

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 405 816**

51 Int. Cl.:

A61K 31/426 (2006.01)

A61K 31/427 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **27.02.2003 E 10174528 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **16.01.2013 EP 2311818**

54 Título: **Combinación de un compuesto 5-feniltiazol como inhibidor de PI3 quinasa con un fármaco antiinflamatorio, broncodilatador o antihistamínico**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
03.06.2013

73 Titular/es:

**NOVARTIS AG (100.0%)
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/Representante:

CARVAJAL Y URQUIJO, Isabel

ES 2 405 816 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

Combinación de un compuesto 5-feniltiazol como inhibidor de PI3 quinasa con un fármaco antiinflamatorio, broncodilatador o antihistamínico.

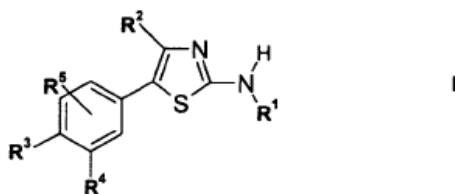
5 La presente invención se relaciona con compuestos orgánicos, su preparación y su uso como productos farmacéuticos.

Técnica antecedente:

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

10 El documento WO 02/101162 describe derivados de oxazolil-metiltio-tiazolilo estructuralmente remotos como inhibidores de quinasas dependientes de ciclina, que incluyen PI-3 quinasa, para uso en el tratamiento de enfermedades proliferativas tales como cáncer, inflamación y artritis. Se pueden combinar los compuestos descritos con agentes antineoplásicos.

15 En un primer aspecto, la presente invención proporciona una combinación que comprende un compuesto de la fórmula (I) o una sal del mismo y una sustancia de fármaco anti-inflamatoria, broncodilatadora o antihistamínica, en donde el compuesto de la fórmula (I) y dicha sustancia de fármaco está en la misma o diferente composición farmacéutica,



en donde

R¹ es aminocarbonilo opcionalmente sustituido por nitrilo,

20 o R¹ es alquilcarbonilo C₁-C₈ o alquilaminocarbonilo C₁-C₈ cualquiera de los cuales está opcionalmente sustituido por halógeno, hidroxilo, amino, alquilamino C₁-C₈, di(alquilo C₁-C₈)amino, carboxi, alcocarbonilo C₁-C₈, nitrilo, fenilo, haloalquilo C₁-C₈, o por alquilo C₁-C₈ opcionalmente sustituido por hidroxilo,

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

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

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

30 o R¹ es alquilcarbonilo C₁-C₈ o alquilaminocarbonilo C₁-C₈ cualquiera de los cuales está 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, dicho anillo está opcionalmente sustituido por hidroxilo, alquilo C₁-C₈ o alcoxi C₁-C₈,

35 o R¹ es -(C=O)-(NH)_a-Het donde a es 0 o 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, dicho anillo está opcionalmente sustituido 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 donde b es 0 o 1 y T denota cicloalquilo C₃-C₈ o fenilo cualquiera de los cuales está opcionalmente sustituido 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;

R⁵ es hidrógeno o halógeno;

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

5 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;

10 o bien 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, dicho anillo está opcionalmente sustituido por alquilo C₁-C₈, y R¹⁰ es hidrógeno o alquilo C₁-C₈; o

15 R⁹ y R¹⁰ juntos con el átomo de nitrógeno al cual se adhieren 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, dicho anillo está opcionalmente sustituido por alquilo C₁-C₈;

20 o bien 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 juntos con el átomo de nitrógeno al cual se adhieren 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, dicho anillo está opcionalmente sustituido por alquilo C₁-C₈; y

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

Los términos utilizados en la especificación tienen los siguientes significados:

“Opcionalmente sustituido” como se utiliza aquí significa que el grupo mencionado se puede sustituir en una o más posiciones por uno cualquiera o cualquier combinación de los radicales enumerados posteriormente.

25 “Aminocarbonilo” como se utiliza aquí denota un amino adherido 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, o octilo recto o ramificado. Preferiblemente, el alquilo C₁-C₈ es alquilo C₁-C₄.

30 “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, 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 el “cicloalquilo C₃-C₈” es ciclopropilo, ciclobutilo, ciclohexilo, cicloheptilo o ciclooctilo.

35 “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, el alcoxi C₁-C₈ es alcoxi C₁-C₄.

40 “Haloalquilo C₁-C₈” denota alquilo C₁-C₈ como se definió anteriormente sustituido por uno o más átomos de halógeno, preferiblemente uno, dos o tres átomos de halógeno, preferiblemente átomos de flúor o cloro. Preferiblemente el 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” y denotan alquilo C₁-C₈, alcoxi C₁-C₈ o haloalquilo C₁-C₈ respectivamente como se definió anteriormente adheridos por un átomo de carbono a un grupo carbonilo.

45 “Alquilamino C₁-C₈” y “di(alquilo C₁-C₈)amino” denotan amino sustituido respectivamente por uno o dos grupos alquilo C₁-C₈ como se definió anteriormente, que pueden ser iguales o diferentes. Preferiblemente el alquilamino C₁-C₈ y di(alquilo C₁-C₈) amino son respectivamente alquilamino C₁-C₄ y di(alquilo C₁-C₄)amino.

5 “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 el “cicloalquilo C₃-C₈” es ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo o ciclooctilo.

“Halógeno” o “halo” pueden ser flúor, cloro, bromo o yodo; preferiblemente es flúor o cloro.

10 “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, furano, oxazol, isoxazol y azetidina.

15 A lo largo de esta especificación y en las reivindicaciones que siguen, a menos que el contexto requiera lo contrario, se entenderá que la palabra “comprenden”, o variaciones tales como “comprende” o “que comprende”, implica la inclusión de un entero o etapa indicada o grupo de enteros o etapas pero no la exclusión de ningún otro entero o etapa o grupo de enteros o etapas.

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

R¹ es hidrógeno o aminocarbonilo opcionalmente sustituido por nitrilo,

20 o R¹ es alquilcarbonilo C₁-C₈ o alquilaminocarbonilo C₁-C₈ cualquiera de los cuales está opcionalmente sustituido por halógeno, hidroxilo, di(alquilo C₁-C₈)amino, carboxi, 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 cicloalquilo C₃-C₈,

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

25 o R¹ es alquilcarbonilo C₁-C₈ o alquilaminocarbonilo C₁-C₈ cualquiera de los cuales está 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, dicho anillo está opcionalmente sustituido por alquilo C₁-C₈,

30 o R¹ es -(C=O)-(NH)_a-Het donde a es 0 o 1 y Het denota un anillo N-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, dicho anillo está opcionalmente sustituido 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-T donde T denota cicloalquilo C₃-C₈ o fenilo cualquiera de los cuales está opcionalmente sustituido 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;

35 R⁵ es hidrógeno o halógeno;

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

R⁷ es hidrógeno, -OR¹¹, flúor, cloro, bromo, nitrilo o haloalquilo C₁-C₄, o, cuando R⁴ es R⁷, R⁷ también puede ser -NR¹²R¹³ o -OR¹⁴;

R⁸ y R¹¹ son independientemente alquilo C₁-C₈;

40 o bien R⁹ es alquilo C₁-C₈ opcionalmente sustituido por hidroxilo, cicloalquilo C₃-C₈ opcionalmente sustituido por hidroxilo, alcoxi C₁-C₈, nitrilo, 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 y nitrógeno, dicho anillo está opcionalmente sustituido por alquilo C₁-C₈, y R¹⁰ es hidrógeno o alquilo C₁-C₈;

o R⁹ y R¹⁰ juntos con el átomo de nitrógeno al cual se adhieren 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, dicho anillo está opcionalmente sustituido por alquilo C₁-C₈;

5 o bien R¹² es alquilo C₁-C₈ opcionalmente sustituido por di(alquilo C₁-C₈)amino, y R¹³ es hidrógeno o alquilo C₁-C₈; o R¹² y R¹³ juntos con el átomo de nitrógeno al cual se adhieren 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, dicho anillo está opcionalmente sustituido por alquilo C₁-C₈; y

R¹⁴ es alquilo C₁-C₈.

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

10 R¹ es hidrógeno o aminocarbonilo opcionalmente sustituido por nitrilo,

o R¹ es alquilcarbonilo C₁-C₄ o alquilaminocarbonilo C₁-C₄ cualquiera de los cuales está opcionalmente sustituido por halógeno, hidroxilo, di(alquilo C₁-C₄)amino, carboxi, alcoxicarbonilo C₁-C₄, nitrilo, fenilo, haloalquilo C₁-C₄, o por alquilo C₁-C₄ opcionalmente sustituido por hidroxilo,

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 está opcionalmente sustituido por alcoxi C₁-C₄ opcionalmente sustituido por hidroxilo,

o R¹ es alquilcarbonilo C₁-C₄ o alquilaminocarbonilo C₁-C₄ cualquiera de los cuales está 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, dicho anillo está opcionalmente sustituido por alquilo C₁-C₄,

20 o R¹ es -(C=O)-(NH)_a-Het donde a es 0 o 1 y Het denota un anillo N-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, dicho anillo está opcionalmente sustituido por hidroxilo, alquilo C₁-C₄, alcoxi 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 donde T denota cicloalquilo C₃-C₅ o fenilo cualquiera de los cuales está opcionalmente sustituido por hidroxilo, alquilo C₁-C₄, o por alquilo C₁-C₄ 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, nitrilo, carboxi, 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 o bien R⁹ es alquilo C₁-C₄ opcionalmente sustituido por hidroxilo, cicloalquilo C₃-C₅ opcionalmente sustituido por hidroxilo, alcoxi C₁-C₄, nitrilo, di(alquilo 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, dicho anillo está opcionalmente sustituido por alquilo C₁-C₄, y R¹⁰ es hidrógeno o alquilo C₁-C₄;

o R⁹ y R¹⁰ juntos con el átomo de nitrógeno al cual se adhieren 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, dicho anillo está opcionalmente sustituido por alquilo C₁-C₄;

40 o bien R¹² es alquilo C₁-C₄ opcionalmente sustituido por di(alquilo C₁-C₄)amino, y R¹³ es hidrógeno o alquilo C₁-C₄; o R¹² y R¹³ juntos con el átomo de nitrógeno al cual se adhieren 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, dicho anillo está opcionalmente sustituido por alquilo C₁-C₄; y

R¹⁴ es alquilo C₁-C₄.

En un segundo aspecto, se describen compuestos de la fórmula I en forma libre o de sal, en donde

- 5 R¹ es hidrógeno, o R¹ es aminocarbonilo, alquilcarbonilo C₁-C₈ o alquilaminocarbonilo C₁-C₈ cualquiera de los cuales está opcionalmente sustituido por hidroxilo, amino, alilamino 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, halógeno, 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, dicho anillo está opcionalmente sustituido por hidroxilo, alquilo C₁-C₈ o alcoxi C₁-C₈,
- 10 o R¹ es -(C=O)-(NH)_a-Het 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, dicho anillo está opcionalmente sustituido 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;
- 15 R⁵ es hidrógeno o halógeno;
- 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;
- 20 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;
- o bien 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, dicho anillo está
- 25 opcionalmente sustituido por alquilo C₁-C₈, y R¹⁰ es hidrógeno o alquilo C₁-C₈;
- o R⁹ y R¹⁰ juntos con el átomo de nitrógeno al cual se adhieren 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, dicho anillo está opcionalmente sustituido por alquilo C₁-C₈;
- 30 o bien 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 juntos con el átomo de nitrógeno al cual se adhieren 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, dicho anillo está opcionalmente sustituido por alquilo C₁-C₈; y
- R¹⁴ es alquilo C₁-C₈ opcionalmente sustituido por hidroxilo o -NR¹²R¹³.
- 35 Los compuestos descritos incluyen los compuestos de la fórmula I en donde R¹ es hidrógeno, o R¹ es aminocarbonilo, alquilcarbonilo C₁-C₈ o alquilaminocarbonilo C₁-C₈ cualquiera de los cuales está opcionalmente sustituido por hidroxilo, di(alquilamino C₁-C₈), 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, halógeno, fenilo opcionalmente sustituido por hidroxilo o alquilo C₁-C₈, o un anillo
- 40 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, dicho anillo está opcionalmente sustituido por alquilo C₁-C₈ o alcoxi C₁-C₈,
- o R¹ es -(C=O)-(NH)_a-Het donde a es 0 o 1 y Het denota un anillo N-heterocíclico de 5 o 6 miembros opcionalmente sustituido por hidroxilo, alquilo C₁-C₈ o alcoxi C₁-C₈;
- R² es alquilo C₁-C₃;
- 45 uno de R³ y R⁴ es R⁶ y el otro es R⁷;

R⁵ es hidrógeno o halógeno;

R⁶ es hidrógeno, hidroxilo, amino, -SO₂Rs, -SO₂NH₂, -SO₂NR⁹R¹⁰, -NHSO₂R⁸, ciano, carboxi, -OR⁸ o haloalquilo C₁-C₄;

5 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;

10 o bien R⁹ es alquilo C₁-C₈ opcionalmente sustituido por hidroxilo, cicloalquilo C₃-C₈ opcionalmente sustituido por hidroxilo, alcoxi C₁-C₈, nitrilo, 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 y nitrógeno, dicho anillo está opcionalmente sustituido por alquilo C₁-C₈, y R¹⁰ es hidrógeno o alquilo C₁-C₈;

o R⁹ y R¹⁰ juntos con el átomo de nitrógeno al cual se adhieren 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, dicho anillo está opcionalmente sustituido por alquilo C₁-C₈;

o bien R¹² es alquilo C₁-C₈ opcionalmente sustituido por di(alquilo C₁-C₈)amino, y R¹³ es hidrógeno o alquilo C₁-C₈;

15 o R¹² y R¹³ juntos con el átomo de nitrógeno al cual se adhieren 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, dicho anillo está opcionalmente sustituido por alquilo C₁-C₈; y

R¹⁴ es alquilo C₁-C₈.

