6 - {[(Etilamina) carbonilo] amino} piridina - 3 - il) 	MS (ES): 286 (M+H ⁺) para C ₁₅ H ₁₅ N ₃ O ₃ ; NMR: 1.09 (t, 3H), 3.15-3.21 (m, 2H), 3.86 (s, 3H), 7.50 (d, 1H) 7.80 (d, 2H), 7.98 (t, 1H), 7.99 (d 2H), 8.07 (dd, 1H), 8.59 (d, 1H), 9.33 (s, 1H), 12.98 (brs, 1H)	ejemplo 7
24	ácido carboxílico 2 - (6 - {[(Etilamina) carbonilo] amino} piridina - 3 - il) - 4 - [(metilamino) carbonilo] - 1, 3 - tiazol - 5 - 	MS (ESP): 350 (M+H ⁺) para C ₁₄ H ₁₅ N ₅ O ₄ S; NMR: 1.08 (t, 3H), 2.92 (d, 3H), 3.13-3.21 (m, 2H), 7.64 (d, 1H), 7.70 (t, 1H), 8.36 (dd, 1H), 8.98 (d, 1H), 9.61 (s, 1H), 9.78 (s, 1H)	ejemplo 8
25	ácido carboxílico 4 - [(Ciclopropilamino)carbonilo] - 2 - (6 - {[(etilamina)carbonilo] amino}piridina - 3 - il) - 1, 3 - tiazol - 5 - 	MS (ESP): 376 (M+H ⁺) para C ₁₆ H ₁₇ N ₅ O ₄ S; NMR: 0.60-0.79 (m, 4H), 1.09 (t, 3H), 2.90-2.92 (m, 1H), 3.14-3.20 (m, 2H), 7.59 (d, 1H), 7.78 (s, 1H), 8.31, (d, 1H), 8.91 (s, 1H), 9.56 (s, 1H)	ejemplo 9

23

Ex	Compuesto	Datos	SM
30	ácido carboxílico 2 - (2 - {[(Etilamina)carbonilo]amino} pirimidina - 5 - il) - 1, 3 - tiazol -5- 	MS (ESP): 294 (M+H ⁺) para C ₁₁ H ₁₁ N ₅ O ₃ S; NMR: 1.12 (t, 3H), 3.24-3.29 (m, 2H), 8.43 (s, 1H), 8.90 (s, 1H), 9.13 (s, 2H), 10.24 (s, 1H), 13.70 (s, 1H)	ejemplo 14
31	ácido benzoico 3 - (6 - {[(Etilamina) carbonilo]amino} piridina - 2 - il) 	MS (ESP): 286 (M+H ⁺) para C ₁₅ H ₁₅ N ₃ O ₃ ; NMR: 1.12 (t, 3H), 3.16- 3.22 (m, 2H), 7.39 (d, 1H), 7.54 (d, 1H), 7.62 (t, 1H), 7.78 (t, 1H), 7.99 (d, 1H), 8.11 (brs, 1H) 8.19 (d, 1H), 8.56 (s, 1H), 9.33 (s, 1H), 13.01 (brs, 1H)	ejemplo 15
32	ácido benzoico 4 - (6 - {[(Etilamina) carbonilo] amino} piridina - 2 - il) 	MS (ESP): 286 (M+H ⁺) para C ₁₅ H ₁₅ N ₃ O ₃ ; NMR: 1.12 (t, 3H), 3.18- 3.24 (m, 2H), 7.41 (d, 1H), 7.56 (d, 1H), 7.80 (t, 1H), 8.03-8.09 (m, 5H), 9.33 (s, 1H), 13.08 (brs, 1H)	ejemplo 16
33	ácido benzoico 4 - (2 - {[(Etilamina) carbonilo]amino} - 1, 3 - tiazol - 4 - il) 	MS (ESP): 292 (M+H ⁺) para C ₁₃ H ₁₃ N ₃ O ₃ S; NMR: 1.06 (t, 3H), 3.12-3.18 (m, 2H), 6.48 (s, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.96 (s, 4H), 10.65 (s, 1H), 12.90(s, 1H)	ejemplo 41

Ejemplos 34- 36

Los siguientes Ejemplos se prepararon mediante el procedimiento del Intermedio 18.

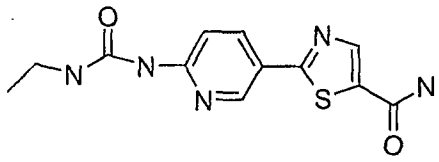
Ex	Compuesto	Datos	SM
34	2 - (6 - {[(Etilamino) carbonil] amino} piridin - 3 - il) - N - metoxi - 1, 3 - tiazol - 5 - carboxamida 	MS (ESP): 322 (M+H ⁺) para C ₁₃ H ₁₅ N ₅ O ₃ S; NMR: 1.09 (t, 3H), 3.16-3.22 (m, 2H), 3.72 (s, 3H), 7.58 (d, 1H), 7.82 (brs, 1H), 8.23 (dd, 1H), 8.30 (brs, 1H), 8.79 (s, 1H), 9.53 (s, 1H), 12.01 (s, 1H)	ejemplo 17 y hidrocloruro de N-metoxi amina

36

Ex	Compuesto	Datos	SM
35	N ⁴ - Ciclopropil - 2 - (6 - {[(etilamina)carbonilo] amino}piridina - 3 - il) - N ⁵ - metoxi - 1, 3 - tiazol - 4, 5 - dicarboxamida 	MS (ESP): 405 (M+H ⁺) para C ₁₇ H ₂₀ N ₆ O ₄ S; NMR: 0.74-0.79 (m, 4H), 1.08 (t, 3H), 2.91-2.93 (m, 1H), 3.14-3.24 (m, 2H), 3.76 (s, 3H), 7.60 (d, 1H). 7.76 (brs, 1H), 8.37 (dd, 1H), 9.00 (s, 1H), 9.14 (s, 1H), 9.57 (s, 1H), 13.83 (s, 1H)	ejemplo 25 y hidrocloruro de N-metoxi amina
36	N ⁴ - Butil - 2 - (6 - {[(etilamino) carbonil] amino}piridin - 3 - il) - N ⁵ - metoxi - 1, 3 - tiazol - 4, 5 - dicarboxamida 	MS (ESP): 421 (M+H ⁺) para C ₁₈ H ₂₄ N ₆ O ₄ S; NMR: 0.91 (t, 3H), 1.09 (t, 3H), 1.30-1.37 (m, 2H), 1.52-1.59 (m, 2H), 3.16- 3.23 (m, 2H), 3.28-3.41 (m, 2H), 3.75 (s, 3H), 7.62 (d, 1H), 7.76 (t, 1H), 8.36 (dd, 1H), 8.99 (d, 1H), 8.34 (t, 1H), 9.58 (s, 1H), 13.97 (s, 1H)	ejemplo 26 y hidrocloruro de N-metoxi amina

Ejemplo 37

2- (6- {[Etilamino) carbonilo] amino}piridin- 3- il) - 1,3- tiazol- 5- carboxamida



2- (6- {[Etilamino) carbonil] amino}piridin- 3- il) - N- (1 - metil- 1 - feniletil) - 1,3-
tiazol- 5- carboxamida (Intermedio 18, 53 mg, 0.129 mmol) se disolvió en TFA (1 mL) y la
solución se agitó durante la noche. TFA se retiró bajo presión reducida y el crudo se particionó
entre bicarbonato de sodio acuoso y EtOAc. Las capas se separaron y la capa orgánica se lavó
con agua y salmuera. Durante el proceso de tratamiento final el producto precipitado se recolectó
mediante filtración. Se lavó con agua y EtOAc y secó (0.020 g) . MS (ESP) ; 292 (M+H⁺) para
C₁₂H₁₃N₅O₂S; NMR: 1.09 (t, 3H) , 3.16- 3.22 (m, 2H) , 7.56 (d, 1H) , 7.65 (brs, 1H) , 7.83 (brs,
1H) . 8.15- 8.23 (m, 2H) , 8.40 (s, 1H) , 8.77 (s, 1H) , 9.51 (s, 1H) .

Ejemplos 38- 40

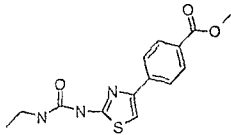
Los siguientes compuestos se prepararon mediante un método análogo al Ejemplo 37.

237

Ex	Compuesto	Datos	SM
38	N ⁺ - Ciclopropil - 2 - (6 - {[etilamino] carbonil]amino} piridin - 3 - il) - 1, 3 - tiazol - 4, 5 - dicarboxamida 	MS (ESP): 375 (M+H ⁺) para C ₁₆ H ₁₈ N ₆ O ₃ S; NMR: 0.73-0.79 (m, 4H), 1.09 (t, 3H), 2.89-2.93 (m, 1H), 3.15-3.24 (m, 2H), 7.59 (d, 1H), 7.80 (t, 1H), 8.07 (s, 1H), 8.36 (dd, 1H), 8.98 (d, 1H), 9.06 (s, 1H), 9.55 (s, 1H), 10.53 (s, 1H)	intermedio 19
39	N ⁺ - Butil - 2 - (6 - {[etilamino] carbonil]amino} piridin - 3 - il) - 1, 3 - tiazol - 4, 5 - dicarboxamida 	MS (ESP): 391 (M+H ⁺) para C ₁₇ H ₂₂ N ₆ O ₃ S; NMR: 0.91 (t, 3H), 1.09 (t, 3H), 1.30-1.37 (m, 2H), 1.52-1.58 (m, 2H), 3.16-3.23 (m, 2H), 3.28-3.41 (m, 2H), 7.60 (d, 1H), 7.79 (t, 1H), 8.05 (brs, 1H), 8.35 (dd, 1H), 8.97 (s, 1H), 9.22 (brs, 1H), 9.56 (brs, 1H), 10.63 (s, 1H)	intermedio 20
40	2 - (6 - {[etilamina] carbonilo] amino} piridina - 3 - il) - 1, 3 - benzotiazol - 7 - carboxamida 	MS (ES): 342 (M+H ⁺) para C ₁₆ H ₁₅ N ₅ O ₂ S; NMR: 1.10 (t, 3H), 3.16-3.23 (m, 2H), 7.60-7.66 (m, 2H), 7.82 (brs, 2H), 8.08 (d, 1H), 8.17 (d, 1H), 8.38 (dd, 1H), 8.41 (s, 1H), 8.92 (d, 1H), 9.56 (s, 1H)	intermedio 21

Ejemplo 41

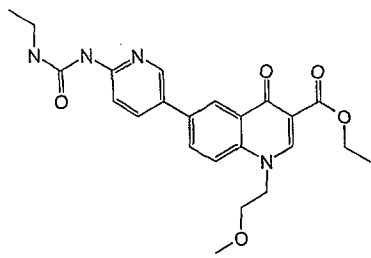
Metil 4- (2- {[etilamino] carbonil] amino} - 1,3- tiazol- 4- il) benzoato



A una solución de 4- (2- amino- 1,3- tiazol- 4- il) benzoato de metilo (Intermedio 11; 150 mg. 0.64 mmol) en NMP (3 mL) , se agregó isocianato de etilo (90 µl, 1.14 mmol) . La solución se calentó a 110 °C durante una hora en un microondas. El crudo se particionó entre agua y EtOAc. La capa orgánica se lavó con solución de NaHCO₃, agua y salmuera. Esta se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía rápida (2% MeOH en DCM) para proporcionar el residuo del producto (79 mg) . MS (ESP): 306 (M+H⁺) para C₁₄H₁₅N₃O₃S; NMR: 1.06 (t, 3H) , 3.12- 3.16 (m, 2H) , 3.85 (s, 3H) , 6.48 (s, 1H) , 7.66 (s, 1H) . 7.98 (s, 4H) , 10.65 (s, 1H) .

238

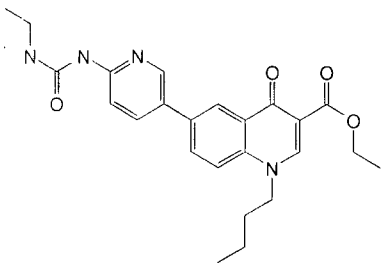
Ejemplo 42 6- (6- (3- etilureido) piridin- 3- il) - 1- (2- methoxietil) - 4- oxo- 1,4- dihidroquinolina- 3- carboxilato de etilo



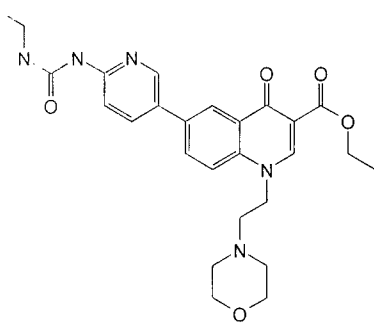
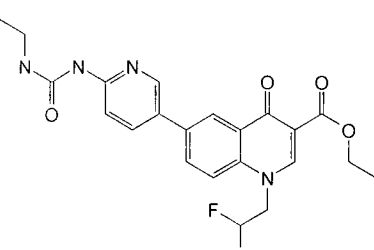
Una mezcla de N- etil- N'- (5- (4,4,5,5- tetrametil- 1,3,2- dioxaborolan- 2- il) piridin- 2- il) urea (Intermedio 1, 80 mg, 0.27 mmol) , 6- yodo- 1- (2- metoxietil) - 4- oxo- 1,4- dihidroquinolina- 3- carboxilato de etilo (WO2006010733, 100 mg, 0.25 mmol) , carbonato de cesio (90 mg, 0.27 mmol) , y tetrakis fenilfosfina paladio (28.9 mg, 0.02 mmol) en dioxano (4 mL) y agua (1 mL) se degasificó con nitrógeno durante 30 minutos. Luego la mezcla de reacción se calentó en un microondas durante 1 h a 110 °C. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se filtró, luego se colocó al vacío para retirar el solvente residual (59 mg) . MS (ESP): 439 (M+H⁺) para C₂₃H₂₆N₄O₅; NMR: 9.34 (s, 1H) , 8.61 (m, 2H) , 8.45 (m, 1H) , 8.10 (m, 1H) , 8.09 (m, 2H) , 7.54 (m, 1H) , 4.62 (m, 2H) , 4.25 (m, 2H) , 3.71 (m, 2H) , 3.57 (s, 3H) , 3.21 (m, 2H) , 1.30 (t, J= 7 Hz, 3H) , 1.11 (t, J= 8 Hz, 3H) .

Ejemplos 43- 45

Los siguientes Ejemplos se sintetizaron según el procedimiento descrito por el ejemplo 42 utilizando los materiales de inicio como se divulga a continuación.

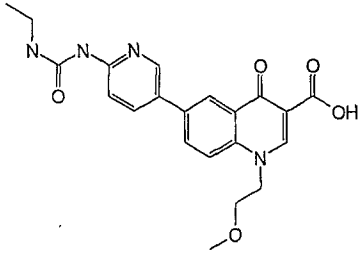
Ex	Compuesto	Datos	SM
43	Etil 1 - butil - 6 - (6 - (3 - etilureido) piridin - 3 - il) - 4 - oxo - 1,4 - dihidroquinolina - 3 - carboxilato 	MS (ES): 437 (M+H ⁺) para C ₁₄ H ₂₈ N ₄ O ₄ ; NMR: 0.92 (T, j=5 Hz, 3H), 1.11 (t, J=7 Hz, 3H), 1.30-1.45 (m, 5H), 1.76 (m, 2H), 3.21 (m, 2H), 4.23 (m, 2H), 4.42 (m, 2H), 7.52 (m, 1H), 7.90 (m, 1H), 8.04 (m, 1H), 8.11 (m, 2H), 8.44 (m, 1H), 8.60 (s, 1H), 8.69 (s, 1H), 9.34 (s, 1H)	intermedio 1 e intermedio 22

f39

44	Etil 6 - (6 - (3 - etilureido) piridina - 3 - il) - 1 - (2 - morfolinoetil) - 4 - oxo - 1, 4 - dihidroquinolina - 3 - carboxilato 	MS (ES): 494 (M+H⁺) para C₂₆H₃N₅O₅; NMR: 1.11 (t, J=7 Hz, 3H), 1.30 (t, J=7 Hz, 3H), 2.47 (m, 4H), 2.66 (m, 2H), 3.24 (m, 2H), 3.52 (m, 4H), 4.23 (m, 2H), 4.50 (m, 2H), 7.40 (s, 1H), 7.54 (m, 1H), 7.95 (m, 1H), 8.12 (m, 2H), 8.45 (m, 1H), 8.60 (m, 2H), 9.34 (s, 1H)	intermedio 1 e intermedio 24
45	Etil 1 - (2,2 - difluoroetil) - 6 - (6 - (3 - etilureido)piridina - 3 - il) - 4 - oxo - 1, 4 - dihidroquinolina - 3 - carboxilato 	MS (ES): 445 (M+H⁺) para C₂₂H₂₂F₂N₄O₄; NMR: 1.11 (t, J=8 Hz, 3H), 1.30 (t, J=8Hz, 3H), 3.21 (m, 2H), 4.27 (m, 2H), 5.03 (m, 2H), 6.54 (t, J=20 Hz, 1H), 7.54 (m, 1H), 8.02 (m, 2H), 8.14 (m, 1H), 8.45 (m, 1H), 8.70 (s, 1H), 9.35 (s, 1H)	intermedio 1 e intermedio 25

Ejemplo 46

Ácido de 6- (6- (3- Etilureido) piridin- 3- il) - 1- (2- metoxietil) - 4- oxo- 1,4- dihidroquinolina- 3- carboxílico

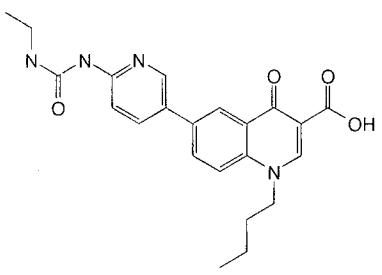
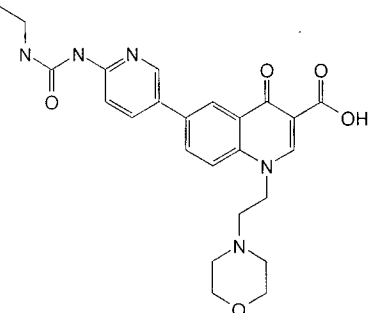


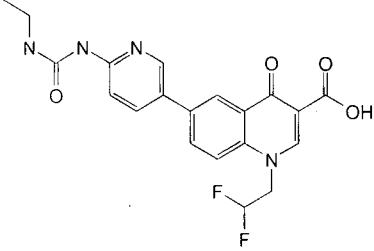
Una suspensión de 6- (6- (3- etilureido) piridin- 3- il) - 1- (2- metoxietil) - 4- oxo- 1,4- dihidroquinolina- 3- carboxilato de etilo (Ejemplo 42, 59 mg, 0.13 mmol) e hidróxido de sodio (0.202 mL, 0.40 mmol) en tetrahidrofurano (1 mL) se calentó a 60 °C. Después de 2 h, la reacción no se completo. Se agregó etanol (2 mL) y la reacción se calentó durante una 1 más,

luego se enfrió a temperatura ambiente y se concentró bajo presión reducida. El sólido resultante se disolvió en agua y se acidificó a pH 4 con 10% HCl. El sólido que se formó se recolectó mediante filtración y se colocó al vacío para retirar el agua residual. MS (ESP): 411 (M+H⁺) para C₂₁H₂₂N₄O₅; NMR: 1.11 (t, J= 6 Hz, 3H) , 3.20 (m, 2H) , 3.23 (s, 3H) , 3.74 (m, 2H) , 4.83 (m, 2H) , 7.50 (m, 1H) , 8.01 (br s, 1H) , 8.21 (m, 1H) , 8.31 (m, 1H) , 8.58 (m, 1H) , 8.69 (m, 1H) , 8.94 (s, 1H) , 9.38 (s, 1H) , 15.20 (s, 1H) .

Ejemplos 47- 49

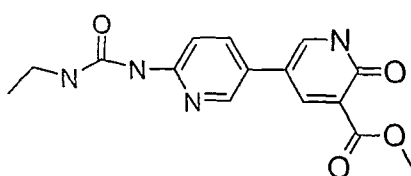
Los siguientes compuestos se sintetizaron según el procedimiento descrito en el Ejemplo 46 utilizando el material de inicio indicado.

Ex	Compuesto	Datos	SM
47	ácido carboxílico 1 - Butil - 6 - (6 - (3 - etilureido)piridina - 3 - il) - 4 - oxo - 1, 4 - dihidroquinolina - 3 - 	MS (ES): 409 (M+H ⁺) para C ₂₂ H ₂₄ N ₄ O ₄ ; NMR: 0.83 (m, 3H), 1.11 (m, 3H), 1.27 (m, 2H), 1.41 (m, 2H), 3.20 (m, 2H), 3.65 (m, 2H), 7.52 (m, 2H), 8.05 (m, 3H), 8.57 (m, 1H), 9.33 (s, 1H), 13.43 (s, 1H)	ejemplo 43
48	ácido carboxílico 6 - (6 - (3 - etilureido)piridina - 3 - il) - 1 - (2 - morfolinoetil) - 4 - oxo - 1, 4 - dihidroquinolina - 3 - 	MS (ES): 466 (M+H ⁺) para C ₂₄ H ₂₇ N ₅ O ₅ ; NMR: 1.11 (t, J=7 Hz, 3H), 3.21 (m, 4H), 3.67 (m, 2H), 3.79 (m, 2H), 4.02 (m, 2H), (m, 2H), 7.56 (m, 1H), 8.04 (m, 1H), 8.20 (m, 1H), 8.32 (m, 2H), 8.59 (s, 1H), 8.69 (s, 1H), 9.15 (s, 1H), 9.43 (s, 1H)	ejemplo 44

49	ácido carboxílico 1 - (2, 2 - difluoroetil) - 6 - (6 - (3 - etilureido) piridina - 3 - il) - 4 - oxo - 1, 4 - dihidroquinolina - 3 - 	MS (ES): 417 (M+H⁺) para C₂₀H₁₈F₂N₄O₄; NMR: 1.11 (t, J=7 Hz, 3H), 3.21 (m, 2H), 4.07 (m, 2H), 6-16 (m, J=20 Hz, 1H), 7.56 (m, 2H), 8.10 (m, 2H) 8.17 (m, 1H), 8.58 (m, 1H), 9.34 (s, 1H)	ejemplo 45

Ejemplo 50

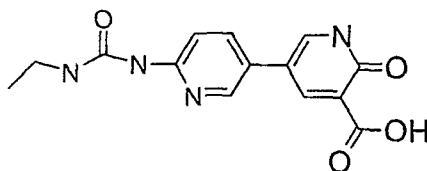
5- (6- (3 - etilureido) piridin- 3 il) - 2- oxo- 1,2- dihidropiridina- 3 -carboxilato de metilo



Una solución de N- etil- N'- (5- (4,4,5,5- tetrametil- 1,3,2- dioxaborolan- 2- il) piridin- 2- il) urea (Intermedio 1, 200 mg, 0.69 mmol) , 5- yodo- 2- oxo- 1,2- dihidro- 3- piridinacarboxilato de metilo (174 mg, 0.62 mmol) , Tetrakis paladio (72.2 mg, 0.06 mmol) , y carbonato de cesio (224 mg, 0.69 mmol) en dioxano (4 mL) y agua (1.000 mL) se calentó a 100 °C en microondas durante 1 h. La mezcla de reacción se filtró a través de Celite y se lavó con metanol. La solución resultante se concentró bajo presión reducida para proporcionar un sólido amarillo. El sólido se trituroó con acetona, luego se recolectó mediante filtración y se agregó a acetona/agua caliente. La solución se enfrió a temperatura ambiente, y el sólido que se formó se recolectó mediante filtración y se colocó al vacío para retirar el solvente residual (58 mg) . MS (ESP) : 317 (M+H⁺) para C₁₅H₁₆N₄O₄.

Ejemplo 51

Ácido 5- (6- (3- etilureido) piridin- 3 il) - 2- oxo- 1,2- dihidropiridina- 3- carboxílico

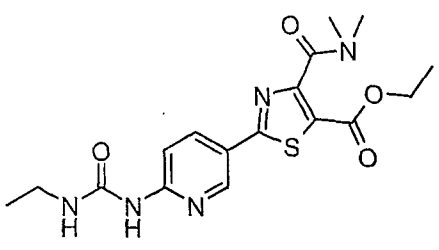


242

A una solución de 5- (6- (3- etilureido) piridin- 3- il) - 2- oxo- 1,2- dihidropiridina- 3- carboxilato de metilo (Ejemplo 50, 58 mg, 0.18 mmol) en metanol (1 mL) se agregó hidróxido de sodio (0.275 mL, 0.55 mmol) . La mezcla de reacción fue agitada a temperatura ambiente, luego se concentró bajo presión reducida, se diluyó con agua, y se acidificó a pH 4 con 10% HCl. La suspensión resultante se enfrió a 0 °C y el sólido que se formó se recolectó, luego se colocó sobre un liofilizador para retirar el solvente residual. MS (ES) : 303 (M+H⁺) para C₁₄H₁₄N₄O₄.

Ejemplo 52

4- Dimetilcarbamoil- 2- [6- (3- etil- ureido) piridin- 3- il] - tiazol- 5- carboxilato de etilo

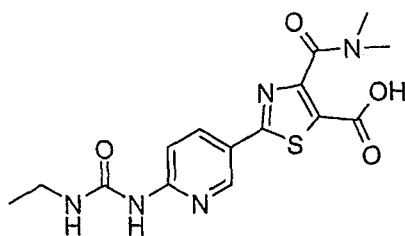


En un tubo de microondas de 10 mL, se degasificó durante 30 minutos éster etílico del ácido de 2- cloro- 4- dimetilcarbamoil- tiazol- 5- carboxílico (Intermedio 26, 0.1 g, 0.37 mmol) , N- etil- N'- [5- (4,4,5,5- tetrametil- [1,3,2] dioxaborolan- 2- il) - piridin- 2- il] - urea (Intermedio 1, 0.11 g, 0.37 mmol) , carbonato de cesio (0.12 g, 0.37 mmol) , tetrakis (trifenilfosfina) paladio (0) (0.044 g, 0.037 mmol) en 4 mL de 4:1 dioxano: H₂O, luego se calentó a 100 °C durante 30 min. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo (25 mL) , luego se lavó con agua (10 mL) . La capa orgánica se secó y concentró para proporcionar el residuo crudo, el cual se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice para proporcionar 0.049 g (36.5%) del compuesto del título como un sólido amarillo pálido. MS (APCD): 357(M+H⁺) para C₂₇H₂₁N₅O₄S; NMR: δ 1.25 (t, 3H) , δ 1.38 (t 3H) , δ 2.91 (s, 3H) , δ 3.18 (s, 3H) , δ 3.42 (q, 2H) , δ 4.36 (q, 2H) , δ 6.92 (d, 1H) , δ 8.14 (d, 1H) , δ 8.78 (d, 1H) .

Ejemplo 53

Ácido 4- [Dimetilamino) carbonil] - 2- (6- {[etilamino) carbonil] amino} piridin- 3- il) - 1,3- tiazol- 5- carboxílico

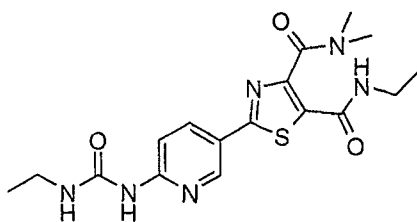
243



A una solución agitada de 4- dimetilcarbamoil- 2- [6- (3- etil- ureido) - piridin- 3- il] -
 tiazol- 5- carboxilato de etilo (Ejemplo 52, 0.7 g, 1.78 mmol) en metanol (15 mL) se agregó 2N
 hidróxido de litio (8 mL) . La mezcla se calentó a 50 °C durante la noche. Después de terminada
 la reacción, la mezcla de reacción se concentró hasta sequedad. Se agregó agua y el pH se ajustó
 con 2N de ácido clorhídrico a pH 2. El sólido precipitado se filtró y se secó al vacío para
 proporcionar 0.2 g (35.48%) del compuesto del título como un sólido marrón pálido. MS
 (APCD: 364 (M+H⁺) para C₁₆H₁₈N₄O₄S; NMR: δ 1.1 (t, 3H) , δ 2.8 (s, 3H) , δ 3.07 (s, 3H) , δ
 7.62 (d, 1H) , δ 7.75 (br s, 1H) , δ 8.25 (d, 1H) , δ 8.82 (s, 1H) , δ 9.55 (br s, 1H) .

