

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 546 851**

51 Int. Cl.:

C07D 417/04 (2006.01)

C07D 417/14 (2006.01)

A61K 31/506 (2006.01)

A61K 31/4436 (2006.01)

A61P 29/00 (2006.01)

A61P 9/10 (2006.01)

A61P 3/04 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **30.04.2004 E 09169157 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **10.06.2015 EP 2157091**

54 Título: **Inhibidores de fosfatidilinositol 3-cinasa**

30 Prioridad:

02.05.2003 GB 0310234

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

29.09.2015

73 Titular/es:

**NOVARTIS AG (100.0%)
Lichtstrasse 35
4056 Basel, CH**

72 Inventor/es:

**BRUCE, IAN;
CUENOUD, BERNARD;
KELLER, THOMAS HUGO;
PILGRIM, GAYNOR ELIZABETH;
PRESS, NICOLA;
LE GRAND, DARREN MARK;
RITCHIE, CATHY;
VALADE, BARBARA;
HAYLER, JUDY y
BUDD, EMMA**

74 Agente/Representante:

CARVAJAL Y URQUIJO, Isabel

ES 2 546 851 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

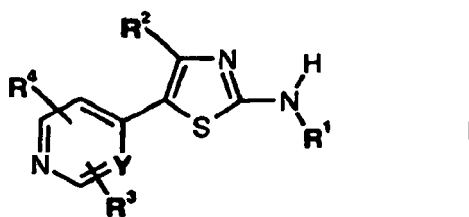
Inhibidores de fosfatidilinositol 3-cinasa

La presente invención se refiere a compuestos orgánicos, a su preparación y a su uso como productos farmacéuticos.

- 5 El documento US 4649146 describe derivados de tiazol, que se consideran útiles en el tratamiento de úlceras.

El documento WO 01/17995 los derivados de tiazol que se consideran que son inhibidores de la tirosina cinasa útiles en el tratamiento de, entre otros, enfermedades inflamatorias.

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



- 10 en forma libre o de sal, en la que

R¹ es -CO-NR^xR^y, en la que R^x y R^y junto con el nitrógeno al que están unidos forman un anillo N-heterocíclico de 5 a 12 miembros sustituido o no sustituido que incluye opcionalmente uno o más heteroátomos de anillo seleccionados del grupo que consiste en oxígeno, nitrógeno y azufre, en la que los sustituyentes opcionales se seleccionan de hidroxilo, -SO₂CH₃ o aminocarbonilo;

- 15 R² es alquilo C₁-C₃;

Y es carbono o nitrógeno; y

- R³ y R⁴ son cada uno independientemente hidrógeno, halo, hidroxilo, ciano, amino, carboxilo, (alquil C₁-C₈)-sulfanilo, (alquil C₁-C₈)-sulfinilo, (alquil C₁-C₈)-sulfonilo, -SO₂NH₂, alquilo C₁-C₈, haloalquilo C₁-C₈, amino-alquilo C₁-C₈, amino-alcoxilo C₁-C₈, (alquil C₁-C₈)-aminocarbonilo, di(alquil C₁-C₈)-aminocarbonilo, di(alquil C₁-C₈)-amino-alquilo C₁-C₈, di(alquil C₁-C₈)-amino-alcoxilo C₁-C₈, (acil C₁-C₈)-amino, aminocarbonilo, (alcoxi C₁-C₈)-carbonilo, carboxi-alquilo C₁-C₈, carboxi-alcoxilo C₁-C₈, un carbociclo C₃-C₁₅, un anillo heterocíclico de 5 ó 6 miembros que tiene uno o más heteroátomos de anillo seleccionados del grupo que consiste en oxígeno, nitrógeno y azufre, (alquil C₁-C₈)-amino o di(alquil C₁-C₈)-amino, estando cada uno opcionalmente sustituido con amino, hidroxilo, di(alquil C₁-C₈)-amino o un anillo heterocíclico de 5 ó 6 miembros que tiene uno o más heteroátomos de anillo seleccionados del grupo que consiste en oxígeno, nitrógeno y azufre, o alcoxilo C₁-C₈ opcionalmente sustituido con un anillo heterocíclico de 5 ó 6 miembros que tiene uno o más heteroátomos de anillo seleccionados del grupo que consiste en oxígeno, nitrógeno y azufre.

Los términos usados en la memoria descriptiva tienen los siguientes significados:

- 30 "Opcionalmente sustituido" tal como se usa en el presente documento significa que el grupo al que se hace referencia puede estar sustituido en una o más posiciones con uno cualquiera o cualquier combinación de los radicales enumerados a continuación.

"Aminocarbonilo" tal como se usa en el presente documento indica amino unido a través del átomo de nitrógeno a un grupo carbonilo.

- 35 "Halógeno" o "halo" tal como se usa en el presente documento puede ser flúor, cloro, bromo o yodo; preferiblemente es flúor o cloro.

"Alquilo C₁-C₈" tal como se usa en el presente documento indica alquilo de cadena lineal o ramificada que tiene de 1 a 8 átomos de carbono. Preferiblemente, alquilo C₁-C₈ es alquilo C₁-C₄.

"Grupo carbocíclico C₃-C₁₅" tal como se usa en el presente documento indica un grupo carbocíclico que tiene 3 a 15 átomos de carbono de anillo, por ejemplo un grupo monocíclico, o bien cicloalifático, tal como un cicloalquilo C₃-C₈,

por ejemplo ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo o ciclooctilo, o bien aromático tal como fenilo, o un grupo bicíclico tal como biciclooctilo, biciclonoñilo incluyendo indanilo e indenilo, y biciclodecilo incluyendo naftilo. Preferiblemente, el grupo carbocíclico C₃-C₁₅ es un grupo carbocíclico C₃-C₁₀, por ejemplo ciclopropilo, fenilo o naftilo. El grupo carbocíclico C₃-C₁₅ puede estar sustituido o no sustituido. Los sustituyentes preferidos incluyen halo, ciano, amino, nitro, carboxilo, alquilo C₁-C₈, halo-alquilo C₁-C₈, alcoxilo C₁-C₈, (alquil C₁-C₈)-carbonilo, (alquil C₁-C₈)-sulfonilo, -SO₂NH₂, un grupo carbocíclico C₃-C₁₅ y un grupo heterocíclico de 5 a 12 miembros que tiene al menos un heteroátomo de anillo seleccionado de nitrógeno, oxígeno y azufre.

“Cicloalquilo C₃-C₈” tal como se usa en el presente documento indica cicloalquilo que tiene de 3 a 8 átomos de carbono de anillo, por ejemplo un grupo monocíclico tal como un ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo o ciclooctilo, cualquiera de los cuales puede estar sustituido con uno o más, habitualmente uno o dos, grupos alquilo C₁-C₄, o un grupo bicíclico tal como bicicloheptilo o biciclooctilo. Preferiblemente, “cicloalquilo C₃-C₈” es cicloalquilo C₃-C₅, es decir, ciclopropilo, ciclobutilo o ciclopentilo.

“(Alquil C₁-C₈)-sulfanilo” (o “(alquil C₁-C₈)-tio”) tal como se usa en el presente documento indica alquilo C₁-C₈ tal como se definió anteriormente en el presente documento unido a -S-. Preferiblemente, (alquil C₁-C₈)-sulfanilo es (alquil C₁-C₄)-sulfanilo, especialmente metilsulfanilo.

“(Alquil C₁-C₈)-sulfinito” tal como se usa en el presente documento indica alquilo C₁-C₈ tal como se definió anteriormente en el presente documento unido a -S(=O)-. Preferiblemente, (alquil C₁-C₈)-sulfinito es (alquil C₁-C₄)-sulfinito, especialmente metilsulfinito.

“(Alquil C₁-C₈)-sulfonilo” tal como se usa en el presente documento indica alquilo C₁-C₈ tal como se definió anteriormente en el presente documento unido a -SO₂-. Preferiblemente, (alquil C₁-C₈)-sulfonilo es (alquil C₁-C₄)-sulfonilo, especialmente metilsulfonilo.”

“Alcoxilo C₁-C₈” tal como se usa en el presente documento indica alcoxilo de cadena lineal o ramificada que tiene de 1 a 8 átomos de carbono. Preferiblemente, alcoxilo C₁-C₈ es alcoxilo C₁-C₄.

“Haloalquilo C₁-C₈” tal como se usa en el presente documento indica alquilo C₁-C₈ tal como se definió anteriormente en el presente documento sustituido con uno o más átomos de halógeno, preferiblemente uno, dos o tres átomos de halógeno, preferiblemente átomos de flúor o cloro. Preferiblemente, haloalquilo C₁-C₈ es alquilo C₁-C₄ sustituido con uno, dos o tres átomos de flúor o cloro.

“Amino-alquilo C₁-C₈” y “amino-alcoxilo C₁-C₈” tal como se usan en el presente documento indican amino unido por un átomo de nitrógeno a alquilo C₁-C₈ o alcoxilo C₁-C₈ respectivamente tal como se definieron anteriormente en el presente documento. Preferiblemente, amino-alquilo C₁-C₈ y amino-alcoxilo C₁-C₈ son respectivamente amino-alquilo C₁-C₄ y amino-alcoxilo C₁-C₄.

“Carboxi-alquilo C₁-C₈” y “carboxi-alcoxilo C₁-C₈” tal como se usan en el presente documento indican carboxilo unido por un átomo de carbono a alquilo C₁-C₈ o alcoxilo C₁-C₈ respectivamente tal como se definieron anteriormente en el presente documento. Preferiblemente, carboxi-alquilo C₁-C₈ y carboxi-alcoxilo C₁-C₈ son respectivamente carboxi-alquilo C₁-C₄ y carboxi-alcoxilo C₁-C₄.

“(Alquil C₁-C₈)-carbonilo”, “(alcoxi C₁-C₈)-carbonilo” y “(haloalquil C₁-C₈)-carbonilo” tal como se usan en el presente documento indican alquilo C₁-C₈, alcoxilo C₁-C₈ o haloalquilo C₁-C₈ respectivamente tal como se definieron anteriormente en el presente documento unidos por un átomo de carbono a un grupo carbonilo. Preferiblemente, (alquil C₁-C₈)-carbonilo,, (alcoxi C₁-C₈)-carbonilo y (haloalquil C₁-C₈)-carbonilo son respectivamente (alquil C₁-C₄)-carbonilo, (alcoxi C₁-C₄)-carbonilo y (haloalquil C₁-C₄)-carbonilo.

“(Alquil C₁-C₈)-amino”, “di(alquil C₁-C₈)-amino” y “(cicloalquil C₃-C₈)-amino” tal como se usan en el presente documento indican alquilo C₁-C₈, alcoxilo C₁-C₈ y cicloalquilo C₃-C₈ respectivamente tal como se definieron anteriormente en el presente documento unidos por un átomo de carbono a un grupo amino. Los grupos alquilo C₁-C₈ en di(alquil C₁-C₈)-amino pueden ser iguales o diferentes. Preferiblemente, (alquil C₁-C₈)-amino, di(alquil C₁-C₈)-amino y (cicloalquil C₃-C₈)-amino son respectivamente (alquil C₁-C₄)-amino, di(alquil C₁-C₄)-amino y (cicloalquil C₃-C₅)-amino.

“(Alquil C₁-C₈)-aminocarbonilo”, “di(alquil C₁-C₈)-aminocarbonilo” y “(cicloalquil C₃-C₈)-aminocarbonilo” tal como se usan en el presente documento indican (alquil C₁-C₈)-amino, di(alquil C₁-C₈)-amino y (cicloalquil C₃-C₈)-amino respectivamente, tal como se definieron anteriormente en el presente documento unidos por un átomo de nitrógeno al átomo de carbono de un grupo carbonilo. Preferiblemente, (alquil C₁-C₈)-aminocarbonilo, di(alquil C₁-C₈)-aminocarbonilo y (cicloalquil C₃-C₈)-aminocarbonilo son respectivamente (alquil C₁-C₄)-aminocarbonilo, di(alquil C₁-C₄)-aminocarbonilo y (cicloalquil C₃-C₅)-aminocarbonilo.

“Di(alquilo C₁-C₈)-amino-alquilo C₁-C₈” y “di(alquilo C₁-C₈)-amino-alcoxilo C₁-C₈” tal como se usan en el presente documento indican di(alquilo C₁-C₈) amino tal como se definió anteriormente en el presente documento unido por un átomo de nitrógeno al átomo de carbono de un grupo alquilo C₁-C₈ o un grupo alcoxilo C₁-C₈ respectivamente. Preferiblemente, di(alquilo C₁-C₈)-amino-alquilo C₁-C₈ y di(alquilo C₁-C₈)-amino-alcoxilo C₁-C₈ son respectivamente

5 di(alquilo C₁-C₄)-amino-alquilo C₁-C₄ y di(alquilo C₁-C₄)-amino-alcoxilo C₁-C₄.

“(Acil C₁-C₈)-amino” tal como se usa en el presente documento indica amino sustituido con (alquilo C₁-C₈)-carbonilo tal como se definió anteriormente en el presente documento. Preferiblemente, (acil C₁-C₈)-amino es (acil C₁-C₄)-amino, especialmente acetilamino.

10 “Anillo heterocíclico de 5 ó 6 miembros que contiene al menos un heteroátomo de anillo seleccionado del grupo que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre” tal como se usa en el presente documento puede ser, por ejemplo, furano, pirrol, pirrolidina, pirazol, imidazol, triazol, isotriazol, tetrazol, tiadiazol, isotiazol, oxadiazol, piridina, piperidina, pirazina, oxazol, isoxazol, pirazina, piridazina, pirimidina, piperazina, pirrolidina, morfolino, triazina, oxazina o tiazol. Los anillos heterocíclicos preferidos incluyen piperazina, pirrolidina, morfolino, imidazol, isotriazol, pirazol, tetrazol, tiazol, tiadiazol, piridina, piperidina, pirazina, furano, oxazol, isoxazol, oxadiazol y azetidina. El anillo heterocíclico de

15 5 ó 6 miembros puede estar no sustituido o sustituido. Los sustituyentes preferidos incluyen halo, ciano, oxo, hidroxilo, carboxilo, nitro, alquilo C₁-C₈, (alquilo C₁-C₈)-sulfonilo, aminocarbonilo, (alquilo C₁-C₈)-carbonilo y alcoxilo C₁-C₈ opcionalmente sustituido con aminocarbonilo. Los sustituyentes especialmente preferidos incluyen halo, oxo, hidroxilo, alquilo C₁-C₄, (alquilo C₁-C₄)-sulfonilo, (alquilo C₁-C₄)-carbonilo y aminocarbonilo.

