

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 372 597**

51 Int. Cl.:

C07D 277/46	(2006.01)	A61P 17/06	(2006.01)
C07D 277/48	(2006.01)	A61P 37/06	(2006.01)
C07D 417/12	(2006.01)	A61P 3/04	(2006.01)
C07D 417/10	(2006.01)	A61P 9/10	(2006.01)
A61K 31/426	(2006.01)		
A61K 31/427	(2006.01)		
A61P 11/00	(2006.01)		
A61P 37/08	(2006.01)		
A61P 19/02	(2006.01)		
A61P 35/00	(2006.01)		

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **03709730 .0**

96 Fecha de presentación: **27.02.2003**

97 Número de publicación de la solicitud: **1480962**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **01.12.2004**

54

Título: **DERIVADOS 5-FENILTIAZOL Y USO COMO INHIBIDORES DE QUINASA PI3.**

30

Prioridad:
28.02.2002 GB 0204765
19.12.2002 GB 0229626

45

Fecha de publicación de la mención BOPI:
24.01.2012

45

Fecha de la publicación del folleto de la patente:
24.01.2012

73

Titular/es:
NOVARTIS AG
LICHTSTRASSE 35
4056 BASEL, CH

72

Inventor/es:
BRUCE, Ian;
FINAN, Peter;
LEBLANC, Catherine;
MCCARTHY, Clive;
WHITEHEAD, Lewis;
PRESS, Nicola, Elaine;
BLOOMFIELD, Graham, Charles;
HAYLER, Judy;
KIRMAN, Louise;
OZA, Mrinalini, Sachin y
SHUKLA, Lena

74

Agente: **Carvajal y Urquijo, Isabel**

ES 2 372 597 T3

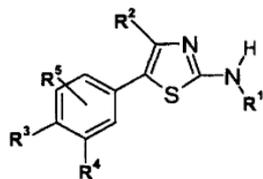
Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Derivados 5-feniltiazol y uso como inhibidores de quinasa PI3

La presente invención se relaciona con compuestos orgánicos, su preparación y su uso como farmacéuticos.

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



5

en forma libre o de sal, en donde

R¹ es aminocarbonilo opcionalmente sustituido por nitrilo,

10 o R¹ es alquilcarbonilo C₁-C₈ opcionalmente sustituido por hidroxilo, amino, alquilamino C₁-C₈, di(alquil C₁-C₈)amino, carboxilo, alcoxicarbonilo C₁-C₈, nitrilo, fenilo, haloalquilo C₁-C₈, o por alquilo C₁-C₈ opcionalmente sustituido por hidroxilo,

o R¹ es alquilaminocarbonilo C₁-C₈ opcionalmente sustituido por halógeno, hidroxilo, amino, alquilamino C₁-C₈, di(alquil C₁-C₈) amino, carboxilo, alcoxicarbonilo C₁-C₈, nitrilo, haloalquilo C₁-C₈, o por alquilo C₁-C₈ opcionalmente sustituido por hidroxilo,

15 o R¹ es alquilcarbonilo C₁-C₈ o alquilaminocarbonilo C₁-C₈ cualquiera de los cuales se sustituye opcionalmente por cicloalquilo C₃-C₈ opcionalmente sustituido por hidroxilo,

o R¹ es alquilcarbonilo C₁-C₈ o alquilaminocarbonilo C₁-C₈ cualquiera de los cuales se sustituye opcionalmente por alcoxi C₁-C₈ opcionalmente sustituido por hidroxilo,

o R¹ es alquilcarbonilo C₁-C₈ o alquilaminocarbonilo C₁-C₈ cualquiera de los cuales se sustituye opcionalmente por fenilo sustituido por hidroxilo o alquilo C₁-C₈,

20 o R¹ es alquilcarbonilo C₁-C₈ o alquilaminocarbonilo C₁-C₈ cualquiera de los cuales se sustituye opcionalmente por un anillo heterocíclico de 5 o 6 miembros que tiene uno o más heteroátomos en el anillo seleccionados del grupo que consiste de oxígeno, nitrógeno y azufre, ese anillo se sustituye opcionalmente por hidroxilo, alquilo C₁-C₈ o alcoxi C₁-C₈,

25 o R¹ es -(C=O)-(NH)_a-Het en donde a es 1 y Het denota un anillo heterocíclico de 4, 5 o 6 miembros que tiene uno o más heteroátomos en el anillo seleccionados del grupo que consiste de oxígeno, nitrógeno y azufre, ese anillo se sustituye opcionalmente por hidroxilo, alquilo C₁-C₈, alcoxi C₁-C₈ o por un anillo heterocíclico de 5 o 6 miembros que tiene uno o más heteroátomos en el anillo seleccionados del grupo que consiste de oxígeno, nitrógeno y azufre,

o R¹ es -(C=O)-(NH)_b-T en donde b es 0 y T denota cicloalquilo C₃-C₈ opcionalmente sustituido por hidroxilo, alquilo C₁-C₈, alcoxi C₁-C₈, o por alquilo C₁-C₈ sustituido por hidroxilo,

30 o R¹ es -(C=O)-(NH)_b-T en donde b es 1 y T denota cicloalquilo C₃-C₈ o fenilo cualquiera de los cuales se sustituye opcionalmente por hidroxilo, alquilo C₁-C₈, alcoxi C₁-C₈,

o por alquilo C₁-C₈ sustituido por hidroxilo,

R² es alquilo C₁-C₃ o halógeno;

uno de R³ y R⁴ es R⁶ y el otro es R⁷;

35 R⁵ es hidrógeno o halógeno;

R⁶ es hidrógeno, hidroxilo, amino, -SOR⁸, -SO₂R⁸, -SO₂NH₂, -SO₂NR⁹R¹⁰, -COR⁸, -CONHR⁸, -NHSO₂R⁸, nitrilo, carboxilo, -OR⁸ o haloalquilo C₁-C₈;

R⁷ es hidrógeno, R¹¹, -OR¹¹, halo, carboxi, -SO₂R⁸, nitrilo o haloalquilo C₁-C₈, o, cuando R⁴ es R⁷, R⁷ también puede ser -NR¹²R¹³, R¹⁴ o -OR¹⁴;

R⁸ y R¹¹ son independientemente alquilo C₁-C₈ o cicloalquilo C₃-C₈, opcionalmente sustituido por halógeno, hidroxilo, alcoxi C₁-C₈, nitrilo, amino, alquilamino C₁-C₈ o di(alquilo C₁-C₈)amino;

5 R⁹ es alquilo C₁-C₈ o cicloalquilo C₃-C₈, opcionalmente sustituido por hidroxilo, alcoxi C₁-C₈, nitrilo, amino, alquilamino C₁-C₈, di(alquilo C₁-C₈)amino o un anillo heterocíclico de 5 o 6 miembros que tiene uno o más heteroátomos en el anillo seleccionados del grupo que consiste de oxígeno, nitrógeno y azufre, ese anillo se sustituye opcionalmente por alquilo C₁-C₈, y R¹⁰ es hidrógeno o alquilo C₁-C₈; o R⁹ y R¹⁰ junto con el átomo de nitrógeno al que ellos se unen forman un anillo heterocíclico de 5 o 6 miembros que contiene uno o más heteroátomos adicionales seleccionados del grupo que consiste de oxígeno, nitrógeno y azufre, ese anillo se sustituye opcionalmente por alquilo C₁-C₈;

R¹² es alquilo C₁-C₈ o cicloalquilo C₃-C₈ opcionalmente sustituido por hidroxilo, amino, alquilamino C₁-C₈ o di(alquilo C₁-C₈) amino, y R¹³ es hidrógeno o alquilo C₁-C₈; o R¹² y R¹³ junto con el átomo de nitrógeno al que ellos se unen forman un anillo heterocíclico de 5 o 6 miembros que contiene uno o más heteroátomos adicionales seleccionados del grupo que consiste de oxígeno, nitrógeno y azufre, ese anillo se sustituye opcionalmente por alquilo C₁-C₈; y

15 R¹⁴ es alquilo C₁-C₈ opcionalmente sustituido por hidroxilo o -NR¹²R¹³.

Descargo de Responsabilidad:

A través de la descripción completa de la presente invención se excluyen los siguientes compuestos del alcance de la invención por vía de un descargo de responsabilidad:

20 N- (4- metil-5-fenil -2- tiazolil) -1- piperidinaacetamida, 2-dimetilamino-N- (4- metil-5-fenil -2- tiazolil) - acetamida, y 2-dietilamino-N- (4- metil-5-fenil -2- tiazolil) -acetamida.

Técnica Antecedente:

La WO 02/049632 describe ciertos derivados amino-tiazol como inhibidores NF-kB y su uso para tratar enfermedades inflamatorias.

25 La WO 01/053266 describe ciertos derivados pirido-pirimidina, quinolona y benzopirano como antagonistas de quinasa PI-3 para tratar ciertas afecciones que incluyen enfermedades respiratorias tales como asma y COPD.

La WO 02/10162 describe estructuralmente los derivados oxazolil-metiltio-tiazolil remotos como inhibidores de quinasa dependientes de ciclina, que incluyen la quinasa PI-3, para tratar afecciones inflamatorias.

Los términos utilizados en la especificación tienen los siguientes significados:

30 "Opcionalmente sustituido" como se utiliza aquí significa el grupo a que se refiere se puede sustituir en una o más posiciones mediante una o cualquier combinación de los radicales mencionados adelante.

"Aminocarbonilo" como se utiliza aquí denota amino unido a través del átomo de nitrógeno a un grupo carbonilo.

"Alquilo C₁-C₈" denota alquilo C₁-C₈ de cadena recta o ramificada, que puede ser, por ejemplo, metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo, tert-butilo, pentilo recto o ramificado, hexilo recto o ramificado, heptilo recto o ramificado, u octilo recto o ramificado. Preferiblemente, alquilo C₁-C₈ es alquilo C₁-C₄.

35 "Cicloalquilo C₃-C₈" denota cicloalquilo que tiene 3 a 8 átomos de carbono en el anillo, por ejemplo un grupo monocíclico tal como un ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo o ciclooctilo, cualquiera de los cuales se puede sustituir por uno o más, usualmente uno o dos, grupos alquilo C₁-C₄, o un grupo bicíclico tal como bicicloheptilo o biciclooctilo. Preferiblemente "cicloalquilo C₃-C₈" es ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo o ciclooctilo.

40 "Alcoxi C₁-C₈" denota alcoxi C₁-C₈ de cadena recta o ramificada que puede ser, por ejemplo, metoxi, etoxi, n-propoxi, isopropoxi, n-butoxi, isobutoxi, sec-butoxi, tert-butoxi, pentoxi recto o ramificado, hexiloxi recto o ramificado, heptiloxi recto o ramificado, u octiloxi recto o ramificado. Preferiblemente, alcoxi C₁-C₈ es alcoxi C₁-C₄.

45 "Haloalquilo C₁-C₈" denota alquilo C₁-C₈ como se definió aquí anteriormente sustituido por uno o más átomos de halógeno, preferiblemente uno, dos o tres átomos de halógeno, preferiblemente átomos de flúor o cloro. Preferiblemente haloalquilo C₁-C₈ es alquilo C₁-C₄ sustituido por uno, dos o tres átomos de flúor o cloro.

"Alquilcarbonilo C₁-C₈", "alcoxicarbonilo C₁-C₈" y "haloalquilcarbonilo C₁-C₈" denotan alquilo C₁-C₈, alcoxi C₁-C₈ o haloalquilo C₁-C₈ respectivamente como se definió aquí anteriormente unido mediante un átomo de carbono a un grupo carbonilo.

5 "Alquilamino C₁-C₈" y "di(alquil C₁-C₈)amino" denota amino sustituido respectivamente por uno o dos grupos alquilo C₁-C₈ como se definió aquí anteriormente, que pueden ser iguales o diferentes. Preferiblemente alquilamino C₁-C₈ y di(alquil C₁-C₈) amino son respectivamente alquilamino C₁-C₄ y di(alquil C₁-C₄)amino.

10 "Cicloalquilo C₃-C₈" denota cicloalquilo que tiene 3 a 8 átomos de carbono en el anillo, por ejemplo un grupo monocíclico tal como un ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo o ciclooctilo, cualquiera de los cuales se puede sustituir por uno o más, usualmente uno o dos, grupos alquilo C₁-C₄, o un grupo bicíclico tal como bicicloheptilo o biciclooctilo. Preferiblemente "cicloalquilo C₃-C₈" es ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo o ciclooctilo.

"Halógeno" o "halo" puede ser flúor, cloro, bromo o yodo; preferiblemente este es flúor o cloro.

15 "Anillo heterocíclico de 4, 5 o 6 miembros que contiene por lo menos un heteroátomo en el anillo seleccionado del grupo que consiste de nitrógeno, oxígeno y azufre" como se utiliza aquí puede ser, por ejemplo, azetidina, furano, pirrol, pirrolidina, pirazol, imidazol, triazol, isotriazol, tetrazol, tiadiazol, isotiazol, oxadiazol, piridina, oxazol, isoxazol, pirazina, piridazina, pirimidina, piperazina, morfolino, triazina, oxazina o tiazol. Los anillos heterocíclicos preferidos incluyen piperazina, morfolino, imidazol, isotriazol, pirazol, piridina, furan, oxazol, isoxazol y azetidina.

20 A lo largo de esta especificación y en las reivindicaciones que siguen, a menos que el contexto requiera otra cosa, la palabra "comprenden", o variaciones tales como "comprende" o "que comprende", se entenderá que implican la inclusión de un entero indicado o etapa o grupo de enteros pero no la exclusión de cualquier otro entero o etapa o grupo de enteros o etapas.

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

R¹ es aminocarbonilo opcionalmente sustituido por nitrilo,

25 o R¹ es alquilcarbonilo C₁-C₈ opcionalmente sustituido por, hidroxilo, di(alquil C₁-C₈)amino, carboxilo, alcoxicarbonilo C₁-C₈, nitrilo, fenilo, haloalquilo C₁-C₈, o por alquilo C₁-C₈ opcionalmente sustituido por hidroxilo,

o R¹ es alquilaminocarbonilo C₁-C₈ opcionalmente sustituido por halógeno, hidroxilo, di(alquil C₁-C₈)amino, carboxilo, alcoxicarbonilo C₁-C₈, nitrilo, haloalquilo C₁-C₈, o por alquilo C₁-C₈ opcionalmente sustituido por hidroxilo,

o R¹ es alquilaminocarbonilo C₁-C₈ opcionalmente sustituido por cicloalquilo C₃-C₈,

30 o R¹ es alquilcarbonilo C₁-C₈ o alquilaminocarbonilo C₁-C₈ cualquiera de los cuales se sustituye opcionalmente por alcoxi C₁-C₈ opcionalmente sustituido por hidroxilo,

o R¹ es alquilcarbonilo C₁-C₈ o alquilaminocarbonilo C₁-C₈ cualquiera de los cuales se sustituye opcionalmente por un anillo heterocíclico de 5 o 6 miembros que tiene uno o más heteroátomos en el anillo seleccionados del grupo que consiste de oxígeno, nitrógeno y azufre, ese anillo se sustituye opcionalmente por alquilo C₁-C₈,

35 o R¹ es -(C=O)-(NH)_a-Het en donde a es 1 y Het denota un anillo heterocíclico N de 4, 5 o 6 miembros que tiene uno o más heteroátomos en el anillo seleccionados del grupo que consiste de oxígeno, nitrógeno y azufre, ese anillo se sustituye opcionalmente por hidroxilo, alquilo C₁-C₈, alcoxi C₁-C₈ o por un anillo heterocíclico de 5 o 6 miembros que tiene uno o más heteroátomos en el anillo seleccionados del grupo que consiste de oxígeno, nitrógeno y azufre,

40 o R¹ es -(C=O)-NH-T en donde T denota cicloalquilo C₃-C₈ o fenilo cualquiera de los cuales se sustituye opcionalmente por hidroxilo, alquilo C₁-C₈, o por alquilo C₁-C₈ sustituido por hidroxilo,

R² es alquilo C₁-C₃;

uno de R³ y R⁴ es R⁶ y el otro es R⁷;

R⁵ es hidrógeno o halógeno;

R⁶ es hidrógeno, hidroxilo, amino, -SO₂R⁸, -SO₂NH₂, -SO₂NR⁹R¹⁰, -NHSO₂R⁸, ciano, carboxilo, -OR⁸ o haloalquilo C₁-C₄;

R^7 es hidrógeno, $-OR^{11}$, flúor, cloro, bromo, nitrilo o haloalquilo C_1-C_4 , o, cuando R^4 es R^7 , R^7 también puede ser $-NR^{12}R^{13}$ o $-OR^{14}$;

R^8 y R^{11} son independientemente alquilo C_1-C_8 ;

5 R^9 es alquilo C_1-C_8 opcionalmente sustituido por hidroxilo, cicloalquilo C_3-C_8 opcionalmente sustituido por hidroxilo, alcoxi C_1-C_8 , nitrilo, di(alquilo C_1-C_8)amino o un anillo heterocíclico de 5 o 6 miembros que tiene uno o más heteroátomos en el anillo seleccionados del grupo que consiste de oxígeno y nitrógeno, ese anillo se sustituye opcionalmente por alquilo C_1-C_8 , y R^{10} es hidrógeno o alquilo C_1-C_8 ; o R^9 y R^{10} junto con el átomo de nitrógeno al que ellos se unen forman un anillo heterocíclico de 5 o 6 miembros que contiene uno o más heteroátomos adicionales seleccionados del grupo que consiste de oxígeno y nitrógeno, ese anillo se sustituye opcionalmente por alquilo C_1-C_8 ;

10 R^{12} es alquilo C_1-C_8 opcionalmente sustituido por di(alquilo C_1-C_8)amino, y R^{13} es hidrógeno o alquilo C_1-C_8 ; o R^{12} y R^{13} junto con el átomo de nitrógeno al que ellos se unen forman un anillo heterocíclico de 5 o 6 miembros que contiene uno o más heteroátomos adicionales seleccionados del grupo que consiste de oxígeno y nitrógeno, ese anillo se sustituye opcionalmente por alquilo C_1-C_8 ; y

15 R^{14} es alquilo C_1-C_8 .

Los compuestos preferidos adicionales de la fórmula I en forma libre o de sal incluyen aquellos en donde

R^1 es aminocarbonilo opcionalmente sustituido por nitrilo,

o R^1 es alquilcarbonilo C_1-C_4 opcionalmente sustituido por hidroxilo, di(alquilo C_1-C_4)amino, carboxi, alcoxicarbonilo C_1-C_4 , nitrilo, fenilo, haloalquilo C_1-C_4 , o por alquilo C_1-C_4 opcionalmente sustituido por hidroxilo,

20 o R^1 es alquilaminocarbonilo C_1-C_4 opcionalmente sustituido por halógeno, hidroxilo, di(alquilo C_1-C_4)amino, carboxi, alcoxicarbonilo C_1-C_4 , nitrilo, haloalquilo C_1-C_4 , o por alquilo C_1-C_4 opcionalmente sustituido por hidroxilo,

o R^1 es alquilaminocarbonilo C_1-C_4 opcionalmente sustituido por cicloalquilo C_3-C_5 ,

o R^1 es alquilcarbonilo C_1-C_4 o alquilaminocarbonilo C_1-C_4 cualquiera de los cuales se sustituye opcionalmente por alcoxi C_1-C_4 opcionalmente sustituido por hidroxilo,

25 o R^1 es alquilcarbonilo C_1-C_4 o alquilaminocarbonilo C_1-C_4 cualquiera de los cuales se sustituye opcionalmente por un anillo heterocíclico de 5 o 6 miembros que tiene uno o más heteroátomos en el anillo seleccionados del grupo que consiste de oxígeno, nitrógeno y azufre, ese anillo se sustituye opcionalmente por alquilo C_1-C_4 ,

30 o R^1 es $-(C=O)-(NH)_a$ -Het en donde a es 1 y Het denota un anillo heterocíclico N de 4, 5 o 6 miembros que tiene uno o más heteroátomos en el anillo seleccionados del grupo que consiste de oxígeno, nitrógeno y azufre, ese anillo se sustituye opcionalmente por hidroxilo, alquilo C_1-C_4 , alcoxi C_1-C_4 o por un anillo heterocíclico de 5 o 6 miembros que tiene uno o más heteroátomos en el anillo seleccionados del grupo que consiste de oxígeno, nitrógeno y azufre,

o R^1 es $-(C=O)-NH-T$ en donde T denota cicloalquilo C_3-C_5 o fenilo cualquiera de los cuales se sustituye opcionalmente por hidroxilo, alquilo C_1-C_4 , o por alquilo C_1-C_4 sustituido por hidroxilo,

R^2 es alquilo C_1-C_3 ;

35 uno de R^3 y R^4 es R^6 y el otro es R^7 ;

R^5 es hidrógeno o halógeno;

R^6 es hidrógeno, hidroxilo, amino, SO_2R^8 , SO_2NH_2 , $SO_2NR^9R^{10}$, $NHSO_2R^8$, nitrilo, carboxi, OR^8 o haloalquilo C_1-C_4 ;

R^7 es hidrógeno, $-OR^{11}$, flúor, cloro, bromo, ciano o haloalquilo C_1-C_4 , o, cuando R^4 es R^7 , R^7 también puede ser $-NR^{12}R^{13}$ o $-OR^{14}$; R^8 y R^{11} son independientemente alquilo C_1-C_4 ;

40 R^9 es alquilo C_1-C_4 opcionalmente sustituido por hidroxilo, cicloalquilo C_3-C_5 opcionalmente sustituido por hidroxilo, alcoxi C_1-C_4 , nitrilo, di(alquilo C_1-C_4)amino o un anillo heterocíclico de 5 o 6 miembros que tiene uno o más heteroátomos en el anillo seleccionados del grupo que consiste de oxígeno y nitrógeno, ese anillo se sustituye opcionalmente por alquilo C_1-C_4 , y

R¹⁰ es hidrógeno o alquilo C₁-C₄; o R⁹ y R¹⁰ junto con el átomo de nitrógeno al que ellos se unen forman un anillo heterocíclico de 5 o 6 miembros que contiene uno o más heteroátomos adicionales seleccionados del grupo que consiste de oxígeno y nitrógeno, ese anillo se sustituye opcionalmente por alquilo C₁-C₄;

R¹² es alquilo C₁-C₄ opcionalmente sustituido por di(alquil C₁-C₄)amino, y

5 R¹³ es hidrógeno o alquilo C₁-C₄; o R¹² y R¹³ junto con el átomo de nitrógeno al que ellos se unen forman un anillo heterocíclico de 5 o 6 miembros que contiene uno o más heteroátomos adicionales seleccionados del grupo que consiste de oxígeno y nitrógeno, ese anillo se sustituye opcionalmente por alquilo C₁-C₄; y

R¹⁴ es alquilo C₁₋₄.

10 En un segundo aspecto, la presente invención proporciona los compuestos de la fórmula I en forma libre o de sal, en donde

15 R¹ es aminocarbonilo, o R¹ es alquilcarbonilo C₁-C₈ opcionalmente sustituido por hidroxilo, amino, alquilamino C₁-C₈, di(alquilo C₁-C₈(amino), carboxi, alquilo C₁-C₈ opcionalmente sustituido por hidroxilo, cicloalquilo C₃-C₈ opcionalmente sustituido por hidroxilo, alcoxi C₁-C₈ opcionalmente sustituido por hidroxilo, alcoxicarbonilo C₁-C₈, nitrilo, fenilo opcionalmente sustituido por hidroxilo o alquilo C₁-C₈, o un anillo heterocíclico de 5 o 6 miembros que tiene uno o más heteroátomos en el anillo seleccionados del grupo que consiste de oxígeno, nitrógeno y azufre, ese anillo se sustituye opcionalmente por hidroxilo, alquilo C₁-C₈ o alcoxi C₁-C₈,

20 o R¹ es alquilaminocarbonilo C₁-C₈ opcionalmente sustituido por hidroxilo, amino, alquilamino C₁-C₈, di(alquilo C₁-C₈(amino), carboxi, alquilo C₁-C₈ opcionalmente sustituido por hidroxilo, halógeno, cicloalquilo C₃-C₈ opcionalmente sustituido por hidroxilo, alcoxi C₁-C₈ opcionalmente sustituido por hidroxilo, alcoxicarbonilo C₁-C₈, nitrilo, fenilo sustituido por hidroxilo o alquilo C₁-C₈, o un anillo heterocíclico de 5 o 6 miembros que tiene uno o más heteroátomos en el anillo seleccionados del grupo que consiste de oxígeno, nitrógeno y azufre, ese anillo se sustituye opcionalmente por hidroxilo, alquilo C₁-C₈ o alcoxi C₁-C₈,

25 o R¹ es -(C=O)-(NH)_a-Het en donde a es 0 o 1 y Het denota un anillo heterocíclico de 5 o 6 miembros que tiene uno o más heteroátomos en el anillo seleccionados del grupo que consiste de oxígeno, nitrógeno y azufre, ese anillo se sustituye opcionalmente por hidroxilo, alquilo C₁-C₈ o alcoxi C₁-C₈;

R² es alquilo C₁-C₃ o halógeno;

uno de R³ y R⁴ es R⁶ y el otro es R⁷;

R⁵ es hidrógeno o halógeno;

30 R⁶ es hidrógeno, hidroxilo, amino, -SOR⁸, -SO₂R⁸, -SO₂NH₂, -SO₂NR⁹R¹⁰, -COR⁸, -CONHR⁸, -NHSO₂R⁸, nitrilo, carboxi, -OR⁸ o haloalquilo C₁-C₈;

R⁷ es hidrógeno, R¹¹, -OR¹¹, halo, carboxi, -SO₂R⁸, ciano o haloalquilo C₁-C₈, o, cuando R⁴ es R⁷, R⁷ también puede ser -NR¹²R¹³, R¹⁴ o -OR¹⁴; R⁸ y R¹¹ son independientemente alquilo C₁-C₈ o cicloalquilo C₃-C₈, opcionalmente sustituido por halógeno, hidroxilo, alcoxi C₁-C₈, nitrilo, amino, alquilamino C₁-C₈ o di(alquil C₁-C₈)amino;

35 R⁹ es alquilo C₁-C₈ o cicloalquilo C₃-C₈, opcionalmente sustituido por hidroxilo, alcoxi C₁-C₈, nitrilo, amino, alquilamino C₁-C₈, di(alquil C₁-C₈)amino o un anillo heterocíclico de 5 o 6 miembros que tiene uno o más heteroátomos en el anillo seleccionados del grupo que consiste de oxígeno, nitrógeno y azufre, ese anillo se sustituye opcionalmente por alquilo C₁-C₈, y

40 R¹⁰ es hidrógeno o alquilo C₁-C₈; o R⁹ y R¹⁰ junto con el átomo de nitrógeno al que ellos se unen forman un anillo heterocíclico de 5 o 6 miembros que contiene uno o más heteroátomos adicionales seleccionados del grupo que consiste de oxígeno, nitrógeno y azufre, ese anillo se sustituye opcionalmente por alquilo C₁-C₈;

R¹² es alquilo C₁-C₈ o cicloalquilo C₃-C₈ opcionalmente sustituido por hidroxilo, amino, alquilamino C₁-C₈ o di(alquil C₁-C₈) amino, y

45 R¹³ es hidrógeno o alquilo C₁-C₈; o R¹² y R¹³ junto con el átomo de nitrógeno al que ellos se unen forman un anillo heterocíclico de 5 o 6 miembros que contiene uno o más heteroátomos adicionales seleccionados del grupo que consiste de oxígeno, nitrógeno y azufre, ese anillo se sustituye opcionalmente por alquilo C₁-C₈; y

R¹⁴ es alquilo C₁-C₈ opcionalmente sustituido por hidroxilo o -NR¹²R¹³.

Los compuestos preferidos incluyen los compuestos de la fórmula I en donde

5 R^1 es aminocarbonilo, o R^1 es alquilcarbonilo C_1-C_8 opcionalmente sustituido por hidroxilo, di(alquilamino C_1-C_8), carboxi, alquilo C_1-C_8 opcionalmente sustituido por hidroxilo, cicloalquilo C_3-C_8 opcionalmente sustituido por hidroxilo, alcoxi C_1-C_8 opcionalmente sustituido por hidroxilo, alcocarbonilo C_1-C_8 , nitrilo, fenilo opcionalmente sustituido por hidroxilo o alquilo C_1-C_8 , o un anillo heterocíclico de 5 o 6 miembros que tiene uno o más heteroátomos en el anillo seleccionados del grupo que consiste de oxígeno, nitrógeno y azufre, ese anillo se sustituye opcionalmente por alquilo C_1-C_8 o alcoxi C_1-C_8 ,

10 o R^1 es alquilaminocarbonilo C_1-C_8 opcionalmente sustituido por hidroxilo, di(alquilamino C_1-C_8), carboxi, alquilo C_1-C_8 opcionalmente sustituido por hidroxilo, halógeno, cicloalquilo C_3-C_8 opcionalmente sustituido por hidroxilo, alcoxi C_1-C_8 opcionalmente sustituido por hidroxilo, alcocarbonilo C_1-C_8 , nitrilo, fenilo sustituido por hidroxilo o alquilo C_1-C_8 , o un anillo heterocíclico de 5 o 6 miembros que tiene uno o más heteroátomos en el anillo seleccionados del grupo que consiste de oxígeno, nitrógeno y azufre, ese anillo se sustituye opcionalmente por alquilo C_1-C_8 o alcoxi C_1-C_8 ,

o R^1 es $-(C=O)-(NH)_a$ -Het en donde a es 0 o 1 y Het denota un anillo heterocíclico N de 5 o 6 miembros opcionalmente sustituido por hidroxilo, alquilo C_1-C_8 o alcoxi C_1-C_8 ;

15 R^2 es alquilo C_1-C_3 ;

uno de R^3 y R^4 es R^6 y el otro es R^7 ;

R^5 es hidrógeno o halógeno;

R^6 es hidrógeno, hidroxilo, amino, $-SO_2R^8$, $-SO_2NH_2$, $-SO_2NR^9R^{10}$, $-NHSO_2R^8$, ciano, carboxi, $-OR^8$ o haloalquilo C_1-C_4 ;

20 R^7 es hidrógeno, $-OR^{11}$, flúor, cloro, bromo, ciano o haloalquilo C_1-C_4 , o, cuando R^4 es R^7 , R^7 también puede ser $-NR^{12}R^{13}$ o $-OR^{14}$; R^8 y R^{11} son independientemente alquilo C_1-C_8 ;

R^9 es alquilo C_1-C_8 opcionalmente sustituido por hidroxilo, cicloalquilo C_3-C_8 opcionalmente sustituido por hidroxilo, alcoxi C_1-C_8 , nitrilo, di(alquil C_1-C_8)amino o un anillo heterocíclico de 5 o 6 miembros que tiene uno o más heteroátomos en el anillo seleccionados del grupo que consiste de oxígeno y nitrógeno, ese anillo se sustituye opcionalmente por alquilo C_1-C_8 , y

25 R^{10} es hidrógeno o alquilo C_1-C_8 ; o R^9 y R^{10} junto con el átomo de nitrógeno al que ellos se unen forman un anillo heterocíclico de 5 o 6 miembros que contiene uno o más heteroátomos adicionales seleccionados del grupo que consiste de oxígeno y nitrógeno, ese anillo se sustituye opcionalmente por alquilo C_1-C_8 ;

R^{12} es alquilo C_1-C_8 opcionalmente sustituido por di(alquil C_1-C_8)amino, y

30 R^{13} es hidrógeno o alquilo C_1-C_8 ; o R^{12} y R^{13} junto con el átomo de nitrógeno al que ellos se unen forman un anillo heterocíclico de 5 o 6 miembros que contiene uno o más heteroátomos adicionales seleccionados del grupo que consiste de oxígeno y nitrógeno, ese anillo se sustituye opcionalmente por alquilo C_1-C_8 ; y

R^{14} es alquilo C_1-C_8 .

En un tercer aspecto, la presente invención proporciona los compuestos de la fórmula I en forma libre o de sal, en donde

35 R^1 es alquilcarbonilo C_1-C_8 opcionalmente sustituido por amino, carboxi, alcoxi C_1-C_8 , alcocarbonilo C_1-C_8 , nitrilo, o un anillo heterocíclico de 5 o 6 miembros que tiene uno o más heteroátomos en el anillo seleccionados del grupo que consiste de oxígeno, nitrógeno y azufre, ese anillo se sustituye opcionalmente por alquilo C_1-C_8 ;

40 o R^1 es alquilaminocarbonilo C_1-C_8 opcionalmente sustituido por amino, carboxi, alcoxi C_1-C_8 , alcocarbonilo C_1-C_8 , nitrilo, halógeno o un anillo heterocíclico de 5 o 6 miembros que tiene uno o más heteroátomos en el anillo seleccionados del grupo que consiste de oxígeno, nitrógeno y azufre, ese anillo se sustituye opcionalmente por alquilo C_1-C_8 ;

R^2 es alquilo C_1-C_3 o halógeno;

uno de R^3 y R^4 es R^6 y el otro es R^7 ;

R^5 es hidrógeno o halógeno;

R^6 es hidrógeno, hidroxilo, amino, SO_2R^8 , SO_2NH_2 , $SO_2NR^9R^{10}$, COR^8 , $CONHR^8$, $NHSO_2R^8$, nitrilo, carboxilo, OR^8 o haloalquilo C_1-C_8 ;

- 5 R^7 es hidrógeno, R^{11} , OR^{11} , halo, ciano, carboxilo, SO_2R^8 , o haloalquilo C_1-C_8 , o, cuando R^4 es R^7 , R^7 también puede ser $NR^{12}R^{13}$, R^{14} o OR^{14} ; R^8 y R^{11} son independientemente alquilo C_1-C_8 o cicloalquilo C_3-C_8 , opcionalmente sustituido por halógeno, hidroxilo, alcoxi C_1-C_8 , nitrilo, amino, alquilamino C_1-C_8 o di(alquilo C_1-C_8)amino;

R^9 es alquilo C_1-C_8 o cicloalquilo C_3-C_8 , opcionalmente sustituido por hidroxilo, alcoxi C_1-C_8 , nitrilo, amino, alquilamino C_1-C_8 , di(alquilo C_1-C_8)amino o un anillo heterocíclico de 5 o 6 miembros que tiene uno o más heteroátomos en el anillo seleccionados del grupo que consiste de oxígeno, nitrógeno y azufre, ese anillo se sustituye opcionalmente por alquilo C_1-C_8 , y

- 10 R^{10} es hidrógeno o alquilo C_1-C_8 ; o R^9 y R^{10} junto con el átomo de nitrógeno al que ellos se unen forman un anillo heterocíclico de 5 o 6 miembros que contiene uno o más heteroátomos adicionales seleccionados del grupo que consiste de oxígeno, nitrógeno y azufre, ese anillo se sustituye opcionalmente por alquilo C_1-C_8 ;

R^{12} es alquilo C_1-C_8 o cicloalquilo C_3-C_8 opcionalmente sustituido por hidroxilo, amino, alquilamino C_1-C_8 o di(alquilo C_1-C_8) amino, y

- 15 R^{13} es hidrógeno o alquilo C_1-C_8 ; o R^{12} y R^{13} junto con el átomo de nitrógeno al que ellos se unen forman un anillo heterocíclico de 5 o 6 miembros que contiene uno o más heteroátomos adicionales seleccionados del grupo que consiste de oxígeno, nitrógeno y azufre, ese anillo se sustituye opcionalmente por alquilo C_1-C_8 ; y

R^{14} es alquilo C_1-C_8 opcionalmente sustituido por hidroxilo o $NR^{12}R^{13}$.