Ejemplo 54

N⁵- Etil- 2- (6- {[(etilamino) carbonil] amino}piridin- 3- il) - N⁴,N⁴- dimetil- 1,3- tiazol- 4,5-
 dicarboxamida



A una solución agitada del ácido 4- [(dimetilamino) carbonilo] - 2- (6- {[(etilamino) carbonil]
 amino}piridin- 3- il) - 1,3- tiazol- 5- carboxílico (Ejemplo 53, 0.12 g, 3.3 mmol) en
 dimetilformamida seca (2 mL) , se agregó HOBt (0.101 g, 6.6 mmol) , N- metilmorfolina (0.108
 mL, 9.9 mmol) , EDC hidrocloreuro (0.126 g, 6.6 mmol) , etilamina (2M en tetrahidrofurano, 0.13
 mL, 3.3 mmol) a 0 °C y se agitó durante la noche a temperatura ambiente. Después de terminar
 la reacción, la mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo (20 mL) y se lavó con agua (1 x
 20 mL) , 2 N ácido clorhídrico (1 x 20 mL) , y solución de bicarbonato de sodio (1 x 20 mL) . La
 capa orgánica se secó, concentró bajo presión reducida y el residuo se trituró con acetonitrilo (1
 mL) . El sólido obtenido se filtró y se secó para proporcionar 0.018 g (20%) del compuesto del
 título como un sólido blanco. MS (APCI: 391(M+H⁺) para C₁₈H₂₃N₅O₃S; NMR: δ 1.06 (t, 3H) ,

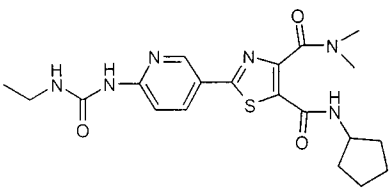
244

Los siguientes compuestos se sintetizaron según el procedimiento descrito por el ejemplo 54 utilizando los materiales de inicio indicados.

73

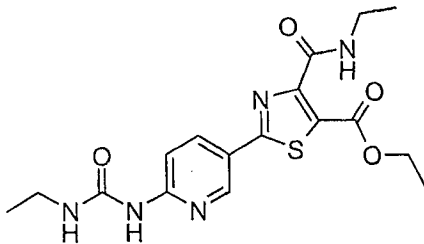
245

58	5 - ciclopentilamida 4 - dimetilamida del ácido 2 - [6 - (3 - Etil - ureido) - piridina - 3 - il] - tiazol - 4,5 - dicarboxílico	MS (ES): 431 (M+H ⁺) para C ₂₅ H ₂₆ N ₆ O ₃ S; NMR: 1.24 (t, 3H), 1.59 (m, 6H), 1.98 (q, 2H), 3.09 (s, 3H), 3.15 (s, 3H), 3.42 (q, 2H), 4.25 (m, 1H), 6.85 (d, 1H), 8.08 (dd, 1H), 8.43 (brt, 1H), 8.72 (s, 1H), 9.03 (dd, 1H), 9.12 (brs, 1H)	ejemplo 53 y cyclopentyl- amina



Ejemplo 59

4- etilcarbamoil- 2- [6- (3- etil- ureido) - piridin- 3- il] - tiazol- 5- carboxilato de etilo



5 A una solución agitada del ácido 2- cloro- 5- (etoxicarbonil) - 1,3 - tiazol- 4- carboxílico (Intermedio 7, 1.0 g, 4.2 mM) en diclorometano seco (20 mL) se agregó cloruro de oxalilo (0.729 mL, 8.4 mM) y 2 gotas de dimetilformamida seca. La mezcla de reacción se sometió a reflujo a 45 °C durante 1/2 h, luego se enfrió a temperatura ambiente y se evaporó hasta sequedad bajo presión reducida. El residuo resultante se disolvió en diclorometano seco (20 mL) y se

10 enfrió a 0 °C. A la mezcla de reacción anterior se agregó 2,6- lutidina (0.44 mL, 3.7 mM) seguido por adición de etilamina (2M solución en tetrahidrofurano, 3.5 mL, 3.7 mM) . La mezcla de reacción se concentró hasta sequedad y el residuo se disolvió en acetato de etilo (2 x 50 mL) . La capa orgánica se lavó con 1 N ácido clorhídrico (1 x 50 mL) , se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y se concentró al vacío para proporcionar 2- cloro- 4- etilcarbamoil- tiazol- 5- carboxilato de etilo (1.05 g (83%)) como un jarabe espeso, el cual se utilizó en el siguiente paso como tal.

En un tubito de microondas 10 mL, se degasificó durante 30 minutos 2- cloro- 4- etilcarbamoil- tiazol- 5- carboxilato de etilo (0.49 g, 1.86 mM) , N- etil- N'- [5- (4,4,5,5- tetrametil- [1,3,2] dioxaborolan- 2- il) - piridin- 2- il] - urea (Intermedio 1, 0.544 g, 1.86 mM) ,

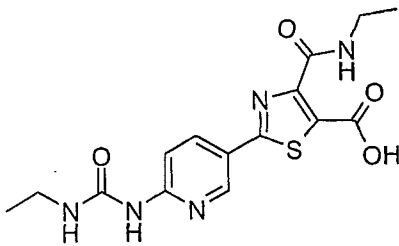
20 carbonato de cesio (0.607 g, 1.86 mM) , Tetrakis(trifenilfosfina) paladio (0) (0.209 g, 0.18 mM)

246

en 15 mL de 4:1 dioxano: H₂O y se calentó a 100 °C durante 30 min. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con acetato de etilo (25 mL) . La capa orgánica se lavó con agua (10 mL) , se secó sobre sulfato de sodio, y se concentró bajo presión reducida para proporcionar el residuo crudo, el cual se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice para proporcionar 0.210 g (13.5%) del compuesto del título como un sólido. MS (APCI) : 391(M+H⁺) para C₁₇H₂₁N₅O₄S; NMR: 1.29 (t, 9H) , 3.44 (q, 2H) , 3.53 (q, 2H) , 4.42 (q, 2H) , 6.92 (d, 1H) , δ 7.85 (br s, 1H) , δ 8.18 (dd, 1H) , δ 8.53 (br s, 1H) , δ 9.085 (br s, 1H) , δ 9.085 (br s, 1H) .

Ejemplo 60

Ácido 4- Etilcarbamoil- 2- [6- (3- etil- ureido) - piridin- 3- il] - tiazol- 5- carboxílico

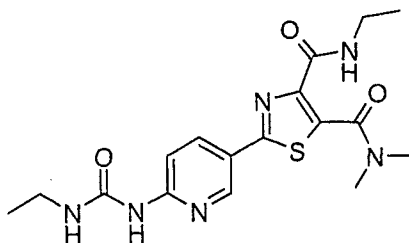


A una solución agitada de 4- etilcarbamoil- 2- [6- (3- etil- ureido) - piridin- 3- il] - tiazol- 5- carboxilato de etilo (Ejemplo 59, 0.210 mg, 0.538 mM) en metanol (4 mL) se agregó 2 N hidróxido de litio (2 mL) . La mezcla de reacción se calentó a 50 °C durante la noche, luego se enfrió a temperatura ambiente, y se concentró hasta sequedad. Se agregó agua y el pH se ajustó con 2N ácido clorhídrico a pH 2. El sólido precipitado se filtró y se secó al vacío para proporcionar 0.13 g (66.6%) del compuesto del título como un sólido. NMR: 1.11 (t, 3H) , 1.23 (t, 3H) , 3.19 (q, 4H) , 7.71 (d, 1H) , 7.81 (br s, 1H) , 8.41 (d, 1H) , 9.01 (s, 1H) , 9.66 (s, 1H) , 9.83 (br s, 1H) .

Ejemplo 61

5- dimetilamida 4- etilamida del ácido 2- [6- (3- Etil- ureido) - piridin- 3- il] - tiazol- 4.5- dicarboxílico

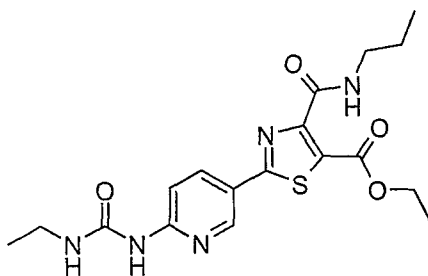
248



A una solución agitada del ácido 4- etilcarbamoil- 2- [6- (3- etil- ureido) - piridin- 3- il] -
 tiazol- 5- carboxílico (Ejemplo 60, 0.12 g, 0.358 mM) en dimetilformamida seca (2 mL) , se
 agregó HOBT (0.109 g, 0.716 mM) , N- metilmorfolina (0.118 mL, 1.074 mM) , EDC ácido
 5 clorhídrico (0.137 g, 0.716 mM) , N, N- dimetilamina (2 M en tetrahidrofurano, 0.358 mM) a 0
 °C y se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con
 acetato de etilo (20 mL) , se lavó con agua (1 x 20 mL) , 2 N ácido clorhídrico (1 x 20 mL) , y
 solución de bicarbonato de sodio (1 x 20 mL) . La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio,
 se concentró bajo presión reducida, y el residuo resultante se trituró con acetonitrilo (1 mL) . El
 10 sólido obtenido se recolectó mediante filtración y se secó en un horno al vacío para proporcionar
 0.014 g (11.6%) del compuesto del título como sólido. MS (APCI) : 389(M+H⁺) para
 C₁₇H₂₂N₆O₃S; NMR: 1.27 (3, 6H) , 2.99 (s, 3H) , 3.18 (s, 3H) , 3.45 (m, 4H) , 6.87 (d, 1H) , 7.33
 (br s, 1H) , 8.08 (d, 1H) , 8.11 (br s, 1H) , 8.74 (s, 1H) , 9.08 (br s, 1H) .

15 Ejemplo 62

2- [6- (3- etil- ureido) - piridin- 3- il] - 4- propilcarbamoil- tiazol- 5- carboxilato de etilo

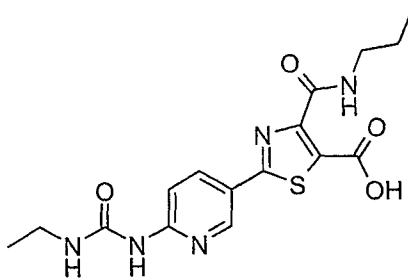


En un tubito de microondas 10 mL se degasificó 2- cloro- 4- propilcarbamoil- tiazol- 5-
 carboxilato de etilo (Intermedio 27, 1.4 g, 5.4 mM) , N- etil- N'- [5- (4,4,5,5- tetrametil- 1,3,2]
 20 dioxaborolan- 2- il] - piridin- 2- il] - urea (Intermedio 1, 1.57 g, 5.4 mM) , carbonato de cesio
 (1.75 g, 5.4 mM) , Tetrakis (trifenilfosfina) paladio (0) (0.62 g, 0.54 mM) en 15 mL de 4:1
 dioxano: H₂O durante 30 min y se calentó a 100 °C durante 30 min. La mezcla de reacción se

diluyó con acetato de etilo (25 mL) , luego se lavó con agua (10 mL) . La capa orgánica se secó y se concentró para proporcionar un residuo crudo el cual se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice para proporcionar 0.33 g (16.12%) del compuesto del título como sólido. MS (APCI) : 404 (M+H⁺) para C₁₈H₂₃N₅O₄S; NMR: 1.01 (t, 3H) , 1.26 (t, 3H) , 1.42 (t, 3H) , 1.68 (q, 2H) , 3.45 (q, 4H) , 4.42 (q, 2H) , 6.78 (d, 1H) , 7.4 (br s, 1H) , 7.91 (d, 1H) , 8.10 (dd, 1H) , 8.8 (s, 1H) , 9.09 (br s, 1H) .

Ejemplo 63

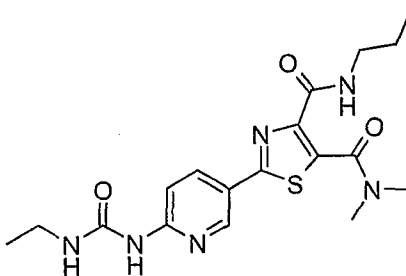
Ácido 2- [6- (3- Etil- ureido) - piridin- 3- il] - 4- propilcarbamoil- tiazol- 5- carboxílico



A una solución agitada de 2- [6- (3- etil- ureido) - piridin- 3- il] - 4- propilcarbamoil- tiazol- 5- carboxilato de etilo (Ejemplo 62, 0.33 g, 0.8 mM) en metanol (15 mL) se agregó 2 N hidróxido de litio (4 mL) . La mezcla se calentó a 50 °C durante la noche, luego se concentró hasta sequedad. Se agregó 2N ácido clorhídrico al concentrado, y el sólido precipitado se filtró y se secó al vacío para proporcionar 0.259 g (72%) del compuesto del título como sólido. NMR: 0.92 (t, 3H) , 1.10 (t, 3H) , 1.63 (m, 2H) , 3.20 (q, 2H) , 3.36 (q, 2H) , 7.67 (d, 1H) , 7.68 (br s, 1H) , 8.39 (dd, 1H) , 9.02 (s, 1H) , 9.62 (br s, 1H) , 9.78 (br s, 1H) .

Ejemplo 64

5- dimetilamida- 4- propiloamida del ácido 2- [6- (3- etil- ureido) - piridin- 3- il- tiazol- 4.5- dicarboxílico

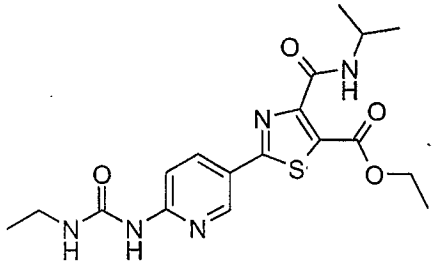


gud

A una solución agitada del ácido 2- [6- (3- etil- ureido) - piridin- 3- il] - 4- propilcarbamoil- tiazol- 5- carboxílico (Ejemplo 63, 0.12 g, 0.31 mM) en dimetilformamida seca (2 mL) . se agregó HOBt (0.097 g, 0.63 mM) , N- metilmorfolina (0.104 mL, 0.95 mM) , EDC ácido clorhídrico (0.12 g, 0.63 mM) , y N,N- dimetilamina (2 M en tetrahidrofurano) (0.159 g, 0.31 mM) a 0 °C y se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo (20 mL) , luego se lavó con agua (1 x 20 mL) , 2 N ácido clorhídrico (1 x 20 mL) . y solución de bicarbonato de sodio (1 x 20 mL) . La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio, se concentró bajo presión reducida. El residuo se trituró con acetonitrilo (1 mL) para obtener un sólido el cual se recolectó mediante filtración, luego se secó para proporcionar 0.013 g (15%) del compuesto del título como sólido. MS (APCD): 405 (M+H⁺) para C₁₈H₂₄N₆O₃S; NMR: 0.88 (t, 3H) , 1.10 (t, 3H) , 1.54 (q, 2H) , 2.83 (s, 3H) , 2.99 (s, 3H) , 3.22 (m, 4H) , 7.63 (d, 1H) , 7.70 (br s, 1H) , 8.29 (dd, 1H) , 8.59 (tt, 1H) , 8.88 (d, 1H) , 9.51 (bs, 1H)

Ejemplo 65

2- [6- (3- etil- ureido) - piridin- 3- il] - 4- isopropilcarbamoil- tiazol- 5- carboxilato de etilo



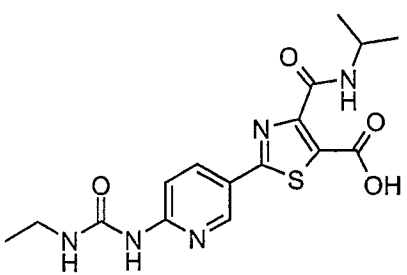
En un tubito de microondas de 10 mL, se degasificó 2- cloro- 4- isopropilcarbamoil- tiazol- 5- carboxilato de etilo (Intermedio 28, 1.1 g, 3.97 mmol) , N'- etil- N'- [5- (4,4,5,5- tetrametil- [1,3,2] dioxaborolan- 2- il) - piridin- 2- il] - urea (Intermedio 1, 1.15 g, 3.97 mmol) , carbonato de cesio (1.29 g, 3.97 mmol) , Tetrakis (trifenilfosfina) paladio (0) (0.458 g, 0.397 mmol) en 15 mL de 4:1 dioxano: H₂O durante 30 min, luego se calentó a 100 °C durante 30 min. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo (25 mL) , luego se lavó con agua (10 mL) . La capa orgánica se secó, luego se concentró bajo presión reducida para proporcionar un residuo crudo el cual se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice para proporcionar 0.195 g (17.72%) del compuesto del título como un sólido. MS (APCI): 406

250

(M+H⁺) para C₁₈H₂₃N₅O₄S; NMR: 1.13 (t, 3H) , δ 1.16 (d, 6H) , 1.28 (t, 3H) , δ 3.2 (q, 2H) , 4.04 (m, 1H) , 4.29 (q, 2H) , 7.63 (d, 1H) , 7.70 (br s, 1H) , 8.27 (dd, 1H) , 5 8.45 (d, 1H) , 8.83 (d, 1H) , 9.56 (s, 1H) .

Ejemplo 66

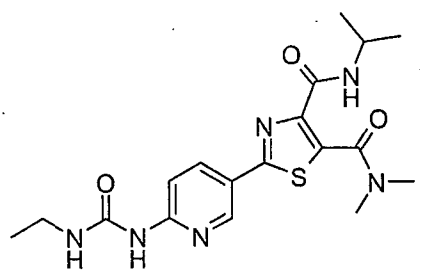
Ácido 2- [6- (3- Etil- ureido) piridin- 3- il] - 4- isopropilcarbamoil- tiazol- 5- carboxílico



A una solución agitada de 2- [6- (3- etil- ureido) - piridin- 3- il] - 4- isopropilcarbamoil- tiazol- 5- carboxilato de etilo (Ejemplo 65, 0.195 g, 0.48 mmol) en metanol (7 mL) se agregó 2 N hidróxido de litio (2 mL) . La mezcla se calentó a 50 °C durante la noche, después de concentrar hasta sequedad se agregó agua y el pH se ajustó a pH 2 con 2N ácido clorhídrico. El sólido precipitado se filtró y se secó al vacío para proporcionar 0.15 g (76.2%) del compuesto del título como un sólido. NMR: 1.11 (t, 3H) , 1.28 (d, 6H) , 3.22 (q, 2H) , 4.20 (m, 1H) , 7.62 (d, 1H) , 7.7 (r bs, 1H) , 8 8.42 (dd, 1H) , 8.57 (d, 1H) , δ 9.03 (s, 1H) .

Ejemplo 67

5- dimetilamida- 4- etilamida del ácido 2- [6- (3- Etil- ureido) - piridin- 3- il] - tiazol- 4,5- dicarboxílico

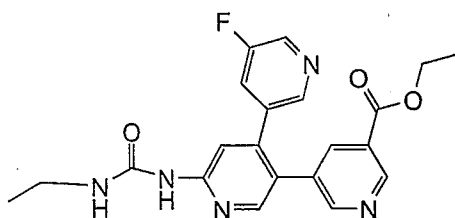


A una solución agitada del ácido 2- [6- (3- etil- ureido) - piridin- 3- il] - 4-

isopropilcarbamoil- tiazol- 5- carboxílico (Ejemplo 66, 0.15 g, 0.39 mM) en dimetilformamida
seca (2 mL) , se agregó HOBT (0.121 g, 0.79 mmol) , N- metilmorfolina (0.131 mL, 0.79 mmol)
. EDC hidrocloreuro (0.152 g, 0.79 mM) , y N,N- dimetilamina (2 M en tetrahydrofurano) (0.198
mL, 0.39 mmol) a 0 °C y se agitó durante la noche a temperatura ambiente. Después de terminar
la reacción, la mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo (20 mL) , luego se lavó con agua
(1 x 20 mL) , 2 N ácido clorhídrico (1 x 20 mL) , y solución de bicarbonato de sodio (1 x 20 mL)
. La capa orgánica se secó, se concentró y el residuo se trituró con acetonitrilo (1 mL) para
proporcionar 0.073 g (45.3%) del compuesto del título como un sólido. MS (APCI): 405 (M+H⁺)
para C₁₈H₂₄N₆O₃S; NMR: 1.1 (t, 3H) , 1.20 (d, 6H) , 2.84 (s, 3H) , 2.99 (s, 3H) , 3.19 (q, 2H) ,
4.08 (m, 1H) , 7.62 (d, 1H) , 7.76 (br s, 1H) , 8.25 (dd, 1H) , 8.91 (d, 1H) , 9.519 (br s, 1H) .

Ejemplo 68

6'- {[(etilamino) carbonil] amino} - 5'' - fluoro - 3,3':4',3'' - terpiridina - 5- carboxilato de etilo



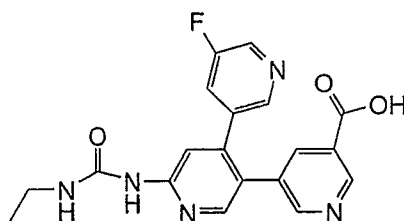
A un tubo microondas se agregó N- (5'- bromo- 5- fluoro- 3,4'- bipyridin- 2'- il) - N-
etilurea (Intermedio 30, 0.34 g, 1.00 mmol) , 5- (4,4,5,5- tetrametil- 1,3,2- dioxaborolan- 2- il)
nicotinato de etilo (Oakwood Products, Inc., Cat. # 021607) (0.306 g, 1.10 mmol) , tetrakis
trifenilfosfina paladio (0.058 g, 0.05 mmol) , y carbonato de cesio (0.359 g, 1.10 mmol) y
degasificaron con nitrógeno. Se agregó una solución de 1,4- dioxano:agua (4:1, 10 mL) a la
solución y la mezcla de reacción se calentó a 100 °C durante 30 minutos. La mezcla de reacción
se particionó entre agua y acetato de etilo, y la capa orgánica se lavó con solución saturada de
bicarbonato de sodio, agua, y salmuera, luego se secó sobre sulfato de magnesio. El solvente se
retiró y el residuo se purificó mediante cromatografía de gel de sílice, eluyendo con (0- 100%
EtOAc/hexanos) para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco (190 mg) . MS
(ESP) : 410 (MH⁺) para C₂₁H₂₀FN₅O₃;
NMR: 1.24 (t, 3 H) 1.37 (t, 3 H) 3.34 - 3.51 (m, 2 H) 4.38 (q, 2 H) 7.08 (s, 1 H) 7.16 - 7.23
(m, 1 H) 8.06 (t, 1 H) 8.20 (s, 1 H) 8.26 (s, 1 H) 8.43 (dd, 2 H) 9.11 (d, 1 H) 9.16 (s, 1 H)

9.96 (s, 1 H) .

952

Ejemplo 69

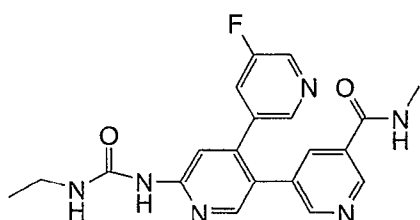
Ácido 6'- {[(etilamino) carbonil] amino} - 5''- fluoro- 3,3':4',3''- terpiridina- 5- carboxílico



6'- {[(etilamino) carbonil] amino} - 5''- fluoro- 3,3':4',3''- terpiridina- 5- carboxilato de etilo (Ejemplo 68, 0.19 g, 0.46 mmol) se agregó a una matraz de fondo redondo 25 mL con THF (3 mL) para proporcionar una suspensión blanca. Se agregó hidróxido de litio (1.160 mL, 1.16 mmol) a la mezcla, y la solución fue agitada a 45°C durante 2 h. El solvente se retiró bajo presión reducida, y el residuo resultante se diluyó con agua y se ajustó a pH~4 mediante 2N HCL. El precipitado formado se recolectó mediante filtración, se lavó con agua, y se secó para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco (154 mg) . MS (ESP) : 382 (MH⁺) para C₁₉H₁₆FN₅O₃; NMR: 1.08 (t, 3H) , 3.13 - 3.24 (m, 2H) , 7.63 (s, 1H) 7.64- 7.68 (m, 1H) 7.69 - 7.77 (m, 1 H) , 7.93 (t, 1H) , 8.19 (t, 1H) , 8.36 (s, 1 H) , 8.45 (d, 1H) , 8.55 (d, 1H) , 8.90 (d, 1 H) , 9.45 (s, 1H) .

Ejemplo 70

6'- {[(etilamino) carbonil] amin} - 5''- fluoro- N- metil- 3,3':4',3''- terpiridina- 5- carboxamida



En un matraz de fondo redondo de 25 mL se agregó ácido 6'- {[(etilamino) carbonil] amino} - 5''- fluoro- 3,3':4',3''- terpiridina- 5- carboxílico (Ejemplo 69, 0.1 g, 0.26 mmol) , HATU (0.130 g, 0.34 mmol) , y DIEA (0.137 mL, 0.79 mmol) en DMF (2 mL) para proporcionar una solución de color naranja. Después de 15 min. se agregó metilamina (0.262 mL, 0.52 mmol) . La

Handwritten mark resembling a stylized 'B' or '3'.

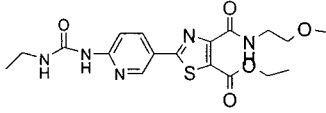
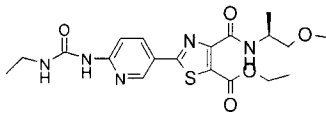
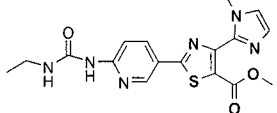
mezcla de reacción fue agitada a temperatura ambiente durante 3 h, luego se particionó entre agua y acetato de etilo y las capas se separaron. La capa orgánica se lavó con solución saturada de bicarbonato de sodio, agua, salmuera y se secó sobre sulfato de magnesio. El solvente se retiró y el residuo resultante se lavó con acetonitrilo para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco (20 mg) . MS (ESP): 395 (MH⁺) para C₂₀H₁₉FN₆O₂; NMR: 1.09 (t, 3H) , 2.77 (d, 3H) , 3.13 - 3.25 (m, 2H) , 7.60 - 7.72 (m, 3H) , 8.01 (t, 1H) , 8.19 (t, 1H) , 8.34 (d, 1H) , 8.37 (s, 1H) , 8.56 (d, 1H) , 8.62 (d, 1H) , 8.84 (d, 1H) , 9.45 (s, 1H) .

Ejemplos 71- 88

Los siguientes compuestos se prepararon mediante un método análogo al **Ejemplo 1** a partir de los materiales de inicio listados.