En un tercer aspecto, se describen compuestos de la fórmula I en forma libre o de sal, en donde

20 R¹ es hidrógeno, o alquilcarbonilo C₁-C₈ o alquilaminocarbonilo C₁-C₈ opcionalmente sustituido por amino, carboxi, alcoxi C₁-C₈, alcoxycarbonilo C₁-C₈, 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, dicho anillo está opcionalmente sustituido por alquilo C₁-C₈;

R² es alquilo C₁-C₃ o halógeno;

25 uno de R³ y R⁴ es R⁶ y el otro es R⁷;

R⁵ es hidrógeno o halógeno;

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

30 R⁷ es hidrógeno, R¹¹, OR¹¹, halo, ciano, carboxi, SO₂R⁹, 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;

35 o bien 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, dicho anillo está opcionalmente sustituido por alquilo C₁-C₈, y R¹⁰ es hidrógeno o alquilo C₁-C₈;

o R⁹ y R¹⁰ juntos con el átomo de nitrógeno al cual se adhieren 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, dicho anillo está opcionalmente sustituido por alquilo C₁-C₈;

40 o bien 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 juntos con el átomo de nitrógeno al cual se adhieren 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, dicho anillo está opcionalmente sustituido por alquilo C₁-C₈; y

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

5 Los compuestos descritos incluyen compuestos de la fórmula I, en donde

R¹ es hidrógeno, alquilcarbonilo C₁-C₈, alquilaminocarbonilo C₁-C₈ opcionalmente sustituido por carboxi o alcoxicarbonilo C₁-C₈;

R² es alquilo C₁-C₃;

uno de R³ y R⁴ es R⁶ y el otro es R⁷;

10 R⁵ es hidrógeno o halógeno;

R⁶ es hidrógeno, hidroxilo, amino, SO₂R⁸, SO₂NH₂, SO₂NR⁹R¹⁰, NHSO₂R⁸, ciano, carboxi, 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;

15 o bien R⁹ es alquilo C₁-C₈ o cicloalquilo C₃-C₈, opcionalmente sustituido por hidroxilo, alcoxi C₁-C₈, nitrilo, 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 y nitrógeno, dicho anillo está opcionalmente sustituido por alquilo C₁-C₈, y R¹⁰ es hidrógeno o alquilo C₁-C₈;

20 o R⁹ y R¹⁰ juntos con el átomo de nitrógeno al cual se adhieren 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, dicho anillo está opcionalmente sustituido por alquilo C₁-C₈;

o bien R¹² es alquilo C₁-C₈ opcionalmente sustituido por di(alquilo C₁-C₈)amino, y R¹³ es hidrógeno o alquilo C₁-C₈;

25 o R¹² y R¹³ juntos con el átomo de nitrógeno al cual se adhieren 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, dicho anillo está opcionalmente sustituido por alquilo C₁-C₈; y

R¹⁴ es alquilo C₁-C₈.

30 Muchos de los compuestos representados por la fórmula I son capaces de formar sales de adición ácida, particularmente sales de adición ácida farmacéuticamente aceptables. Las sales de adición ácida farmacéuticamente aceptables del compuesto de la fórmula I incluyen aquellos de ácidos inorgánicos, por ejemplo, ácidos hidrohálidos 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 hidroxilo 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 de compuestos de la fórmula I mediante procedimientos de formación de sal conocidos.

40 Los compuestos de la fórmula I que contienen grupos ácidos, por ejemplo carboxilo, son capaces de formar sales con bases, en particular bases farmacéuticamente aceptables tales como aquellas bien conocidas en la técnica; dichas sales adecuadas incluyen sales de metal, particularmente sales de metal alcalino o sales de metal alcalinotérreo 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 compuestos de la fórmula I mediante procedimientos formadores de sal conocidos.

45 En aquellos compuestos en donde hay un átomo de carbono asimétrico los compuestos existen en formas isoméricas ópticamente activas individuales o como mezclas de las mismas, por ejemplo como mezclas racémicas y

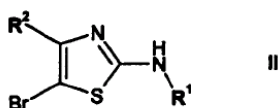
diastereoméricas. La presente invención abarca los isómeros R y S ópticamente activos individuales así como también mezclas, por ejemplo mezclas racémicas y diastereoméricas, de los mismos.

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

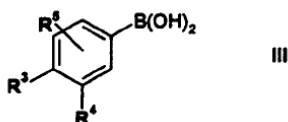
5 Se describe adicionalmente un proceso para preparar un compuesto de la fórmula I en forma libre o de sal que comprende las etapas de:

(i)

10 (A) para la preparación de 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, dicho anillo está opcionalmente sustituido por alquilo C₁-C₈, hacer reaccionar un compuesto de la fórmula II

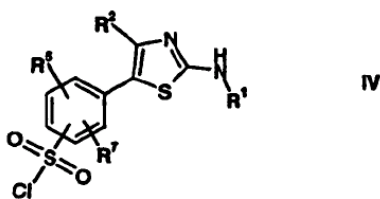


en donde R¹ y R² son como se definió anteriormente, con un compuesto de la fórmula III



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

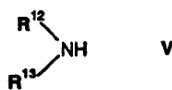
(B) para la preparación de compuestos de la fórmula I en donde R³ o R⁴ es -SO₂NH₂ o -SO₂NR⁹R¹⁰, hacer reaccionar un compuesto de la fórmula IV



20 en donde R¹, R², R⁵ y R⁷ son como se definió anteriormente y el grupo -SO₂C₁ es meta o para en el anillo tiazol, con amoniaco o un compuesto de la fórmula R⁹R¹⁰NH;

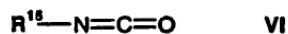
(C) para la preparación de compuestos de la fórmula I en donde R³ o R⁴ es NHSO₂R⁸, hacer reaccionar un compuesto de la fórmula I en donde uno o R³ y R⁴ es NH₂ con un cloruro de sulfonilo de la fórmula R⁸SO₂Cl;

25 (D) para la preparación de compuestos de la fórmula I en donde R⁴ es NR¹²R¹³, hacer reaccionar un compuesto de la fórmula I en donde R⁴ es halógeno y R³ es SO₂R⁸ con un compuesto de la fórmula V



en donde R¹² y R¹³ son como se definió anteriormente;

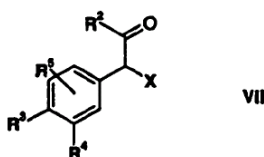
(E) para la preparación de compuestos de la fórmula I en donde R¹ es alquilaminocarbonilo C₁-C₈ opcionalmente sustituido, hacer reaccionar un compuesto de la fórmula I en donde R¹ es hidrógeno con un compuesto de la fórmula VI



5 R¹⁵-N=C=O, en donde R¹⁵ es alquilo C₁-C₈ opcionalmente sustituido por carboxi o C1-alcoxicarbonilo;

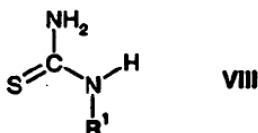
(F) para la preparación de compuestos de la fórmula I en donde uno de R³ y R⁴ es amino y el otro es hidrógeno o halógeno y por lo menos uno de R³, R⁴ y R⁵ es halógeno, halogenar un compuesto de la fórmula I en donde R³ o R⁴ es amino y el otro es hidrógeno;

(G) hacer reaccionar un compuesto de la fórmula VII



10

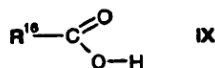
en donde R², R³, R⁴ y R⁵ son como se definió anteriormente y X es halógeno, con un compuesto de la fórmula VIII



en donde R¹ es como se definió anteriormente;

15 (H) para la preparación de 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 definió anteriormente y el grupo -SO₂Cl es meta o para en 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;

20 (I) para la preparación de 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, dicho anillo está opcionalmente sustituido por alquilo C₁-C₈ o alcoxi C₁-C₈, o en donde R¹ es -(C=O)-(NH)_a-Het donde a es 0 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, dicho anillo está opcionalmente sustituido 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 en donde R¹ es -(C=O)-(NH)_b-T donde b es 0 y T denota cicloalquilo C₃-C₈ o fenilo cualquiera de los cuales está 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



30 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, dicho anillo está opcionalmente sustituido por alquilo C₁-C₈ o alcoxi C₁-C₈, o R¹⁶ 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, dicho anillo está opcionalmente sustituido 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 R¹⁶ es cicloalquilo C₃-C₈ o fenilo cualquiera de los cuales está opcionalmente sustituido por hidroxilo, alquilo C₁-C₈, alcoxi C₁-C₈, o por alquilo C₁-C₈ sustituido por hidroxilo;

35

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

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

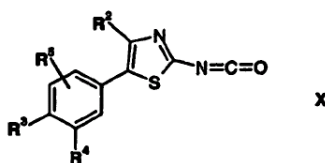
o R¹ es alquilaminocarbonilo C₁-C₈ opcionalmente sustituido por alcoxi C₁-C₈ opcionalmente sustituido por hidroxilo,

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

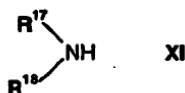
10 o R¹ es alquilaminocarbonilo C₁-C₈ opcionalmente sustituido por un anillo heterocíclico de 5 o 6 miembros que tiene uno o más heteroátomos en el anillo seleccionados del grupo que consiste de oxígeno, nitrógeno y azufre, dicho anillo está opcionalmente sustituido por hidroxilo, alquilo C₁-C₈ o alcoxi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



20 en donde R², R³, R⁴ y R⁵ son como se definió 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, alcoxicarbonilo 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, dicho anillo está opcionalmente sustituido 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, dicho anillo está opcionalmente sustituido 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 está opcionalmente sustituido por hidroxilo, alquilo C₁-C₈, alcoxi C₁-C₈, o por alquilo C₁-C₈ sustituido por hidroxilo; o

35 (K) la preparación de 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.

40 La variante de 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. 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 reacción puede ser de temperatura ambiente a 100° C, pero en forma conveniente 80° C. El catalizador de paladio puede ser, por ejemplo, un haluro de bis(triarilfosfino) paladio.

5 La variante de proceso (B) se puede llevar a cabo utilizando procedimientos conocidos para la preparación de sulfonamidas de cloruros de sulfonilo, o análogamente, por ejemplo como se describe aquí adelante en los Ejemplos. 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 reacción puede ser de 0° C a 100° C, pero en forma conveniente temperatura ambiente.

10 La variante de proceso (C) se puede llevar a cabo utilizando procedimientos conocidos para la reacción de aminas con cloruros de sulfonilo, o análogamente, por ejemplo como se describe aquí adelante en los Ejemplos. 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 reacción puede ser de 0° C a 100° C, pero en forma conveniente temperatura ambiente.

15 La variante de proceso (D) se puede llevar a cabo utilizando procedimientos conocidos para la reacción de haluros arilo, orto en un grupo de retiro de electrones, con aminas primarias o secundarias, o análogamente, por ejemplo como se describe aquí adelante en los Ejemplos. Se puede llevar a cabo solo o en un solvente orgánico, por ejemplo dimetilsulfóxido. La temperatura de reacción puede ser de 100° C a 170° C pero en forma conveniente aproximadamente 120° C a 140° C.

20 La variante de proceso (E) se puede llevar a cabo utilizando procedimientos conocidos para la reacción de aminas con agentes acilantes o isocianatos, o análogamente, por ejemplo como se describe aquí adelante en los Ejemplos. Se puede llevar a cabo en un solvente orgánico, por ejemplo dimetilformamida. La temperatura de reacción puede ser de 0° C a 100° C, pero en forma conveniente temperatura ambiente.

25 La variante de proceso (F) se puede llevar a cabo utilizando 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 reacción puede ser de 0° C a 50° C, pero en forma conveniente temperatura ambiente. La mono-brominación se puede llevar a cabo mediante reacción con N-bromosuccinimida (NBS) en un solvente orgánico, preferiblemente dimetilsulfóxido. Pero la mono- o di- brominación se puede llevar a cabo mediante reacción con bromo en un solvente orgánico, por ejemplo un éter tal como dioxano. En ambos casos la temperatura de reacción de la reacción puede ser de 0° C a 50° C, pero en forma conveniente temperatura ambiente.