Los compuestos preferidos incluyen los compuestos de la fórmula I, en donde

- 20 R^1 es alquilcarbonilo C_1-C_8 , alquilaminocarbonilo C_1-C_8 opcionalmente sustituido por carboxilo o alcóxicarbonilo C_1-C_8 ;

R^2 es alquilo C_1-C_3 ;

uno de R^3 y R^4 es R^6 y el otro es R^7 ;

R^5 es hidrógeno o halógeno;

R^6 es hidrógeno, hidroxilo, amino, SO_2R^8 , SO_2NH_2 , $SO_2NR^9R^{10}$, $NHSO_2R^8$, ciano, carboxilo, OR^8 o haloalquilo C_1-C_4 ;

- 25 R^7 es hidrógeno, OR^{11} , flúor, cloro, bromo, ciano o haloalquilo C_1-C_4 , o, cuando R^4 es R^7 , R^7 también puede ser $NR^{12}R^{13}$ u OR^{14} ; R^8 y R^{11} son independientemente alquilo C_1-C_8 ;

R^9 es alquilo C_1-C_8 o cicloalquilo C_3-C_8 , opcionalmente sustituido por hidroxilo, alcoxi C_1-C_8 , nitrilo, di(alquilo C_1-C_8)amino o un anillo heterocíclico de 5 o 6 miembros que tiene uno o más heteroátomos en el anillo seleccionados del grupo que consiste de oxígeno y nitrógeno, ese anillo se sustituye opcionalmente por alquilo C_1-C_8 , y

- 30 R^{10} es hidrógeno o alquilo C_1-C_8 ; o R^9 y R^{10} junto con el átomo de nitrógeno al que ellos se unen forman un anillo heterocíclico de 5 o 6 miembros que contiene uno o más heteroátomos adicionales seleccionados del grupo que consiste de oxígeno y nitrógeno, ese anillo se sustituye opcionalmente por alquilo C_1-C_8 ;

R^{12} es alquilo C_1-C_8 opcionalmente sustituido por di(alquilo C_1-C_8)amino, y

- 35 R^{13} es hidrógeno o alquilo C_1-C_8 ; o R^{12} y R^{13} junto con el átomo de nitrógeno al que ellos se unen forman un anillo heterocíclico de 5 o 6 miembros que contiene uno o más heteroátomos adicionales seleccionados del grupo que consiste de oxígeno y nitrógeno, ese anillo se sustituye opcionalmente por alquilo C_1-C_8 ; y

R^{14} es alquilo C_1-C_8 .

- 40 Muchos de los compuestos representados por la Fórmula I son capaces de formar sales de adición ácidas, particularmente sales de adición ácidas farmacéuticamente aceptables. Las sales de adición ácidas farmacéuticamente aceptables del compuesto de la fórmula I incluyen aquellas de los ácidos inorgánicos, por ejemplo, ácidos hidroalícicos tales como ácido fluorhídrico, ácido clorhídrico, ácido bromhídrico o ácido yodhídrico, ácido nítrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico; y ácidos orgánicos, por ejemplo ácidos monocarboxílicos alifáticos tales como ácido fórmico, ácido acético, ácido trifluoroacético, ácido propiónico y ácido butírico, ácidos hidroxilo alifáticos tales como ácido láctico, ácido cítrico, ácido tartárico o ácido málico, ácidos dicarboxílicos tales como ácido maleico

o ácido succínico, ácidos carboxílicos aromáticos tales como ácido benzoico, ácido p-clorobenzoico, ácido difenilacético o ácido trifenilacético, ácidos hidroxí aromáticos tales como ácido o-hidroxibenzoico, ácido p-hidroxibenzoico, ácido 1-hidroxinaftaleno -2- carboxílico o ácido 3-hidroxinaftaleno- 2-carboxílico, y ácidos sulfónicos tales como ácido metanosulfónico o ácido bencenosulfónico. Estas sales se pueden preparar a partir de los compuestos de la fórmula I mediante procedimientos que forman sal conocidos.

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

En aquellos compuestos en donde hay un átomo de carbono asimétrico los compuestos existen en formas isoméricas ópticamente activas individuales o como mezclas de los mismos, por ejemplo como mezclas racémicas o diastereoméricas. La presente invención abarca los isómeros R y S ópticamente activos individuales así como también mezclas, por ejemplo mezclas racémicas o diastereoméricas de los mismos.

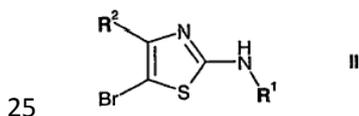
Los compuestos preferidos específicos de la fórmula I se describen aquí adelante en los Ejemplos.

La invención proporciona, en otro aspecto, un proceso para preparar un compuesto de la fórmula I en forma libre o de sal que comprende las etapas de:

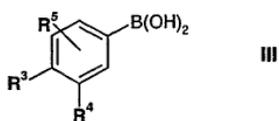
(i)

(A) para la preparación de los compuestos de la fórmula I en donde R¹ es alquilcarbonilo C₁-C₈, alquilaminocarbonilo C₁-C₈ opcionalmente sustituido por amino, carboxi, alcoxi C₁-C₈, alcocarbonilo C₁-C₈, nitrilo o halógeno, o un anillo heterocíclico de 5 o 6 miembros que tiene uno o más heteroátomos en el anillo seleccionados del grupo que consiste de oxígeno, nitrógeno y azufre, ese anillo se sustituye opcionalmente por alquilo C₁-C₈,

hacer reaccionar un compuesto de la fórmula II

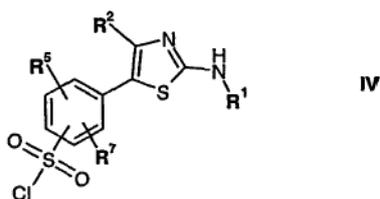


en donde R¹ y R² son como se definió aquí anteriormente, con un compuesto de la fórmula III



en donde R³, R⁴ y R⁵ son como se definió aquí anteriormente, en la presencia de un catalizador de metal de transición, preferiblemente paladio;

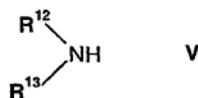
30 (B) para la preparación de los compuestos de la fórmula I en donde R³ o R⁴ es -SO₂NH₂ o -SO₂NR⁹R¹⁰, hacer reaccionar un compuesto de la fórmula IV



en donde R¹, R², R⁵ y R⁷ son como se definió aquí anteriormente y el grupo -SO₂Cl es *meta* o *para* para el anillo tiazol, con amoniaco o un compuesto de la fórmula R⁹R¹⁰NH;

(C) para la preparación de los compuestos de la fórmula I en donde R^3 o R^4 es NHSO_2R^8 , hacer reaccionar un compuesto de la fórmula I en donde uno o R^3 y R^4 es NH_2 con un cloruro de sulfonilo de la fórmula $R^8\text{SO}_2\text{Cl}$;

(D) para la preparación de los compuestos de la fórmula I en donde R^4 es $\text{NR}^{12}\text{R}^{13}$, hacer reaccionar un compuesto de la fórmula I en donde R^4 es halógeno y R^3 es SO_2R^8 con un compuesto de la fórmula V

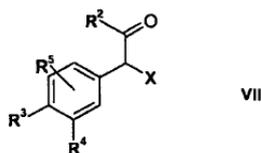


en donde R^{12} y R^{13} son como se definió aquí anteriormente;

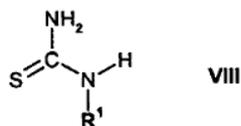
10 (E) para la preparación de los compuestos de la fórmula I en donde R^1 es alquilaminocarbonilo $\text{C}_1\text{-C}_8$ opcionalmente sustituido, hacer reaccionar un compuesto de la fórmula I en donde R^1 es hidrógeno con un compuesto de la fórmula VI $R^{15}\text{-N=C=O}$ VI $R^{15}\text{-N=C=O}$, en donde R^{15} es alquilo $\text{C}_1\text{-C}_8$ opcionalmente sustituido por carboxi o alcóxicarbonilo $\text{C}_1\text{-C}_8$;

(F) para la preparación de los compuestos de la fórmula I en donde uno de R^3 y R^4 es amino y el otro es hidrógeno o halógeno y por lo menos uno de R^3 , R^4 y R^5 es halógeno, halogenar un compuesto de la fórmula I en donde R^3 o R^4 es amino y el otro es hidrógeno;

(G) hacer reaccionar un compuesto de la fórmula VII



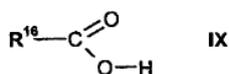
en donde R^2 , R^3 , R^4 y R^5 son como se definió aquí anteriormente y X es halógeno, con un compuesto de la fórmula VIII



en donde R^1 es como se definió aquí anteriormente;

20 (H) para la preparación de los compuestos de la fórmula I en donde R^3 o R^4 es $-\text{SO}_2R^8$ y R^8 es metilo, hacer reaccionar un compuesto de la fórmula IV en donde R^1 , R^2 , R^5 y R^7 son como se definió aquí anteriormente y el grupo $-\text{SO}_2\text{Cl}$ es *meta* o *para* para el anillo tiazolilo, con un sulfito de metal alcalino y un bicarbonato de metal alcalino, seguido por reacción con ácido bromoacético o un haluro alquilo, por ejemplo yodometano a temperatura elevada;

25 (I) para la preparación de los compuestos de la fórmula I en donde R^1 es alquilaminocarbonilo $\text{C}_1\text{-C}_8$ opcionalmente sustituido por un anillo heterocíclico de 5 o 6 miembros que tiene uno o más heteroátomos en el anillo seleccionados del grupo que consiste de oxígeno, nitrógeno y azufre, ese anillo se sustituye opcionalmente por alquilo $\text{C}_1\text{-C}_8$ o alcoxi $\text{C}_1\text{-C}_8$, o en donde R^1 es $-(\text{C}=\text{O})-(\text{NH})_b\text{-T}$ en donde b es 0 y T denota cicloalquilo $\text{C}_3\text{-C}_8$ opcionalmente sustituido por hidroxilo, alquilo $\text{C}_1\text{-C}_8$, alcoxi $\text{C}_1\text{-C}_8$, o por alquilo $\text{C}_1\text{-C}_8$ sustituido por hidroxilo, hacer reaccionar un
30 compuesto de la fórmula I en donde R^1 es hidrógeno con un compuesto de la fórmula IX



en donde R^{16} es alquilo $\text{C}_1\text{-C}_8$ sustituido por un anillo heterocíclico de 5 o 6 miembros que tiene uno o más heteroátomos en el anillo seleccionados del grupo que consiste de oxígeno, nitrógeno y azufre, ese anillo se

sustituye opcionalmente por alquilo C₁-C₈ o alcoxi C₁-C₈, o R¹⁶ es cicloalquilo C₃-C₈ o fenilo cualquiera de los cuales se sustituye opcionalmente por hidroxilo, alquilo C₁-C₈, alcoxi C₁-C₈, o por alquilo C₁-C₈ sustituido por hidroxilo;

5 (J) para la preparación de los compuestos de la fórmula I en donde R¹ es alquilaminocarbonilo C₁-C₈ opcionalmente sustituido por halógeno, hidroxilo, amino, alquilamino C₁-C₈, di(alquil C₁-C₈)amino, carboxi, alcóxicarbonilo C₁-C₈, nitrilo, haloalquilo C₁-C₈, o por alquilo C₁-C₈ opcionalmente sustituido por hidroxilo,

o R¹ es alquilaminocarbonilo C₁-C₈ opcionalmente sustituido por cicloalquilo C₃-C₈ opcionalmente sustituido por hidroxilo,

o R¹ es alquilaminocarbonilo C₁-C₈ opcionalmente sustituido por alcoxi C₁-C₈ opcionalmente sustituido por hidroxilo,

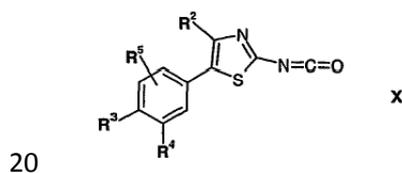
o R¹ es alquilaminocarbonilo C₁-C₈ opcionalmente sustituido por fenilo sustituido por hidroxilo o alquilo C₁-C₈,

10 o R¹ es alquilaminocarbonilo C₁-C₈ opcionalmente sustituido por un anillo heterocíclico de 5 o 6 miembros que tiene uno o más heteroátomos en el anillo seleccionados del grupo que consiste de oxígeno, nitrógeno y azufre, ese anillo se sustituye opcionalmente por hidroxilo, alquilo C₁-C₈ o alcoxi C₁-C₈,

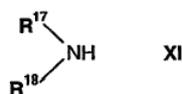
15 o R¹ es -(C=O)-(NH)_a-Het en donde a es 1 y Het denota un anillo heterocíclico de 4, 5 o 6 miembros que tiene uno o más heteroátomos en el anillo seleccionados del grupo que consiste de oxígeno, nitrógeno y azufre, ese anillo se sustituye opcionalmente por hidroxilo, alquilo C₁-C₈, alcoxi C₁-C₈ o por un anillo heterocíclico de 5 o 6 miembros que tiene uno o más heteroátomos en el anillo seleccionados del grupo que consiste de oxígeno, nitrógeno y azufre,

o R¹ es -(C=O)-(NH)_b-T en donde b es 1 y T denota cicloalquilo C₃-C₈ o fenilo cualquiera de los cuales se sustituye opcionalmente por hidroxilo, alquilo C₁-C₈, alcoxi C₁-C₈, o por alquilo C₁-C₈ sustituido por hidroxilo,

hacer reaccionar un compuesto de la fórmula X



en donde R², R³, R⁴ y R⁵ son como se definió aquí anteriormente, con un compuesto de la fórmula XI



25 en donde R¹⁷ y R¹⁸ se seleccionan de hidrógeno, hidroxilo, amino, alquilamino C₁-C₈, di(alquilo C₁-C₈)amino, carboxi, alquilo C₁-C₈ opcionalmente sustituido por hidroxilo, halógeno, cicloalquilo C₃-C₈ opcionalmente sustituido por hidroxilo, alcoxi C₁-C₈ opcionalmente sustituido por hidroxilo, alcóxicarbonilo C₁-C₈, nitrilo, halógeno, fenilo opcionalmente sustituido por hidroxilo o alquilo C₁-C₈, y un anillo heterocíclico de 5 o 6 miembros que tiene uno o más heteroátomos en el anillo seleccionados del grupo que consiste de oxígeno, nitrógeno y azufre, ese anillo se sustituye opcionalmente por hidroxilo, alquilo C₁-C₈ o alcoxi C₁-C₈,

30 o cuando R¹ es -(C=O)-(NH)_a-Het, R¹⁷ es hidrógeno y R¹⁸ es un anillo heterocíclico de 4, 5 o 6 miembros que tiene uno o más heteroátomos en el anillo seleccionados del grupo que consiste de oxígeno, nitrógeno y azufre, ese anillo se sustituye opcionalmente por hidroxilo, alquilo C₁-C₈, alcoxi C₁-C₈ o por un anillo heterocíclico de 5 o 6 miembros que tiene uno o más heteroátomos en el anillo seleccionados del grupo que consiste de oxígeno, nitrógeno y azufre,

o cuando R¹ es -(C=O)-(NH)_b-T R¹⁷ es hidrógeno y R¹⁸ es cicloalquilo C₃-C₈ o fenilo cualquiera de los cuales se sustituye opcionalmente por hidroxilo, alquilo C₁-C₈, alcoxi C₁-C₈, o por alquilo C₁-C₈ sustituido por hidroxilo; o

35 (K) la preparación de los compuestos de la fórmula I en donde R¹ es hidrógeno, hidrolizar un compuesto de la fórmula I en donde R¹ es alquilcarbonilo C₁-C₈; y

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

- 5 La variante del proceso (A) se puede llevar a cabo utilizando procedimientos de reacción Suzuki conocidos, o análogamente, por ejemplo como se describe aquí adelante en los Ejemplos. Esto se puede llevar a cabo en un solvente orgánico tal como dimetoxietano (DME) usualmente en la presencia de carbonato de metal alcalino acuoso. La temperatura de la reacción puede ser de temperatura ambiente a 100° C, pero convenientemente 80° C. El catalizador de paladio puede ser, por ejemplo, un haluro bis(triarilfosfino) paladio.
- 10 La variante de proceso (B) se puede llevar a cabo utilizando los procedimientos conocidos para la preparación de sulfonamidas a partir de cloruros de sulfonilo, o análogamente, por ejemplo como se describe aquí adelante en los Ejemplos. Esto se puede llevar a cabo en un solvente acuoso o un solvente orgánico, por ejemplo un éter tal como dioxano, usualmente en la presencia de un carbonato de metal alcalino. La temperatura de la reacción puede ser de 0° C a 100° C, pero convenientemente temperatura ambiente.
- 15 La variante de proceso (C) se puede llevar a cabo utilizando los procedimientos conocidos para la reacción de aminas con cloruros de sulfonilo, o análogamente, por ejemplo como se describe aquí adelante en los Ejemplos. Esto se puede llevar a cabo en un solvente orgánico, por ejemplo dimetilformamida (DMF), usualmente en la presencia de un carbonato de metal alcalino. La temperatura de la reacción puede ser de 0° C a 100° C, pero convenientemente temperatura ambiente.
- 20 La variante de proceso (D) se puede llevar a cabo utilizando los procedimientos conocidos para la reacción de haluros arilo, orto en un grupo que retira electrones, con aminas primarias o secundarias, o análogamente, por ejemplo como se describe aquí adelante en los Ejemplos. Esto se puede llevar a cabo solo o en un solvente orgánico, por ejemplo dimetilsulfóxido. La temperatura de la reacción puede ser de 100° C a 170° C pero convenientemente aproximadamente 120° C a 140° C.
- 25 La variante de proceso (E) se puede llevar a cabo utilizando los procedimientos conocidos para la reacción de aminas con agentes acilantes o isocianatos, o análogamente, por ejemplo como se describe aquí adelante en los Ejemplos. Esto se puede llevar a cabo en un solvente orgánico, por ejemplo dimetilformamida. La temperatura de la reacción puede ser de 0° C a 100° C, pero convenientemente temperatura ambiente.
- 30 La variante de proceso (F) se puede llevar a cabo utilizando los procedimientos conocidos para halogenar anilinas, o análogamente, por ejemplo como se describe aquí adelante en los Ejemplos. La clorinación se puede llevar a cabo utilizando peróxido de hidrógeno, ácido acético y ácido clorhídrico, por ejemplo como se describe en S. Mukhopadhyay, K.H. Chandnani y S.B. Chandalia, Organic Process Research & Development, 1999, 3, 196-200. La temperatura de la reacción puede ser de 0° C a 50° C, pero convenientemente temperatura ambiente. Se puede llevar a cabo monobrominación mediante reacción con N-bromosuccinimida (NBS) en un solvente orgánico, preferiblemente dimetilsulfóxido. Pero se puede llevar a cabo mono- o di-brominación mediante reacción con bromo en un solvente orgánico, por ejemplo un éter tal como dioxano. En ambos casos la temperatura de la reacción puede ser de 0° C a 50° C, pero convenientemente temperatura ambiente.
- 35 La variante de proceso (G) se puede llevar a cabo utilizando los procedimientos conocidos para preparar aminotiazoles, o análogamente, por ejemplo como se describe aquí adelante en los Ejemplos. El halógeno X es preferiblemente bromo. La reacción se puede llevar a cabo en un solvente orgánico, por ejemplo un alcohol tal como etanol. La temperatura de la reacción puede ser de temperatura ambiente a temperatura de reflujo del solvente, pero convenientemente de aproximadamente 50° C a 60° C.
- 40 La variante de proceso (H) se puede llevar a cabo utilizando el procedimiento conocido en R. W. Brown, Journal of Organic Chemistry, 1991, 56, 4974 para convertir haluros sulfonilo a sulfonas, o análogamente, por ejemplo como se describe aquí adelante en los Ejemplos. Esto se puede llevar a cabo con el sulfito de metal alcalino, por ejemplo sulfito de sodio, y el bicarbonato de metal alcalino, por ejemplo bicarbonato de sodio en agua a una temperatura de 20° C a 100° C, pero convenientemente a aproximadamente 75° C. La reacción con ácido bromoacético se puede llevar a cabo a temperatura de 50° C a 150° C, pero convenientemente a aproximadamente 100° C. Se puede utilizar un haluro alquilo, por ejemplo yodometano en lugar de ácido bromoacético.
- 45 La variante de proceso (I) se puede llevar a cabo utilizando los procedimientos conocidos para hacer reaccionar aminas con ácidos carboxílicos, o análogamente, por ejemplo como se describe aquí adelante en los Ejemplos. La reacción se puede llevar a cabo en un solvente orgánico, por ejemplo diclorometano, en la presencia de un agente de acoplamiento, por ejemplo HATU, y una base, por ejemplo trietilamina. La temperatura de la reacción puede ser de 0° C a 50° C, pero convenientemente temperatura ambiente.
- 50 La variante de proceso (J) se puede llevar a cabo utilizando los procedimientos conocidos para hacer reaccionar isocianatos con aminas, o análogamente, por ejemplo como se describe aquí adelante en los Ejemplos. La reacción se puede llevar a cabo en un solvente orgánico, por ejemplo dioxano o DMF. La temperatura de la reacción puede ser una temperatura elevada, por ejemplo de 50° C a 100° C, pero preferiblemente aproximadamente 80° C.

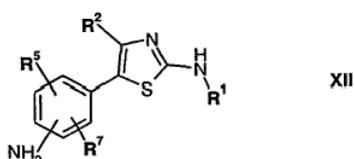
5 La variante de proceso (K) se puede llevar a cabo utilizando los procedimientos conocidos para convertir alquilcarbonilaminas a aminas, o análogamente, por ejemplo como se describe aquí adelante en los Ejemplos. La reacción se puede llevar a cabo en un solvente orgánico, por ejemplo etanol, en la presencia de una base, preferiblemente una base fuerte tal como hidróxido de sodio. La temperatura de la reacción puede ser una temperatura elevada, por ejemplo de 50° C a 100° C, pero preferiblemente aproximadamente 90° C.

Los compuestos de la fórmula I en forma libre o de sal se pueden recuperar de las mezclas de reacción y se purifican en una forma convencional. Las mezclas de isómeros se pueden separar en isómeros individuales, por ejemplo enantiómeros, en una forma convencional, por ejemplo mediante cristalización fraccional.

10 Los compuestos de la fórmula II se pueden preparar mediante el método conocido en Garreau, Bull. Soc. Chim. Fr, 1954,1048, o análogamente, por ejemplo como se describe aquí adelante en los Ejemplos.

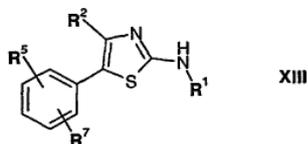
Los compuestos de la fórmula III están disponibles comercialmente.

Los compuestos de la fórmula IV se pueden preparar al hacer reaccionar un compuesto de la fórmula XII



15 en donde R¹, R², R⁵ y R⁷ son como se definió aquí anteriormente, con ácido nitroso para dar un compuesto diazo que luego se hace reaccionar con dióxido de azufre en la presencia de cloruro de cobre, por ejemplo mediante el método descrito en E. E. Gilbert, Synthesis 1969,1-10, para dar el cloruro de sulfonilo correspondiente de la fórmula IV.

Los compuestos de la fórmula IV también se pueden preparar al hacer reaccionar un compuesto de la fórmula XIII

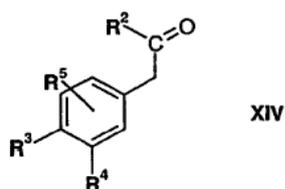


20 en donde R¹, R², R⁵ son como se definió aquí anteriormente y R⁷ es halógeno o OR¹¹ con ácido clorosulfónico, o análogamente, por ejemplo como se describe en los Ejemplos.

Los compuestos de la fórmula V están disponibles comercialmente o se pueden preparar mediante métodos conocidos.

25 Los compuestos de la fórmula VI están disponibles comercialmente o se pueden preparar mediante métodos conocidos.

Los compuestos de la fórmula VII se pueden preparar al hacer reaccionar un compuesto de la fórmula XIV



en donde R², R³, R⁴ y R⁵ son como se definió aquí anteriormente, con un agente halogenante, por ejemplo bromo, o análogamente, por ejemplo como se describe en los Ejemplos.

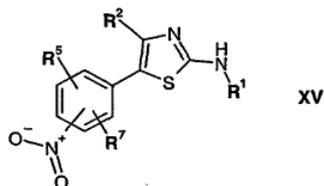
30 Los compuestos de la fórmula VIII están disponibles comercialmente o se pueden preparar mediante métodos conocidos.

Los compuestos de la fórmula IX están disponibles comercialmente o se pueden preparar mediante métodos conocidos.

Los compuestos de la fórmula X se pueden preparar al hacer reaccionar un compuesto de la fórmula I en donde R¹ es hidrógeno con fosgeno, o análogamente, por ejemplo como se describe en los Ejemplos.

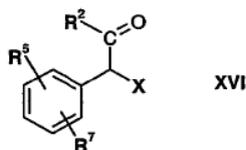
- 5 Los compuestos de la fórmula XI están disponibles comercialmente o se pueden preparar mediante métodos conocidos.

Los compuestos de la fórmula XII se pueden preparar mediante la reducción de los compuestos de la fórmula XV



- 10 en donde R¹, R², R⁵ y R⁷ son como se definió aquí anteriormente, utilizando técnicas estándar conocidas para la reducción de compuestos nitro aromáticos a anilinas, por ejemplo hidrogenación catalítica utilizando un catalizador de metal de transición, preferiblemente paladio sobre carbono, en un solvente orgánico, por ejemplo acetato de etilo, bajo una atmósfera de hidrógeno.

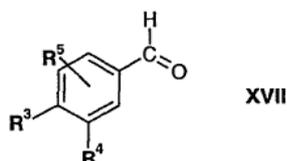
Los compuestos de la fórmula XIII se pueden preparar al hacer reaccionar la cetona correspondiente de fórmula XVI



- 15 en donde R², R³, R⁴ y R⁵ son como se definió aquí anteriormente y X es halógeno, con un compuesto de la fórmula VIII en donde R¹ es como se definió aquí anteriormente, o análogamente, por ejemplo como se describe en los Ejemplos.

- 20 Los compuestos de la fórmula XIV en donde R³ o R⁴ es independientemente SO₂NH₂ o SO₂NR⁹R¹⁰ se pueden preparar al hacer reaccionar un compuesto de la fórmula XII en donde R¹ y R² son como se definió aquí anteriormente y uno de R⁵ o R⁷ es hidrógeno, el otro es halógeno o OR¹¹, con ácido clorosulfónico seguido por tratamiento con una amina o amoniaco, o análogamente, por ejemplo como se describe en los Ejemplos.

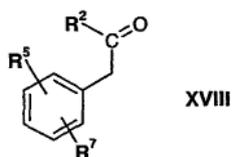
Los compuestos de la fórmula XIV también se pueden obtener de los compuestos disponibles comercialmente de la fórmula XVII



- 25 mediante métodos conocidos, por ejemplo como se describe en R.V. Heinzelman, Organic Synthesis 1963, IV, 573.

Los compuestos de la fórmula XV se pueden preparar como se describe en la variante de proceso (G) o mediante los procedimientos conocidos, por ejemplo como se describe en J. Liebscher, E. Mitzner, Synthesis, 1985, 4, 414-417.

Los compuestos de la fórmula XVI se pueden preparar al hacer reaccionar un compuesto de la fórmula XVIII



en donde R^2 , R^5 , y R^7 son como se definió aquí anteriormente, con un agente halogenante, por ejemplo bromo, o análogamente, por ejemplo como se describe en los Ejemplos.

5 Los compuestos de la fórmula XVII en donde R^3 es SO_2CH_3 están disponibles a partir de fuentes comerciales o se pueden preparar a partir de los compuestos de la fórmula XVI en donde R^3 es halógeno, por ejemplo mediante el método descrito en A. Ulman y E. Urankar, J. Org. Chem., 1989, 54, p 4691-4692. Los compuestos de la fórmula XVIII están disponibles comercialmente o se pueden preparar mediante métodos conocidos.

10 Los compuestos de la fórmula I en forma libre se pueden convertir en forma de sal, y viceversa, en una forma convencional. Los compuestos en forma libre o de sal se pueden obtener en la forma de hidratos o solvatos que contienen un solvente utilizado para cristalización. Los compuestos de la fórmula I se pueden recuperar de las mezclas de reacción y se purifican en una forma convencional. Se pueden obtener isómeros, tales como enantiómeros, en una forma convencional, por ejemplo mediante cristalización fraccional o síntesis asimétrica de materiales de partida por ejemplo ópticamente activos, asimétricamente sustituidos en forma correspondiente.

15 Los compuestos de la fórmula I y sus sales farmacéuticamente aceptables, denominadas aquí adelante alternativamente como agentes de la invención, son útiles como farmacéuticos. En particular, ellos exhiben la inhibición de las enzimas fosfatidilinositol 3- quinasa (quinasa $\text{Pi}3$), especialmente la isoforma gama ($\text{p}110\gamma$), que son responsables de generar productos de señalización fosforilados. Las propiedades inhibitorias de los compuestos de la fórmula I se pueden demostrar en los siguientes procedimientos de prueba:

20 El baculovirus que expresa diferentes fragmentos de $\text{PI}3\text{K}\gamma$ fusionado a GST se han descrito previamente por Stoyanova, S., Bulgarelli-Leva, G., Kirsch, C., Hanck, T., Klinger, R., Wetzker, R., Wymann, M.P. (1997) Lipid- and protein kinase de la quinasa $\text{g PI}3$ acoplada a la proteína G γ : análisis de la actividad de estructura e interacciones con wortmannin. Biochem. J., 324:489. Residuos 38-1102 del $\text{PI}3\text{K}\gamma$ se subclonan en los sitios BamH1 y EcoR1 del vector de transferencia pAcG2T (Pharmingen) para crear un GST- $\text{PI}3\text{K}\gamma$ que carece de los primeros 37 residuos de $\text{PI}3\text{K}\gamma$. Para expresar la proteína recombinante, las células de insecto Sf9 (*Spodoptera frugiperda* 9) se mantienen rutinariamente en densidades entre 3×10^5 y 3×10^6 células/ml en suero que contiene medio TNMFH (Sigma). Las células Sf9, en una densidad de 2×10^6 se infectan con el baculovirus humano GST- $\text{PI}3\text{K}\gamma\Delta 34$ en una multiplicidad de infección (m.o.i.) de 1 durante 72 horas. Las células infectadas se cosechan mediante centrifugación a 1400 g durante 4 minutos a 4°C y los glóbulos celulares se congelan a -80°C . Las células Sf9 y Sf21 trabajan igualmente bien. Las células Sf9 (1×10^9) se resuspenden en 100 ml de regulador de lisis frío (4°C) (50 mM Tris-HCl pH 7.5, 1 % de Triton X-100, 150 mM NaCl, 1 mM NaF, 2 mM DTT y los inhibidores proteasa. Las células se incuban en hielo durante 30 minutos luego se centrifugan a 15000 g durante 20 minutos a 4°C . Se lleva a cabo la purificación de la muestra de sobrenadante a 4°C mediante cromatografía de afinidad utilizando glóbulos de gel de agarosa SEPHAROSE™ acoplados a glutatona (de Amersham Pharmacia Biotech). Se utiliza una relación de lisado celular /resina GST de 50:1. La resina GST primero se preenjuaga para retirar el conservante de etanol y luego se equilibra con regulador de lisis. Se agrega lisado celular (sobrenadante) (usualmente como 50 ml de lisado a 1 ml de resina GST en tubos de 50 ml) y se hace girar gentilmente en un mezclador de 4°C durante 2-3 horas. El flujo no unido a través de la muestra se recolecta mediante centrifugación a 1000 g durante 5 minutos a 4°C utilizando una centrífuga DENLEY™. El material unido que contiene 1 ml de resina GST se transfiere a un tubo para centrifuga de 15 ml FALCON™ para lavado posterior y etapas de elución. Primero una serie de 3 ciclos de lavado (mezcla mediante inversión gentil) se realiza con 15 ml de Regulador A de lavado frío (50 mM Tris-HCl pH 7.5, 1% de Triton X-100, 2 mM DTT) intercalado con centrifugación a 1000 g durante 5 minutos a 4°C . Se realiza una única etapa de lavado final con 15 ml de regulador B de lavado enfriado en hielo (50mM Tris-HCl pH 7.5, 2 mM DTT) y luego se centrifuga a 1000 g durante 5 minutos a 4°C . La resina GST de lavado se eluye finalmente con 4 ciclos de 1 ml de regulador de elución enfriado en hielo (50mM Tris-HCl pH 7.5, 10mM glutatona reducida, 2 mM DTT, 150 mM NaCl, 1 mM NaF, 50% de etilenglicol e inhibidores proteasa) intercalado con centrifugación a 1000g durante 5 minutos a 4°C . Se forman alícuotas de las muestras y se almacenan a -20°C .

50 Se establece un ensayo de quinasa in vitro que mide la transferencia del fosfato terminal de trifosfato de adenosina a fosfatidilinositol. La reacción de quinasa se realiza en una placa de microtítulo de 96 pozos blanca como un Ensayo de Proximidad de Centelleo. Cada pozo contiene 10 μl del compuesto de prueba en 5% de dimetilsulfóxido y 20 μl de mezcla de ensayo (40 mM Tris, 200 mM NaCl, 2 mM etilenglicol-aminoetil-ácido tetraacético (EGTA), 15 mg/ml de fosfatidilinositol, 12.5 mM trifosfato de adenosina (ATP), 25 mM MgCl_2 , 0.1 μCi [^{33}P]ATP). La reacción se inicia mediante la adición de 20 μl de mezcla de enzima (40 mM Tris, 200 mM NaCl, 2 mM EGTA que contiene GST-p110 γ recombinante). La placa se incubaba a temperatura ambiente durante 60 minutos y la reacción se termina mediante la adición de 150 μl de solución de detención de glóbulo WGA (40 mM Tris, 200 mM NaCl, 2 mM EGTA,

1.3 mM ácido etileno diamina tetraacético (EDTA), 2.6 mM ATP y 0.5 mg de glóbulos SPA de Aglutinina de Germen de Trigo (Amersham Biosciences) a cada pozo. La placa se sella, se incuba a temperatura ambiente durante 60 minutos, se centrifuga a 1200 rpm y luego se cuenta durante 1 minuto utilizando un contador de centelleo. Se determina la actividad total al agregar 10 ml de 5% de dimetilsulfóxido (DMSO) y se determina la actividad no específica al agregar 10 ml de 50 mM EDTA en lugar del compuesto de prueba.

Los compuestos de los Ejemplos adelante tienen valores IC_{50} por debajo de 0.6 mM en el ensayo mencionado anteriormente. Por ejemplo los compuestos de los Ejemplos 8, 48, 80, 138, 156, 165 y 178 tienen valores IC_{50} de 0.009, 0.018, 0.013, 0.005, 0.002, 0.019 y 0.040 respectivamente. Teniendo en cuenta su inhibición de las enzimas de fosfatidilinositol 3-quinasa, los compuestos de la fórmula I en forma de sal farmacéuticamente aceptable o libre, que se denominan aquí adelante alternativamente como "agentes de la invención", son útiles en el tratamiento de afecciones que se media por la activación las enzimas de quinasa $Pi3$, particularmente afecciones alérgicas o inflamatorias. El tratamiento de acuerdo con la invención puede ser sintomático o profiláctico.

De acuerdo con la invención, los agentes de la invención son útiles en el tratamiento de enfermedades obstructivas o inflamatorias de las vías respiratorias, que resultan, por ejemplo, en reducción de daño de tejido, inflamación de las vías respiratorias, hiperreactividad bronquial, remodelamiento o progreso de la enfermedad. Enfermedades obstructivas o inflamatorias de las vías respiratorias a las que es aplicable la presente invención incluyen asma de cualquier tipo o género que incluye asma intrínseca (no alérgica) y asma extrínseca (alérgica), asma leve, asma moderada, asma severa, asma bronquítica, asma inducida por ejercicio, asma ocupacional y asma inducida luego de infección bacteriana. También se entiende que el tratamiento del asma abarca el tratamiento de sujetos, por ejemplo de menos de 4 o 5 años de edad, que exhiben síntomas sibilantes y diagnosticados o diagnosticables como "infantes sibilantes", una categoría de paciente establecida de preocupación médica importante y ahora frecuentemente identificada como asmáticos en fase temprana o incipiente. (Para conveniencia esta afección asmática particular se denomina como "síndrome de infante sibilante".)