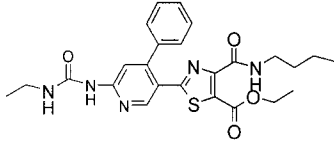
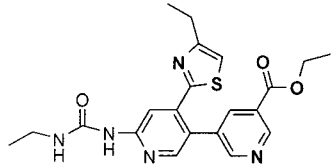
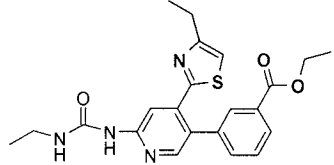
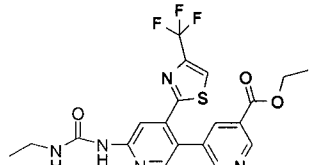
Ex	Compuesto	Estructura	Datos	SM
71	Metil 2 - (6 - {[(etilamina) carbonilo] amino} piridina - 3 - il) - 4 - [1 - (2 - metoxietil) - 1H - imidazol - 2 - il] - 1, 3 - tiazol - 5 - carboxilato		MS (ESP): 431 (M+1) para C ₁₈ H ₂₂ N ₆ O ₄ NMR: 1.09 (t, 3H); 3.15 (s, 3H), 3.16-3.22 (m, 2H), 3.55 (t, 2H), 3.75 (s, 3H), 4.14 (t, 2H), 7.02 (s, 1H), 7.36 (s, 1H); 7.63 (d, 1H), 7.79 (t, 1H), 8.29 (dd, 1H), 8.87 (d, 1H), 9.60 (s, 1H)	intermedio 1 e intermedio 54
72	Metil 2 - (6 - {[(etilamina) carbonilo] amino} piridina - 3 - il) - 4 - (1 - metil - 1H - 1, 2, 4 - triazol - 5 - il) - 1, 3 - tiazol - 5 - carboxilato		MS (ES) MH ⁺ : 388 para C ₁₆ H ₁₇ N ₇ O ₃ S; NMR: 1.09 (t, 3H), 3.16-3.22 (m, 2H), 3.78 (s, 3H), 3.81 (s, 3H), 7.64 (d, 1H), 7.75 (t, 1H), 8.10 (s, 1H), 8.31 (dd, 1H), 8.89 (d, 1H), 9.60 (s, 1H)	intermedio 1 e intermedio 58

54

73	Etil 2 - (6 - {[(etilamina)carbonilo] amino}piridina - 3 - il) - 4 - {[(2 - metoxietil) amino]carbonilo} - 1, 3 - tiazol - 5 - carboxilato		MS (ES) ⁺ : 4.22 para C ₁₈ H ₂₃ N ₅ O ₅ S;	intermedio 1 y etil 2- cloro- 4- {[(2- metoxietil) amino]carboni l}- 1,3- tiazol- 5- carboxilato (WO 2006087543)
74	Etil 2 - (6 - {[(etilamina) carbonilo] amino}piridina - 3 - il) - 4 - ({[(1S) - 2 - metoxi - 1 - metiletil] amino} carbonilo) - 1, 3 - tiazol - 5 - carboxilato		MS (ES) MH ⁺ : 436 para C ₁₉ H ₂₅ N ₅ O ₅ S; NMR: 1.09 (t, 3H); 1.23 (d, 3H) 3,15- 3.22 (m, 2H); 3.28 (s, 3H); 3.37-3.45 (m, 3H); 3.50-3.56 (m, 1H) 4.28-4.36 (m, 1H); 7.64 (d, 1H), 7.76 (t, 1H), 8.39 (dd, 1H), 9.03 (d, 1H), 9.38 (d, 1H), 9.62 (s, 1H)	intermedio 1 y etil 2- cloro- 4- ({[(1S) - 2- metoxi- 1- metiletil]amin o}carbonil) - 1,3- tiazol- 5- carboxilato (WO 2006087543)
75	Metil 2 - (6 - {[(etilamina) carbonilo] amino}piridina - 3 - il) - 4 - (1 - metil - 1H - imidazol - 2 - il) - 1,3 - tiazol - 5 - carboxilato		MS (ES) MH ⁺ :387 para C ₁₇ H ₁₈ N ₆ O ₃ S; H-NMR (DMSO- d ₆) δ: 1.09 (t, 3H); 3.15-3.24 (m, 2H), 3.62 (s, 3H), 3.76 (s, 3H), 7.02 (s, 1H), 7.32 (s, 1H), 7.61 (d, 1H), 7.78 (t, 1H), 8.28 (dd, 1H), 8.86 (d, 1H), 9.59 (s, 1H)	intermedio 1 e intermedio 6l

76	Etil 4 - [(<i>tert</i> - butilamino) carbonil] - 2 - (6 - {[etilamino] carbonil} amino} piridin - 3 - il) - 1, 3 - tiazol - 5 - carboxilato		MS (ES) MH ⁺ : 420 para C ₁₉ H ₂₅ N ₅ O ₅ S; NMR: 1.09 (t, 3H), 1.28 (t, 3H), 1.36 (s, 9H), 3.14-3.22 (m, 2H), 4.29 (q, 2H), 7.62 (d, 1H), 7.75 (t, 1H), 8.21 (s, 1H), 8.27 (dd, 1H), 8.82 (d, 1H), 9.58 (s, 1H)	intermedio 1 e intermedio 63
77	Etil 6' - {[etilamina] carbonilo] amino} - 4' - fenil - 3, 3' - biperidina - 5 - carboxilato		MS (ESP): 391 (M+1) para C ₂₂ H ₂₂ N ₄ O ₃ , NMR: 1.09 (t, 3H), 1.27 (t, 3H), 3.18-3.22 (m, 2H), 4.27 (q, 2H), 7.12-7.15 (m, 2H), 7.32-7.34 (m, 3H), 7.54 (s, 1H), 7.85 (brs, 1H), 7.95 (s, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.50 (d, 1H), 8.91 (d, 1H), 9.41 (s, 1H)	intermedio 35 y etil 5- (4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2- il) nicotinato
78	Etil 3 - (6 - {[etilamino] carbonil} amino} - 4 - fenilpiridin - 3 - il) benzoato		MS (ESP): 390 (M+1) para C ₂₃ H ₂₂ N ₃ O ₃	intermedio 35 y ácido [3- (etoxicarbonil) fenil]borónico
79	Metil 2 - (6 - {[etilamino] carbonil} amino} - 4 - fenilpiridin - 3 - il) - 1,3 - tiazol - 5 - carboxilato		MS (ESP): 383 (M+1) para C ₁₉ H ₁₈ N ₄ O ₃ S	intermedio 52 y metil 2-bromo- 1,3-tiazol- 5-carboxilato

256

80	Etil 4 - [(butilamino) carbonilo] - 2 - (6 - {[etilamina) carbonilo] amino} - 4 - fenilpiridin - 3 - il) - 1,3 - tiazol - 5 - carboxilato		MS (ESP): 496 (M+1) para C ₂₅ H ₂₉ N ₅ O ₄ S; NMR: 0.90 (t, 3H), 1.09 (t, 3H), 1.28 (t, 3H), 1.30-1.34 (m, 2H), 1.44-1.52 (m, 2H); 3.18-3.22 (m, 4H), 4.17 (q, 2H), 7.30-7.38 (m, 2H), 7.53-7.56 (m, 4H), 7.72 (s, 1H), 8.51 (brs, 1H); 8.93 (s, 1H). 9.63 (s, 1H)	intermedio 52 e intermedio 5
81	Etil 6' - {[etilamina) carbonilo]amino} - 4' - (4 - etil - 1,3 - tiazol - 2 - il) - 3,3' - bipiridina - 5 - carboxilato		MS (ES) MH ⁺ : 425 para C ₂₂ H ₂₃ N ₅ O ₃ S; NMR: 1.05 (t, 3H), 1.11 (t, 3H), 1.31 (t, 3H), 2.62 (q, 2H), 3.18-3.24 (m, 2H), 4.34 (q, 2H), 7.41 (s, 1H), 7.70 (brs, 1H), 8.13 (d, 2H), 8.30 (s, 1H), 8.70 (s, 1H), 9.07 (s, 1H), 9.48 (s, 1H)	intermedio 44 y etil 5- (4,4,5,5-tetrametil- 1,3,2-dioxaborolan- 2-il) nicotinato
82	Etil 3 - [6 - {[etilamina) carbonilo] amino} - 4 - (4 - etil - 1,3 - tiazol - 2 - il) piridina - 3 - il] benzoato		MS (ESP): 424 (M+1) para C ₂₂ H ₂₄ N ₄ O ₃ S	intermedio 44 y ácido [3- (etoxicarbonil) fenil]borónico
83	Etil 6' - {[etilamina) carbonilo] amino} - 4' - [4 - (trifluorometil) - 1,3 - tiazol - 2 - il] - 3,3' - bipiridina - 5 - carboxilato		MS (ES) MH ⁺ : 466 para C ₂₀ H ₁₈ F ₃ N ₅ O ₃ S; NMR: 1.11 (t, 3H); 1.31 (t, 3H), 3.18-3.24 (m, 2H), 4.34 (q, 2H), 7.57 (brs, 1H), 8.16-8.18 (m, 1H), 8.21 (s, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.75 (d, 1H), 9.10 (s, 1H), 9.52 (s, 1H)	intermedio 38 y etil 5- (4,4,5,5-tetrametil- 1,3,2-dioxaboronlan- 2-il) nicotinato

84	Metil 2 - {6 - {[(etilamina) carbonilo] amino} - 4 - [4 - (trifluorometil) - 1,3 - tiazol - 2 - il] piridina - 3 - il} - 1,3 - tiazol - 5 - carboxilato		MS (ES) MH ⁺ : 458 para C ₁₇ H ₁₄ F ₃ N ₅ O ₃ S ₂	intermedio 51 y metil 2- bromo- 1,3- tiazol- 5- carboxilato
85	Etil 6' - {[(etilamina) carbonilo] amino} - 3, 3': 4', 3'' - terpiridina - 5 - carboxilato		MS (ESP); 392 (M+1) para C ₂₁ H ₂₁ N ₅ O ₃ ¹ H-NMR (DMSO-d ₆) δ: 1.09 (t, 3H), 1.27 (t, 3H), 3.14-3.24 (m, 2H), 4.28 (q, 2H), 7.35-7.39 (m, 1H), 7.60 (s, 2H), 7.80 (s, 1H), 7.97 (s, 1H), 8.35 (s, 1H), 8.37 (s, 1H), 8.52 (d, 2H), 8.94 (s, 1H), 9.45 (s, 1H)	intermedio 34 y etil 5- (4,4,5,5- tetrametil- 1,3,2- dioxaborolan- 2- il) nicotinato
86	Etil 6' - {[(etilamina) carbonilo]amino} - 6'' - fluoro - 3, 3': 4', 3'' - terpiridina - 5 - carboxilato		MS (ESP): 410 (M+1) para C ₂₁ H ₂₀ FN ₅ O ₃ ¹ H-NMR (DMSO-d ₆) δ: 1.11 (t, 3H), 1.29 (t, 3H), 3.15-3.24 (M, 2h), 4.31 (q, 2H), 7.19 (dd, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.77-7.83 (m, 2H), 7.99 (s, 1H), 8.08 (d, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.57 (d, 1H), 8.96 (s, 1H), 9.46 (s, 1H)	intermedio 31 y etil 5- (4,4,5,5- tetrametil- 1,3,2- dioxaborolan- 2- il) nicotinato

258

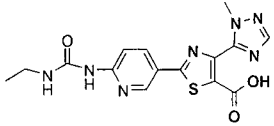
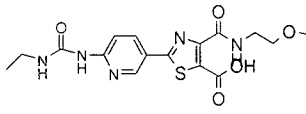
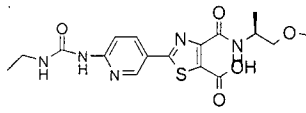
87	Etil 6' - {[(isopropilamino) carbonilo] amino} - 4' - [4 - (trifluorometil) - 1, 3 - tiazol - 2 - il] - 3, 3' - bipiridina - 5 - carboxilato		MS (ES) MH ⁺ : 480 para C ₂₁ H ₂₀ F ₃ N ₅ O ₃ S;	intermedio 36 y etil 5- (4,4,5,5- tetrametil- 1,3,2- dioxaborolan- 2- il) nicotinato
88	Etil 6' - {[(<i>sec</i> - butilamino) carbonilo] amino} - 4' - [4 - (trifluorometil) - 1, 3 - tiazol - 2 - il] - 3, 3' - bipiridina - 5 - carboxilato		MS (ES) HM ⁺ : 494 para C ₂₂ H ₂₂ F ₃ N ₅ O ₃ S	intermedio 47 y etil 5- (4,4,5,5- tetrametil- 1,3,2- dioxaborolan- 2- il) nicotinato

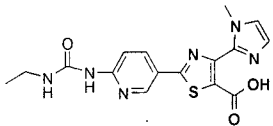
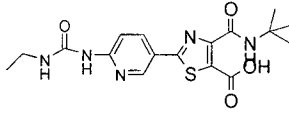
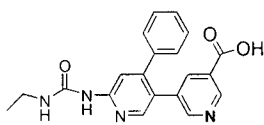
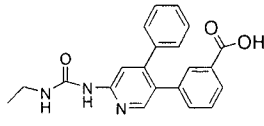
Ejemplos 89- 106

Los siguientes compuestos se prepararon mediante un método análogo al **Ejemplo 17** a partir de los materiales de inicio.

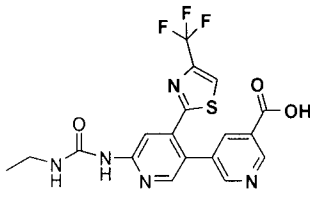
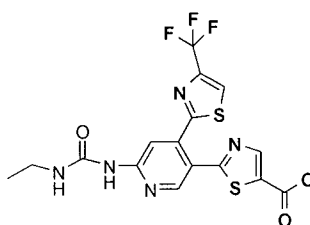
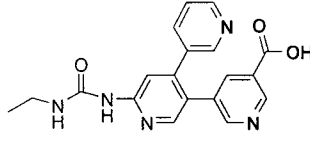
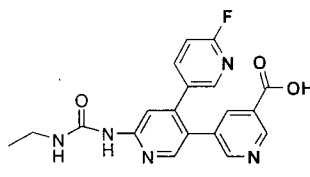
Ex	Compuesto	Estructura	Datos	SM
89	ácido 2 - (6 - {[(etilamina) carbonilo] amino} piridina - 3 - il) - 4 - [1 - (2 - metoxietil) - 1 <i>H</i> - imidazol - 2 - il] - 1, 3 - tiazol - 5 - carboxílico		MS (ESP): 417 (M+1)para C ₁₈ H ₂₀ N ₆ O ₄ S; NMR: 1.09 (t, 3H), 3.15-3.23 (m, 2H), 3.23 (s, 3H), 3.80 (t, 2H), 4.93 (t, 2H), 7.48 (s, 1H), 7.63 (t, 2H), 7.83 (brs, 1H), 8.29 (dd, 1H), 8.86 (s, 1H), 9.58 (s, 1H)	ejemplo 71 y 2N LiOH

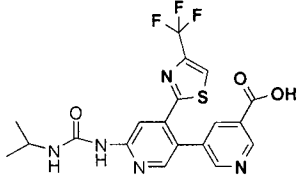
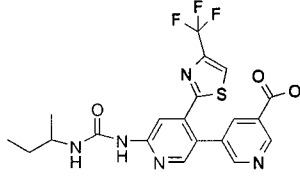


90	ácido 2 - (6 - {[(Etilamina) carbonilo] amino} piridina - 3 - il) - 4 - (1 - metil - 1<i>H</i> - 1, 2, 4 - triazol - 5 - il) - 1,3 - tiazol - 5 - carboxílico		MS (ES) MH⁺: 372 para C₁₅H₁₅N₇O₃S; NMR: 1.09 (t, 3H), 3.15-3.24 (m, 2H), 4.05 (s, 3H), 7.56 (d, 1H), 7.79 (t, 1H), 8.26 (s, 1H), 8.32 (dd, 1H), 8.89 (d, 1H), 9.59 (s, 1H)	ejemplo 72 y 2N LiOH
91	ácido 2 - (6 - {[(Etilamina) carbonilo] amino} piridina - 3 - il) - 4 - {[(2 - metoxietil) amino]carbonilo} - 1, 3 - tiazol - 5 - carboxílico		MS (ES) MH⁺: 394 para C₁₆H₁₉N₅O₅S; NMR: 1.08 (t, 3H), 3.14-3.23 (m, 2H), 3.27 (s, 3H), 3.53-3.56 (m, 4H), 7.63 (d, 1H), 7.71 (t, 1H), 8.37 (dd, 1H), 9.00 (d, 1H), 9.60 (s, 1H), 9.78 (brs, 1H)	ejemplo 73 y 2N LiOH
92	ácido 2 - (6 - {[(etilamina) carbonilo]amino} piridina - 3 - il) - 4 - ({[(1<i>S</i>) - 2 - metoxi - 1 - metiletil] amino} carbonilo) - 1, 3 - tiazol - 5 - carboxílico		MS (ES) MH⁺: 408 para C₁₇H₂₁N₅O₅S; NMR: 1.09 (t, 3H), 1.22 (d, 3H), 3.14- 3.22 (m, 2H), 3.27 (s, 3H), 3.37-3.45 (m, 3H), 3.50-3.56 (m, 1H), 4.29- 4.36 (m, 1H), 7.64 (d, 1H), 7.76 (t, 1H) 8.39 (dd, 1H), 9.03 (d, 1H) 9.38 (d, 1H), 9.62 (s, 1H)	ejemplo 74 y 2N LiOH

93	ácido 2 - (6 - {[(Etilamina) carbonilo]amino} piridina - 3 - il) - 4 - (1 - metil - 1 <i>H</i> - imidazol - 2 - il) - 1, 3 - tiazol - 5 - carboxílico		MS (ES) MH ⁺ : 373 para C ₁₆ H ₁₆ N ₆ O ₃ S; NMR: 1.09 (t, 3H), 3.14-3.24 (m, 2H), 4.22 (s, 3H), 7.51 (s, 1H), 7.62 (d, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.86 (t, 1H), 9.33 (dd, 1H) 8.90 (dd, 1H), 9.58 (s, 1H)	ejemplo 75 y 2N LiOH
94	ácido 4 - [(<i>tert</i> - Butilamino) carbonilo] - 2 - (6 - {[(etilamina)carbonilo] amino}piridina - 3 - il) - 1,3 - tiazol - 5 - carboxílico		MS (ES) MH ⁺ : 392 para C ₁₇ H ₂₁ N ₅ O ₄ S; NMR: 1.09 (t, 3H), 1.45 (s, 9H), 3.14- 3.22 (m, 2H), 7.62 (d, 1H), 7.78 (t, 1H), 8.38 (dd, 1H), 8.66 (s, 1H) 8.99 (d, 1H) 9.60 (s, 1H)	ejemplo 76 y 2N LiOH
95	ácido 6' - {(Etilamina) carbonilo] amino} - 4' - fenil - 3, 3' - bipiridina - 5 - carboxílico		MS (ESP): 363 (M+1) para C ₂₀ H ₁₈ N ₄ O ₃ ; NMR: 1.09 (t, 3H), 3.14-3.22 (m, 2H), 7.11-7.15 (m, 2H), 7.32, 7.34 (M, 3H), 7.53 (s, 1H), 7.90 (brs, 1H), 7.92 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 8.44 (d, 1H), 8.87 (s, 1H), 9.40 (s, 1H)	ejemplo 77 y 2N LiOH
96	ácido 3 - (6 - {[(Etilamina) carbonilo] amino} - 4 - fenilpiridin - 3 - il benzoico)		MS (ESP): 362 (M+1) para C ₂₁ H ₁₉ N ₃ O ₃ S; NMR: 1.09 (t, 3H), 3.14-3.22 (m, 2H), 7.09-7.13 (m, 2H), 7.28-7.38 (m, 5H), 7.49 (s, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.78 (sd, 1H), 7.95 (brs, 1H), 8.2 (s, 1H), 9.35 (s, 1H)	ejemplo 78 y 2N LiOH

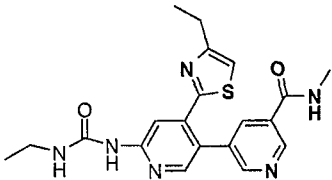
97	ácido 2 - (6 - {[(Etilamina) carbonilo] amino} - 4 - fenilpiridin - 3 - il) - 1, 3 - tiazol - 5 - carboxílico		MS (ESP): 367 (M+1) para C ₁₈ H ₁₆ N ₄ O ₃ S; NMR: 1.08 (t, 3H), 3.14-3.20 (m, 2H), 7.28-7.31 (m, 2H), 7.45- 7.52 (m, 4H), 7.69 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 8.85 (s, 1H), 9.55 (s, 1H), 13.46 (s, 1H)	ejemplo 79 y 2N LiOH
98	ácido 4 - [(Butilamino) carbonilo] - 2 - (6 - {[(etilamina) carbonilo] amino} - 4 - fenilpiridin - 3 - il) - 1, 3 - tiazol - 5- carboxílico		MS (ESP): 496 (M+1) para C ₂₅ H ₂₉ N ₅ O ₄ S; NMR: 0.90 (t, 3H), 1.08 (t, 3H), 1.31- 1.35 (m, 2H), 1.54-1.58 (m, 2H), 3.16-3.23 (m, 4H), 7.32-7.37 (m, 2H), 7.47 (s, 1H), 7.55-7.62 (m, 3H), 7.72 (s, 1H), 9.30 (brs, 1H), 9.64 (s, 1H), 9.76 (s, 1H)	ejemplo 80 y 2N LiOH
99	ácido 6' - {[(Etilamina) carbonilo] amino} - 4' - (4 - etil - 1,3 - tiazol - 2 - il) - 3, 3' - bipyridina - 5 - carboxílico		MS (ES) MH ⁺ : 397 para C ₁₉ H ₁₉ N ₅ O ₃ S; NMR: 1.05 (T, 3H), 1.11 (t, 3H), 2.62 (q, 2H), 3.18-3.24 (m, 2H), 7.40 (s, 1H), 7.67 (br s, 1H), 8.11 (d, 2H), 8.30 (s, 1H), 8.68 (s, 1H), 9.05 (s, 1H), 9.45 (S, 1H), 13.46 (s, 1H)	ejemplo 81 y 2N LiOH
100	ácido 3 - [6 - {[(Etilamina) carbonilo] amino} - 4 - (4 - etil - 1,3 - tiazol - 2 - il) piridina - 3 - il] benzoico		MS (ESP): 397 (M+1) para C ₂₀ H ₂₀ N ₄ O ₃ S; NMR: 1.11 (t, 3H), 1.31 (t, 3H), 2.54 (q, 2H), 3.18-3.24 (m, 2H), 7.34 (s, 1H), 7.46- 7.52 (m, 2H), 7.78 (s, 2H), 7.94 (d, 1H), 8.13 (s, 2H), 8.20 (s, 1H), 9.39 (s, 1H)	ejemplo 82 y 2N LiOH

101	ácido 6' - {[(Etilamina) carbonilo] amino} - 4' - [4 - (trifluorometil) - 1, 3 - tiazol - 2 - il] - 3, 3' - biperidina - 5 - carboxílico		MS (ES) MH ⁺ : 437 para C ₁₈ H ₁₄ F ₃ N ₅ O ₃ S; NMR: 1.11 (t, 3 H), 3.18-3.24 (m, 2H), 7.57(brs, 1 H), 8.15-8.18 (m, 1 H), 8.22 (s, 1H) 8.37 (s, 1H), 8.57 (s, 1H), 8.72 (s, 1H), 9.08 (s, 1H), 9.51 (s, 1H), 13.53 (s, 1H)	ejemplo 83 y 2N LiOH
102	ácido 2 - {6 - {[(Etilamina) carbonilo] amino} - 4 - [4 - (trifluorometil) - 1, 3 - tiazol - 2 - il] piperidina - 3 - il} - 1, 3 - tiazol - 5 - carboxílico		MS (ES) MH ⁺ : 444 para C ₁₆ H ₁₂ F ₃ N ₅ O ₃ S ₂ ; NMR: 1.09 (t, 3H), 3.16-3.24 (m, 2H), 7.50 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.68 (d, 2H); 9.67 (s, 1H)	ejemplo 84 y 2N LiOH
103	ácido 6' - {[(Etilamina) carbonilo] amino} - 3, 3': 4', 3'' - terpiridina - 5 - carboxílico		MS (ESP): 364 (M+1) para C ₁₉ H ₁₇ N ₅ O ₃ ; NMR: 1.09 (t, 3H), 3.14-3.24 (m, 2H); 7.35-7.39 (m, 1H), 7.57 (d, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.94-7.95 (m, 2H), 8.31-8.33 (m, 3H), 8.51 (d, 1H), 8.88 (d, 1H), 9.54 (s, 1H)	ejemplo 85 y 2N LiOH
104	ácido 6' - {[(Etilamina) carbonilo] amino} - 3, 3': 4', 3'' - terpiridina - 5 - carboxílico		MS (ESP): 382 (M+1) para C ₁₉ H ₁₆ FN ₅ O ₃ ; NMR: 1.11 (t, 3H), 1.29 (t, 3H), 3.15-3.24 (m, 2H), 4.31 (q, 2H), 7.19 (dd, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.77-7.83 (m, 2H), 7.99 (s, 1H), 8.08 (d, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.57 (d, 1H), 8.96 (s, 1H), 9.46 (s, 1H)	ejemplo 86 y 2N LiOH

105	ácido 6' - {[(isopropilamino) carbonilo]amino} - 4' - [4 - (trifluorometil) - 1, 3 - tiazol - 2 - il] - 3, 3' - bipiridina - 5 - carboxílico		MS (ES) MH ⁺ : 452 para C ₁₉ H ₁₆ F ₃ N ₅ O ₃ S; NMR: 1.14 (d, 6H), 3.79-3.81 (m, 1H), 7.53 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 8.28 (s, 2H), 8.40 (s, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.99 (d, 1H), 9.39 (s, 1H)	ejemplo 87 y 2N LiOH
106	ácido 6' - {[(Sec - butilamino) carbonilo] amino} - 4' - [4 - (trifluorometil) - 1, 3 - tiazol - 2 - il] - 3, 3' - bipiridina - 5 - carboxílico		MS (ES) MH ⁺ : 466 para C ₂₀ H ₁₈ F ₃ N ₅ O ₃ S; NMR: 0.89 (t, 3H), 1.11 (d, 3H), 1.40-1.49 (m, 2H), 3.58- 3.81 (m, 1H) 7.43 (d, 1H), 8.00-8.17 (m, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.35 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.67 (s, 1H), 9.06 (d, 1H), 9.37 (s, 1H)	ejemplo 88 y 2N LiOH

Ejemplo 107

6'- {[(etilamino) carbonil] amino}- 4'- (4- etil- 13- tiazol- 2- il) - N- metil- 3,3'- bipiridina- 5-
carboxamida



Trietilamina (30.6 mg, 0.30 mmol) y metanamina (0.075 mL, 0.15 mmol) , (solución 2M en metanol) se agregaron a una solución del ácido 4'- (4- etiltiazol- 2- il) - 6'- (3- etilureido) - 3,3'- bipiridina- 5- carboxílico (Ejemplo 99, 60 mg, 0.15 mmol) en DMF (1.5 mL) . La solución se agitó durante 10 minutos y luego se agregó hexafluorofosfato de 2- (3H- [1,2,3] triazolo[4,5- b] piridin- 3- il) - 1,1,3,3- tetrametilisouronio (V) (57.4 mg, 0.15 mmol) . La solución amarilla clara resultante fue agitada a temperatura ambiente durante una hora. Una pequeña alícuota fue retirada y analizada mediante LCMS. Puesto que la reacción no estaba completa, se agregó uno o más equivalentes de solución de metilamina y HATU. El análisis y adición de metilamina y HATU se repitió 3- 4 veces, sin embargo, la reacción no se completó. Luego se diluyó con agua y se extrajo

264

como acetato de etilo 2- 3 veces. El extracto se lavó con agua (3 veces) , salmuera y se secó sobre sulfato de magnesio, luego se concentró para proporcionar el compuesto del título como un sólido blancuzco, el cual se trituro con acetonitrilo y se liofilizó para retirar el solvente de exceso (15 mg) . MS (ES) MH⁺: 411 para C₂₀H₂₂N₆O₂S; NMR: 1.08 (t, 3H) ; 1.11 (t, 3H) ; 2.64 (q, 2H) ; 2.79 (d, 3 H) ; 3.17- 3.22 (m, 2H) ; 7.40 (s, 1H) ; 7.66 (s, 1H) ; 8.12 (d, 1H) ; 8.16 (s, 1H) ; 8.28 (s. 1H) ; 8.55 (s, 1H) ; 8.68 (s, 1H) ; 8.99 (d, 1H) ; 9.02 (s, 1H) ; 9.44 (s, 1H) .

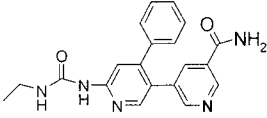
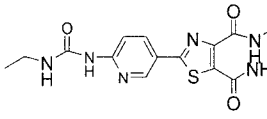
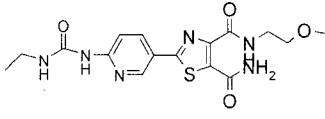
Ejemplo 108- 130

Los siguientes compuestos se prepararon mediante un método análogo al **Ejemplo 107** a partir del material de inicio indicado.