20 “Anillo N-heterocíclico de 5 a 12 miembros que incluye opcionalmente uno o más heteroátomos de anillo seleccionados del grupo que consiste en oxígeno, nitrógeno y azufre” tal como se usa en el presente documento puede ser, por ejemplo, azetidina, pirrolidina, imidazolidina, piperidina, piperazina, morfolino o tetrahydroimidazopiridina. El anillo N-heterocíclico de 5 a 12 miembros es preferiblemente un anillo N-heterocíclico de 5 a 9 miembros. Los anillos N-heterocíclicos de 5 a 12 miembros preferidos incluyen pirrolidina, morfolino y tetrahydroimidazopiridina. El anillo N-heterocíclico de 5 a 12 miembros puede estar no sustituido o sustituido con hidroxilo, -SO₂-CH₃ y

25 aminocarbonilo.

A lo largo de esta memoria descriptiva y en las reivindicaciones que siguen, a menos que el contexto lo requiera de otra manera, la palabra “comprenden”, o las variaciones tales como “comprende” o “que comprende”, se entenderá que implica la inclusión de un número entero o etapa o grupo de números enteros o etapas indicado pero no la exclusión de cualquier otro número entero o etapa o grupo de números enteros o etapas.

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

R¹ es -CO-NR^xR^y, en la que R^x y R^y junto con el nitrógeno al que están unidos forman un anillo N-heterocíclico de 5 a 9 miembros que incluye opcionalmente uno o más heteroátomos de anillo seleccionados del grupo que consiste en oxígeno, nitrógeno y azufre

35 Muchos de los compuestos representados por la fórmula I pueden formar sales de adición de ácido, particularmente sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables. Las sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables del compuesto de fórmula I incluyen aquéllas de ácidos inorgánicos, por ejemplo, hidrácidos halogenados 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

40 fórmico, ácido acético, ácido trifluoroacético, ácido propiónico y ácido butírico, hidroxiaácidos 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, hidroxiaácidos 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

45 metanosulfónico o ácido bencenosulfónico. Estas sales pueden prepararse a partir de compuestos de fórmula I mediante procedimientos de formación de sales conocidos.

Los compuestos de fórmula I que contienen grupos ácidos, por ejemplo grupos carboxilo, también pueden formar sales con bases, en particular bases farmacéuticamente aceptables tales como aquéllas bien conocidas en la técnica; tales sales adecuadas incluyen sales de metales, particularmente sales de metales alcalinos o de metales

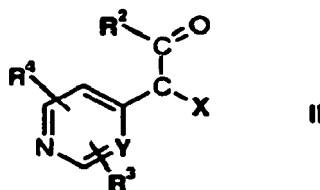
50 alcalinotérreos tales como sales de sodio, potasio, magnesio o calcio, o sales con amoniaco o aminas orgánicas o bases heterocíclicas farmacéuticamente aceptables, tales como etanolaminas, bencilaminas o piridina. Estas sales pueden prepararse a partir de compuestos de fórmula I, mediante procedimientos de formación de sales conocidos.

Los compuestos de fórmula I preferidos específicos, se describen más adelante en el presente documento en los ejemplos.

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

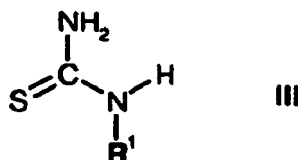
(i)

(A) hacer reaccionar un compuesto de fórmula II



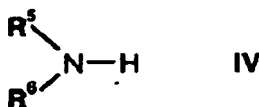
5

en la que R², R³, R⁴ e Y son tal como se definieron anteriormente en el presente documento y X es halógeno, con un compuesto de fórmula III



en la que R¹ es tal como se definió anteriormente en el presente documento;

10 (B) para la preparación de compuestos de fórmula I en los que R³ es un anillo *N*-heterocíclico de 5 ó 6 miembros que tiene uno o más heteroátomos de anillo seleccionados del grupo que consiste en oxígeno, nitrógeno y azufre, hacer reaccionar un compuesto de fórmula I en el que R¹, R², R⁴ e Y son tal como se definieron anteriormente en el presente documento y R³ es cloro o bromo, con un compuesto de fórmula IV



15 en la que R⁵ y R⁶ forman juntos un anillo *N*-heterocíclico de 5 ó 6 miembros que tiene uno o más heteroátomos de anillo seleccionados del grupo que consiste en oxígeno, nitrógeno y azufre;

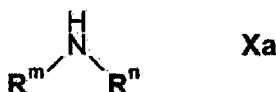
(C) para la preparación de compuestos de fórmula I en los que R³ es (alquil C₁-C₈)-amino opcionalmente sustituido con hidroxilo o di(alquil C₁-C₈)-amino, hacer reaccionar un compuesto de fórmula I en el que R¹, R², R⁴ e Y son tal como se definieron anteriormente en el presente documento y R³ es cloro o bromo, con un compuesto de fórmula V

20 R^7-NH_2 V

en la que R⁷ es alquilo C₁-C₈ opcionalmente sustituido con hidroxilo o di(alquil C₁-C₈)-amino;

(D) para la preparación de compuestos de fórmula I en los que R³ es (alquil C₁-C₈)-sulfinilo o (alquil C₁-C₈)-sulfonilo, oxidar el (alquil C₁-C₈)-sulfanilo o (alquil C₁-C₈)-sulfinilo correspondiente respectivamente;

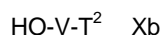
25 (E) para la preparación de compuestos de fórmula I en los que R³ es di(alquil C₁-C₈)-amino opcionalmente sustituido con amino, hidroxilo, di(alquil C₁-C₈)-amino o un anillo heterocíclico de 5 ó 6 miembros que tiene uno o más heteroátomos de anillo seleccionados del grupo que consiste en oxígeno, nitrógeno y azufre, hacer reaccionar el compuesto correspondiente en el que R³ es (alquil C₁-C₈)-sulfinilo o (alquil C₁-C₈)-sulfonilo con un compuesto de fórmula Xa



30 o una forma protegida del mismo en la que R^m y Rⁿ son independientemente alquilo C₁-C₈ opcionalmente sustituido con amino, hidroxilo, di(alquil C₁-C₈)-amino o un anillo heterocíclico de 5 ó 6 miembros que tiene uno o más heteroátomos de anillo seleccionados del grupo que consiste en oxígeno, nitrógeno y azufre;

(F) para la preparación de compuestos de fórmula I en los que R³ es alcoxilo C₁-C₈, hacer reaccionar el compuesto correspondiente en el que R³ es (alquil C₁-C₈)-sulfínilo con un alcóxido C₁-C₈ de metal alcalino;

5 (G) para la preparación de compuestos de fórmula I en los que R³ es alcoxilo C₁-C₈ sustituido con un anillo heterocíclico de 5 ó 6 miembros que tiene uno o más heteroátomos de anillo seleccionados del grupo que consiste en oxígeno, nitrógeno y azufre, hacer reaccionar el compuesto correspondiente en el que R³ es (alquil C₁-C₈)-sulfínilo con un compuesto de fórmula Xb



en la que V es alquilo C₁-C₈ y T² es un anillo heterocíclico de 5 ó 6 miembros que tiene uno o más heteroátomos de anillo seleccionados del grupo que consiste en oxígeno, nitrógeno y azufre en presencia de una base; o

10 (H) para la preparación de compuestos de fórmula I en los que R³ es ciano, reducir el compuesto correspondiente en el que R³ es (alquil C₁-C₈)-sulfonilo con un cianuro de metal alcalino; y

(ii) eliminar cualquier grupo protector y recuperar el compuesto de fórmula I resultante en forma libre o de sal.

15 La variante (A) del procedimiento puede llevarse a cabo usando procedimientos conocidos para preparar aminotiazoles, o de forma análoga, por ejemplo tal como se describe más adelante en el presente documento en los ejemplos. El halógeno X es preferiblemente bromo. La reacción puede llevarse a cabo en un disolvente orgánico, por ejemplo un alcohol tal como etanol. La temperatura de reacción puede ser de desde temperatura ambiente hasta la temperatura de reflujo del disolvente, pero convenientemente desde aproximadamente 50°C hasta aproximadamente 70°C.

20 La variante (B) del procedimiento puede llevarse a cabo usando procedimientos conocidos para hacer reaccionar haluros con anillos N-heterocíclicos nucleófilos, o de forma análoga, por ejemplo tal como se describe más adelante en el presente documento en los ejemplos. La reacción puede llevarse a cabo en un disolvente orgánico, por ejemplo dimetilsulfóxido (DMSO). La temperatura de reacción puede ser de desde temperatura ambiente hasta la temperatura de reflujo del disolvente, pero convenientemente desde aproximadamente 80°C hasta aproximadamente 150°C. La temperatura puede lograrse mediante calentamiento convencional o, mediante irradiación de microondas.

25 La variante (C) del procedimiento puede llevarse a cabo usando procedimientos conocidos para hacer reaccionar haluros heterocíclicos con aminas, o de forma análoga, por ejemplo tal como se describe más adelante en el presente documento en los ejemplos. La reacción puede llevarse a cabo en un disolvente orgánico, por ejemplo dimetilsulfóxido (DMSO). La temperatura de reacción puede ser de desde temperatura ambiente hasta la temperatura de reflujo del disolvente, pero convenientemente desde aproximadamente 80°C hasta aproximadamente 150°C. La temperatura puede lograrse mediante calentamiento convencional o mediante irradiación de microondas.

30 La variante (D) del procedimiento puede llevarse a cabo usando procedimientos conocidos para oxidar grupos sulfanilo para formar grupos sulfínilo o para oxidar grupos sulfínilo para formar grupos sulfonilo, o de forma análoga, por ejemplo tal como se describe más adelante en el presente documento en los ejemplos. El agente oxidante usado es preferiblemente un ácido perbenzoico, especialmente ácido meta-cloroperóxibenzoico (m-CPBA). La reacción se lleva a cabo convenientemente en un disolvente orgánico, tal como diclorometano (DCM). La temperatura de reacción puede ser, por ejemplo, de desde 0 hasta 30°C, preferiblemente la temperatura ambiente.

35 La variante (E) del procedimiento puede llevarse a cabo usando procedimientos conocidos para hacer reaccionar grupos sulfínilo o grupos sulfonilo con aminas secundarias para formar di(alquil)aminas, o de forma análoga, por ejemplo tal como se describe más adelante en el presente documento en los ejemplos. La reacción se lleva a cabo convenientemente en un disolvente orgánico, tal como DMF. La temperatura de reacción puede ser, por ejemplo, de desde 60 hasta 100°C, preferiblemente desde 70 hasta 90°C.

40 La variante (F) del procedimiento puede llevarse a cabo usando procedimientos conocidos para hacer reaccionar grupos alquilsulfínilo con alcóxidos de metal alcalino para formar grupos alcoxilo, o de forma análoga, por ejemplo, tal como se describe más adelante en el presente documento en los ejemplos. El alcóxido de metal alcalino es preferiblemente un alcóxido de sodio. La reacción se lleva a cabo convenientemente en un disolvente orgánico, tal como metanol. La temperatura de reacción puede ser, por ejemplo, de desde 0 hasta 40°C, preferiblemente la temperatura ambiente.

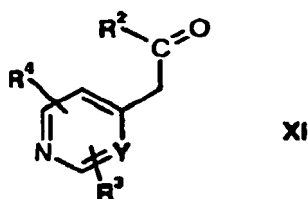
45 La variante (G) del procedimiento puede llevarse a cabo usando procedimientos conocidos para hacer reaccionar grupos alquilsulfínilo con alcoholes primarios sustituidos para formar grupos alcoxilo sustituidos, o de forma análoga, por ejemplo, tal como se describe más adelante en el presente documento en los ejemplos. La base es preferiblemente una base fuerte tal como hidruro de sodio. La reacción se lleva a cabo convenientemente en un disolvente orgánico, tal como DCM. La temperatura de reacción puede ser, por ejemplo, de desde 60 hasta 80°C,

pero preferiblemente de aproximadamente 70°C.

5 La variante (H) del procedimiento puede llevarse a cabo usando procedimientos conocidos para reducir grupos alquilsulfonilo a un grupo ciano, o de forma análoga, por ejemplo, tal como se describe más adelante en el presente documento en los ejemplos. El cianuro de metal alcalino es preferiblemente cianuro de sodio. La reacción se lleva a cabo convenientemente en un disolvente orgánico, tal como dimetilsulfóxido (DMSO). La temperatura de reacción puede ser, por ejemplo, de desde 40 hasta 60°C, pero preferiblemente de aproximadamente 50°C.

Los compuestos de fórmula I en forma libre o de sal pueden recuperarse a partir de mezclas de reacción y purificarse de manera convencional. Las mezclas de isómeros pueden separarse en isómeros individuales, por ejemplo enantiómeros, de manera convencional, por ejemplo mediante cristalización fraccionada.

10 Los compuestos de fórmula II pueden prepararse haciendo reaccionar un compuesto de fórmula XI

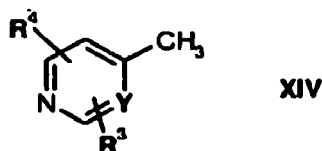


15 en la que R², R³, R⁴ e Y son tal como se definieron anteriormente en el presente documento, con un agente de halogenación, por ejemplo bromo, o de forma análoga, por ejemplo tal como se describe en los ejemplos. La reacción puede llevarse a cabo en un disolvente orgánico, por ejemplo dioxano. La temperatura de reacción puede ser de desde aproximadamente 0°C hasta aproximadamente 30°C, pero convenientemente de aproximadamente 10°C.

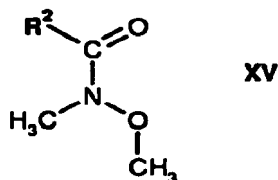
Los compuestos de fórmula III, IV y V están disponibles comercialmente o pueden prepararse mediante métodos conocidos.

20 Los compuestos de fórmula Xa o Xb están disponibles comercialmente o pueden prepararse mediante métodos conocidos.

Los compuestos de fórmula XI están disponibles comercialmente o pueden prepararse haciendo reaccionar un compuesto de fórmula XIV



25 en la que R³, R⁴ e Y son tal como se definieron anteriormente en el presente documento con una base, tal como butil-litio (n-BuLi) o diisopropilamido de litio (LDA), añadiendo luego un compuesto de fórmula XV



30 (una amida de Weinreb) en la que R² es como anteriormente en el presente documento, usando procedimientos conocidos para hacer reaccionar compuestos aromáticos alquil-sustituidos con amidas de Weinreb, o de forma análoga, por ejemplo tal como se describe en los ejemplos. La reacción puede llevarse a cabo en un disolvente orgánico, por ejemplo tetrahidrofurano (THF). La temperatura de reacción puede ser de desde -20°C hasta aproximadamente 10°C, pero convenientemente de aproximadamente 0°C.