35 La variante de proceso (G) se puede llevar a cabo utilizando 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 reacción puede ser de temperatura ambiente hasta la temperatura de reflujo del solvente, pero en forma conveniente 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 de sulfonilo a sulfonas, o análogamente, por ejemplo como se describe aquí adelante en los Ejemplos. 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 en forma conveniente a aproximadamente 75° C. La reacción con ácido bromoacético se puede llevar a cabo a una temperatura de 50° C a 150° C, pero en forma conveniente 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 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 reacción puede ser de 0° C a 50° C, pero en forma conveniente temperatura ambiente.

50 La variante de proceso (J) se puede llevar a cabo utilizando 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 reacción puede ser una temperatura elevada, por ejemplo de 50° C a 100° C, pero preferiblemente aproximadamente 80° C.

La variante de proceso (K) se puede llevar a cabo utilizando 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,

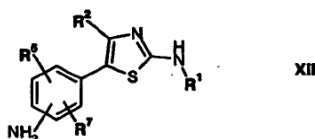
preferiblemente una base fuerte tal como hidróxido de sodio. La temperatura de reacción puede ser una temperatura elevada, por ejemplo de 50° C a 100° C, pero preferiblemente aproximadamente 90° C.

5 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 isómero se pueden separar en isómeros individuales, por ejemplo enantiómeros, en una forma convencional, por ejemplo mediante cristalización fraccional.

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

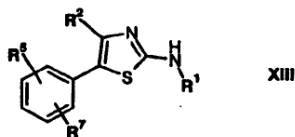
Los compuestos de la fórmula III están comercialmente disponibles.

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



en donde R¹, R², R⁵ y R⁷ son como se definió 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

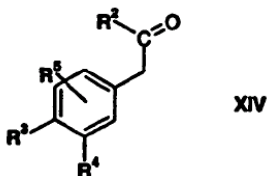


en donde R¹, R², R⁵ son como se definió anteriormente y R⁷ es halógeno o OR¹¹ con ácido clorosulfónico, o análogamente, por ejemplo como se describe en los Ejemplos.

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

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

20 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 anteriormente, con un agente halogenante, por ejemplo bromo, o análogamente, por ejemplo como se describe en los Ejemplos.

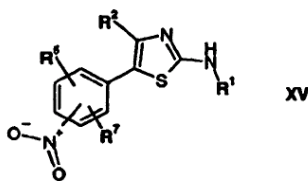
Los compuestos de la fórmula VIII están disponibles comercialmente o se pueden preparar por métodos conocidos.

25 Los compuestos de la fórmula IX están disponibles comercialmente o se pueden preparar por 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.

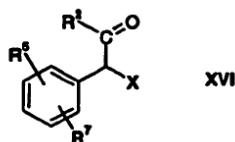
Los compuestos de la fórmula XI están disponibles comercialmente o se pueden preparar por métodos conocidos.

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



- 5 en donde R¹, R², R⁵ y R⁷ son como se definió 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.

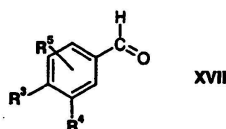
Los compuestos de la fórmula XIII se pueden preparar al hacer reaccionar la cetona correspondiente de la fórmula XVI



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

- 15 Los compuestos de la fórmula XIV en donde o bien 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 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.

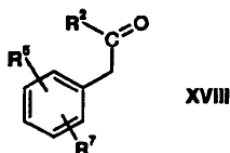
Los compuestos de la fórmula XIV también se pueden obtener de los compuestos comercialmente disponibles de la fórmula XVII



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

- 20 Los compuestos de la fórmula XV se pueden preparar como se describe en la variante de proceso (G) o por 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



- 25 en donde R², R⁵, y R⁷ son como se definió anteriormente, con un agente halogenante, por ejemplo bromo, o análogamente, por ejemplo como se describe en los Ejemplos.

Los compuestos de la fórmula XVII en donde R³ es SO₂CH₃ están disponibles de fuentes comerciales o se pueden preparar a partir de los compuestos de la fórmula XVI en donde R³ 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 por métodos conocidos.

5 Los compuestos de la fórmula I en forma libre se puede convertir en forma de sal, y vice versa, 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 mezclas de reacción y se purifican en una forma convencional. Los isómeros, tales como enantiómeros, se pueden obtener en una forma convencional, por ejemplo mediante cristalización fraccional o síntesis asimétrica de los materiales de partida correspondientemente asimétricamente sustituidos, por ejemplo ópticamente activos.

10 Los compuestos de la fórmula I y sus sales farmacéuticamente aceptables, denominados aquí alternativamente como agentes de la invención, son útiles como productos farmacéuticos. En particular, exhiben inhibición de enzimas fosfatidilinositol 3-quinasa (quinasa Pi3), especialmente la isoforma gamma (p110y), 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:

15 Baculovirus que expresa diferentes fragmentos de P13Ky fusionados 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- y protein kinase activities of G protein-coupled PI3- kinase g: structure-activity analysis and interactions with wortmannin. Biochem. J., 324:489. Los residuos 38-1102 del P13Ky humano se subclonan en los sitios BamH1 y EcoR1 del vector pAcG2T de transferencia (PharMingen) para crear un GST-PI3Ky que carece de los primeros 37
20 residuos de PI3Ky. Para expresar la proteína recombinante, se mantienen rutinariamente células de insecto Sf9 (Spodoptera frugiperda 9) 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 baculovirus GST-P13KyΔ34 humano 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 gránulos 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
25 pH 7.5, 1 % Triton X-100, 150 mM NaCl, 1 mM NaF, 2 mM DTT e inhibidores de proteasa. Las células se incuban en hielo durante 30 minutos luego se centrifugan a 15000 g durante 20 minutos a 4° C. La purificación de la muestra de sobrenadante se lleva a cabo a 4° C mediante cromatografía de afinidad utilizando gránulos 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 pre-enjuaga 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 en 1 ml de resina GST en tubos de 50 ml) y se centrifuga gentilmente en un mezclador a 4° C durante 2-3 horas. El flujo no unido a través de la muestra se recolecta mediante centrifugación a 1000g durante 5 minutos a 4° C utilizando una centrífuga DENLEY™. La resina de 1 ml de GST que contiene el material unido se transfiere a un tubo para centrífuga de 15 ml FALCON™ para lavado posterior y etapas de elución. En primer lugar se realiza una serie de 3
35 ciclos de lavado (mezclar mediante inversión gentil) con 15 ml de Regulador A de lavado en hielo frío (50 mM Tris-HCl pH 7.5, 1 % Triton X-100, 2 mM DTT) intercalada con centrifugación a 1000g durante 5 minutos a 4° C. Se realiza una etapa de lavado final única con 15 ml de Regulador B de lavado en hielo frío (50mM Tris- HCl pH 7.5, 2 mM DTT) y luego se centrifuga a 1000g durante 5 minutos a 4° C. La resina GST lavada se eluye finalmente con 4 ciclos de 1 ml de regulador de elución enfriado en hielo (50 mM Tris-HCl pH 7.5, 10 mM glutatona reducida, 2 mM
40 DTT, 150 mM NaCl, 1 mM NaF, 50 % etilenglicol e inhibidores de proteasa) intercalada con centrifugación a 1000g durante 5 minutos a 4° C. Las muestras se dividen en alícuotas y se almacenan a -20° C.

Se establece un ensayo de quinasa in vitro que mide la transferencia del fosfato terminal de trifosfato de adenosina a fosfatidilinositol. La reacción quinasa se realiza en una placa de microtitulo de 96 pozos blanca como un Ensayo de Proximidad de Centelleo. Cada pozo contiene 10 ml del compuesto de prueba en 5 % de dimetilsulfóxido y 20 ml de
45 mezcla de ensayo (40 mM Tris, 200 mM NaCl, 2 mM ácido etilenglicol-aminoetil-tetraacético (EGTA), 15 mg/ml de fosfatidilinositol, 12.5 mM adenosina trifosfato (ATP), 25 mM MgCl₂, 0.1 mCi [³³P]ATP). La reacción se inicia mediante la adición de 20 ml de mezcla de enzima (40 mM Tris, 200 mM NaCl, 2 mM EGTA que contiene GST-p110y recombinante). La placa se incuba a temperatura ambiente durante 60 minutos y la reacción se termina al agregar 150 ml de solución de parada de gránulo WGA (40 mM Tris, 200 mM NaCl, 2 mM EGTA, 1.3 mM etileno diamina de ácido tetraacético (EDTA), 2.6 mM ATP y 0.5 mg de gránulos 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
50 agregar 10 ml 50 mM EDTA en lugar del compuesto de prueba.

55 Los compuestos de los Ejemplos aquí adelante tienen valores IC₅₀ 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 IC₅₀ de 0.009, 0.018, 0.013, 0.005, 0.002, 0.019 y 0.040 respectivamente.

Con respecto a su inhibición de enzimas de fosfatidilinositol 3-quinasa, los compuestos de la fórmula I en forma libre o de sal farmacéuticamente aceptable, denominado aquí adelante alternativamente como "agentes de la invención", son

útiles en el tratamiento de afecciones que están mediadas por la activación de las enzimas quinasa Pi3, particularmente afecciones inflamatorias o alérgicas. El tratamiento puede ser sintomático o profiláctico.

De acuerdo con lo anterior, los agentes descritos aquí son útiles en el tratamiento de enfermedades de las vías respiratorias inflamatorias u obstructivas, que resultan, por ejemplo, en reducción de daño de tejido, inflamación de las vías respiratorias, hiperreactividad bronquial, remodelamiento o evolución de la enfermedad. Las enfermedades de las vías respiratorias inflamatorias u obstructivas 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 4 o 5 años de edad, que exhiben síntomas de sibilancia y diagnosticados o se pueden diagnosticar como "niños sibilantes", una categoría de paciente establecida de preocupación médica principal y ahora frecuentemente identificado como incipiente o asmáticos en fase temprana. (Para conveniencia esta afección asmática particular se denomina como "síndrome del niño sibilante".)

La eficacia profiláctica en el tratamiento de asma se evidenciará por frecuencia reducida o severidad de ataque sintomático, por ejemplo de ataque asmático agudo o broncoconstrictor, mejora en la función del pulmón o hiperreactividad de las vías respiratorias mejorada. Se puede evidenciar adicionalmente mediante requerimiento reducido para otra, terapia sintomática, es decir terapia para o destinada a restringir o abortar el ataque sintomático cuando ocurre, por ejemplo anti-inflamatorio (por ejemplo corticosteroide) o broncodilatador. El beneficio profiláctico en asma en particular puede ser evidente en sujetos propensos a "depresión matutina". La "Depresión matutina" es un síndrome asmático reconocido, común con un porcentaje sustancial de asmático 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 terapia de asma sintomática administrada.

Otras enfermedades o afecciones de las vías respiratorias inflamatorias u obstructivas descritas aquí incluyen lesión aguda de pulmón (ALI), síndrome de dificultad respiratoria de 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 hiperreactividad de las vías respiratorias posterior a otra terapia de fármaco, en particular otra terapia de fármaco inhalada. También se describe el tratamiento de bronquitis de cualquier tipo o género que incluye, por ejemplo, bronquitis aguda, araquídica, catarral, seudomembranosa, crónica o fínioide. Las enfermedades de las vías respiratorias obstructivas o inflamatorias adicionales incluyen neumoconiosis (una enfermedad inflamatoria, comúnmente ocupacional, 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, chalicosis, ptilosis, siderosis, silicosis, tabacosis y bisinosis.

Con respecto a su actividad anti-inflamatoria, en particular en relación con la inhibición de activación de eosinófilos, los agentes descritos aquí también pueden ser 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 implica infiltración eosinófila mórbida de tejidos pulmonares) que incluyen hipereosinofilia cuando 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 síndrome de Löffler, neumonía eosinófila, infestación parasítica (en particular metazoano) (que incluye eosinofilia tropical), aspergillosis broncopulmonar, poliarteritis nodosa (que incluye síndrome de Churg- Strauss), granuloma eosinófilo y trastornos relacionados con eosinófilos que afectan las vías respiratorias ocasionado por reacción al fármaco.

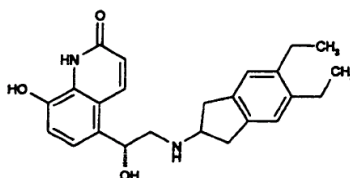
Los agentes descritos aquí también son útiles en el tratamiento de afecciones inflamatorias o alérgicas de la piel, por ejemplo soriasis, dermatitis de contacto, dermatitis atópica, alopecia areata, eritema multiforme, dermatitis herpetiformis, escleroderma, vitiligo, angitis de hipersensibilidad, urticaria,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

Los agentes descritos aquí 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 del ojo tal como conjuntivitis, queratoconjuntivitis sicca, y conjuntivitis vernal, enfermedades que afectan la nariz que incluyen rinitis alérgica, y enfermedad inflamatoria en la que están implicadas reacciones autoinmunes o que tienen un componente autoinmune o etiología, que incluye trastornos hematológicos autoinmunes (por ejemplo anemia hemolítica, anemia aplásica, anemia pura de glóbulos y trombocitopenia idiopática), lupus eritematoso sistémico, policondritis, esclerodoma, granulomatosis de Wegener, dermatomiositis, hepatitis activa crónica, miastenia gravis, síndrome de Steven-Johnson, esprúe idiopático, enfermedad inflamatoria del intestino autoinmune (por ejemplo colitis ulcerativa y enfermedad de Crohn), oftalmopatía endocrina, enfermedad de Grave, sarcoidosis, alveolitis, neumonitis de hipersensibilidad crónica, esclerosis múltiple, cirrosis biliar primaria, uveitis (anterior y posterior), queratoconjuntivitis sicca y queratoconjuntivitis vernal, fibrosis de pulmón intersticial, artritis sorriática 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 descritos aquí 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 de isquemia/reperfusión, retinopatía, tal como retinopatía diabética o retinopatía inducida por oxígeno hiperbárica, y afecciones caracterizadas por presión intraocular elevada o humor acuoso de secreción ocular, tal como glaucoma.