Ex	Compuesto	Estructura	Datos	SM
108	N ¹ - Butil - 2 - (6 - {[(etilamina) carbonilo]amino} piridina - 3 - il) - N ⁵ - metil - 1,3 - tiazol - 4, 5 - dicarboxamida		MS (ESP): 405 (M+1)para C ₁₈ H ₂₄ N ₆ O ₃ S; NMR: 0.91 (s, 3H), 1.09 (s, 3H), 1.29-1.36 (m, 2H), 1.53-1.57 (m, 2H), 2.84 (d, 3H), 7.58 (d, 1H), 7.77 (brs, 1H), 8.35 (d, 1H), 8.99 (s, 1H), 9.25 (br s, 1H), 9.55 (s, 1H), 11.26 (s, 1H).	ejemplo 26 y metil amina (solución 2M en THF)
109	N ¹ - Butil - 2 - (6 - {[(etilamina) carbonilo]amino} piridina - 3 - il) - N ⁵ , N ⁵ - dimetil - 1, 3 - tiazol - 4, 5 - dicarboxamida		MS (ES) MH ⁺ : 419 para C ₁₉ H ₂₆ N ₆ O ₃ S; NMR: 0.89 (s, 3H), 1.09 (s, 3H), 1.27-1.36 (m, 2H), 1.46-1.54 (m, 2H), 2.82 (s, 3H), 2.98 (s, 3H), 3.16-3.25 (m, 4H), 7.62 (d, 1H)7.74 (brs, 1H), 8.28 (dd, 1H), 8.61 (t, 1H), 8.88 (d, 1H), 9.54 (s, 1H)	ejemplo 26 y dimetilamina (solución 2M en THF)

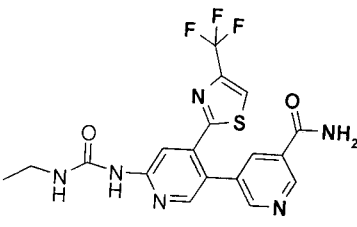
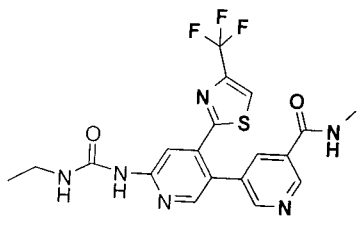
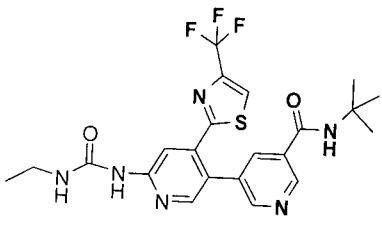
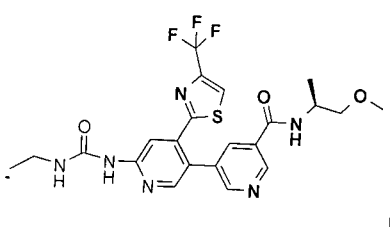
110	N^4 - (tert - Butil) - 2 - (6 - {[(etilamino) carbonil] amino} piridin - 3 - il) - N^5 , N^5 - dimetil - 1,3 - tiazol - 4, 5 - dicarboxamida		MS (ES)MH ⁺ : 419 para C ₁₉ H ₂₆ N ₆ O ₃ S; NMR: 1.09 (s, 3H), 1.39 (s, 9H), 2.83 (s, 3H), 2.99 (s, 3H), 3.16-3.22 (m, 2H), 7.58 (d, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.85 (brs, 1H), 8.29 (dd, 1H), 8.87 (d, 1H), 9.56 (s, 1H)	ejemplo 94 y dimetilamina (solución 2M en THF)
111	N^4 - (tert - Butil) - 2 - (6 - {[(etilamino) carbonil] amino} piridin - 3 - il) - 1, 3 - tiazol - 4, 5 - dicarboxamida		MS (ES) MH ⁺ : 391 para C ₁₇ H ₂₂ N ₆ O ₃ S; NMR: 1.09 (s, 3H), 1.43 (s, 9H), 3.16-3.22 (m, 2H), 7.58 (d, 1H), 7.85 (brs, 1H), 8.07 (d, 1H), 8.29 (s, 1H), 8.33 (dd, 1H), 8.92 (d, 1H), 9.56 (s, 1H), 10.44 (d, 1H)	ejemplo 94 y cumil amina seguido por TFA
112	2 - (6 - {[(Etilamina) carbonilo] amino} piridina - 3 - il) - N, N - dimetil - 4 - (1 - metil - 1H - imidazol - 2 - il) - 1, 3 - tiazol - 5 - carboxamida		MS (ES) MH ⁺ : 400 para C ₁₈ H ₂₁ N ₇ O ₂ S; NMR: 1.09 (t, 3H), 2.69 (s, 3H), 2.94 (s, 3H), 3.17-3.22 (m, 2H), 3.98 (s, 3H), 7.00 (s, 1H), 7.30 (s, 1H), 7.59 (d, 1H), 7.86 (t, 1H), 8.27 (dd, 1H), 8.83 (d, 1H), 9.53 (s, 1H)	ejemplo 93 y dimetilamina (solución 2M en THF)
113	2 - (6 - {[(Etilamina) carbonilo] amino} piridina - 3 - il) - N, N - dimetil - 4 - (1 - metil - 1H - 1, 2, 4 - triazol - 5 - il) - 1,3 - tiazol - 5 - carboxamida		MS (ES) MH ⁺ : 401 para C ₁₇ H ₂₀ N ₈ O ₂ S; NMR: 1.09 (t, 3H), 2.77 (s, 3H), 2.99 (s, 3H), 3.17-3.22 (m, 2H), 4.24 (s, 3H), 7.64 (d, 1H), 7.84 (t, 1H), 8.04 (s, 1H), 8.30 (dd, 1H), 8.88 (d, 1H), 9.56 (s, 1H)	ejemplo 90 y dimetilamina (solución 2M en THF)

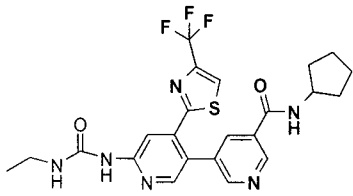
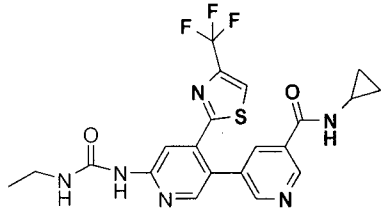
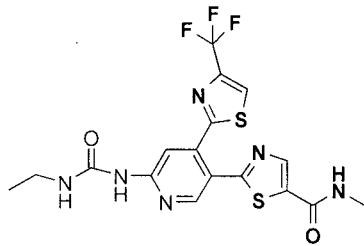
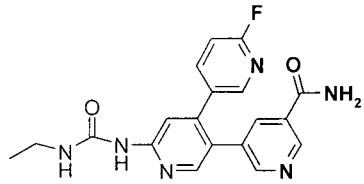
206

114	6' - {[(Etilamina) carbonilo] amino} - 4' - fenil - 3, 3' - biperidina - 5 - carboxamida		MS (ESP): 362 (M+1) para C ₂₀ H ₁₉ N ₅ O ₂ ¹ H-NMR(DMSO-d ₆) δ: 1.11 (t, 3H), 3.18-3.22 (m, 2H), 7.13-7.16 (m, 3H), 7.32-7.35 (m, 3H), 7.55 (s, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.88 (brs, 1H), 8.05 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 8.30 (d, 1H), 8.32 (d, 1H), 8.85 (s, 1H), 9.42 (s, 1H)	ejemplo 95 y cumilamina seguido por TFA
115	2 - (6 - {[(Etilamino) carbonil] amino} piridin - 3 - il) - N ⁴ - metil - 1,3 - tiazol - 4, 5 - dicarboxamida		MS (ESP): 349 (M+1) para C ₁₄ H ₁₆ N ₆ O ₃ S; NMR: 1.09 (t, 3H), 2.85 (d, 3H), 3.16-3.22 (m, 2H), 7.61 (d, 1H), 7.75 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 8.34 (dd, 1H), 8.96 (s, 1H), 9.19 (d, 1H), 9.56 (s, 1H), 10.64 (s, 1H)	ejemplo 24 y cumilamina seguido por TFA
116	2 - (6 - {[(Etilamina) carbonilo] amino} piridina - 3 - il) - N ⁴ - (2 - metoxietil) - 1, 3 - tiazol - 4, 5 - dicarboxamida		MS (ES) MH ⁺ : 393 Para C ₁₆ H ₂₀ N ₆ O ₄ S; NMR: 1.09 (t, 3H), 3.16-3.23 (m, 2H), 3.27 (s, 3H), 3.50 (s, 4H), 7.69 (d, 1H), 7.77 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 8.34 (dd, 1H), 8.97 (d, 1H), 9.20 (s, 1H), 9.56 (s, 1H), 10.56 (s, 1H)	ejemplo 91 y cumilamina seguido por TFA

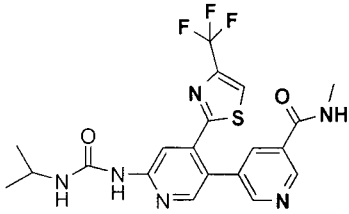
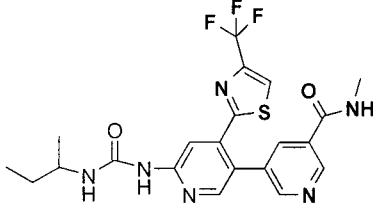
167

117	2 - (6 - {[(Etilamina) carbonilo] amino} piridina - 3 - il) - N ⁴ - [(1S) - 2 - metoxi - 1 - metiletil] - 1, 3 - tiazol - 4, 5 - dicarboxamida		MS (ES)MH ⁺ : 407 para C ₁₇ H ₂₂ N ₆ O ₄ S; NMR: 1.09 (t, 3H), 1.19 (d, 3H), 3.15-3.22 (m, 2H), 3.28 (s, 3H), 3.37-3.45 (m, 1H), 3.49-4.31 (m, 1H), 4.21-4.31 (m, 1H), 7.60 (d, 1H), 7.83 (t, 1H), 8.07 (d, 1H), 8.36 (dd, 1H), 8.85 (d, 1H), 9.00 (d, 1H), 9.57 (s, 1H), 10.55 (d, 1H)	ejemplo 92 y cumilamina seguido por TFA
118	2 - (6 - {[(Etilamina) carbonilo] amino} piridina - 3 - il) - N ⁴ - [(1S) - 2 - metoxi - 1 - metiletil] - N ⁵ , N ⁵ - dimetil - 1, 3 - tiazol - 4, 5 - dicarboxamida		MS (ES)MH ⁺ : 435 para C ₁₉ H ₂₆ N ₆ O ₄ S; NMR: 1.09 (t, 3H), 1.15 (d, 3H), 2.83 (s, 3H), 2.98 (s, 3H), 3.18-3.22 (m, 2H), 3.26 (s, 3H), 3.30-3.34 (m, 1H), 3.42-3.46 (m, 1H), 4.16-4.19 (m, 1H), 7.61 (d, 1H), 7.78 (s, 1H), 8.28 (t, 2H), 8.90 (s, 1H), 9.56 (s, 1H)	ejemplo 92 y dimetilamina (solución 2M en THF)
119	6' - {[(Etilamina) carbonilo] amino} - 4' - (4 - etil - 1,3 - tiazol - 2 - il) - 3, 3' - bipyridina - 5 - carboxamida		MS (ES) MH ⁺ : 411 para C ₂₀ H ₂₂ N ₆ O ₂ S; NMR: 1.08 (t, 3H), 1.11 (t, 3H), 2.64 (q, 2H), 3.17-3.22 (m, 2H), 7.40 (s, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.65 (brs, 1H), 8.15 (s, 2H), 8.29 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 9.02 (s, 1H), 9.44 (s, 1H)	ejemplo 99 y cumilamina seguido por TFA
120	6' - {[(Etilamina) carbonilo] amino} - 4' - (4 - etil - 1,3 - tiazol - 2 - il) - N - metil - 3, 3' - bipyridina - 5 - carboxamida		MS (ES) MH ⁺ : 411 para C ₂₀ H ₂₂ N ₆ O ₂ S; NMR: 1.08 (t, 3H), 1.11 (t, 3H), 2.64 (q, 2H), 2.79 (d, 3H), 3.17-3.22 (m, 2H), 7.40 (s, 1H), 7.66 (s, 1H), 8.12 (d, 1H), 8.16 (s, 1H), 8.28 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.99 (d, 1H), 9.02 (s, 1H), 9.44 (s, 1H)	ejemplo 99 y solución 2M de dimetilamina en THF

121	6' - {[(Etilamina) carbonilo] amino} - 4' - [4 - (trifluorometil) - 1, 3 - tiazol - 2 - il] - 3, 3' - biperidina - 5 - carboxamida		MS (ES) MH ⁺ : 437 para C ₁₈ H ₁₅ F ₃ N ₆ O ₂ S; NMR: 1.09 (t, 3H), 3.18-3.24 (m, 2H), 7.45 (brs, 1H), 7.65 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.35 (s, 1H), 8.55 (d, 1H), 8.60 (d, 1H), 9.05 (s, 1H), 9.49 (s, 1H).	ejemplo 101 y cumilamina seguido por TFA
122	6' - {[(Etilamina) carbonilo] amino} - N - metil - 4' - [4 - (trifluorometil) - 1, 3 - tiazol - 2 - il] - 3, 3' - biperidina - 5 - carboxamida		MS (ES)MH ⁺ : 451 para C ₁₉ H ₁₇ F ₃ N ₆ O ₂ S; NMR: 1.09 (t, 3H), 2.78 (d, 3H), 3.16-3.22 (m, 2H), 7.50 (brs, 1H), 8.15 (d, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.59 (d, 1H), 8.65 (d, 1H), 9.01 (s, 1H), 9.48 (s, 1H)	ejemplo 101 y metilamina (solución 2M en THF)
123	N - (tert - Butil) - 6' - {[(etilamina) carbonilo] amino} - 4' - [4 - (trifluorometil) - 1, 3 - tiazol - 2 - il] - 3, 3' - biperidina - 5 - carboxamida		MS (ES) MH ⁺ : 451 para C ₂₂ H ₂₃ F ₃ N ₆ O ₂ S; NMR: 1.09 (t, 3H), 1.37 (s, 9H), 3.12-3.22 (m, 2H), 7.55 (brs, 1H), 7.99 (s, 1H), 8.17 (t, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 8.52-8.58 (m, 2H), 8.97 (d, 1H), 9.48 (s, 1H)	ejemplo 101 y tert-butil amina
124	6' - {[(Etilamina) carbonilo] amino} - N - [(1S) - 2 - metoxi - 1 - metiletil] - 4' - [4 - (trifluorometil) - 1, 3 - tiazol - 2 - il] - 3, 3' - biperidina - 5 - carboxamida		MS (ES) MH ⁺ : 509 para C ₂₂ H ₂₃ F ₃ N ₆ O ₃ S; NMR: 1.09 (t, 3H), 1.11 (d, 3H), 3.15-3.21 (m, 2H), 3.24 (s, 3H), 3.25-3.30 (m, 1H), 4.14-4.27 (m, 1H), 7.59 (brs, 1H), 8.15-8.20 (m, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 8.43-8.45 (m, 1H), 8.55 (s, 1H), 9.01 (d, 1H), 9.48 (s, 1H)	ejemplo 101 y [(1S)-2-metoxi-1-metiletil]amina

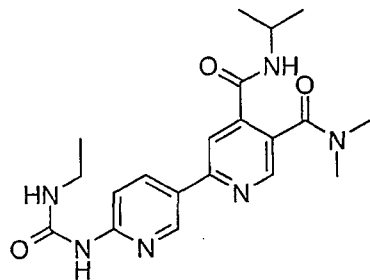
125	<i>N</i> - Ciclopentil - 6' - {[(etilamina) carbonilo]amino} - 4' - [4 - (trifluorometil) - 1, 3 - tiazol - 2 - il] - 3, 3' - bipiridina - 5 - carboxamida		MS (ES) MH ⁺ : 505 para C ₂₃ H ₂₃ F ₃ N ₆ O ₃ S; NMR: 1.09 (t, 3H), 1.39-1.61 (m, 4H), 1.60-1.77 (m, 2H), 1.79-1.95 (m, 2H), 3.16-3.26 (m, 2H), 4.18-4.26 (m, 1H), 7.54 (t, 1H), 8.14- 8.21 (m, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 8.47 (d, 1H), 8.56 (dd, 1H), 9.01 (d, 1H), 9.49 (s, 1H)	ejemplo 101 y ciclopentano- amina
126	<i>N</i> - Ciclopropil - 6' - {[(etilamina) carbonilo]amino} - 4' - [4 - (trifluorometil) - 1, 3 - tiazol - 2 - il] - 3, 3' - bipiridina - 5 - carboxamida		MS (ES) MH ⁺ : 477 para C ₂₁ H ₁₉ F ₃ N ₆ O ₂ S; NMR: 0.49-0.61 (m, 2H), 0.64-0.82 (m, 2H), 1.09 (t, 3H), 2.77-2.97 (m, 1H), 3.17-3.24 (m, 2H), 7.53 (t, 1H), 8.14 (m, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.54-8.59 (m, 2H), 8.64 (d, 1H), 8.99 (d, 1H), 9.48 (s, 1H)	ejemplo 101 y ciclopropilamina
127	2 - {6 - {[(Etilamina) carbonilo] amino} - 4 - [4 - (trifluorometil) - 1,3 - tiazol - 2 - il] piridina - 3 - il} - <i>N</i> - metil - 1,3 - tiazol - 5 - carboxamida		MS (ES) MH ⁺ : 457 para C ₁₇ H ₁₅ F ₃ N ₆ O ₂ S ₂ ; NMR: 1.09 (t, 3H), 2.76 (d, 3H), 3.17-3.24 (m, 2H), 7.48 (t, 1H), 8.08 (s, 1H), 8.32 (s, H), 8.65 (s, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.70 (s, 1H) 9.64 (s, 1H)	ejemplo 102 y metilamina (solución 2M en THF)
128	6' - {[(Etilamina) carbonilo]amino} - 6'' - fluoro - 3, 3': 4', 3'' - terpiridina - 5 - carboxamida		MS (ESP): 381 (M+1) para C ₁₉ H ₁₇ FN ₆ O ₂ ; ¹ H- NMR (DMSO-d ₆) δ: 1.09 (t, 3H), 3.18-3.22 (m, 2H), 7.12 (dd, 1H), 7.57 (s, 2H), 7.65-7.73 (m, 2H), 7.96-7.99 (m, 2H), 8.07 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 8.32 (d, 1H), 8.83 (d, 1H), 9.39 (s, 1H)	ejemplo 104 y cumilamina seguido por TFA

220

129	6' - {[(Isopropilamino) carbonilo] amino} - N - metil - 4' - [4 - (trifluorometil) - 1, 3 - tiazol - 2 - il] - 3, 3' - bipiridina - 5 - carboxamida		MS (ES) MH ⁺ : 465 para C ₂₀ H ₁₉ F ₃ N ₆ O ₂ S; NMR: 1.17 (d, 6 H), 2.79 (d, 3H), 3.80-3.84 (m, 1H), 7.40 (d, 1H), 8.16 (d, 1H), 8.27 (s, 1H), 8.35 (s, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.59 (d, 1H), 8.68 (d, 1H), 9.01 (s, 1H), 9.36 (s, 1H).	ejemplo 105 y metilamina (solución 2M en THF)
130	6' - {[(Sec - butilamino) carbonilo] amino} - N - metil - 4' - [4 - (trifluorometil) - 1, 3 - tiazol - 2 - il] - 3, 3' - bipiridina - 5 - carboxamida		MS (ES) MH ⁺ : 479 para C ₂₁ H ₂₁ F ₃ N ₆ O ₂ S; NMR: 0.90 (t, 3H), 1.12 (d, 3H), 1.46-1.52 (m, 2H), 2.80 (d, 3H), 3.66-3.73 (m, 2H), 7.42 (d, 1H), 8.16 (d, 1H), 8.28 (s, 1H), 8.36 (s, 1H) 8.56 (d, 1H), 8.68 (d, 1H), 9.03 (d, 1H), 9.39 (s, 1H)	ejemplo 106 y metilamina (solución 2M en THF)

Ejemplo 131

5- dimetilamida- 4- isopropiloamida del ácido 6'- (3- Etil- ureido) - [2,3'lbipiridinil- 4,5-
dicarboxílico

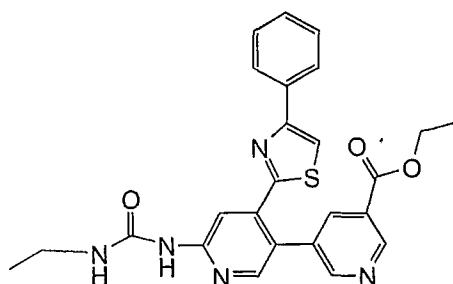


En un recipiente de microondas de 80 mL, N- etil- N'- [5- (4,4,5,5- tetrametil- [1,3,2]
dioxaborolan- 2- il) - piridin- 2- il] - urea (Intermedio 1, 0.6 g, 2.23 moles) , 3- dimetilamida 4-
isopropiloamida del ácido 6- cloro- piridina- 3,4- dicarboxilico (Intermedio 64, 0.65 g, 2.23
moles) , y carbonato de cesio (0.724 g, 2.23 mM) , Pd(PPh₃) 4 (0.257 g, 0.223 moles) se
combinaron en dioxano : agua (4:1) (15 mL) y degasificaron durante 30 min. La mezcla de

reacción se calentó a 100 °C durante 30 min a través de calor de microondas. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo (30 mL) y agua (30 mL), y las capas orgánicas y acuosas se separaron. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (2 x 25 mL) y los extractos se agregaron a la capa orgánica, luego se secó sobre sulfato de sodio, y se concentró bajo presión reducida. La purificación mediante cromatografía en columna (sílice, 4% metanol en diclorometano) proporcionó un residuo sólido. El residuo se agitó en acetato de etilo (5 mL) durante 20 min, luego se filtró para obtener 0.098 g (11.04%) del compuesto del título como un sólido blanco. MS (ESP): 398 (MH⁺) para C₂₀H₂₆N₆O₃; NMR: 1.11 (t, 3H), 1.17 (d, 6H), 2.8 (s, 3H), 2.97 (s, 3H), 3.21 (q, 2H), 4.02 (m, 1H), 7.56 (d, 1H), 7.96 (br s, 1H), 8.069 (s, 1H), 8.410 (d, 1H), 8.49 (s, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.97 (s, 1H), 9.40 (s, 1H).

Ejemplo 131

6'-(etilamino) carbonil] amino}- 4'-(4-fenil-1,3-tiazol-2-il)-3,3'-bipiridina-5-carboxilato de etilo



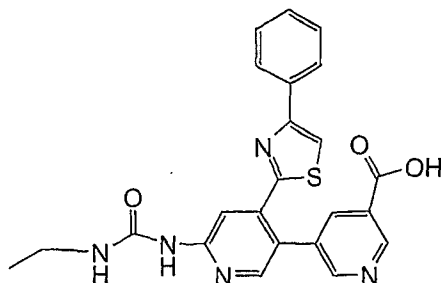
N-[5-bromo-4-(4-fenil-1,3-tiazol-2-il)piridin-2-il]-N'-etilurea (Intermedio 69, 0.17 g, 0.42 mmol), 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)nicotinato de etilo (0.14 g, 0.51 mmol), tetrakis trifenilfosfina paladio (0.024 g, 0.02 mmol), y carbonato de cesio (0.165 g, 0.51 mmol) se combinaron en un tubito microondas y se degasificaron con nitrógeno. Se agregó 1,4-dioxano:agua (4:1, 2.5 mL) a la mezcla y la mezcla de reacción se calentó a 100 °C durante 60 minutos. La mezcla de reacción se particionó entre agua y acetato de etilo y las capas se separaron. La capa orgánica se lavó con NaHCO₃, agua, y salmuera, luego se secó sobre sulfato de magnesio. La capa orgánica se concentró para formar un precipitado, y los sólidos resultantes se filtraron y luego se lavaron con acetonitrilo seguido por cloroformo para proporcionar 200 mg del compuesto del título como un sólido blancuzco. LC/MS (ES⁺) [(M+H)⁺]: 474 para C₂₅H₂₃N₅O₃S. ¹H NMR (300 MHz, CHCl₃): 1.28 (t, 3 H), 1.39 (t, 3 H), 3.44-3.49 (m, 2 H),

4.41 (q, 2 H) , 7.31 - 7.39 (m, 2 H) , 7.52 (s, 1H) , 7.62 (d, 2H) , 8.28 (t, 1 H) , 8.32 (t, 1 H) , 8.4 (s, 1H) . 8.71 (d, 1 H) , 8.73 (d, 1 H) , 9.23 (d, 1 H) , 9.27 (s, 1 H) .

22

Ejemplo 132

5 Ácido 6'- {[(Etilamino) carbonil] amino} - 4' - (4- fenil- 1,3- tiazol- 2- il) - 3,3'- bipiridina- 5- carboxílico

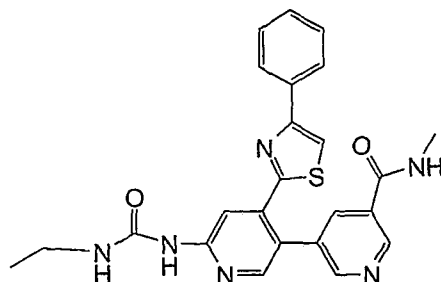


10 En un matraz de fondo redondo de 25 mL se suspendió 6'- {[(etilamino) carbonil] amino} - 4' - (4- fenil- 1,3- tiazol- 2- il) - 3,3'- bipiridina- 5- carboxilato de etilo (Ejemplo 131, 0.20 g, 0.42 mmol) en THF (3 mL) . Se agregó 1N LiOH (1.20 mL, 1.21 mmol) y la solución fue agitada a temperatura ambiente durante la noche. El solvente se retiró y el residuo resultante se diluyó con agua. El pH se ajustó a 4 (papel para medir pH o papel tornasol) con 2N HCl. Se formaron sólidos blancos. Estos se trituraron con acetonitrilo durante 30 minutos y luego se filtraron, lavaron con acetonitrilo y secaron al vacío para proporcionar 58 mg del compuesto del

15 título. LC/MS (ES⁺) [(M+H)⁺] : 446 para C₂₃H₁₉N₅O₃S. ¹H NMR (300 MHz, d₆- DMSO) : 1.10 (t, 3H) , 3.21 (m, 2H) , 7.32- 7.40 (m, 3H) , 7.65 (t, 1H) , 7.70 (s, 1 H) , 7.72 (s, 1H) , 8.22 (s, 1H) , 8.23- 8.26 (m, 2H) , 8.31 (s, 1H) , 8.73 (d, 1H) , 9.08 (d, 1H) , 9.45 (s, 1H) .

Ejemplo 133

20 6'- {[(etilamino) carbonil] amino} - N- metil- 4' - (4- fenil- 1,3- tiazol- 2- il) - 3,3'- bipiridina- 5- carboxamida



273

Se agregó hexafluorofosfato(V) de 2- (3H- [1,2,3] triazolo[4,5- b] piridin- 3- il) - 1,1,3,3-tetrametilisouronio (73.7 mg, 0.19 mmol) , DIEA (78.6 mg, 0.45 mmol) y metilamina (2M solución en THF, 0.15 mL, 0.30 mmol) a una solución de ácido 6'- {[etilamino) carbonil] amino}- 4'- (4- fenil- 1,3- tiazol- 2- il) - 3,3'- bipyridina- 5- carboxílico (Ejemplo 132, 66.4 mg, 0.15 mmol) en DMF (1.5 mL) . La solución amarilla clara resultante fue agitada a temperatura ambiente durante tres horas. La mezcla de reacción se particionó entre agua y acetato de etilo y las capas se separaron. La capa orgánica se lavó con NaHCO₃ saturado, agua, salmuera, luego se secó sobre sulfato de magnesio. El solvente se retiró y el residuo resultante se lavó con acetonitrilo y se filtró para proporcionar 33 mg del compuesto del título.

LC/MS (ES⁺) [(M+H)⁺] : 459 para C₂₄H₂₂N₆O₂S. ¹H NMR (300 MHz, d₆- DMSO) : 1.12 (t, 3H) , 2.80 (d, 3 H) , 3.22 (m, 2H) , 7.34- 7.43 (m, 3H) , 7.70 (t, 1H) , 7.75 (m, 2H) , 8.23 (m, 2H) ; 8.32 (d, 2H) , 8.63 (d, 1H) , 8.74 (m, 1H) , 9.04 (d, 1H) , 9.52 (s, 1H) .

Ejemplos 134- 141

Los siguientes compuestos se prepararon mediante un método análogo al **Ejemplo 1**.

Ex	Compuesto	Estructura
134	metil 3 - (2 - {[etilamina) carbonilo] amino} - 1, 3 - tiazol - 4 - il)benzoato	
135	etil 2 - (2 - {[etilamina) carbonilo] amino} pirimidina - 5 - il) - 1, 3 - benzotiazol - 7 - carboxilato	

22

Ex	Compuesto	Estructura
136	etil 5 - (6 - {[etilamino] carbonil] amino} piridin - 3 - il) imidazol[1, 2 - a]piridina - 2 - carboxilato	
137	etil 3 - (2 - {[etilamino] carbonil] amino} piridin - 4 - il) benzoato	
138	etil 4 - (2 - {[etilamino] carbonil] amino} piridin - 4 - il) benzoato	
139	etil 6 - (6 - {[etilamina] carbonilo] amino} piridina - 3 - il) - 2 - metilimidazo [1, 2 - a]piridina - 3 - carboxilato	
140	etil 4 - [(dimetilamino) carbonil] - 2 - (6 - {[etilamino] carbonil] amino} piridin - 3 - il) - 1, 3 - tiazol - 5 - carboxilato	

279

Ex	Compuesto	Estructura
141	etil 4' - (4 - tert - butil - 1, 3 - tiazol - 2 - il) - 6' - {[etilamina] carbonilo] amino} - 3, 3' - bipiridina - 5 - carboxilato	

Ejemplos 142- 150

Los siguientes compuestos se prepararon mediante un método análogo al **Ejemplo 17**.