La eficacia profiláctica en el tratamiento del asma se evidenciará mediante frecuencia reducida o severidad de ataque sintomático, por ejemplo de ataque broncoconstrictor o asmático agudo, mejora en la función del pulmón o hiper-reactividad de las vías respiratorias mejoradas. Esto se puede evidenciar adicionalmente mediante el requerimiento reducido para otra, terapia sintomática, es decir terapia para o destinada a restringir o eliminar el ataque sintomático cuando esto ocurre, por ejemplo anti-inflamatorio (por ejemplo corticosteroide) o broncodilatador. El beneficio profiláctico en el asma en particular puede ser evidente en sujetos propensos a "depresión matutina". La "depresión matutina" es un síndrome asmático reconocido, común en un porcentaje sustancial de asmáticos y caracterizado por ataque de asma, por ejemplo entre las horas de aproximadamente 4 a 6 am, es decir en un momento normalmente sustancialmente distante de cualquier forma de terapia sintomática contra el asma previamente administrada.

Otras enfermedades de las vías respiratorias inflamatorias u obstructivas y afecciones a las que es aplicable la presente invención incluyen lesión de pulmón aguda (ALI), síndrome de dificultad respiratoria del adulto (ARDS), enfermedad de pulmón o de las vías respiratorias, pulmonar obstructiva crónica (COPD, COAD o COLD), que incluye bronquitis crónica o disnea asociada con esto, enfisema, así como también exacerbación de hiper-reactividad de las vías respiratorias como consecuencia con otra terapia de fármaco, en particular otra terapia de fármaco inhalada. La invención también es aplicable para el tratamiento de bronquitis de cualquier tipo o género que incluye, por ejemplo, bronquitis aguda, araquídica, por catarro, pseudo-membranosa, crónica o tinoide. Las enfermedades de las vías respiratorias obstructivas o inflamatorias adicionales a las que es aplicable la presente invención incluyen neumoconiosis (una enfermedad inflamatoria, comúnmente ocupacional, enfermedad de los pulmones, frecuentemente acompañada por obstrucción de las vías respiratorias, ya sea crónica o aguda, y ocasionada por inhalación repetida de polvos) de cualquier tipo o género, que incluye, por ejemplo, aluminosis, antracosis, asbestosis, calicosis, tilosis, siderosis, silicosis, tabacosis y bisinosis.

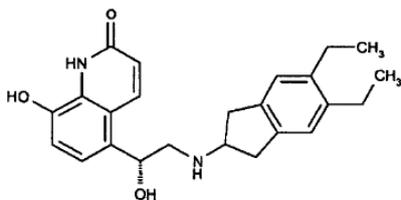
Teniendo en cuenta su actividad anti-inflamatoria, en particular en relación con la inhibición de eosinófilo, los agentes de la invención también son útiles en el tratamiento de trastornos relacionados con eosinófilos, por ejemplo eosinofilia, en particular trastornos relacionados con eosinófilos de las vías respiratorias (por ejemplo que involucra infiltración eosinófila mórbida de los tejidos pulmonares) que incluye hipereosinofilia cuando este afecta las vías respiratorias y/o los pulmones así como también, por ejemplo, trastornos relacionados con eosinófilos de las vías respiratorias consecencial o concomitante con el síndrome de Löfller, neumonía eosinófila, infestación parasitaria (en particular metazoano) (que incluye eosinofilia tropical), aspergilosis broncopulmonar, poliarteritis nodosa (que incluye síndrome de Churg- Strauss), granuloma eosinófilo y trastornos relacionados con eosinófilos que afectan las vías respiratorias ocasionados por reacción al fármaco.

Los agentes de la invención también son útiles en el tratamiento de afecciones alérgicas o inflamatorias de la piel, por ejemplo soriasis, dermatitis por contacto, dermatitis atópica, alopecia areata, eritema multiforme, dermatitis herpetiformis, escleroderma, vitiligo, angitis por hipersensibilidad, urticaria, pemfigo vesicular, lupus eritematoso, pemfigo, epidermolísis vesicular adquirida, y otras afecciones alérgicas o inflamatorias de la piel.

Los agentes de la invención también se pueden utilizar para el tratamiento de otras enfermedades o afecciones, en particular enfermedades o afecciones que tienen un componente inflamatorio, por ejemplo, tratamiento de enfermedades y afecciones de los ojos tales como conjuntivitis, queratoconjuntivitis seca, y conjuntivitis primaveral, enfermedades que afectan la nariz que incluyen rinitis alérgica, y enfermedad inflamatoria en las que están implicadas reacciones inmunes o tienen un componente autoinmune o etiología, que incluye trastornos hematológicos autoinmunes (por ejemplo anemia hemolítica, anemia aplásica, anemia de glóbulos rojos pura y trombocitopenia idiopática), lupus eritematoso sistémico, policondritis, esclerodoma, granulomatosis de Wegener, dermatomiositis, hepatitis activa crónica, myasthenia gravis, síndrome de Steven-Johnson, celiaquía idiopática, enfermedad inflamatoria del intestino autoinmunitaria (por ejemplo colitis ulcerativa y enfermedad de Crohn), oftalmopatía endocrina, enfermedad de Grave, sarcoidosis, alveolitis, neumonitis de hipersensibilidad crónica, esclerosis múltiple, cirrosis biliar primaria, uveitis (anterior y posterior), queratoconjuntivitis seca y queratoconjuntivitis primaveral, fibrosis de pulmón intersticial, artritis soriática y glomerulonefritis (con y sin síndrome nefrótico, por ejemplo que incluye síndrome nefrótico idiopático o nefropatía de cambio minal). Otras enfermedades o afecciones que se pueden tratar con los agentes de la invención incluyen choque séptico, artritis reumatoide, osteoartritis, enfermedades proliferativas tales como cáncer, aterosclerosis, rechazo de aloinjerto luego de trasplante, apoplejía, obesidad, reestenosis, diabetes, por ejemplo diabetes mellitus tipo I (diabetes juvenil) y diabetes mellitus tipo II, enfermedades diarreicas, lesiones por isquemia/reperfusión, retinopatía, tales como retinopatía diabética o retinopatía inducida por oxígeno hiperbárico, y afecciones caracterizadas por presión intraocular elevada o secreción de humor acuoso ocular, tales como glaucoma.

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

Los agentes de la invención también son útiles como agentes coterapéuticos para uso en combinación con otras sustancias de fármaco tales como sustancias de fármaco anti-inflamatorio, broncodilatador o antihistamina, particularmente en el tratamiento de enfermedades de las vías respiratorias obstructivas o inflamatorias tales como aquellas mencionadas anteriormente, por ejemplo como potenciadores de la actividad terapéutica de tales fármacos o como un medio para reducir la dosificación requerida o los efectos colaterales potenciales de tales fármacos. Un agente de la invención se puede mezclar con otra sustancia de fármaco en una composición farmacéutica fija o se puede administrar separadamente, antes, simultáneamente con o después de otra sustancia de fármaco. De acuerdo con lo anterior la invención incluye una combinación de un agente de la invención como se describió aquí anteriormente con una sustancia de fármaco anti-inflamatorio, broncodilatador o antihistamina, dicho agente de la invención y dicha sustancia de fármaco tiene la misma composición o composición farmacéutica diferente. Tales fármacos anti-inflamatorios incluyen esteroides, en particular glucocorticosteroides tales como budesonida, beclometasona, fluticasona, ciclesonida o mometasona, los antagonistas LTB4 tales como aquellos descritos en US5451700, antagonistas LTD4 tales como montelukast y zafirlukast, agonistas del receptor dopamina tales como cabergolina, bromocriptina, ropinirol y 4-hidroxi-7-[2-[[[3-(2-feniletoksi)propil] -sulfonil]etil] -amino]etil] -2(3H) -benzotiazolona y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos (el clorhidrato es Viozan® - AstraZeneca), e inhibidores PDE4 tales como Ariflo® (GlaxoSmith Kline), Roflumilast (Byk Gulden), V-11294A (Napp), BAY19-8004 (Bayer), SCH- 351592 (Schering-Plough), Arofilina (Almirall Prodesfarma) y PD189659 (Parke-Davis). Tales fármacos broncodilatadores incluyen agentes anticolinérgicos o antimuscarínicos, en particular salbutamol, ipratropio, bromuro de oxitropio y bromuro de tiotropio, y agonistas de adrenoceptor beta-2 tales como salbutamol, terbutalina, salmeterol y, especialmente, formoterol y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, y compuestos (en forma de solvato o sal o libre) de la fórmula I de la publicación de patente internacional PCT No. WO 00/75114, preferiblemente los compuestos de los Ejemplos de los mismos, especialmente un compuesto de la fórmula



y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos. Las sustancias de fármaco antihistamina coterapéutico incluyen clorhidrato de cetirizina, acetaminofén, fumarato clemastina, prometazina, loratidina, desloratidina, difenhidramina y clorhidrato de fexofenadina. Se pueden utilizar las combinaciones de los agentes de la invención y los esteroides, agonistas beta-2, inhibidores PDE4 o antagonistas LTD4, por ejemplo, en el tratamiento de COPD o, particularmente, asma. Se pueden utilizar las combinaciones de los agentes de la invención y los agentes

anticolinérgicos o antimuscarínicos, inhibidores PDE4, agonistas del receptor de dopamina o antagonistas LTB4, por ejemplo, en el tratamiento de asma o, particularmente, COPD.

Otras combinaciones útiles de los agentes de la invención con fármacos anti-inflamatorios son aquellos con antagonistas de receptores quimioquina, por ejemplo antagonistas CCR-1, CCR-2, CCR-3, CCR-4, CCR-5, CCR-6, CCR-7, CCR-8, CCR-9 y CCR10, CXCR1, CXCR2, CXCR3, CXCR4, CXCR5, particularmente CCR-5 tales como los antagonistas Schering-Plough SC- 351125, SCH-55700 y SCH-D, los antagonistas Takeda tales como cloruro de N-[[4-[[[6,7-dihidro -2- (4- metilfenil) -5H-benzociclohepten- 8-il]carbonil]amino]fenil] -metil]tetrahidro-N,N-dimetil-2H-piran- 4- aminio (TAK-770), y los antagonistas CCR-5 descritos en la US 6166037 (particularmente las reivindicaciones 18 y 19), la WO 00/66558 (particularmente la reivindicación 8), y la WO 00/66559 (particularmente la reivindicación 9).

Los agentes de la invención se pueden administrar mediante cualquier ruta apropiada, por ejemplo oralmente, por ejemplo en la forma de un comprimido o cápsula; parenteralmente, por ejemplo intravenosamente; mediante inhalación, por ejemplo en el tratamiento de enfermedad de las vías respiratorias inflamatoria u obstructiva; intranasalmente, por ejemplo en el tratamiento de rinitis alérgica; tópicamente para la piel, por ejemplo en el tratamiento de dermatitis atópica; o rectalmente, por ejemplo en el tratamiento de enfermedad inflamatoria del intestino.

La presente invención también proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la fórmula I en forma libre o en la forma de una sal farmacéuticamente aceptable, opcionalmente junto con un diluyente o portador farmacéuticamente aceptable del mismo. La composición puede contener un agente coterapéutico tal como un fármaco anti-inflamatorio, broncodilatador o antihistamina como se describió aquí anteriormente. Se pueden preparar tales composiciones utilizando diluyentes o excipientes y técnicas convencionales conocidas en el arte galénico. Así las formas de dosificación oral pueden incluir comprimidos y cápsulas. Las formulaciones para administración tópica pueden tomar la forma de cremas, ungüentos, geles o sistemas de suministro transdérmico, por ejemplo parches. Las composiciones para inhalación pueden comprender aerosol u otras formulaciones atomizables o formulaciones de polvo seco.

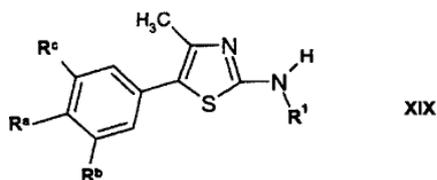
Cuando la composición comprende una formulación de aerosol, esta contiene preferiblemente, por ejemplo, un propulsor hidro-fluoroalcano (HFA) tales como HFA134a o HFA227 o una mezcla de estos, y puede contener uno o más co-solventes conocidos en la técnica tales como etanol (hasta 20% en peso), y/o uno o más tensoactivos tales como ácido oleico o trioleato de sorbitan, y/o uno o más agentes formadores de volumen tales como lactosa. Cuando la composición comprende una formulación de polvo seca, esta contiene preferiblemente, por ejemplo, el compuesto de la fórmula I que tiene un diámetro de partícula de hasta 10 micras, opcionalmente junto con un diluyente o portador, tal como lactosa, de la distribución de tamaño de partícula deseado y un compuesto que ayuda a proteger contra el deterioro del desempeño del producto debido a la humedad. Cuando la composición comprende una formulación nebulizada, esta contiene preferiblemente, por ejemplo, el compuesto de la fórmula I se disuelve, o se suspende, en un vehículo que contiene agua, un co-solvente tal como etanol o propilenglicol y un estabilizador, que puede ser un tensoactivo.

La invención incluye (A) un agente de la invención en forma inhalable, por ejemplo en una composición de aerosol u otra composición atomizable o en particulado inhalable, por ejemplo forma micronizada, (B) un medicamento inhalable que comprende un agente de la invención en forma inhalable; (C) un producto farmacéutico que comprende tal agente de la invención en forma inhalable en asociación con un dispositivo de inhalación; y (D) un dispositivo de inhalación que contiene un agente de la invención en forma inhalable.

Las dosificaciones de los agentes de la invención empleados en practicar la presente invención variarán por supuesto dependiendo, por ejemplo, de la afección particular que se va a tratar, el efecto deseado y el modo de administración. En general, las dosificaciones diarias adecuadas para administración oral son del orden de 0.1 a 10 mg/kg.

EJEMPLOS

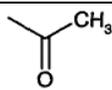
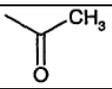
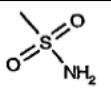
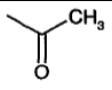
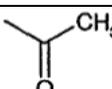
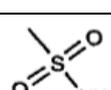
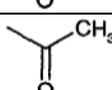
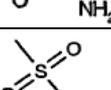
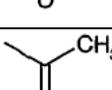
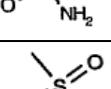
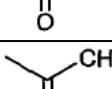
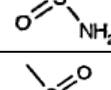
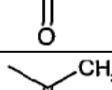
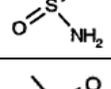
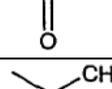
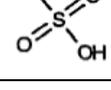
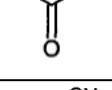
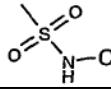
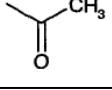
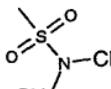
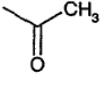
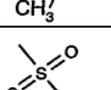
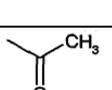
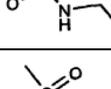
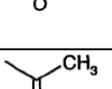
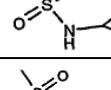
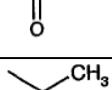
Los compuestos de la fórmula I que son también de la fórmula XIX



se muestran en la Tabla 1 adelante, el método de preparación que se describe aquí adelante. La tabla también muestra datos de espectrometría de masa (MH^+). Los ejemplos están en forma libre.

Ejemplos con un asterisco (*) denotan los ejemplos de referencia.

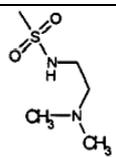
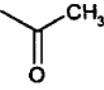
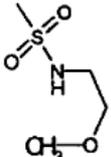
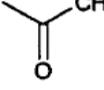
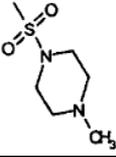
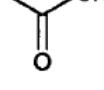
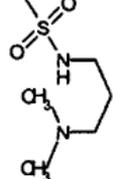
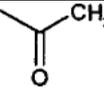
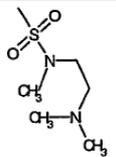
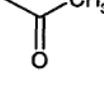
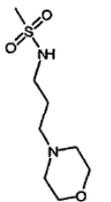
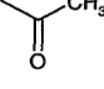
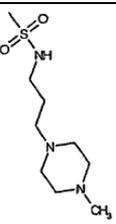
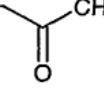
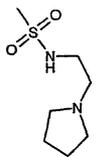
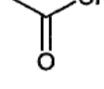
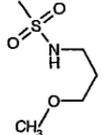
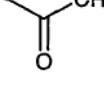
TABLA 1

Compuestos de la invención					
Ej.	R ^a	R ^b	R ^c	R ^d	m/s MH ⁺
1	NHSO ₂ CH ₃	H	H		326.1
2	NHSO ₂ C ₄ H ₉	H	H		368.1
3		H	H		312.1
4	NH ₂	Cl	H		282.0
5		Cl	H		345.9
6		Cl	Cl		380.0
7		Br	H		390.1
8		Br	Br		467.8
9		Br	Br		466.7 (M-H ⁺)
10		H	H		326.1
11		H	H		340.1
12		H	H		340.0
13		H	H		352.1
14		H	H		356.1
15		H	H		365

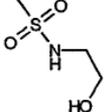
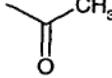
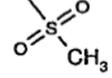
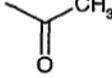
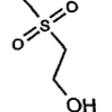
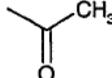
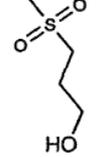
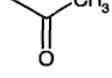
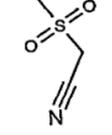
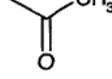
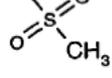
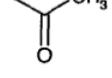
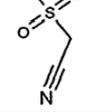
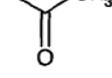
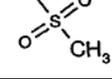
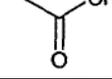
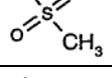
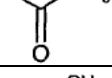
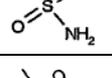
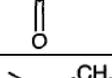
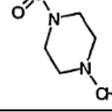
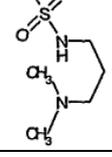
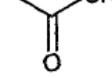
(continuación)

Compuestos de la invención					
Ej.	R ^a	R ^b	R ^c	R ¹	m/s MH+
16		H	H		370
17		H	H		311
18	COCH ₃	H	H		275.1
19	CF ₃	H	H		301
20	OH	H	H		249.1
21	OCH ₃	OCH ₃	H		293.1
22	H	CN	H		258
23	H	CF ₃	H		301
24		H	H		441.4
25		H	H		427.3
26		Cl	Cl	H	337.8
27		Cl	Cl		408.9
28	OCH ₃		H		370.9
29	OCH ₃		H		414.9
30	OCH ₃		H		341.9

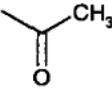
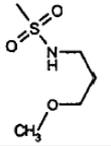
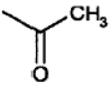
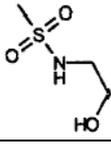
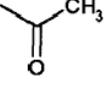
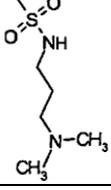
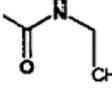
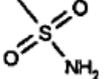
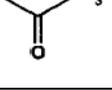
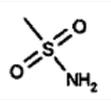
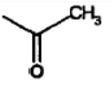
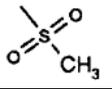
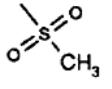
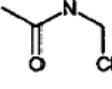
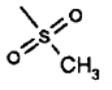
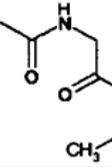
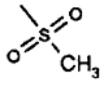
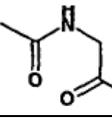
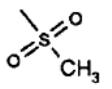
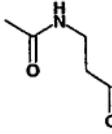
(continuación)

Compuestos de la invención					
Ej.	R ^a	R ^b	R ^c	R ¹	m/s MH+
31	OCH ₃		H		413.0
32	OCH ₃		H		400.0
33	OCH ₃		H		425.0
34	OCH ₃		H		427.0
35	OCH ₃		H		427.0
36	OCH ₃		H		469.0
37	OCH ₃		H		482.1
38	OCH ₃		H		439.0
39	OCH ₃		H		414.0

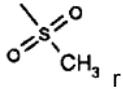
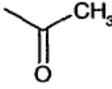
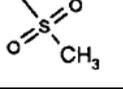
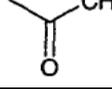
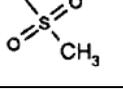
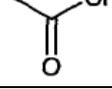
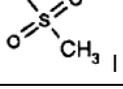
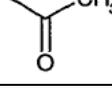
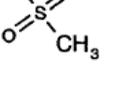
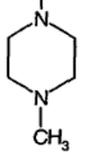
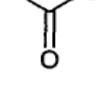
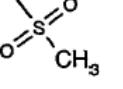
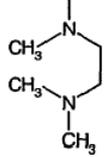
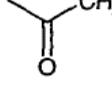
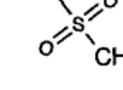
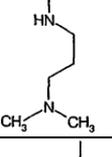
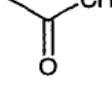
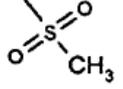
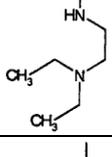
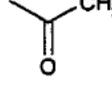
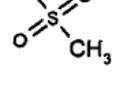
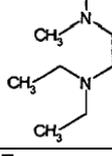
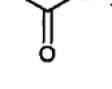
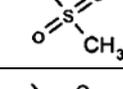
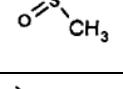
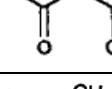
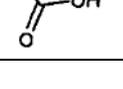
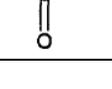
(continuación)

Compuestos de la invención					
Ej.	R ^a	R ^b	R ^c	R ¹	m/s MH+
40	OCH ₃		H		386.0
41	OCH ₃		H		341.0
42	OCH ₃		H		371.0
43	OCH ₃		H		385.1
44	OCH ₃		H		366.0
45	H		H		310.97
46	H		H		335.97
47	F		H		328.97
48	Cl		H		344.94
49	H		H		312.0
50	H		H		395.0
51	H		H		397.0

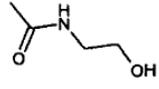
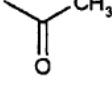
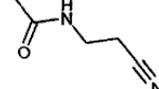
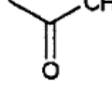
(continuación)

Compuestos de la invención					
Ej.	R ^a	R ^b	R ^c	R ¹	m/s MH+
52	H		H		439.0
53	H		H		384.0
54	H		H		356.0
55	H		H		426.1
56	F		H		329.97
57	Cl		H		346.0
58*		H	H	H	268.9
59		H	H		340.0
60		H	H		398.0
61		H	H		370.0
62		H	H		384.0

(continuación)

Compuestos de la invención					
Ej.	R ^a	R ^b	R ^c	R ¹	m/s MH+
63		BR	H		388.8
64		F	H		329.02
65		CF ₃	H		378.5
66		CL	H		344.7
67			H		409.14
68			H		411.11
69			H		411.14
70			H		425.02
71			H		439.15
72 *		F	H	H	286.99
73		F	H		358.04
74		H	H		277.0

(continuación)

Compuestos de la invención					
Ej.	R ^a	R ^b	R ^c	R ¹	m/s MH+
75		H	H		320.1
76		H	H		329.1

Preparación de Ejemplos Específicos

- 5 Se utilizan las abreviaturas como sigue: DCM es diclorometano, DIPEA es diisopropiltilamina, DME es dimetoxietano, HATU es hexafluorofosfato O-(7-azabenzotriazol -1- il) -N, N,-N', N'-tetrametil-uronio, NBS es N-bromosuccinimida y THF es tetrahidrofurano.

Ejemplo 1: N-[5- (4- Metanosulfonilamino-fenil) - 4- metil-tiazol -2- il] -acetamida:

- 10 1a) N [5- (4- Amino-fenil) - 4- metil-tiazol -2- il] -acetamida: N-[4-Metil-5- (4- nitro-fenil) -tiazol -2- il] -acetamida (J. Liebscher, E. Mitzner, Synthesis, 1985, (4), p 414) (10.0g, 3.6 mmol) se disuelve en acetato de etilo / THF (5/1, 600 ml) y se agita a temperatura ambiente bajo una atmósfera de argón. La solución luego se trata con 10% de paladio sobre carbono (10 g). La mezcla de reacción se purga tres veces con nitrógeno y se coloca bajo una atmósfera de hidrógeno durante la noche. La mezcla luego se filtra a través de material de filtro celite™ y el catalizador se lava con tetrahidrofurano (600 ml). El solvente se retira *in vacuo* para dar N-[5- (4- amino-fenil) - 4- metil-tiazol -2- il] -acetamida como un sólido blancuzco.

- 15 1b) N-[5- (4- Metanosulfonilamino-fenil) - 4- metil-tiazol -2- il] -acetamida: N-[5- (4- Amino-fenil) - 4- metil-tiazol -2-il] -acetamida (0.05 g, 0.20 mmol) se disuelve en dimetilformamida (1 ml) y se trata mediante una solución de cloruro metilsulfonilo (0.0232 g, 0.20 mmol) en dimetilformamida seca (1 ml) seguido por solución de carbonato de sodio acuoso 2M (0.20 ml, 0.40 mmol). La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 18 horas. El solvente se retira *in vacuo* y el residuo se purifica mediante cromatografía para dar el compuesto del título. MH⁺ (ESMS): 326.1
- 20

Ejemplo 2: N-[5-[4-(Butano -1- sulfonilamino) -12-fenil] - 4- metil-tiazol -2- il]-acetamida:

Esto se prepara como se describe en el ejemplo 1b al reemplazar cloruro metilsulfonilo con cloruro n-butilsulfonilo. MH⁺ (ESMS): 368.1.

Ejemplo 3: N-[4-Metil-5- (4- sulfamoil-fenil) -tiazol -2- il] -acetamida:

- 25 3a) Se trata cloruro de 4-(2-Acetilamino- 4- metil-tiazol-5-il) -bencenosulfonilo: N-[5- (4- Amino-fenil) - 4- metil-tiazol-2-il] -acetamida (Ejemplo 1a) (7.9 g, 31.9 mmol) en suspensión en ácido acético glacial (250 ml) con una solución de HCl acuoso al 32 % (40 ml). La solución resultante luego se enfría aproximadamente a 10° C y se trata en forma de gotas con una solución de nitrito de sodio (2.2 g, 31.9 mmol) en agua (2 ml). Después de 10 minutos la mezcla de reacción se agrega a una solución agitada de SO₂/AcOH/CuCl₂/H₂O (200 ml) (la preparación del reactivo se describe adelante). La mezcla de reacción se calienta a temperatura ambiente y se agita durante la noche.
- 30

La mezcla de reacción luego se vierte en agua (1000 ml) y se extrae con acetato de etilo (3 x 300 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavan con agua (2 x 250 ml) seguido por solución salina (200 ml) y se seca sobre MgSO₄. Después de la filtración del solvente se retira *in vacuo* para dar cloruro de 4-(2-acetilamino- 4- metil-tiazol-5-il) -bencenosulfonilo. MH⁺ (TOF, MS ES+): 248.1

- 35 Preparación del reactivo SO₂/AcOH/CuCl₂/H₂O:

De acuerdo con el procedimiento reportado (E. E. Gilbert, Synthesis 1969, 1-10, p6), se agita vigorosamente ácido acético glacial (100 ml) a temperatura ambiente se trata al burbujear gas SO₂. Una vez se logra una solución saturada (aproximadamente 10 g por 100 ml), la solución se trata con cloruro de cobre (II) (4 g) en agua (5 ml). La mezcla resultante se deja decantar para dar una solución verde.

3b) *N*-[4-Metil-5- (4- sulfamoil-fenil) -tiazol -2- il] -acetamida:

5 Se disuelve cloruro 4-(2-Acetilamino- 4- metil-tiazol-5-il) -bencenosulfonilo (3a) (3.8 g, 11.5 mmol) en dioxano (50 ml) con agitación. Se agrega carbonato de sodio (2.45 g, 23 mmol) seguido por una solución de amoniaco en dioxano (50 ml, 0.75 M). Después de agitación durante 2 horas a temperatura ambiente se agrega éter de dietilo (120 ml) y el precipitado sólido se retira mediante filtración. El sólido se agita en tetrahidrofurano (200 ml) y la mezcla luego se filtra a través de material de filtro celite™ para retirar el material inorgánico. La remoción del solvente proporciona *N*-[4-metil-5- (4- sulfamoil-fenil) -tiazol- 2-il] -acetamida.

Ejemplo 4: *N*-[5- (4- Amino-3 -cloro- fenil) - 4- metil-tiazol -2- il] -acetamida:

10 Siguiendo un procedimiento general para la clorinación de anilinas (S. Mukhopadhyay, K. H. Chandnani, S. B. Chandalia, Organic Process Research & Development, 1999 3, p196) se agrega en forma de gotas peróxido de hidrógeno (27 % de solución en agua, 5.1 ml, 40 mmol) durante 30 minutos a *N*-[5- (4- amino-fenil) - 4- metil-tiazol - 2- il] -acetamida 1a (5.0 g, 20 mmol) se agita en ácido acético (30 ml) y ácido clorhídrico concentrado (6.7 ml) a temperatura ambiente. Cuando se completa la adición la mezcla se vierte en agua helada y el pH se ajusta a alcalino mediante la adición de solución de hidróxido de sodio acuoso 4M. La mezcla luego se extrae con acetato de etilo, seguido por diclorometano. Los extractos orgánicos combinados se secan (MgSO₄) y la mezcla de producto se absorbe en sílice. La cromatografía sobre sílice que se eluye con hexano - acetato de etilo (1:1) proporciona tres fracciones: La primera fracción se identifica como *N*-[5- (4- amino-3,5- dicloro-fenil) - 4- metil-tiazol- 2-il] -acetamida (Ejemplo 4a). MH⁺ (TOF, MS ES+) 316.1, 318.1, 320.1. La segunda fracción se identifica como el compuesto del título, *N*-[5- (4- amino-3 -cloro- fenil) - 4- metil-tiazol -2- il] -acetamida (Ejemplo 4b). MH⁺ (AP+): 282, 284 (3:1). La tercera reacción no reacciona con el material de partida (Ejemplo 1a).

Ejemplos 5 a 8

Estos productos se obtienen en una secuencia de dos etapas de las anilinas correspondientes (4a, 4b, 7a, 8a) siguiendo condiciones análogas a aquellas descritas para la conversión de *N*-[5- (4- aminofenil) - 4- metil-tiazol -2- il] -acetamida (Ejemplo 1a) a la sulfonamida correspondiente (Ejemplo 3b).

25 **Ejemplo 5: *N*-[5-(3 -cloro- 4- sulfamoil-fenil) - 4- metil-tiazol -2- il] -acetamida:**

Utilizando *N*-[5- (4- amino-3 -cloro- fenil) - 4- metil-tiazol -2- il] -acetamida (Ejemplo 4b) proporciona el compuesto del título como un sólido naranja. MH⁺. (TOF, MS ES+) 345.9, 347.9

Ejemplo 6: *N*-[5-(3,5- Dicloro- 4- sulfamoil-fenil) - 4- metil-tiazol -2- il] -acetamida:

30 Utilizando *N*-[5- (4- amino-3,5- dicloro-fenil) - 4- metil-tiazol -2- il] -acetamida (Ejemplo 4a) proporciona el producto como un sólido cristalino blanco. MH⁺ (TOF, MS ES+) 380.0, 382.0, 384.0

Ejemplo 7: *N*-[5-(3-Bromo- 4- sulfamoil-fenil) - 4- metil-tiazol -2- il] -acetamida:

7a) *N*-[5- (4- Amino-3-bromo-fenil) - 4- metil-tiazol -2- il] -acetamida:

35 Se agrega NBS (2.52 g, 14.7 mmol) a una solución agitada de *N*-[5- (4- amino-fenil) - 4- metil-tiazol -2- il] -acetamida (Ejemplo 1a) (3.5 g, 14.7 mmol) en dimetilsulfóxido seco (50 ml) a 10° C. Después de 10 minutos la solución se diluye con agua (200 ml) y el precipitado resultante se retira mediante filtración. La cristalización a partir de acetato de etilo - metanol proporciona el compuesto del título. MH⁺ (TOF, MS ES+): 325.9, 328.9

7b) *N*-[5-(3-Bromo- 4- sulfamoil-fenil) - 4- metil-tiazol -2- il] -acetamida:

El compuesto del título se obtiene a partir de *N*-[5- (4- amino-3-bromo-fenil) - 4- metil-tiazol -2- il] -acetamida (Ejemplo 7a) para dar un sólido crema. MH⁺ (TOF, MS ES+) 390.1, 391.1,

40 **Ejemplo 8: *N*-[5-(3,5- Dibromo- 4- sulfamoil-fenil) - 4- metil-tiazol -2- il]-acetamida:**

8a) *N*-[5- (4- Amino-3,5- dibromo-fenil) - 4- metil-tiazol -2- il] -acetamida:

45 Se agrega bromo en forma de gotas (0.083 ml, 1.6 mmol) durante 10 minutos a una solución agitada de *N*-[5- (4- amino-fenil) - 4-metil-tiazol -2- il] -acetamida (Ejemplo 1a) (0.20 g, 0.81 mmol) en 1,4-dioxano (5 ml). Cuando se completa la adición la mezcla se diluye con solución de hidrogen carbonato de sodio saturada (30 ml) y se extrae con diclorometano (2 x 30 ml). Los extractos orgánicos combinados se secan (MgSO₄), se filtran, y el solvente se

retira para dar un sólido oscuro. La cristalización a partir de metanol - diclorometano produce el compuesto del título. MH⁺ (TOF, MS ES+): 403.7, 405.6, 407.6

8b) *N*-[5-(3,5-Dibromo-4-sulfamoil-fenil)-4-metil-tiazol-2-il]-acetamida:

5 Utilizando *N*-[5-(4-amino-3,5-dibromo-fenil)-4-metil-tiazol-2-il]-acetamida (8a) proporciona el compuesto del título. MH⁺ (TOF, MS ES+): 467.8, 469.8, 471.8

Ejemplo 9: Ácido 4-(2-Acetilamino-4-metil-tiazol-5-il)-2,6-dibromo-bencenosulfónico:

10 Este compuesto se obtiene como un componente menor en la preparación del ejemplo 5 a partir de *N*-[5-(4-amino-3-bromofenil)-4-metil-tiazol-2-il]-acetamida; La mezcla de producto crudo obtenida en la preparación del ejemplo 8 se filtra a través de material de filtro celite™ se lava con tetrahidrofurano para dar *N*-[5-(3,5-dibromo-4-sulfamoil-fenil)-4-metil-tiazol-2-il]-acetamida (8). El material de filtro celite™ lavado con etanol luego proporciona el compuesto del título. M-H⁺ (AP-) 466.7, 468.6, 470.6

Ejemplo 10: *N*-[4-Metil-5-(4-metilsulfamoil-fenil)-tiazol-2-il]-acetamida:

15 Se disuelve cloruro de 4-(2-Acetilamino-4-metil-tiazol-5-il)-bencenosulfonilo (Ejemplo 3a) (0.05g, 0.15 mmol) en dioxano (1 ml). La solución se trata con carbonato de sodio acuoso 2M (0.15 ml, 0.24 mmol) seguido por la adición de una solución al 33% de metilamina en etanol (0.08 ml, 0.6 mmol). La mezcla de reacción se agita durante la noche. El solvente se retira *in vacuo* y el residuo se purifica mediante LC-MS preparativo es decir espectrometría de masa de cromatografía líquida para dar *N*-[4-Metil-5-(4-metilsulfamoil-fenil)-tiazol-2-il]-acetamida. MH⁺ (ESMS): 326.1

Ejemplos 11 a 16

20 Estos compuestos, a saber *N*-[5-(4-dimetilsulfamoil-fenil)-4-metil-tiazol-2-il]-acetamida (Mp 279-281° C), *N*-[5-(4-etilsulfamoil-fenil)-4-metil-tiazol-2-il]-acetamida, *N*-[5-(4-ciclopropilsulfamoil-fenil)-4-metil-tiazol-2-il]-acetamida, *N*-[5-[4-(2-hidroxi-etilsulfamoil)-fenil]-4-metil-tiazol-2-il]-acetamida, *N*-[5-[4-(2-ciano-etilsulfamoil)-fenil]-4-metil-tiazol-2-il]-acetamida y *N*-[5-[4-(2-metoxi-etilsulfamoil)-fenil]-4-metil-tiazol-2-il]-acetamida respectivamente, se preparan en una forma análoga al Ejemplo 10 mediante la reacción de la amina apropiada con
25 cloruro de 4-(2-acetilamino-4-metil-tiazol-5-il)-bencenosulfonilo (3a).