35 Alternativamente, los compuestos de fórmula XI en los que R³, R⁴ e Y son tal como se definieron anteriormente en el presente documento y R² es metilo, pueden prepararse haciendo reaccionar un compuesto de fórmula XIII en el que R³, R⁴ e Y son tal como se definieron anteriormente en el presente documento con una base tal como butil-litio (n-BuLi) o diisopropilamido de litio (LDA), añadiendo luego acetato de etilo usando métodos conocidos para hacer

reaccionar compuestos aromáticos alquil-sustituídos con ésteres, o de forma análoga, por ejemplo tal como se describe en los ejemplos. La reacción puede llevarse a cabo en un disolvente orgánico, por ejemplo tetrahidrofurano (THF). La temperatura de reacción puede ser de desde -10°C hasta aproximadamente 10°C, pero convenientemente de aproximadamente 0°C.

- 5 Los compuestos de fórmula XIV y XV están disponibles comercialmente o pueden prepararse mediante métodos conocidos.

10 Cuando se hace referencia en este documento a grupos funcionales protegidos o a grupos protectores, los grupos protectores pueden escogerse según la naturaleza del grupo funcional, por ejemplo tal como se describe en Protective Groups in Organic Synthesis, T.W. Greene y P.G.M. Wuts, John Wiley & Sons Inc, tercera edición, 1999, referencia que también describe procedimientos adecuados para la sustitución de los grupos protectores por hidrógeno.

15 Los compuestos de fórmula I en forma libre pueden convertirse en forma de sal, y viceversa, de manera convencional. Los compuestos en forma libre o de sal pueden obtenerse en forma de hidratos o solvatos que contienen un disolvente usado para cristalización. Los compuestos de fórmula I pueden recuperarse a partir de las mezclas de reacción y purificarse de manera convencional. Los isómeros, tales como enantiómeros, pueden obtenerse de manera convencional, por ejemplo mediante cristalización fraccionada o síntesis asimétrica a partir de materiales de partida sustituidos asimétricamente, por ejemplo ópticamente activos, de manera correspondiente.

20 Los compuestos de fórmula I y sus sales farmacéuticamente aceptables, denominados más adelante en el presente documento alternativamente agentes de la invención, son útiles como productos farmacéuticos. En particular, muestran inhibición de las enzimas fosfatidilinositol 3-cinasa (PI3 cinasa), especialmente la isoforma gamma (p110γ), que son responsables de generar productos de señalización fosforilados. Las propiedades inhibitorias de los compuestos de fórmula I pueden demostrarse en los siguientes procedimientos de prueba:

25 Baculovirus que expresa diferentes fragmentos de PI3Kγ fusionada a GST se ha descrito previamente por Stoyanova, S., Bulgarelli-Leva, G., Kirsch, C., Hanck, T., Klinger, R., Wetzker, R., Wymann, M.P. (1997) Lipid- and protein kinase activities of G protein-coupled PI 3-kinase γ: structure-activity analysis and interactions with wortmannin. Biochem. J., 324:489. Los residuos 38-1102 de PI3Kγ humana se subclonaron en los sitios BamHI y EcoRI del vector de transferencia pAcG2T (Pharmingen) para crear una GST-PI3Kγ que carece de los primeros 37 residuos de PI3Kγ. Para expresar la proteína recombinante, se mantienen rutinariamente células de insecto Sf9 (*Spodoptera frugiperda* 9) a densidades de entre 3×10^5 y 3×10^6 células/ml en suero que contiene medio TNMFH (Sigma). Las células Sf9, a una densidad de 2×10^6 se infectan con baculovirus GST-P13KγΔ34 humano a una multiplicidad de infección (m.o.i.) de 1 durante 72 horas. Las células infectadas se recogieron mediante centrifugación a 1400 g durante 4 minutos a 4°C y los sedimentos celulares se congelan a -80°C. Ambas células Sf9 y Sf21 funcionan igualmente bien. Las células Sf9 (1×10^9) se resuspendieron en 100 ml de tampón de lisis frío (4°C) (Tris-HCl 50 mM pH 7,5, Triton X-100 al 1%, NaCl 150 mM, NaF 1 mM, DTT 2 mM e inhibidores de proteasa). Las células se incubaron sobre hielo durante 30 minutos, luego se centrifugaron a 15000 g durante 20 minutos a 4°C. La purificación de la muestra del sobrenadante se lleva a cabo a 4°C mediante cromatografía de afinidad usando perlas de gel de agarosa SEPHAROSE™ acopladas a glutatión (de Amersham Farmacia Biotech). Se usa una razón de lisado celular/resina GST de 50:1. La resina GST en primer lugar se aclara previamente para eliminar el conservante de etanol y luego se equilibra con tampón de lisis. El lisado celular (sobrenadante) se añade (habitualmente como 50 ml de lisado con respecto a 1 ml de resina GST en tubos de 50 ml) y se hace girar suavemente en un mezclador a 4°C durante 2-3 horas. El flujo no unido a través de la muestra se recoge mediante centrifugación a 1000 g durante 5 minutos a 4°C usando una centrífuga DENLEY™. 1 ml de la resina GST que contiene el material unido se transfiere a un tubo para centrífuga de 15 ml FALCON™, para las posteriores etapas de lavado y elución. En primer lugar, se realiza una serie de 3 ciclos de lavados (mezclado mediante inversión suave) con 15 ml de tampón de lavado A enfriado con hielo (Tris-HCl 50 mM pH 7,5, Triton X-100 al 1%, DTT 2 mM) intercalado con centrifugación a 1000 g durante 5 minutos a 4°C. Se realiza una única etapa de lavado final con 15 ml de tampón de lavado B enfriado con hielo (Tris-HCl 50 mM pH 7,5, DTT 2 mM) y luego se centrifuga a 1000 g durante 5 minutos a 4°C. La resina GST lavada finalmente se eluye con 4 ciclos de 1 ml de tampón de elución enfriado con hielo (Tris-HCl 50 mM pH 7,5, glutatión reducido 10 mM, DTT 2 mM, NaCl 150 mM, NaF 1 mM, etilenglicol al 50% e inhibidores de proteasa) intercalado con centrifugación a 1000 g durante 5 minutos a 4°C. Las muestras se dividen en alícuotas y se almacenan a -20°C.

55 Se establece un ensayo de cinasa *in vitro* que mide la transferencia del fosfato terminal de adenosina trifosfato a fosfatidilinositol. La reacción de cinasa se realiza en una placa de microtitulación blanca de 96 pocillos como un ensayo de proximidad de centelleo. Cada pocillo contiene 10 μl del compuesto de prueba en dimetilsulfóxido al 5% y 20 μl de mezcla de ensayo (Tris 40 mM, NaCl 200 mM, ácido etilenglicol-aminoetil-tetraacético (EGTA) 2 mM, fosfatidilinositol 15 μg/ml, adenosina trifosfato (ATP) 12,5 μM, MgCl₂ 25 mM, 0,1 μCi de [³³P]ATP). La reacción se inicia mediante la adición de 20 μl de mezcla enzimática (Tris 40 mM, NaCl 200 mM, EGTA 2 mM que contiene GST-p110γ recombinante). La placa se incuba a temperatura ambiente durante 60 minutos y la reacción se termina

mediante la adición de 150 µl de disolución de parada con perlas de WGA (Tris 40 mM, NaCl 200 mM, EGTA 2 mM, ácido etilendiaminetetraacético (EDTA) 1,3 mM, ATP 2,6 µM y 0,5 mg de perlas de SPA-aglutinina de germen de trigo (Amersham Biosciences) a cada pocillo. La placa se sella, se incuba a temperatura ambiente durante 60 minutos, se centrifuga a 1200 rpm y luego se cuenta durante 1 minuto usando un contador de centelleo. La actividad total se determina mediante la adición de 10 µl de dimetilsulfóxido (DMSO) al 5% y se determina la actividad no específica mediante la adición de 10 µl de EDTA 50 mM en lugar del compuesto de prueba.

Los compuestos de los ejemplos mencionados a continuación tienen valores de CI_{50} inferiores a 0,5 µM en el ensayo mencionado anteriormente. Por ejemplo, los compuestos de los ejemplos 1, 6, 11, 17, 22, 27, 33, 56, 67, 82, 91, 108, 120 y 133 tienen valores de CI_{50} de 0,075, 0,165, 0,093, 0,106, 0,050, 0,017, 0,073, 0,127, 0,016, 0,164, 0,025, 0,005, 0,008 y 0,057 respectivamente.

Teniendo en cuenta su inhibición de las enzimas fosfatidilinositol 3-cinasa, los compuestos de fórmula I en forma de sal o libre farmacéuticamente aceptables, denominados a continuación en el presente documento alternativamente "agentes de la invención", son útiles en el tratamiento de estados que están mediados por la activación de las enzimas $PI3$ -cinasa, particularmente estados inflamatorios o alérgicos. El tratamiento según la invención puede ser sintomático o profiláctico.

Por consiguiente, los agentes de la invención son útiles en el tratamiento de enfermedades inflamatorias u obstructivas de las vías respiratorias, dando como resultado, por ejemplo, la reducción del daño tisular, inflamación de las vías respiratorias, hiperreactividad bronquial, remodelación o progresión de la enfermedad. Las enfermedades inflamatorias u obstructivas de las vías respiratorias a las que es aplicable la presente invención incluyen asma de cualquier tipo o génesis incluyendo tanto asma intrínseca (no alérgica) como asma extrínseca (alérgica), asma leve, asma moderada, asma intensa, asma bronquítica, asma inducida por el ejercicio, asma profesional y asma inducida tras infección bacteriana. El tratamiento del asma también debe entenderse como que abarca el tratamiento de sujetos, por ejemplo de menos de 4 ó 5 años de edad, que muestran síntomas de sibilancia y están diagnosticados o pueden diagnosticarse como "lactantes con sibilancia", una categoría establecida de pacientes de preocupación médica importante y ahora a menudo identificada como asmáticos incipientes o de fase temprana. (Por conveniencia, este estado asmático particular se denomina "síndrome del lactante con sibilancia").

La eficacia profiláctica en el tratamiento del asma será evidenciada por la frecuencia o intensidad reducida del ataque sintomático, por ejemplo del ataque broncoconstrictor o asmático agudo, la mejora en la función pulmonar o una hiperreactividad de las vías respiratorias mejorada. Además puede evidenciarse por las necesidades reducidas de otra terapia sintomática, es decir terapia para o destinada a restringir o suprimir el ataque sintomático cuando se produce, por ejemplo antiinflamatoria (por ejemplo, un corticosteroide) o broncodilatadora. El beneficio profiláctico en el asma en particular puede ser evidente en sujetos propensos a una "crisis matutina" ("morning dipping"). La "M crisis matutina" es un síndrome asmático reconocido, común a un porcentaje sustancial de asmáticos y caracterizado por un ataque de asma, por ejemplo entre las horas de aproximadamente 4 a 6 a.m., es decir, en un momento normalmente alejado sustancialmente de cualquier terapia de asma sintomática administrada previamente.

Otras enfermedades y estados inflamatorios u obstructivos de las vías respiratorias a los que es aplicable la presente invención incluyen lesión pulmonar aguda (ALI), síndrome de dificultad respiratoria del adulto/aguda (ARDS), enfermedad de pulmón, de las vías respiratorias o pulmonar obstructiva crónica (COPD, COAD o COLD), incluyendo bronquitis crónica o disnea asociada con las mismas, enfisema, así como agravamiento de la hiperreactividad de las vías respiratorias consiguiente a otra terapia con fármaco, en particular otra terapia con fármaco inhalado. La invención también es aplicable al tratamiento de bronquitis de cualquier tipo o génesis incluyendo, por ejemplo, bronquitis aguda, araquídica, catarral, cruposa, crónica o finoide. Otras enfermedades inflamatorias u obstructivas de las vías respiratorias a las que es aplicable la presente invención incluyen neumoconiosis (una enfermedad de los pulmones inflamatoria, comúnmente profesional, frecuentemente acompañada por obstrucción de las vías respiratorias, tanto crónica como aguda, y ocasionada por la inhalación repetida de polvos) de cualquier tipo o génesis, incluyendo, por ejemplo, aluminosis, antracosis, asbestosis, calicosis, ptilosis, siderosis, silicosis, tabacosis y bisinosis.

Teniendo en cuenta su actividad antiinflamatoria, en particular en relación con la inhibición de la activación de los eosinófilos, los agentes de la invención también son útiles en el tratamiento de trastornos relacionados con los eosinófilos, por ejemplo eosinofilia, en particular trastornos relacionados con los eosinófilos de las vías respiratorias (por ejemplo, que implican infiltración eosinófila mórbida de tejidos pulmonares) incluyendo hipereosinofilia ya que afecta a las vías respiratorias y/o pulmones así como, por ejemplo, trastornos relacionados con los eosinófilos de las vías respiratorias como consecuencia o concomitantes al síndrome de Löffler, neumonía eosinófila, infestación parasitaria (en particular, metazoaria) (incluyendo eosinofilia tropical), aspergilosis broncopulmonar, poliarteritis nudosa (incluyendo síndrome de Churg-Strauss), granuloma eosinófilo y trastornos relacionados con los eosinófilos que afectan las vías respiratorias ocasionados por reacción al fármaco.

Los agentes de la invención también son útiles en el tratamiento de estados inflamatorios o alérgicos de la piel, por

ejemplo psoriasis, dermatitis de contacto, dermatitis atópica, alopecia areata, eritema multiforme, dermatitis herpetiforme, esclerodermia, vitíligo, angitis por hipersensibilidad, urticaria, penfigoide ampolloso, lupus eritematoso, pénfigo, epidermolísis ampollosa adquirida, y otros estados inflamatorios o alérgicos de la piel. El tratamiento según la invención puede ser sintomático o profiláctico.

5 Los agentes de la invención también pueden ser útiles para el tratamiento de otras enfermedades o estados, en particular enfermedades o estados que tienen una componente inflamatoria, por ejemplo, tratamiento de enfermedades y estados del ojo tales como conjuntivitis, queratoconjuntivitis seca y conjuntivitis primaveral, enfermedades que afectan a la nariz incluyendo rinitis alérgica, y enfermedad inflamatoria en la que están implicadas reacciones autoinmunitarias o que tienen una componente o etiología autoinmunitaria, incluyendo trastornos hematológicos autoinmunitarios (por ejemplo anemia hemolítica, anemia aplásica, anemia pura de glóbulos rojos y trombocitopenia idiopática), lupus eritematoso sistémico, policondritis, esclerodermia, granulomatosis de Wegener, dermatomiositis, hepatitis crónica activa, miastenia grave, síndrome de Steven-Johnson, esprue idiopático, enfermedad inflamatoria del intestino autoinmunitaria (por ejemplo colitis ulcerosa y enfermedad de Crohn), oftalmopatía endocrina, enfermedad de Grave, sarcoidosis, alveolitis, neumonitis por hipersensibilidad crónica, esclerosis múltiple, cirrosis biliar primaria, uveítis (anterior y posterior); queratoconjuntivitis seca y queratoconjuntivitis primaveral, fibrosis pulmonar intersticial, artritis psoriásica y glomerulonefritis (con y sin síndrome nefrótico, incluyendo por ejemplo síndrome nefrótico idiopático o nefropatía de cambios mínimos).