Ex	Compuesto	Estructura
142	ácido 3 - (2 - {[etilamina] carbonilo] amino} - 1, 3 - tiazol - 4 - il) benzoico	
143	ácido 3 - (2 - {[etilamina] carbonilo] amino} piridina - 4 - il) benzoico	
144	ácido 4 - (2 - {[etilamina] carbonilo] amino} piridina - 4 - il) benzoico	

276

Ex	Compuesto	Estructura
145	ácido 4' - (4 - tert - butil - 1, 3 - tiazol - 2 - il) - 6' - {[etilamina] carbonilo] amino} - 3, 3' - bipyridina - 5 - carboxílico	
146	ácido [3 - (6 - {[etilamina] carbonilo] amino} piridina - 3 - il) fenil] acético	
147	ácido 2 - (6 - {[etilamina] carbonilo] amino} piridina - 3 - il) - 4 - (1 - metil - 1H - 1, 2, 4 - triazol - 5 - il) - 1, 3 - tiazol - 5 - carboxílico	
148	ácido 6 - (6 - {[etilamina] carbonilo] amino} piridina - 3 - il) - 2 - metilimidazol [1, 2 - a] piridina - 3 - carboxílico	
149	ácido 4 - [(dimetilamino) carbonilo] - 2 - (6 - {[etilamina] carbonilo] amino} piridina - 3 - il) - 1, 3 - tiazol - 5 - carboxílico	

227

Ex	Compuesto	Estructura
150	ácido 4 - [(butilamino) carbonilo] - 2 - [6 - {[(etilamina) carbonilo] amino} - 4 - (4 - etil - 1, 3 - tiazol - 2 - il)piridina - 3 - il] - 1, 3 - tiazol - 5 -- carboxílico	

Ejemplo 151- 165

Los siguientes compuestos se prepararon mediante un método análogo al **Ejemplo 37**.

Ex	Compuesto	Estructura
151	3 - (6 - {[etilamina) carbonilo] amino} piridina - 2 - il) benzamida	
152	2 - (6 - {[etilamina) carbonilo] amino} piridin - 3 - il) - 1, 3 - tiazol - 4, 5 - dicarboxamida	
153	4 - acetil - 2 - (6 - {[etilamina) carbonilo] amino} piridina - 3 - il) - N, N - dimetil - 1, 3 - tiazol - 5 - carboxamida	

278

Ex	Compuesto	Estructura
154	4 - acetil - 2 - (6 - {[etilamina] carbonilo} amino} piridina - 3 - il) - 1,3 - tiazol - 5 - carboxamida	
155	6 - (6 - {[etilamino] carbonil] amino} piridin - 3 - il) - 2 - metilimidazo[1,2 - a]piridina - 3 - carboxamida	
156	3 - (6 - {[etilamina] carbonilo] amino} piridina - 2 - il) - N, N - dimetilbenzamida	
157	2 - (6 - {[etilamino] carbonil] amino} piridin - 3 - il) - 4 - (1 - metil - 1H - 1,2,4 - triazol - 5 - il) - 1,3 - tiazol - 5 - carboxamida	
158	N ⁵ - butil - 2 - (6 - {[etilamina] carbonilo} amino} piridina - 3 - il) - N ⁴ ,N ⁴ - dimetil - 1,3 - tiazol - 4,5 - dicarboxamida	
159	N ⁵ - (tert - butil) - 2 - (6 - {[etilamino] carbonil] amino} piridin - 3 - il) - N ⁴ , N ⁴ - dimetil - 1,3 - tiazol - 4,5 - dicarboxamida	

22

Ex	Compuesto	Estructura
160	3 - [6 - {[etilamina] carbonilo] amino} - 4 - (4 - etil - 1,3 - tiazol - 2 - il) piridina - 3 - il] - N, N - dimetilbenzamida	
161	6' - {[etilamina] carbonilo] amino} - 4' - (4 - etil - 1,3 - tiazol - 2 - il) - N, N - dimetil - 3,3' - bipyridina - 5 - carboxamida	
162	N ^d - butil - 2 - [6 - {[etilamina] carbonilo] amino} - 4 - (4 - etil - 1,3 - tiazol - 2 - il) piridina - 3 - il] - N~5~, N~5~ - dimetil - 1,3 - tiazol - 4,5 - dicarboxamida	
163	N - butil - 2 - (6 - {[etilamina] carbonilo] amino} - 4 - fenilpiridin - 3 - il) - 1,3 - tiazol - 4 - carboxamida	
164	4' - (4 - tert - butil - 1,3 - tiazol - 2 - il) - 6' - {[etilamina] carbonilo] amino} - N - metil - 3,3' - bipyridina - 5 - carboxamida	

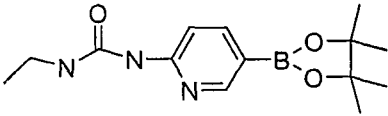
280

Ex	Compuesto	Estructura
165	6' - {[etilamina] carbonilo] amino} - N ⁴ - isopropil - N ⁵ , N ⁵ - dimetil - 2, 3' - bipyridina - 4, 5 - dicarboxamida	

Preparación de Materiales de Inicio

Intermedio 1

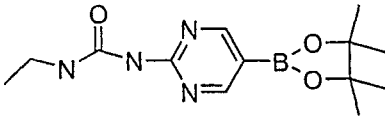
5 N- Etil- N'- [5 - (4,4,5,5 - tetrametil- 1,3,2- dioxaborolan- 2- il) piridin- 2- il] urea



A una solución se agregó 5- (4,4,5,5- tetrametil- 1,3,2- dioxaborolan- 2- il) piridin- 2- amina (1g, 4.5 mmol) en cloroformo (5 mL) , isocianato de etilo (0.33 mL, 4.5 mmol) . La mezcla resultante se sometió a microondas a 110 °C durante una hora y se concentró para proporcionar 1g del producto (sólido blanco) . MS (ESP) : 292 (M+H⁺) para C₁₄H₂₂BN₃O₃; NMR (CDCl₃) : 1.22 (t, 3H) , 1.32 (s, 12H) , 3.41 (m, 2H) , 6.82 (d, 1H) , 7.90 (dd, 1H) , 8.52 (s, 1H) , 8.62 (s, 1H) , 9.40 (s, 1H) .

Intermedio 2

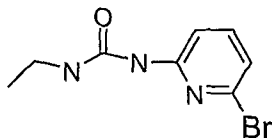
15 N- Etil- N- {5- (4,4,5,5- tetrametil- 1,3,2- dioxaborolan- 2- il) pirimidin- 2- il] urea



El compuesto del título se sintetizó mediante el método análogo a la síntesis del Intermedio comenzando con 5- (4,4,5,5- tetrametil- 1,3,2- dioxaborolan- 2- il) pirimidin- 2- amina e isocianato de etilo. NMR (CDCl₃) : 1.23 (t, 3H) , 1.32 (s, 12H) , 3.41 (m, 2H) , 7.95 (s, 1H) , 8.76 (s, 2H) , 9.10(s, 1H) .

Intermedio 3

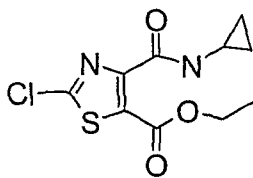
N- (6- Bromopiridin- 2- il) - N'- etilurea



El compuesto del título se sintetizó mediante un método análogo a la síntesis del Intermedio 1 comenzando con 6- bromopiridin- 2- amina e isocianato de etilo. El residuo crudo se purificó mediante cromatografía rápida (EtOAc/hexanos como eluyente) . MS (ESP) : 245 ($M+H^+$) para $C_8H_{10}BrN_3O$; NMR: 1.08 (t, 3H) , 3.16 (m, 2H) , 7.26 (d, 1H) , 7.64 (s, 1H) , 7.75 (s, 1H) , 8.08 (d, 1H) , 9.29 (s, 1H) .

Intermedio 4

2- cloro- 4- [(ciclopropilamino) carbonil] - 1,3- tiazol- 5- carboxilato de etilo

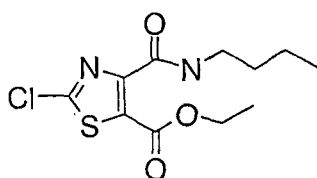


A una solución a 0°C de 2- cloro- 4- (clorocarbonil) - 1,3- tiazol- 5- carboxilato de etilo (254 mg, 1 mmol, Intermedio 6) en DCM (1 mL) , se agregó 2,6- lutidina (116 μ L, 1 mmol) seguido por la adición de ciclopropilamina (69.5 μ L, 1 mmol) . La solución se calentó lentamente a temperatura ambiente y luego se agitó durante 1 hora. El solvente se retiró y el crudo se particionó entre agua y EtOAc. Las capas se separaron y la capa orgánica se lavó con 1 N HCl, solución saturada $NaHCO_3$, agua y salmuera. Esta se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró al producto (266 mg, sólido blancuzco) . MS (ESP) : 275 ($M+H^+$) para $C_{10}H_{11}N_2O_3S$; NMR (CDCl₃) : 0.60- 0.65 (m, 2H) , 0.82- 0.88 (m, 2H) , 1.37 (t, 3H) , 2.91- 2.94 (m, 1H) , 4.38 (q, 2H) , 7.84 (s, 1H) .

Intermedio 5

4- [(butilamino) carbonil] - 2- cloro- 1,3- tiazol- 5- carboxilato de etilo

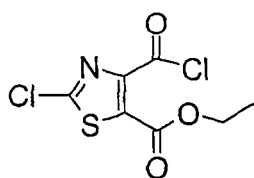
292



El compuesto del título se sintetizó mediante un método análogo a la síntesis del Intermedio 4 comenzando con el Intermedio 6 y n- butilamina. MS (ESP): 291 (M+El] +) para $C_{11}H_{15}N_2O_3S$; NMR (CDCl₃): 0.93 (s, 3H) , 1.37 (t, 3H) , 1.34- 1.43 (m, 2H) , 1.54- 1.64 (m, 2H) . 3.43 (q, 2H) , 4.39 (q, 2H) , 7.75 (s, 1H) .

Intermedio 6

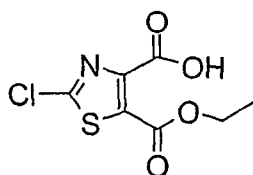
10 2- cloro- 4- (clorocarbonil) - 1,3 - tiazol- 5- carboxilato de etilo



Se disolvió ácido 2- Cloro- 5- (etoxicarbonil) - 1,3- tiazol- 4- carboxílico (Intermedio 7, 1 g, 4.24 mmol) en cloruro de tionilo (5 mL) y se sometió a reflujo durante dos horas. Luego se concentró para proporcionar el producto deseado (aceite marrón claro, 1 g) . NMR (CDCl₃): 1.37 (t, 3H) , 4.39 (q, 2H) .

Intermedio 7

Ácido 2- Cloro- 5- (etoxicarbonil) - 1,3- tiazol- 4- carboxílico

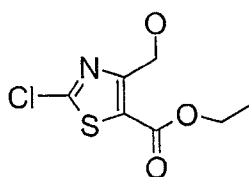


20 A una solución de 2- cloro- 4- (hidroximetil) - 1,3- tiazol- 5- carboxilato de etilo (Intermedio 8, 2.5g, 11 mmol) en acetona a 0°C se agregó lentamente una solución de trióxido de cromo (2.26g, 22mmol) en 20% de ácido sulfúrico concentrado en agua (20mL) . Después de agitar a temperatura ambiente durante 2 hrs, se agregó isopropanol (1 mL) para apagar el

trioxido de cromo sin reaccionar. La reacción se diluyó con agua y la acetona se retiró. Particionando con cloruro de metileno (x3), secando con MgSO₄ y concentrando se proporcionó un sólido blanco (2.3g, 90%). MS (ES): 236 (M+H⁺) para C₇H₆ClN₀₄S; NMR: 1.26 (t, 3H), 4.31 (q, 2H), 13.99 - 14.15 (m, 1H).

Intermedio 8

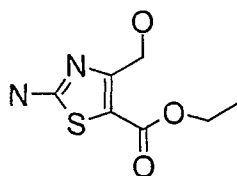
2- cloro- 4- (hidroximetil) - 1,3- tiazol- 5- carboxilato de etilo



Se agregó butilnitrito (1.8 ml (14 mmol)) lentamente a una mezcla de 2.9 g (9.2 mmol) de 2- amino- 4- (hidroximetil) - 1,3- tiazol- 5- carboxilato de etilo (Intermedio 9) y 1.95 g (14 mmol) CuCl₂ en CH₃CN. Después se agitó a temperatura ambiente durante 2 h, el solvente se retiró y el residuo fue combinado en EtOAc, el cual se lavó 2 veces con 1NHCl y una vez con salmuera. Secando (MgSO₄) y el retiro del solvente proporcionó 2.95 g del producto como un aceite. NMR (CDCl₃) : 0.1 (s, 6H), 0.9 (s, 9H), 1.35 (t, 3H), 4.3 (q, 2H), 5.0 (s, 2H).

Intermedio 9

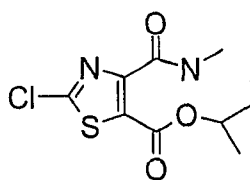
2- amino- 4- (hidroximetil) - 1,3- tiazol- 5- carboxilato de etilo



Una solución de 5.0 g (37 mmol) de 3- clorofuran- 2,4(3H,5H) - diona y 3.3 g (43 mmol) de tiourea en 50 ml EtOH se calentó a reflujo durante 4 h. El solvente se retiró y el residuo se disolvió en agua con 1N HCl agregado. La solución acuosa se basificó con Na₂CO₃. Los sólidos gruesos que se formaron se filtraron, se enjugaron con agua y secaron al vacío. NMR: 1.2 (t, 3H), 4.2 (q, 2H), 4.6 (s, 2H), 4.9 (br s, 1H), 7.8 (s, 2H).

Intermedio 10

2- cloro- 4- [(metilamino) carbonil] - 1,3- tiazol- 5- carboxilato de isopropilo

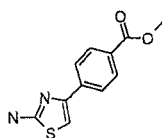


Handwritten signature or initials.

El compuesto del título se sintetizó mediante un método análogo a la síntesis del intermedio 4. Ácido 2- Cloro- 5- (isopropoxycarbonil) - 1,3- tiazol- 4- carboxílico (Intermedio 12) se trituró con cloruro de tionilo para proporcionar 2- cloro- 4- (clorocarbonil) - 1,3- tiazol- 5- carboxilato de isopropilo, el cual se combinó adicionalmente con metilamina (2N en THF) para proporcionar el Intermedio 10. MS (ES): 285 (M+H⁺) para C₉H₁₁ClN₂O₃ S; NMR: 1.25 (d, 6H) , 2.75 (d, 3H) , 5.1 (septetoo, 1H) , 8.6 (m, 1H) .

Intermedio 11

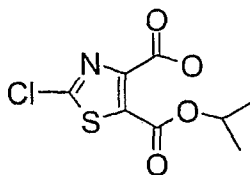
4- (2- amino- 1,3- tiazol- 4- il) benzoato de metilo



Se combinaron 4- (bromo cetil) benzoato de metilo (300 mg, 1.17 mmol) y tiourea 110 mg, 1.40 mmol) en MeOH (5 ml) y se sometió a reflujo durante 2 horas. El producto precipitado se recolectó mediante filtración, se lavó con MeOH y secó (260 g) . MS (ESP): 235 (M+H^{4"}) para C₁₁H₁₀N₂O₂S; NMR: 3.87 (s, 3H) , 7.38 (s, 1H) , 7.90 (d, 2H) , 8.01 (d, 2H) .

Intermedio 12

Ácido 2- Cloro- 5- (isopropoxycarbonil) - 1,3- tiazol- 4- carboxílico



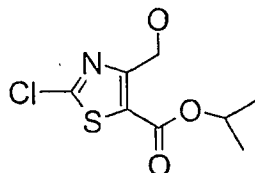
Una solución de 3 mL H₂SO₄ y 12 mL de agua fue enfriada en un baño de agua helada, y se agregó 2.3 g (23 mmol) CrO₃ por porciones. La solución se agregó por goteo a una solución fría (baño de agua helada) de 2.74 g (11.6 mmol) de 2- cloro- 4- (hidroximetil) - 1,3- tiazol- 5- carboxilato de isopropilo (Intermedio 13) en acetona (50 mL) . La mezcla resultante se agitó durante 4 horas con calentamiento a temperatura ambiente. Se agregó isopropanol (2 mL) y la

agitación continuó durante 15 min. La solución se diluyó con agua, se saturó con NaCl y se extrajo 3 veces con EtOAc. El EtOAc se lavó con salmuera, se secó (MgSCO₄) y se concentró para proporcionar 2.86g de un aceite. NMR: 1.3 (d, 6H) , 5.1 (m, 1H) , 14.1 (s, 1H) .

Handwritten signature or initials.

Intermedio 13

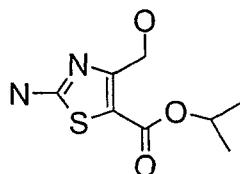
2- cloro- 4- hidroximetilo) - 1,3- tiazol- 5- carboxilato de isopropilo



Se agregó *t*- Butilnitrito (3.1 mL, 23.5 mmol) lentamente a una mezcla de 3.4 g (16 mmol) de 2- amino- 4- (hidroximetil) - 1,3- tiazol- 5- carboxilato de isopropilo (Intermedio 14) y 3.2 g (24 mmol) CuCl₂ en 50 mL de CH₃CN a temperatura ambiente. Después de agitar durante 2 horas, la reacción se apagó con NaHSO₃ acuoso y se diluyó con 1N HCl y extrajo con EtOAc. El extracto se lavó con 1N HCl, salmuera y se secó sobre sulfato de magnesio. Luego el solvente se retiró para proporcionar un aceite que se purificó mediante cromatografía rápida (100% DCM con elución de gradiente al 20% EtOAc en DCM) para proporcionar el residuo del producto (2.75 g, aceite) . NMR: 1.3 (d, 6H) , 4.75 (d, 2H) , 5.1 (septeto, 1H) , 5.4 (t, 1H) .

Intermedio 14

2- amino- 4- (hidroximetil) - 1,3- tiazol- 5- carboxilato de isopropilo

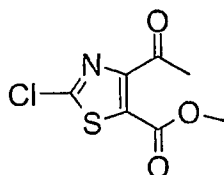


Se calentó una solución de 5 g (37 mmol) de 3- clorofuran- 2,4(3*H*,5*H*) - diona y 3.7 g (49 mmol) tiourea en 30 mL isopropanol a reflujo durante la noche. Se retiró el solvente y el residuo se disolvió en agua. La solución se trató con Na₂CO₃ acuoso precipitando sólidos. Los sólidos se filtraron, lavaron con agua y secaron al vacío. NMR: 1.2 (d, 6H) , 4.55 (d, 2H) , 4.9 (t, 1H) , 5.0 (m, 1H) , 7.7 (s, 2H) .

Handwritten signature or initials.

Intermedio 15

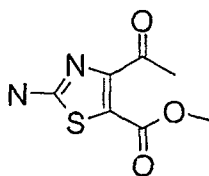
4- acetil- 2- cloro- 1,3- tiazol- 5- carboxilato de metilo



Se agregó *t*- Butilnitrito (1.12 mL, 9.45 mmol) lentamente a una mezcla de 4- acetil- 2- amino- 1,3- tiazol- 5- carboxilato de metilo (1.65 g, 6.69 mmol) (Intermedio 16) y CuCl₂ (1.28 g, 9.45 mmol) en CH₃CN. Después de agitar a temperatura ambiente durante 2 h, el solvente se retiró y el residuo fue combinado en EtOAc, el cual se lavó 2 veces con 1N HCl y una vez con salmuera. El secado (MgSO₄) y retiro del solvente proporcionó 2.95 g del producto como un aceite (1.21 g) . NMR (CDC10: 2.6 (s, 3H) , 3.9 (s, 3H) .

Intermedio 16

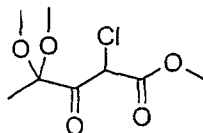
4- acetil- 2- amino- 1,3- tiazol- 5- carboxilato de metilo



Una solución de 4.37 g (19 mmol) 2- cloro- 4,4- dimetoxi- 3- oxopentanoato de metilo (Intermedio 17) y 1.8 g (24 mmol) tiourea en 50 ml de EtOH se calentó a reflujo durante 3 h. El solvente se retiró y el residuo se disolvió en 1:1 acetona- 5N HCl y la solución se calentó a reflujo durante 4 h. La acetona se retiró y el residuo acuoso se neutralizó con 50% NaOH y luego se basificó con Na₂CO₂ acuoso. Los sólidos precipitados se filtraron, lavaron con agua y secaron al vacío. NMR: 2.4 (s, 3H) , 3.7 (s, 3H) , 8.0 (s, 2H) .

Intermedio 17

2- cloro- 4,4- dimetoxi- 3- oxopentanoato de metilo

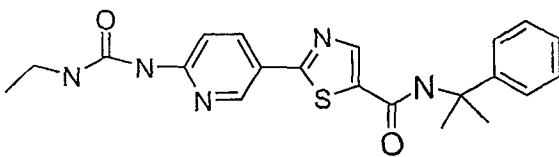


Se agregó SO₂Cl₂ (2.2 ml, 27 mmol) lentamente a una solución de 5.0 g (26 mmol) de

4.4- dimetoxi- 3- oxopentanoato de metilo en 30 ml DCM enfriado en un baño de agua helada. La solución se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 1 h. El solvente se retiró y el residuo fue combinado en EtOAc, el cual se lavó con agua y salmuera. El secado (MgSO₄) y retiro del solvente proporciono 6.1 g de un aceite. NMR (CDCIO): 1.5 (s, 3H) , 3.25 (2s, 6H) , 4.8 (s, 3H) , 5.3 (s, 1H) .

Intermedio 18

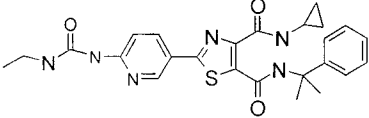
2- (6- {[Etilamino) carbonil] amino}piridin- 3 - il) - N- (1- metil- 1- feniletíl) - 1,3 - tiazol- 5- carboxamida



Se agregó HATU (0.078 mg, 0.225 mmol) a una solución del ácido 2- (6- {[etilamino) carbonil] amino}piridin- 3 - il) - 1,3- tiazol- 5- carboxílico (Ejemplo 17, 60 mg, 0.205 mmol) , Et₃N (84 uL, 0.41 mmol) y cumilamina (28 mg, 0.205 mmol) en 3 mL de DMF. Después de agitar a temperatura ambiente durante dos horas, la mezcla se diluyó con agua y extrajo con EtOAc. El producto se precipitó durante el tratamiento final y se recolectó mediante filtración, se lavó con agua y EtOAc y se secó (20 mg) . MS (ESP): 410 (M+H⁺) para C₂₁H₂₃N₅O₂S.

Intermedios 19- 21

Los siguientes compuestos se prepararon mediante un método análogo al Intermedio 18.

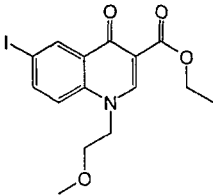
Int	Compuesto	Datos	SM
19	N ⁴ - Ciclopropil - 2 - (6 - {[etilamina) carbonilo] amino} piridina - 3 - il) - N ⁵ - (1 - metil - 1 - feniletíl) - 1, 3 - tiazol - 4, 5 - dicarboxamida 	MS (ESP): 493 (M+H ⁺) para C ₂₅ H ₂₈ N ₆ O ₃ S	ejemplo 25

256

Int	Compuesto	Datos	SM
20	N ⁴ - Butil - 2 - (6 - {[(etilamina) carbonilo] amino} piridina - 3 - il) - N ⁵ - (1 - metil - 1 - feniletil) - 1, 3 - tiazol - 4, 5 - dicarboxamida	MS (ESP): 509 (M+H ⁺) para C ₂₆ H ₃₂ N ₆ O ₃ S	ejemplo 26
21	2 - (6 - {[(Etilamina) carbonilo] amino} piridina - 3 - il) - N - (1 - metil - 1 - feniletil) - 1,3 - benzotiazol - 7 - carboxamida	MS (ES): 460 (M+H ⁺) para C ₂₅ H ₂₅ N ₅ O ₂ S	ejemplo 20

Intermedio 22

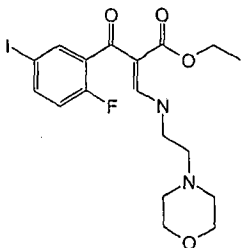
1- butil- 6- yodo- 4- oxo- 1,4- dihidroquinolina- 3- carboxilato de etilo



Una suspensión de 3- (dimetilamino) - 2- (2- fluoro- 5- yodobenzoil) acrilato de (Z) - etilo (WO2006/010733, 415 mg, 1.06 mmol) en etanol (6 mL) a temperatura ambiente se trató con N- butilamina (0.115 mL, 1.17 mmol) . La mezcla de reacción se agitó hasta que resultó una solución amarilla, luego se concentró bajo presión reducida después de 1 h. Se agregó carbonato de potasio (220 mg, 1.59 mmol) y DMF (4 mL) al concentrado, y la mezcla de reacción se calentó a 70 °C durante 3 h, se enfrió a temperatura ambiente, y se dejó sentar durante la noche. El día siguiente la mezcla de reacción se vertió en agua, y el sólido que se formó se recolectó mediante filtración, lavó con agua, disolvió en cloruro de metileno y se concentró bajo presión reducida para proporcionar el compuesto del título el cual se colocó al vacío para retirar el solvente residual. MS (ESP) : 400 (M+H+) para C₁₆H₁₈INO₃; NMR: 0.90 (t, J= 7 Hz, 3H) , 1.28 (t, J= 6 Hz, 3H) , 1.33 (m, 2H) , 1.71 (m, 2H) , 4.22 (q, J= 7 Hz, 2H) , 4.35 (m, 2H) , 7.64 (m, 1H) , 8.05 (m, 1H) , 8.50 (m, 1H) , 8.70 (s, 1H) .

Intermedio 23

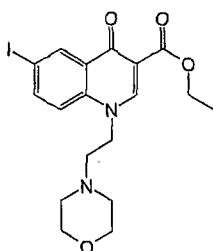
2- (2- fluoro- 5- yodobensaceite) - 3- (2- morfolinoetilamino) acrilato de etilo



Se enfrió una suspensión de 3- (dimetilamino) - 2- (2- fluoro- 5- yodobenzoil) acrilato de etilo (WO2006/010733, 294 mg, 0.75 mmol) en etanol (2.500 mL) y éter dietílico (5 mL) a 0 °C y se agregó 4- (2- aminoetil) morfolina (103 mg, 0.79 mmol) por goteo. La mezcla de reacción se agitó durante 3 h, luego se concentró bajo presión reducida para proporcionar el producto deseado (358 mg) . MS (ESP) : 477 (M+H⁺) para C₁₈H₂₂FIN₂O₄.

Intermedio 24

6- yodo- 1- (2- morfolinoetil) - 4- oxo- 1,4- dihidroquinolina- 3- carboxilato de etilo

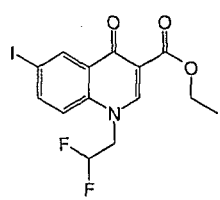


Una solución de 2- (2- fluoro- 5- yodobenzoilo) - 3- (2- morfolinoetiloamino) acrilato de etilo (Intermedio 23, 358 mg, 0.75 mmol) y carbonato de potasio (208 mg, 1.50 mmol) en DMF (7 mL) se calentó a 100 °C durante 4 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se filtró, y concentró bajo presión reducida. El sólido que se formó se colocó al vacío durante la noche (328 mg) para proporcionar el producto deseado. MS (ESP) : 457 (M+H⁴) para C₁₈H₂₁IN₂O₄; NMR: 1.28 (t, J= 7 Hz, 3H) , 2.43 (m, 4H) , 2.61 (m, 2H) , 3.50 (m, 4H) , 4.22 (q, J= 7 Hz, 2H) , 4.46 (m, 2H) , 7.67 (d, J= 9 Hz, 1H) , 8.05 (m, **1H**) , 8.50 (s, 1H) , 8.63 (s, 1H) .