Ejemplo 17: *N*-[5-(4-Metanosulfonil-fenil)-4-metil-tiazol-2-il]-acetamida:

17a) *N*-(4-Metil-tiazol-2-il)-acetamida:

30 Se disuelve 2-Amino-4-metil-tiazol (10.0 g, 87.6 mmol) en piridina seca (75 ml) a temperatura ambiente. Esta solución luego se trata en forma de gotas con cloruro de acetilo (6.3 ml, 87.6 mmol). Después de 2 horas, la mezcla de reacción se vierte en agua (1000 ml), y se extrae con acetato de etilo (3 x 250 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavan con agua (2 x 200 ml), solución salina (200 ml), se secan sobre MgSO₄, se filtran y se concentran *in vacuo*. El residuo se disuelve en tolueno (200 ml) seguido por la remoción del solvente *in vacuo*. El sólido así obtenido se seca *in vacuo* para dar el compuesto del título.

17b) *N*-(5-Bromo-4-metil-tiazol-2-il)-acetamida:

35 Se disuelve *N*-(4-Metil-tiazol-2-il)-acetamida (Ejemplo 17a) (4.0 g, 25.6 mmol) en ácido acético glacial (100 ml) a temperatura ambiente. Esta solución luego se trata en forma de porciones con *N*-bromosuccinimida (4.6 g, 25.6 mmol). Después de 48 horas la mezcla de reacción se vierte en agua (1000 ml) y se extrae con acetato de etilo (3 x 250 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavan con agua (200 ml), solución salina (200 ml), se secan sobre MgSO₄, se filtran y se concentran *in vacuo*. El residuo se disuelve en tolueno (100 ml) seguido por la remoción del solvente *in vacuo*. Esto se repite dos veces más y el sólido resultante se seca *in vacuo* at 40° C para dar *N*-(5-bromo-4-metil-tiazol-2-il)-acetamida.
40

17c) *N*-[5-(4-Metanosulfonil-fenil)-4-metil-tiazol-2-il]-acetamida:

45 Se disuelve *N*-(5-Bromo-4-metil-tiazol-2-il)-acetamida (Ejemplo 17b) (0.1 g, 0.43 mmol) en DME (2 ml) a temperatura ambiente. Esta solución se trata con ácido [(4-metilsulfonil) fenil] borónico (0.172 g, 0.86 mmol), seguido por Na₂CO₃ acuoso 2M (0.63 ml, 1.29 mmol) y cloruro bis(trifenilfosfina)paladio (II) (0.03 g, 0.043 mmol). La mezcla luego se calienta a 80° C durante 4 horas. El solvente se retira *in vacuo* y el residuo se purifica mediante LCMS preparativo para dar *N*-[5-(4-metanosulfonil-fenil)-4-metil-tiazol-2-il]-acetamida. MH⁺(ESMS): 311.0, Pf 251-253° C

Ejemplos 18 a 23

Estos compuestos, a saber *N*-[5- (4- acetil-fenil) - 4- metil-tiazol -2- il] -acetamida, *N*-[4-metil-5- (4- trifluorometil- fenil) -tiazol -2- il] -acetamida, *N*-[5- (4- hidroxifenil) - 4- metil-tiazol -2- il] -acetamida, *N*-[5-(3,4-dimetoxi- fenil) - 4- metil-tiazol -2- il] -acetamida, *N*-[5-(3-ciano-fenil) - 4- metil-tiazol -2- il] -acetamida y *N*-[4-metil- 5-(3-trifluorometilfenil) - tiazol -2- il] -acetamida respectivamente, se preparan en una forma análoga del ácido borónico apropiado siguiendo el procedimiento descrito por el ejemplo 17.

Ejemplo 24: etil éster de ácido {3-[5- (4- Dimetilsulfamoil-fenil) - 4- metil-tiazol -2- il] -ureido}- acético:

24a) 4-(2-Amino- 4- metil-tiazol-5-il) -*N,N*-dimetil-bencenosulfonamida:

Se agrega ácido clorhídrico concentrado (15 ml) a una suspensión agitada de *N*-[5- (4- dimetilsulfamoil-fenil) - 4- metil-tiazol -2- il] -acetamida (ejemplo 11) (6.26 g, 18.5 mmol) en etanol (120 ml). La reacción se calienta a 85° C hasta que no permanece el material de partida (4 horas). La reacción se enfría y el solvente se retira para dar la sal de clorhidrato como un sólido amarillo. Se agrega hidróxido de sodio acuoso (4M) y la mezcla se agita vigorosamente durante 30 minutos antes de extracción con cloroformo seguido por acetato de etilo. Los extractos orgánicos combinados se secan (MgSO₄), se filtran y el solvente se retira para dar el compuesto del título. MH⁺ (TOF, MS, ES+): 427.3

24b) Etil éster de ácido {3-[5- (4- Dimetilsulfamoil-fenil) - 4- metil-tiazol -2- il] -ureido}-acético:

Se agitan 4 -(2-Amino- 4- metil-tiazol-5-il) -*N,N*-dimetil-bencenosulfonamida (Ejemplo 24a) (0.083 g, 0.28 mmol) y isocianatoacetato de etilo (0.05 ml, 0.34 mmol) en dimetilformamida a 100° C durante 3 horas. La mezcla luego se somete a partición entre ácido clorhídrico acuoso 1M y acetato de etilo. El extracto orgánico se lava con solución salina, se seca sobre MgSO₄ y el solvente se retira *in vacuo*. La purificación mediante HPLC preparativo proporciona el compuesto del título. MH⁺ (TOF, MS, ES+): 441.4

Ejemplo 25: Etil éster de ácido 3-{3-[5- (4- Dimetilsulfamoil-12fenil) - 4- metil-tiazol -2- il] -ureido}-propiónico:

Utilizando 4-(2-amino- 4- metil-tiazol-5-il) -*N,N*-dimetil-bencenosulfonamida (Ejemplo 24a) (0.083 g, 0.28 mmol) y reemplazado isocianatoacetato de etilo con 3-isocianatopropionato de etilo (0.05 ml, 0.34 mmol) en la reacción anterior se proporciona el compuesto del título.

Ejemplo de Referencia 26: 4-(2-Amino- 4- metil-tiazol-5-il) -2,6-dicloro-bencenosulfonamida:

Una solución de *N*-[5-(3,5- dicloro- 4- sulfamoil-fenil) - 4- metil-tiazol -2- il] -acetamida (Ejemplo 6) (0.70 g, 1.84 mmol) en ácido clorhídrico acuoso (5M, 10 ml) y etanol (20 ml) se calienta en reflujo durante 90 minutos. Cuando se enfría, la mezcla se concentra para retirar el etanol y la solución acuosa se trae a pH 9 mediante la adición de hidróxido de sodio acuoso (4M). El producto se extrae con *n*-butanol (50 ml) y el extracto orgánico se seca sobre MgSO₄. La remoción del solvente seguido por cromatografía sobre sílice (eluyendo con acetato de etilo - hexano, 2:1 aumenta a 4:1) proporciona el compuesto del título. MH⁺ (MS, AP+): 337.8, 339.5

Ejemplo 27: 2,6-Dicloro- 4- [2-(3-et-il-ureido) - 4- metil-tiazol-5-il] -bencenosulfonamida

Se agrega isocianato de etilo (0.015 ml, 0.19 mmol) a una solución agitada de 4-(2-amino- 4- metil-tiazol-5-il) -2,6-dicloro-bencenosulfonamida (Ejemplo 26) (0.043 g, 0.127 mmol) en dimetilformamida seca (1.0 ml) bajo argón. Después de calentar a 85° C durante 3 horas se agrega más isocianato de etilo (0.015 ml, 0.19 mmol) y se continúa calentando durante una hora adicional. La reacción se concentra *in vacuo* y el producto se purifica mediante cromatografía sobre sílice eluyendo con acetato de etilo - hexano (1:1 aumenta a 4:1) para dar el compuesto del título. MH⁺ (TOF, MS, ES+): 408.9, 410.9, 412.8

Ejemplo 28: 5-[2-(3-Etil-ureido) - 4- metil-tiazol-5-il] -2- metoxi-bencenosulfonamida

28a) *N*-[5- (4- Metoxi-fenil) - 4- metil-tiazol -2- il] -acetamida:

Se agitan 4-metoxifenilacetona (10 g, 60.9 mmol), *N*-acetiltiurea (7.2 g, 60.9 mmol) y yodo (15.46 g, 60.9 mmol) en piridina (50 ml) a 70° C durante 16 horas. La mezcla se concentra y el residuo se purifica mediante cromatografía sobre sílice con iso-hexano-acetato de etilo (1:1) para dar el compuesto del título.

45

28b) 5-(4-Metoxi-fenil) - 4- metil-tiazol -2- ilamina:

5 Se agrega una solución de ácido clorhídrico concentrado HCl (20 ml) en agua (30 ml) a N-[5-(4-Metoxi-fenil) - 4-metil-tiazol -2- il] -acetamida (Ejemplo 28a) (2 g, 7.63 mmol) en etanol. Después de 5 horas en reflujo, la reacción se vierte en agua (600 ml) y el pH se ajusta a 9/10 con NaOH 2.5 M. La capa acuosa luego se extrae con acetato de etilo (3 x 200 ml). Las capas orgánicas combinadas se secan sobre MgSO₄, se filtran y se concentran para producir 5-(4-Metoxi-fenil) - 4- metil-tiazol -2- ilamina.

28c) 1-Etil-3-[5-(4-metoxi-fenil) - 4- metil-tiazol -2- il]urea:

10 Se agrega isocianato de etilo (1.2 ml, 14.18 mmol) a 5-(4-metoxi-fenil) - 4- metil-tiazol -2- ilamina (Ejemplo 28b) (1.56 g, 7.09 mmol) en dioxano (100 ml). Después de 5 horas a 85° C la mezcla de reacción se concentra para producir 1-etil- 3-[5-(4-metoxi-fenil) - 4- metil-tiazol -2- il]urea como un sólido café.

28d) Cloruro de 5-[2-(3-Etil-ureido) - 4- metil-tiazol-5-il] -2- metoxi-bencenosulfonilo:

15 Una suspensión de 1-etil-3-[5-(4-metoxi-fenil) - 4- metil-tiazol -2- il]urea (Ejemplo 28c) (1.0 g, 3.44 mmol) en diclorometano (15 ml) se agrega en forma de porciones a ácido clorosulfónico (25 ml, exceso), se enfría a -10° C. La temperatura se mantiene por debajo de 0° C a través de la adición. La mezcla de reacción se calienta hasta temperatura ambiente. Después de 3 horas, la mezcla de reacción se vierte cuidadosamente en hielo (2 litros). Una vez se funde el hielo, la capa acuosa se extrae con diclorometano (DCM) (3 x 200 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavan con solución salina, se secan sobre MgSO₄ se filtran y se concentran para producir cloruro de 5-[2-(3-etil-ureido) - 4- metil-tiazol-5-il] -2- metoxi bencenosulfonilo.

28e) 5-[2-(3-Etil-ureido) - 4- metil-tiazol-5-il] -2- metoxi-bencenosulfonamida:

20 A una solución agitada de cloruro de 5-[2-(3-etil-ureido) - 4- metil-tiazol-5-il] -2- metoxi bencenosulfonilo (Ejemplo 28d) (0.2 g, 0.514 mmol) en dioxano (10 ml) se agrega 2 M Na₂CO₃ (0.515 ml) seguido por 0.5 M NH₃ en dioxano (2.06 ml). Después de 2 horas a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se vierte en agua (200 ml) luego se extrae con acetato de etilo (3 x 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se secan sobre MgSO₄, se filtran y se concentran para producir 5-[2-(3-etilureido) - 4-metil-tiazol-5-il] -2- metoxi-bencenosulfonamida como un polvo amarillo.

Ejemplo 29: 5-[2-(3-Etil-ureido) - 4- metil-tiazol-5-il] -N-(2-hidroxi-etil) -2- metoxi bencenosulfonamida

30 A cloruro de 5-[2-(3-Etil-ureido) - 4- metil-tiazol-5-il] -2- metoxi bencenosulfonilo (Ejemplo 28d) (0.2g, 0.514 mmol) en dioxano (10 ml) se agrega 2M Na₂CO₃ (0.515 ml) seguido por etanolamina (0.031 ml, 0.514 mmol). Después de 2 horas a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se vierte en agua (150 ml) / acetato de etilo (50 ml) y se somete a sonicación. Las capas luego se separan, la capa acuosa se extrae con acetato de etilo (3 x 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se secan sobre MgSO₄, se filtran y se concentran para producir un aceite pegajoso que se disuelve en una cantidad mínima de DCM/ metanol y se seca a presión reducida para producir 5-[2-(3-etil-ureido) - 4- metil-tiazol-5-il] -N-(2-hidroxi-etil) -2- metoxi-bencenosulfonamida como una espuma amarilla.

Ejemplo 30: N-[5-(4-Metoxi-3-sulfamoil-fenil) - 4- metil-tiazol -2- il] -acetamida:

35 30a) 2-Metoxi-5-(2-oxo-propil) -bencenosulfonamida:

40 Se agrega en forma de gotas 4-metoxifenilacetona (5 g, 30 mmol) a ácido clorosulfónico (14.25 ml, 0.21 mol) por debajo de 0° C y la mezcla se agita a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla se vierte en hielo triturado y se extrae con acetato de etilo. La capa de acetato de etilo se lava con agua y se seca sobre Na₂SO₄. Después de la remoción del solvente, el residuo se disuelve en tetrahidrofurano (50 ml) y se agrega en forma de gotas amoniaco concentrado (8 ml). La mezcla se agita a temperatura ambiente durante la noche y se concentra. Al residuo se agrega agua, los precipitados se recolectan mediante filtración y se recristalizan a partir de metanol para dar el compuesto del título.

30b) 5-(1-Bromo -2- oxo-propil) -2- metoxi-bencenosulfonamida:

45 Se agrega en forma de gotas 2-Metoxi-5-(2-oxo-propil) -bencenosulfonamida (Ejemplo 30a) (0.5g, 2.05 mmol) en THF seco (15 ml) a una solución de perbromuro 2-carboxietiltrifenilfosfonio (1.24 g, 2.15 mmol) en THF seco (10 ml). La mezcla se agita a temperatura ambiente durante 3 horas, se filtra y luego se concentra. El residuo se purifica mediante cromatografía sobre sílice con hexano -acetato de etilo (1:1) para dar el compuesto del título.

30c) *N*-[5- (4- Metoxi-3-sulfamoil-fenil) - 4- metil-tiazol -2- il] -acetamida:

Se agitan 5-(1-Bromo -2- oxo-propil) -2- metoxi-bencenosulfonamida (Ejemplo 30b) (0.2 g, 0.64 mmol) y *N*-acetiltiurea (0.075 g, 0.64 mmol) en etanol (3 ml) a 70° C durante 4 horas. La mezcla se concentra y el residuo se recristaliza a partir de etanol para dar un sólido blancuzco. MH⁺ (ESMS): Pf 341.9° C

5 Ejemplo 31: *N*-{5-[3-(2-Dimetilamino-etilsulfamoil) - 4- metoxi-fenil] - 4- metil-tiazol -2- il}-acetamida:

31a) *N*-[5- (4- Metoxi-fenil) - 4- metil-tiazol -2- il] -acetamida:

Se agitan 4-metoxifenilacetona (10 g, 60.9 mmol), *N*-acetiltiurea (7.2 g, 60.9 mmol), yodo (15.46 g, 60.9 mmol) en piridina (50 ml) a 70° C durante 16 horas. La mezcla se concentra y el residuo se purifica mediante cromatografía sobre sílice con hexano-acetato de etilo (1:1) para dar el compuesto del título.

10 31b) *N*-{5-[3-(2-Dimetilamino-etilsulfamoil) - 4- metoxi-fenil] - 4- metil-tiazol -2- il}-acetamida:

A *N*-[5- (4- Metoxi-fenil) - 4- metil-tiazol -2- il] -acetamida (Ejemplo 28a) (0.0947 g, 0.361 mmol) se agrega a 0° C ácido clorosulfónico (3 ml) seguido por diclorometano (1 ml). La mezcla de reacción se agita por debajo de 0° C durante 2 horas luego se vierte en hielo triturado y se extrae con diclorometano (3 x 5 ml). Las capas orgánicas se combinan y se secan sobre MgSO₄. El solvente se retira para dar cloruro de 5-(2-acetilamino- 4- metil-tiazol-5-il) -2- metoxi-bencenosulfonilo, que se disuelve en dioxano (2 ml). A esta solución se agrega *N,N*-dimetiletlenodiamina (0.0636 g, 0.72 mmol) y 2M Na₂CO₃ (0.5 ml). La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla se concentra y el residuo se toma en agua (2 ml) y se extrae con diclorometano (3 x 5 ml). Las capas orgánicas combinadas se secan sobre MgSO₄, después de la filtración del solvente se retira *in vacuo* para dar el compuesto del título que se seca durante la noche en horno de vacío a 25°C. MH⁺ (ESMS): Pf 413.0°C.

20 Ejemplos 32 a 40

Estos compuestos a saber *N*-{5-[4-metoxi-3-(2-metoxi-etilsulfamoil) -fenil] - 4- metil-tiazol -2- il}-acetamida, *N*-{5-[4-metoxi-3- (4- metil-piperazina -1- sulfonil) -fenil] - 4- metil-tiazol -2- il}-acetamida, *N*- {5-[3-(3-dimetilamino-propilsulfamoil) - 4- metoxi-fenil] - 4- metil-tiazol -2- il}-acetamida, *N*-{5-[3-(2-dimetilamino- etil) -metil-sulfamoil] - 4- metoxi-fenil}- 4- metil-tiazol -2- il}-acetamida, *N*-{5-[4-metoxi-3-(3-morfolin- 4-il-propilsulfamoil) -fenil] - 4- metil-tiazol -2- il}-acetamida, *N*-{5-[4-metoxi-3-[3- (4- metil-piperazin -1- il) -propilsulfamoil] - fenil]- 4- metil-tiazol -2- il) - acetamida, *N*-{5-[4-metoxi-3-(2-pirrolidin -1- il-etilsulfamoil) -fenil] - 4- metil-tiazol -2- il}-acetamida, *N*-{5-[4-metoxi-3-(3-metoxi-propilsulfamoil) -fenil] - 4- metil-tiazol -2- il}-acetamida y *N*-{5-[3-(2-hidroxi-etilsulfamoil) - 4- metoxi-fenil] - 4- metil-tiazol -2- il}-acetamida respectivamente, se preparan al reemplazar *N,N*-dimetiletlenodiamina con la amina apropiada en el procedimiento descrito anteriormente para la preparación de *N*-{5-[3-(2-dimetilamino-etilsulfamoil) - 4- metoxi-fenil] - 4- metil-tiazol -2- il}-acetamida (Ejemplo 31b) para producir los compuestos del título.

Ejemplo 41: *N*-[5-(3-Metanosulfonil- 4- metox-fenil) - 4- metil-tiazol -2- il] -acetamida

41a) Cloruro de 5-(2-Acetilamino- 4- metil-tiazol-5-il) -2- metoxi-bencenosulfonilo:

Al ácido clorosulfónico (25 ml, exceso), se enfría a -10° C, se agrega en forma de porciones una suspensión de *N*-[5-(4- metoxifenil) - 4-metil-tiazol -2- il] -acetamida (Ejemplo 31a) (1.0 g, 3.8 mmol) en DCM (10 ml). La temperatura se mantiene por debajo de 0° C a través de la adición. La mezcla de reacción se calienta hasta temperatura ambiente. Después de 2 horas, la mezcla de reacción se vierte cuidadosamente en hielo (500 ml). Una vez el hielo se funde, la capa acuosa se extrae con DCM (3 x 200 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavan con solución salina (150 ml), se secan sobre MgSO₄, se filtran y se concentran para producir cloruro de 5-(2-acetilamino- 4- metil-tiazol-5-il) -2- metoxibencenosulfonilo.

40 41b) *N*-[5-(3-Metanosulfonil- 4- metoxi-fenil) - 4- metil-tiazol -2- il] -acetamida:

A una solución agitada de sulfito de sodio (1.05 g, 8.31 mmol) e hidrogen carbonato de sodio (0.71 g, 8.31 mmol) en agua (10 ml) a 70°C se agrega una solución de cloruro de 5-(2-acetilamino- 4- metil-tiazol-5-il) -2- metoxi-bencenosulfonilo (Ejemplo 41a) (1.5 g, 4.16 mmol) en 1,4-dioxano (20 ml). Después de 30 minutos, la mezcla de reacción se concentra para producir el intermedio de sulfinato de sodio como un sólido blancuzco. Al intermedio de sulfinato (0.5 g, 1.43 mmol) en DMF (10 ml) se agrega yodometano (0.09 ml, 1.43 mmol). Después de 2 horas a 40° C, las mezclas de reacción se vierten en agua (250 ml) y se extraen con acetato de etilo (3 x 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se secan sobre MgSO₄, se filtran y se concentran para producir *N*-[5-(3-metanosulfonil- 4- metoxi-fenil) - 4- metil-tiazol -2- il] -acetamida.

Ejemplos 42 a 44

Estos compuestos, a saber *N*-[5-[3-(2-hidroxi-etanosulfonil) - 4- metoxi-fenil] - 4- metil-tiazol -2- il]-acetamida, *N*-[5-[3-(3-hidroxi-propano -1- sulfonil) - 4- metoxi-fenil] - 4- metil-tiazol -2- il]-acetamida, y *N*- [5-(3-Cianometanosulfonil- 4- metoxi-fenil) - 4- metil-tiazol -2- il] -acetamida respectivamente, se sintetizan siguiendo el mismo procedimiento como 41, reemplazando yoduro de metilo en el procedimiento anterior con el yoduro de alquilo apropiado.

Ejemplo 45: *N*-[5-(3-Metanosulfonil-fenil) - 4- metil-tiazol -2- il] -acetamida:

N-[4-Metil-5-(3-nitro-fenil) -tiazol -2- il] -acetamida (Ejemplo 49b) se convierte en la anilina utilizando el procedimiento descrito en el ejemplo 1a y este material se convierte en el compuesto del título siguiendo el procedimiento descrito en el ejemplo 41b.

Ejemplo 46: *N*-[5-(3-Cianometanosulfonil-fenil) - 4- metil-tiazol -2- il] -acetamida: *N*-[4-Metil-5-(3-nitro-fenil) - tiazol -2- il] -acetamida (49b) se convierte en la anilina utilizando el procedimiento descrito en el ejemplo 1a y este material se convierte en el compuesto del título siguiendo el procedimiento descrito en el ejemplo 41b, reemplazando yoduro de metilo en este procedimiento con yodoacetoneitrilo.

Ejemplo 47: *N*-[5- (4- Fluoro-3-metanosulfonil-fenil) - 4- metil-tiazol -2- il] -acetamida

47a) Cloruro de 2-Fluoro-5-(2-oxo-propil) -bencenosulfonilo:

Al ácido clorosulfónico (25 ml, exceso) enfriado a -10° C se agrega en forma de gotas 4-fluorofenil acetona (1.0 g, 6.57 mmol). La temperatura se mantiene por debajo de 0° C a través de la adición. La mezcla de reacción luego se calienta hasta temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se vierte cuidadosamente en hielo (1500 ml). Una vez se funde el hielo, la capa acuosa se extrae con DCM (3 x 250 ml). Las capas orgánicas combinadas se secan sobre MgSO₄, se filtran y se concentran para producir el compuesto del título como un sólido blancuzco.

47b) 1- (4- Fluoro-3-metanosulfonil-fenil) -propan -2- ona:

A una solución agitada de sulfito de sodio (0.5 g, 3.99 mmol) e hidrogen carbonato de sodio (0.34 g, 3.99 mmol) en agua (10 ml) at 70° C se agrega una solución de cloruro de 2-fluoro-5-(2-oxo-propil) -bencenosulfonilo (Ejemplo 47a) (0.5 g, 1.99 mmol) en 1,4-dioxano (20 ml)). Después de 1 hora, la mezcla de reacción se concentra para producir el intermedio sulfinato. Al intermedio sulfinato (0.47 g, 1.97 mmol) en DMF (20 ml) se agrega yodometano (0.12 ml, 1.97 mmol). Después de 1 hora a 40° C, la mezcla de reacción se vierte en agua (400 ml) y se extrae con acetato de etilo (3 x 100 ml). Las capas orgánicas combinadas se secan sobre MgSO₄, se filtran y se concentran. El residuo se deja durante la noche en el horno de vacío para producir el compuesto del título como un aceite viscoso.

47c) 1-Bromo -1- (4- Fluoro-3-metanosulfonil-fenil) -propan -2- ona:

A 1- (4- fluoro-3-metanosulfonil-fenil) -propan -2- ona (Ejemplo 47b) (0.23 g, 1 mmol) en THF seco (5 ml) se agrega bajo atmósfera inerte y en forma de gotas una solución de tribromuro 2-carboxetiltrifenilfosfonio (0.6 g, 1.05 mmol). Después de 2.5 horas a temperatura ambiente la mezcla de reacción se filtra luego se concentra para dar un aceite naranja viscoso que se purifica mediante cromatografía eluyendo con isohexano-acetato de etilo (4:1 luego 2:1) para dar el compuesto del título.

47d) *N*-[5- (4- Fluoro-3-metanosulfonil-fenil) - 4- metil-tiazol -2- il] -acetamida:

Una mezcla de 1-bromo -1- (4- fluoro-3-metanosulfonil-fenil) -propan -2- ona (Ejemplo 47c) (0.17 g, 0.55 mmol) y *N*-acetiltiourea (0.065 g, 0.55 mmol) en etanol se calienta a 70° C durante 3 horas luego a temperatura ambiente durante dos días. La mezcla de reacción se vierte en agua (200 ml) y se extrae con acetato de etilo (3 x 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se secan sobre MgSO₄, se filtran y se concentran para producir un sólido viscoso. Este sólido en una cantidad mínima de acetato de etilo se somete a sonicación para dar una suspensión que luego se calienta hasta que todo el sólido se ha disuelto, luego se enfría a temperatura ambiente durante la noche. El sólido cristalino blanco se filtra para producir el compuesto del título.

Ejemplo 48: *N*-[5- (4- Cloro-3-metanosulfonil-fenil) - 4- metil-tiazol -2- il] -acetamida

El compuesto del título se prepara siguiendo la misma ruta como *N*-[5- (4- Fluoro-3-metanosulfonil-fenil) - 4- metil-tiazol -2- il] -acetamida (Ejemplo 47) al reemplazar 4-fluorofenil acetona con 4-clorofenil acetona.

Ejemplo 49: N-[4-Metil-5-(3-sulfamoil-fenil) -tiazol -2- il] -acetamida

49a) 1-Bromo -1- (3-nitro-fenil) -propan -2- ona:

5 Una solución agitada de 3-nitrofenilacetona (0.5 g, 13.9 mmol) en THF (10 ml) a temperatura ambiente se trata con polímero soportado con perbromuro de bromhidrato de piridina (1.4 g, 2 mmol BR³-/g). La mezcla de reacción se agita durante la noche, luego se filtra y se concentra *in vacuo*. El residuo se purifica mediante cromatografía sobre sílice con iso-hexano-acetato de etilo (6:1) para dar el compuesto del título.

49b) N-[4-Metil-5-(3-nitro-fenil) -tiazol -2- il] -acetamida:

10 Una mezcla de 1-bromo -1- (3-nitro-fenil) -propan -2- ona (Ejemplo 49a) (0.5 g, 1.94 mmol) y N-acetilurea (0.23 g, 1.94 mmol) en etanol (10 ml) se agita a 70° C durante 2 horas. Después de enfriar la reacción a temperatura ambiente, el producto precipitado se retira mediante filtración y se seca bajo vacío para dar el compuesto del título (0.28 g).

49c) N-[4-Metil-5-(3-sulfamoil-fenil) -tiazol -2- il] -acetamida:

15 N-[4-Metil-5-(3-nitro-fenil) -tiazol -2- il] -acetamida (Ejemplo 49b) se convierte en la anilina utilizando el procedimiento descrito en el ejemplo 1a y este material se convierte en la sulfonamida correspondiente siguiendo el procedimiento descrito en el ejemplo 3.

Ejemplos 50 a 54

20 Estos compuestos, a saber N-{4-metil-5-[3- (4- metil-piperazina -1- sulfonil) -fenil] -tiazol -2- il}-acetamida, N-{5-[3-(3-dimetilamino-propilsulfamoil) -fenil] - 4- metil-tiazol -2- il}-acetamida, N-{4-metil-5-[3-(3-morfolin- 4- il-propilsulfamoil) -fenil] -tiazol -2- il}-acetamida, N-{5-[3-(3-metoxi-propilsulfamoil) -fenil] - 4- metil-tiazol -2- il}-acetamida y N-{5-[3-(2-hidroxi-etilsulfamoil) -fenil] - 4- metil-tiazol -2- il}-acetamida respectivamente, se preparan como se describe por el ejemplo 49 al reemplazar amoniaco en la reacción final con la amina apropiada.

Ejemplo 55: N-(3-Dimetilamino-propil) -3-[2-(3-etil-ureido) - 4- metil-tiazol-5-il] bencenosulfonamida

El compuesto del título se prepara a partir del Ejemplo 51 utilizando las condiciones de hidrólisis descritas en el ejemplo 26 seguido por reacción con isocianato de etilo como se describe en el ejemplo 27.

Ejemplos 56: N-[5- (4- Fluoro-3-sulfamoil-fenil) - 4- metil-tiazol -2- il] -acetamida

El compuesto del título se prepara a partir de 4-fluorofenil acetona por medio de cloruro de 2-fluoro-5-(2-oxo-propil) -bencenosulfonilo (Ejemplo 47a) siguiendo una secuencia idéntica de reacciones utilizadas para la síntesis de N-[5-(4- metoxi-3-sulfamoil- fenil) - 4- metil-tiazol -2- il] -acetamida (Ejemplo 30) de 4-metoxifenil acetona.

Ejemplo 57: N-[5- (4- Cloro-3-sulfamoil-fenil) - 4- metil-tiazol -2- il] -acetamida:

30 Reemplazar 4-fluorofenil acetona con 4-clorofenil acetona en el proceso anterior (Ejemplo 56) proporciona el compuesto del título.

Ejemplo de Referencia 58: 5- (4- Metanosulfonil-fenil) - 4- metil-tiazol -2- ilamina:

35 Se agrega en forma de gotas cloruro de 4-(2-Acetilamino- 4- metil-tiazol-5-il) -bencenosulfonilo (Ejemplo 3a) (0.5 g, 1.5 mmol) en dioxano (2 ml) a una solución agitada de sulfato de sodio (0.378 g, 3.0 mmol) e hidrogen carbonato de sodio (0.252 g, 3.0 mmol) en agua a 75° C. Después de 1 hora a 75° C, se agrega ácido bromoacético (0.417 g, 3.0 mmol) y se continúa calentando durante 1 hora a 100° C. Luego se agrega hidróxido de sodio (0.24 g, 6.0 mmol) en agua (0.25 ml) y la mezcla se calienta con agitación a 91° C durante 16 horas. La mezcla de reacción se enfría, se diluye con agua (100 ml) y se extrae con diclorometano (3 x 75 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavan con solución salina (75 ml), se secan (MgSO₄) se filtran, y el solvente se retira para dar el compuesto del título. MH⁺ 268.9.

Ejemplo 59: 1-Etil-3-[5- (4- metanosulfonil-fenil) - 4- metil-tiazol -2- il] -urea:

45 Se agrega isocianato de etilo (0.09 ml, 1.1 mmol) a una solución agitada de 5- (4- metanosulfonilfenil) - 4- metiltiazol-2-ilamina (Ejemplo 58) (0.10 g, 0.37 mmol) en dimetilformamida (1.0 ml). La mezcla se calienta a 85° C durante 90 minutos seguido por la remoción del solvente. El residuo se cristaliza a partir de acetato de etilo - metanol para producir el compuesto del título. MH⁺ 340.0.

Ejemplo 60: etil éster de ácido {3-[5- (4- Metanosulfonil-fenil) - 4- metil-tiazol -2- il] -ureido}-acético

Reemplazando isocianato de etilo en el ejemplo 59 con etil isocianoacetato proporciona el compuesto del título como un sólido blanco. MH⁺ 398.

Ejemplo 61: ácido {3-[5- (4- Metanosulfonil-fenil) - 4- metil-tiazol -2- il] -ureido}- acético:

- 5 Se agrega hidróxido de sodio acuoso (2M, 0.5 ml) a una solución agitada de etil éster de ácido {3-[5- (4- metanosulfonil-fenil) - 4- metil-tiazol -2- il] -ureido}-acético (Ejemplo 60) (0.14 g, 0.00035 mmol) en metanol (2 ml). Después de agitación a temperatura ambiente durante 18 horas el solvente se retira y se agrega HCl diluido. El sólido amarillo resultante se retira mediante filtración y se recristaliza a partir de etanol para producir el compuesto del título. MH⁺ 370.0

10 Ejemplo 62: ácido 3-{3-[5- (4- Metanosulfonil-fenil) - 4- metil-tiazol -2- il] -ureido}-propiónico:

Reemplazando isocianato de etilo en el ejemplo 59 con etil 3-isocianatopropionato proporciona etil éster de ácido {3-[5- (4- metanosulfonil-fenil) - 4- metil-tiazol -2- il] -ureido}-propiónico como un sólido blanco. Este se trata con hidróxido de sodio acuoso durante 18 horas como se describe en el ejemplo 61 para producir el compuesto del título como un sólido blanco. MH⁺ 384.0

15 Ejemplo 63: N-[5-(3-Bromo- 4- metanosulfonil-fenil) - 4- metil-tiazol -2- il] -acetamida:

- 20 N-[5- (4- amino-3-bromo-fenil) - 4- metil-tiazol -2- il] -acetamida (Ejemplo 7a) (1.0 g, 3.07 mmol) se convierte en el cloruro de sulfonilo correspondiente mediante el procedimiento descrito para la conversión de anilina (Ejemplo 1a) a cloruro de sulfonilo (Ejemplo 3a). Una muestra de este cloruro de sulfonilo crudo (1.0 g, 2.4 mmol) se disuelve en dioxano (5 ml) y la solución resultante se agrega a una solución agitada de sulfito de sodio (0.615 g, 4.9 mmol) e hidrogen carbonato de sodio (0.41 g, 4.9 mmol) en agua (5ml) a 75° C. Después de 1 hora a 75° C se agrega ácido bromoacético (0.679 g, 4.9 mmol). La reacción se agita durante 6 horas adicionales a 75° C. Cuando la mezcla fría se diluye con agua (200 ml) y se extrae con diclorometano (3 x 100 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavan con solución salina (100 ml, se secan (MgSO₄) y el solvente se retira. La purificación mediante cromatografía sobre sílice (EtOAc) proporciona el compuesto del título.