Otras enfermedades o estados que pueden tratarse con agentes de la invención incluyen choque séptico, artritis reumatoide, osteoartritis, enfermedades proliferativas tales como cáncer, aterosclerosis, rechazo de aloinjerto tras trasplante, accidente cerebrovascular, obesidad, reestenosis, diabetes, por ejemplo diabetes mellitus tipo I (diabetes juvenil) y diabetes mellitus tipo II, enfermedades diarreicas, lesiones por isquemia/reperfusión, retinopatía, tal como retinopatía diabética o retinopatía inducida por oxígeno hiperbárico, y estados caracterizados por presión intraocular elevada o secreción de humor acuoso ocular, tales como glaucoma.

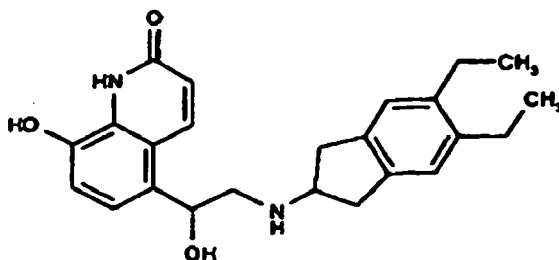
La eficacia de un agente de la invención en la inhibición de estados inflamatorios, por ejemplo en enfermedades inflamatorias de las vías respiratorias, puede demostrarse en un modelo animal, por ejemplo un modelo de ratón o rata, de inflamación de las vías respiratorias u otros estados inflamatorios,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

Los agentes de la invención son útiles en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de una enfermedad mediada por fosfatidilinositol 3-cinasa. Más específicamente, los agentes de la invención son útiles en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de enfermedades respiratorias, alergias, artritis reumatoide, osteoartritis, trastornos reumáticos, psoriasis, colitis ulcerosa, enfermedad de Crohn, choque séptico, trastornos proliferativos tales como cáncer, aterosclerosis, rechazo de aloinjerto tras trasplante, diabetes, accidente cerebrovascular, obesidad o reestenosis. El tratamiento según la invención puede ser sintomático o profiláctico.

Los agentes de la invención también son útiles como agentes coterapéuticos para su uso en combinación con otras sustancias farmacológicas, tales como sustancias farmacológicas antiinflamatorias, broncodilatadoras o antihistamínicas, particularmente en el tratamiento de enfermedades inflamatorias u obstructivas de las vías respiratorias, tales como las mencionadas anteriormente, por ejemplo como potenciadores de la actividad terapéutica de tales fármacos o como medio para reducir la dosificación necesaria o los efectos secundarios potenciales de tales fármacos. Un agente de la invención puede mezclarse con la otra sustancia farmacológica en una composición farmacéutica fija o puede administrarse por separado, antes, simultáneamente con o después de la otra sustancia farmacológica. Por consiguiente, la invención incluye una combinación de un agente de la invención tal como se describió anteriormente con una sustancia farmacológica antiinflamatoria, broncodilatadora, antihistamínica o antitusiva, estando dicho agente de la invención y dicha sustancia farmacológica en la misma composición farmacéutica o en una diferente.

Tales fármacos antiinflamatorios incluyen esteroides, en particular glucocorticosteroides tales como budesonida, dipropionato de beclometasona, propionato de fluticasona, ciclesonida o furoato de mometasona, o los esteroides descritos en los documentos WO 02/88167, WO 02/12266, WO 02/100879, WO 02/00679 (especialmente los de los ejemplos 3, 11, 14, 17, 19, 26, 34, 37, 39, 51, 60, 67, 72, 73, 90, 99 y 101), WO03/035668, WO03/048181, WO03/062259, WO03/064445, WO03/072592, agonistas de receptores de glucocorticoides no esteroideos, tales como los descritos en los documentos WO00/00531, WO02/10143, WO03/082280, WO 03/082787, WO 03/104195, WO 04/005229; antagonistas de LTB₄, tales como los descritos en el documento US 5451700; antagonistas de LTD₄, tales como montelukast y zafirlukast; inhibidores de PDE₄, tales como cilomilast (Ariflo® GlaxoSmithKline), roflumilast (Byk Gulden), V-11294A (Napp), BAY19-8004 (Bayer), SCH-351591 (Schering-Plough), arofilina (Almirall Prodesfarma), PD189659 (Parke-Davis), AWD-12-281 (Asta Medica), CDC-801 (Celgene), SelCID(TM) CC-10004 (Celgene), KW-4490 (Kyowa Hakko Kogyo), documentos WO 03/104204, WO 03/104205, WO 04/000814, WO 04/000839 y WO 04005258 (Merck), así como los descritos en los documentos WO98/18796 y WO03/39544; agonistas de A_{2a}, tales como los descritos en los documentos EP 1052264, EP 1241176, EP 409595A2, WO94/17090, WO96/02543, WO96/02553, WO98/28319, WO99/24449, WO99/24450, WO99/24451, WO99/38877,

WO99/41267, WO99/67263, WO99/67264, WO99/67265, WO99/67266, WO00/23457, WO00/77018, WO00/78774, WO01/23399, WO01/27130, WO01/27131, WO01/60835, WO01/94368, WO 02/00676, WO 02/22630, WO 02/96462 y WO 03/086408; antagonistas de A2b, tales como los descritos en el documento WO02/42298; y agonistas del receptor adrenérgico beta-2, tales como albuterol (salbutamol), metaproterenol, terbutalina, salmeterol, fenoterol, procaterol, y especialmente, formoterol y sus sales farmacéuticamente aceptables, y los compuestos (en forma libre, de sal o solvato) de fórmula I del documento WO 00/75114, documento que se incorpora al presente documento como referencia, preferiblemente los compuestos de los ejemplos de ese documento, especialmente un compuesto de fórmula



10 y sus sales farmacéuticamente aceptables, así como los compuestos (en forma libre, de sal o solvato) de fórmula I del documento WO04/16601.

Tales fármacos broncodilatadores incluyen agentes anticolinérgicos o antimuscarínicos, en particular bromuro de ipratropio, bromuro de oxitropio, sales de tiotropio y CHF 4226 (Chiesi), pero también los descritos en los documentos WO 01/04118, WO 02/51841, WO 02/53564, WO 03/00840, WO 03/87094, WO 04/05285, WO 02/00652, WO 03/53966, EP 424021, US 5171744, US 3714357 y WO 03/33495.

Tales sustancias farmacológicas antihistamínicas coterapéuticas incluyen clorhidrato de cetirizina, paracetamol, fumarato de clemastina, prometazina, loratidina, desloratidina, difenhidramina y clorhidrato de fexofenadina.

Las combinaciones de los agentes de la invención y esteroides, agonistas beta-2, inhibidores de PDE4 o antagonistas de LTD4 pueden usarse, por ejemplo, en el tratamiento de COPD o, particularmente, asma. Las combinaciones de agentes de la invención y agentes anticolinérgicos o antimuscarínicos, inhibidores de PDE4, agonistas de receptores de dopamina o antagonistas de LTB4 pueden usarse, por ejemplo, en el tratamiento de asma o, particularmente, COPD.

Otras combinaciones útiles de los agentes de la invención con fármacos antiinflamatorios son aquéllas con antagonistas de receptores de quimiocinas, por ejemplo 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 antagonistas de CCR-5 tales como los antagonistas de Schering-Plough SC-351125, SCH-55700 y SCH-D, los antagonistas de Takeda tales como cloruro de *N*-[[4-[[[6,7-dihidro-2-(4-metilfenil)-5H-benzociclohepten-8-il]carbonil]amino]fenil]-metil]tetrahydro-*N,N*-dimetil-2H-piran-4-aminio (TAK-770), y antagonistas de CCR-5 descritos en el documento US 6166037 (particularmente las reivindicaciones 18 y 19), el documento WO 0066558 (particularmente la reivindicación 8) y el documento WO 0066559 (particularmente la reivindicación 9).

Los agentes de la invención pueden administrarse por cualquier vía apropiada, por ejemplo por vía oral, por ejemplo en forma de un comprimido o una cápsula; por vía parenteral, por ejemplo por vía intravenosa; por inhalación, por ejemplo en el tratamiento de enfermedad inflamatoria u obstructiva de las vías respiratorias; por vía intranasal, por ejemplo en el tratamiento de rinitis alérgica; de manera tópica a la piel, por ejemplo en el tratamiento de dermatitis atópica; o por vía rectal, por ejemplo en el tratamiento de enfermedad inflamatoria del intestino.

La presente invención también proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula I en forma libre o en forma de una sal farmacéuticamente aceptable, opcionalmente junto con un diluyente o portador farmacéuticamente aceptable para el mismo. La composición puede contener un agente coterapéutico, tal como un fármaco antiinflamatorio, broncodilatador o antihistamínico tal como se describió anteriormente en el presente documento. Tales composiciones pueden prepararse usando diluyentes o excipientes convencionales y técnicas conocidas en la técnica galénica. Por tanto, las formas de dosificación oral pueden incluir comprimidos y cápsulas. Las formulaciones para administración tópica pueden adoptar la forma de cremas, pomadas, geles o sistemas de administración transdérmica, por ejemplo parches. Las composiciones para inhalación pueden comprender un aerosol u otras formulaciones atomizables o formulaciones de polvo seco.

45 Cuando la composición comprende unas formulaciones en aerosol, contiene preferiblemente, por ejemplo, un propelente de hidrofluoroalcano (HFA) tal como HFA134a o HFA227 o una mezcla de éstos, y puede contener uno o más codisolventes conocidos en la técnica tales como etanol (hasta al 20% en peso), y/o uno o más agentes

5 tensioactivos tales como ácido oleico o trioleato de sorbitano, y/o uno o más agentes de carga tales como lactosa. Cuando la composición comprende una formulación de polvo seco, contiene preferiblemente, por ejemplo, el compuesto de fórmula I que tiene un diámetro de partícula hasta 10 micrómetros, 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 frente al deterioro de las prestaciones del producto debido a la humedad. Cuando la composición comprende una formulación nebulizada, contiene preferiblemente, por ejemplo, el compuesto de fórmula I o bien disuelto, o bien suspendido, en un vehículo que contiene agua, un codisolvente tal como etanol o propilenglicol y un estabilizador, que puede ser un agente tensioactivo.

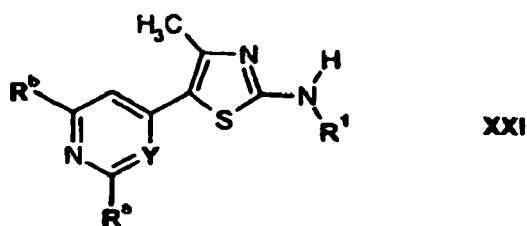
10 La invención incluye (A) un agente de la invención en forma inhalable, por ejemplo en un aerosol u otra composición atomizable o en partículas inhalables, por ejemplo forma micronizada, (B) un medicamento inhalable que comprende un agente de la invención en la forma inhalable; (C) un producto farmacéutico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

15 Las dosificaciones de los agentes de la invención, usadas en la práctica de la presente invención, variarán por supuesto dependiendo, por ejemplo, del estado particular que va a tratarse, 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 ejemplos 1 – 128, 130 – 132 y 137-146 son ejemplos de referencia.

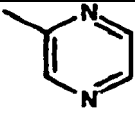
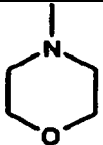
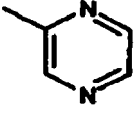
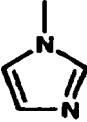
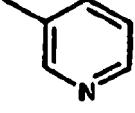
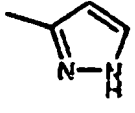
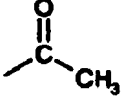
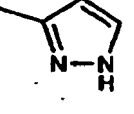

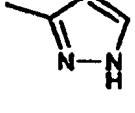
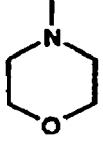
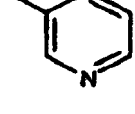
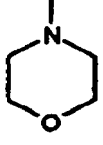
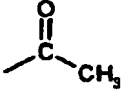
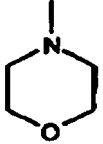
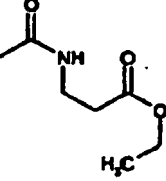
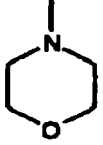
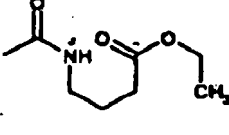
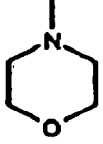
20 Los compuestos de fórmula I incluyen compuestos fórmula XXI

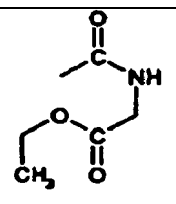
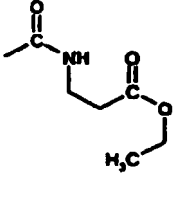
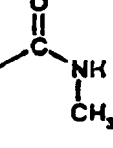
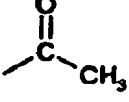
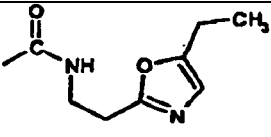
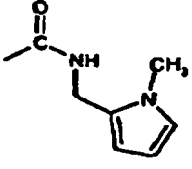
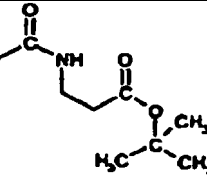
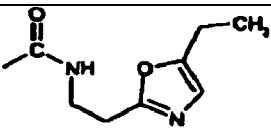
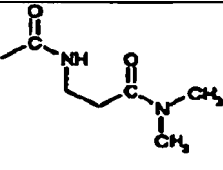
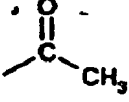
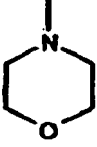


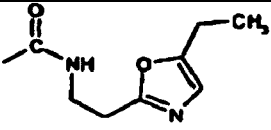
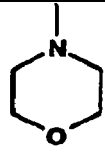
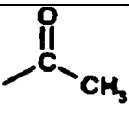

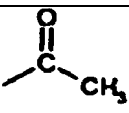
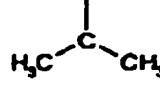
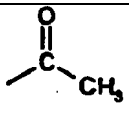
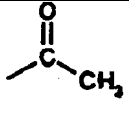
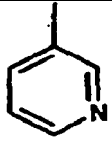
en la que R¹, Y, R^a y R^b son tal como se muestran en la tabla 1 a continuación, describiéndose los métodos de preparación a continuación. La tabla también muestra los datos de espectrometría de masas. Los ejemplos están en forma libre.