Intermedio 25

290

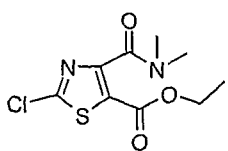
1- (2,2- difluoroetil) - 6- yodo- 4- oxo- 1,4- dihidroquinolina- 3- carboxilato de etilo



Se agitó una suspensión de 3- (dimetilamino) - 2- (2- fluoro- 5- yodobenzoil) acrilato de etilo (335 mg, 0.86 mmol) y 2,2- difluoroetilamina (76 mg, 0.94 mmol) en etanol (3 mL) a temperatura ambiente durante 30 minutos. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida y se disolvió en DMF (3 mL) . Se agregó carbonato de potasio (178 mg, 1.28 mmol) a la mezcla de reacción y la reacción se calentó a 70 °C durante 3 h, luego se enfrió a temperatura ambiente y se vertió en agua. El compuesto del título formó un precipitado el cual se recolectó mediante filtración y se colocó en un liofilizador durante la noche para retirar agua residual. MS (ESP) : 408 (M+H⁺) para C₁₄H₁₂F₂INO₃; NMR: 1.29 (t, J= 7 Hz, 3H) , 4.25 (q, J= 7 Hz, 2H) , 4.96 (m, 2H) , 6.50 (t, J= 20 Hz, 1H) , 7.73 (m, 1H) , 8.08 (m, 1H) , 8.50 (m, 1H) , 8.70 (s, 1H) .

Intermedio 26

2- Cloro- 4- dimetilcarbamoil- tiazol- 5- carboxilato de etilo



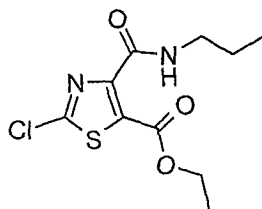
A una solución agitada de ácido 2- cloro- 5- (etoxicarbonil) - 1,3- tiazol- 4- carboxílico (Intermedio 7, 2 g, 8.01 mmol) en diclorometano seco (20 mL) se agregó cloruro de oxalilo (1.37 mL, 16.02 mmol) y 2 gotas de dimetilformamida seca. La mezcla de reacción se calentó a 45 °C durante 90 minutos. Después de completar la reacción, la mezcla de reacción se evaporó hasta sequedad bajo presión reducida. El residuo se disolvió en diclorometano seco (20 mL) y se enfrió a 0 °C, luego se agregó 2,6- lutidina (0.97 mL, 8.4 mmol) seguido por adición de N,N- dimetilamina (2 M solución en tetrahydrofurano, 4.19 mL, 8.4 mmol) . Después de completar la reacción, la mezcla de reacción se concentró hasta sequedad y el residuo se extrajo con acetato de etilo (2 x 50 mL) . La capa orgánica se lavó con 1N ácido clorhídrico, agua y salmuera (1 x 50 mL) , y se concentró después secando sobre sulfato de sodio anhidro para proporcionar 1.6 g (72.7%) del compuesto del título como un jarabe espeso.

MS (APCI) : 263 (M+H⁺) para C₉H₁₁ClN₂O₃S; NMR: δ 1.34 (t, 3H) , 5 2.89 (s, 3H) , 8 3.13 (s, 3H) , 8 4.33 (q, 2H)

291

Intermedio 27

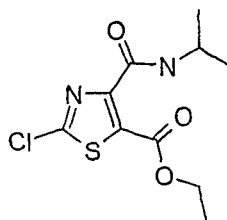
2- cloro- 4- propilcarbamoil- tiazol- 5- carboxilato de etilo



A una solución agitada de ácido 2- cloro- 5- (etoxicarbonil) - 1,3- tiazol- 4- carboxílico (Intermedio 7, 1.0 g, 4.23 mM) en diclorometano seco (20 mL) se agregó cloruro de oxalilo (0.729 mL, 8.4 mM) y 2 gotas de dimetilformamida seca. La mezcla de reacción se sometió a reflujo durante 45 °C durante ½ h. Después de completar la reacción (lo cual se monitoreó al convertir una pequeña muestra en éster metílico al contacto con metanol) , la mezcla de reacción se evaporó hasta sequedad bajo presión reducida. El residuo se disolvió en diclorometano seco (20 mL) y se enfrió a 0 °C, luego se agregó 2,6- lutidina (0.485 mL, 4.23 mM) seguido por adición de amina de propilo (0.348 mL, 4.23 mM) . Después de completar la reacción, la mezcla de reacción se concentró hasta sequedad y el residuo se extrajo con acetato de etilo (2 x 50 mL) . La capa orgánica se lavó con 1N ácido clorhídrico (1 x 50 mL) , luego se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró al vacío para proporcionar 1.10 g (94%) del compuesto del título como un jarabe espeso. MS (APCI) : 271 (M+H⁺) para C₁₀H₁₃ClN₂O₃S; NMR: 0.92 (t, 3H) , 8 1.38 (t, 3H) , 8 1.63 (m, 2H) , 8 3.40 (q, 2H) , 4.40 (q, 2H) , 7.9 (br s, 1H) .

Intermedio 28

2- cloro- 4- isopropilcarbamoil- tiazol- 5- carboxilato de Etilo

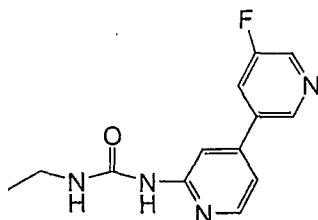


A una solución agitada de ácido 2- cloro- 5- (etoxicarbonil) - 1,3- tiazol- 4- carboxílico

(Intermedio 7, 1.0 g, 4.2 mmol) en diclorometano seco (20 mL) se agregó cloruro de oxalilo (0.73 mL, 8.4 mmol) y 2 gotas de dimetilformamida seca. La mezcla de reacción se sometió a reflujo a 45 °C durante ½ h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, y luego se evaporó hasta sequedad bajo presión reducida. El residuo se disolvió en diclorometano seco (20 mL) y se enfrió a 0 °C, luego se agregó 2,6- lutidina (0.493 mL, 4.237 mmol) seguido por la adición de amina de isopropilo (0.360 mL, 4.237 mmol) . Después de completar la reacción, la mezcla de reacción se concentró hasta sequedad y el residuo se extrajo con acetato de etilo (2 x 50 mL) . La capa orgánica se lavó con 1N ácido clorhídrico (1 x 50 mL) , luego se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró al vacío para proporcionar 1.13 g (96%) del compuesto del título como un jarabe espeso. NMR: 1.26 (d, 6H) , 1.38 (t, 3H) , 4.24 (m, 1H) , 4.40 (q, 2H) , 7.51 (br s, 1H) .

Intermedio 29

N- etilo- N'- (5- fluoro- 3,4'- bipyridin- 2'- il) urea

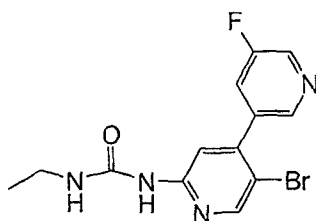


Se combinaron *N*- (4- bromopiridin- 2- il) - *N*- etilurea (Intermedio 33, 0.50 g, 2.05mmol) . 2- fluoro- 5- (4,4,5,5- tetrametil- 1,3,2- dioxaborolan- 2- il) piridina (0.318 g, 2.25 mmol) , tetrakis trifenilfosfina paladio (0.118 g, 0.10 mmol) , y carbonato de cesio (0.667 g, 2.05 mmol) en un tubito de microondas y se degasificaron con nitrógeno. Se agregó dioxano:agua (4:1, 5 mL) al tubito y la mezcla de reacción se calentó a 100 °C durante 30 minutos mediante microondas. La mezcla de reacción se particionó entre agua y acetato de etilo y las capas se separaron. La capa orgánica se lavó con solución saturada de bicarbonato de sodio, agua, salmuera y se secó sobre sulfato de magnesio. El solvente se retiró y el residuo se lavó con acetonitrilo para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco (386 mg) . MS (ESP) : 26: (M+H⁺) para C₁₃H₁₃FN₄O; NMR: 1.09 (t, 3 H) , 3.19 (q, 2 H) , 7.33 (dd, 1 H) , 7.74 (d, 1 H) , 7.94 (t, 1 H) . 8.02 - 8.11 (m, 1 H) , 8.29 (d, 1 H) , 8.69 (d, 1 H) , 8.76 (t, 1 H) , 9.26 (s, 1 H) .

293

Intermedio 30

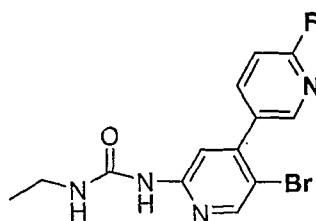
N- (5'- bromo- 5- fluoro- 3,4'- bipiridin- 2'il) - N'- etilurea



A una solución de N- etilo- N'- (5- fluoro- 3,4'- bipiridin- 2'- il) urea (Intermedio 29, 386 mg, 1.48 mmol) en DMF (7 mL) , se agregó N- bromosuccinamida (396 mg, 2.22 mmol) . La solución resultante se calentó a 80 °C y se agitó a esa temperatura durante 8 horas. La mezcla de reacción se particionó entre agua y acetato de etilo. Las capas se separaron y la capa orgánica se lavó con 5 % de solución de tiosulfato de sodio, agua y salmuera. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio y concentró bajo presión reducida. El sólido resultante se lavó con acetonitrilo y secó para proporcionar el compuesto del título como un sólido blancuzco (340 mg) . MS (ESP) : 340 (M+H⁺) para C₁₃H₁₂BrFN₄O; NMR: 1.06 (t, 3 H) , 3.14 (q, 2 H) , 7.35 (t, 1H) , 7.69 (s, 1 H) , 7.91 - 7.97 (m, 1 H) , 8.48 (s, 1 H) , 8.51 (t, 1 H) , 8.71 (d, 1 H) , 9.37 (s, 1 H) .

Intermedio 31

N- (5'- Bromo- 6- fluoro- 3,4'- bipiridin- 2'- il) - N- etilurea



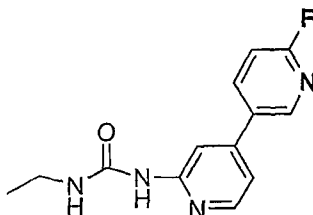
A una solución de N- etil- N'- (6- fluoro- 3,4'- bipiridin- 2'- il) urea (Intermedio 32, 360 mg, 1.38 mmol) en DMF (7 mL) , se agregó N- bromosuccinamida (246 mg, 1.38 mmol) . La solución resultante se calentó a 80 °C y se agitó a esa temperatura durante 2 horas. Luego la reacción se particionó entre agua y acetato de etilo. Las capas se separaron, y la capa orgánica se lavó con 5 % de solución de tiosulfato de sodio, agua y salmuera, luego se secó sobre sulfato de magnesio y concentró. El sólido obtenido se lavó con acetonitrilo y secó para proporcionar el compuesto del título como un sólido blancuzco (390 mg) . MS (ESP) : 340 (M+1) para

$C_{13}H_{12}FN_4O$; NMR: 1.07 (t, 3H) ; 3.12- 3.18 (m, 2H) ; 7.36- 7.40 (m, 2H) ; 7.68 (s, 1H) ; 8.15 (t, 1H) ; 8.34 (d, 1H) ; 8.47 (s, 1H) ; 9.36 (s, 1H) .

pph

Intermedio 32

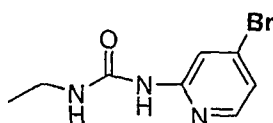
5 N- Etil- N'- (6- fluoro- 3,4'- bipyridin- 2'- il) urea



Se combinaron N- (4- bromopiridin- 2- il) - N'- etilurea (Intermedio 33, 0.40 g, 1.64mmol) , 2- fluoro- 5- (4,4,5,5- tetraetilo- 1,3,2- dioxaborolan- 2- il) piridina (1.057 g, 4.92 mmol) , tetrakis trifenilfosfina paladio (0.189 g, 0.16 mmol) , y carbonato de cesio (1.16 g, 4.92 mmol) en un tubito de microondas y se degasificaron con nitrógeno. Se agregó una solución dioxano:agua (4:1, 10 mL) al tubito y la mezcla se sometió a microondas a 110 °C durante media hora. El paladio se filtró, y la reacción se particionó entre agua y acetato de etilo. Las capas se separaron, y la capa orgánica se lavó con solución saturada de bicarbonato de sodio, agua y salmuera, luego se secó sobre sulfato de magnesio, y concentró. El residuo obtenido se lavó con acetoneitrilo para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco (360 mg) . MS (ESP) : 261 (M+l) para $C_{13}H_{13}N_4O$

Intermedio 33

N- (4- Bromopiridin- 2- il) - N'- etilurea



A una mezcla de 4- bromopiridin- 2- amina (2 g, 11.56 mmol) en cloroformo (10 mL) , se agregó isocianatoetano (0.913 mL, 11.56 mmol) , y la mezcla resultante de reacción se calentó a 110 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida y trituro con acetoneitrilo, luego se recolectó mediante filtración para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco (2.15 g) .

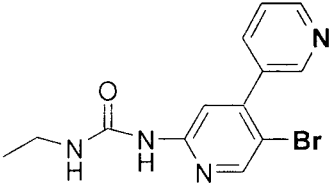
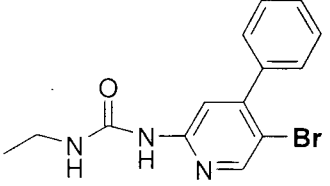
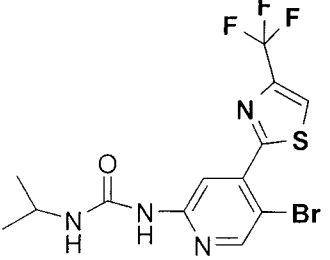
ads

MS (ESP): 243 (M+I) para C₈H₁₀BrN₃O

¹H- NMR (DMSO- d₆) S: 1.08 (t, 3H) ; 3.12- 3.18 (m, 2H) ; 7.16 (dd, 1H) ; 7.65 (br s, 1H) ; 7.74 (s, 1H) ; 8.07 (d, 1H) ; 9.29 (s, 1H)

5 **Intermedios 34- 36**

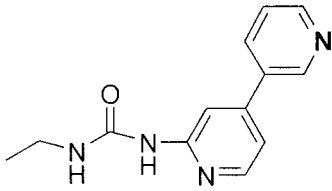
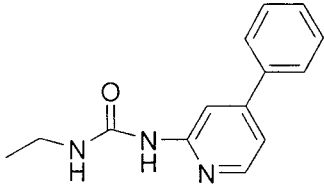
Los Intermedios 34- 36 se sintetizaron como se describió para el Intermedio 31 a partir de los materiales de inicio.

Int	Compuesto	Datos	SM
34	<i>N</i> - (5' - Bromo - 3, 4' - bipiridin - 2' - il) - <i>N'</i> - etilurea 	MS (ESP): 322 (M+1) para C ₁₃ H ₁₃ BrN ₄ O	inter-medio 37
35	<i>N</i> - (5 - Bromo - 4 - fenilpiridin - 2 - il) - <i>N'</i> - etilurea 	MS (ESP): 321 (M+1) para C ₁₄ H ₁₄ BrN ₃ O; NMR (CDCl ₃): 1.21 (t, 3H); 3.33-3.42 (m, 2H); 6.90 (s, 1H); 7.25 (s, 1H); 7.42-7.46 (m, 5H); 8.34 (s, 1H); 8.84 (s, 1H)	inter-medio 38
36	<i>N</i> - { 5 - Bromo - 4 - [4 - (trifluorometil) - 1,3 - tiazol - 2 - il] piridina - 2 - il} - <i>N'</i> - isopropilurea 	MS (ESP): 410 (M+1) para C ₁₃ H ₁₂ BrF ₃ N ₄ OS	inter-medio 40 y TFAA y TFA

Intermedios 37- 38

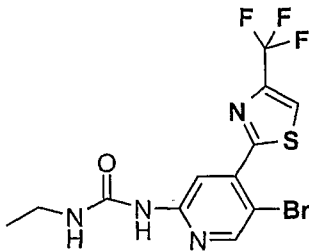
10 Los Intermedios 37- 38 se sintetizaron como se describió para el Intermedio 32 utilizando los materiales de inicio como se indicó.

Int	Compuesto	Datos	SM

Int	Compuesto	Datos	SM
37	<i>N</i> -3,4'-Bipiridin-2'-il- <i>N'</i> -etilurea 	MS (ESP): 243 (M+1) para C ₁₃ H ₁₄ N ₄ O	intermedio 34 y 3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina
38	<i>N</i> -Etil- <i>N'</i> -(4-fenilpiridin-2-il) urea 	MS (ESP): 242 (M+1) para C ₁₃ H ₁₅ N ₃ O	intermedio 34 y ácido fenilborónico

Intermedio 39

N-(5-Bromo-4-[4-(trifluorometilo)-13-tiazol-2-il]piridin-2-il)-*N'*-etilurea

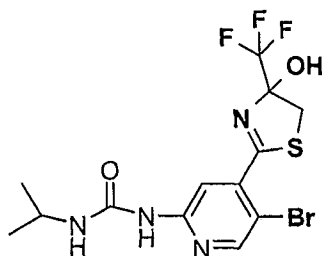


- 5 A una mezcla de 1-(5-bromo-4-(4-hidroxi-4-(trifluorometilo)-4,5-dihidrotiazol-2-il)piridin-2-il)-3-etilurea (Intermedio 41, 2.2 g, 5.32 mmol) en DCM (30 mL), se agregó TFAA (1.128 mL, 7.99 mmol) seguido por TEA (1.113 mL, 7.99 mmol). La mezcla de reacción se dejó agitar durante la noche a temperatura ambiente, luego se agregaron otros 150 uL de TEA y TFAA y la mezcla de reacción se agitó durante 3 h más. La reacción se concentró bajo presión reducida, y el residuo se particionó entre agua y acetato de etilo. Las capas se separaron, y la capa orgánica se lavó con solución de bicarbonato de sodio, agua y salmuera, luego se secó sobre sulfato de magnesio y concentró bajo presión reducida. El sólido amarillo claro obtenido se purificó mediante fase normal (1% MeOH en diclorometano a 3% MeOH en diclorometano) para proporcionar 520 mg del producto. MS (ESP): 396 (M+1) para C₁₂H₁₀BrN₃O; NMR: 1.07 (t, 3H); 3.11-3.17 (m, 2H); 7.24 (t, 1H); 8.35 (s, 1H); 8.50 (s, 1H); 8.77 (s, 1H); 9.34 (s, 1H)
- 15

297

Intermedio 40

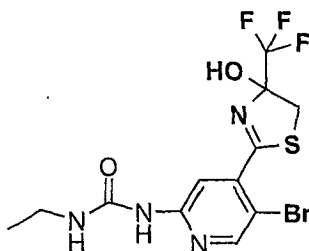
1- (5- Bromo- 4- (4- hidroxí- 4- (trifluorometil) - 4,5- dihidrotiazol- 2- il) piridin- 2- il) - 3- isopropilurea



El Intermedio 40 se sintetizó mediante un método análogo a la síntesis del Intermedio 39 empezando con el Intermedio 45 y tratándolo con 3- bromo- 1,1,1- trifluoropropan- 2- ona en acetonitrilo . MS (ESP) : 410 (M+I) para $C_{13}H_{12}BrF_3N_4OS$

Intermedio 41

1- (5- Bromo- 4- (4- hidroxí- 4- (trifluorometil) - 4,5- dihidrotiazol- 2- il) piridin- 2- il) - 3- etilurea



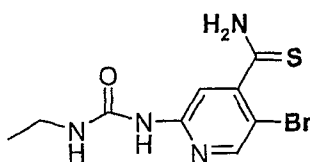
Se agregó 3- Bromo- 1,1,1- trifluoropropan- 2- ona (2.260 mL, 21.77 mmol) a una mezcla de 5- bromo- 2- (3- etilureido) piridina- 4- carbotioamida (Intermedio 42, 1.1 g, 3.63 mmol) en acetonitrilo (25 mL) , y la mezcla de reacción se calentó a 80 °C durante 4 h. Después de 1 hora se obtuvo una solución clara, y la solución se concentró bajo presión reducida y el residuo resultante se particionó entre agua y acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio, luego se concentró bajo presión reducida para proporcionar un sólido amarillo claro, el cual se purificó mediante cromatografía en columna de fase normal (sílice, 2% MeOH en diclorometano a 5 % MeOH en diclorometano) para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco (470 mg) . MS (ESP) : 414 (M+I)

para $C_{12}H_{12}BrF_3N_4O_2S$; NMR: 1.06 (t, 3H) ; 3.12- 3.18 (m, 2H) ; 3.60 (dd, 1H) ; 3.90 (dd, 1H) ; 7.13 (brs. 1H) ; 7.98 (s, 1H) ; 8.47 (s, 1H) ; 9.41 (s, 1H) .

gdf

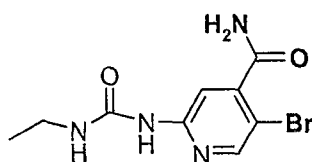
Intermedio 42

5- Bromo- 2- (3- etilureido) piridina- 4- carbotioamida



A una mezcla de 5- bromo- 2- (3- etilureido) isonicotinamida (Intermedio 43, 1.25 g, 4.35 mmol) en THF (20 mL) , se agregó reactivo de Lawesson (1.761 g, 4.35 mmol) . Luego la mezcla de reacción se calentó a 70 °C durante la noche. El sólido formado se recolectó mediante filtración y se lavó con THF para proporcionar 1g de producto deseado. MS (ESP) : 304 (M+I) para $C_{19}H_{11}BrN_4OS$

Intermedio 43



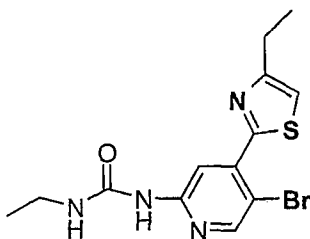
5- Bromo- 2- (3- etilureido) isonicotinamida

Se agregó isocianatoetano (1.122 mL, 14.28 mmol) a una mezcla de 2- amino- 5- bromoisonicotinato de metilo (3 g, 12.98 mmol) y cloroformo (12 mL) en un tubito de microondas, y la mezcla resultante se calentó a 110 °C durante 3 h. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida, y se agregó 50 mL de 7N amoníaco en MeOH. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante la noche y se concentró bajo presión reducida. El residuo obtenido se lavó con acetonitrilo para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco (3.5 g) . MS (ESP) : 287 (M+I) para $C_{19}H_{11}BrN_4O_2$

Intermedio 44

N- [5- Bromo- 4- (4- etil- 1,3- tiazol- 2- il) piridin- 2- il] - N'- etilurea

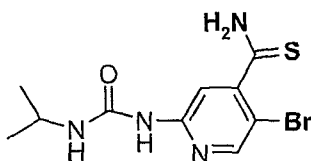
299



A una mezcla de 5- bromo- 2- (3- etilureido) piridina- 4- carbotioamida (Intermedio 42, 1 g, 3.30 mmol) en etanol (25 mL) , se agregó 1- bromobutan- 2- ona (0.337 mL, 3.30 mmol) , y la mezcla de reacción se calentó a 80 ° durante 4 h, luego se enfrió a temperatura ambiente, se concentró bajo presión reducida, y el sólido resultante se lavó con acetonitrilo para proporcionar el compuesto del título como un sólido blancuzco (431 mg) . MS (ESP) : 356(M+1) para C₁₃H₁₅BrN₄OS; NMR: 1- 09 (t, 3H) ; 1.29 (t, 3H) ; 2.84 (q, 2H) ; 3.15- 3.20 (m, 2H) ; 7.34 (br s, 1H) ; 7.66 (s, 1H) ; 8.38 (s, 1H) ; 8.50 (s, 1H) ; 9.36 (s, 1H) .

Intermedio 45

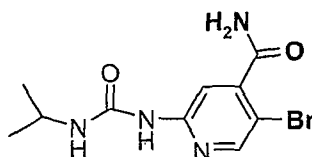
5- Bromo- 2- (3- isopropilureido) piridina- 4- carbotioamida



El compuesto del título se sintetizó mediante un método análogo a la síntesis del Intermedio 42 empezando con el Intermedio 46 y El reactivo de Lawesson en THF. MS (ESP) : 318 (M+1) para C₁₀H₁₃BrN₄OS

Intermedio 46

5- Bromo- 2- (3- etilureido) isonicotinamida



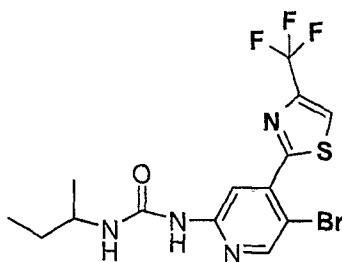
El compuesto se sintetizó mediante un método análogo a la síntesis del Intermedio 43 empezando con 2- amino- 5- bromoisonicotinato de metilo y 2- isocianatopropano y solución de amoníaco (7N, MeOH) .

MS (ESP) : 303 (M+l) para C₁₀H₁₃BrN₄O₂

200

Intermedio 47

N'- (5- Bromo- 4- [4- (trifluorometil) - 1,3- tiazol- 2- il] piridin- 2- il} - N'- (sec- butil) urea



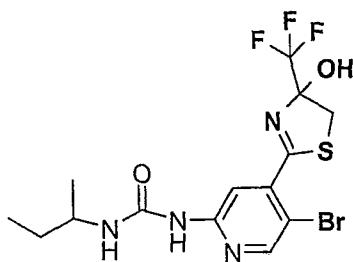
5

El compuesto anterior se sintetizó mediante un método análogo a la síntesis del Intermedio 31 empezando con el Intermedio 48 y tratándolo con TFAA y TEA. MS (ESP) : 424 (M+l) para C₁₄H₁₄BrF₃N₄OS

10

Intermedio 48

1- (5- Bromo- 4- (4- hidroxí- 4- (trifluorometilo) - 4,5- dihidrotiazol- 2- il) piridin- 2- il) - 3- sec- butilurea



15

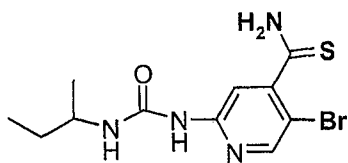
El compuesto del título se sintetizó mediante un método análogo a la síntesis del Intermedio 39 empezando con el Intermedio 49 y 3- bromo- 1,1,1- trifluoropropan- 2- ona en acetonitrilo.