25 Ejemplo 64: N-[5-(3-Fluoro- 4- metanosulfonil-fenil) - 4- metil-tiazol -2- il] -acetamida:

64a) 3-Fluoro- 4- metanosulfonil-benzaldehído:

- 30 Se agrega sal de sodio de ácido sulfínico y metano (20.1 g, 200 mmol) a una solución agitada de 3,4-difluorobenzaldehído (22.5 g, 158 mmol) en DMSO seco (200 ml) a 75° C. Después de 2 horas la reacción se vierte en agua helada (200 ml). El precipitado se filtra, se lava con agua y se disuelve en cloroformo (400 ml). El extracto orgánico se lava con agua (2 x 200 ml), se seca sobre MgSO₄, se filtra, y el solvente se retira para dar el compuesto del título como un sólido blanco.

64b) 2-Fluoro -1- metanosulfonil- 4- (2-nitro-propenil) -benceno:

- 35 Una mezcla agitada de 3-fluoro- 4- metanosulfonil-benzaldehído (Ejemplo 64a) (24 g, 0.119 mol), nitroetano (70 ml, 0.97 mol) y acetato de amonio (2.75 g, 35 mmol) se calienta en reflujo bajo argón durante 24 horas. La mezcla se concentra para dar un aceite que se disuelve en cloroformo (200 ml) y se lava con agua (2 x 200 ml), seguido por solución salina (100 ml). El extracto orgánico se seca (MgSO₄), se filtra y el solvente se retira para dar el producto como un aceite naranja. Este se utiliza inmediatamente en la siguiente etapa.

64c) 1-(3-Fluoro- 4- metanosulfonil-fenil) -propan -2- ona:

- 40 Se agrega polvo de hierro (25 g, 0.45 mol) a una mezcla agitada preparada frescamente de 2-fluoro -1- metanosulfonil- 4- (2- nitro-propenil) -benceno (Ejemplo 64b) (29 g, 0.112 mol) en THF (50 ml). Se agrega agua (110 ml) y la mezcla se calienta a 60° C. Se agrega lentamente ácido clorhídrico concentrado (50 ml) durante 1h a 60-90° C. La reacción luego se agita a 100° C durante 20 horas luego se diluye con agua fría (500 ml) y se filtra a través de material de filtro celite™ lavado con cloroformo (500 ml). El extracto orgánico se lava con agua (200 ml) seguido por solución salina (200 ml). Después de secado (MgSO₄) la mezcla se absorbe sobre sílice y se purifica mediante cromatografía, eluyendo con hexano - acetato de etilo (1:1) para dar el compuesto del título.
- 45

64d) *N*-[5-(3-Fluoro- 4- metanosulfonil-fenil) - 4- metil-tiazol -2- il] -acetamida:

5 Se disuelve 1-(3-Fluoro- 4- metanosulfonil-fenil) -propan -2- ona (Ejemplo 64c) (1.0 g, 4.34 mmol) en dioxano (35 ml) y la solución se enfría a 10° C punto en el cual la mezcla es semi congelada. Se agrega lentamente bromo (0.067 ml, 1.2 mmol, 0.3 eq.) y la mezcla se agita durante 15 min adicionales en un estado semicongelado. La mezcla se calienta a temperatura ambiente y el solvente se retira para dar un aceite café que contiene el material de partida y 1-bromo- 1-(3-fluoro- 4- metanosulfonil-fenil) -propan -2- ona. Este material disuelto en etanol (30 ml) y *N*-acetiltiurea (0.369 g, 3.1 mmol) se agrega en una porción. La mezcla se agita a 60° C durante 30 minutos luego se enfría cuando el producto se cristaliza. La filtración proporciona el compuesto del título como un sólido blanco.

Ejemplo 65: *N*-[5- (4- Metanosulfonil-3-trifluorometil-fenil- 4- metil-tiazol -2- il] -acetamida

10 El compuesto del título se prepara mediante un procedimiento análogo a *N*-[5-(3-fluoro- 4- metanosulfonil-fenil) - 4- metil-tiazol -2- il] -acetamida (Ejemplo 64) al reemplazar 3,4-difluorobenzaldehído con 3-fluoro- 4- trifluorometilbenzaldehído.

Ejemplo 66: *N*-[5-(3 -cloro- 4- metanosulfonil-fenil) - 4- metil-tiazol -2- il] -acetamida

15 El compuesto del título se prepara mediante un procedimiento análogo a *N*-[5-(3-fluoro- 4- metanosulfonil-fenil) - 4- metil-tiazol -2- il] -acetamida (Ejemplo 64) al reemplazar 3,4-difluorobenzaldehído con 3,4-diclorobenzaldehído.

Ejemplo 67: *N*-[5-[4-Metanosulfonil-3- (4- metil-peperazin -1- il) -fenil] - 4- metil-tiazol -2- il]-acetamida

20 Una mezcla agitada de *N*-[5-(3-Fluoro- 4- metanosulfonil-fenil) - 4- metil-tiazol -2- il] -acetamida (Ejemplo 64) (0.05 g, 0.15 mmol) y 1-metilpiperazina (0.1 ml, 0.9 mmol) en DMSO seco (1 ml) se calienta bajo argón a 115° C durante 1 hora. El solvente se retira y se agrega agua (30 ml). El producto se extrae con acetato de etilo (2 x 30 ml) y los extractos orgánicos combinados se lavan con solución salina (20 ml) y se secan (MgSO₄). La remoción del solvente y la trituración con éter de dietilo proporciona el compuesto del título como un sólido amarillo.

Ejemplos 68 a 71

25 Estos compuestos, a saber *N*-(5-{3-[(2-dimetilamino-etil) -metil-amino] - 4- metanosulfonil-fenil}- 4- metil- tiazol -2- il) -acetamida, *N*-(5-[3-(3-dimetilamino-propilamino) - 4- metanosulfonil-fenil] - 4- metil-tiazol -2- il) -acetamida, *N*-(5-[3-(2-dietilamino-etil-amino) - 4- metanosulfonil-fenil] - 4- metil-tiazol -2- il)-acetamida y *N*-(5-{3-[(2-dietil-amino-etil) - metil-amino] - 4- metanosulfonil-fenil}- 4- metil-tiazol -2- il) -acetamida respectivamente, se preparan mediante el mismo procedimiento como el Ejemplo 67, reemplazando 1-metilpiperazina en este ejemplo con la amina apropiada.

Ejemplo de Referencia 72: 5-(3-Fluoro- 4- metanosulfonil-fenil) - 4- metil-tiazol -2- ilamina

30 Este material se prepara a partir de *N*-[5-(3-Fluoro- 4- metanosulfonil-fenil) - 4- metil-tiazol -2- il] -acetamida (Ejemplo 64) utilizando las condiciones de hidrólisis descritas en el ejemplo 26.

Ejemplo 73: 1-Etil-3-[5-(3-fluoro- 4- metanosulfonil-fenil) - 4- metil-tiazol -2- il] -urea

35 Una mezcla de 5-(3-fluoro- 4- metanosulfonil-fenil) - 4- metil-tiazol -2- ilamina (0.40 g, 1.4 mmol) e isocianato de etilo (0.121 ml, 1.5 mmol) en DMF seco (3 ml) se calienta a 85° C durante 1 hora. El solvente se retira y el producto se purifica mediante cromatografía sobre sílice eluyendo con hexano - acetato de etilo (1:1) para dar el compuesto del título.

Ejemplo 74: Ácido 4-(2-Acetilamino- 4- metil-tiazol-5-il-benzoico

74a) Ácido 3-(1-Bromo -2- oxo-propil) -benzoico:

40 Una solución agitada de ácido 4-(2-oxopropil)benzoico (1.0 g, 5.6 mmol) en THF (30 ml) a temperatura ambiente se trata con el polímero soportado con perbromuro de bromhidrato de piridina (2.8 g, 2 mmol BR³-/g). Después de 3 horas a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se filtra a través de material de filtro celite™ y el solvente se retira bajo vacío para dar el compuesto del título.

74b) Ácido 4-(2-Acetilamino- 4- metil-tiazol-5-il) -benzoico:

45 Una mezcla de ácido 3-(1-bromo -2- oxo-propil) -benzoico (1.4 g, 5.4 mmol) y *N*-acetiltiurea (0.64 g, 5.4 mmol) en etanol se agita a 70° C durante 2 horas. La mezcla de reacción se enfría a temperatura ambiente. El producto precipitado se retira y se seca bajo vacío para dar el compuesto del título.

Ejemplo 75: 4-(2-Acetilamino- 4- metil-tiazol-5-il) -N-(2-hidroxi-etil) -benzamida:

Al ácido 4-(2-acetilamino- 4- metil-tiazol-5-il) -benzoico (Ejemplo 74b) (0.1 g, 0.36 mmol) en DMF (1 ml) se agrega HATU (0.14 g, 0.36 mmol) seguido por DIPEA (0.07 ml, 0.36 mmol) y etanolamina (0.022 ml, 0.36 mmol). Después de 5 horas, la mezcla de reacción se filtra y el producto precipitado se lava con etanol y se seca bajo vacío para dar el compuesto del título.

5

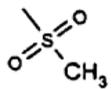
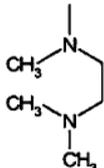
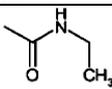
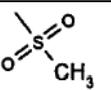
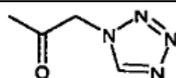
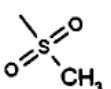
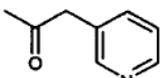
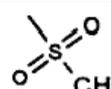
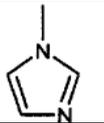
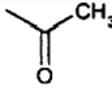
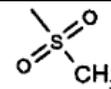
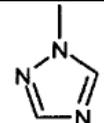
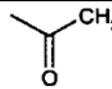
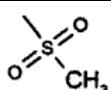
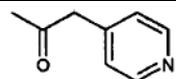
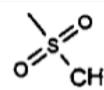
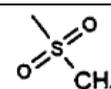
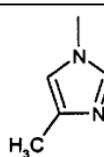
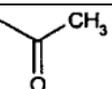
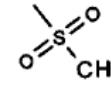
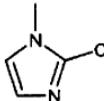
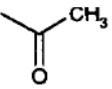
Ejemplo 76: 4-(2-Acetilamino- 4- metil-tiazol-5-il) -N-(2-ciano-etil) -benzamida:

El compuesto del título se prepara siguiendo el procedimiento bosquejado en el ejemplo 75 al reemplazar etanolamina con 3-aminopropionitrilo.

10

Los agentes de la invención también incluyen los compuestos de la fórmula XIX en donde R^a, R^b, R^c y R¹ son como se muestra en la Tabla 2 adelante, el método de preparación se describe después. La tabla también muestra los datos de espectrometría de masa (MH⁺). Los ejemplos están en forma libre.

TABLA 2

Compuestos de la invención					
Ej.	R ^a	R ^b	R ^c	R ¹	m/s MH ⁺
77			H		440.1
78		H	H		378.9
79		H	H		388.0
80			H		377.0
81			H		378.0
82		H	H		388.0
83	Cl		H	H	303.0
84			H		391.0
85			H		391.0

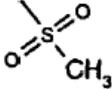
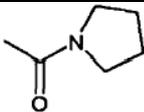
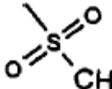
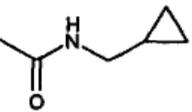
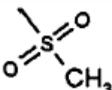
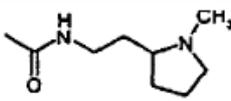
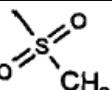
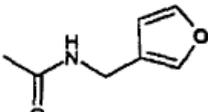
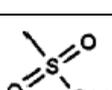
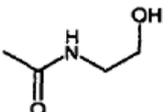
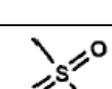
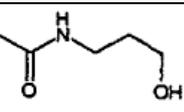
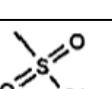
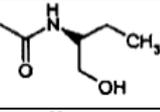
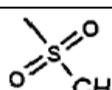
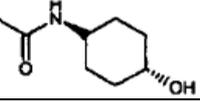
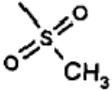
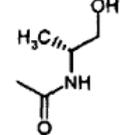
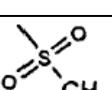
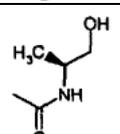
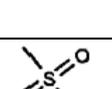
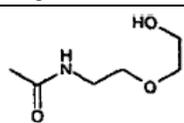
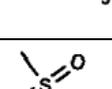
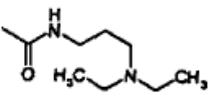
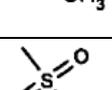
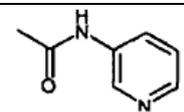
(continuación)

Compuestos de la invención					
Ej.	R ^a	R ^b	R ^c	R ¹	m/s MH ⁺
86			H		405.1
87			H		391.1
88		F	H		374.0
89		F	H		383.0
90			H		389.0
91		F	H		388.0
92		F	H		421.0
93		F	H		435.0
94		F	H		435.0
95		F	F		347.1
96		F	H		402.0
97	Cl		H		388.0
98	H		H		385.0
99	Cl		H		426.0

(continuación)

Compuestos de la invención					
Ej.	R ^a	R ^b	R ^c	R ^d	m/s MH ⁺
100	Cl		H		399.0
101	Cl		H		440.0
102	H	Cl	Cl		301.5
103			H		419.8
104			H		419.8
105	Cl		H		437.8
106	Cl		H		388.6
107	Cl		H		402.7
108	Cl		H		400.7
109 *	Cl		H		386.7
110	Cl		H		437.7
111	Cl		H		437.8
112	Cl		H		454.9

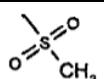
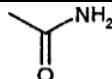
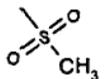
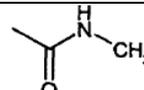
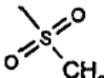
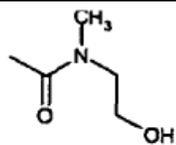
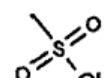
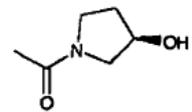
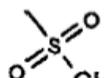
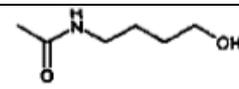
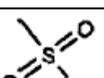
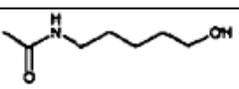
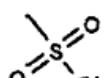
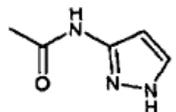
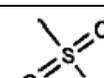
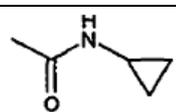
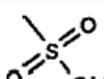
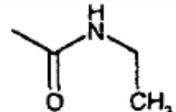
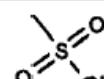
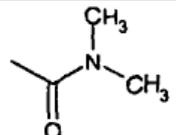
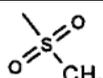
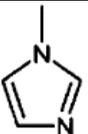
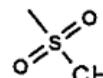
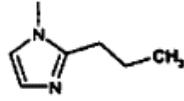
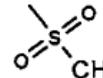
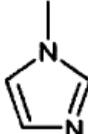
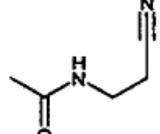
(continuación)

Compuestos de la invención					
Ej.	R ^a	R ^b	R ^c	R ^d	m/s MH ⁺
113 *	Cl		H		400.7
114	Cl		H		399.9
115	Cl		H		456.9
116	Cl		H		425.9
117	Cl		H		389.9
118	Cl		H		403.9
119	Cl		H		417.9
120	Cl		H		443.9
121	Cl		H		403.9
122	Cl		H		403.9
123	Cl		H		433.9
124	Cl		H		459.0
125	Cl		H		422.9

(continuación)

Compuestos de la invención					
Ej.	R ^a	R ^b	R ^c	R ¹	m/s MH ⁺
126	Cl		H		422.9
127	Cl		H		425.9
128	Cl		H		453.9
129	Cl		H		440.9
130	Cl		H		450.9
131	Cl		H		436.9
132 *	Cl		H		465.9
133	Cl		H		465.9
134	Cl		H		401.9
135	Cl		H		452.9
136	Cl		H		452.9
137	Cl		H		441.9

(continuación)

Compuestos de la invención					
Ej.	R ^a	R ^b	R ^c	R ^d	m/s MH ⁺
138	Cl		H		345.8
139	Cl		H		359.9
140	Cl		H		403.97
141 *	Cl		H		415.97
142	Cl		H		417.94
143	Cl		H		431.99
144	Cl		H		411.9
145	Cl		H		386.95
146	Cl		H		373.9
147	Cl		H		373.9
148 *			H	H	334.9
149 *			H	H	377.0
150			H		430.9

(continuación)

Compuestos de la invención					
Ej.	R ^a	R ^b	R ^c	R ¹	m/s MH ⁺
151			H		435.9
152			H		449.9
153			H		402.96
154			H		444.96
155			H		458.98
156	Cl		H		389.9

Preparación de Ejemplos Específicos

- 5 Las abreviaturas utilizadas son como sigue: DCM es diclorometano, DIPEA es diisopropiletilamina, DME es dimetoxietano, HATU es hexafluorofosfato O-(7-azabenzotriazol -1- il) -N, N,-N', N'-tetrametil-uronio, NBS es N-bromosuccinimida y THF es tetrahidrofurano.

Ejemplo 77: 1-(5-{3-[(2-Dimetilamino-etil) -metil-amino] - 4- metanosulfonyl-fenil}- 4- metil-tiazol -2- il) - 3-etil-urea

- 10 Una mezcla agitada de 1-Etil-3-[5-(3-fluoro- 4- metanosulfonyl-fenil) - 4- metil-tiazol -2- il] -urea (Ejemplo 73) (0.05 g, 0.14 mmol) y N,N,N'-Trimetiletilenediamina (0.25 ml, 2.1 mmol) en DMSO seco (0.5 ml) se calienta bajo argón a 120° C durante 2 horas. El solvente *in vacuo se retira* y el producto se purifica mediante cromatografía sobre sílice eluyendo con etanol-trietilamina (98:1) para dar el compuesto del título. MH⁺: 440.1051.

Ejemplo 78: N-[5- (4- Metanosulfonyl-fenil) - 4- metil-tiazol -2- il] -2- tetrazol -1- il-acetamida

- 15 Se agrega 5- (4- Metanosulfonyl-fenil) - 4- metil-tiazol -2- ilamina (Ejemplo 58) (0.08 g, 0.3 mmol) a una solución de HATU (0.113 g, 0.3 mmol) y ácido acético 1-tetrazol (0.039 g, 0.31 mmol) en DCM. Luego se agrega trietilamina (0.104 ml, 0.75 mmol) y la mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante la noche. El producto se purifica mediante cromatografía sobre sílice eluyendo con metanol - DCM (96:4) para dar el compuesto del título.

Ejemplo 79: N-[5- (4- Metanosulfonil-fenil) - 4- metil-tiazol -2- il] -2- piridin-3-il-acetamida

Esto se prepara como se describe en el ejemplo 78 al reemplazar ácido acético 1-tetrazol con ácido acético 3-piridina.

Ejemplo 82: N-[5- (4- Metanosulfonil-fenil) - 4- metil-tiazol -2- il] -2- piridin- 4- il-acetamida

- 5 Esto se prepara como se describe en el ejemplo 78 al reemplazar ácido acético 1-tetrazol con ácido acético 4-piridina.

Ejemplo 80: N-[5-(3-Imidazol -1- il- 4- metanosulfonil-fenil) - 4 - metil-tiazol -2- il] -acetamida

- 10 Una mezcla agitada de N-[5-(3-Fluoro- 4- metanosulfonil-fenil) - 4- metil-tiazol -2- il] -acetamida (Ejemplo 64) (0.1 g, 0.30 mmol), imidazol (0.069 g, 0.90 mmol) y carbonato de cesio (0.198 g, 0.60 mmol) en DMSO seco se calienta bajo argón a 140°C durante 2 horas. El solvente se retira y se agrega agua (30 ml). El producto se extrae con acetato de etilo (2 x 30 ml) y los extractos orgánicos combinados se lavan con solución salina (20 ml) y se secan (MgSO₄). La remoción del solvente y la trituración con metanol proporciona el compuesto del título como un sólido naranja. MH⁺: 377.9721.

Ejemplos 81, 84 a 87, 103 y 104

- 15 Los compuestos, a saber N-[5- (4- metanosulfonil-3-[1,2,4]triazol -1- il-fenil) - 4- metil-tiazol -2- il] -acetamida, N-{5-[4-metanosulfonil-3- (4- metil-imidazol -1- il) -fenil] - 4- metil-tiazol -2- il}-acetamida, N-{5-[4-metanosulfonil- 3-(2-metil-imidazol -1- il) -fenil] - 4- metil-tiazol -2- il}-acetamida, N-{5-[3-(2-etil-imidazol -1- il) - 4- metanosulfonil-fenil] - 4- metil-tiazol -2- il}-acetamida, N-{5-[4-metanosulfonil-3- (4- metil-pirazol -1- il) -fenil] - 4-metil-tiazol -2- il}-acetamida, N-{5-[4-metanosulfonil-3-(2-propil-imidazol -1- il) -fenil] - 4- metil-tiazol -2- il}-acetamida y N-{5-[3-(2-isopropil-imidazol -1- il) - 4- metanosulfonil-fenil] - 4- metil-tiazol -2- il}-acetamida respectivamente, se preparan mediante el mismo procedimiento como el Ejemplo 80 reemplazando 1-metilpiperazina en este ejemplo con el heterociclo de nitrógeno de anillo de 5 miembros apropiado.

- 25 Ejemplo de Referencia 83: 5- (4- Cloro-3-metanosulfonil-fenil) - 4- metil-tiazol -2- ilamina Este compuesto se hace por medio de un procedimiento análogo a N-[5- (4- Cloro-3-metanosulfonilfenil) - 4- metil-tiazol -2- il] -acetamida (Ejemplo 48) al reemplazar *N*-acetiltiourea con tiourea.

Ejemplo 88: 1-[5-(3-Fluoro- 4- metanosulfonil-fenil) - 4- metil-tiazol -2- il] -3-(2-hidroxietil) -urea

88a) 5-(3-fluoro- 4- metanosulfonil-fenil) -2- isocianato- 4- metil-tiazol:

- 30 Se agrega 5-(3-Fluoro- 4- metanosulfonil-fenil) - 4- metil-tiazol -2- ilamina (Ejemplo 72) (1.74 mmol, 0.5 g) a acetonitrilo (15 ml) y se trata con fosgeno (20% de solución en tolueno, 6.99 mmol, 3.7 ml). La mezcla de reacción se calienta en reflujo (85° C) durante 30 minutos. Después de enfriar a temperatura ambiente el solvente se retira *in vacuo* para dejar 5-(3- fluoro- 4- metanosulfonil-fenil) -2- isocianato- 4- metil-tiazol como un sólido naranja.

88b) 1-[5-(3-Fluoro- 4- metanosulfonil-fenil) - 4- metil-tiazol -2- il] -3-(2-hidroxi-etil) -urea:

- 35 Se disuelve 5-(3-fluoro- 4- metanosulfonil-fenil) -2- isocianato- 4- metil-tiazol (88a) (0.58 mmol, 0.183 g) en dioxano (5 ml) y se trata con 2-aminoetanol (0.64 mmol, 0.039 ml) bajo argón. La mezcla de reacción se agita y se calienta a 80° C durante 1 hora. El solvente luego se retira y el residuo se disuelve en EtOAc y se lava con agua (2 x 20 ml) seguido por solución salina (20 ml) y se seca sobre MgSO₄. Después de filtración, el solvente se retira *in vacuo* y el residuo se purifica mediante cromatografía sobre sílice eluyendo con acetato de etilo - metanol (9:1) para dar el compuesto del título.

Ejemplos 89, 91 a 94 y 96

- 40 Estos compuestos, a saber 1-(2-ciano-etil) -3-[5-(3-fluoro- 4- metanosulfonil-fenil) - 4- metil-tiazol -2- il] -urea, 1-[5-(3-fluoro- 4- metanosulfonil-fenil) - 4- metil-tiazol -2- il] -3-(3-hidroxi-propil) -urea, 1-[5-(3-fluoro- 4- metanosulfonil-fenil) - 4- metil-tiazol -2- il] -3-(2-piridin -2- il-etil) -urea, 1-[5-(3-Fluoro- 4- metanosulfonil-fenil) - 4- metil-tiazol -2- il] -3-(2- piridin-3-il-etil) -urea y 1-[5-(3-Fluoro- 4- metanosulfonil-fenil) - 4- metil-tiazol -2- il] -3- (4- hidroxi-butyl) -urea respectivamente se preparan mediante el mismo procedimiento como el Ejemplo 88 reemplazando 2-aminoetanol (parte 88b) en este ejemplo con la amina apropiada.
- 45

Ejemplos 97, 99 a 101 y 105 a 116

Los compuestos a saber, 1-[5- (4- cloro-3-metanosulfonil-fenil) - 4- metil-tiazol -2- il] -3-propil-urea, 1-[5- (4- cloro-3-metanosulfonil-fenil) - 4- metil-tiazol -2- il] -3-furan -2- ilmetil-urea, 1-[5- (4- cloro-3-metanosulfonil- fenil) - 4- metil-tiazol -2- il] -3-(2-cianoetil) -urea, 1-[5- (4- cloro-3-metanosulfonil-fenil) - 4- metil-tiazol- 2-il] -3-(2,5-dimetil-2H-pirazol-3-il) -urea, 1-[5- (4- cloro-3-metanosulfonil-fenil) - 4- metil-tiazol -2- il] -3-piridin- 2-ilmetil-urea, 1-[5- (4- cloro-3-metanosulfonil-fenil) - 4- metil-tiazol -2- il] -3-isopropil-urea, 1-butil-3-[5- (4- cloro- 3-metanosulfonil-fenil) - 4- metil-tiazol -2- il] -3-ciclobutil-urea, ácido azetidina -1-carboxílico [5- (4- cloro-3-metanosulfonil-fenil) - 4- metil-tiazol -2- il] -amida*, 1-[5- (4- cloro-3-metanosulfonil-fenil) - 4- metil-tiazol -2- il] -3-piridin- 4- ilmetil-urea, 1-[5- (4- cloro-3- metanosulfonil-fenil) - 4- metil-tiazol -2- il] -3-piridin-3-ilmetil-urea, 1-[5- (4- cloro-3-metanosulfonil-fenil) - 4- metil-tiazol -2- il] -3-(3-imidazol -1- il-propil) -urea, ácido pirrolidina -1- carboxílico [5- (4- cloro-3-metanosulfonil-fenil) - 4-metil-tiazol -2- il] -amida*, 1-[5- (4- cloro-3-metanosulfonil-fenil) - 4- metil-tiazol -2- il] -3-ciclopropilmetil- urea, 1-[5- (4- cloro-3-metanosulfonil-fenil) - 4- metil-tiazol -2- il] -3-[2-(1-metilpirrolidin -2- il) -etil] -urea, 1-[5- (4- cloro-3-metanosulfonil-fenil) - 4- metil-tiazol -2- il] -3-furan-3-ilmetil-urea respectivamente se preparan mediante el mismo procedimiento como el Ejemplo 88 reemplazando 5-(3-fluoro- 4- metanosulfonil-fenil) - 4- metil-tiazol -2- ilamina (Ejemplo 72) con 5- (4- cloro-3-metanosulfonil-fenil) - 4- metil-tiazol -2- ilamina (Ejemplo 83) y al reemplazar 2- aminoetanol (parte 88b) con la amina apropiada.

Ejemplos 117 a 147

Los compuestos a saber, 1-[5- (4- cloro-3-metanosulfonil-fenil) - 4- metil-tiazol -2- il] -3-(2-hidroxietil) - urea, 1-[5- (4- cloro-3-metanosulfonil-fenil) - 4- metil-tiazol -2- il] -3-(3-hidroxi-propil) -urea, 1-[5- (4- cloro- 3-metanosulfonil-fenil) - 4- metil-tiazol -2- il] -3-((S) -1- hidroximetil-propil) -urea, 1-[5- (4- cloro-3-metanosulfonil- fenil) - 4- metil-tiazol -2- il] -3-(4- hidroxil-ciclohexil) -urea, 1-[5- (4- cloro-3-metanosulfonil-fenil) - 4- metiltiazol- 2-il] -3-((R) -2- hidroxil -1- metil-etil) - urea, 1-[5- (4- cloro-3-metanosulfonil-fenil) - 4- metil-tiazol -2- il] -3-((S) -2- hidroxil -1- metil-etil) -urea, 1-[5- (4- cloro-3-metanosulfonilfenil) - 4- metil-tiazol -2- il] -3-[2-(2-hidroxietoxi) - etil] -urea, 1-[5-{4 -cloro- 3-metanosulfonil-fenil) - 4- metil-tiazol -2- il] -3-(3-dietilamino-propil) -urea, 1-[5- (4- cloro-3-metanosulfonil-fenil) - 4- metil-tiazol -2- il] -3-piridin-3-il-urea, 1-[5- (4- cloro-3-metanosulfonilfenil) - 4-metil-tiazol -2- il] -3-piridin- 4- il-urea, 1-[5- (4- cloro-3-metanosulfonilfenil) - 4- metil-tiazol -2- il] -3-(2- metil-2H-pirazol-3-il) -urea, 1-[5- (4- cloro-3-metanosulfonil-fenil) - 4- metil-tiazol -2- il] -3-(1,3,5- trimetil-1Hpirazol- 4-il) -urea, 1-[5- (4- cloro-3-metanosulfonil-fenil) - 4- metil-tiazol -2- il] -3-(5-metil-isoxazol-3-ilmetil) - urea, 1-[5- (4- cloro-3-metanosulfonil-fenil) - 4- metil-tiazol -2- il] -3-(4,6-dimetil-piridin -2- il) -urea, 1-[5- (4- cloro-3-metanosulfonil-fenil) - 4- metil-tiazol -2- il] -3-(6-metil-piridin -2- il) -urea, 1-[5- (4- cloro-3-metanosulfonil- fenil) - 4- metil-tiazol -2- il] -3-((S) -2- hidroxil -2- fenil-etil) -urea*, 1-[5- (4- cloro-3-metanosulfonil-fenil) - 4- metil-tiazol -2- il] -3-(3-hidroximetil -2- metil-fenil) -urea, 1-((R) -sec-butil) -3-[5- (4- cloro-3-metanosulfonilfenil) - 4- metil-tiazol -2- il] -urea, 1-[5- (4- cloro-3-metanosulfonil-fenil) - 4- metil-tiazol -2- il] -3-(6-metoxi-piridin- 3-il) -urea, 1-[5- (4- cloro-3-metano-sulfonil-fenil) - 4- metil-tiazol -2- il] -3-(2-metoxi-piridin-3-il) -urea, 1-[5- (4- cloro-3-metanosulfonil-fenil) - 4- metil-tiazol -2- il] -3-(3,3,3-trifluoro-propil) -urea, [5- (4- cloro-3-metanosulfonil- fenil) - 4- metil-tiazol -2- il] -urea, 1-[5- (4- cloro-3-metanosulfonilfenil) - 4- metil-tiazol -2- il] -3-metil- urea, 3-[5- (4- cloro-3-metanosulfonil-fenil) - 4- metil-tiazol -2- il] -1- (2-hidroxil-etil) -1- metil-urea, ácido (R) -3-hidroxil- pirrolidina -1-carboxílico [5- (4- cloro-3-metanosulfonil-fenil) - 4- metil-tiazol -2- il] -amida*, 1-[5- (4- cloro- 3-metanosulfonil-fenil) - 4- metil-tiazol -2- il] -3- (4- hidroxil-butil) -urea, 1-[5- (4- cloro-3-metanosulfonil-fenil) - 4-metil-tiazol -2- il] -3-(5-hidroxil-pentil) -urea, 1-[5- (4- cloro-3-metanosulfonil-fenil) - 4- metil-tiazol -2- il] -3-(1H-pirazol-3-il) -urea, 1-[5- (4- cloro-3-metanosulfonil-fenil) - 4- metil-tiazol -2- il] -3-ciclopropil-urea, 1-[5- (4- cloro-3-metanosulfonil-fenil) - 4- metil-tiazol -2- il] -3-etil-urea y 3-[5- (4- cloro-3-metanosulfonil-fenil) - 4- metil-tiazol -2- il] -1,1-dimetil-urea respectivamente, se preparan mediante el mismo procedimiento como el Ejemplo 88 reemplazando 2- aminoetanol (parte 88b) en este ejemplo con la amina apropiada y al reemplazar dioxano con dimetil formamida.

Ejemplo 90: N-[5-(3,4-Bis-metanosulfonil-fenil) - 4- metil-tiazol -2- il] -acetamida

Esto se aísla como un producto menor en la síntesis de N-[5-(3-Fluoro- 4- metanosulfonilfenil) - 4- metiltiazol- 2-il] - acetamida (Ejemplo 64) cuando el exceso de sal de sodio de ácido sulfínico y metano se agrega en la primera etapa de la síntesis (64a). El aldehído resultante se convierte en el compuesto del título mediante el procedimiento descrito en las partes 64b-d.

Ejemplo 95: N-[5-(3,5- Difluoro- 4- metanosulfonil-fenil) - 4- metil-tiazol -2- il] -acetamida

El compuesto del título se hace por medio de un procedimiento análogo a N-[5-(3-Fluoro- 4- metanosulfonilfenil) - 4- metiltiazol- 2-il] -acetamida (Ejemplo 64) al reemplazar 3,4-difluorobenzaldehído en la parte 64a del procedimiento con 3,4,5- trifluorobenzaldehído.

Ejemplo 98: 3-[2-(3-Etil-ureido) - 4- metil-tiazol-5-il] -N-(2-hidroxi-etil) -bencenosulfonamida

98a) 1-Bromo -1- (3-nitro-fenil) -propan -2- ona:

5 Una solución agitada de 3-nitrofenilacetona (2.5 g, 14.0 mmol) en THF seco (50 ml) a temperatura ambiente se trata con polímero soportado por perbromuro de bromhidrato de piridina (7.0 g, 14.0 mmol) y se agita durante la noche. La mezcla de reacción luego se filtra y el solvente se retira *in vacuo*. El residuo se purifica mediante cromatografía sobre sílice eluyendo con 1:4 acetato de etilo - hexano para dar el compuesto del título.

98b) 4-Metil-5-(3-nitro-fenil) -tiazol -2- ilamina:

10 Una solución agitada de 1-Bromo -1- (3-nitro-fenil) -propan -2- ona (98a) (2.4 g, 9.3 mmol) en etanol (20 ml) a temperatura ambiente se trata con tiourea (0.71 g, 9.3 mmol). La mezcla de reacción se calienta a 70° C durante 10 minutos. El precipitado resultante se retira mediante filtración y se seca bajo vacío para dar el compuesto del título.

98c) 1-Etil-3-[4-metil-5-(3-nitro-fenil) -tiazol -2- il] -urea:

El compuesto del título se hace por medio de un procedimiento análogo al Ejemplo 88 al, primero que todo, reemplazar 5-(3-Fluoro- 4-metanosulfonil-fenil) - 4- metil-tiazol -2- ilamina (parte 88a) con 4-Metil-5-(3-nitro-fenil) - tiazol -2- ilamina y segundo, al reemplazar 2-aminoetanol con etilamina (parte 88b).

15 98d) 1-[5-(3-amino-fenil) - 4- metil-tiazol -2- il] -3-etil-urea:

Una solución agitada de 1-Etil-3-[4-metil-5-(3-nitro-fenil) -tiazol -2- il] -urea (98c) (0.55 g, 1.8 mmol) en THF (25 ml) y EtOAc (50 ml) bajo argón se trata con 10% de paladio sobre carbono (1.0 g). La mezcla de reacción se coloca bajo una atmósfera de hidrógeno durante 2 horas. La mezcla luego se filtra a través de material de filtro celite™ y el solvente se retira *in vacuo* para producir el compuesto del título.