25 TABLA I

Ej.	R ¹	Y	R ^a	R ^b	M/s MH ⁺
1		C	H	H	269,9
2		C	Cl	H	304,0
3		C		H	342,7
4		C		H	397,9

5		C		H	355,0
6		C		H	336,2
7		C	Cl	H	303,0
8		C	Cl	H	292,1
9		C	Cl	H	268
10		C		H	324,2
11		C		H	343,2
12		C		H	354
13		C		H	319,2
14		C		H	420,3
15		C		H	434,3

16		C	H	H	321
17		C	H	H	335,2
18		C	H	H	192,1
19		C	-CH ₃	-CH ₃	262,2
20		C	-CH ₃	-CH ₃	386,1
21		C	H	H	363,2
22		C	H	H	328,1
23		C	H	H	358,1
24		C	H	H	334,1
25		N		H	310,1

26		N		H	444,1
27		N		H	275,1
28		N		H	277,1
29		N	-CH ₃	H	249,1
30		N		H	312,1

Preparación de determinados materiales de partida

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

a) Éster bencílico del ácido [2-(2-hidroxi-butilcarbamoil)-etil]-carbámico:

- 5 Se agita a 0°C 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) durante 30 minutos. Se añade 1-amino-2-butanol (4,2 ml, 44,3 mmol) en una porción y se continúa con la agitación durante 1 hora. Se diluye la mezcla de reacción con agua (150 ml) y se extrae con diclorometano (2 x 150 ml). Se combinan las fases orgánicas, se secan sobre MgSO₄, se filtran y se concentran a vacío para producir un sólido de color blanco crudo.
- 10 Se purifica el producto mediante cromatografía sobre sílice eluyendo con etanol-acetato de etilo (1:10) para dar el compuesto del título.

b) Éster bencílico del ácido [2-(2-oxo-butilcarbamoil)-etil]-carbámico:

- 15 A una disolución con agitación de cloruro de oxalilo (2 M en DCM) (13,35 ml, 26,5 mmol) en DCM seco a -78°C se le añade DMSO gota a gota (2,5 ml, 35,4 mmol). Después de agitar durante 15 minutos, se trata la mezcla de reacción con una disolución de éster bencílico del ácido [2-(2-hidroxi-butilcarbamoil)-etil]-carbámico (etapa 1) (6,5 g, 22,1 mol) en DCM seco (40 ml). Se añade trietilamina (13 ml) después de 1 hora y después de agitar a -78°C durante 90 minutos, se deja la mezcla de reacción calentar hasta temperatura ambiente. Se diluye la reacción con DCM (100 ml) y se lava con HCl (1 M, 200 ml), disolución saturada de bicarbonato de sodio (200 ml), agua (200 ml) y salmuera (200 ml). Se seca la parte orgánica sobre MgSO₄, se filtra y se concentra a vacío para producir el compuesto del título como un sólido de color blanco.
- 20

c) Éster bencílico del ácido [2-(5-etil-oxazol-2-il)-etil]-carbámico:

- 25 A una suspensión con agitación de trifetilfosfeno soportado sobre polímero (19,6 g, 58,9 mmol) en DCM (250 ml) se le añade yodo (14,95 g, 58,9 mmol). Después de agitar a temperatura ambiente durante 10 minutos, se trata la mezcla con trietilamina (16,4 ml, 117,5 mmol) seguido por una disolución de éster bencílico del ácido [2-(2-oxo-butilcarbamoil)-etil]-carbámico (etapa 2) (6,88 g, 23,5 mmol) en DCM (50 ml). Se agita la mezcla de reacción durante la noche y luego se filtra a través de material de filtración de Celite™, se lava completamente con DCM (500 ml) y se elimina el disolvente a vacío para producir el compuesto del título como un sólido de color marrón.

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

Se agita una disolución de éster bencílico del ácido [2-(5-etil-oxazol-2-il)-etil]-carbámico (etapa 3) (0,41 g, 1,49 mmol), HCl 2 M (0,75 ml) en etanol (40 ml) bajo hidrógeno en presencia de Pd al 10% sobre carbono (0,041 g) durante 5 horas. Se filtra la mezcla de reacción y se concentra a vacío para producir el compuesto del título. Éste se neutraliza usando trietilamina para producir la 2-(5-etil-oxazol-2-il)-etilamina.

5 3-Amino-*N,N*-dimetil-propionamida

a) 3-Amino-*N,N*-dimetil-propionamida:

Éster bencílico del ácido (2-dimetilcarbamoil-etil)-carbámico:

10 A una disolución con agitación, fría (0°C) de Z-Beta-Ala-OH (1,784 g, 8,0 mmol) en dioxano (20 ml) se le añade EDCI.HCl (2,145 g, 11,2 mmol), hidroxibenzotriazol (1,08 g, 8,0 mmol) y trietilamina (1,56 ml, 11,2 mmol). Después de agitar a 0°C durante 30 minutos, se le añade dimetilamina (0,397 g, 8,8 mmol) y se continúa con la agitación durante otra hora. Se dejó la mezcla de reacción calentar hasta temperatura ambiente y se eliminó el disolvente a vacío. Se lleva a cabo la purificación inicial del residuo en bruto mediante cromatografía ultrarrápida de sílice eluyendo con acetato de etilo. Se lavan las fracciones orgánicas combinadas con agua (3 x 20 ml), salmuera (1 x 50 ml) y se secan sobre MgSO₄. Se elimina el disolvente a vacío para producir el compuesto del título como un sólido de color amarillo pálido.

15

b) 3-Amino-*N,N*-dimetil-propionamida:

20 A una disolución de éster bencílico del ácido (2-dimetilcarbamoil-etil)-carbámico (0,9 g, 3,6 mmol) en etanol (35 ml) se le añade Pd al 10% sobre carbono (0,09 g). Se agitó la disolución en presencia de un flujo constante de hidrógeno [en serie con una depuración con hidróxido de sodio (4 N)]. Se filtra la mezcla de reacción y se concentra a vacío para producir el compuesto del título como un aceite de color amarillo pálido.

20

Preparación de ejemplos específicos

Ejemplo 1

(4-Metil-5-piridin-4-il-tiazol-2-il)-pirazin-2-il-amina

1a) Pirazin-2-il-tiourea:

25 Se disuelve aminopirazina (2 g, 21,03 mmol) en etanol (20 ml) y se le añade isotiocianato de benzoílo (2,82 ml) gota a gota. Se calienta la mezcla hasta 80°C con agitación durante 10 minutos, luego se deja enfriar hasta temperatura ambiente. Se elimina el disolvente a vacío y se disuelve el sólido resultante en hidróxido de sodio 1 M (30 ml) y se calienta a reflujo durante 1 hora. Se filtra la suspensión resultante y se lava el sólido con agua y una pequeña cantidad de metanol frío. Se seca el sólido a vacío para producir el compuesto del título, p.f. 239-239,5°C, MH⁺ (AP⁺): 138 (M⁺-NH₃). Otras tioureas usadas tanto bien están disponibles comercialmente o bien se preparan de manera análoga a partir de la amina de partida apropiada.

30

1b) (4-Metil-5-piridin-4-il-tiazol-2-il)-pirazin-2-il-amina:

35 A una disolución con agitación de 1-piridin-4-il-propan-2-ona (0,1 g, 0,812 mmol) en dioxano (7 ml) se le añade bromo (0,029 ml, 0,569 mmol) gota a gota. Después de 45 minutos, se elimina el disolvente a vacío y se disuelve el producto en bruto en etanol (15 ml). Se trata la disolución con pirazin-2-il-tiourea (0,125 g, 0,812 mmol) y se calienta la mezcla de reacción a 60°C durante 3 horas. Se elimina el disolvente a vacío y la purificación mediante cromatografía sobre sílice, eluyendo con acetato de etilo-metanol proporciona el compuesto del título.

35

Ejemplo 2

[5-(2-Cloro-piridin-4-il)-4-metil-tiazol-2-il]-pirazin-2-il-amina

40 2a) 1-(2-Cloro-piridin-4-il)-propan-2-ona:

45 A una disolución con agitación de diisopropilamina (14,22 ml, 101,43 mmol) enfriada hasta -78°C se le añade gota a gota butil-litio (60 ml). Se agita la mezcla de reacción y se deja calentar hasta 0°C durante 15 minutos, después de este tiempo, se añade 2-cloro-4-metilpiridina a la disolución con agitación. Después de 1 hora, se añaden acetato de etilo (18,88 ml) y THF (78 ml) a lo largo de 45 minutos seguido por ácido acético (11,4 ml, 193,2 mmol) y se continúa con la agitación durante 20 minutos. Se concentra la mezcla de reacción a vacío y se disuelve el producto en bruto con agua (200 ml). Se extrae la fase acuosa con cloroformo (3 x 300 ml) y se lavan las partes orgánicas combinadas

45

con agua (200 ml), salmuera (200 ml), se secan sobre MgSO₄ y se elimina el disolvente a vacío para producir el producto en bruto como un aceite de color marrón. La purificación mediante cromatografía sobre sílice, eluyendo con acetato de etilo-hexano proporciona el compuesto del título.

2b) [5-(2-Cloro-piridin-4-il)-4-metil-tiazol-2-il]-pirazin-2-il-amina:

- 5 Se prepara el compuesto del título mediante un procedimiento análogo al de (4-metil-5-piridin-4-il-tiazol-2-il)-pirazin-2-il-amina (ejemplo 1), reemplazando la 1-piridin-4-il-propan-2-ona (1b) en este procedimiento por 1-(2-cloro-piridin-4-il)-propan-2-ona.

Ejemplo 3

3-[4-[4-Metil-2-(pirazin-2-ilamino)-tiazol-5-il]-piridin-2-ilamino]-propan-1-ol

- 10 Se suspende [5-(2-cloro-piridin-4-il)-4-metil-tiazol-2-il]-pirazin-2-il-amina (ejemplo 2b, 0,077 g, 0,254 mmol) en 3-amino-propanol (3 ml) y se calienta hasta 150°C, usando calentamiento con microondas (horno microondas synthewave™ s402 de Prolabo). Después de 1 hora, se concentra la mezcla de reacción a vacío y se diluye con agua (50 ml). Se extrae la fase acuosa con acetato de etilo (2 x 100 ml). Se seca (MgSO₄) el extracto orgánico combinado y se concentra para proporcionar el compuesto del título, que se purifica por filtración y se recristaliza en diclorometano.
- 15

Ejemplo 4

N,N-Dietil-N'-(4-[4-metil-2-(pirazin-2-ilamino)-tiazol-5-il]-piridin-2-il)-propano-1,3-diamina

Se prepara el compuesto del título siguiendo la misma ruta que en el ejemplo 3, reemplazando el 3-amino-propanol por N,N-dietilpropilamina.

20 Ejemplo 5

[4-Metil-5-(2-morfolin-4-il-piridin-4-il)-tiazol-2-il]-pirazin-2-il-amina

Se prepara este compuesto siguiendo la misma ruta que en el ejemplo 3, reemplazando el 3-amino-propanol por morfolina.

Ejemplo 6

25 [5-(2-Imidazol-1-il-piridin-4-il)-4-metil-tiazol-2-il]-pirazin-2-il-amina

- Se trata una disolución con agitación de [5-(2-cloro-piridin-4-il)-4-metil-tiazol-2-il]-pirazin-2-il-amina (ej. 2b, 0,4 g, 1,32 mmol) en DMSO (10 ml), con imidazol (0,18 g, 2,64 mmol) seguido por carbonato de calcio (0,86 g, 2,64 mmol). Se calienta la mezcla de reacción hasta 140°C durante 48 horas y luego se deja enfriar a temperatura ambiente. Se diluye la mezcla con agua (100 ml) y se extrae con acetato de etilo (4 x 100 ml). Se combinan las fases orgánicas, se secan sobre MgSO₄ y se elimina el disolvente a vacío para producir el producto en bruto como un aceite de color amarillo. La purificación mediante cromatografía sobre sílice, eluyendo con acetato de etilo-metanol (9:1) proporciona el compuesto del título.
- 30

Ejemplos 7 a 9

- 35 Se preparan estos compuestos, concretamente [5-(2-cloro-piridin-4-il)-4-metil-tiazol-2-il]-piridin-3-il-amina, [5-(2-cloropiridin-4-il)-4-metil-tiazol-2-il]-(1H-pirazol-3-il)-amina y N-[5-(2-cloro-piridin-4-il)-4-metil-tiazol-2-il]-acetamida respectivamente, usando el procedimiento del ejemplo 2 a partir de 1-(2-cloro-piridin-4-il)-propan-2-ona y la tiourea apropiada.

Ejemplo 10

[5-(2-Imidazol-1-il-piridin-4-il)-4-metil-tiazol-2-il]-(1H-pirazol-3-il)-amina

- 40 Se prepara este compuesto siguiendo la misma ruta que en el ejemplo 6, reemplazando la [5-(2-cloro-piridin-4-il)-4-metil-tiazol-2-il]-pirazin-2-il-amina (ejemplo 2) por la [5-(2-cloro-piridin-4-il)-4-metil-tiazol-2-il]-(1H-pirazol-3-il)-amina (ejemplo 8).

Ejemplo 11

[4-Metil-5-(2-morfolin-4-il-piridin-4-il)-tiazol-2-il]-(1H-pirazol-3-il)-amina

Se prepara este compuesto siguiendo la misma ruta que en el ejemplo 5, reemplazando la [5-(2-cloro-piridin-4-il)-4-metil-tiazol-2-il]-pirazin-2-il-amina (ejemplo 2) por la [5-(2-cloro-piridin-4-il)-4-metil-tiazol-2-il]-(1H-pirazol-3-il)-amina (ejemplo 8).

5 Ejemplo 12[4-Metil-5-(2-morfolin-4-il-piridin-4-il)-tiazol-2-il]-piridin-3-il-amina

Se prepara este compuesto siguiendo la misma ruta que en el ejemplo 5, reemplazando la [5-(2-cloro-piridin-4-il)-4-metil-tiazol-2-il]-pirazin-2-il-amina (ejemplo 2) por la [5-(2-cloro-piridin-4-il)-4-metil-tiazol-2-il]-piridin-3-il-amina (ejemplo 7).

10 Ejemplo 13N-[4-Metil-5-(2-morfolin-4-il-piridin-4-il)-tiazol-2-il]-acetamida

13a) 1-(2-Morfolin-4-il-piridin-4-il)-propan-2-ona:

Se calienta hasta 105°C una disolución con agitación de 1-(2-cloro-piridin-4-il)-propan-2-ona (1,6 g, 9,47 mmol) en morfolina durante 3 días. Se elimina la morfolina a vacío para producir el producto en bruto. La purificación mediante cromatografía sobre sílice, eluyendo con acetato de etilo-hexano 1:1, proporciona el compuesto del título.

13b) Bromhidrato de 4-metil-5-(2-morfolin-4-il-piridin-4-il)-tiazol-2-ilamina:

Se prepara el compuesto del título mediante un procedimiento análogo al de (4-metil-5-piridin-4-il-tiazol-2-il)-pirazin-2-il-amina (ejemplo 1), reemplazando la 1-piridin-4-il-propan-2-ona (1b) por la 1-(2-morfolin-4-il-piridin-4-il)-propan-2-ona (13a) y la pirazin-2-il-tiourea (1a) por la *N*-acetiltiourea.