La efectividad de un agente descrito aquí en la inhibición de afecciones inflamatorias, por ejemplo en enfermedades inflamatorias de las vías respiratorias, 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 descritos aquí también son útiles como agentes co-terapéuticos para uso en combinación con otras sustancias de fármaco tales como sustancias de fármaco anti-inflamatorias, broncodilatadoras o antihistamínicas, particularmente en el tratamiento de enfermedades de las vías respiratorias obstructivas o inflamatorias tales como aquellas mencionadas aquí anteriormente, por ejemplo como potenciadores de actividad terapéutica de dichos fármacos o como un medio para reducir la dosificación requerida o los efectos colaterales potenciales de dichos fármacos. Un agente descrito aquí 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-inflamatoria, broncodilatadora o antihistamínica, dicho agente de la invención y dicha sustancia de fármaco está en la misma o diferente composición farmacéutica. Dichos fármacos anti-inflamatorios incluyen esteroides, en particular glucocorticosteroides tales como budesonida, beclometasona, fluticasona, ciclesonida o mometasona, antagonistas LTB4 tales como aquellos descritos en US5451700, antagonistas LTD4 tales como montelukast y zafirlukast, agonistas del receptor de dopamina tales como cabergolina, bromocriptina, ropinirola 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- 351591 (Schering-Plough), Arofyline (Almirall Prodesfarma) y PD189659 (Parke-Davis). Dichos fármacos broncodilatadores incluyen agentes anticolinérgicos o antimuscarínicos, en particular bromuro de 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 libre o sal o solvato) de la fórmula I de la publicación de patente Internacional PCT No. WO 00/75114, preferiblemente compuestos de los Ejemplos de los mismos, especialmente un compuesto de la fórmula



y sales farmacéuticamente aceptables del mismo. Las sustancias co-terapéuticas de fármaco antihistamina incluyen clorhidrato de cetirizina, acetaminofen, fumarato de clemastina, prometazina, loratidina, desloratidina, difenhidramina y clorhidrato de fexofenadina. Se pueden utilizar combinaciones de agentes de la invención y esteroides, agonistas beta-2, inhibidores PDE4 o antagonistas LTD4, por ejemplo, en el tratamiento de COPD o, particularmente, asma. Se pueden utilizar combinaciones de agentes de la invención y 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 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 antagonistas Schering-Plough SC- 351125, SCH-55700 y SCH-D, antagonistas Takeda tales como cloruro 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 antagonista CCR-5 como se describe en el documento US 6166037 (particularmente las reivindicaciones 18 y 19), documento WO 00/66558 (particularmente la reivindicación 8), y documento 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 una 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 en la piel, por ejemplo en el

tratamiento de dermatitis atópica; o rectalmente, por ejemplo en el tratamiento de enfermedad inflamatoria del intestino.

También se describe 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 de la misma. La composición puede contener un agente co-terapéutico tal como un fármaco anti-inflamatorio, broncodilatador o antihistamínico como se describió aquí anteriormente. Dichas composiciones se pueden preparar utilizando diluyentes o excipientes convencionales y las técnicas conocidas en el arte galénico. Sin embargo 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.

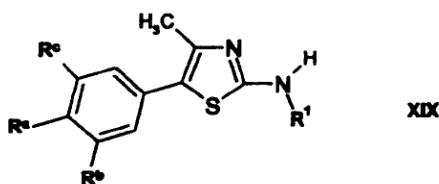
Cuando la composición comprende una formulación en aerosol, contiene preferiblemente, por ejemplo, un propulsor de hidro-fluoroalcano (HFA) tal como HFA134a o HFA227 o una mezcla de estos, y puede contener uno o más co-solventes conocidos en la técnica tal como etanol (hasta 20 % en peso), y/o uno o más tensoactivos tales como ácido oleico o trioleato de sorbitan, y/o uno o más agentes formadores de masa tales como lactosa. Cuando la composición comprende una formulación de polvo seco, 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 deseada y un compuesto que ayuda a proteger contra el deterioro de desempeño de producto debido a la humedad. Cuando la composición comprende una formulación nebulizada, contiene preferiblemente, por ejemplo, el compuesto de la fórmula I ya sea disuelto, o suspendido, en un vehículo que contiene agua, un co-solvente tal como etanol o propilenglicol y un estabilizante, que puede ser un tensoactivo.

Se describe adicionalmente (A) un agente descrito aquí en forma inhalable, por ejemplo en un aerosol u otra composición atomizable o en particulado inhalable, por ejemplo forma micronizada, (B) un medicamento inhalable que comprende un agente descrito aquí en forma inhalable; (C) un producto farmacéutico que comprende dicho agente descrito aquí en forma inhalable en asociación con un dispositivo de inhalación; y (D) un dispositivo de inhalación que contiene un agente descrito aquí en forma inhalable.

Las dosificaciones de los agentes por supuesto variaran 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

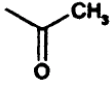
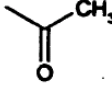
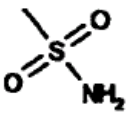
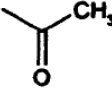
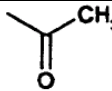
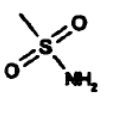
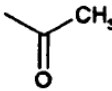
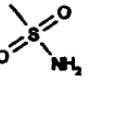
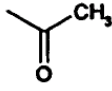
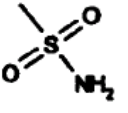
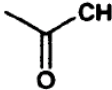
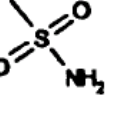
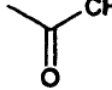
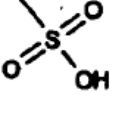
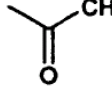
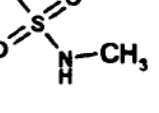
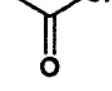
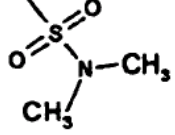
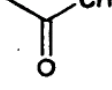
Los compuestos de la fórmula I que también son los compuestos de la fórmula XIX



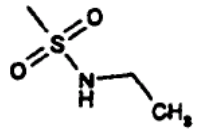
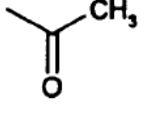
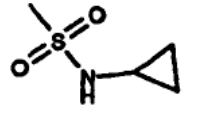
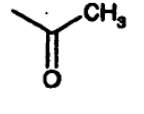
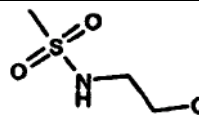
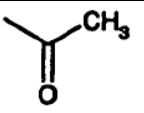
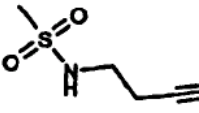
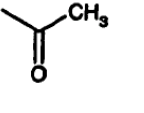
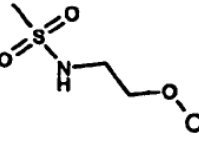
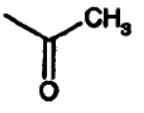
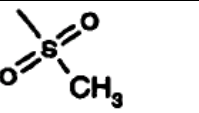
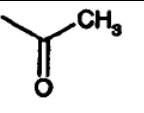
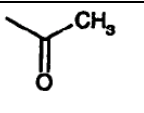
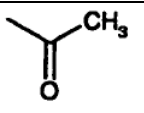
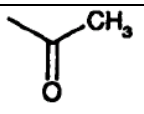
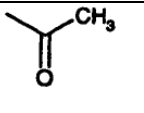
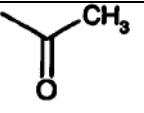
se muestran en la Tabla 1 adelante, el método de preparación se describe adelante. La tabla también muestra datos de espectrometría de masa (MH⁺). Los Ejemplos están en forma libre.

Los Ejemplos que llevan un asterisco (*) son Ejemplos de Referencia.

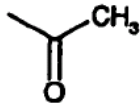
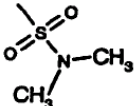
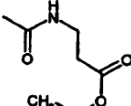
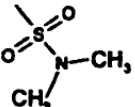
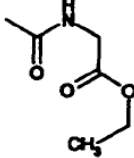
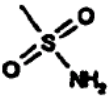
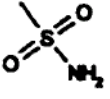
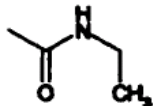
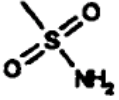
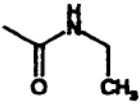
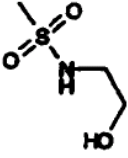
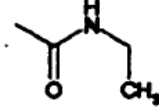
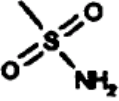
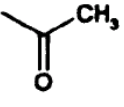
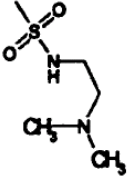
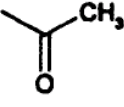
TABLA 1

Ej.	R ^a	R ^b	R ^c	R ¹	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

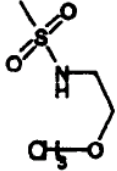
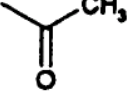
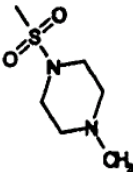
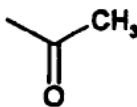
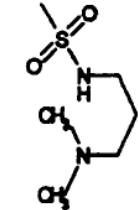
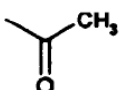
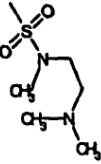


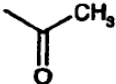


(continuación)

Ej.	R ^a	R ^b	R ^c	R ¹	m/s MH ⁺
12		H	H		340.0
13		H	H		352.1
14		H	H		356.1
15		H	H		365
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

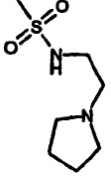
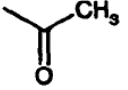
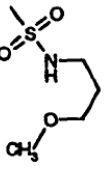
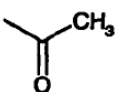
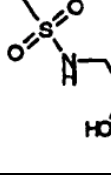
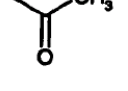
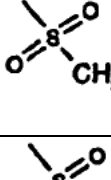
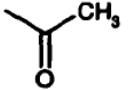
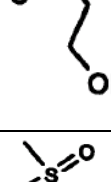
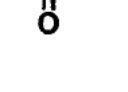
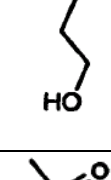


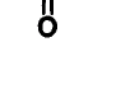
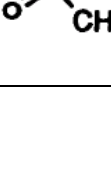
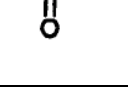
(continuación)

Ej.	R ^a	R ^b	R ^c	R ¹	m/s MH ⁺
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
31	OCH ₃		H		413.0

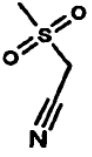
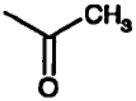
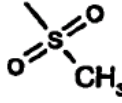
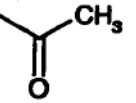
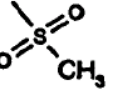
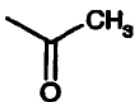
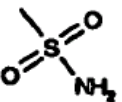
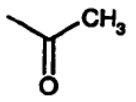
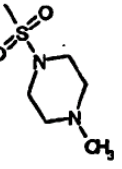
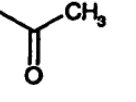
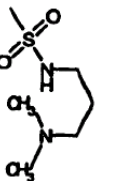
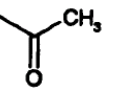

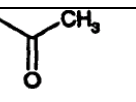
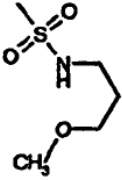
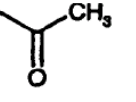
(continuación)

Ej.	R ^a	R ^b	R ^c	R ¹	m/s MH+
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

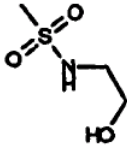
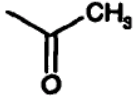
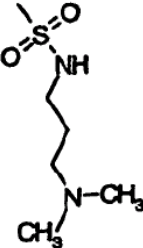
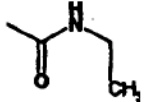
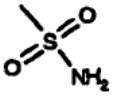
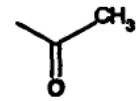
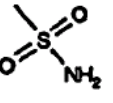
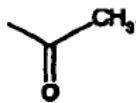
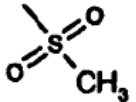
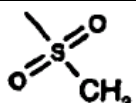
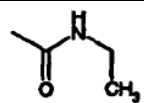
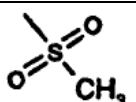
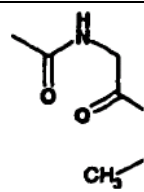
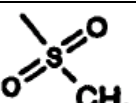
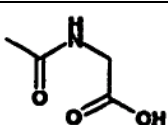
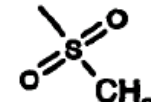
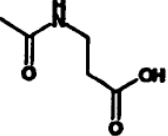
(continuación)