20 98e) 3-[2-(3-Etil-ureido) - 4- metil-tiazol-5-il] -N-(2-hidroxi-etil) -bencenosulfonamida:

El compuesto del título se hace por medio de un procedimiento análogo a N-[4-metil-5- (4- sulfamoi-fenil) -tiazol -2- il] -acetamida (Ejemplo 3) al reemplazar N-[5- (4- amino-fenil) - 4- metil-tiazol -2- il] -acetamida con 1-[5-(3-amino-fenil) - 4-metil-tiazol -2- il] -3-etil-urea (parte 3a) y al reemplazar amoniaco con etanolamina (parte 3b).

Ejemplo 102: N-[5-(3,5- Dicloro-fenil) - 4- metil-tiazol -2- il] -acetamida

25 El compuesto del título se hace por medio de un procedimiento análogo a N-[5-(3-Fluoro- 4- metanosulfonil-fenil) - 4- metiltiazol- 2-il] -acetamida (Ejemplo 64d) al reemplazar 1-(3-Fluoro- 4- metanosulfonil-fenil) -propan -2- ona con 1-(3,5- Dicloro-fenil) -propan -2- ona.

Ejemplo de Referencia 148: 5-(3-Imidazol -1- il- 4- metanosulfonil-fenil) - 4- metil-tiazol -2- ilamina

30 Una solución agitada de N-[5-(3-imidazol -1- il- 4- metanosulfonil-fenil) - 4- metil-tiazol -2- il] -acetamida (Ejemplo 80) (0.80 g, 2.13 mmol) en etanol (15 ml) y HCl acuoso 7M (20 ml) se calienta a 90° C durante 2 horas. La solución se enfría, se trae a pH 10 mediante la adición de NaOH acuoso y se extrae con n-butanol. El extracto orgánico se seca (MgSO₄), el solvente se retira y el residuo se tritura con etanol para dar el compuesto del título como un sólido amarillo.

Ejemplo de Referencia 149: 5-[4-Metanosulfonil-3-(2-propil-imidazol -1- il) -fenil] - 4- metil-tiazol -2- ilamina

35 Esto se prepara mediante un procedimiento análogo al Ejemplo 148, reemplazando N-[5-(3-imidazol -1- il- 4- metanosulfonil-fenil) - 4-metil-tiazol -2- il] -acetamida (ejemplo 4) con N-[5-[4-metanosulfonil-3-(2-propil-imidazol -1- il) -fenil] - 4-metil-tiazol -2- il] -acetamida (Ej. 103).

Ejemplo 150: 1-(2-Ciano-etil) -3-[5-(3-imidazol -1- il- 4- metanosulfonil-fenil) - 4- metil-tiazol -2- il] -urea

150a) Ácido Imidazol -1- carboxílico [5-(3-imidazol -1- il- 4- metanosulfonil-fenil) - 4- metil-tiazol -2- il] -amida:

40 Se agrega hidruro de sodio (60% de dispersión en aceite, 0.137g, 3.42 mmol) a una suspensión agitada de 5-(3-Imidazol- 1-il- 4- metanosulfonil-fenil) - 4- metil-tiazol -2- ilamina (148) (1.04 g, 3.1 mmol) en dimetilformamida seca (10 ml) a temperatura ambiente bajo argón. Se agrega 1,1'-Carbonil diimidazol (0.757 g, 4.67 mmol) y la suspensión agitada se calienta a 40° C durante 1h. La mezcla de reacción se enfría y el sólido resultante se filtra y se lava con DCM y éter para producir el compuesto del título.

150b) 1-(2-Ciano-etil) -3-[5-(3-imidazol -1- il- 4- metanosulfonil-fenil) - 4- metil-tiazol -2- il] -urea:

El compuesto del título se prepara mediante el mismo procedimiento como el ejemplo 88, reemplazando 2-aminoetanol (parte 88b) en este ejemplo con 3-aminopropionitrilo y reemplazando 5-(3-fluoro- 4- metanosulfonil-fenil) -2- isocianato- 4- metiltiazol (88a) con ácido Imidazol -1- carboxílico [5-(3-imidazol -1- il- 4- metanosulfonil-fenil) - 4- metil-tiazol -2- il] -amida (150a).

Ejemplos 151 a 155

Estos compuestos, a saber 1-(3-hidroxi-propil) -3-[5-(3-imidazol -1- il- 4- metanosulfonilfenil) - 4- metil-tiazol- 2-il] - urea, 1- (4- hidroxi-butil) -3-[5-(3-imidazol -1- il- 4- metanosulfonil-fenil) - 4- metil-tiazol -2- il] -urea, 1-ciano- 3-[5-(3-imidazol -1- il- 4- metanosulfonilfenil) - 4- metil-tiazol -2- il] -urea, 1-(2-ciano-etil) -3-[5-(3-imidazol -1- il- 4- metanosulfonil-fenil) - 4- metil-tiazol -2- il] -1- metil-urea y 1-(2-ciano-etil) -1- etil-3-[5-(3-imidazol -1- il- 4- metanosulfonil-fenil) - 4- metil-tiazol -2- il] -urea respectivamente se preparan mediante el mismo procedimiento como el Ejemplo 150 al reemplazar 3-aminopropionitrilo (parte 150b) en aquel Ejemplo con la amina apropiada.

Ejemplo 156: N-{5-[4 -cloro- 3-(2-hidroxi-etilsulfamoil) -fenil] - 4- metil-tiazol -2- il}-acetamida

El compuesto del título se hace por medio de un procedimiento análogo a N-[5- (4- Metoxi-3-sulfamoil-fenil) - 4- metiltiazol- 2-il] -acetamida (Ejemplo 30) al reemplazar 4-metoxifenil acetona (en el ejemplo 30a) con 4-clorofenil acetona; y amoniaco con 2-amino etanol.

Los agentes de la invención también incluyen los compuestos de la fórmula XIX en donde R^a, R^b, R^c y R¹ son como se muestra en la Tabla 3 adelante, el método de preparación se describe después. La tabla también muestra datos de espectrometría de masa (MH⁺). Los ejemplos están en forma libre.

TABLA 3

Compuestos de la invención					
Ej.	R ^a	R ^b	R ^c	R ¹	m/s MH ⁺
157 *			H		411
158		-CF ₃	H		409
159		F	H		343.1
160			H		391.2
161	F	-OCH ₃	H		281
162 *	Cl		H		402.2
163	Cl		-H		508.3

(continuación)

Compuestos de la invención					
Ej.	R ^a	R ^b	R ^c	R ^f	m/s MH ⁺
164		F	H		444
165		F	H		430
166		-CF ₃	H		480
167		-CF ₃	H		494
168			H		478
169			H		492
170	Cl		H		446.2
171		Cl	Cl		509.2
172		F	H		415.2
173		H	H		413.2
174	Cl		H		458.3

(continuación)

Compuestos de la invención					
Ej.	R ^a	R ^b	R ^c	R ^d	m/s MH ⁺
175		-CN	H		336.1
176	H		H		412.1
177		F	H		330
178		F	H		453
179		F	H		453.3
180		F	H		439.03
181		F	H		439.07

Preparación de Ejemplos Específicos

5 **Ejemplo de Referencia 157: 2 -cloro- N-5-(3-imidazol -1- il- 4- metanosulfonyl-fenil) - 4- metil-tiazol -2- il] - acetamida**

Se calientan 5-(3-imidazol -1- il- 4- metanosulfonyl-fenil) - 4- metil-tiazol -2- ilamina (Ejemplo 148) (0.537 g, 1.60 mmol) y cloruro de acetilo (5 ml) durante 2 horas. La mezcla de reacción se enfría a temperatura ambiente y el sólido se filtra y se lava con solución de bicarbonato de sodio saturada (3 x 100 ml) y agua (2 x 50 ml) para producir el compuesto del título.

10 **Ejemplo 158: N-[5- (4- Metanosulfonyl-3-trifluorometil-fenil) - 4- metil-tiazol -2- il] -2- metoxi-acetamida**

158a) 5- (4- Metanosulfonyl-3-trifluorometil-fenil) - 4- metil-tiazol -2- ilamina: El compuesto del título se prepara mediante un procedimiento análogo a N-[5-(3-fluoro- 4- metanosulfonyl-fenil) - 4- metil-tiazol -2- il] -acetamida (Ejemplo 64) al reemplazar 3,4-difluorobenzaldehído con 3-fluoro- 4- trifluorometilbenzaldehído (parte 64a) y al reemplazar N-acetal-tiourea con tiourea (parte 64d).

15 158b) N-[5- (4- Metanosulfonyl-3-trifluorometil-fenil) - 4- metil-tiazol -2- il] -2- metoxiacetamida:

20 Se agrega 5- (4- Metanosulfonyl-3-trifluorometil-fenil) - 4- metil-tiazol -2- ilamina (158a) (0.1 g, 0.3 mmol) a una solución de HATU (0.226 g, 0.6 mmol), ácido metoxiacético (0.046 ml, 0.6 mmol) y DIPEA (0.1ml, 0.6 mmol) en DMF (7.5 ml). La mezcla de reacción se agita durante 3 días a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se filtra a través de alúmina básica. El solvente se retira *in vacuo* y el producto se purifica mediante cromatografía sobre sílice eluyendo con acetato de etilo-hexano (3:1) para dar el compuesto del título.

Ejemplo 159: N-[5-(3-Fluoro- 4- metanosulfonil-fenil) - 4- metil-tiazol -2- il] -propionamida

Se suspende 5-(3-Fluoro- 4- metanosulfonil-fenil) - 4- metil-tiazol -2- ilamina (Ejemplo 72) (1 g, 3.39 mmol) en anhídrido propiónico (12.5 ml) y se calienta a 70° C durante 1 hora. La mezcla de reacción se enfría a temperatura ambiente y el solvente se retira *in vacuo*. El sólido se tritura con éter para producir el compuesto del título.

5 Ejemplo 160: N-[5-(3-Imidazol -1- il- 4- metanosulfonil-fenil) - 4- metil-tiazol -2- il] -propionamida

El compuesto del título se prepara por medio de un procedimiento análogo a N-[5-(3-imidazol -1- il- 4- metanosulfonil-fenil) - 4-metil-tiazol -2- il] -acetamida (Ejemplo 80) al reemplazar N-[5-(3-fluoro- 4- metanosulfonil-fenil) - 4- metil-tiazol- 2-il] -acetamida en este ejemplo con N-[5-(3-Fluoro- 4- metanosulfonil-fenil) - 4- metil-tiazol -2- il] -propionamida (159).

10 Ejemplo 161: N-[5- (4- Fluoro-3-metoxi-fenil) - 4- metil-tiazol -2- il] -acetamida

161a) 1- (4- Fluoro-3-metoxi-fenil) -propan -2- ona:

El compuesto del título se prepara por medio de un procedimiento análogo a 1-((3-fluoro- 4- metanosulfonilfenil) - propan- 2-ona (64c) (etapas 64b-64c) al reemplazar 3-fluoro- 4- metanosulfonil-benzaldehído en la etapa 64b con 4-fluoro-3-metoxibenzaldehído.

15 161b) 1-bromo -1- (4- fluoro-3-metoxi-fenil) -propan -2- ona:

Una solución agitada de 1- (4- fluoro-3-metoxi-fenil) -propan -2- ona (161a) (0.5 g, 2.74 mmol) en THF seco (5 ml) se trata en forma de gotas con una solución de perbromuro de 2-carboxietiltrifenilfosfonio (1.66 g, 2.88 mmol) en THF. La mezcla de reacción se le permite agitar a temperatura ambiente durante 1.5 horas y luego se filtra. El filtrado se concentra *in vacuo* para producir el compuesto del título.

20 161c) N-[5- (4- Fluoro-3-metoxi-fenil) - 4- metil-tiazol -2- il] -acetamida:

Se disuelve 1-Bromo -1- (4- fluoro-3-metoxi-fenil) -propan -2- ona (161b) (0.72 g, 2.74 mmol) en etanol (20 ml) y se agrega en una porción N-acetiltiourea (0.324 g, 2.72 mmol). La mezcla se agita a 80° C durante la noche luego se le permite enfriar cuando el producto se cristaliza. La filtración proporciona el compuesto del título como un sólido blanco.

25 Ejemplo de Referencia 162: ácido 3-Hidroxi-azetidina -1- carboxílico [5- (4- cloro-3-metanosulfonil-fenil) - 4- metiltiazol- 2-il] -amida

162a) 1-Benzhidril-3-(tert-butil-difenil-silaniloxi) -azetidina:

30 Una solución agitada de 1-Benzhidrilazetan-3-ol (2.0 g, 8.4 mmol) en DMF (20 ml) a 0° C se trata con imidazol (0.57 g, 8.4 mmol) y t-butilclorodifenil silano (2.31 g, 8.4 mmol). La mezcla de reacción se calienta a temperatura ambiente y se agita durante la noche. La mezcla se vierte en agua (250 ml) y se extrae con EtOAc (3 x 100 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavan con agua (2 x 100 ml), solución salina (100 ml) y se secan sobre MgSO₄. El solvente se retira *in vacuo* para producir el compuesto del título.

162b) 3-(tert-Butil-difenil-silaniloxi) -azetidina:

35 Una solución agitada de 1-benzhidril-3-(tert-butil-difenil-silaniloxi) -azetidina (162a) (4.0 g, 8.4 mmol) en DCE (60 ml) a temperatura ambiente se trata con 1-cloroetilcloroformiato (1.2 ml, 10.9 mmol) y la mezcla de reacción se calienta a 80° C. Después de 2 horas, el solvente se retira *in vacuo* y el residuo se disuelve en metanol (60 ml) y se calienta en reflujo. Después de 1 h la mezcla de reacción se vierte en agua (250 ml), se acidifica con ácido clorhídrico (solución 1M) y se lava con EtOAc (3 x 75 ml). La solución acuosa se basicifica con solución de bicarbonato de sodio saturada y se extrae con EtOAc (3 x 75 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavan con agua (2 x 50 ml), solución salina (50 ml), se secan sobre MgSO₄. El solvente se retira *in vacuo* para producir el compuesto del título.

40 162c) Ácido 3-(tert-Butil-difenil-silaniloxi) -azetidina -1- carboxílico [5- (4- cloro-3-metanosulfonil-fenil) - 4- metiltiazol-2-il]amida:

45 Una solución agitada de 5- (4- cloro-3-metanosulfonil-fenil) -2- isocianato- 4- metil-tiazol [preparado mediante el mismo procedimiento como el ejemplo 88a reemplazando 5-(3-fluoro- 4- metanosulfonilfenil) - 4- metil-tiazol -2- ilamina (Ejemplo 72) en este ejemplo con 5- (4- cloro-3-metanosulfonil-fenil) - 4- metil-tiazol -2- ilamina (Ejemplo 83)] (0.2 g, 0.61 mmol) en DMF se trata con 3-(tert-butil-difenil-silaniloxi) -azetidina (162b) (0.25 g, 0.8 mmol) y la mezcla

de reacción se calienta a 120° C. Después de 30 minutos, se completa la reacción. El producto se purifica mediante cromatografía sobre sílice eluyendo con acetato de etilo-hexano (1:2) para dar el compuesto del título.

162d) Ácido 3-Hidroxi-azetidina -1- carboxílico [5- (4- cloro-3-metanosulfonil-fenil) - 4- metil-tiazol -2- il] -amida:

- 5 Una solución agitada de ácido 3-(*tert*-butil-difenil-silaniloxi) -azetidina -1- carboxílico [5- (4- cloro-3-metanosulfonil-fenil) - 4- metil-tiazol -2- il]amida (162c) (0.15 g, 0.23 mmol) en THF (2 ml) a temperatura ambiente se trata con fluoruro de terabutamonio (1.0 Min THF, 0.23 ml, 0.23 mmol). Después de 30 minutos, se completa la reacción. La purificación mediante LC-MS preparativo proporciona el compuesto del título.

Ejemplo 163: 1-[5- (4- Cloro-3-metanosulfonil-fenil) - 4- metil-tiazol -2- il] -3-(6-morfolin- 4- il-piridin-3-il) -urea

- 10 El compuesto del título se prepara mediante el mismo procedimiento como 1-[5-(3-fluoro- 4- metanosulfonilfenil) - 4- metiltiazol- 2-il] -3-(2-hidroxi-etil) -urea (Ejemplo 88) reemplazando 5-(3-fluoro- 4- metanosulfonil-fenil) - 4- metil-tiazol- 2-ilamina (Ejemplo 72) con 5- (4- cloro-3-metanosulfonil-fenil) - 4- metil-tiazol -2- ilamina (Ejemplo 83) y al reemplazar 2-aminoetanol (parte 88b) con 6-morfolinopiridin-3-amina.

Ejemplo 164: etil éster de ácido 4-{3-[5-(3-Fluoro- 4- metanosulfonil-fenil) - 4- metil-tiazol -2- il] -ureido}-butírico

- 15 Se calientan 5-(3-Fluoro- 4- metanosulfonil-fenil) - 4- metil-tiazol -2- ilamina (Ejemplo 72), (0.1 g, 0.31 mmol) DIPEA (0.039 ml, 0.34 mmol), etil- 4- isocianatobutirato (0.046 ml, 0.31 mmol) en DCM (2 ml) en reflujo durante la noche. La mezcla de reacción se diluye con DCM (20 ml) y se lava con ácido clorhídrico 1M (15 ml), agua (2 x 15 ml), solución salina (15 ml), se seca sobre MgSO₄, se filtra y se concentra *in vacuo* para producir el compuesto del título como un sólido blancuzco.

- 20 **Ejemplo 165: etil éster de ácido 3-{3-[5-(3-Fluoro- 4- metanosulfonil-fenil) - 4- metil-tiazol -2- il] -ureido}-propiónico**

El compuesto del título se prepara mediante el mismo procedimiento como etil éster de ácido 4-{3-[5-(3-Fluoro- 4- metanosulfonilfenil) - 4- metil- tiazol -2- il] -ureido}-butírico (Ejemplo 164) al reemplazar etil- 4- isocianatobutirato con etil éster de ácido 3-isocianato- propiónico.

- 25 **Ejemplo 166: etil éster de ácido 3-{3-[5- (4- Metanosulfonil-3-trifluorometil-fenil) - 4- metil-tiazol -2- il] -ureido}-propiónico**

- 30 El compuesto del título se prepara mediante el mismo procedimiento como etil éster de ácido 4-{3-[5-(3-fluoro- 4- metanosulfonilfenil) - 4- metiltiazol- 2-il] -ureido}-butírico (Ejemplo 164) al reemplazar 5-(3-fluoro- 4- metanosulfonil-fenil) - 4- metiltiazol- 2-ilamina (Ejemplo 72) con 5- (4- metanosulfonil-3-trifluorometil-fenil) - 4- metil-tiazol -2- ilamina (158a) y reemplazando etil- 4- isocianatobutirato con etil éster de ácido 3-isocianato-propiónico.

Ejemplo 167: etil éster de ácido 4-{3-[5- (4- Metanosulfonil-3-trifluorometil-fenil) - 4- metil-tiazol -2- il] -ureido}-butírico

- 35 El compuesto del título se prepara mediante el mismo procedimiento como etil éster de ácido 4-{3-[5-(3-fluoro- 4- metanosulfonilfenil) - 4- metiltiazol- 2-il] -ureido}-butírico (Ejemplo 164) al reemplazar 5-(3-fluoro- 4- metanosulfonil-fenil) - 4- metiltiazol- 2-ilamina (Ejemplo 72) con 5- (4- metanosulfonil-3-trifluorometil-fenil) - 4- metil-tiazol -2- ilamina (158a).

Ejemplo 168: etil éster de ácido 3-{3-[5-(3-Imidazol -1- il- 4- metanosulfonil-fenil) - 4- metil-tiazol -2- il] -ureido}-propiónico

- 40 El compuesto del título se prepara mediante el mismo procedimiento como etil éster de ácido 4-{3-[5-(3-fluoro- 4- metanosulfonilfenil) - 4- metiltiazol- 2-il] -ureido}-butírico (Ejemplo 164) al reemplazar 5-(3-fluoro- 4- metanosulfonil-fenil) - 4- metiltiazol- 2-ilamina (Ejemplo 72) con 5-(3-imidazol -1- il- 4- metanosulfonil-fenil) - 4- metil-tiazol -2- ilamina (Ejemplo 148) y reemplazando etil- 4- isocianatobutirato con etil éster de ácido 3-isocianato-propiónico.

Ejemplo 169: etil éster de ácido 4-{3-[5-(3-Imidazol -1- il- 4- metanosulfonil-fenil) - 4- metil-tiazol -2- il] -ureido}-butírico

- 45 El compuesto del título se prepara mediante el mismo procedimiento como etil éster de ácido 4-{3-[5-(3-fluoro- 4- metanosulfonilfenil) - 4- metiltiazol- 2-il] -ureido}-butírico (Ejemplo 164) al reemplazar 5-(3-fluoro- 4- metanosulfonil-

fenil) - 4- metiltiazol- 2-ilamina (Ejemplo 72) con 5-(3-imidazol -1- il- 4- metanosulfonil-fenil) - 4- metil-tiazol -2- ilamina (Ejemplo 148).

Ejemplo 170: etil éster de ácido 3-{3-[5- (4- Cloro-3-metanosulfonil-metil) - 4- metil-tiazol -2- il] -ureido}-propiónico

- 5 El compuesto del título se prepara mediante el mismo procedimiento como etil éster de ácido 4-{3-[5-(3-fluoro- 4- metanosulfonilfenil) - 4- metiltiazol- 2-il] -ureido}-butírico (Ejemplo 164) al reemplazar 5-(3-fluoro- 4- metanosulfonil-fenil) - 4- metiltiazol- 2-ilamina (Ejemplo 72) con 5- (4- cloro-3-metanosulfonil-fenil) - 4- metil-tiazol -2- ilamina (Ejemplo 83) y reemplazando etil- 4- isocianatobutirato con etil éster de ácido 3-isocianato-propiónico.

10 **Ejemplo 171: etil éster de ácido 3-{3-[5-(3,5- Dicloro- 4- dimetilsulfamoil-fenil) - 4- metil-tiazol -2- il] -ureido}-propiónico**

171a) *N*-[5-(3,5- Dicloro- 4- dimetilsulfamoil-fenil) - 4- metil-tiazol -2- il] -acetamida: El compuesto del título se prepara mediante un procedimiento análogo a *N*-[5-(3,5- dicloro- 4- sulfamoil-fenil) - 4- metil-tiazol -2- il] -acetamida (Ejemplo 6) al reemplazar amoniaco con dimetilamina.

- 15 171b) 4-(2-Amino- 4- metil-tiazol-5-il) -2,6-dicloro-*N,N*-dimetil-bencenosulfonamida: El compuesto del título se prepara mediante el mismo procedimiento como 4-(2-amino- 4- metil-tiazol-5-il) -2,6-dicloro-bencenosulfonamida (Ejemplo 26) al reemplazar *N*-[5-(3,5- dicloro- 4- sulfamoil-fenil) - 4- metil-tiazol -2- il] -acetamida (Ejemplo 6) con *N*-[5-(3,5- dicloro- 4- dimetilsulfamoil-fenil) - 4- metil-tiazol -2- il] -acetamida (171a).

171c) etil éster de ácido 3-{3-[5-(3,5- Dicloro- 4- dimetilsulfamoil-fenil) - 4- metil-tiazol -2- il] -ureido}-propiónico:

- 20 El compuesto del título se prepara mediante el mismo procedimiento como etil éster de ácido 4-{3-[5-(3-Fluoro- 4- metanosulfonilfenil) - 4- metil- tiazol -2- il] -ureido}-butírico (Ejemplo 164) al reemplazar 5-(3-fluoro- 4- metanosulfonil-fenil) - 4- metil-tiazol -2- ilamina (Ejemplo 72) con 4-(2-amino- 4- metil-tiazol-5-il) -2,6-dicloro-*N,N*-dimetil-bencenosulfonamida (171b) y reemplazando etil- 4- isocianatobutirato con etil éster de ácido 3-isocianato-propiónico.

Ejemplo 172: metil éster de ácido 4-[5-(3-Fluoro- 4- metanosulfonil-fenil) - 4- metil-tiazol -2- ilcarbamoil] -butírico

- 25 Se agrega metil- 4- (cloroformil) butirato (4.0 mmol) a una solución agitada de 5-(3-fluoro- 4- metanosulfonilfenil) - 4- metil-tiazol -2- ilamina (Ejemplo 72) (0.77 g, 2.69 mmol) y se calienta a 60° C durante 1.5 horas. La mezcla de reacción se enfría a temperatura ambiente y el solvente se retira *in vacuo*. El residuo se lava con solución de bicarbonato de sodio saturada (2 x 50 ml) y agua (1 x 50 ml). El producto se extrae con acetato de etilo (2 x 50 ml) y los extractos orgánicos combinados se secan (MgSO₄). La remoción del solvente seguido por la recristalización a partir de acetato de etilo proporciona el compuesto del título.
- 30

Ejemplo 173: ácido 3-{3-[5- (4- Dimetilsulfamoil-fenil) - 4- metil-tiazol -2- il] -ureido}-propiónico

- 35 A una solución agitada de etil éster de ácido 3-{3-[5- (4- dimetilsulfamoil-fenil) - 4- metil-tiazol -2- il] -ureido}-propiónico (Ejemplo 24) en metanol (5 ml) se agrega en forma de gotas hidróxido de sodio (2M, 3 ml) durante 2 minutos. La mezcla de reacción se calienta en reflujo durante la noche y se le permite enfriar a temperatura ambiente. La mezcla se neutraliza con ácido clorhídrico (2M, 3ml) y el precipitado resultante se filtra, se lava con agua (20 ml) y se seca *in vacuo* para producir el compuesto del título.

Ejemplo 174: 1-{5-[4 -cloro- 3- (4- metil-piperazina -1- sulfonil) -fenil- 4- metil-tiazol -2- il]-3-etil-urea

174a) Cloruro de 2 -cloro- 5-(2-oxopropil) -bencenosulfonilo:

- 40 Al ácido clorosulfónico (25 ml, exceso) enfriado a -10° C se agrega en forma de gotas 4-clorofenil acetona (1.0 g, 5.93 mmol). La temperatura se mantiene por debajo de 0° C a través de la adición. La mezcla de reacción luego se calienta hasta temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se vierte cuidadosamente en hielo (1500 ml). Una vez el hielo se funde, la capa acuosa se extrae con diclorometano (3 x 250 ml). Las capas orgánicas combinadas se secan sobre MgSO₄, se filtran y se concentran para producir el compuesto del título como un sólido blancuzco.

- 45 174b) 1-[4 -cloro- 3- (4- metil-piperazina -1- sulfonil) -fenil] -propan -2- ona:

Se disuelve cloruro de 2 -cloro- 5-(2-oxopropil) -bencenosulfonilo (174a) (2.0 g, 7.5 mmol) en dioxano (50 ml) con agitación. Se agrega carbonato de sodio (7.5 ml, solución 2M, 2 eq.) seguido por 1-metil piperazina (0.75 g, 7.5

mmol). Después de 30 min la mezcla de reacción se vierte en agua (250 ml) y se extrae con acetato de etilo (3 x 100 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavan con agua (2 x 100 ml) seguido por solución salina (100 ml) y se secan (MgSO₄). Después de la filtración del solvente se retira y el producto se purifica mediante cromatografía sobre sílice, eluyendo con acetato de etilo / hexano (1:2) para producir el compuesto del título.

- 5 174c) 1-Bromo -1- [4 -cloro- 3- (4- metil-piperazina -1- sulfonil) -fenil] -propan -2- ona:

Una solución agitada de 1-[4 -cloro- 3- (4- metil-piperazina -1- sulfonil) -fenil] -propan -2- ona (174b) (0.5 g, 1.22 mmol) en THF seco (5 ml) se trata en forma de gotas con una solución de perbromuro de 2-carboxietiltrifenilfosfonio (0.84 g, 1.44 mmol) en THF. La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 1.5 horas y luego se filtra. El filtrado se concentra *in vacuo* para producir el compuesto del título.

- 10 174d) 5-[4 -cloro- 3- (4- metil-piperazina -1- sulfonil) -fenil] - 4- metil-tiazol -2- ilamina:

El compuesto del título se prepara como una sal HBr mediante el mismo procedimiento como *N*-[5- (4- fluoro-3- metoxi-fenil) - 4- metil-tiazol -2- il] -acetamida (161c) al reemplazar 1-bromo -1- (4- fluoro-3- metoxi-fenil) -propan -2- ona (161b) con 1- bromo -1- [4 -cloro- 3- (4- metil-piperazina -1- sulfonil) -fenil] -propan -2- ona (171c) y *N*-acetiltiourea con tiourea.

- 15 174e) 1-{5-[4 -cloro- 3- (4- metil-piperazina -1- sulfonil) -fenil] - 4- metil-tiazol -2- il}-3-etil-urea:

Una solución agitada de bromhidrato de 5-[4 -cloro- 3- (4- metil-piperazina -1- sulfonil) -fenil] - 4- metil-tiazol -2- ilamina (174d) (0.1 g, 0.26 mmol) en DMF (1 ml) a temperatura ambiente se trata con DIPEA (0.07 g, 0.52 mmol) e isocianato de etilo (0.025 ml, 0.33mmol). La mezcla de reacción se calienta a 120° C durante 1 hora y se le permite enfriar a temperatura ambiente. La purificación mediante LC-MS preparativo proporciona el compuesto del título.

- 20 **Ejemplo 175: N-[5-(3-Ciano- 4- metanosulfonil-fenil) - 4- metil-tiazol -2- il] -acetamida**

El compuesto del título se prepara mediante un procedimiento idéntico a *N*-[5-(3-fluoro- 4- metanosulfonil-fenil) - 4- metil-tiazol -2- il] -acetamida (Ejemplo 64) reemplazando 3,4-difluorobenzaldehído en este procedimiento con 2-fluoro-5-formilbenzonitrilo.

Ejemplos 176: etil éster de ácido 3-{3-[5-(3-Metanosulfonil-fenil) - 4- metil-tiazol -2- il] -ureido}-propiónico

- 25 176a) 1- (4- Cloro-3-metanosulfonil-fenil) -propan -2- ona:

Una solución agitada de cloruro de 2 -cloro- 5-(2-oxo-propil) -bencenosulfonilo (preparado como se describe en el ejemplo 174a) (20.0 g, 74.9 mmol) en dioxano (300 ml) a temperatura ambiente se trata con una solución de sulfito de sodio (18.9 g, 150 mmol) e hidrogen carbonato de sodio (12.6 g, 150 mmol) en agua (200 ml). La mezcla de reacción se calienta a 75° C durante 10 minutos y se le permite enfriar a temperatura ambiente. El solvente se retira *in vacuo* y el residuo se disuelve en DMF (200 ml). La solución se agita a temperatura ambiente y se trata con yodometano (21.2 g, 150 mmol). Después de agitación durante 20 minutos, la mezcla de reacción se diluye con agua (1000 ml) y se extrae con acetato de etilo (3 x 250 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavan con agua (2 x 200 ml), solución salina (100 ml), se secan sobre MgSO₄ y se concentran *in vacuo* para producir el compuesto del título.

- 35 176b) 1-(3-Metanosulfonil-fenil) -propan -2- ona:

una solución de 1- (4- cloro-3-metanosulfonil-fenil) -propan -2- ona (5.49 g, 22.28 mmol) en metanol (250 ml) se agita bajo hidrógeno en la presencia de 10% de Pd sobre carbono (3 g) durante 2 horas. La mezcla de reacción se filtra y se concentra *in vacuo* para producir un aceite amarillo del compuesto del título.

176c) 1-Bromo -1- (3-metanosulfonil-fenil) -propanona:

- 40 Una solución agitada de 1-(3-metanosulfonil-fenil) -propan -2- ona (176b) (0.25 g, 1.18 mmol) en dioxano (10 ml) a 5° C se trata con bromo (0.131 g, 0.82 mmol) agregado en dos porciones. La reacción se agita y se le permite calentar hasta temperatura ambiente. El solvente se retira *in vacuo* para producir un aceite naranja del compuesto del título.

176d) Bromhidrato de 5-(3-Metanosulfonil-fenil) - 4- metil-tiazol -2- ilamina:

Una solución agitada de 1-bromo -1- (3-metanosulfonil-fenil) -propanona (176c) (0.32 g, 1.01 mmol) se trata con tiourea (0.067 g, 0.88 mmol) agregado en una porción. La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante dos días. El producto se precipita y se filtra para producir el compuesto del título como sólido blanco.

5 176e) etil éster de ácido 3-{[5-(3-Metanosulfonil-fenil) - 4- metil-tiazol -2- il] -ureido}-propiónico:

Una suspensión agitada de bromhidrato 5-(3-metanosulfonil-fenil) - 4- metil-tiazol -2- ilamina (176d) (0.172 g, 0.64 mmol) en DCM (15 ml) se trata con base Hunigs (0.45 ml, 2.36 mmol) seguido por etil-3-isocianatopropionato (0.092 g, 0.64 mmol). La mezcla de reacción se agita y se calienta a 60° C durante 10 horas y luego el solvente se retira *in vacuo*. El producto se purifica mediante cromatografía sobre sílice para dar el compuesto del título.

10 **Ejemplos 177: [5-(3-Fluoro- 4- metanosulfonil-fenil) - 4- metil-tiazol -2- il] -urea**

177a) Ácido Imidazol -1- carboxílico [5-(3-fluoro- 4- metanosulfonil-fenil)- 4- metil-tiazol -2- il] -amida:

15 El compuesto del título se prepara mediante el mismo procedimiento como ácido imidazol -1- carboxílico [5-(3-imidazol -1- il- 4- metanosulfonil-fenil) - 4- metil-tiazol -2- il] -amida (Ejemplo 150a) al reemplazar 5-(3-imidazol -1- il- 4- metanosulfonil- fenil) - 4- metil-tiazol -2- ilamina (Ejemplo 148) con 5-(3-fluoro- 4- metanosulfonil-fenil) - 4- metil-tiazol -2- ilamina (Ejemplo 72).

177b) [5-(3-Fluoro- 4- metanosulfonil-fenil) - 4- metil-tiazol -2- il] -urea:

El compuesto del título se prepara mediante el mismo procedimiento como 1-[5-(3-fluoro- 4- metanosulfonilfenil) - 4- metiltiazol- 2-il] -3-(2-hidroxi-etil) -urea (Ejemplo 88) al reemplazar 2-aminoetanol (parte 88b) en este ejemplo con amoniaco.

20 **Ejemplos 178: 1-[2-(5-Etil-oxazol -2- il) -etil] -3-[5-(3-fluoro- 4- metanosulfonil-fenil) - 4- metil-tiazol -2- il] -urea**

El compuesto del título se prepara mediante el mismo procedimiento como-[5-(3-fluoro- 4- metanosulfonilfenil) - 4- metiltiazol- 2-il] -urea (Ejemplo 177) al reemplazar amoniaco (parte 177b) con la sal de clorhidrato de 2-(5-Etil-oxazol -2- il) -etilamina (detalles del procedimiento de preparación que sigue adelante), al reemplazar dioxano con DMF y al utilizar trietilamina como una base.

25 2-(5-Etil-oxazol -2- il) -etilamina):

Etapa 1) Bencil éster de ácido [2-(2-Hidroxi-butylcarbamoil) -etil] -carbámico:

30 Una mezcla que comprende Z-Beta-Ala-OH (9.0 g, 40.3 mmol), EDCI.HCl (10.0 g, 52.4 mmol), hidroxibenzotriazol (5.45 g, 40.3 mmol), trietilamina (7.3 ml, 52.4 mmol) en DCM (150 ml) se agita a 0° C durante 30 minutos. Se agrega 1-amino -2- butanol (4.2 ml, 44.3 mmol) en una porción y se continúa la agitación durante 1 hora. La mezcla de reacción se diluye con agua (150 ml) y se extrae con diclorometano (2 x 150 ml) Las capas orgánicas se combinan, se secan sobre MgSO₄, se filtran y se concentran *in vacuo* para producir un sólido blanco crudo. El producto se purifica mediante cromatografía sobre sílice eluyendo con etanol-acetato de etilo (1:10) para dar el compuesto del título.