20 13c) *N*-[4-Metil-5-(2-morfolin-4-il-piridin-4-il)-tiazol-2-il]-acetamida:

Se calienta hasta 75°C una suspensión con agitación de bromhidrato de 4-metil-5-(2-morfolin-4-il-piridin-4-il)-tiazol-2-ilamina (13b) (0,035 g, 0,098 mmol) y etildiisopropilamina (0,034 ml, 0,196 mmol) en anhídrido acético (2 ml) durante 2 horas. Se enfría la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente y se elimina el disolvente a vacío. Se añade acetato de etilo y se retira por filtración un subproducto sólido de color blanco. Se concentra el filtrado a vacío para proporcionar el compuesto del título como un sólido de color blanco.

Ejemplo 14Éster etílico del ácido 3-{3-[4-metil-5-(2-morfolin-4-il-piridin-4-il)-tiazol-2-il]-ureido}-propiónico

A una suspensión con agitación de bromhidrato de 4-metil-5-(2-morfolin-4-il-piridin-4-il)-tiazol-2-ilamina (13b) (0,04 g, 0,112 mmol) en DCM (3 ml) se le añade etildiisopropilamina (0,039 ml, 0,224 mmol) para proporcionar una disolución. Luego se trata la mezcla de reacción con 3-isocianatopropionato de etilo (0,015 ml, 0,112 mmol) y se calienta mientras que se agita hasta 60°C durante 5 horas en un recipiente de reacción sellado. Se diluye la disolución con DCM y ácido clorhídrico (30 ml, HCl 1 N) y se separan las fases. Se ajusta la fase acuosa a pH 8/9 y se extrae con acetato de etilo (3 x 25 ml). Se combinan las fases orgánicas y se secan (MgSO₄), se filtran y se concentran a vacío para producir un aceite transparente. La trituración con éter produce el compuesto del título como un sólido de color blanco.

Ejemplo 15Éster metílico del ácido 4-{3-[4-metil-5-(2-morfolin-4-il-piridin-4-il)-tiazol-2-il]-ureido}-butírico

Se prepara el compuesto del título mediante un procedimiento análogo al del éster etílico del ácido 3-{3-[4-metil-5-(2-morfolin-4-il-piridin-4-il)-tiazol-2-il]-ureido}-propiónico (ejemplo 14) reemplazando el 3-isocianatopropionato de etilo por el éster etílico del ácido 4-isocianato-butírico.

Ejemplo 16Éster metílico del ácido [3-(4-metil-5-piridin-4-il-tiazol-2-il)-ureido]-acético

5 Se trata una disolución con agitación de 4-metil-5-piridin-4-il-tiazol-2-ilamina (preparada según el método descrito en la memoria descriptiva de la patente europea EP 117082 A2) (0,068 g, 3,56 mmol) en DMF (5 ml) con isocianatoacetato de etilo (0,043 ml, 3,916 mmol) y se agita la disolución durante la noche. Se elimina el disolvente a vacío y se somete el producto en bruto a reparto entre acetato de etilo (50 ml) y agua (50 ml). Se separan las fases y se extrae la parte acuosa con acetato de etilo (2 x 50 ml). Se lavan las parte orgánicas combinadas con agua, se secan (MgSO₄), se filtran y se concentran a vacío para producir un aceite. La trituración con acetato de etilo produce el compuesto del título.

Ejemplo 17

Éster etílico del ácido 3-[3-(4-metil-5-piridin-4-il-tiazol-2-il)-ureido]-propiónico

10 Se prepara este compuesto mediante un procedimiento análogo al del éster etílico del ácido 3-{3-[4-metil-5-(2-morfolin-4-il-piridin-4-il)-tiazol-2-il]-ureido}-propiónico (ejemplo 14), reemplazando el bromhidrato de 4-metil-5-(2-morfolin-4-il-piridin-4-il)-tiazol-2-ilamina (13b) por la 4-metil-5-piridin-4-il-tiazol-2-ilamina (véase el ejemplo 16 para referencia).

Ejemplo 18

15 1-Metil-3-(4-metil-5-piridin-4-il-tiazol-2-il)-urea

18a) (4-Metil-5-piridin-4-il-tiazol-2-il)-amida del ácido imidazol-1-carboxílico:

A una disolución con agitación de carbonildiimidazol (3,91 g, 24,2 mmol) en DCM (150 ml) se le añade 4-metil-5-piridin-4-il-tiazol-2-ilamina (preparada según el método descrito en el documento EP 117082 A2) (3,08 g, 16,1 mmol) en una porción. Se agita la suspensión durante 2,5 horas a 40°C y luego se filtra la mezcla de reacción y se lava con DCM para proporcionar el compuesto del título como un sólido.

18b) 1-Metil-3-(4-metil-5-piridin-4-il-tiazol-2-il)-urea:

25 Se añade metilamina (0,030 ml de una disolución al 40% p/p en agua, 0,351 mmol) a una suspensión con agitación de (4-metil-5-piridin-4-il-tiazol-2-il)-amida del ácido imidazol-1-carboxílico (18a) (0,1 g, 0,351 mmol) en DMF (3 ml). Se agita la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 1 hora y luego se elimina el disolvente a vacío. Se disuelve el producto en bruto en THF/DMF (10:1, 3 ml) y se hace pasar a través de una resina de isocianato soportada sobre polímero (0,9 g, 1,1 mmol/g de carga) y se lava completamente con THF. Se concentra la disolución a vacío y se lava el residuo con acetato de etilo y metanol para proporcionar el compuesto del título.

Ejemplo 19

N-[5-(2,6-Dimetil-piridin-4-il)-4-metil-tiazol-2-il]-acetamida

30 Se prepara el compuesto del título mediante un procedimiento análogo al de (4-metil-5-piridin-4-il-tiazol-2-il)-pirazin-2-il-amina (ejemplo 1), reemplazando la 1-piridin-4-il-propan-2-ona (1b) en este procedimiento por la 1-(2,6-dimetil-piridin-4-il)-propan-2-ona y reemplazando la pirazin-2-il-tiourea (1a) por la N-acetiltiourea. Se preparó 1-(2,6-dimetil-piridin-4-il)-propan-2-ona según un método descrito en Tetrahedron Letters, vol. 25, n.º 5, págs. 515-518, 1984. (Autores: Claude Erre *et al.*)

Ejemplo 20

1-[5-(2,6-Dimetil-piridin-4-il)-4-metil-tiazol-2-il]-3-[2-(5-etil-oxazol-2-il)-etil]-urea

20a) Bromhidrato de 5-(2,6-dimetil-piridin-4-il)-4-metil-tiazol-2-ilamina :

40 A una disolución con agitación de 1-(2,6-dimetil-piridin-4-il)-propan-2-ona (0,8 g, 4,9 mmol) en dioxano (20 ml) enfriada hasta 5-10°C, se le añade gota a gota bromo (0,25 ml, 4,9 mmol) en DCM (1 ml). Después de completarse la adición, se concentra la mezcla de reacción a vacío y se disuelve el producto en bruto en etanol (20 ml). Se trata la disolución con tiourea (0,373 g, 0,4.9 mmol) y se calienta la mezcla de reacción a 60°C durante 30 minutos. Se filtra la mezcla y se lava el precipitado de color amarillo con etanol, dietil éter y se seca a vacío para producir el compuesto del título.

20b) 5-(2,6-Dimetil-piridin-4-il)-4-metil-tiazol-2-ilamina:

45 A una disolución con agitación de bromhidrato de 5-(2,6-dimetil-piridin-4-il)-4-metil-tiazol-2-ilamina (3,29 g, 11 mmol)

en metanol (30 ml), se le añade metóxido de sodio (2 ml de una disolución al 30% en metanol, 11 mmol). Se filtra la mezcla resultante a través de material de filtración de Celite™ y se concentra a vacío para producir el compuesto del título.

20c) [5-(2,6-Dimetil-piridin-4-il)-4-metil-tiazol-2-il]-amida del ácido imidazol-1-carboxílico:

- 5 Se prepara el compuesto del título mediante un procedimiento análogo al de la (4-metil-5-piridin-4-il-tiazol-2-il)-amida del ácido imidazol-1-carboxílico (ejemplo 18a) reemplazando la 4-metil-5-piridin-4-il-tiazol-2-ilamina por la 5-(2,6-dimetil-piridin-4-il)-4-metil-tiazol-2-ilamina.

20d) 1-[5-(2,6-Dimetil-piridin-4-il)-4-metil-tiazol-2-il]-3-[2-(5-etil-oxazol-2-il)-etil]-urea

- 10 Se prepara el compuesto del título mediante un procedimiento análogo al de la 1-metil-3-(4-metil-5-piridin-4-il-tiazol-2-il)-urea (ejemplo 18b), reemplazando la (4-metil-5-piridin-4-il-tiazol-2-il)-amida del ácido imidazol-1-carboxílico (ejemplo 18a) por la [5-(2,6-dimetil-piridin-4-il)-4-metil-tiazol-2-il]-amida del ácido imidazol-1-carboxílico y reemplazando la metilamina por 2-(5-etil-oxazol-2-il)-etilamina. Se describió previamente la preparación de 2-(5-etil-oxazol-2-il)-etilamina.

Ejemplos 21 a 23

- 15 Se preparan estos compuestos, concretamente 1-(4-metil-5-piridin-4-il-tiazol-2-il)-3-(1-metil-1H-pirrol-2-ilmetil)-urea, éster *terc*-butílico del ácido 3-[3-(4-metil-5-piridin-4-il-tiazol-2-il)-ureido]-propiónico y 1-[2-(5-etil-oxazol-2-il)-etil]-3-(4-metil-5-piridin-4-il-tiazol-2-il)-urea, mediante el mismo procedimiento que el ejemplo 18, reemplazando la metilamina (parte 18b) en este ejemplo por la amina apropiada.

Ejemplo 24

- 20 *N,N*-Dimetil-3-[3-(4-metil-5-piridin-4-il-tiazol-2-il)-ureido]-propionamida

- 25 A una suspensión con agitación de (4-metil-5-piridin-4-il-tiazol-2-il)-amida del ácido imidazol-1-carboxílico (ejemplo 18a) (0,15 g, 0,526 mmol) en dioxano (10 ml) se le añade 3-amino-*N,N*-dimetil-propionamida (0,046 g, 0,526 mmol) en una porción. Se calienta la mezcla de reacción a reflujo durante 2 horas. Se deja la mezcla de reacción enfriar hasta temperatura ambiente y se elimina el disolvente a vacío. La trituración con éter/acetato de etilo produce el compuesto del título como un sólido de color amarillo pálido.

Ejemplo 25

N-[4-Metil-5-(2-morfolin-4-il-pirimidin-4-il)-tiazol-2-il]-acetamida

a) 1-[2-(4-Metoxi-bencilamino)-4-metil-tiazol-5-il]-etanona:

- 30 Se trata una suspensión con agitación de 3-cloro,2,4-pentanodiona (1,0 g, 7,43 mmol) y 1-(4-metoxibencil)-2-tiourea (1,46 g, 7,43 mmol) en metanol (10 ml), con piridina (0,6 ml). Se agita la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 2 horas y luego se elimina el disolvente a vacío. Se tritura el residuo en bruto con éter para producir el compuesto del título como un sólido de color blanco.

b) (E)-3-Dimetilamino-1-[2-(4-metoxi-bencilamino)-4-metil-tiazol-5-il]-propenona:

- 35 Se calienta hasta 100°C una suspensión con agitación de 1-[2-(4-metoxi-bencilamino)-4-metil-tiazol-5-il]-etanona (25a) (1,0 g, 3,62 mmol) en DMF:DMA (10 ml). durante la noche. Se concentra la mezcla de reacción a vacío para producir un aceite de color marrón, el cual después de la trituración con acetato de etilo da el compuesto del título como un sólido de color naranja.

c) (4-Metoxi-bencil)-[4-metil-5-(2-morfolin-4-il-pirimidin-4-il)-tiazol-2-il]-amina:

- 40 A una suspensión con agitación de (E)-3-dimetilamino-1-[2-(4-metoxi-bencilamino)-4-metil-tiazol-5-il]-propenona (25b) (0,585 g, 1,77 mmol) y bromhidrato de morfolinoformamida (0,557 g, 2,65 mmol) en 2-metoxietanol (10 ml), se le añade hidróxido de sodio (0,142 g, 3,54 mmol). Se agita la mezcla de reacción y se calienta hasta 115°C durante 12 horas. Se elimina el disolvente a vacío y se tritura con acetato de etilo para proporcionar un sólido de color naranja pálido. La purificación adicional mediante cromatografía sobre sílice eluyendo con acetato de etilo-hexano (1:1) produce el compuesto del título.

- 45 d) 4-Metil-5-(2-morfolin-4-il-pirimidin-4-il)-tiazol-2-ilamina:

Se calienta hasta 75°C una disolución que comprende (4-metoxi-bencil)-[4-metil-5-(2-morfolin-4-il-pirimidin-4-il)-tiazol-2-il]-amina (25c) (0,45 g, 1,13 mmol) en ácido trifluoroacético: agua (95:5) (10 ml) durante días. Se elimina el disolvente a vacío y se disuelve el residuo en bruto en acetato de etilo. El pH se ajusta a pH 12 usando hidróxido de sodio 2 N y se separan las fases. Se extrae la fase acuosa con acetato de etilo (2 x 30 ml). Se combinan las partes orgánicas y se lavan con salmuera (50 ml), se secan sobre MgSO₄ y se concentran a vacío para producir el compuesto del título como un sólido de color marrón.

e) *N*-[4-Metil-5-(2-morfolin-4-il-pirimidin-4-il)-tiazol-2-il]-acetamida:

Se añade anhídrido acético (3 ml) a la 4-metil-5-(2-morfolin-4-il-pirimidin-4-il)-tiazol-2-ilamina (25d) (0,045 g, 0,162 mmol) y se calienta la mezcla de reacción hasta 60°C durante 1 hora. Se elimina el disolvente a vacío y se disuelve el residuo en bruto en acetato de etilo (50 ml) y agua (50 ml). Se separan las fases y se lava la fase orgánica con disolución de carbonato de sodio, salmuera, se seca sobre MgSO₄ y se concentra a vacío para producir un aceite de color marrón. Se purifica el residuo en bruto mediante cromatografía sobre sílice eluyendo con acetato de etilo-hexano (3:2) para proporcionar el compuesto del título.

Ejemplo 26

15 1-[2-(5-Etil-oxazol-2-il)-etil]-3-[4-metil-5-(2-morfolin-4-il-pirimidin-4-il)-tiazol-2-il]-urea

a) [4-Metil-5-(2-morfolin-4-il-pirimidin-4-il)-tiazol-2-il]-amida del ácido imidazol-1-carboxílico:

Se prepara el compuesto del título mediante un procedimiento análogo al de la (4-metil-5-piridin-4-il-tiazol-2-il)-amida del ácido imidazol-1-carboxílico (ejemplo 18a), reemplazando la 4-metil-5-piridin-4-il-tiazol-2-ilamina (véase el ejemplo 16 para referencia) por la 4-metil-5-(2-morfolin-4-il-pirimidin-4-il)-tiazol-2-ilamina (25d).