Ej.	R ^a	R ^b	R ^c	R ¹	m/s MH+
38	OCH ₃		H		439.0
39	OCH ₃		H		414.0
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

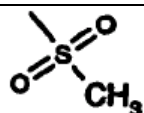
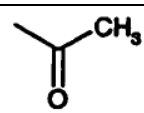
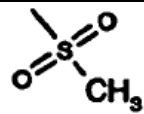
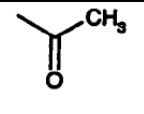
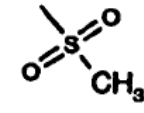
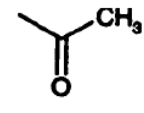
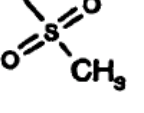
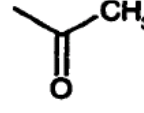
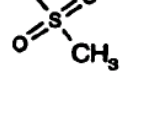
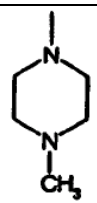
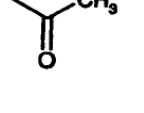
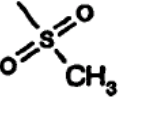
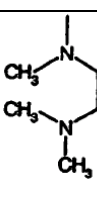
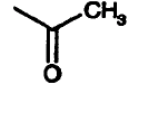
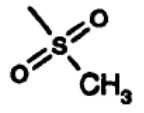
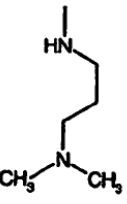
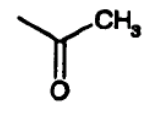
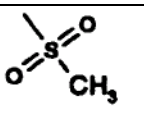
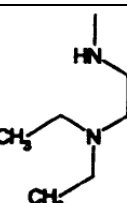
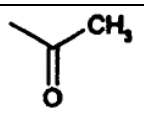
(continuación)

Ej.	R ^a	R ^b	R ^c	R ¹	m/s MH+
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
52	H		H		439.0
53	H		H		384.0

(continuación)

Ej.	R ^a	R ^b	R ^c	R ¹	m/s MH+
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)

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

(continuación)

Ej.	R ^a	R ^b	R ^c	R ¹	m/s MH+
71			H		439.15
72		F	H	H	286.99
73		F	H		358.04
74		H	H		277.0
75		H	H		320.1
76		H	H		329.1

Preparación de Ejemplos Específicos

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

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

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

- 10 N-[4-Metil-5-(4-nitro-fenil)-tiazol-2-il]-acetamida (J. Liebscher, E. Mitzner, Synthesis, 1985, (4), p 414) (10.0 g, 3.6 mmol) 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 pone 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 dejar 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:

- 20 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 de metilsulfonilo (0.0232 g, 0.20 mmol) en dimetilformamida seca (1 ml) seguido por solución de carbonato de sodio acuosa 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

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

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

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

5 3a) 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) se trata con 32 % de solución de HCl acuosa (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 hasta temperatura ambiente y se agita durante la noche.

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 secan sobre MgSO₄. Después de filtración el solvente se retira in vacuo para dar cloruro de 4-(2-acetilamino-4-metil-tiazol-5-il)-benceno sulfonilo. MH+ (TOF, MS ES+): 248.1

Preparación del reactivo SO₂/AcOH/CuCl₂/H₂O:

De acuerdo con el procedimiento reportado (E. E. Gilbert, Synthesis 1969, 1-10, p6), ácido acético glacial agitado vigorosamente (100 ml) a temperatura ambiente se trata mediante gas SO₂ de burbujeo. Una vez se logra una solución saturada (aproximadamente 10 g por 100 ml), la solución se trata con cloruro de cobe (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:

Cloruro de 4-(2-Acetilamino-4-metil-tiazol-5-il)-benceno sulfonilo (3a) (3.8 g, 11.5 mmol) se disuelve 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. El retiro 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:

Siguiendo un procedimiento general para cloración 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 con hielo y el pH se ajusta a alcalino mediante la adición de solución de hidróxido de sodio acuosa 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 sobre sílice. La cromatografía sobre sílice eluyendo 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 fracción no hace reaccionar 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 las 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).

45 **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

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

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:

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

Se agrega NBS (2.52 g, 14.7 mmol) a una solución agitada de N-[5-(4-amino-fenil)-4-metiltiazol-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

10 7b) N-[5-(3-Bromo-4-sulfamoil-fenil)-4-metil-tiazol-2-il]-acetamida:

El compuesto del título se obtiene 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,

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:

15 Se agrega bromo (0.083 ml, 1.6 mmol) en forma de gotas 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.
20 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:

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:

25 Este compuesto se obtiene como un componente menor en la preparación de 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 de ejemplo 8 se filtra a través de material de filtro celite™ lavado con tetrahidrofurano para dar N-[5-(3,5-dibromo-4-sulfamoil-fenil)-4-metiltiazol- 2-il]-acetamida (8). El lavado con material de filtro celite™ con etanol luego proporciona el compuesto del título. M-H+ (AP-) 466.7,468.6,470.6

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

Se disuelve cloruro de 4-(2-Acetilamino-4-metil-tiazol-5-il)-benceno sulfonilo (Ejemplo 3a) (0.05 g, 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 33% de solución 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

40 Estos compuestos, a saber N-[5-(4-dimetilsulfamoil-fenil)-4-metil-tiazol-2-il]-acetamida (Pf 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-cianoetilsulfamoil)- 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 reacción de la amina apropiada con cloruro de 4-(2-acetilamino-4-metil-tiazol-5-il)-benceno sulfonilo (3a).

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

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

Se disuelve 2-Amino-4-metiltiazol (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 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 el retiro 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:

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 el retiro del solvente in vacuo. Esto se repite dos veces más y el sólido resultante se seca in vacuo a 40° C para dar N-(5-bromo-4-metil-tiazol-2-il)-acetamida.

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

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 2M Na₂CO₃ acuoso (0.63 ml, 1.29 mmol) y cloruro bis(trifenilfosfino)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-hidroxi-fenil)-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 en el ejemplo 17.

Ejemplo 24: etil éster de ácido {3-[S-(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 deja enfriar 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 extraer 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-fenil)-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 reemplazando isocianatoacetato de etilo con 3-isocianatopropionato de etilo (0.05 ml, 0.34 mmol) en la reacción anterior proporciona el compuesto del título.

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

A 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 etanol y la solución acuosa se pone 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. El retiro 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

5 **Ejemplo 27:** 2,6-Dicloro-4-[2-(3-etil-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:

15 Se agitan 4-metoxifenilacetona (10 g, 60.9 mmol), N-acetilurea (7.2g, 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.

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

20 Una solución de ácido clorhídrico concentrado HCl (20 ml) en agua (30 ml) se agrega 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 hasta 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 proporcionar 5-(4-Metoxi-fenil)-4-metil-tiazol-2-ilamina.

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

25 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 marrón.

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

30 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 deja calentar 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 proporcionar cloruro 5-[2-(3-etil-ureido)-4-metil-tiazol-5-il]-2-metoxi bencenosulfonilo.

35 28e) 5-[2-(3-Etil-ureido)-4-metil-tiazol-5-il]-2-metoxi-bencenosulfonamida:

40 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 proporcionar 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

45 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 se separan luego 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 proporcionar un aceite pegajoso que se disuelve en una cantidad mínima de DCM/ metanol y se seca a presión reducida para proporcionar 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:

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

5 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 del retiro 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.

10 30b) 5-(1-Bromo-2-oxo-propil)-2-metoxi-bencenosulfonamida:

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 de 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.

15 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-acetiltiourea (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

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

20 31a) N-[5-(4-Metoxi-fenil)-4-metil-tiazol-2-il]-acetamida:

Se agitan 4-metoxifenilacetona (10 g, 60.9 mmol), N-acetiltiourea (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.

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

25 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-benceno sulfonilo, 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 filtración el 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.

30

Ejemplos 32 a 40

35 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-ilpropilsulfamoil)- 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 anterior descrito para la preparación de N-{5-[3-(2-dimetilamino-etilsulfamoil)-4-metoxi-fenil]-4-metil-tiazol-2-il}-acetamida (Ejemplo 31b) para proporcionar el compuesto del título.

40

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

41a) cloruro de 5-(2-Acetilamino-4-metil-tiazol-5-il)-2-metoxi-benceno sulfonilo:

5 A 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 deja calentar 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 MgSO_4 , se filtran y se concentran para proporcionar cloruro de 5-(2-acetilamino-4-metil-tiazol-5-il)-2-metoxibenceno sulfonilo.

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

10 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 a solución de cloruro de 5-(2-acetilamino-4-metil-tiazol-5-il)-2-metoxi-benceno sulfonilo (Ejemplo 41 a) (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 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 , la mezcla de reacción se vierte en agua (250 ml) y se extrae con acetato de etilo (3 x 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se secan sobre MgSO_4 , se filtran y se concentran para proporcionar N-[5-(3-metanosulfonil-4-metoxi-fenil)-4-metil-tiazol-2-il]-acetamida.

Ejemplos 42 a 44

20 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 alquil yoduro apropiado.

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

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

Se convierte N-[4-Metil-5-(3-nitro-fenil)-tiazol-2-il]-acetamida (49b) 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 yodoacetónitrilo.

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

47a) cloruro de 2-Fluoro-5-(2-oxo-propil)-benceno sulfonilo:

35 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 MgSO_4 , se filtran y se concentran para proporcionar el compuesto del título como un sólido blancuzco.

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

40 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) a 70°C se agrega a solución de cloruro de 2-fluoro-5-(2-oxo-propil)-benceno sulfonilo (Ejemplo 47a) (0.5 g, 1.99 mmol) en 1,4-dioxano (20ml). 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 MgSO_4 , se filtran y se concentran. El residuo se deja durante la noche en el horno de vacío para proporcionar 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 a solución de tribromuro de 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:

- 5 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 proporcionar 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 se disuelve todo el sólido luego se deja enfriar hasta temperatura ambiente durante la noche. El sólido cristalino blanco se filtra para proporcionar 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-metiltiazol-2-il]-acetamida (Ejemplo 47) al reemplazar 4-fluorofenil acetona con 4-clorofenil acetona.

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

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

- 20 Una solución agitada de 3-nitrofenilacetona (0.5 g, 13.9 mmol) en THF (10 ml) a temperatura ambiente se trata con el 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:

- 25 Una mezcla de 1-bromo-1-(3-nitro-fenil)-propan-2-ona (Ejemplo 49a) (0.5 g, 1.94 mmol) y N-acetiltiourea (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:

Se convierte N-[4-Metil-5-(3-nitro-fenil)-tiazol-2-il]-acetamida (Ejemplo 49b) 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.

- 30 **Ejemplos 50 a 54**

- 35 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 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.

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

- 40 El compuesto del título se prepara a partir de 4-fluorofenil acetona por medio de cloruro de 2-fluoro-5-(2-oxo-propil)-benceno sulfonilo (Ejemplo 47a) siguiendo una secuencia idéntica de reacciones utilizada para la síntesis de N-[5-(4-metoxi-3-sulfamoilfenil)-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:

Reemplazando 4-fluorofenil acetona con 4-clorofenil acetona en el procedimiento anterior (Ejemplo 56) proporciona el compuesto del título.

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

5 Se agrega en forma de gotas cloruro de 4-(2-Acetilamino-4-metil-tiazol-5-il)-benceno sulfonilo (Ejemplo 3a) (0.5 g, 1.5 mmol) en dioxano (2 ml) a una solución agitada de sulfito 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 continua 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 deja enfriar, 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:

15 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 el retiro del solvente. El residuo se cristaliza a partir de acetato de etilo - metanol para proporcionar el compuesto del título. MH+ 340.0.

Ej. 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 isocianoacetato de etilo proporciona el compuesto del título como un sólido blanco. MH+ 398

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

25 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 proporcionar el compuesto del título. MH+ 370.0

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

30 Reemplazando isocianato de etilo en el Ejemplo 59 con 3-isocianatopropionato de etilo proporciona etil éster de ácido {3-[5-(4-metanosulfonilfenil)- 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 proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco. MH+ 384.0

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

35 Se convierte N-[5-(4-amino-3-bromo-fenil)-4-metil-tiazol-2-il]-acetamida (Ejemplo 7a) (1.0 g, 3.07 mmol) en el cloruro de sulfonilo correspondiente mediante el procedimiento descrito para la conversión de anilina (Ejemplo 1a) a cloruro de sulfonilo (Ejemplo 3a). Se disuelve una muestra de este cloruro de sulfonilo crudo (1.0 g, 2.4 mmol) 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 (5 ml) 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 se enfría la mezcla 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.