Etapa 2) Bencil éster de ácido [2-(2-Oxo-butylcarbamoil) -etil] -carbámico:

35 A una solución agitada de cloruro de oxalilo (2 Min DCM) (13.35 ml, 26.5 mmol) en DCM seco a -78° C se agrega en forma de gotas DMSO (2.5 ml, 35.4 mmol). Después de agitación durante 15 minutos, la mezcla de reacción se trata con una solución de bencil éster de ácido [2-(2-hidroxi-butylcarbamoil) - etil] -carbámico (etapa 1) (6.5 g, 22.1 mol) en DCM seco (40 ml). Se agrega trietilamina (13 ml) después de 1 hora y después de agitación a -78° C duante 90 minutos, la mezcla de reacción se calienta a temperatura ambiente. La reacción se diluye con DCM (100 ml) y se lava con HCl (1M, 200 ml), solución de bicarbonato de sodio saturada (200 ml), agua (200 ml) y solución salina (200 ml). La porción orgánica se seca sobre MgSO₄, se filtra y se concentra *in vacuo* para producir el compuesto del título como un sólido blanco.

Etapa 3) Bencil éster de ácido [2-(5-Etil-oxazol -2- il) -etil] -carbámico:

45 A una suspensión agitada de polímero soportado por trifetilfosfeno (19.6 g, 58.9 mmol) en DCM (250 ml) se agrega yodo (14.95 g, 58.9 mmol). Después de agitación a temperatura ambiente durante 10 minutos, la mezcla se trata con trietilamina (16.4 ml, 117.5 mmol) seguido por una solución de bencil éster de ácido [2-(2-oxo-butylcarbamoil) -etil] -

carbámico (etapa 2) (6.88 g, 23.5 mmol) en DCM (50 ml). La mezcla de reacción se agita durante la noche y luego se filtra a través de celita, se lava con DCM (500 ml) y el solvente se retira *in vacuo* para producir el compuesto del título como un sólido café.

Etapa 4) 2-(5-Etil-oxazol -2- il) -etilamina (sal de clorhidrato):

- 5 Una solución de bencil éster de ácido [2-(5-etil-oxazol -2- il) -etil] -carbámico (etapa 3) (0.41g, 1.49 mmol), 2M HCl (0.75 ml) en etanol (40 ml) se agita bajo hidrógeno en la presencia de 10% de Pd sobre carbono (0.041 g) durante 5 horas. La mezcla de reacción se filtra y se concentra *in vacuo* para producir el compuesto del título.

Ejemplos 179: 1-[2- (4- Etil-oxazol -2- il) -etil] -3-[5-(3-fluoro- 4- metanosulfonil-fenil) - 4- metil-tiazol -2- il] -urea

- 10 El compuesto del título se prepara mediante el mismo procedimiento como 1-[2-(5-etil-oxazol -2- il) -etil] -3-[5-(3-fluoro- 4- metanosulfonil-fenil) - 4- metil-tiazol -2- il] -urea (Ejemplo 178) al reemplazar clorhidrato de 2-(5-etil-oxazol -2- il) -etilamina (etapa 4) con la sal de clorhidrato de 2- (4- etil-oxazol -2- il) -etilamina. Esto se prepara mediante el mismo procedimiento como clorhidrato de 2-(5-etil-oxazol -2- il) -etilamina (etapa 4) al reemplazar 1-amino -2- butanol (etapa 1) con 2- amino -1- butanol.

- 15 **Ejemplo 180: 1-[5-(3-Fluoro- 4- metanosulfonil-fenil) - 4- metil-tiazol -2- il] -3-[2-(5-metil-oxazol -2- il) -etil] -urea**

El compuesto del título se prepara mediante el mismo procedimiento como 1-[2-(5-etil-oxazol -2- il) -etil] -3-[5-(3-fluoro- 4- metanosulfonil-fenil) - 4- metil-tiazol -2- il] -urea (Ejemplo 178) al reemplazar clorhidrato de 2-(5-etil-oxazol -2- il) -etilamina (etapa 4) con la sal de clorhidrato de 2-(5-metil-oxazol -2- il)etilamina. Esto se prepara mediante el mismo procedimiento como clorhidrato de 2-(5-etil-oxazol -2- il) -etilamina (etapa 4) al reemplazar 1-amino -2- butanol (etapa 1) con 1- amino -2- propanol.

- 20

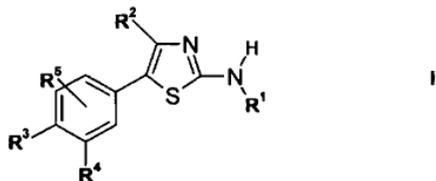
Ejemplo 181: 1-[5-(3-Fluoro- 4- metanosulfonil-fenil) - 4- metil-tiazol -2- il] -3-[2- (4- metil-oxazol -2- il) -etil] -urea

El compuesto del título se prepara mediante el mismo procedimiento como 1-[2-(5-etil-oxazol -2- il) -etil] -3-[5-(3-fluoro- 4- metanosulfonil-fenil) - 4- metil-tiazol -2- il] -urea (Ejemplo 178) al reemplazar clorhidrato de 2-(5-etil-oxazol -2- il) -etilamina (etapa 4) con la sal de clorhidrato de 2- (4- metil-oxazol -2- il)etilamina. Esto se prepara mediante el mismo procedimiento como clorhidrato de 2-(5-etil-oxazol -2- il) -etilamina (etapa 4) al reemplazar 1-amino -2- butanol (etapa 1) con 2- amino -1- propanol.

- 25

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de la fórmula I



en forma libre o de sal, en donde

5 R^1 es aminocarbonilo opcionalmente sustituido por nitrilo,

o R^1 es alquilcarbonilo C_1-C_8 opcionalmente sustituido por hidroxilo, amino, alquilamino C_1-C_8 , di(alquil C_1-C_8)amino, carboxi, alcocarbonilo C_1-C_8 , nitrilo, fenilo, haloalquilo C_1-C_8 , o por alquilo C_1-C_8 opcionalmente sustituido por hidroxilo,

10 o R^1 es alquilaminocarbonilo C_1-C_8 opcionalmente sustituido por halógeno, hidroxilo, amino, alquilamino C_1-C_8 , di(alquil C_1-C_8)amino, carboxi, alcocarbonilo C_1-C_8 , nitrilo, haloalquilo C_1-C_8 , o por alquilo C_1-C_8 opcionalmente sustituido por hidroxilo,

o R^1 es alquilcarbonilo C_1-C_8 o alquilaminocarbonilo C_1-C_8 cualquiera de los cuales se sustituye opcionalmente por cicloalquilo C_3-C_8 opcionalmente sustituido por hidroxilo,

15 o R^1 es alquilcarbonilo C_1-C_8 o alquilaminocarbonilo C_1-C_8 cualquiera de los cuales se sustituye opcionalmente por alcoxi C_1-C_8 opcionalmente sustituido por hidroxilo,

o R^1 es alquilcarbonilo C_1-C_8 o alquilaminocarbonilo C_1-C_8 cualquiera de los cuales se sustituye opcionalmente por fenilo sustituido por hidroxilo o alquilo C_1-C_8 ,

20 o R^1 es alquilcarbonilo C_1-C_8 o alquilaminocarbonilo C_1-C_8 cualquiera de los cuales se sustituye opcionalmente por un anillo heterocíclico de 5 o 6 miembros que tiene uno o más heteroátomos en el anillo seleccionados del grupo que consiste de oxígeno, nitrógeno y azufre, ese anillo se sustituye opcionalmente por hidroxilo, alquilo C_1-C_8 o alcoxi C_1-C_8 ,

25 o R^1 es $-(C=O)-(NH)_a$ -Het en donde a es 1 y Het denota un anillo heterocíclico de 4, 5 o 6 miembros que tiene uno o más heteroátomos en el anillo seleccionados del grupo que consiste de oxígeno, nitrógeno y azufre, ese anillo se sustituye opcionalmente por hidroxilo, alquilo C_1-C_8 , alcoxi C_1-C_8 o por un anillo heterocíclico de 5 o 6 miembros que tiene uno o más heteroátomos en el anillo seleccionados del grupo que consiste de oxígeno, nitrógeno y azufre,

o R^1 es $-(C=O)-(NH)_b$ -T en donde b es 0 y T denota cicloalquilo C_3-C_8 opcionalmente sustituido por hidroxilo, alquilo C_1-C_8 , alcoxi C_1-C_8 , o por alquilo C_1-C_8 sustituido por hidroxilo,

o R^1 es $-(C=O)-(NH)_b$ -T en donde b es 1 y T denota cicloalquilo C_3-C_8 o fenilo cualquiera de los cuales se sustituye opcionalmente por hidroxilo, alquilo C_1-C_8 , alcoxi C_1-C_8 , o por alquilo C_1-C_8 sustituido por hidroxilo,

30 R^2 es alquilo C_1-C_3 o halógeno;

uno de R^3 y R^4 es R^6 y el otro es R^7 ;

R^5 es hidrógeno o halógeno;

R^6 es hidrógeno, hidroxilo, amino, $-SOR^8$, $-SO_2R^8$, $-SO_2NH_2$, $-SO_2NR^9R^{10}$, $-COR^8$, $-CONHR^9$, $-NHSO_2R^8$, nitrilo, carboxi, $-OR^8$ o haloalquilo C_1-C_8 ;

35 R^7 es hidrógeno, R^{11} , $-OR^{11}$, halo, carboxi, $-SO_2R^8$, ciano o haloalquilo C_1-C_8 , o, cuando R^4 es R^7 , R^7 también puede ser $-NR^{12}R^{13}$, R^{14} o $-OR^{14}$;

R^8 y R^{11} son independientemente alquilo C_1-C_8 o cicloalquilo C_3-C_8 , opcionalmente sustituido por halógeno, hidroxilo, alcoxi C_1-C_8 , nitrilo, amino, alquilamino C_1-C_8 o di(alquil C_1-C_8)amino;

- 5 R^9 es alquilo C_1-C_8 o cicloalquilo C_3-C_8 , opcionalmente sustituido por hidroxilo, alcoxi C_1-C_8 , nitrilo, amino, alquilamino C_1-C_8 , di(alquil C_1-C_8)amino o un anillo heterocíclico de 5 o 6 miembros que tiene uno o más heteroátomos en el anillo seleccionados del grupo que consiste de oxígeno, nitrógeno y azufre, ese anillo se sustituye opcionalmente por alquilo C_1-C_8 , y R^{10} es hidrógeno o alquilo C_1-C_8 ; o R^9 y R^{10} junto con el átomo de nitrógeno al que ellos se unen forma un anillo heterocíclico de 5 o 6 miembros que contiene uno o más heteroátomos adicionales seleccionados del grupo que consiste de oxígeno, nitrógeno y azufre, ese anillo se sustituye opcionalmente por alquilo C_1-C_8 ;
- 10 R^{12} es alquilo C_1-C_8 o cicloalquilo C_3-C_8 opcionalmente sustituido por hidroxilo, amino, alquilamino C_1-C_8 o di (alquil C_1-C_8)amino, y R^{13} es hidrógeno o alquilo C_1-C_8 ; o R^{12} y R^{13} junto con el átomo de nitrógeno al que ellos se unen forman un anillo heterocíclico de 5 o 6 miembros que contiene uno o más heteroátomos adicionales seleccionados del grupo que consiste de oxígeno, nitrógeno y azufre, ese anillo se sustituye opcionalmente por alquilo C_1-C_8 ; y
- R^{14} es alquilo C_1-C_8 opcionalmente sustituido por hidroxilo o $-NR^{12}R^{13}$; con la condición que se excluyen N-(4- metil-5-fenil -2- tiazolil) -1- piperidinaacetamida, 2-dimetilamino-N-(4- metil-5-fenil- 2-tiazolil) -acetamida, y 2-dietilamino-N-(4- metil-5-fenil -2- tiazolil) -acetamida.
2. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 en donde
- 15 R^1 es aminocarbonilo opcionalmente sustituido por nitrilo,
- o R^1 es alquilcarbonilo C_1-C_8 opcionalmente sustituido por, hidroxilo, di(alquil C_1-C_8)amino, carboxi, alcocarbonilo C_1-C_8 , nitrilo, fenilo, haloalquilo C_1-C_8 , o por alquilo C_1-C_8 opcionalmente sustituido por hidroxilo,
- o R^1 es alquilaminocarbonilo C_1-C_8 opcionalmente sustituido por halógeno, hidroxilo, di(alquil C_1-C_8)amino, carboxi, alcocarbonilo C_1-C_8 , nitrilo, haloalquilo C_1-C_8 , o por alquilo C_1-C_8 opcionalmente sustituido por hidroxilo,
- 20 o R^1 es alquilaminocarbonilo C_1-C_8 opcionalmente sustituido por cicloalquilo C_3-C_8 ,
- o R^1 es alquilcarbonilo C_1-C_8 o alquilaminocarbonilo C_1-C_8 cualquiera de los cuales se sustituye opcionalmente por alcoxi C_1-C_8 opcionalmente sustituido por hidroxilo,
- o R^1 es alquilcarbonilo C_1-C_8 o alquilaminocarbonilo C_1-C_8 cualquiera de los cuales se sustituye opcionalmente por un anillo heterocíclico de 5 o 6 miembros que tiene uno o más heteroátomos en el anillo seleccionados del grupo que consiste de oxígeno, nitrógeno y azufre, ese anillo se sustituye opcionalmente por alquilo C_1-C_8 ,
- 25 o R^1 es $-(C=O)-(NH)_a$ -Het en donde a es 1 y Het denota un anillo heterocíclico N de 4, 5 o 6 miembros que tiene uno o más heteroátomos en el anillo seleccionados del grupo que consiste de oxígeno, nitrógeno y azufre, ese anillo se sustituye opcionalmente por hidroxilo, alquilo C_1-C_8 , alcoxi C_1-C_8 o por un anillo heterocíclico de 5 o 6 miembros que tiene uno o más heteroátomos en el anillo seleccionados del grupo que consiste de oxígeno, nitrógeno y azufre,
- 30 o R^1 es $-(C=O)-NH-T$ en donde T denota cicloalquilo C_3-C_8 o fenilo cualquiera de los cuales se sustituye opcionalmente por hidroxilo, alquilo C_1-C_8 , o por alquilo C_1-C_8 sustituido por hidroxilo,
- R^2 es alquilo C_1-C_3 ;
- uno de R^3 y R^4 es R^6 y el otro es R^7 ;
- R^5 es hidrógeno o halógeno;
- 35 R^6 es hidrógeno, hidroxilo, amino, $-SO_2R^8$, $-SO_2NH_2$, $-SO_2NR^9R^{10}$, $-NHSO_2R^8$, ciano, carboxi, $-OR^8$ o haloalquilo C_1-C_4 ;
- R^7 es hidrógeno, $-OR^{11}$, flúor, cloro, bromo, nitrilo o haloalquilo C_1-C_4 , o, cuando R^4 es R^7 , R^7 también puede ser $-NR^{12}R^{13}$ o $-OR^{14}$;
- R^8 y R^{11} son independientemente alquilo C_1-C_8 ;
- 40 R^9 es alquilo C_1-C_8 opcionalmente sustituido por hidroxilo, cicloalquilo C_3-C_8 opcionalmente sustituido por hidroxilo, alcoxi C_1-C_8 , nitrilo, di(alquil C_1-C_8)amino o un anillo heterocíclico de 5 o 6 miembros que tiene uno o más heteroátomos en el anillo seleccionados del grupo que consiste de oxígeno y nitrógeno, ese anillo se sustituye opcionalmente por alquilo C_1-C_8 , y R^{10} es hidrógeno o alquilo C_1-C_8 ; o R^9 y R^{10} junto con el átomo de nitrógeno al que ellos se unen forma un anillo heterocíclico de 5 o 6 miembros que contiene uno o más heteroátomos adicionales

seleccionados del grupo que consiste de oxígeno y nitrógeno, ese anillo se sustituye opcionalmente por alquilo C₁-C₈;

5 R¹² es alquilo C₁-C₈ opcionalmente sustituido por di(alquil C₁-C₈)amino, y R¹³ es hidrógeno o alquilo C₁-C₈; o R¹² y R¹³ junto con el átomo de nitrógeno al que ellos se unen forman un anillo heterocíclico de 5 o 6 miembros que contiene uno o más heteroátomos adicionales seleccionados del grupo que consiste de oxígeno y nitrógeno, ese anillo se sustituye opcionalmente por alquilo C₁-C₈; y

R¹⁴ es alquilo C₁-C₈.

3. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, en forma libre o de sal, en donde

R¹ es aminocarbonilo opcionalmente sustituido por nitrilo,

10 o R¹ es alquilcarbonilo C₁-C₄ opcionalmente sustituido por, hidroxil, di(alquil C₁-C₄)amino, carboxil, alcóxicarbonilo C₁-C₄, nitrilo, fenilo, haloalquilo C₁-C₄, o por alquilo C₁-C₄ opcionalmente sustituido por hidroxil,

o R¹ es alquilaminocarbonilo C₁-C₄ opcionalmente sustituido por halógeno, hidroxil, di(alquil C₁-C₄)amino, carboxil, alcóxicarbonilo C₁-C₄, nitrilo, haloalquilo C₁-C₄, o por alquilo C₁-C₄ opcionalmente sustituido por hidroxil,

o R¹ es alquilaminocarbonilo C₁-C₄ opcionalmente sustituido por cicloalquilo C₃-C₅,

15 o R¹ es alquilcarbonilo C₁-C₄ o alquilaminocarbonilo C₁-C₄ cualquiera de los cuales se sustituye opcionalmente por alcóxi C₁-C₄ opcionalmente sustituido por hidroxil,

o R¹ es alquilcarbonilo C₁-C₄ o alquilaminocarbonilo C₁-C₄ cualquiera de los cuales se sustituye opcionalmente por un anillo heterocíclico de 5 o 6 miembros que tiene uno o más heteroátomos en el anillo seleccionados del grupo que consiste de oxígeno, nitrógeno y azufre, ese anillo se sustituye opcionalmente por alquilo C₁-C₄,

20 o R¹ es -(C=O)-(NH)_a-Het en donde a es 1 y Het denota un anillo heterocíclico N de 4, 5 o 6 miembros que tiene uno o más heteroátomos en el anillo seleccionados del grupo que consiste de oxígeno, nitrógeno y azufre, ese anillo se sustituye opcionalmente por hidroxil, alquilo C₁-C₄, alcóxi C₁-C₄ o por un anillo heterocíclico de 5 o 6 miembros que tiene uno o más heteroátomos en el anillo seleccionados del grupo que consiste de oxígeno, nitrógeno y azufre,

25 o R¹ es -(C=O)-NH-T en donde T denota cicloalquilo C₃-C₅ o fenilo cualquiera de los cuales se sustituye opcionalmente por hidroxil, alquilo C₁-C₄, o por alquilo C₁-C₄ sustituido por hidroxil,

R² es alquilo C₁-C₃; uno de R³ y R⁴ es R⁶ y el otro es R⁷;

R⁵ es hidrógeno o halógeno;

R⁶ es hidrógeno, hidroxil, amino, SO₂R⁸, SO₂NH₂, SO₂NR⁹R¹⁰, NHSO₂R⁸, nitrilo, carboxil, OR⁸ o haloalquilo C₁-C₄;

30 R⁷ es hidrógeno, -OR¹¹, flúor, cloro, bromo, ciano o haloalquilo C₁-C₄, o, cuando R⁴ es R⁷, R⁷ también puede ser -NR¹²R¹³ o -OR¹⁴; R⁸ y R¹¹ son independientemente alquilo C₁-C₄;

35 R⁹ es alquilo C₁-C₄ opcionalmente sustituido por hidroxil, cicloalquilo C₃-C₅ opcionalmente sustituido por hidroxil, alcóxi C₁-C₄, nitrilo, di(alquil C₁-C₄)amino o un anillo heterocíclico de 5 o 6 miembros que tiene uno o más heteroátomos en el anillo seleccionados del grupo que consiste de oxígeno y nitrógeno, ese anillo se sustituye opcionalmente por alquilo C₁-C₄, y R¹⁰ es hidrógeno o alquilo C₁-C₄; o R⁹ y R¹⁰ junto con el átomo de nitrógeno al que ellos se unen forman un anillo heterocíclico de 5 o 6 miembros que contiene uno o más heteroátomos adicionales seleccionados del grupo que consiste de oxígeno y nitrógeno, ese anillo se sustituye opcionalmente por alquilo C₁-C₄;

40 R¹² es alquilo C₁-C₄ opcionalmente sustituido por di(alquil C₁-C₄)amino, y R¹³ es hidrógeno o alquilo C₁-C₄; o R¹² y R¹³ junto con el átomo de nitrógeno al que ellos se unen forman un anillo heterocíclico de 5 o 6 miembros que contiene uno o más heteroátomos adicionales seleccionados del grupo que consiste de oxígeno y nitrógeno, ese anillo se sustituye opcionalmente por alquilo C₁-C₄; y

R¹⁴ es alquilo C₁-4.

4. Un compuesto de la fórmula I de acuerdo con la reivindicación 1 en forma libre o de sal, en donde

5 R^1 es aminocarbonilo, o R^1 es alquilcarbonilo C_1-C_8 opcionalmente sustituido por hidroxilo, amino, alquilamino C_1-C_8 , di (alquilo C_1-C_8 (amino), carboxi, alquilo C_1-C_8 opcionalmente sustituido por hidroxilo, cicloalquilo C_3-C_8 opcionalmente sustituido por hidroxilo, alcoxi C_1-C_8 opcionalmente sustituido por hidroxilo, alcoxicarbonilo C_1-C_8 , nitrilo, fenilo opcionalmente sustituido por hidroxilo o alquilo C_1-C_8 , o un anillo heterocíclico de 5 o 6 miembros que tiene uno o más heteroátomos en el anillo seleccionados del grupo que consiste de oxígeno, nitrógeno y azufre, ese anillo se sustituye opcionalmente por hidroxilo, alquilo C_1-C_8 o alcoxi C_1-C_8 ,

10 o R^1 es alquilaminocarbonilo C_1-C_8 opcionalmente sustituido por hidroxilo, amino, alquilamino C_1-C_8 , di(alquilo C_1-C_8 (amino), carboxi, alquilo C_1-C_8 opcionalmente sustituido por hidroxilo, halógeno, cicloalquilo C_3-C_8 opcionalmente sustituido por hidroxilo, alcoxi C_1-C_8 opcionalmente sustituido por hidroxilo, alcoxicarbonilo C_1-C_8 , nitrilo, fenilo sustituido por hidroxilo o alquilo C_1-C_8 , o un anillo heterocíclico de 5 o 6 miembros que tiene uno o más heteroátomos en el anillo seleccionados del grupo que consiste de oxígeno, nitrógeno y azufre, ese anillo se sustituye opcionalmente por hidroxilo, alquilo C_1-C_8 o alcoxi C_1-C_8 ,

15 o R^1 es $-(C=O)-(NH)_a$ -Het en donde a es 1 y Het denota un anillo heterocíclico de 5 o 6 miembros que tiene uno o más heteroátomos en el anillo seleccionados del grupo que consiste de oxígeno, nitrógeno y azufre, ese anillo se sustituye opcionalmente por hidroxilo, alquilo C_1-C_8 o alcoxi C_1-C_8 ;

R^2 es alquilo C_1-C_3 o halógeno; uno de R^3 y R^4 es R^6 y el otro es R^7 ;

R^5 es hidrógeno o halógeno;

R^6 es hidrógeno, hidroxilo, amino, $-SOR^8$, $-SO_2R^8$, $-SO_2NH_2$, $-SO_2NR^9R^{10}$, $-COR^8$, $-CONHR^8$, $-NHCO_2R^8$, nitrilo, carboxi, $-OR^8$ o haloalquilo C_1-C_8 ;

20 R^7 es hidrógeno, R^{11} , $-OR^{11}$, halo, carboxi, $-SO_2R^8$, ciano o haloalquilo C_1-C_8 , o, cuando R^4 es R^7 , R^7 también puede ser $-NR^{12}R^{13}$, R^{14} o $-OR^{14}$;

R^8 y R^{11} son independientemente alquilo C_1-C_8 o cicloalquilo C_3-C_8 , opcionalmente sustituido por halógeno, hidroxilo, alcoxi C_1-C_8 , nitrilo, amino, alquilamino C_1-C_8 o di(alquil C_1-C_8)amino;

25 R^9 es alquilo C_1-C_8 o cicloalquilo C_3-C_8 , opcionalmente sustituido por hidroxilo, alcoxi C_1-C_8 , nitrilo, amino, alquilamino C_1-C_8 , di(alquil C_1-C_8)amino o un anillo heterocíclico de 5 o 6 miembros que tiene uno o más heteroátomos en el anillo seleccionados del grupo que consiste de oxígeno, nitrógeno y azufre, ese anillo se sustituye opcionalmente por alquilo C_1-C_8 , y

30 R^{10} es hidrógeno o alquilo C_1-C_8 ; o R^9 y R^{10} junto con el átomo de nitrógeno al que ellos se unen forma un anillo heterocíclico de 5 o 6 miembros que contiene uno o más heteroátomos adicionales seleccionados del grupo que consiste de oxígeno, nitrógeno y azufre, ese anillo se sustituye opcionalmente por alquilo C_1-C_8 ;

R^{12} es alquilo C_1-C_8 o cicloalquilo C_3-C_8 opcionalmente sustituido por hidroxilo, amino, alquilamino C_1-C_8 o di (alquil C_1-C_8)amino, y

35 R^{13} es hidrógeno o alquilo C_1-C_8 ; o R^{12} y R^{13} junto con el átomo de nitrógeno al que ellos se unen forman un anillo heterocíclico de 5 o 6 miembros que contiene uno o más heteroátomos adicionales seleccionados del grupo que consiste de oxígeno, nitrógeno y azufre, ese anillo se sustituye opcionalmente por alquilo C_1-C_8 ; y

R^{14} es alquilo C_1-C_8 opcionalmente sustituido por hidroxilo o $-NR^{12}R^{13}$.

5. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 4 en donde

40 R^1 es aminocarbonilo, o R^1 es alquilcarbonilo C_1-C_8 opcionalmente sustituido por hidroxilo, di(alquilamino C_1-C_8), carboxi, alquilo C_1-C_8 opcionalmente sustituido por hidroxilo, cicloalquilo C_3-C_8 opcionalmente sustituido por hidroxilo, alcoxi C_1-C_8 opcionalmente sustituido por hidroxilo, alcoxicarbonilo C_1-C_8 , nitrilo, fenilo opcionalmente sustituido por hidroxilo o alquilo C_1-C_8 , o un anillo heterocíclico de 5 o 6 miembros que tiene uno o más heteroátomos en el anillo seleccionados del grupo que consiste de oxígeno, nitrógeno y azufre, ese anillo se sustituye opcionalmente por alquilo C_1-C_8 o alcoxi C_1-C_8 ,

45 o R^1 es alquilaminocarbonilo C_1-C_8 opcionalmente sustituido por hidroxilo, di(alquilamino C_1-C_8), carboxi, alquilo C_1-C_8 opcionalmente sustituido por hidroxilo, halógeno, cicloalquilo C_3-C_8 opcionalmente sustituido por hidroxilo, alcoxi C_1-C_8 opcionalmente sustituido por hidroxilo, alcoxicarbonilo C_1-C_8 , nitrilo, fenilo sustituido por hidroxilo o alquilo C_1-C_8 , o un anillo heterocíclico de 5 o 6 miembros que tiene uno o más heteroátomos en el anillo seleccionados del grupo que consiste de oxígeno, nitrógeno y azufre, ese anillo se sustituye opcionalmente por alquilo C_1-C_8 o alcoxi C_1-C_8 ,

o R^1 es $-(C=O)-(NH)_a$ -Het en donde a es 1 y Het denota un anillo heterocíclico N de 5 o 6 miembros opcionalmente sustituido por hidroxilo, alquilo C_1-C_8 o alcoxi C_1-C_8 ;

R^2 es alquilo C_1-C_3 ;

uno de R^3 y R^4 es R^6 y el otro es R^7 ;

5 R^5 es hidrógeno o halógeno;

R^6 es hidrógeno, hidroxilo, amino, $-SO_2R^8$, $-SO_2NH_2$, $-SO_2NR^9R^{10}$, $-NHSO_2R^8$, ciano, carboxilo, $-OR^8$ o haloalquilo C_1-C_4 ;

R^7 es hidrógeno, $-OR^{11}$, flúor, cloro, bromo, ciano o haloalquilo C_1-C_4 , o, cuando R^4 es R^7 , R^7 también puede ser $-NR^{12}R^{13}$ o $-OR^{14}$; R^8 y R^{11} son independientemente alquilo C_1-C_8 ;

10 R^9 es alquilo C_1-C_8 opcionalmente sustituido por hidroxilo, cicloalquilo C_3-C_8 opcionalmente sustituido por hidroxilo, alcoxi C_1-C_8 , nitrilo, di(alquil C_1-C_8)amino o un anillo heterocíclico de 5 o 6 miembros que tiene uno o más heteroátomos en el anillo seleccionados del grupo que consiste de oxígeno y nitrógeno, ese anillo se sustituye opcionalmente por alquilo C_1-C_8 , y

15 R^{10} es hidrógeno o alquilo C_1-C_8 ; o R^9 y R^{10} junto con el átomo de nitrógeno al que ellos se unen forman un anillo heterocíclico de 5 o 6 miembros que contiene uno o más heteroátomos adicionales seleccionados del grupo que consiste de oxígeno y nitrógeno, ese anillo se sustituye opcionalmente por alquilo C_1-C_8 ;

R^{12} es alquilo C_1-C_8 opcionalmente sustituido por di(alquil C_1-C_8)amino, y

20 R^{13} es hidrógeno o alquilo C_1-C_8 ; o R^{12} y R^{13} junto con el átomo de nitrógeno al que ellos se unen forman un anillo heterocíclico de 5 o 6 miembros que contiene uno o más heteroátomos adicionales seleccionados del grupo que consiste de oxígeno y nitrógeno, ese anillo se sustituye opcionalmente por alquilo C_1-C_8 ; y

R^{14} es alquilo C_1-C_8 .

6. Un compuesto de la fórmula I de acuerdo con la reivindicación 1, en forma libre o de sal, en donde

25 R^1 es alquilcarbonilo C_1-C_8 opcionalmente sustituido por amino, carboxilo, alcoxi C_1-C_8 , alcoxycarbonilo C_1-C_8 , nitrilo, o un anillo heterocíclico de 5 o 6 miembros que tiene uno o más heteroátomos en el anillo seleccionados del grupo que consiste de oxígeno, nitrógeno y azufre, ese anillo se sustituye opcionalmente por alquilo C_1-C_8 ;

o R^1 es alquilaminocarbonilo C_1-C_8 opcionalmente sustituido por amino, carboxilo, alcoxi C_1-C_8 , alcoxycarbonilo C_1-C_8 , nitrilo, halógeno o un anillo heterocíclico de 5 o 6 miembros que tiene uno o más heteroátomos en el anillo seleccionados del grupo que consiste de oxígeno, nitrógeno y azufre, ese anillo se sustituye opcionalmente por alquilo C_1-C_8 ;

30 R^2 es alquilo C_1-C_3 o halógeno;

uno de R^3 y R^4 es R^6 y el otro es R^7 ;

R^5 es hidrógeno o halógeno;

R^6 es hidrógeno, hidroxilo, amino, SOR^8 , SO_2R^8 , SO_2NH_2 , $SO_2NR^9R^{10}$, COR^8 , $CONHR^8$, $NHSO_2R^8$, nitrilo, carboxilo, OR^8 o haloalquilo C_1-C_8 ;

35 R^7 es hidrógeno, R^{11} , OR^{11} , halo, ciano, carboxilo, SO_2R^8 , o haloalquilo C_1-C_8 , o, cuando R^4 es R^7 , R^7 también puede ser $NR^{12}R^{13}$, R^{14} o OR^{14} ; R^8 y R^{11} son independientemente alquilo C_1-C_8 o cicloalquilo C_3-C_8 , opcionalmente sustituido por halógeno, hidroxilo, alcoxi C_1-C_8 , nitrilo, amino, alquilamino C_1-C_8 o di(alquil C_1-C_8)amino;

40 R^9 es alquilo C_1-C_8 o cicloalquilo C_3-C_8 , opcionalmente sustituido por hidroxilo, alcoxi C_1-C_8 , nitrilo, amino, alquilamino C_1-C_8 , di(alquil C_1-C_8)amino o un anillo heterocíclico de 5 o 6 miembros que tiene uno o más heteroátomos en el anillo seleccionados del grupo que consiste de oxígeno, nitrógeno y azufre, ese anillo se sustituye opcionalmente por alquilo C_1-C_8 , y

R¹⁰ es hidrógeno o alquilo C₁-C₈; o R⁹ y R¹⁰ junto con el átomo de nitrógeno al que ellos se unen forman un anillo heterocíclico de 5 o 6 miembros que contiene uno o más heteroátomos adicionales seleccionados del grupo que consiste de oxígeno, nitrógeno y azufre, ese anillo se sustituye opcionalmente por alquilo C₁-C₈;

5 R¹² es alquilo C₁-C₈ o cicloalquilo C₃-C₈ opcionalmente sustituido por hidroxilo, amino, alquilamino C₁-C₈ o di (alquil C₁-C₈)amino, y

R¹³ es hidrógeno o alquilo C₁-C₈; o R¹² y R¹³ junto con el átomo de nitrógeno al que ellos se unen forman un anillo heterocíclico de 5 o 6 miembros que contiene uno o más heteroátomos adicionales seleccionados del grupo que consiste de oxígeno, nitrógeno y azufre, ese anillo se sustituye opcionalmente por alquilo C₁-C₈; y

R¹⁴ es alquilo C₁-C₈ opcionalmente sustituido por hidroxilo o NR¹²R¹³.

10 7. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 6 en donde

R¹ es alquilcarbonilo C₁-C₈, alquilaminocarbonilo C₁-C₈ opcionalmente sustituido por carboxilo o alcocarbonilo C₁-C₈;

R² es alquilo C₁-C₃;

uno de R³ y R⁴ es R⁶ y el otro es R⁷;

R⁵ es hidrógeno o halógeno;

15 R⁶ es hidrógeno, hidroxilo, amino, SO₂R⁸, SO₂NH₂, SO₂NR⁹R¹⁰, NHSO₂R⁸, ciano, carboxilo, OR⁸ o haloalquilo C₁-C₄;

R⁷ es hidrógeno, OR¹¹, flúor, cloro, bromo, ciano o haloalquilo C₁-C₄, o, cuando R⁴ es R⁷, R⁷ también puede ser NR¹²R¹³ o OR¹⁴; R⁸ y R¹¹ son independientemente alquilo C₁-C₈;

20 R⁹ es alquilo C₁-C₈ o cicloalquilo C₃-C₈, opcionalmente sustituido por hidroxilo, alcoxi C₁-C₈, nitrilo, di(alquil C₁-C₈) amino o un anillo heterocíclico de 5 o 6 miembros que tiene uno o más heteroátomos en el anillo seleccionados del grupo que consiste de oxígeno y nitrógeno, ese anillo se sustituye opcionalmente por alquilo C₁-C₈, y

R¹⁰ es hidrógeno o alquilo C₁-C₈; o R⁹ y R¹⁰ junto con el átomo de nitrógeno al que ellos se unen forman un anillo heterocíclico de 5 o 6 miembros que contiene uno o más heteroátomos adicionales seleccionados del grupo que consiste de oxígeno y nitrógeno, ese anillo se sustituye opcionalmente por alquilo C₁-C₈;

R¹² es alquilo C₁-C₈ opcionalmente sustituido por di(alquil C₁-C₈)amino, y

25 R¹³ es hidrógeno o alquilo C₁-C₈; o R¹² y R¹³ junto con el átomo de nitrógeno al que ellos se unen forman un anillo heterocíclico de 5 o 6 miembros que contiene uno o más heteroátomos adicionales seleccionados del grupo que consiste de oxígeno y nitrógeno, ese anillo se sustituye opcionalmente por alquilo C₁-C₈; y

R¹⁴ es alquilo C₁-C₈.