20 b) 1-[2-(5-Etil-oxazol-2-il)-etil]-3-[4-metil-5-(2-morfolin-4-il-pirimidin-4-il)-tiazol-2-il]-urea:

Se prepara el compuesto del título mediante un procedimiento análogo al de la 1-metil-3-(4-metil-5-piridin-4-il-tiazol-2-il)-urea (ejemplo 18b), reemplazando la (4-metil-5-piridin-4-il-tiazol-2-il)-amida del ácido imidazol-1-carboxílico (ejemplo 18a) por la [4-metil-5-(2-morfolin-4-il-pirimidin-4-il)-tiazol-2-il]-amida del ácido imidazol-1-carboxílico (26a) y reemplazando la metilamina por la 2-(5-etil-oxazol-2-il)-etilamina. La preparación de la 2-(5-etil-oxazol-2-il)-etilamina se describe en el ejemplo 20d, etapas 1-4.

Ejemplo 27

N-[5-(2-Ciclopropil-pirimidin-4-il)-4-metil-tiazol-2-il]-acetamida

Se prepara el compuesto del título mediante un procedimiento análogo al de la *N*-[4-metil-5-(2-morfolin-4-il-pirimidin-4-il)-tiazol-2-il]-acetamida (25e), reemplazando el bromhidrato de morfolinoformamidina (parte 25c) por el clorhidrato de ciclopropanocarboxamidina.

Ejemplo 28

N-[5-(2-Isopropil-pirimidin-4-il)-4-metil-tiazol-2-il]-acetamida

Se prepara el compuesto del título mediante un procedimiento análogo al de la *N*-[4-metil-5-(2-morfolin-4-il-pirimidin-4-il)-tiazol-2-il]-acetamida (25e), reemplazando el bromhidrato de morfolinoformamidina (parte 25c) por el clorhidrato de isobutiramidina.

Ejemplo 29

N-[4-Metil-5-(2-metil-pirimidin-4-il)-tiazol-2-il]-acetamida

Se prepara el compuesto del título mediante un procedimiento análogo al de la *N*-[4-metil-5-(2-morfolin-4-il-pirimidin-4-il)-tiazol-2-il]-acetamida (25e), reemplazando el bromhidrato de morfolinoformamidina (parte 25c) por el clorhidrato de acetamidina.

Ejemplo 30

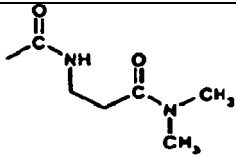
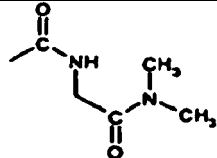
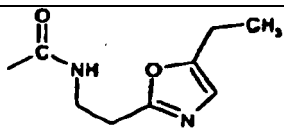
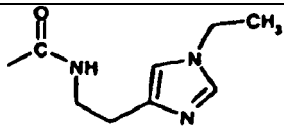
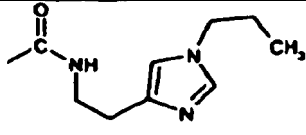
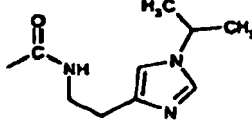
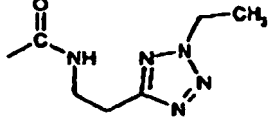
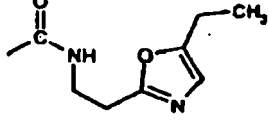

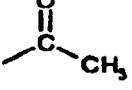
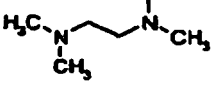
N-[4-metil-5-(2-piridin-3-il-pirimidin-4-il)-tiazol-2-il]-acetamida

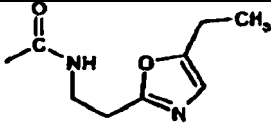
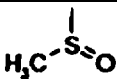
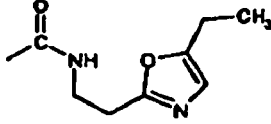
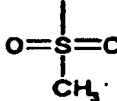
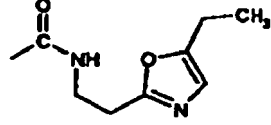
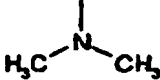
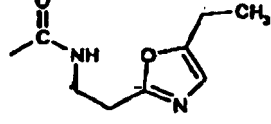
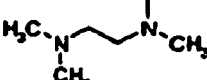
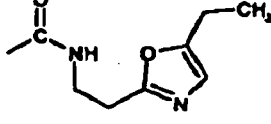
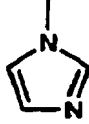
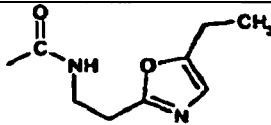
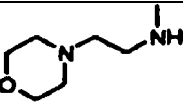
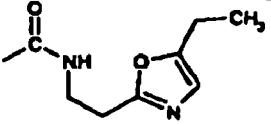
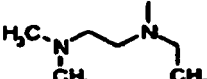
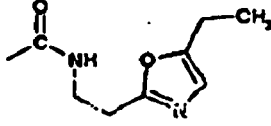
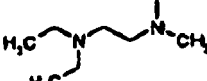
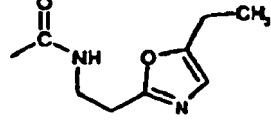
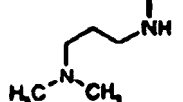
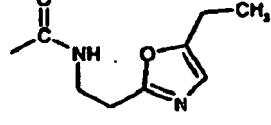
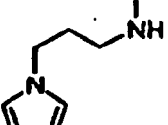
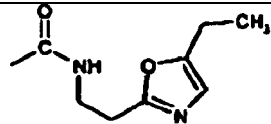
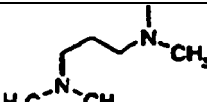
Se prepara el compuesto del título mediante un procedimiento análogo al de la *N*-[4-metil-5-(2-morfolin-4-il-pirimidin-

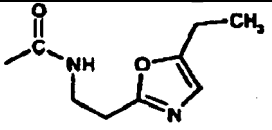
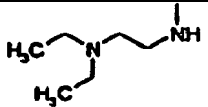
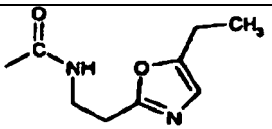
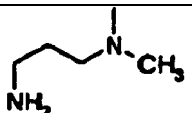
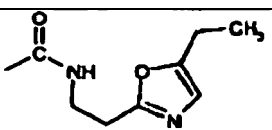
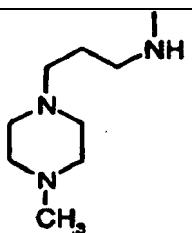
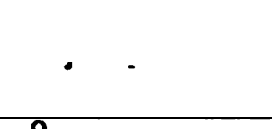
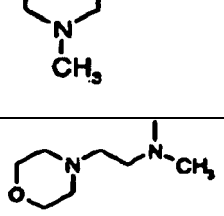
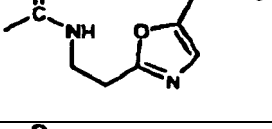
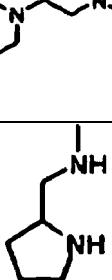
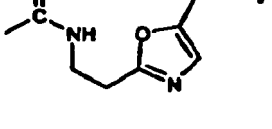
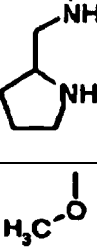
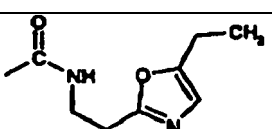
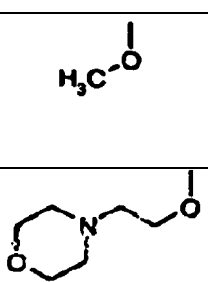
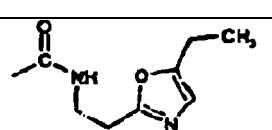
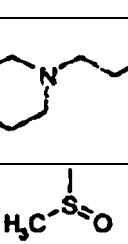
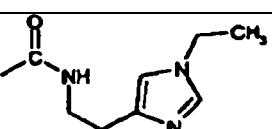
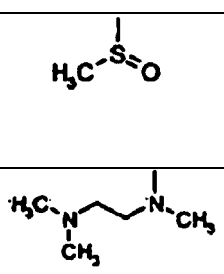
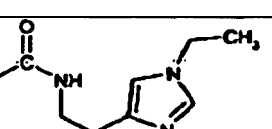
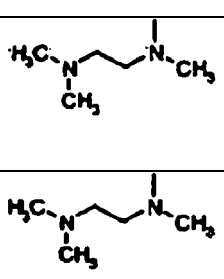
4-il)-tiazol-2-il]-acetamida (25e), reemplazando el bromhidrato de morfolinoformamidina (parte 25c) por el clorhidrato de nicotinamidina.

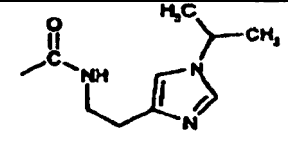
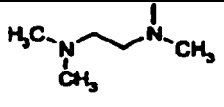
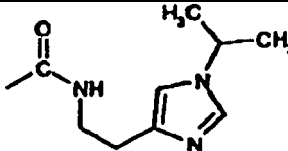

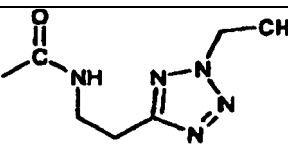
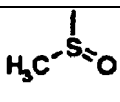
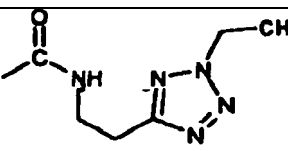
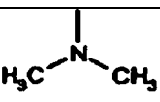
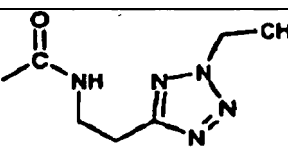
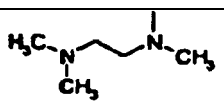
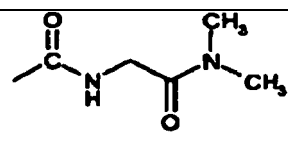

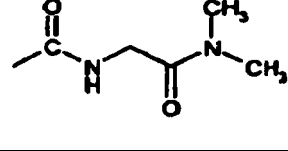
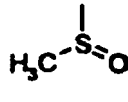
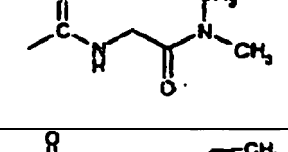
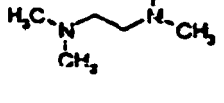
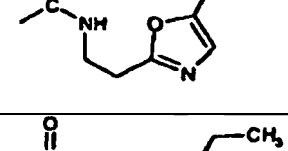
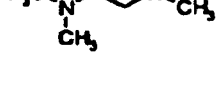
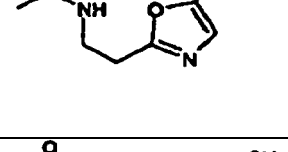
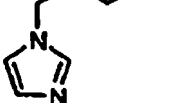
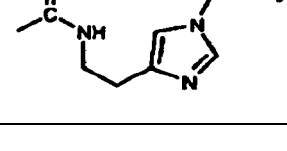
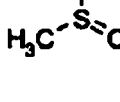
5 Los compuestos preferidos especialmente de fórmula I también incluyen compuestos de fórmula XXI en los que R¹, Y, R^a y R^b son tal como se muestran en la tabla 2 a continuación, describiéndose los métodos de preparación a continuación. La tabla también muestra los datos de espectrometría de masas. Los ejemplos están en forma libre.

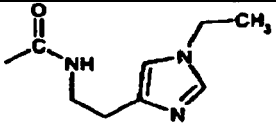
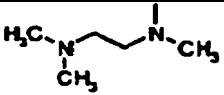
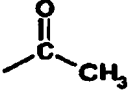
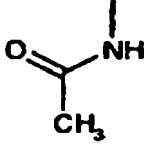
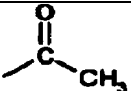
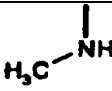
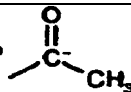
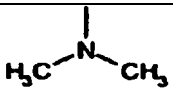
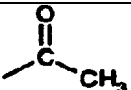
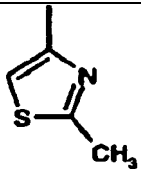
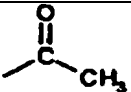
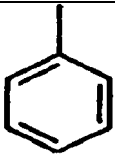
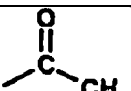
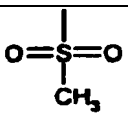
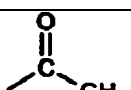

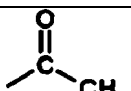
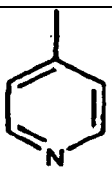
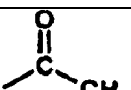
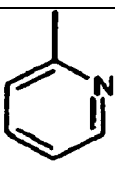
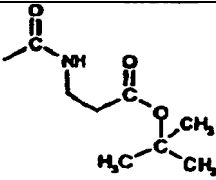

TABLA 2

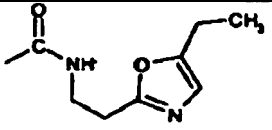

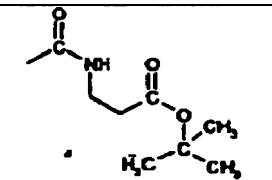
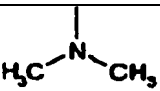
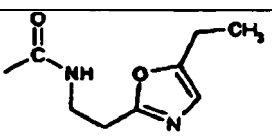
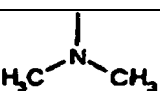
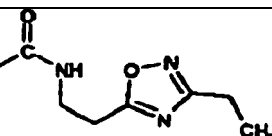
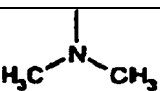
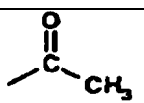
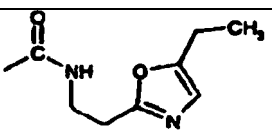
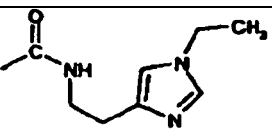
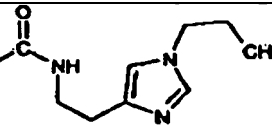

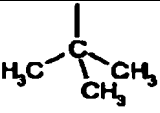
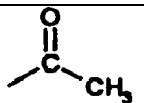
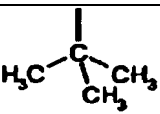
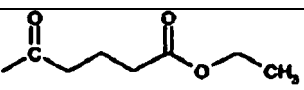
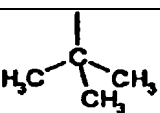
Ej.	R ¹	Y	R ^a	R ^b	M/s MH ⁺
31		C	-CH ₃	-CH ₃	362,2
32		C	-CH ₃	-CH ₃	348,2
33		C	Cl	H	392,1
34		C	Cl	H	391,0
35		C	Cl	H	405,1
36		C	Cl	H	278,0
37		C	Cl	H	393,2
38		N		-CH ₃	419,2
39		N		-CH ₃	349,2