MS (ESP) : 442 (M+l) para C₁₄H₁₆BrN₄O₂S

20

Intermedio 49

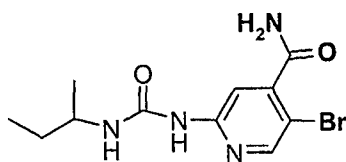
5- Bromo- 2- (3- sec- butilureido) piridina- 4- carbotioamida



El compuesto del título se sintetizó mediante un método análogo a la síntesis del Intermedio 42 empezando con el Intermedio 50 y el reactivo de Lawesson en THF. MS (ESP): 332 (M+1) para $C_{11}H_{15}BrN_4OS$

Intermedio 50

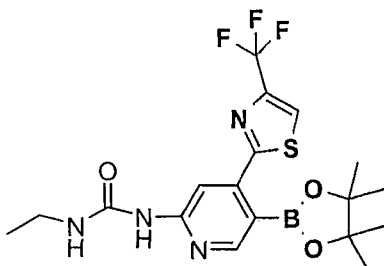
5- Bromo- 2- (3- sec- butilureido) isonicotinamida



El compuesto se sintetizó mediante un método análogo a la síntesis del Intermedio 43 empezando con 2- amino- 5- bromoisonicotinato de metilo, 2- isocianatobutano y solución de amoníaco (7N, MeOH) . MS (ESP) : 303 (M+1) para $C_{10}H_{13}BrN_4O_2$

Intermedio 51

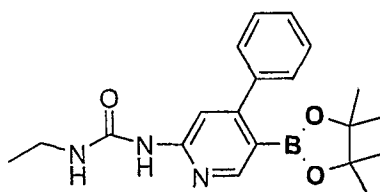
1- Etil- 3- (5- (4,4,5,5- tetrametil- 1,3,2- dioxaborolan- 2- il) - 4- (trifluorometil) tiazol- 2- il) piridin- 2- il) urea



Se mezcló 1- (5- bromo- 4- (4- (trifluoroetil) tiazol- 2- il) piridin- 2- il) - 3- etilurea (200 mg, 0.51 mmol) , 4,4,4',4',5,5,5',5'- octametil- 2,2'- bi(1,3,2- dioxaborolano) (386 mg, 1.52 mmol) , acetato de potasio (149 mg, 1.52 mmol) , y 1,1'- Bis(difenilfosfino) ferroceno- dicloruro de paladio (20.72 mg, 0.03 mmol) en un tubito de microondas y se degasificaron con argón. Se agregó DMSO (4 mL) y la solución se calentó a 90 °C durante 5 horas (baño de aceite) . La reacción se particionó entre agua y acetato de etilo. Las capas se separaron, y la capa orgánica se

extrajo tres veces con acetato de etilo. La capa orgánica se combinó con los extractos, luego se lavó con agua y salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio y concentró para proporcionar un sólido marrón claro que fue una mezcla del compuesto del título (35%) , ácido {6- [(etilamino) carbonilo] amino}- 4- [4- (trifluorometil) - 1,3- tiazol- 2- il] piridin- 3- il} borónico (25 %) y *N*- etilo- *N*'- {4- [4- (trifluorometil) - 1,3- tiazol- 2- il] piridin- 2- il} urea (25 %) la cual se utilizó sin purificación adicional. MS (ESP) : 443 (M+I) para C₁₈H₂₂BF₃N₄O₃S

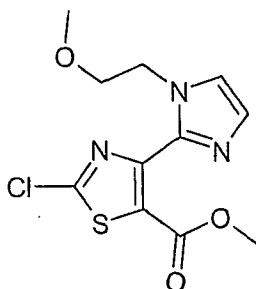
Intermedio 52 *N*- Etil- *N*'- [4- fenil- 5- (4,4,5,5- tetrametil- 1,3,2- dioxaborolan- 2- il) piridin- 2- il] urea



El compuesto se sintetizó mediante un método análogo a la síntesis del Intermedio 51 empezando con el Intermedio 35. El producto obtenido fue una mezcla que se utilizó sin purificación adicional. MS (ESP) : 368 (M+I) para C₂₀H₂₆BN₃O₃

Intermedio 54

2- cloro- 4- [1- (2- metoxietil) - 1H- imidazol- 2- il] - 1,3- tiazol- 5- carboxilato de metilo



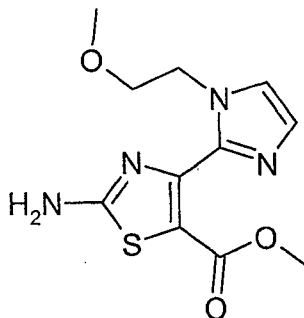
2- amino- 4- [1- (2- metoxietil) - 1H- imidazol- 2- il] - 1,3- tiazol- 5- carboxilato de metilo (Intermedio 55; 0.55 g, 2.2 mmol) se suspendió en ácido acético glacial (20 ml) y HCl concentrado (30 ml) . La solución se enfrió a 0 °C y se agregó una solución de nitrito de sodio en agua (15 ml) por goteo. Después de agitar a 0 °C durante 10 min, la reacción se calentó lentamente a temperatura ambiente y se agitó durante 1 hora. La reacción fue seguida por LCMS y un vez terminada, se agregó por goteo una solución de urea (0.25 g) en agua (10 ml) . Después de agitar a temperatura ambiente durante 30 min, el solvente se retiró bajo presión reducida. El

residuo se particionó con NaHCCO₃ saturado acuoso y EtOAc. La extracción con EtOAc (x 3) ,
secado con MgSO₄ y concentración proporcionó un aceite de color naranja el cual se utilizó sin
purificación (0.20 g) . MS (ES) (M+H)⁺: 302 para C₁₁H₁₂ClN₃O₃S; NMR: 3.34 (s, 3H) , 3.62 (m,
2H) , 3.81 (s, 3H) , 4.22 (m, 2H) , 7.24 (s, 2H) .

303

Intermedio 55

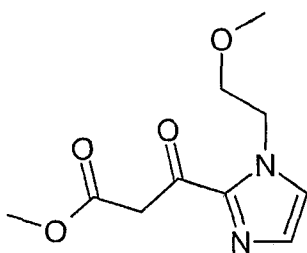
2- amino- 4- [1- (2- metoxietil) - 1H- imidazol- 2- il] - 1,3- tiazol- 5- carboxilato de metilo



Se agregó *N*- yodosuccinimida (9.3 g, 41 mmol) a una mezcla de 7.52 g (41 mmol) 3- [1-
(2- metoxietilo) - 1H- imidazol- 2- il] - 3- oxopropanoato de metilo (Intermedio 56) y 7.5 g de
resina Amberlyst- 15 en 400 ml EtOAc seguido por la agitación durante 1 hora a temperatura
ambiente. La resina se filtró y enjuagó con EtOAc. El solvente se retiró a partir del filtrado y el
residuo se combinó en éter dietílico. El material insoluble se filtró y enjuagó con éter adicional.
El solvente se retiró a partir del filtrado y el residuo se disolvió en 200 ml MeOH antes de
agregar 4.7 g (62 mmol) de tiourea. La mezcla se calentó a reflujo durante 1 hora. Luego el
solvente se retiró y el residuo se combinó en Na₂CO₃ acuoso. El material insoluble se recolectó
mediante filtración y se enjuagó bien con agua. Los sólidos se secaron al vacío proporcionando
4.51 g del compuesto del título: MS (ES) (M+H)⁺: 283 para C₁₁H₁₄N₄O₃S; NMR: 3.22 (s, 3H) ,
3.61 (m, 2H) , 3.69 (s, 3H) , 4.32 (m, 2H) , 7.91 (s, 2H) , 8.41 (s, 2H) .

Intermedio 56

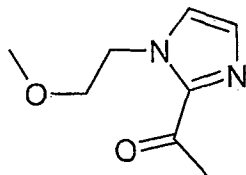
3- [1- (2- metoxietil) - 1H- imidazol- 2- il] - 3- oxopropanoato de metilo



Se agregó por porciones NaH (7.84 g, 196 mmol de una dispersión de 60% en aceite) a una solución de 6.18 g (Intermedio 57, 34.5 mmol) de 1- [1- (2- metoxietil) - 1H- imidazol- 2- il] etanona en 100 ml de dimetilcarbonato. La mezcla se calentó a 90 °C durante hora formando una pasta aguada espesa. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla se transfirió lentamente a 1N HCl sobre hielo. La mezcla se llevó a pH 7 aproximadamente con NaHCO₃, luego se saturó con NaCl y extrajo 4 veces con EtOAc. El EtOAc se secó sobre MgSO₄, luego se concentró para proporcionar un aceite que se cromatograficó sobre gel de sílice (100% DCM seguido por gradiente de elución a 50% EtOAc en DCM) para proporcionar el compuesto del título. MS (ES) (M+H)⁺: 227 para C₁₀H₁₄N₂O₄; NMR: 3.18 (s, 3H) , 3.61 (m, 5H) , 4.07 (s, 2H) , 4.52 (m, 2H) , 7.24 (s, 1H) , 7.61 (s, 1H) .

Intermedio 57

1- [1- (2- Metoxietil) - 1H- imidazol- 2- il] etanona



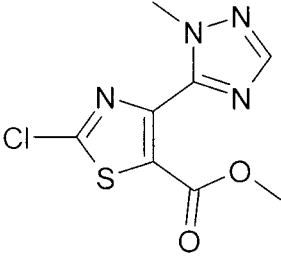
Una solución de 30 ml (75 mmol) de 2.5 M n- butillitio en hexanos se agregó lentamente a una solución de 8.48 g (61.3 mmol) 1- (2- metoxietil) - 1H- imidazol (WO 2003055876 A1) en 200 ml de THF enfriado en un baño de hielo seco- acetona. Después de agitar 1 h, se agregó rápidamente 8 ml (75 mmol) de N- metoxi- N- metilacetamida, y la solución se dejó calentar a temperatura ambiente durante 30 min. Después se apagó con NH₄Cl acuosa, la mezcla se diluyó con agua y extrajo dos veces con EtOAc. Las capas combinadas de EtOAc se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO₄ anhidro, y se concentraron para proporcionar un aceite que se cromatograficó sobre gel de sílice (100% DCM seguido por gradiente de elución a 50% EtOAc en DCM) . El compuesto del título (8.5 g) fue obtenido como un aceite móvil. MS (ES) (M+H)

⁺: 169 para C₈H₁₂CN₂O₂; NMR: 2.69 (s, 3H) , 3.34 (s, 3H) , 3.71 (m, 2H) , 4.61 (m, 2H) , 7.12 (s, 1H) . 7.26 (s, 1H) .

205

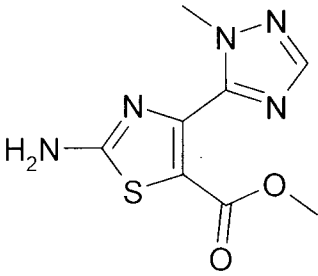
Intermedio 58

El siguiente compuesto se sintetizó según el procedimiento descrito para el Intermedio 54.

Int	Compuesto	Datos	SM
58	Metil 2 - cloro - 4 - (1 - metil - 1H - 1, 2, 4 - triazol - 5 - il) - 1, 3 - tiazol - 5 - carboxilato 	MS (ES) (M+H) ⁺ : 259 para C ₈ H ₇ ClN ₄ O ₂ S NMR: 3.92 (s, 6H), 8.04 (s, 1H)	intermedio 59

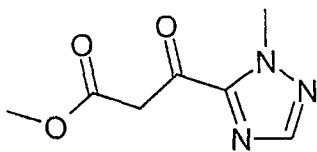
Intermedio 59

El siguiente Intermedio se sintetizó como se describió para el Intermedio 55.

Int	Compuesto	Datos	SM
59	Metil 2 - amino - 4 - (1 - metil - 1H - 1, 2, 4 - triazol - 5 - il) - 1, 3 - tiazol - 5 - carboxilato 	MS (ES) (M+H) ⁺ : 240 para C ₈ H ₉ N ₅ O ₂ S NMR: 3.61 (s, 3H), 3.71 (s, 3H), 7.96 (s, 1H), 8.10 (s, 2H)	intermedio 60

Intermedio 60

3- (1- metilo- 1H- 1,2,4- triazol- 5- il) - 3- oxopropanoato de metilo

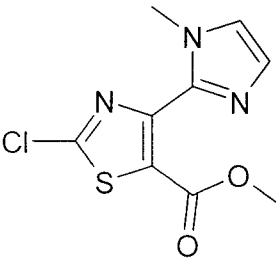


206

Se agregó por porciones NaH (7.84 g, 196 mmol de una dispersión en aceite al 60%) a una solución de 6.18 g (34.5 mmol) de 1- (1- metil- 1H- 1,2,4- triazol- 5- il) etanona (Ohta, S.; Kawasaki, I.; Fukuno, A.; Yamashita, M.; Tada, T.; Kawabata, T. *Chem. Pharm. Bull.* (1993) , 41(7) , 1226- 31) en 100 ml de dimetilcarbonato. La mezcla se calentó a 90 °C durante 2 horas formando una pasta aguada espesa. Después se enfrió a temperatura ambiente, la mezcla se transfirió lentamente a 1N HCl sobre hielo. La mezcla se llevo aproximadamente a pH 7 con NaHCO₃, luego se saturó con NaCl y extrajo 4 veces con EtOAc. Las capas combinadas de EtOAc se secaron sobre MgSO₄ anhidro, luego se concentraron para proporcionar un aceite que se cromatograficó sobre gel de sílice (100% DCM seguido por gradiente de elución a 50% EtOAc en DCM) . El compuesto del título (5.3 g) se obtuvo como un aceite. NMR: 3.78 (s, 3H) , 4.11 (s. 2H) , 4.22 (s, 3H) , 7.94 (s, 1H) .

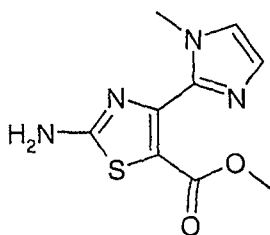
Intermedio 61

El siguiente compuesto se sintetizó según el procedimiento descrito para el Intermedio 54.

Int	Compuesto	Datos	SM
61	Metil 2 - cloro - 4 - (1 - metil - 1H - imidazol - 2 - il) - 1, 3 - tiazol - 5 - carboxilato 	MS (ES) (M+H) ⁺ : 258 para C ₉ H ₈ ClN ₃ O ₂ S NMR: 3.73 (s, 3H), 3.81 (s, 3H), 7.03 (s, 1H), 7.21 (s, 1H)	intermedio 62

Intermedio 62

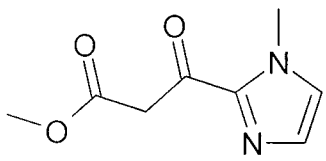
2- amino- 4- (1 - metil- 1H- imidazol- 2- vl) - 1,3- tiazol- 5- carboxilato de metilo



Se agregó N- yodosuccinimida (9.3 g, 41 mmol) a una mezcla de 7.52 g (41 mmol) 3-(1-metil-1H-imidazol-2-il)-3-oxopropanoato de metilo (Intermedio 63) y 7.5 g de resina Amberlyst-15 en 400 ml de EtOAc seguido por agitación durante 1 hora a temperatura ambiente. La resina se filtró y enjuagó con EtOAc. El solvente se retiró del filtrado y el residuo fue combinado en éter dietílico. El material insoluble se filtró y se enjuagó con éter adicional. El solvente se retiró del filtrado y el residuo se disolvió en 200 ml de MeOH antes de adicionar 4.7 g (62 mmol) de tiourea. La mezcla se calentó a reflujo durante 1 hora, luego el solvente se retiró y el residuo fue combinado en Na₂CO₃ acuoso. El material insoluble se recolectó mediante filtración y se enjuagó bien con agua. Los sólidos se secaron al vacío proporcionando 4.51 g del compuesto del título: MS (ES) (M+H)⁺: 239 para C₉H₁₀N₄O₂S; NMR: 3.48 (s, 3H), 3.57 (s, 3H), 6.90 (s, 1H), 7.12 (s, 1H), 7.98 (s, 2H).

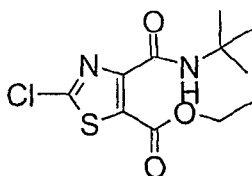
Intermedio 63

El siguiente compuesto se sintetizó según el procedimiento descrito para el Intermedio 54.

Int	Compuesto	Datos	SM
63	Metil 3-(1-metil-1H-imidazol-2-il)-3-oxopropanoato 	MS (ES) (M+H) ⁺ : 183 para C ₈ H ₁₀ N ₂ O ₃	1-(1-metil-1H-imidazol-2-il)etanona (Abarca-Gonzalez, B.; Jones, R.A.; Medio-Simon, M.; Quilez-Pardo, J.; Sepúlveda-Arques, J.; Zaballos-Garcia, E., <i>Synth. Comm.</i> (1990), 20(3), 321-31).

Intermedio 64

4-[-(tert-butilamino) carbonil]-2-cloro-1,3-tiazol-5-carboxilato de etilo



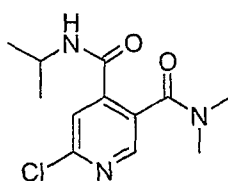
208

El compuesto del título se sintetizó mediante un método análogo a la síntesis del Intermedio 4 empezando con el Intermedio 6 y n- butilamina. MS (ESP): 291 (M+l) para $C_{11}H_{15}ClN_2O_3S$; NMR (CDCl₃): 1.36 (t, 3H) ; 4.38 (q, 2H) ; 7.48 (s, 1H) .

5

Intermedio 65

3- dimetilamida 4- isopropilamida del ácido 6- Cloro- piridina- 3,4- dicarboxílico



10

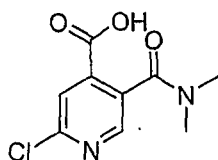
A una solución agitada del ácido 2- cloro- 5- dimetilcarbamoil- isonicotínico (Intermedio 66, 0.15 g, 0.65 mmol) en tetrahidrofurano seco (5 mL) se agregó HOBT (0.2 g, 1.31 mM) , morfolina de N- metilo (0.216 mL, 1.97 mmol) , amina de isopropilo (0.0556 mL, 0.65 mmol) y EDC (0.25 g, 1.31 mmol) , y la mezcla se agitó durante la noche a temperatura ambiente. Después de terminar la reacción, la mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo (10 mL) y lavó con agua (10 mL) , y Las capas se separaron. La capa orgánica se lavó con 2N ácido clorhídrico (1x 10 mL) , solución de bicarbonato de sodio (2 x 20 mL) , y salmuera (1x 10 mL) respectivamente, luego se secó sobre MgSO₄, se concentró para proporcionar 0.15 g (82.2%) del compuesto del título. MS (APCD): 270 (M+H⁺) para $C_{12}H_{16}ClN_3O_2$; NMR: 1.22 (d, 6H) , δ 2.8 (s, 3H) , δ 3.1 (s, 3H) , δ 4.19 (m, 1H) , δ 7.66 (s, 1H) , δ 8.3 (s, 1H) .

15

20

Intermedio 66

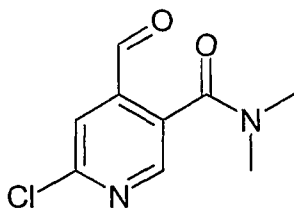
Ácido 2- Cloro- 5- dimetilcarbamoil- isonicotínico



Se agregó Ácido fórmico (0.628 mL, 16.5 mmol) y peróxido de hidrógeno al 30% (1.87 mL, 16.5 mmol) a 6- cloro- 4- formil- N,N- dimetil- nicotinamida (Intermedio 67, 0.7 g, 3.3 mmol) , y la solución se mantuvo a 4 °C durante 4 días. El precipitado se filtró y se lavó con agua fría. El sólido se calentó a reflujo en tolueno, luego se recolectó mediante filtración (2 x 25 mL) para proporcionar 0.28 g (35.89%) del compuesto del título como un sólido amarillo pálido. MS (APCI) : 229 (M+H⁺) para C₉H₉ClN₂O₃; NMR: 2.76 (s, 3H) , δ 2.97 (s, 3H) , δ 7.84 (s, 1H) , δ 8.47 (s, 1H) .

Intermedio 67

6- Cloro- 4- formil- N,N- dimetil- nicotinamida



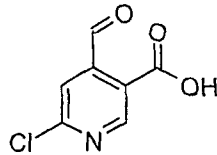
Al ácido 6- cloro- 4- formil- nicotínico (Intermedio 68, 4.0 g 21.5 mM) se agregó cloruro de tionilo (20 mL) , y la solución se sometió a reflujo durante 1 1/2 h a 80 °C. La mezcla de reacción se concentró hasta sequedad. Se agregó Cloroformo (50 mL) y luego se lavó con solución de bicarbonato de sodio (2x50 mL) . La capa orgánica se secó y concentró. Al residuo se agregó diclorometano seco (30 mL) y a éste se agregó 2,6- lutidina (2.67 mL, 21.5 mM) y una solución 2M de N,N dimetilamina y se sometió a reflujo durante 2 h. Después de terminar la reacción, la mezcla de reacción se diluyó con diclorometano (20 mL) , se agregó agua (50 mL) y las capas se separaron. La capa orgánica se lavó con 2N ácido clorhídrico (1 x 50 mL) , solución de bicarbonato (1 x 50 mL) y se secó y concentró para proporcionar 4.1 g (89.7%) del compuesto del título como un jarabe marrón espeso. NMR (CDCl₃) : δ 2.92 (s, 3H) , δ 3.19 (s,

310

3H) δ 7.78 (s, 1H) , δ 8.51 (s, 1H) , δ 10.07 (s, 1H) .

Intermedio 68

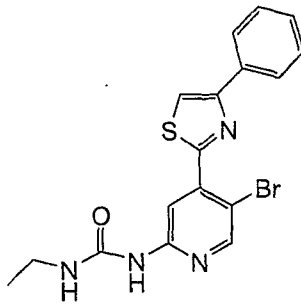
Ácido 6- Cloro- 4- formil- nicotínico



A una solución agitada de tetrametilpiperidina (6.89 mL, 40.8 mM) en tetrahydrofurano seco (20 mL) , se agregó por goteo n- butillitio (36.5 mL, 1.12 mL, 40.8 mM) a - 78 °C durante 15 min. La mezcla de reacción fue agitada a - 78 °C durante 30 min y a - 50 °C durante 30 min. Se disolvió ácido 6- Cloro nicotínico (1.6 g, 10.2 mM) en tetrahydrofurano seco (10 mL) se agregó por goteo a la mezcla de reacción anterior durante 15 min a - 78 °C. La mezcla de reacción fue agitada a - 78 °C durante 30 min y a - 50 °C durante 30 min. Se agregó por goteo formamida de dimetilo seco (5 mL) a - 78 °C durante 5 min. La mezcla de reacción fue agitada a - 78 °C durante 30 min y a - 50 °C durante 30 min. Después de terminar la reacción, la mezcla de reacción se apagó con 2N clorhídrico (30 mL) extraído con acetato de etilo (2 x 150 mL) . La capa orgánica se secó sobre MgSO₄ anhidro, luego se concentró. El concentrado se sometió a cromatografía en columna, y el producto se eluyó con 15% de acetato de etilo en éter de petróleo para proporcionar 1.01 g (53.19%) del compuesto del título. MS (APCI) . 186 (M+H⁺) para C₇H₄ClN₃O₃; NMR (CD₃OD) : δ 6.18 (s, 1H) , δ 7.75 (s, 1H) , δ 8.74 (s, 1H) .

Intermedio 69

N- [5- bromo- 4- (4- fenil- 1.3- tiazol- 2- il) piridin- 2- il] - N'- etilurea



A una mezcla de 5- bromo- 2- (3- etilureido) piridina- 4- carbotioamida (Intermedio 42,

0.146 g, 0.48 mmol) en acetonitrilo (3 mL) , se agregó 2- bromo- 1- feniletanona (0.105 g, 0.53 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a 80 ° durante 16 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se concentró bajo presión reducida. Los sólidos resultantes se filtraron y lavaron con acetonitrilo para proporcionar 164 mg del compuesto del título como un sólido

5 blancuzco.

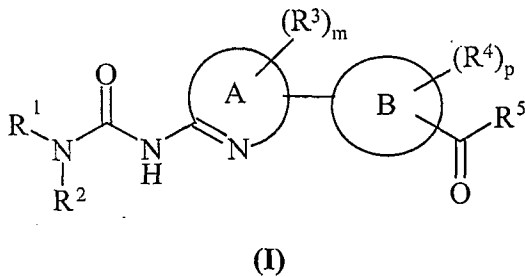
LC/MS (ES⁺) [(M+H)⁺] : 403, 405 para C₁₇H₁₅BrN₄OS. ¹H NMR (300 MHz, d₆- DMSO) : 1.08 (t, 3H) , 3.04- 3.28 (m, 2H) , 7.36 (m, 1H) , 7.45 (m, 1H) , 7.50 (t, 2H) , 8.02- 8.10 (m, 2H) , 8.47 (s, 1H) . 8.50 (s, 1H) , 8.53 (s, 1H) , 9.39 (s, 1H) .

10

32

Reivindicaciones

1. Un compuesto de la fórmula (I) :



en donde:

R^1 se selecciona a partir de C_{1-6} alquilo, C_{2-6} alquenilo, C_{2-6} alquinilo o C_{3-6} cicloalquilo; en donde R^1 se puede opcionalmente sustituir sobre carbono por uno o más R^6 ;

R^2 se selecciona a partir de hidrógeno o C_{1-6} alquilo; en donde dicho C_{1-6} alquilo se puede opcionalmente sustituir por uno o más grupos independientemente seleccionados a partir de halo, ciano, hidroxilo, nitro y amino;

o R^1 y R^2 junto con el nitrógeno al cual están unidos forman un anillo heterocíclico; en donde dicho anillo heterocíclico se puede opcionalmente sustituir sobre carbono por uno o más R^7 ; y en donde si dicho anillo heterocíclico contiene una fracción -NH- ese nitrógeno se puede opcionalmente sustituir por un grupo seleccionado a partir de R^8 ;

R^3 y R^4 son sustituyentes sobre carbono y cada uno son independientemente seleccionados a partir de halo, nitro, ciano, hidroxilo, amino, carboxilo, carbamoilo, mercapto, sulfamoilo, C_{1-6} alquilo, C_{2-6} alquenilo, C_{2-6} alquinilo, C_{1-6} alcoxilo, C_{1-6} alcanoilo, C_{1-6} alcanoiloxilo, N- (C_{1-6} alquil) amino, N,N- (C_{1-6} alquil) ₂amino, C_{1-6} alcanoilamino, N- (C_{1-6} alquil) carbamoilo, N,N- (C_{1-6} alquil) ₂carbamoilo, N- (C_{1-6} alcoxi) carbamoilo, N,N- (C_{1-6} alcoxi) ₂carbamoilo, C_{1-6} alquilS(O)_a en donde a es 0 a 2, C_{1-6} alcoxycarbonilo, C_{1-6} alcoxycarboniloamino, N,N- (C_{1-6} alquil) sulfamoilo, N,N- (C_{1-6} alquil) ₂Sulfamoilo, C_{1-6} alquilsulfonilamino, carbociclil- R^9 - o heterociclil- R^{10} - ; en donde R^3 y R^4 independientemente entre si se pueden opcionalmente sustituir sobre carbono por uno o más R^{11} ; y en donde si dicho heterociclilo contiene una fracción -NH- ese nitrógeno se puede opcionalmente sustituir por un grupo seleccionado a partir de R^{12} ;

m es 0, 1, o 2; en donde los valores de R^3 pueden ser iguales o diferentes;
 p es 0,1, o 2; en donde los valores de R^4 pueden ser iguales o diferentes;

El Anillo A es un nitrógeno que contiene un grupo heterocíclico de 5 o 6 miembros; en donde el nitrógeno usado es =N- y es orto al grupo $R^1R^2NC(O)$ de la fórmula (I); y en donde si dicho grupo heterocíclico contiene una fracción -NH- ese nitrógeno se puede opcionalmente sustituir por un grupo seleccionado a partir de R^{13} ;

El Anillo B es carbociclilo o heterociclilo; en donde si dicho heterociclilo contiene una fracción -NH- ese nitrógeno se puede opcionalmente sustituir por un grupo seleccionado a partir de R^{14} ;

R^5 se selecciona a partir de hidroxilo, C_{1-6} alcoxilo, -N(R^{15}) (R^{16}) y un heterociclilo ligado un nitrógeno; en donde dicho C_{1-6} alcoxilo se puede opcionalmente sustituir sobre carbono por uno o más R^{17} ; y en donde si dicho heterociclilo enlazado por medio del nitrógeno contiene una fracción -NH- ese nitrógeno se puede opcionalmente sustituir por un grupo seleccionado a partir de R^{18} ;

R^6 , R^7 , R^{11} y R^{17} son sustituyentes sobre carbono y cada uno son independientemente seleccionados a partir de halo, nitro, ciano, hidroxilo, amino, carboxilo, carbamoilo, mercapto, sulfamoilo, C_{1-6} alquilo, C_{2-6} alquenilo, C_{2-6} alquinilo, C_{1-6} alcoxilo, C_{1-6} alcanoilo, C_{1-6} alcanoiloxilo, N- (C_{1-6} alquil) amino, N,N- (C_{1-6} alquil) 2amino, C_{1-6} alcanoilamino, N- (C_{1-6} alquil) carbamoilo, N,N- (C_{1-6} alquil) $_2$ carbamoilo, C_{1-6} alquilS(O)_a en donde a es 0 a 2, C_{1-6} alcoxycarbonilo, C_{1-6} alcoxycarbonilamino, N- (C_{1-6} alquil) sulfamoilo, N,N- (C_{1-6} alquilsulfamoilo, C_{1-6} alquilsulfonilamino, carbociclilo o heterociclilo; en donde R^6 , R^7 , R^{11} y R^{17} independientemente se pueden opcionalmente sustituir sobre carbono por uno o más R^{19} ; y en donde si dicho heterociclilo contiene una fracción -NH- ese nitrógeno se puede opcionalmente sustituir por un grupo seleccionado a partir de R^{20} ;

R^{15} y R^{16} son independientemente seleccionados a partir de hidrógeno, C_{1-6} alquilo, C_{1-6} alcoxilo, C_{1-6} alcanoilo, carbociclilo o heterociclilo; en donde R^{15} y R^{16} independientemente entre si se pueden opcionalmente sustituir sobre carbono por uno o más R^{21} ; y en donde si dicho heterociclilo contiene una fracción -NH- ese nitrógeno se puede opcionalmente sustituir por un grupo seleccionado a partir de R^{22} ;

R^8 , R^{12} , R^{13} , R^{14} , R^{18} , R^{20} y R^{22} son independientemente seleccionados a partir de C_{1-6} alquilo, C_{3-6} cicloalquilo, C_{1-6} alcanoilo, C_{1-6} alquilsulfonilo, C_{1-6} alcoxycarbonilo, carbamoilo, N- (C_{1-6} alquil) carbamoilo, N,N- (C_{1-6} alquil) carbamoilo, bencilo, benciloxycarbonilo, benzoilo y fenilsulfonilo; en donde R^8 , R^{12} , R^{13} , R^{14} , R^{18} , R^{20} y R^{22} independientemente entre si se pueden

opcionalmente sustituir sobre carbono por uno o más R^{23} ;

R^9 y R^{10} son independientemente seleccionados a partir de un enlace directo, - O- , - N(R^{24}) - , - C(O) - , - N(R^{25}) C(O) , - C(O) N(R^{26}) - , - S(O)_s - , - SO₂N(R^{27}) - o - N(R^{28}) SO₂- ; en donde R^{24} , R^{25} , R^{26} , R^{27} y R^{28} son independientemente seleccionados a partir de hidrógeno o C₁₋₆alquilo y s es 0- 2; y

R^{19} , R^{21} y R^{23} son independientemente seleccionados a partir de halo, nitro, ciano, hidroxilo, trifluorometoxilo, trifluorometilo, amino, carboxilo, carbamoilo, mercapto, sulfamoilo, metilo, etilo, metoxilo, etoxilo, acetilo, acetoxilo, metilamino, etilamino, dimetilamino, dietilamino, N- metil- N- etilamino, acetilamino, N- metilcarbamoilo, N- etilcarbamoilo, N,N- dimetilcarbamoilo, N,N- dietilcarbamoilo, N- metil- N- etilcarbamoilo, metiltio, etiltio, metilsulfínilo, etilsulfínilo, mesilo, etilsulfonilo, metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, N- metilsulfamoilo, N- etilsulfamoilo, N,N- dimetilsulfamoilo, N,N- dietilsulfamoilo o N- metil- N- etilsulfamoilo; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo;

siempre y cuando:

a) dicho compuesto no es (i) éster etílico del ácido 5- [2- [(etilamino) carbonil] amino] piridin- 4- il] - 4- metil- 4H- 1,2,4- triazol- 3- carboxílico; (ii) éster metílico del ácido 4- [2- [(4- metilo- 1- piperazinil) carbonilo] amino] - 4- tiazolil] - benzóico; (iii) ácido 4- ((4E- 4- {[5- (dimetilamino) - 2- tienil] metileno}- 3- {[(metilamino) carbonil] amino} - 5- oxo- 4,5- dihidro- 1H- pirazol- 1- il) - benzóico; o (iv) ácido 5- ((4E) - 4- {[5- (dietilamino) - 2- furil] metileno}- 3- {[(metilamino) carbonil] amino}- 5- oxo- 4,5- dihidro- 1H- pirazol- 1- il) isoftálico;

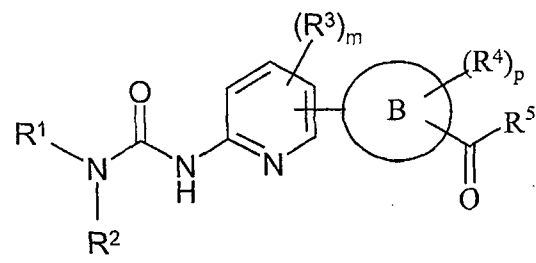
b) cuando el Anillo A es un tiazolilo, R^1 no es un C₁₋₆alquilo el cual es sustituido con un heterociclo opcionalmente sustituido o un N- (C₁₋₆alquil) carbamoilo opcionalmente sustituido; y

c) cuando el Anillo A es un tiazolilo, R^5 no es morfolino.