30 8. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, que se selecciona de N-[5- (4- Metanosulfonilamino-fenil) - 4- metil-tiazol- 2-il] -acetamida, N-[5-[4-(Butano -1- sulfonilamino) -fenil] - 4- metil-tiazol -2- il]-acetamida, N-[4-Metil-5-(4- sulfamoil- fenil) -tiazol -2- il] -acetamida, N-[5- (4- Amino-3 -cloro- fenil) - 4- metil-tiazol -2- il] -acetamida, N-[5-(3- Cloro- 4- sulfamoil-fenil) - 4- metil-tiazol -2- il] -acetamida, N-[5-(3,5- Dicloro- 4- sulfamoil-fenil) - 4- metil-tiazol- 2-il] -acetamida, N-[S-(3-Bromo- 4- sulfamoil-fenil) - 4- metil-tiazol -2- il] -acetamida, N-[5-(3,5- Dibromo- 4- sulfamoil-fenil) - 4- metil-tiazol -2- il] -acetamida, ácido 4-(2-Acetilamino- 4- metil-tiazol-5-il) -2,6-dibromo-bencenosulfónico, N-[4-Metil-5- (4- metilsulfamoil-fenil) -tiazol -2- il] -acetamida, N-[5- (4- dimetilsulfamoilfenil) - 4-metil-tiazol -2- il] -acetamida, N-[5-[4-etilsulfamoil-fenil] - 4- metil-tiazol -2- il] -acetamida, N-[5- (4- ciclopropilsulfamoil-fenil) - 4- metil-tiazol -2- il] -acetamida, N-[5-[4-(2-hidroxi-etilsulfamoil) -fenil] - 4- metil-tiazol -2- il]-acetamida, N-[S-[4-(2-cianoetilsulfamoil) -fenil] - 4- metil-tiazol -2- il]-acetamida, N-[5-[4-(2- metoxi-etilsulfamoil) -fenil] - 4- metil-tiazol -2- il]-acetamida, N-[5- (4- Metanosulfonil-fenil) - 4- metil-tiazol- 2-il] -acetamida, N-[5- (4- acetil-fenil) - 4- metil-tiazol -2- il] -acetamida, N-[4-metil-5- (4- trifluorometilfenil) - tiazol -2- il] -acetamida, N-[5- (4- hidroxi-fenil) - 4- metil-tiazol -2- il] -acetamida, N-[5-(3,4-dimetoxifenil) - 4-metil-tiazol -2- il] -acetamida, N-[5-(3-cianofenil) - 4- metil-tiazol -2- il] -acetamida, N-[4-metil- 5-(3-trifluorometil-fenil) -tiazol -2- il] -acetamida, etil éster de ácido {3-[5- (4- Dimetilsulfamoil-fenil) - 4- metil-tiazol -2- il] -ureido} - acético, etil éster de ácido 3-{3-[5- (4- Dimetilsulfamoil-fenil) - 4- metil-tiazol -2- il] -ureido}-propiónico, 2,6-Dicloro- 4- [2-(3-etil-ureido) - 4- metil-tiazol-5-il] -bencenosulfonamida, 5-[2-(3-Etil-ureido) - 4- metil-tiazol-5-il] -2- metoxi-bencenosulfonamida, 5-[2-(3-Etilureido) - 4- metil-tiazol-5-il] -N-(2-hidroxi-etil) - 2-metoxi-bencenosulfonamida, N-[5- (4- Metoxi-3-sulfamoil-fenil) - 4- metil-tiazol -2- il] -acetamida, N- {5-[3-(2-Dimetilamino-etilsulfamoil) - 4- metoxi-fenil] - 4- metil-tiazol -2- il]-acetamida, N-[5-[4-metoxi- 3-(2-metoxi-etilsulfamoil) -fenil] - 4-

metil-tiazol -2- il}-acetamida, N-{5-[4-metoxi-3- (4- metil-piperazina- 1-sulfonil) -fenil] - 4- metil-tiazol -2- il}-acetamida, N-{5-[3-(3-dimetilamino-propilsulfamoil) - 4- metoxi-fenil] - 4-metil-tiazol -2- il}-acetamida, N-(5-{3-[[2-dimetilamino-etil]-metil-sulfamoil] - 4- metoxi-fenil}- 4- metil-tiazol -2- il) -acetamida, N-{5-[4-metoxi-3-(3-morfolin- 4- il-propilsulfamoil) -fenil] - 4- metil-tiazol -2- il) -acetamida, N-(5-[4-metoxi-3-[3- (4- metil-piperazin -1- il) -propilsulfamoil] -fenil]- 4- metil-tiazol -2- il) -acetamida, N-{5-[4-metoxi-3-(2-pirrolidin -1- il-etilsulfamoil) -fenil] - 4- metil-tiazol -2- il}-acetamida, N- {5-[4-metoxi-3-(3-metoxi-propilsulfamoil) -fenil] - 4- metil-tiazol -2- il}-acetamida, N-{5-[3-(2-hidroxi-etilsulfamoil) - 4- metoxi-fenil] - 4- metil-tiazol -2- il} -acetamida, N-{5-[3-(2-hidroxi-etanosulfonil) - 4- metoxi-fenil] - 4- metil-tiazol -2- il} -acetamida, N-{5-[3-(3-hidroxi-propano -1- sulfonil) - 4- metoxi-fenil] - 4- metil-tiazol -2- il}-acetamida, N-[5-(3-Cianometanosulfonil- 4- metoxi-fenil) - 4- metil-tiazol -2- il] -acetamida, N-[5-(3-Metanosulfonilfenil) - 4-metil-tiazol -2- il] -acetamida, N-[5-(3-Cianometanosulfonil-fenil) - 4- metil-tiazol -2- il] -acetamida, N-[5- (4- Fluoro-3-metanosulfonil-fenil) - 4- metil-tiazol -2- il] -acetamida, N-[5- (4- Cloro-3-metanosulfonilfenil) - 4-metil-tiazol -2- il] -acetamida, N-[4-Metil-5-(3-sulfamoil-fenil) -tiazol -2- il] -acetamida, N-{4- metil-5-[3- (4- metil-piperazina -1- sulfonil) -fenil] -tiazol -2- il}-acetamida, N-{5-[3-(3-dimetilamino-propilsulfamoil) -fenil] -tiazol -2- il}-acetamida, N-{5-[3-(3-metoxi-propilsulfamoil) -fenil] - 4- metil-tiazol -2- il}-acetamida, N-{5-[3-(2-hidroxi-etilsulfamoil) -fenil] - 4- metil-tiazol -2- il}-acetamida, N-(3-Dimetilamino-propil) -3-[2-(3-etil-ureido) - 4-metil-tiazol-5-il] bencenosulfonamida, N-[5- (4- Fluoro-3-sulfamoil-fenil) - 4- metil-tiazol -2- il] -acetamida, N-[5- (4- Cloro-3-sulfamoil-fenil) - 4- metil-tiazol -2- il] -acetamida, 1-Etil-3-[5- (4- metanosulfonil-fenil) - 4- metil-tiazol -2- il] -urea, etil éster de ácido {3-[5- (4- Metanosulfonil-fenil) - 4- metil-tiazol -2- il] -ureido}-acético, ácido {3-[5- (4- Metanosulfonil-fenil) - 4- metil-tiazol -2- il] -ureido}-acético, ácido 3-{3-[5- (4- Metanosulfonil-fenil) - 4- metil-tiazol -2- il] -ureido}-propiónico, N-[5-(3-Bromo- 4- metanosulfonil-fenil) - 4- metil-tiazol -2- il] -acetamida, N-[5-(3-Fluoro- 4- metanosulfonil-fenil) - 4- metil-tiazol -2- il] -acetamida, N-[5- (4- Metanosulfonil-3-trifluorometil-fenil) - 4- metil-tiazol -2- il] -acetamida, N-[5-(3-cloro- 4- metanosulfonil-fenil) - 4- metil-tiazol -2- il] -acetamida, N-{5-[4-Metanosulfonil-3- (4- metil-piperazin -1- il) -fenil] - 4- metil-tiazol -2- il}-acetamida, N-(5-{3-[(2-dimetilamino-etil) -metil-amino] - 4- metanosulfonil-fenil}- 4- metil-tiazol -2- il) -acetamida, N- {5-[3-(3-dimetilamino-propilamino) - 4- metanosulfonilfenil] - 4- metil-tiazol -2- il}-acetamida, N-{5-[3-(2-dietilamino- etil-amino) - 4- metanosulfonil-fenil] - 4- metil-tiazol -2- il}-acetamida, N-(5-{3-[(2-dietil-aminoetil) - metilamino] - 4- metanosulfonil-fenil}- 4- metil-tiazol -2- il) -acetamida, 1-Etil-3-[5-(3-fluoro- 4- metanosulfonil-fenil) - 4- metil-tiazol -2- il] -urea, ácido 4-(2-Acetilamino- 4- metil-tiazol-5-il) -benzoico, 4-(2- Acetilamino- 4- metil-tiazol-5-il) -N-(2-hidroxi-etil) -benzamida, 4-(2-Acetilamino- 4- metil-tiazol-5-il) -N-(2- ciano-etil) -benzamida, 1-(5-{3-[(2-Dimetilaminoetil) -metil-amino] - 4- metanosulfonil-fenil}- 4- metil-tiazol -2-il) -3-etil-urea, N-[5- (4- Metanosulfonil-fenil) - 4- metil-tiazol -2- il -2- tetrazol -1- il}-acetamida, N-[5- (4- Metanosulfonil-fenil) - 4- metil-tiazol -2- il] -2- piridin-3-il}-acetamida, N-[5- (4- Metanosulfonilfenil) - 4- metil-tiazol -2- il] -2- piridin- 4- il}-acetamida, N-[5- (4- metanosulfonil-3-[1,2,4]triazol -1- il-fenil) - 4- metil-tiazol -2- il] -acetamida, N-[5-(3-Imidazol -1- il- 4- metanosulfonil-fenil) - 4- metil-tiazol -2- il] -acetamida, N-[5-[4-metanosulfonil- 3- (4- metil-imidazol -1- il) -fenil] - 4- metil-tiazol -2- il]-acetamida, N-{5-[4-metanosulfonil-3-(2- metil-imidazol -1- il) -fenil] - 4- metil-tiazol -2- il}-acetamida, N-{5-[3-(2-etil-imidazol -1- il) - 4- metanosulfonilfenil] - 4-metil-tiazol -2- il}-acetamida, N-{5-[4-metanosulfonil-3- (4- metil-pirazol -1- il) -fenil] - 4- metil-tiazol -2- il}-acetamida, 1-[5-(3-Fluoro- 4- metanosulfonil-fenil) - 4- metil-tiazol -2- il] -3-(2-hidroxi-etil) -urea, 1-(2-ciano-etil) -3-[5-(3-fluoro- 4- metanosulfonil-fenil) - 4- metil-tiazol -2- il] -urea, N-[5-(3,4-Bis-metanosulfonilfenil) - 4-metil-tiazol -2- il] -acetamida, 1-[5-(3-fluoro- 4- metanosulfonil-fenil) - 4- metil-tiazol -2- il] -3-(3-hidroxi-propil) -urea, 1-[5-(3-fluoro- 4- metanosulfonil-fenil) - 4- metil-tiazol -2- il] -3-piridin -2- ilmetilurea, 1-[5-(3-fluoro- 4- metanosulfonil-fenil) - 4- metil-tiazol -2- il] -3-(2-piridin -2- il-etil) -urea, 1-[5-(3-Fluoro- 4- metanosulfonil-fenil) - 4- metil-tiazol -2- il] -3-(2-piridin-3-il-etil) -urea, N-[5-(3,5- Difluoro- 4- metanosulfonil-fenil) - 4- metil-tiazol -2- il] -3- (4- hidroxi-butil) -urea, 1-[5- (4- cloro-3-metanosulfonil-fenil) - 4- metil-tiazol -2- il] -3-propil-urea, 3-[2-(3- Etil-ureido) - 4- metil-tiazol-5-il] -N-(2-hidroxi-etil) -bencenosulfonamida, 1-[5- (4- cloro-3-metanosulfonilfenil) - 4-metil-tiazol -2- il] -3-furan -2- ilmetil-urea, 1-[5- (4- cloro-3-metanosulfonil-fenil) - 4- metil-tiazol -2- il] -3-(2-cianoetil) -urea, 1-[5- (4- cloro-3-metanosulfonil-fenil) - 4- metil-tiazol -2- il] -3-(2,5-dimetil-2Hpirazol- 3-il) -urea, N-[5-(3,5- Dicloro-fenil) - 4- metil-tiazol -2- il] -acetamida, N-{5-[4-metanosulfonil-3-(2-propil- imidazol -1- il) -fenil] - 4- metil-tiazol -2- il}-acetamida, N-{5-[3-(2-isopropil-imidazol -1- il) - 4- metanosulfonilfenil] - 4-metil-tiazol -2- il}-acetamida, 1-[5- (4- cloro-3-metanosulfonil-fenil) - 4- metil-tiazol -2- il] -3-piridin- 2-ilmetil-urea, 1-[5- (4- cloro-3-metanosulfonil-fenil) - 4- metil-tiazol -2- il] -3-isopropil-urea, 1-butil- 3-[5- (4- cloro-3-metanosulfonil-fenil) - 4- metil-tiazol -2- il] -urea, 1-[5- (4- cloro-3-metanosulfonil-fenil) - 4- metil-tiazol -2- il] -3-ciclobutil-urea, 1-[5- (4- cloro-3-metanosulfonil-fenil) - 4- metil-tiazol -2- il] -3-piridin- 4- ilmetil-urea, 1-[5- (4- cloro-3-metanosulfonil-fenil) - 4- metil-tiazol -2- il] -3-piridin-3-ilmetil-urea, 1-[5- (4- cloro-3-metanosulfonil-fenil) - 4- metil-tiazol -2- il] -3-(3-imidazol -1- il-propil) -urea, 1-[5- (4- cloro-3-metanosulfonil-fenil) - 4- metil-tiazol -2- il] -3-ciclopropilmetil-urea, 1-[5- (4- cloro-3-metanosulfonil-fenil) - 4- metil-tiazol -2- il] -3-[2-(1-metil-pirrolidin -2- il) -etil] -urea, 1-[5- (4- cloro-3-metanosulfonil-fenil) - 4- metil-tiazol -2- il] -3-furan-3-ilmetil-urea, 1-[5- (4- cloro-3-metanosulfonil-fenil) - 4- metil-tiazol -2- il] -3-(2-hidroxi- etil) -urea, 1-[5- (4- cloro-3-metanosulfonil-fenil) - 4- metil-tiazol -2- il] -3-(3-hidroxi-propil) -urea, 1-[5- (4- cloro-3-metanosulfonil-fenil) - 4- metil-tiazol -2- il] -3-((S) -1- hidroximetil-propil) -urea, 1-[5- (4- cloro- 3-metanosulfonil-fenil) - 4- metil-tiazol -2- il] -3- (4- hidroxi-ciclohexil) -urea, 1-[5- (4- cloro-3-metanosulfonil-fenil) - 4- metil-tiazol -2- il] -3-((R) -2- hidroxi -1- metil-etil) -urea, 1-[5- (4- cloro-3-metanosulfonil-fenil) - 4-metil-tiazol -2- il] -3-((S) -2- hidroxi -1- metil-etil) -urea, 1-[5- (4- cloro-3-metanosulfonil-fenil) - 4- metil-tiazol -2- il] -3-[2-(2-hidroxi-etoxi) -etil] -urea, 1-[5- (4- cloro-3-metano-sulfonil-fenil) - 4- metil-tiazol -2- il] -3-(3-dietilamino-propil) -urea, 1-[5- (4- cloro-3-metanosulfonil-fenil) - 4- metil-tiazol -2- il] -3-piridin-3-ilurea, 1-[5- (4- cloro-3-metano-sulfonil-fenil) - 4- metil-tiazol -2- il] -3-piridin- 4- il-urea, 1-[5- (4- cloro-3-metanosulfonil-fenil) - 4- metil-tiazol -2- il] -3-(2-metil-2H-pirazol-3-il) -urea, 1-[5- (4- cloro-3-metano-sulfonilfenil) - 4-metil-tiazol -2- il] -3-(1,3,5-trimetil-1H-pirazol- 4- il) -urea, 1-[5- (4- cloro-3-metanosulfonil-fenil) - 4-metil-tiazol -2- il] -3-(5-metil-isoxazol-3-ilmetil)

5 -urea, 1-[5- (4- cloro-3-metanosulfonil-fenil) - 4- metiltiazol- 2-il] -3-(4,6-dimetil-piridin -2- il) -urea, 1-[5- (4- cloro-3-metanosulfonil-fenil) - 4- metil-tiazol -2- il] - 3-(6-metil-piridin -2- il) -urea, 1-[5- (4- cloro-3-metanosulfonil-fenil) - 4- metil-tiazol -2- il] -3-(3-hidroximetil- 2-metil-fenil) -urea, 1-((R) -sec-butil) -3-[5- (4- cloro-3-metanosulfonil-fenil) - 4- metil-tiazol -2- il] -urea, 1-[5- (4- cloro-3-metanosulfonil-fenil) - 4- metiltiazol -2- il] -3-(6-metoxi-piridin-3-il) -urea, 1-[5- (4- cloro-3-metano-sulfonil-fenil) - 4- metil-tiazol -2- il] -3-(2-metoxi-piridin-3-il) -urea, 1-[5- (4- cloro-3-metano-sulfonil-fenil) - 4- metil-tiazol -2- il] -3-(3,3,3-trifluoro-propil) -urea, [5- (4- cloro-3-metanosulfonil-fenil) - 4-metil-tiazol -2- il] - urea, 1-[5- (4- cloro-3-metanosulfonil-fenil) - 4- metil-tiazol -2- il] -3-metil-urea, 3-[5- (4- cloro-3-metanosulfonil-fenil) - 4- metil-tiazol -2- il] -1- (2-hidroxi-etil) -1- metil-urea, 1-[5- (4- cloro-3-metanosulfonil-fenil) - 4- metil-tiazol -2- il] -3- (4- hidroxi-butyl) -urea, 1-[5- (4- cloro-3-metanosulfonil-fenil) - 4- metil-tiazol -2- il] -3-(5-hidroxi-pentil) -urea, 1-[5- (4- cloro-3-metanosulfonil-fenil) - 4- metil-tiazol -2- il] - 3-(1H-pirazol-3-il) -urea, 1-[5- (4- cloro-3-metanosulfonil-fenil) - 4- metil-tiazol -2- il] -3-ciclopropil-urea, 1-[5- (4- cloro-3-metanosulfonil-fenil) - 4- metil-tiazol -2- il] -3-etil-urea, 3-[5- (4- cloro-3-metano-sulfonilfenil) - 4-metil-tiazol -2- il] -1,1-dimetil-urea, 1-(2-Cianoetil) -3-[5-(3-imidazol -1- il- 4- metanosulfonil-fenil) - 4-metil-tiazol -2- il] -urea, 1-(3-hidroxi-propil) -3-[5-(3-imidazol -1- il- 4- metanosulfonil-fenil) - 4- metil-tiazol -2-il] -urea, 1- (4- hidroxi-butyl) -3-[5-(3-imidazol -1- il- 4- metano-sulfonil-fenil) - 4- metil-tiazol -2- il] -urea, 1-ciano-3-[5-(3-imidazol -1- il- 4- metanosulfonil-fenil) - 4- metil-tiazol -2- il] -urea, 1-(2-cianoetil) -3-[5-(3-imidazol -1- il- 4- metano-sulfonil-fenil) - 4- metil-tiazol -2- il] -1- metil-urea, 1-(2-ciano-etil) -1- etil-3-[5-(3-imidazol -1-il- 4- metanosulfonil-fenil) - 4- metil-tiazol -2- il] -urea, N-{5-[4 -cloro- 3-(2-hidroxi-etilsulfamoil) - fenil] - 4- metil-tiazol -2- il}- acetamida , N-[5- (4- Metanosulfonil-3-trifluorometil-fenil) - 4- metil-tiazol- 2-il] -2- metoxi-acetamida, N-[5-(3-Fluoro- 4- metanosulfonil-fenil) - 4- metil-tiazol -2- il] -propionamida, N-[5-(3-Imidazol -1- il- 4- metanosulfonil-fenil) - 4- metil-tiazol -2- il] -propionamida, N-[5- (4- Fluoro-3-metoxifenil) - 4-metil-tiazol -2- il] -acetamida , 2-[5- (4- Cloro-3- metanosulfonil-fenil) - 4- metil-tiazol -2- il] -3-(6- morfolin- 4- il-piridin-3-il) -urea, etil éster de ácido 4-{3-[5-(3-Fluoro- 4- metanosulfonilfenil) - 4- metil-tiazol -2- il] -ureido}-butírico, etil éster de ácido 3-{3-[5-(3-Fluoro- 4- metanosulfonil-fenil) - 4- metil-tiazol -2- il] -ureido}-propiónico, etil éster de ácido 3-{3-[5- (4- Metanosulfonil-3-trifluorometil-fenil) - 4- metil-tiazol -2- il] -ureido}-propiónico, etil éster de ácido 4-{3-[5- (4- Metanosulfonil-3-trifluorometil-fenil) - 4- metil-tiazol -2- il] -ureido}-butírico, etil éster de ácido 3- {3-[5-(3-Imidazol -1- il- 4- metanosulfonil-fenil) - 4- metil-tiazol -2- il] -ureido}-propiónico, etil éster de ácido 4- {3-[5-(3-Imidazol -1- il- 4- metanosulfonil-fenil) - 4- metil-tiazol -2- il] -ureido}-butírico, etil éster de ácido 3-{3-[5- (4- Cloro-3-metanosulfonil-fenil) - 4- metil-tiazol -2- il] -ureido}-propiónico, etil éster de ácido 3-{3-[5-(3,5-Dicloro- 4- dimetilsulfamoil-fenil) - 4- metil-tiazol -2- il] -ureido}-propiónico, metil éster de ácido 4-[5-(3-Fluoro- 4- metanosulfonil- fenil) - 4- metil-tiazol -2- ilcarbamoil] -butírico, ácido 3-{3-[5- (4- Dimetilsulfamoil-fenil) - 4- metil- tiazol -2- il] -ureido}-propiónico, 1-{5-[4 -cloro- 3- (4- metil-piperazina -1- sulfonil) -fenil] - 4- metil-tiazol- 2-il}-3-etil-urea, N-[5-(3-Ciano- 4- metanosulfonil-fenil) - 4- metil-tiazol -2- il] -acetamida, etil éster de ácido 3-{3-[5-(3-Metanosulfonil- fenil) - 4- metil-tiazol -2- il] -ureido}-propiónico, [5-(3-Fluoro- 4- metanosulfonil-fenil) - 4-metil-tiazol -2- il] -urea, 1-[2-(5-Etil-oxazol -2- il) -etil] -3-[5-(3-fluoro- 4- metanosulfonil-fenil) - 4- metil- tiazol -2- il] -urea, 1-[5-(3-Fluoro- 4- metanosulfonil-fenil) - 4- metil-tiazol -2- il] -3-[2-(5-metil-oxazol -2- il) -etil] -urea, y 1-[5-(3-Fluoro- 4- metanosulfonil-fenil) - 4- metil-tiazol -2- il] -3-[2- (4- metil-oxazol -2- il) -etil] -urea.

9. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8 para uso como un farmacéutico.

10. Composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8 opcionalmente junto con un diluyente o portador farmacéuticamente aceptable del mismo.

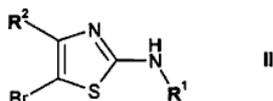
40 11. El uso de un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8 en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de enfermedades respiratorias, alergias, artritis reumatoide, osteoartritis, trastornos reumáticos, soriasis, colitis ulcerativa, enfermedad de Crohn, choque septicémico, trastornos proliferativos tales como cáncer, aterosclerosis, rechazo de aloinjerto luego de trasplante, diabetes, apoplejía, obesidad o reestenosis.

12. Un proceso para la preparación de un compuesto de la fórmula I como se define en la reivindicación 1, en forma libre o de sal que comprende las etapas de:

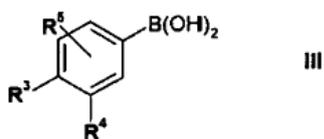
45 (i)

(A) para la preparación de los compuestos de la fórmula I en donde R¹ es alquilcarbonilo C₁-C₈, alquilaminocarbonilo C₁-C₈ opcionalmente sustituido por amino, carboxi, alcoxi C₁-C₈, alcoxicarbonilo C₁-C₈, nitrilo o halógeno, o un anillo heterocíclico de 5 o 6 miembros que tiene uno o más heteroátomos en el anillo seleccionados del grupo que consiste de oxígeno, nitrógeno y azufre, ese anillo se sustituye opcionalmente por alquilo C₁-C₈,

50 hacer reaccionar un compuesto de la fórmula II

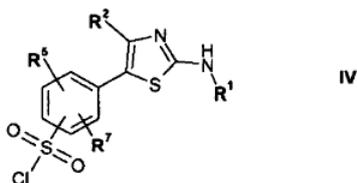


en donde R¹ y R² son como se define en la reivindicación 1, con un compuesto de la fórmula III



en donde R^3 , R^4 y R^5 son como se define en la reivindicación 1, en la presencia de un catalizador de metal de transición, preferiblemente paladio;

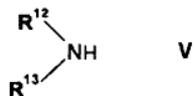
- 5 (B) para la preparación de los compuestos de la fórmula I en donde R^3 o R^4 es $-SO_2NH_2$ o $-SO_2NR^9R^{10}$, hacer reaccionar un compuesto de la fórmula IV



en donde R^1 , R^2 , R^5 y R^7 son como se define en la reivindicación 1 y el grupo $-SO_2Cl$ es *meta* o *para* para el anillo tiazol, con amoníaco o un compuesto de la fórmula $R^9R^{10}NH$;

- 10 (C) para la preparación de los compuestos de la fórmula I en donde R^3 o R^4 es $NHSO_2R^8$, hacer reaccionar un compuesto de la fórmula I en donde uno o R^3 y R^4 es NH_2 con un cloruro de sulfonilo de la fórmula R^8SO_2Cl ;

(D) para la preparación de los compuestos de la fórmula I en donde R^4 es $NR^{12}R^{13}$, hacer reaccionar un compuesto de la fórmula I en donde R^4 es halógeno y R^3 es SO_2R^8 con un compuesto de la fórmula V



en donde R^{12} y R^{13} son como se define en la reivindicación 1;

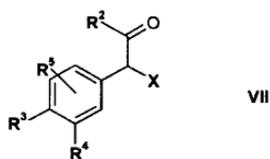
- 15 (E) para la preparación de los compuestos de la fórmula I en donde R^1 es alquilaminocarbonilo C_1-C_8 opcionalmente sustituido, hacer reaccionar un compuesto de la fórmula I en donde R^1 es hidrógeno con un compuesto de la fórmula VI



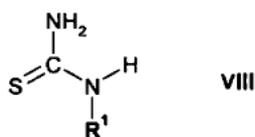
$R^{15}-N=C=O$, en donde R^{15} es alquilo C_1-C_8 opcionalmente sustituido por carboxi o alcoxicarbonilo C_1-C_8 ;

- 20 (F) para la preparación de los compuestos de la fórmula I en donde uno de R^3 y R^4 es amino y el otro es hidrógeno o halógeno y por lo menos uno de R^3 , R^4 y R^5 es halógeno, halogenar un compuesto de la fórmula I en donde R^3 o R^4 es amino y el otro es hidrógeno;

(G) hacer reaccionar un compuesto de la fórmula VII



- 25 en donde R^2 , R^3 , R^4 y R^5 son como se define en la reivindicación 1 y X es halógeno, con un compuesto de la fórmula VIII



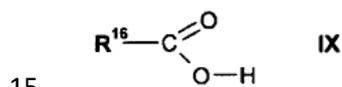
en donde R¹ es como se define en la reivindicación 1;

5 (H) para la preparación de los compuestos de la fórmula I en donde R³ o R⁴ es -SO₂R⁸ y R⁸ es metilo, hacer reaccionar un compuesto de la fórmula IV en donde R¹, R², R⁵ y R⁷ son como se define en la reivindicación 1 y el grupo -SO₂Cl es *meta* o *para* para el anillo tiazolilo, con un sulfito de metal alcalino y un bicarbonato de metal alcalino, seguido por reacción con ácido bromoacético o un haluro alquilo, por ejemplo yodometano a temperatura elevada;

10 (I) para la preparación de los compuestos de la fórmula I en donde R¹ es alquilaminocarbonilo C₁-C₈ opcionalmente sustituido por un anillo heterocíclico de 5 o 6 miembros que tiene uno o más heteroátomos en el anillo seleccionados del grupo que consiste de oxígeno, nitrógeno y azufre, ese anillo se sustituye opcionalmente por alquilo C₁-C₈ o alcoxi C₁-C₈,

o en donde R¹ es -(C=O)-(NH)_b-T en donde b es 0 y T denota cicloalquilo C₃-C₈ opcionalmente sustituido por hidroxilo, alquilo C₁-C₈, alcoxi C₁-C₈, o por alquilo C₁-C₈ sustituido por hidroxilo,

hacer reaccionar un compuesto de la fórmula I en donde R¹ es hidrógeno con un compuesto de la fórmula IX



15 en donde R¹⁶ es alquilo C₁-C₈ sustituido por un anillo heterocíclico de 5 o 6 miembros que tiene uno o más heteroátomos en el anillo seleccionados del grupo que consiste de oxígeno, nitrógeno y azufre, ese anillo se sustituye opcionalmente por alquilo C₁-C₈ o alcoxi C₁-C₈,

20 o R¹⁶ es cicloalquilo C₃-C₈ opcionalmente sustituido por hidroxilo, alquilo C₁-C₈, alcoxi C₁-C₈, o por alquilo C₁-C₈ sustituido por hidroxilo;

(J) para la preparación de los compuestos de la fórmula I en donde R¹ es alquilaminocarbonilo C₁-C₈ opcionalmente sustituido por halógeno, hidroxilo, amino, alquilamino C₁-C₈, di(alquil C₁-C₈)amino, carboxilo, alcoxycarbonilo C₁-C₈, nitrilo, haloalquilo C₁-C₈, o por alquilo C₁-C₈ opcionalmente sustituido por hidroxilo,

25 o R¹ es alquilaminocarbonilo C₁-C₈ opcionalmente sustituido por cicloalquilo C₃-C₈ opcionalmente sustituido por hidroxilo,

o R¹ es alquilaminocarbonilo C₁-C₈ opcionalmente sustituido por alcoxi C₁-C₈ opcionalmente sustituido por hidroxilo,

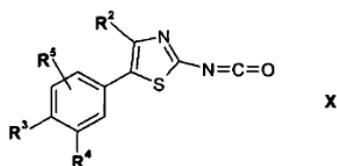
o R¹ es alquilaminocarbonilo C₁-C₈ opcionalmente sustituido por fenilo sustituido por hidroxilo o alquilo C₁-C₈,

30 o R¹ es alquilaminocarbonilo C₁-C₈ opcionalmente sustituido por un anillo heterocíclico de 5 o 6 miembros que tiene uno o más heteroátomos en el anillo seleccionados del grupo que consiste de oxígeno, nitrógeno y azufre, ese anillo se sustituye opcionalmente por hidroxilo, alquilo C₁-C₈ o alcoxi C₁-C₈,

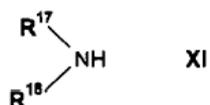
o R¹ es -(C=O)-(NH)_a-Het en donde a es 1 y Het denota un anillo heterocíclico de 4, 5 o 6 miembros que tiene uno o más heteroátomos en el anillo seleccionados del grupo que consiste de oxígeno, nitrógeno y azufre, ese anillo se sustituye opcionalmente por hidroxilo, alquilo C₁-C₈, alcoxi C₁-C₈ o por un anillo heterocíclico de 5 o 6 miembros que tiene uno o más heteroátomos en el anillo seleccionados del grupo que consiste de oxígeno, nitrógeno y azufre,

35 o R¹ es -(C=O)-(NH)_b-T en donde b es 0 y T denota cicloalquilo C₃-C₈ opcionalmente sustituido por hidroxilo, alquilo C₁-C₈, alcoxi C₁-C₈, o por alquilo C₁-C₈ sustituido por hidroxilo,

o R¹ es -(C=O)-(NH)_b-T en donde b es 1 y T denota cicloalquilo C₃-C₈ o fenilo cualquiera de los cuales se sustituye opcionalmente por hidroxilo, alquilo C₁-C₈, alcoxi C₁-C₈, o por alquilo C₁-C₈ sustituido por hidroxilo, hacer reaccionar un compuesto de la fórmula X



en donde R^2 , R^3 , R^4 y R^5 son como se definió aquí anteriormente, con un compuesto de la fórmula XI



- 5 en donde R^{17} y R^{18} se seleccionan de hidrógeno, hidroxilo, amino, alquilamino C_1-C_8 , di(alquilo C_1-C_8 (amino)), carboxi, alquilo C_1-C_8 opcionalmente sustituido por hidroxilo, halógeno, cicloalquilo C_3-C_8 opcionalmente sustituido por hidroxilo, alcoxi C_1-C_8 opcionalmente sustituido por hidroxilo, alcoxycarbonilo C_1-C_8 , nitrilo, halógeno, fenilo opcionalmente sustituido por hidroxilo o alquilo C_1-C_8 , y un anillo heterocíclico de 5 o 6 miembros que tiene uno o más heteroátomos en el anillo seleccionados del grupo que consiste de oxígeno, nitrógeno y azufre, ese anillo se sustituye opcionalmente por hidroxilo, alquilo C_1-C_8 o alcoxi C_1-C_8 ,
- 10 o cuando R^1 es $-(C=O)-(NH)_a-Het$, R^{17} es hidrógeno y R^{18} es un anillo heterocíclico de 4, 5 o 6 miembros que tiene uno o más heteroátomos en el anillo seleccionados del grupo que consiste de oxígeno, nitrógeno y azufre, ese anillo se sustituye opcionalmente por hidroxilo, alquilo C_1-C_8 , alcoxi C_1-C_8 o por un anillo heterocíclico de 5 o 6 miembros que tiene uno o más heteroátomos en el anillo seleccionados del grupo que consiste de oxígeno, nitrógeno y azufre,
- 15 o cuando R^1 es $-(C=O)-(NH)_b-T$, R^{17} es hidrógeno y R^{18} es cicloalquilo C_3-C_8 o fenilo cualquiera de los cuales se sustituye opcionalmente por hidroxilo, alquilo C_1-C_8 , alcoxi C_1-C_8 , o por alquilo C_1-C_8 sustituido por hidroxilo; y
- (ii) recuperar el compuesto resultante de la fórmula I en forma libre o de sal.
13. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8 para uso en el tratamiento de enfermedades respiratorias, alergias, artritis reumatoide, osteoartritis, trastornos reumáticos, soriasis, colitis ulcerativa, enfermedad de Crohn, choque septicémico, trastornos proliferativos tales como cáncer, aterosclerosis,
- 20 rechazo de aloinjerto luego de trasplante, diabetes, apoplejía, obesidad o reestenosis.
14. Una combinación que comprende un compuesto de la fórmula (I) de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 - 8 o una sal del mismo y otra sustancia de fármaco.
15. Una combinación de la reivindicación 14, en donde dicha otra sustancia de fármaco es una sustancia de fármaco anti-inflamatorio, broncodilatador o antihistamina.