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

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

45 Se agrega Sal de sodio de ácido metano sulfínico (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-metanosulfonyl-4-(2-nitro-propenyl)-benzene:

Una mezcla agitada de 3-fluoro-4-metanosulfonyl-benzaldehyde (Ejemplo 64a) (24 g, 0.119 mol), nitroethane (70 ml, 0.97 mol) and acetate of ammonium (2.75 g, 35 mmol) is heated in reflux under argon during 24 hours. The mixture is concentrated to give an oil that is dissolved in chloroform (200 ml) and washed with water (2 x 200 ml), followed by a saline solution (100 ml). The organic extract is dried ($MgSO_4$), filtered and the solvent is removed to give the product as an orange oil. This is used immediately in the following step.

64c) 1-(3-Fluoro-4-metanosulfonyl-phenyl)propan-2-one:

Se agrega polvo de hierro (25 g, 0.45 mol) a una mezcla agitada frescamente preparada de 2-fluoro-1-metanosulfonyl-4-(2-nitro-propenyl)-benzene (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 ácido clorhídrico concentrado (50 ml) lentamente 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 ($MgSO_4$) 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.

64d) N-[5-(3-Fluoro-4-metanosulfonyl-phenyl)-4-methyl-thiazol-2-yl]-acetamide:

Se disuelve 1-(3-Fluoro-4-metanosulfonyl-phenyl)propan-2-one (Ejemplo 64c) (1.0 g, 4.34 mmol) en dioxane (35 ml) y la solución se enfría a 10° C en cuyo punto la mezcla se semi-congela. Se agrega bromo (0.067 ml, 1.2 mmol, 0.3 eq.) lentamente y la mezcla se agita durante 15 min adicionales en un estado semi-congelado. La mezcla se calienta hasta temperatura ambiente y el solvente se retira para dar un aceite marrón que contiene el material de partida y 1-bromo-1-(3-fluoro-4-metanosulfonyl-phenyl)propan-2-one. Este material se disuelve en etanol (30 ml) y se agrega en una porción N-acetylurea (0.369 g, 3.1 mmol). La mezcla se agita a 60° C durante 30 minutos luego se deja enfriar en donde el producto se cristaliza. La filtración proporciona el compuesto del título como un sólido blanco.

Ej. 65: N-[5-[4-Metanosulfonyl-3-trifluoromethyl-phenyl]-4-methyl-thiazol-2-yl]-acetamide

El compuesto del título se prepara mediante un procedimiento análogo a N-[5-(3-fluoro-4-metanosulfonyl-phenyl)-4-methyl-thiazol-2-yl]-acetamide (Ejemplo 64) al reemplazar 3,4-difluorobenzaldehyde con 3-fluoro-4-trifluoromethylbenzaldehyde.

Ejemplo 66: N-[5-(3-Chloro-4-metanosulfonyl-phenyl)-4-methyl-thiazol-2-yl]-acetamide

El compuesto del título se prepara mediante un procedimiento análogo a N-[5-(3-fluoro-4-metanosulfonyl-phenyl)-4-methyl-thiazol-2-yl]-acetamide (Ejemplo 64) al reemplazar 3,4-difluorobenzaldehyde con 3,4-dichlorobenzaldehyde.

Ejemplo 67: N-[5-[4-Metanosulfonyl-3-(4-methyl-piperazin-1-yl)-phenyl]-4-methyl-thiazol-2-yl]-acetamide

Una mezcla agitada de N-[5-(3-Fluoro-4-metanosulfonyl-phenyl)-4-methyl-thiazol-2-yl]-acetamide (Ejemplo 64) (0.05 g, 0.15 mmol) and 1-methylpiperazine (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 ($MgSO_4$). El retiro del solvente y trituración con éter de dietilo proporciona el compuesto del título como un sólido amarillo.

Ejemplos 68 a 71

Estos compuestos, a saber N-(5-{3-[(2-dimethylamino-ethyl)-methyl-amino]-4-metanosulfonyl-phenyl}-4-methyl-thiazol-2-yl)-acetamide, N-(5-{3-[(3-dimethylamino-propylamino)-4-metanosulfonyl-phenyl]-4-methyl-thiazol-2-yl)-acetamide, N-(5-{3-[(2-diethylamino-ethyl-amino)-4-metanosulfonyl-phenyl]-4-methyl-thiazol-2-yl)-acetamide and N-(5-{3-[(2-diethyl-amino-ethyl)-methyl-amino]-4-metanosulfonyl-phenyl}-4-methyl-thiazol-2-yl)-acetamide respectivamente, se preparan mediante el mismo procedimiento como el Ejemplo 67, reemplazando 1-methylpiperazine en este ejemplo con la amina apropiada.

Ejemplo de Referencia 72: 5-(3-Fluoro-4-metanosulfonyl-phenyl)-4-methyl-thiazol-2-ylamine

Este material se prepara a partir de N-[5-(3-Fluoro-4-metanosulfonyl-phenyl)-4-methyl-thiazol-2-yl]-acetamide (Ejemplo 64) utilizando las condiciones de hidrólisis descritas en el Ejemplo 26.

Ejemplo 73: 1-Ethyl-3-[5-(3-fluoro-4-metanosulfonyl-phenyl)-4-methyl-thiazol-2-yl]-urea

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.

5 **Ejemplo 74:** ácido 4-(2-Acetilamino-4-metil-tiazol-5-il)-benzoico:

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

10 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, 2mmol 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:

Una mezcla de ácido 3-(1-bromo-2-oxo-propil)-benzoico (1.4 g, 5.4 mmol) y N-acetiltiourea (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.

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

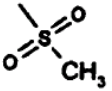
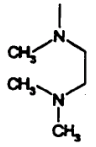
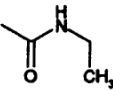
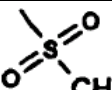
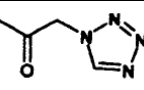
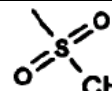
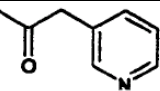
A ácido 4-(2-acetilamino-4-metil-tiazol-5-il)-benzoico (Ejemplo 74b) (0.1 g, 0.36 mmol) en DMF (1 ml) se agrega HATU (0.14 g, 0.36 mmol) seguido por DIPEA (0.07 ml, 0.36 mmol) y etanolamina (0.022 ml, 0.36 mmol). Después de 5 horas, la mezcla de reacción se filtra y el producto precipitado se lava con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

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

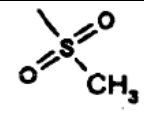
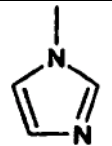
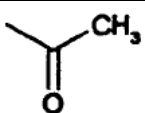
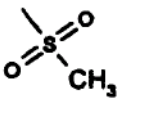
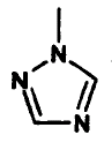
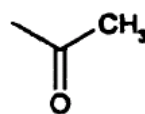
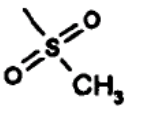
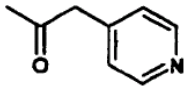
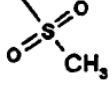
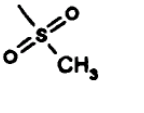
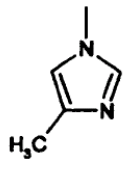
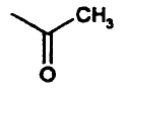
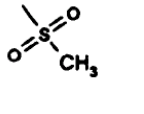
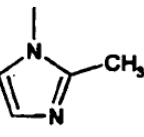
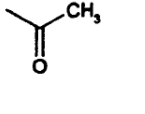
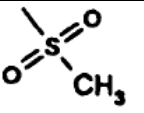
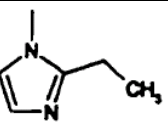
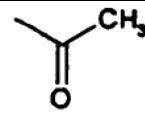
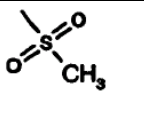
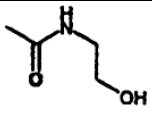
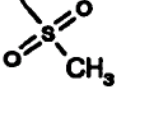
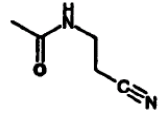
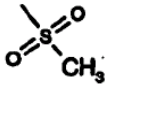
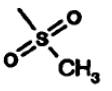
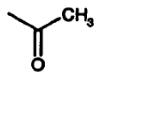
El compuesto del título se prepara siguiendo el procedimiento bosquejado en el Ejemplo 75 al reemplazar etanolamina con 3-aminopropionitrilo.

25 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 precipitación se describe adelante. La tabla también muestra datos de espectrometría de masa (NM+). Los Ejemplos están en forma libre.

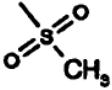
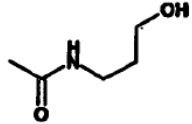
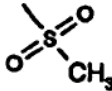
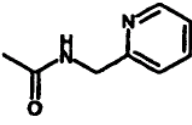
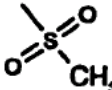
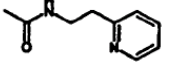
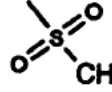
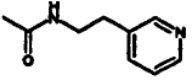
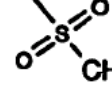
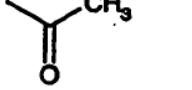
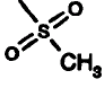
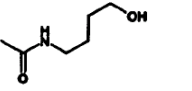
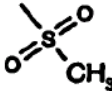
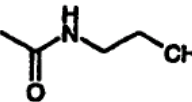

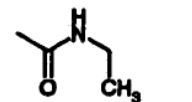
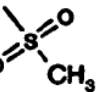
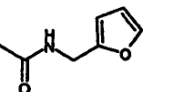
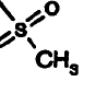
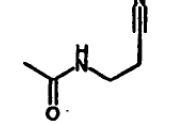
TABLA 2, es decir Compuestos para uso en combinaciones

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

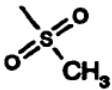
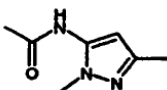
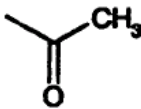
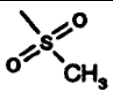
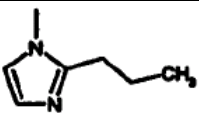
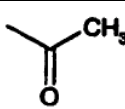
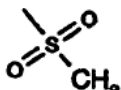
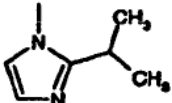
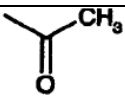
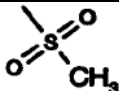
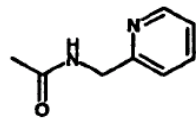
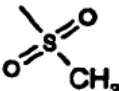
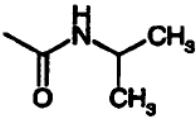
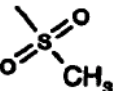
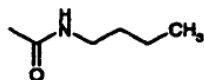
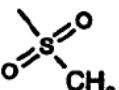
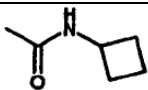
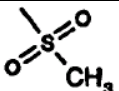
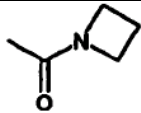
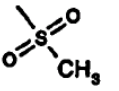
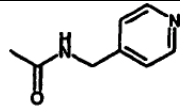
(continuación)

Compuestos de la invención					
Ej.	R ^a	R ^b	R ^c	R ^d	m/s MH ⁺
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
86			H		405.1
88		F	H		374.0
89		F	H		383.0
90			H		389.0

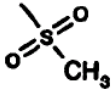
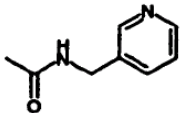
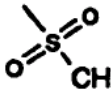
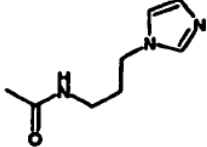
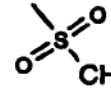
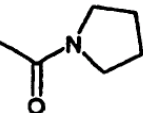
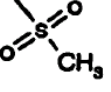
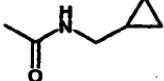
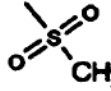
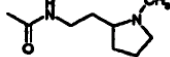
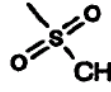
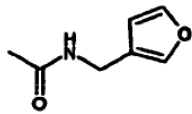
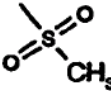
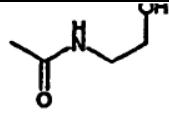
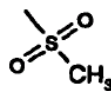
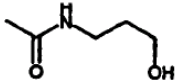
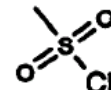
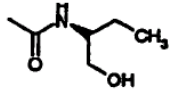
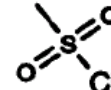
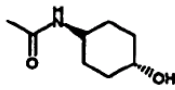
(continuación)

Compuestos de la invención					
Ej.	R ^a	R ^b	R ^c	R ^d	m/s MH+
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
100	Cl				399.0