2. Un compuesto según la Reivindicación 1, en donde el Anillo A se selecciona a partir del grupo que consta de piridilo, pirimidinilo, y tiazolilo.

3. Un compuesto según la Reivindicación 1, en donde dicho compuesto de la fórmula (I) es un compuesto según la fórmula (XIV) :

25

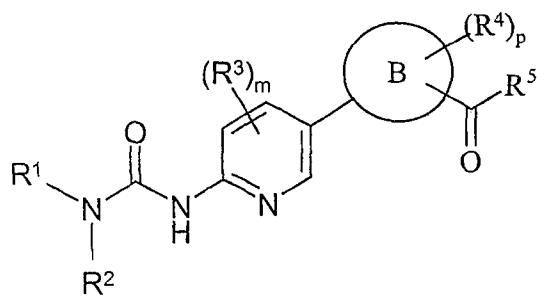


(XIV)

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

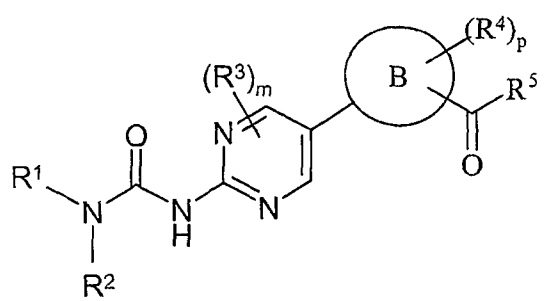
4. Un compuesto según la Reivindicación 1, en donde dicho compuesto de la fórmula (I) es un

5 compuesto según la fórmula (XV) :



(XV)

5. Un compuesto según la Reivindicación 1, en donde dicho compuesto de la fórmula (I) es un compuesto según la fórmula (XVI) :



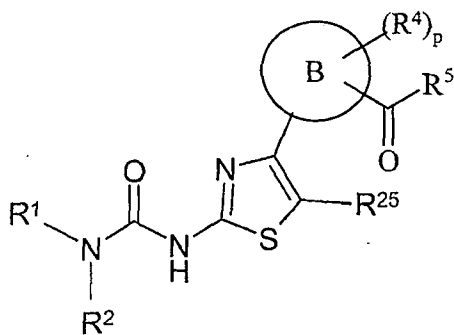
(XVI)

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

6. Un compuesto según la Reivindicación 1, en donde dicho compuesto de la fórmula (I) es un

3/6

compuesto según la fórmula (XVII) :



(XVII)

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R^{25} es hidrógeno o R^3 .

- 5 7. Un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde el Anillo B se selecciona a partir del grupo que consta de tiazolilo, piridilo, 1,3- benzotiazolilo, fenilo, imidazo[1,2- a] piridinilo, 4- oxo- 1H- quinolinilo, y 2- oxo- 1H- piridilo.
8. Un compuesto según cualquiera de Reivindicaciones 1- 5 y 7, en donde m es 0.
- 10 9. Un compuesto según cualquiera de Reivindicaciones 1- 5 y 7, en donde m es 1.
10. Un compuesto según la Reivindicación 9, en donde R^3 se selecciona a partir del grupo que consta de piridilo, fenilo, y tiazolilo, en donde el piridilo, fenilo o tiazolilo se pueden
- 15 opcionalmente sustituir sobre uno o más átomos de carbono con uno o más R^{11} .
11. Un compuesto según cualquiera de las Reivindicaciones 1- 5 y 7, en donde m es 2.
12. Un compuesto según la Reivindicación 11, en donde R^3 , para cada ocurrencia, es independientemente seleccionado a partir del grupo que consta de piridilo, fenilo, y tiazolilo, en donde el piridilo, fenilo o tiazolilo se pueden opcionalmente sustituir sobre uno o más átomos de carbono con uno o más R^{11} .
13. Un compuesto según la Reivindicación 10 o 12, en donde R^{11} , para cada ocurrencia, es
- 25 independientemente seleccionado a partir del grupo que consta de un halo, un C_{1-4} alquilo, y un

C₁₋₄haloalquilo.

3/17

14. Un compuesto según cualquiera de las Reivindicaciones anteriores, en donde p es 0.

15. Un compuesto según cualquiera de Reivindicaciones 1 a 13, en donde p es 1.

5

16. Un compuesto según la Reivindicación 15, en donde R⁴ se selecciona a partir del grupo que consta de carbamoilo, un N- (C₁₋₆alquil) carbamoilo, un N,N- (C₁₋₆alquil) carbamoilo, un C₁₋₆alcoxycarbonilo, carboxilo, oxo, hidroxilo, un C₁₋₆alquilo, un C₁₋₆alcanoilo, un N- (C₁₋₆alcoxi) carbamoilo, un imidazolilo, y un 1H- 1,2,4- triazolilo, en donde el N- (C₁₋₆alquil) carbamoilo, N,N- (C₁₋₆alquil) carbamoilo, C₁₋₆alcoxycarbonilo, C₁₋₆alquilo, C₁₋₆alcanoilo, N- (C₁₋₆alcoxi) carbamoilo, imidazolilo, y 1H- 1,2,4- triazolilo se pueden opcionalmente sustituir sobre uno o más átomos de carbono con uno o más R¹¹; y en donde el hidrógeno del - NH- del imidazolilo y 1H- 1,2,4- triazolilo opcionalmente se puede reemplazar con R¹².

10

15

17. Un compuesto según cualquiera de Reivindicaciones 1 a 13, en donde p es 2.

18. Un compuesto según la Reivindicación 17, en donde R⁴, para cada ocurrencia, es independientemente seleccionado a partir del grupo que consta de carbamoilo, un N- (C₁₋₆alquil) carbamoilo, un N,N- (C₁₋₆alquil) carbamoilo, un C₁₋₆alcoxycarbonilo, carboxilo, oxo, hidroxilo, un C₁₋₆alquilo, un C₁₋₆alcanoilo, un N- (C₁₋₆alcoxi) carbamoilo, un imidazolilo, y un 1H- 1,2,4- triazolilo, en donde el N- (C₁₋₆alquil) carbamoilo, N,N- (C₁₋₆alquil) carbamoilo, C₁₋₆alcoxycarbonilo, C₁₋₆alquilo, C₁₋₆alcanoilo, N- (C₁₋₆alcoxi) carbamoilo, imidazolilo, y 1H- 1,2,4- triazolilo se pueden opcionalmente sustituir sobre uno o más átomos de carbono con uno o más R¹¹; y en donde el hidrógeno del - NH- del imidazolilo y 1H- 1,2,4- triazolilo opcionalmente se pueden reemplazar con R¹².

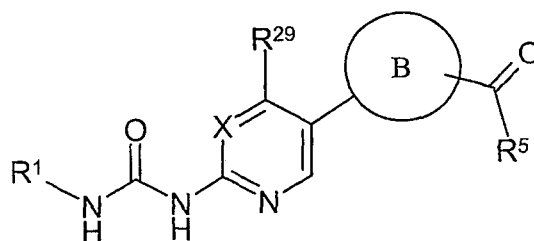
20

25

19. Un compuesto según la Reivindicación 16 o 18, en donde R¹¹, para cada ocurrencia, es independientemente seleccionado a partir del grupo que consta de un C₁₋₆alquilo, un C₁₋₄alcoxilo, y un C₁₋₄alcoxiC₁₋₄alquilo; y R¹², para cada ocurrencia es independientemente seleccionado a partir del grupo que consta de C₁₋₄alquilo y un C₁₋₄alcoxiC₁₋₄alquilo.

30

20. Un compuesto según cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 5, en donde dicho compuesto es un compuesto según la fórmula (XVIII) :



(XVIII)

5 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:

X es CH o N; y

R²⁹ es un arilo de 6 miembros o un heteroarilo de 5 o 6 miembros, en donde el arilo o heteroarilo es opcionalmente sustituido sobre uno o más átomos de carbono con uno o más R¹¹; y en donde si el heteroarilo comprende una fracción -NH- el hidrógeno se puede opcionalmente sustituir con un grupo seleccionado a partir de R⁸.

21. Un compuesto según la Reivindicación 20, en donde el Anillo B se selecciona a partir del grupo que consta de fenilo, piridilo, y tiazolilo.

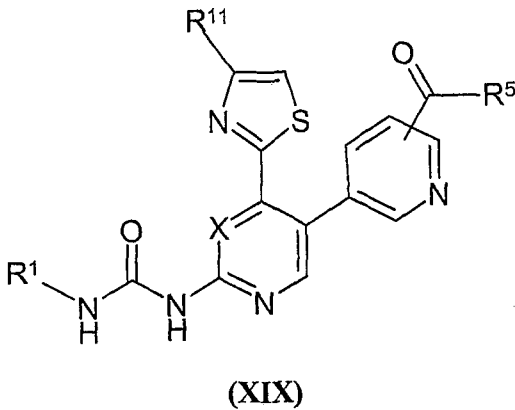
15 22. Un compuesto según cualquiera Reivindicación 20 o 21, en donde R⁵ es hidroxilo, amino, un C₁₋₄alcoxilo, un N- (C₁₋₄alquil) amino, un N,N- (C₁₋₄alquil) amino, o un N- (C₃₋₆cicloalquil) amino, en donde el C₁₋₄alcoxilo es opcionalmente sustituido sobre uno o más átomos de carbono con uno o más R¹⁷; y en donde N- (C₁₋₄alquil) amino, N,N(C₁₋₄alquil) amino, o N- (C₃₋₆cicloalquil) amino se puede opcionalmente sustituir sobre uno o más átomos de carbono con uno o más R²¹.

20 23. Un compuesto según cualquiera de de las Reivindicaciones 20 a 22, en donde R²⁹ se selecciona a partir del grupo que consta de piridilo, tiazolilo, y fenilo, en donde el piridilo, tiazolilo o fenilo se puede opcionalmente sustituir sobre uno o más átomos de carbono con uno o más R¹¹.

25 24. Un compuesto según la Reivindicación 23, en donde dicho compuesto es un compuesto

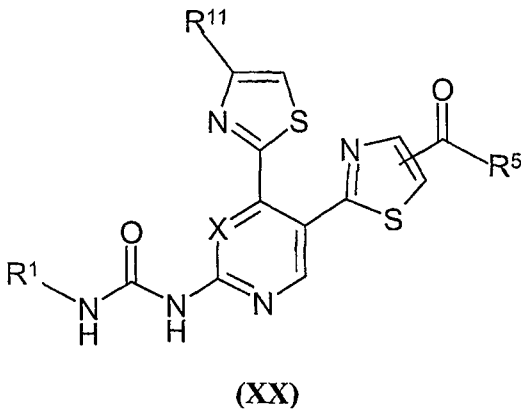
319

según la fórmula (XIX) :



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

25. Un compuesto según la Reivindicación 23, en donde dicho compuesto es un compuesto según la fórmula (XX) :



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

26. Un compuesto según la Reivindicación 23, 24, o 25, en donde R¹¹ es un halo, un C₁₋₆alquilo, o un C₁₋₄haloalquilo.

27. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 26, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un excipiente o portador farmacéuticamente aceptables.

28. Un método de inhibir ADN girasa bacteriana y/o topoisomerasa IV bacteriana en un animal

de sangre caliente en necesidad de tal tratamiento, comprendiendo administrar al animal una cantidad efectiva de un compuesto de cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 26, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

5 29. Un método para producir un efecto antibacteriano en un animal de sangre caliente en necesidad de tal tratamiento, comprendiendo administrar al animal una cantidad efectiva de un compuesto de cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 26, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

10 30. Un método para tratar una infección bacteriana en un animal de sangre caliente en necesidad del mismo, comprendiendo administrar al animal una cantidad efectiva de un compuesto de cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 26, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

15 31. El método de la Reivindicación 30, en donde la infección bacteriana se selecciona a partir del grupo que consta de neumonía adquirida en comunidad, neumonía adquirida en hospital, infecciones dermatológicas y de la estructura cutánea, exacerbación aguda de bronquitis crónica, sinusitis aguda, otitis media aguda, sepsis por catéter, neutropenia febril, osteomielitis, endocarditis, infecciones del tracto urinario e infecciones causadas por bacterias resistentes a
20 fármacos tales como *Streptococcus pneumoniae* resistente a Penicilina, *Staphylococcus aureus* resistente a Meticilina, *Staphylococcus epidermidis* resistente a Meticilina y *Enterococos* resistente a Vancomicina.

25 32. El método de cualquiera de las Reivindicaciones 28 a 31, en donde el animal de sangre caliente es un humano.

33. El uso de un compuesto de cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 26, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para la fabricación de un medicamento para utilizar en la producción de un efecto bacteriano en un animal de sangre caliente.

30

34. El uso de un compuesto de cualquiera de Reivindicaciones 1 a 26, o una sal

farmacéuticamente aceptable del mismo, para la fabricación de un medicamento para utilizar en la inhibición de la ADN girasa bacteriana y/o topoisomerasa IV en un animal de sangre caliente.

35. El uso de un compuesto de cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 26, o una sal

farmacéuticamente aceptable del mismo, para la fabricación de un medicamento para utilizar en el tratamiento de una infección bacteriana en un animal de sangre caliente.

36. El uso de la Reivindicación 35, en donde la infección bacteriana se selecciona a partir del grupo que consta de neumonía adquirida en comunidad, neumonía adquirida en hospital,

infecciones dermatológicas y de la estructura cutánea, exacerbación aguda de bronquitis crónica, sinusitis aguda, otitis media aguda, sepsis relacionada con catéter, neutropenia febril, osteomielitis, endocarditis, infecciones del tracto urinario, *Streptococcus pneumoniae* resistente a Penicilina, *Staphylococcus aureus* resistente a Meticilina, *Staphylococcus epidermidis* resistente a Meticilina y *Enterococos* resistente a Vancomicina.

37. El uso de cualquiera de las Reivindicaciones 33 a 36, en donde el animal de sangre caliente es un humano.

38. Un compuesto de cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 26, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para utilizar en la producción de un efecto anti- bacteriano en un animal de sangre caliente.

39. Un compuesto de cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 26, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para utilizar en la inhibición de la ADN girasa bacteriana y/o topoisomerasa IV en un animal de sangre caliente.

40. Un compuesto de cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 26, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para utilizar en el tratamiento de una infección bacteriana en un animal de sangre caliente.

41. Un compuesto de cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 26, o una sal farmacéuticamente

aceptable del mismo, para utilizar en el tratamiento de neumonía adquirida en comunidad, neumonía adquirida en hospital, infecciones dermatológicas y de la estructura cutánea, exacerbación aguda de bronquitis crónica, sinusitis aguda, otitis media aguda, sepsis relacionada con catéter, neutropenia febril, osteomielitis, endocarditis, infecciones del tracto urinario,

- 5 *Streptococcus pneumoniae* resistente a Penicilina, *Staphylococcus aureus* resistente a Meticilina, *Staphylococcus epidermidis* resistente a Meticilina o *Enterococos* resistente a Vancomicina.

322

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/GB2007/004624

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER INV. C07D417/04 C07D401/04 C07D213/75 C07D471/04 C07D239/42 C07D277/48 C07D401/14 C07D417/14 A61K31/427 A61P31/04		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) C07D		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used) EPO-Internal, WPI Data		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	EP 0 519 449 A (BOEHRINGER MANNHEIM ITALIA [IT]) 23 December 1992 (1992-12-23) compounds page 8 line 18, page 12 lines 22-24; claims 1-3,6,7	1,2,6-8, 14,27
A	WO 02/060879 A (VERTEX PHARMA [US]; GRILLOT ANNE-LAURE [US]; CHARIFSON PAUL [US]; STAM) 8 August 2002 (2002-08-08) cited in the application Compounds Ia-59,60,99,123,162,184-189,196; Ib-23; claims 19,25,36-38,41,52; examples 8-10	1-41
A	WO 2006/092599 A (ASTRAZENECA AB [SE]; ASTRAZENECA UK LTD [GB]; BASARAB GREG [US]; GRAVE) 8 September 2006 (2006-09-08) cited in the application claims 1,4,8-13	1-41
----- -/-		
☒ 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 document but published on or after the international filing date *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed *T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention *X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone *Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art. *G* document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search 5 March 2008		Date of mailing of the international search report 20/03/2008
Name and mailing address of the ISA/ European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016		Authorized officer Ladenburger, Claude

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/GB2007/004624

224

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
P,X	WO 2007/116106 A (PALOBIOFARMA S L [ES]; GONZALEZ LIO LYHEN [ES]; CAMACHO GOMEZ JUAN ALB) 18 October 2007 (2007-10-18) claims 1,7; example 234	1,2,6,7, 9,14,27

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/GB2007/004624

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP 0519449	A	23-12-1992	AU 2000092 A WO 9300342 A1 EP 0589985 A1 IE 921972 A1 JP 7502014 T MX 9202978 A1 NZ 243206 A	25-01-1993 07-01-1993 06-04-1994 30-12-1992 02-03-1995 01-02-1993 26-07-1994
WO 02060879	A	08-08-2002	AR 054963 A1 AT 375983 T BR 0116216 A CA 2433197 A1 CN 1481368 A DK 1341769 T3 EP 1341769 A2 HK 1061851 A1 HU 0303494 A2 JP 2004518684 T MX PA03005298 A NO 20032668 A NZ 526241 A PL 362691 A1	01-08-2007 15-11-2007 17-08-2004 08-08-2002 10-03-2004 28-01-2008 10-09-2003 17-11-2006 28-01-2004 24-06-2004 06-10-2003 12-06-2003 26-01-2007 02-11-2004
WO 2006092599	A	08-09-2006	EP 1861393 A2	05-12-2007
WO 2007116106	A	18-10-2007	NONE	

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/GB2007/004624

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER		
INV. C07D417/04	C07D401/04	C07D213/75
C07D277/48	C07D401/14	C07D417/14
C07D471/04	A61K31/427	C07D239/42
	A61P31/04	
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED		
Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)		
C07D		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)		
EPO-Internal, WPI Data		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	EP 0 519 449 A (BOEHRINGER MANNHEIM ITALIA [IT]) 23 December 1992 (1992-12-23) compounds page 8 line 18, page 12 lines 22-24; claims 1-3,6,7	1,2,6-8, 14,27
A	WO 02/060879 A (VERTEX PHARMA [US]; GRILLOT ANNE-LAURE [US]; CHARIFSON PAUL [US]; STAM) 8 August 2002 (2002-08-08) cited in the application Compounds Ia-59,60,99,123,162,184-189,196; Ib-23; claims 19,25,36-38,41,52; examples 8-10	1-41
A	WO 2006/092599 A (ASTRAZENECA AB [SE]; ASTRAZENECA UK LTD [GB]; BASARAB GREG [US]; GRAVE) 8 September 2006 (2006-09-08) cited in the application claims 1,4,8-13	1-41
-/-		
☒ 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 document but published on or after the international filing date		
L document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)		
O document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means		
P document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed		
T later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention		
X document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone		
Y document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.		
Z document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search		Date of mailing of the international search report
5 March 2008		20/03/2008
Name and mailing address of the ISA/ European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016		Authorized officer Ladenburger, Claude

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/GB2007/004624

327

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
P,X	WO 2007/116106 A (PALOBIOFARMA S L [ES]; GONZALEZ LIO LYHEN [ES]; CAMACHO GOMEZ JUAN ALB) 18 October 2007 (2007-10-18) claims 1,7; example 234	1,2,6,7, 9,14,27

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/GB2007/004624

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP 0519449	A	23-12-1992	AU 2000092 A WO 9300342 A1 EP 0589985 A1 IE 921972 A1 JP 7502014 T MX 9202978 A1 NZ 243206 A	25-01-1993 07-01-1993 06-04-1994 30-12-1992 02-03-1995 01-02-1993 26-07-1994
WO 02060879	A	08-08-2002	AR 054963 A1 AT 375983 T BR 0116216 A CA 2433197 A1 CN 1481368 A DK 1341769 T3 EP 1341769 A2 HK 1061851 A1 HU 0303494 A2 JP 2004518684 T MX PA03005298 A NO 20032668 A NZ 526241 A PL 362691 A1	01-08-2007 15-11-2007 17-08-2004 08-08-2002 10-03-2004 28-01-2008 10-09-2003 17-11-2006 28-01-2004 24-06-2004 06-10-2003 12-06-2003 26-01-2007 02-11-2004
WO 2006092599	A	08-09-2006	EP 1861393 A2	05-12-2007
WO 2007116106	A	18-10-2007	NONE	



No. 09-057917- -00000-0000

Fecha: 2009-06-04 15:24:21
Tra 11 PATENTEIYII
Act. 411 PRESENTACION

Dep. 2020 NUECREACIONE
Eve: 378 FASENACIONALI
Folios: 328

REQUISITOS MÍNIMOS PARA ADMISIÓN A TRAMITE PCT

PATENTE DE INVENCION

[1]

MODELO DE UTILIDAD

[]

- ◆ Indicación de que se solicita la concesión de una patente [1]
- ◆ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud [1]
- ◆ Descripción de la invención [1]
- ◆ Dibujos de ser estos pertinentes [1]
- ◆ Comprobante de pago de las tasas establecidas [1]

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 []

Sandra Bodigui

Firma Responsable

Fecha junio-04-9

Carrera 13 No. 27-00 Piso 5,7y10'
Conmutador: 3 82 0840
Fax: 3505220
E-mail: info@sic.gov.co
www.sic.gov.co
Bogotá D.C. - Colombia

REPUBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Bogotá,
2020

Doctor(a)
RAISBECK J. IAN
Apoderado(a) y/o Representante de
ASTRAZENECA AB

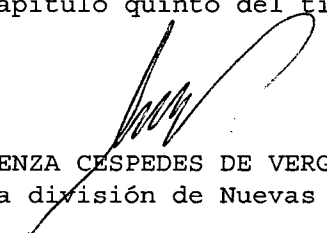
REFERENCIA	Radicación No.	9 57917
	Solicitud internacional	PCT/GB2007/004624
	Fecha inicio fase nacional	04/07/2009
	Trámite	11
	Evento	378
	Actuación	430
	Oficio No.	8655

Como resultado del examen de forma, realizado con fundamento en el artículo 38 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, artículo 27 del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), regla 51 bis del Reglamento y Circular Única de la Superintendencia de Industria y Comercio, se le comunica que:

1. La solicitud no contiene la copia del documento en que consta la cesión del derecho a la patente del inventor al solicitante o a su causante, conforme a lo establecido por el artículo 26 literal k) de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina. Cuando se trate de documentos otorgados en el extranjero, estos deberán legalizarse de conformidad con lo dispuesto por los artículos 259 y 260 del Código de Procedimiento Civil. Cuando se trate de las declaraciones a que hace referencia la Regla 4.17 ii) del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes PCT., el alcance de las tales declaraciones se determinará según indiquen claramente una cesión de derechos del inventor al solicitante o su causante, de conformidad con lo dispuesto en el numeral 5.2.15 del Capítulo Quinto, Título X de la Circular Única de Superintendencia de Industria y Comercio.

En cumplimiento de lo dispuesto por el artículo 39 de la Decisión 486, se le requiere para que dentro del término de dos meses siguientes a la fecha de notificación del presente oficio, complete los requisitos anteriormente enunciados. En caso de no dar cumplimiento al presente requerimiento, la solicitud se considerará abandonada y perderá su prelación.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo quinto del título primero de la Circular Única No.10 de 2001.


ALIX CARMENZA CESPEDES DE VERGEL
Jefe de la división de Nuevas Creaciones

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de
fecha 31 JUL. 2009
adpall

REPUBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Bogotá,
2020

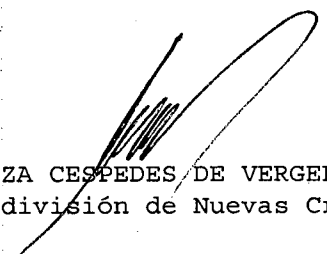
Doctor(a)
RAISBECK J. IAN
Apoderado(a) y/o Representante de
ASTRAZENECA AB

REFERENCIA	Radicación No.	9 57917
	Solicitud internacional	PCT/GB2007/004624
	Fecha inicio fase nacional	04/07/2009
	Trámite	11
	Evento	378
	Actuación	430
	Oficio No.	8656

Teniendo en cuenta que el capítulo reivindicatorio presentado excede de quince reivindicaciones, es necesario que cancele la tasa establecida por cada reivindicación adicional presentada, de conformidad con lo dispuesto en la resolución de tasas vigente para la fecha de presentación de la solicitud, so pena de que no sean tenidas en cuenta dentro del presente trámite administrativo.

En consecuencia, con fundamento en lo previsto por el artículo 12 del Código Contencioso Administrativo, se le requiere para que dentro del término de dos (2) meses siguientes a la fecha de notificación del presente oficio atienda el requerimiento aquí señalado. Lo anterior, con el alcance que para tal efecto establece el artículo 13 de la misma codificación, respecto de las reivindicaciones adicionales.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo quinto del título primero de la Circular Única N° 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 31 JUL. 2009
adpall