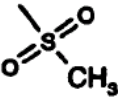
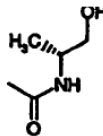
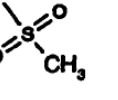
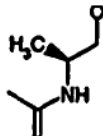
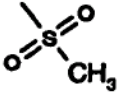
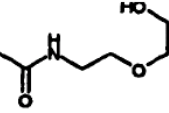
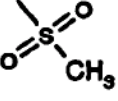
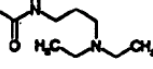
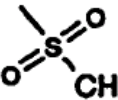
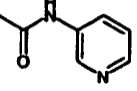
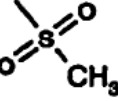
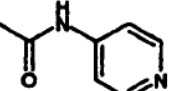
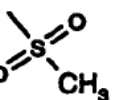
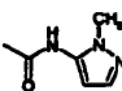
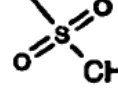
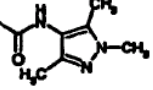
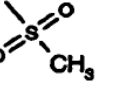
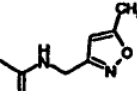
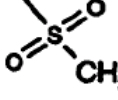
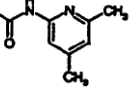
(continuación)

Compuestos de la invención					
Ej.	R ^a	R ^b	R ^c	R ¹	m/s MH+
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

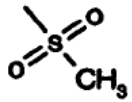
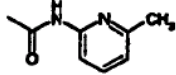
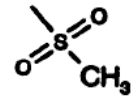
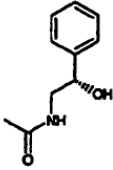
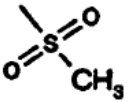
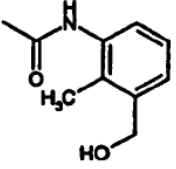
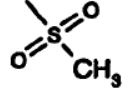
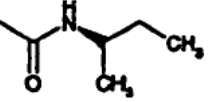
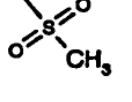
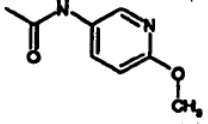
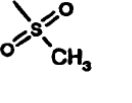
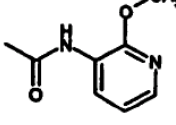
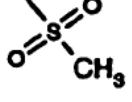
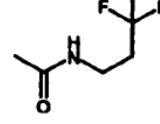
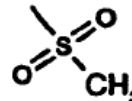
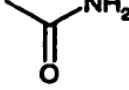
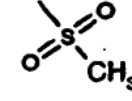
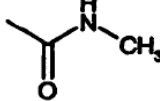
(continuación)

Compuestos de la invención					
Ej.	R ^a	R ^b	R ^c	R ^d	m/s MH+
111	Cl		H		437.8
112	Cl		H		454.9
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

(continuación)

Compuestos de la invención					
Ej.	R ^a	R ^b	R ^c	R ^d	m/s MH+
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
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

(continuación)

Compuestos de la invención					
Ej.	R ^a	R ^b	R ^c	R ^d	m/s MH ⁺
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
138	Cl		H		345.8
139	Cl		H		359.9

(continuación)

Compuestos de la invención					
Ej.	R ^a	R ^b	R ^c	R ^d	m/s MH ⁺
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

(continuación)

Compuestos de la invención					
Ej.	R ^a	R ^b	R ^c	R ^d	m/s MH ⁺
150			H		430.9
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 Se utilizan las abreviaturas como sigue: DCM es diclorometano, DIPEA es diisopropilamina DME es dimetoxietano, HATU es O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N, N, N', N'-tetrametiluronio hexafluorofosfato, 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

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'-Trimetiletlenodiamina (0.25 ml, 2.1 mmol) en DMSO seco (0.5 ml) se calienta bajo argón a 120° C durante 2 horas. El solvente se retira in vacuo y el producto se purifica mediante cromatografía sobre sílice eluyendo con etanol-trietilamina (98:1) para dar el compuesto del título. MH+: 440.1051.

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

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 1-tetrazol acético (0.039 g, 0.31 mmol) en DCM. Luego se agrega trietilamina (0.104 ml, 0.75 mmol) y la mezcla de reacción se deja agitar 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-Metanosulfonyl-fenil)-4-metil-tiazol-4-metil-tiazol-2-piridin-3-il]-acetamida

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

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

Este se prepara como se describe en el Ejemplo 78 al reemplazar ácido 1-tetrazol acético con ácido 4-piridina acético.

Ej. 80: N-[5-(3-Imidazol-1-il-4-metanosulfonyl-fenil)-4-metil-tiazol-2-il]-acetamida

Una mezcla agitada de N-[5-(3-Fluoro-4-metanosulfonyl-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). El retiro 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

Los compuestos, a saber N-[5-(4-metanosulfonyl-3-[1,2,4]triazol-1-il-fenil)-4-metil-tiazol-2-il]-acetamida, N-{5-[4-metanosulfonyl-3-(4-metil-imidazol-1-il)-fenil]-4-metil-tiazol-2-il}-acetamida, N-[5-[4-metanosulfonyl-3-(2-metil-imidazol-1-il)-fenil]-4-metil-tiazol-2-il]-acetamida, N-{5-[3-(2-etil-imidazol-1-il)-4-metanosulfonyl-fenil]-4-metil-tiazol-2-il}-acetamida, N-{5-[4-metanosulfonyl-3-(4-metil-pirazol-1-il)-fenil]-4-metil-tiazol-2-il}-acetamida, N-{5-[4-metanosulfonyl-3-(2-propil-imidazol-1-il)-fenil]-4-metil-tiazol-2-il}-acetamida y N-{5-[3-(2-isopropil-imidazol-1-il)-4-metanosulfonyl-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.

Ejemplo de Referencia 83: 5-(4-Cloro-3-metanosulfonyl-fenil)-4-metil-tiazol-2-ilamina

Este compuesto se hace por medio de un procedimiento análogo a N-[5-(4-Cloro-3-metanosulfonyl-fenil)-4-metil-tiazol-2-il]-acetamida (Ej. 48) al reemplazar N-acetiltiourea con tiourea.

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

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

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

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

Se disuelve 5-(3-fluoro-4-metanosulfonyl-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

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-piridin-2-ilmetil-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.

10 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-butyl-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, [5-(4-cloro-3-metanosulfonil-fenil)-4-metil-tiazol-2-il]-amida de ácido azetidina-1-carboxílico, 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, [5-(4-cloro-3-metanosulfonil-fenil)-4-metil-tiazol-2-il]-amida de ácido pirrolidina-1-carboxílico, 1-[5-(4-cloro-3-metanosulfonil-fenil)-4-metil-tiazol-2-il]-3-ciclopropilmetilurea, 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-[3-(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-hidroxi-metil-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-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-metanosulfonil-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-metanosulfonil-fenil)-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)-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-hidroxi-2-fenil-etil)-urea, 1-[5-(4-cloro-3-metanosulfonil-fenil)-4-metil-tiazol-2-il]-3-(3-hidroxi-metil-2-metil-fenil)-urea, 1-((R)-sec-butyl)-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-(6-metoxi-piridin-3-il)-urea, 1-[5-(4-cloro-3-metanosulfonil-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-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, [5-(4-cloro-3-metanosulfonil-fenil)-4-metil-tiazol-2-il]-amida de ácido (R)-3-hidroxi-pirrolidina-1-carboxílico, 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 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

Este se aísla como un subproducto menor en la síntesis de N-[5-(3-Fluoro-4-metanosulfonil-fenil)-4-metil-tiazol-2-il]-acetamida (Ejemplo 64) cuando se agrega exceso de sal de sodio de ácido metano sulfínico 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.

5 **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:

Una solución agitada de 3-nitrofenilacetona (2.5 g, 14.0 mmol) en THF seco (50 ml) a temperatura ambiente se trata con el polímero soportado con perbromuro de bromhidrato de piridina (7.0 g, 14.0 mmol) y se deja 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:

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.

15 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 en segundo lugar, al reemplazar 2-aminoetanol con etilamina (parte 88b).

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

20 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 pone 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.

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

25 El compuesto del título se hace por medio de un procedimiento análogo a N-[4-metil-5-(4-sulfamoil-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

30 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 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

35 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 deja enfriar, se lleva 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

40 Este se prepara mediante un procedimiento análogo al Ej. 148, reemplazando N-[5-(3-imidazol-1-il-4-metanosulfonilfenil)-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) [5-(3-imidazol-1-il-4-metanosulfonil-fenil)-4-metil-tiazol-2-il]-amida de ácido imidazol-1-carboxílico:

5 Se agrega hidruro de sodio (60 % de dispersión en aceite, 0.137 g, 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 proporcionar el compuesto del título.

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

10 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 [5-(3-imidazol-1-il-4-metanosulfonil-fenil)-4-metil-tiazol-2-il]-amida de ácido Imidazol-1-carboxílico (150a)

Ejemplos 151 a 155

15 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-butiril)-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 este Ejemplo con la amina apropiada.

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

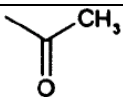
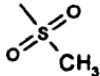
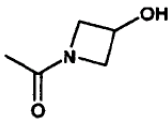
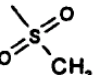
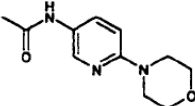
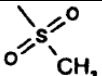
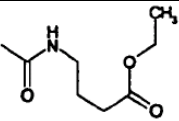
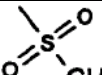
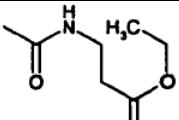
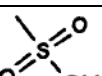
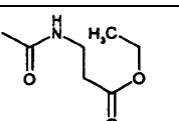
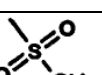
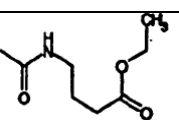
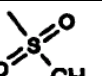
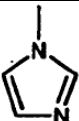
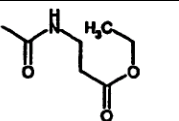
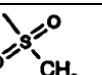
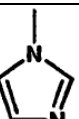
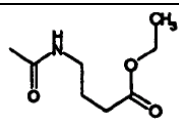
20 El compuesto del título se hace por medio de un procedimiento análogo a N-[5-(4-Metoxi-3-sulfamoil-fenil)-4-metiltiazol-2-il]-acetamida (Ejemplo 30) al reemplazar 4-metoxifenil acetona (en el ejemplo 30a) con 4-clorofenil acetona; y amoniaco con 2-amino etanol.

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 adelante. La tabla también muestra datos de espectrometría de masa (MH⁺). Los Ejemplos están en forma libre.

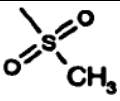
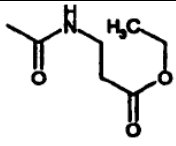
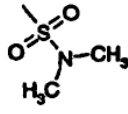
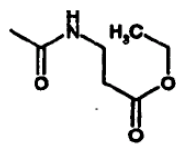
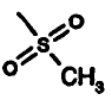
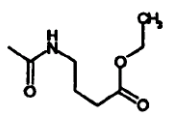
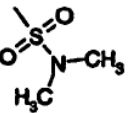
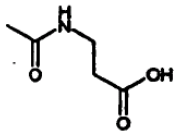
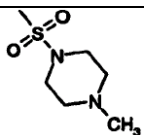
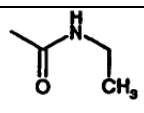
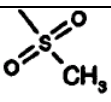
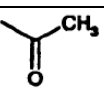
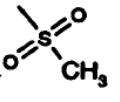
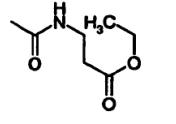
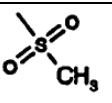
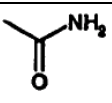
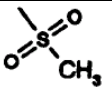
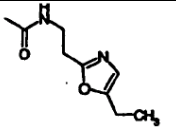
25 TABLA 3, es decir Compuestos para uso en Combinaciones

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

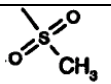
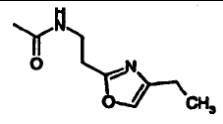
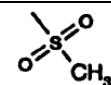
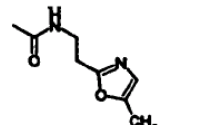
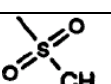
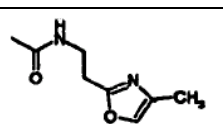
(continuación)

Compuestos de la invención					
Ej.	R ^a	R ^b	R ^c	R ^d	m/s MH+
161	F	-OCH ₃	H		281
162	Cl		H		402.2
163	Cl		-H		508.3
164		F	H		444
165		F	H		430
166		-CF ₃	H		480
167		-CF _s	H		494
168			H		478
169			H		492

(continuación)

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

(continuación)

Compuestos de la invención					
Ej.	R ^a	R ^b	R ^c	R ^d	m/s MH ⁺
179		F	H		453.3
180		F	H		439.03
181		F	H		439.07

Preparación de Ejemplos Específicos

Ejemplo 157: 2-Cloro-N-[5-(3-imidazol-1-il-4-metanosulfonil)-4-metil-tiazol-2-il]-acetamida

- 5 Se calientan 5-(3-Imidazol-1-il-4-metanosulfonil-fenil)-4-metil-tiazol-2-ilamina (Ejemplo 148) (0.537 g, 1.60 mmol) y cloruro cloroacetilo (5 ml) durante 2 horas. La mezcla de reacción se deja enfriar hasta 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.

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

- 10 158a) 5-(4-Metanosulfonil-3-trifluorometil-fenil)-4-metil-tiazol-2-ilamina:

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 (parte 64a) y al reemplazar N-acetal-tiourea con tiourea (parte 64d).

158b) N-[S-(4-Metanosulfonil-3-trifluorometil-fenil)-4-metil-tiazol-2-il]-2-metoxiacetamida:

- 15 Se agrega 5-(4-Metanosulfonil-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 (0.1 ml, 0.6 mmol) en DMF (7.5 ml). La mezcla de reacción se deja agitar 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.

- 20 **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.

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

- 25 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).

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.

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 deja agitar a temperatura ambiente durante 1.5 horas y luego se filtra. El filtrado se concentra in vacuo para producir el compuesto del título.

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 N-acetilurea (0.324 g, 2.72 mmol) en una porción. La mezcla se agita a 80° C durante la noche luego se deja enfriar en donde el producto se cristaliza. La filtración proporciona el compuesto del título como un sólido blanco.

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

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

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 deja calentar hasta 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:

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 hasta 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 basifica 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.

162c) [5-(4-cloro-3-metanosulfonil-fenil)-4-metil-tiazol-2-il]amida de ácido 3-(tert-Butil-difenil-silaniloxi)-azetidina-1-carboxílico:

Una solución agitada de 5-(4-cloro-3-metanosulfonil-fenil)-2-isocianato-4-metil-tiazol [preparado por 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, la reacción se completa. El producto se purifica mediante cromatografía sobre sílice eluyendo con acetato de etilo-hexano (1:2) para dar el compuesto del título.

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

Una solución agitada [5-(4-cloro-3-metanosulfonil-fenil)-4-metil-tiazol-2-il]amida de ácido 3-(tert-butil-difenil-silaniloxi)-azetidina-1-carboxílico (162c) (0.15 g, 0.23 mmol) en THF (2 ml) a temperatura ambiente se trata con fluoruro de tetrabutilamonio (1.0 M en THF, 0.23 ml, 0.23 mmol). Después de 30 minutos, la reacción se completa. 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

El compuesto del título se prepara mediante el mismo procedimiento como el 1-[5-(3-fluoro-4-metanosulfonilfenil)-4-metil-tiazol-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

5 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) hasta 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.

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

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

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

15 El compuesto del título se prepara mediante el mismo procedimiento como el etil éster de ácido 4-{3-[5-(3-fluoro-4-metanosulfonil-fenil)-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 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

20 El compuesto del título se prepara mediante el mismo procedimiento como el etil éster de ácido 4-{3-[5-(3-fluoro-4-metanosulfonil-fenil)-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 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

25 El compuesto del título se prepara mediante el mismo procedimiento como el etil éster de ácido 4-{3-[5-(3-fluoro-4-metanosulfonil-fenil)-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 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

30 El compuesto del título se prepara mediante el mismo procedimiento como el etil éster de ácido 4-{3-[5-(3-fluoro-4-metanosulfonil-fenil)-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 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-fenil)-4-metil-tiazol-2-il]-ureido}-propiónico

35 El compuesto del título se prepara mediante el mismo procedimiento como el etil éster de ácido 4-{3-[5-(3-fluoro-4-metanosulfonil-fenil)-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 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.

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:

40 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.

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 el 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:

5 El compuesto del título se prepara mediante el mismo procedimiento como el etil éster de ácido 4-{3-[5-(3-Fluoro-4-metanosulfonilfenil)-4-metil-tiazol-2-il]-ureido}-butírico (Ejemplo 164) al reemplazar 5-(3-1 fluoro-4-metanosulfonilfenil)-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-ilcarbamoi]-butírico

10 Se agrega Metil-4-(clorofornil) 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 deja enfriar hasta 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). El retiro del solvente seguido por recristalización a partir de acetato de etilo proporciona el compuesto del título.

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

15 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 (5ml) se agrega en forma de gotas hidróxido de sodio (2M, 3 ml) durante 2 minutos. La mezcla de reacción se calienta hasta reflujo durante la noche y luego se deja enfriar hasta 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-perazina-1-sulfonil)-fenil]-4-metil-tiazol-2-il}-3-etil-urea

20 174a) Cloruro de 2-Cloro-5-(2-oxopropil)-bencenosulfonilo:

25 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 proporcionar el compuesto del título como un sólido blancuzco.

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

30 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 filtración el solvente se retira y el producto se purifica mediante cromatografía sobre sílice, eluyendo con acetato de etilo / hexano (1:2) para proporcionar el compuesto del título.

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

35 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 deja agitar a temperatura ambiente durante 1.5 horas y luego se filtra. El filtrado se concentra in vacuo para producir el compuesto del título.

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

40 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.

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

45 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, 0.33 mmol). La mezcla de reacción se calienta a 120° C durante 1 hora y luego se deja enfriar hasta temperatura ambiente. La purificación mediante LC-MS preparativo proporciona el compuesto del título.

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

5 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

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

10 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 deja enfriar hasta 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.

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

20 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:

25 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 calienta 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 deja agitar a temperatura ambiente durante dos días. El producto se precipita y se filtra para producir el compuesto del título como sólido blanco.

30 176e) etil éster de ácido 3-{3-[5-(3-Metanosulfonil-fenil)-4-metil-tiazol-2-il]-ureido}-propiónico:

Una suspensión agitada de bromhidrato de 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.

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

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

40 El compuesto del título se prepara mediante el mismo procedimiento como [5-(3-imidazol-1-il-4-metanosulfonil-fenil)-4-metil-tiazol-2-il]-amida de ácido imidazol-1-carboxílico (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-metanosulfonil-fenil)-4-metil-tiazol-2-il]-3-(2-hidroxi-etil)-urea (Ejemplo 88) al reemplazar 2-aminoetanol (parte 88b) en este ejemplo con amoniaco.

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 (los detalles del procedimiento de preparación siguen adelante), al reemplazar dioxano con DMF y al utilizar trietilamina como una base.

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

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

Una mezcla que comprende Z-Beta-Ala-OH (9.0 g, 40.3 mmol), EDCI.HCl (10.0 g, 52.4 mmol), hidroxibenzotriazol (5.45 g, 40.3 mmol), trietilamina (7.3 ml, 52.4 mmol) en DCM (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 continua 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-butilcarbamoil)-etil]-carbámico:

A una solución agitada de cloruro de oxalilo (2 M en DCM) (13.35 ml, 26.5 mmol) en DCM seco a - 78° C se 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-butilcarbamoil)-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 durante 90 minutos, la mezcla de reacción se calienta hasta 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:

A una suspensión agitada del polímero soportado con trifenilfosfeno (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-butilcarbamoil)-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 marrón.

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

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.

Ejemplo 179: 1-[2-(4-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 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. Este se prepara mediante el mismo procedimiento como el clorhidrato de 2-(5-etil-oxazol-2-il)-etilamina (etapa 4) al reemplazar 1-amino-2-butanol (etapa 1) con 2- amino-1-butanol.

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

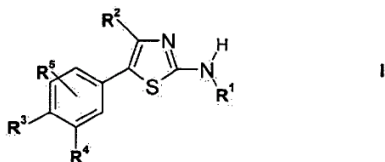
El compuesto del título se prepara mediante el mismo procedimiento como 1-[2-(5-etil-oxazol-2-il)-etil]-3-[5-(3-fluoro-4- metanosulfonil-fenil)-4-metil-tiazol-2-il]-urea (Ejemplo 178) al reemplazar clorhidrato de 2-(5-etil-oxazol-2-il)-etilamina (etapa 4) con la sal de clorhidrato de 2-(5-metil-oxazol-2-il)etilamina.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

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

5 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. Este se prepara mediante el mismo procedimiento como el clorhidrato de 2-(5-etil-oxazol-2-il)-etilamina (etapa 4) al reemplazar 1-amino-2-butanol (etapa 1) con 2- amino-1-propanol.

REIVINDICACIONES

1. Una combinación que comprende un compuesto de la fórmula (I) o una sal del mismo y una sustancia de fármaco anti-inflamatoria, broncodilatadora o antihistamínica, en donde dicho compuesto de la fórmula (I) y dicha sustancia de fármaco está en la misma o diferente composición farmacéutica,



5

en donde

R¹ es aminocarbonilo opcionalmente sustituido por nitrilo,

o R¹ es alquilcarbonilo C₁-C₈ o alquilaminocarbonilo C₁-C₈ cualquiera de los cuales está opcionalmente sustituido por halógeno, hidroxilo, amino, alquilamino C₁-C₈, di(alquilo C₁-C₈)amino, carboxi, alcoxicarbonilo C₁-C₈, nitrilo, fenilo, haloalquilo C₁-C₈, o por alquilo C₁-C₈ opcionalmente sustituido por hidroxilo,

10

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

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

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

15

o R¹ es alquilcarbonilo C₁-C₈ o alquilaminocarbonilo C₁-C₈ cualquiera de los cuales está 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, dicho anillo está opcionalmente sustituido por hidroxilo, alquilo C₁-C₈ o alcoxi C₁-C₈ o

20

o R¹ es -(C=O)-(NH)_a-Het en donde a es 0 o 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, dicho anillo está opcionalmente sustituido 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,

25

o R¹ es -(C=O)-(NH)_b-T en donde b es 0 o 1 y T denota cicloalquilo C₃-C₈ o fenilo cualquiera de los cuales está opcionalmente sustituido 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;

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(alquilo C₁-C₈)amino; o bien 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, dicho anillo está opcionalmente sustituido por alquilo C₁-C₈, y R¹⁰ es hidrógeno o alquilo C₁-C₈; o

40

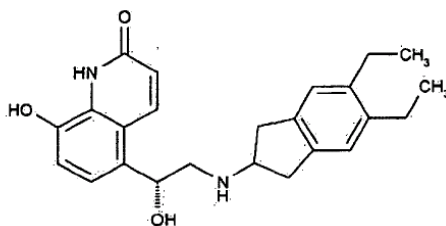
R⁹ y R¹⁰ juntos con el átomo de nitrógeno al cual se adhieren forman un anillo heterocíclico de 5 o 6 miembros que contiene uno o más heteroátomos adicionales seleccionados del grupo que consiste de oxígeno, nitrógeno y azufre, dicho anillo está opcionalmente sustituido por alquilo C₁-C₈;

5 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 juntos con el átomo de nitrógeno al cual se adhieren 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, dicho anillo está opcionalmente sustituido por alquilo C₁-C₈; y

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

10 2. La combinación de la reivindicación 1 en donde una sustancia de fármaco anti-inflamatorio es glucocorticosteroides seleccionados de budesonida, beclometasona, fluticasona, ciclesonida y mometasona, antagonistas LTD4 seleccionados de montelukast y zafirlukast, agonistas del receptor de dopamina seleccionados de cabergolina, bromocriptina, ropinirola 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 seleccionados de Ariflo® que contiene Cilomilast (GlaxoSmith Kline), Roflumilast (Byk Gulden), V-11294A que es clorhidrato de 3-[3-(Ciclopentiloxi)- 4-metoxibencil]-6-(etilamino)-8-isopropil-3H-purina (Napp), BAY19-8004 que es Lirimilast (Bayer), SCH-351591 que es 3,5-dicloro-4-[8-metoxi-2-(trifluorometil)quinolin-5-ilcarboxamido]piridina-1- óxido (Schering-Plough), Arofylline (Almirall Prodesfarma) y PD189659 que es N-[9-Amino-4-oxo-1-fenil- 3,4,6,7-tetrahidropirrol[3,2,1-jk][1,4]benzodiazepin- 3(R)-il]piridina-3-carboxamida (Parke-Davis).

20 3. La combinación de la reivindicación 1 en donde una sustancia de fármaco broncodilatador son agentes anticolinérgicos o antimuscarínicos seleccionados de bromuro de ipratropio, bromuro de oxitropio y bromuro de tiotropio, y agonistas de adrenoceptor beta-2 seleccionados de salbutamol, terbutalina, salmeterol y, especialmente, formoterol y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, y un compuesto de la fórmula



y sales farmacéuticamente aceptables del mismo.

25 4. La combinación de la reivindicación 1 en donde dichas sustancias de fármaco antihistamina se seleccionan de clorhidrato de cetirizina, acetaminofen, fumarato de clemastina, prometazina, loratidina, desloratidina, difenhidramina y clorhidrato de fexofenadina.

30 5. La combinación de la reivindicación 1 en donde dichas sustancias de fármaco anti-inflamatorio son antagonistas de receptores quimioquina seleccionados de CCR-1, CCR-2, CCR-3, CCR-4, CCR-5, CCR-6, CCR-7, CCR-8, CCR-9 y CCR10, CXCR1, CXCR2, CXCR3, CXCR4, y CXCR5, particularmente antagonistas CCR-5 seleccionados de Schering-Plough antagonistas SCH- 351125 que es Ancriviroc, SCH-55700 que es Reslizumab y SCH-D que es Vicriviroc, y antagonistas Takeda seleccionados de 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-amino (TAK-770).

35 6. Una combinación de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, para uso en el tratamiento de enfermedades respiratorias, alergias, artritis reumatoide, osteoartritis, trastornos reumáticos, soriasis, colitis ulcerativa, enfermedad de Crohn, choque séptico, trastornos proliferativos tales como cáncer, aterosclerosis, rechazo de aloinjerto luego de trasplante, diabetes, apoplejía, obesidad o reestenosis.