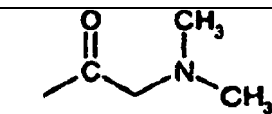
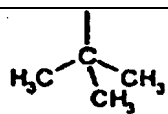
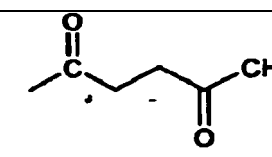
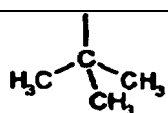
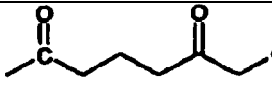
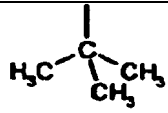
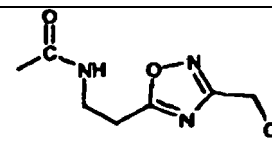
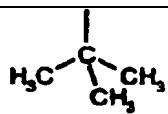
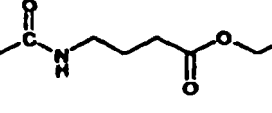
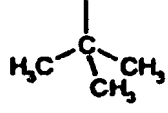
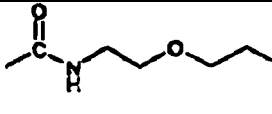
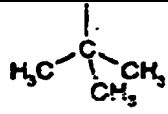
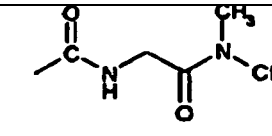
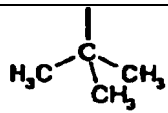
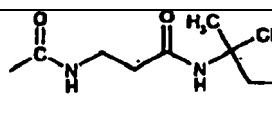
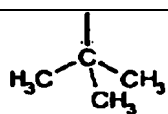
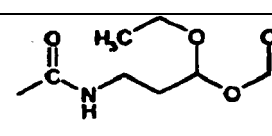
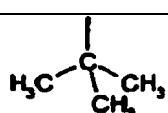
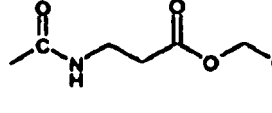
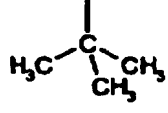
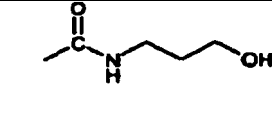
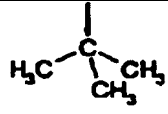
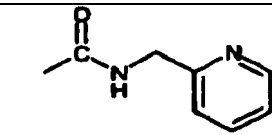
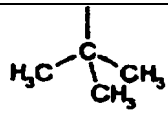
40		N		-CH ₃	435,1
41		N		-CH ₃	451,2
42		N		-CH ₃	416,2
43		N		-CH ₃	473,3
44		N		-CH ₃	439,9
45		N		-CH ₃	501,2
46		N		-CH ₃	487,3
47		N		-CH ₃	501,2
48		N		-CH ₃	473,3
49		N		-CH ₃	496,2
50		N		-CH ₃	487,2

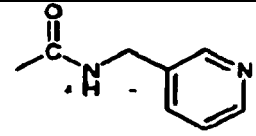
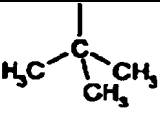
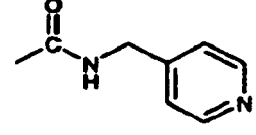
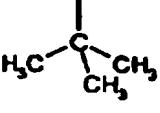
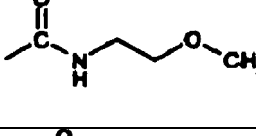
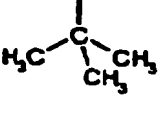
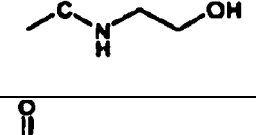
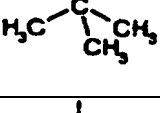
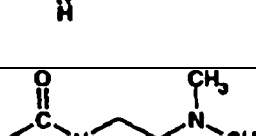
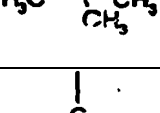
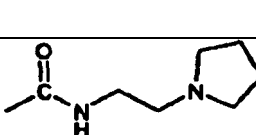
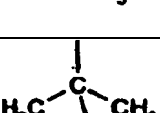
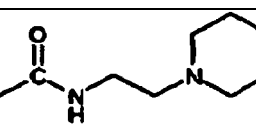
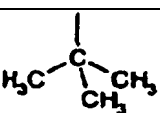
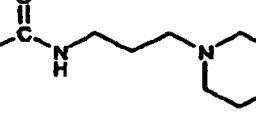
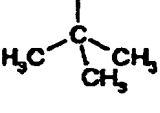
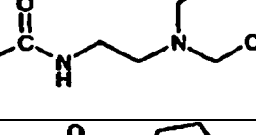
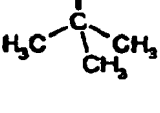
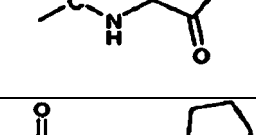
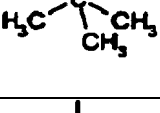
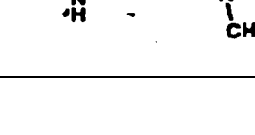
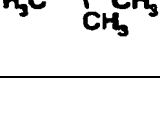


51		N		-CH ₃	487,2
52		N		-CH ₃	459,2
53		N		-CH ₃	528,3
54		N		-CH ₃	515,2
55		N		-CH ₃	471,3
56		N		-CH ₃	403,2
57		N		-CH ₃	502,2
58		N		-CH ₃	434,2
59		N		-CH ₃	472,3
60		N		-CH ₃	486,3

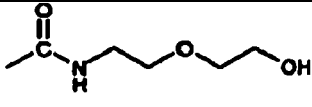
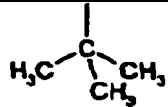
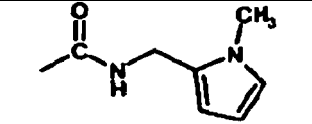
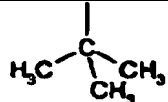
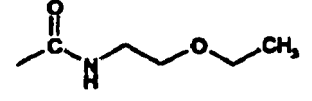
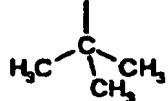
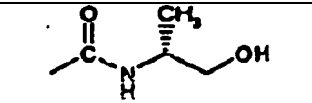
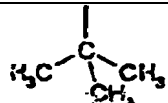
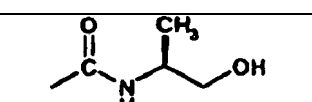
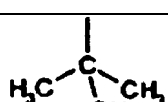
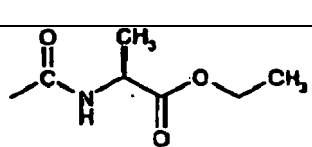
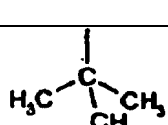
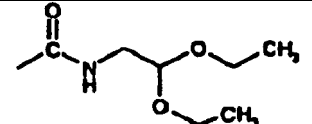
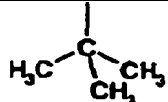
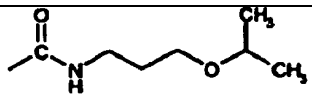
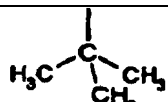
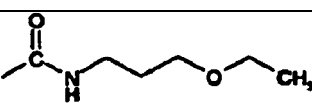
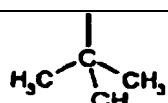
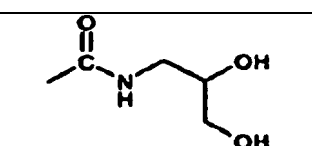
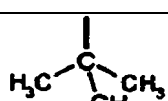
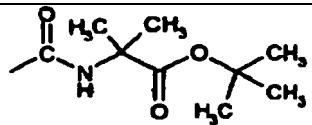
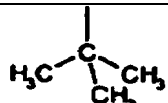
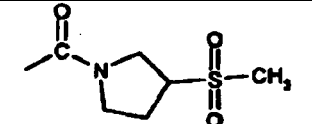
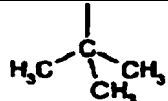
61		N		-CH ₃	486,3
62		N		-CH ₃	411,2
63		N		-CH ₃	436,1
64		N		-CH ₃	417,2
65		N		-CH ₃	474,2
66		N		-CH ₃	381,1
67		N		-CH ₃	398,1
68		N		-CH ₃	436,2
69		N		H	459,2
70		N		H	482,2
71		N		H	482,2

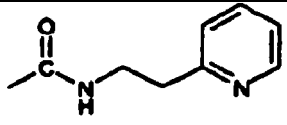
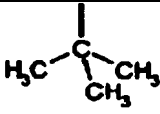
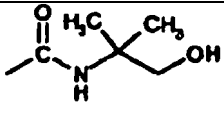
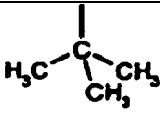
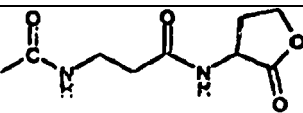
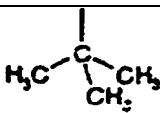
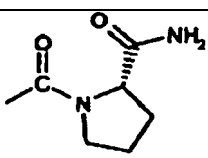
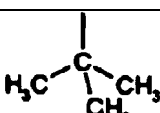
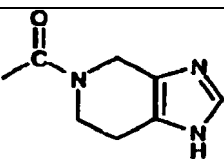
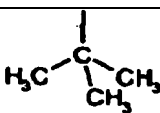
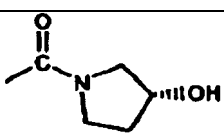
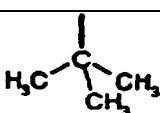
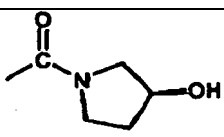
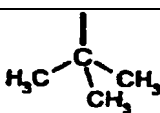
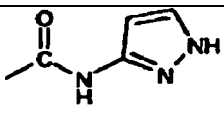
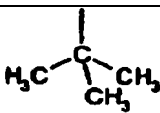
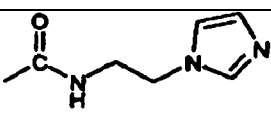
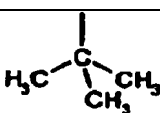
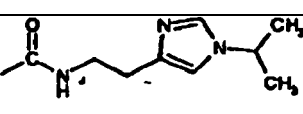
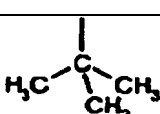
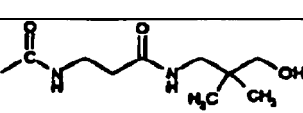
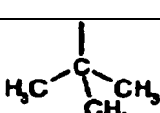
72		N		H	458,3
73		N		H	292,1
74		N		H	264,1
75		N		H	278,1
76		N		H	332,1
77		N		H	311,2
78		N		H	313,1
79		N		H	265,1
80		N		H	312,1
81		N		H	312,1
82		N		H	404,2

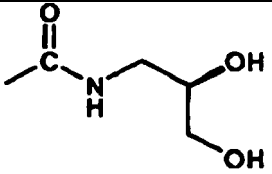
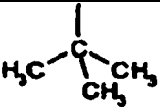
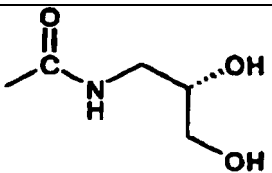
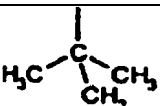
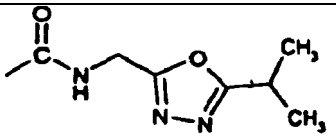
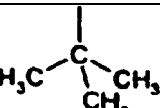
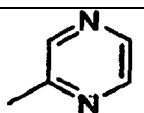
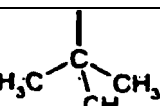
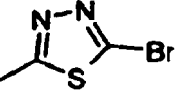
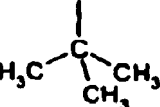
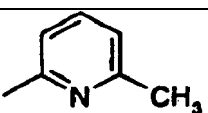
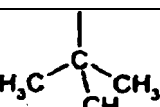
83		N		H	399,2
84		N		H	407,2
85		N		H	402,2
86		N		H	403,2
87		N	-CH ₃	-CH ₃	262,3
88		N	-CH ₃	-CH ₃	387,1
89		N	-CH ₃	-CH ₃	386,2
90		N	-CH ₃	-CH ₃	400,3
91		N		H	249,1
92		N		H	291,2
93		N		H	390,5

94		N		H	334,2
95		N		H	347,2
96		N		H	361,2
97		N		H	414,2
98		N		H	406,2
99		N		H	378,2
100		N		H	377,2
101		N		H	435,2
102		N		H	422,2
103		N		H	377,2
104		N		H	350,2
105		N		H	383,2

106		N		H	383,2
107		N		H	383,2
108		N		H	350,2
109		N		H	336,2
110		N		H	364,2
111		N		H	363,2
112		N		H	389,2
113		N		H	403,2
114		N		H	419,2
115		N		H	391,2
116		N		H	376,1
117		N		H	403,2

118		N		H	380,2
119		N		H	385,2
120		N		H	364,2
121		N		H	350,2
122		N		H	364,2
123		N		H	392,2
124		N		H	408,2
125		N		H	392,2
126		N		H	378,2
127		N		H	366,1
128		N		H	434,2
129		N		H	424,1

130		N		H	397,2
131		N		H	364,2
132		N		H	447,2
133		N		H	389,2
134		N		H	398,2
135		N		H	362,2
136		N		H	362,2
137		N		H	358,2
138		N		H	386,2
139		N		H	429,3
140		N		H	449,17

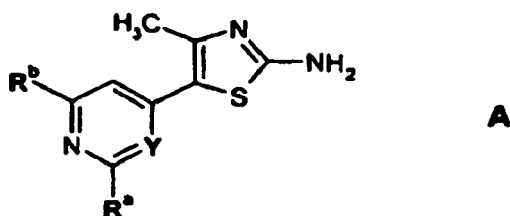
141		N		H	366,26
142		N		H	366,3
143		N		H	-
144		N		H	327,2
145		N		H	413,1
146		N		H	340,2

Preparación de determinados materiales de partida

5 Las abreviaturas usadas son las siguientes: CDI es 1,1'-carbonildiimidazol, DCM es diclorometano, DIPEA es diisopropilamina, DMF es dimetilformamida, THF es tetrahydrofurano, HPLC es cromatografía de líquidos de alta resolución, DMF-DMA es dimetilacetal de *N,N*-dimetilformamida, DMSO es dimetilsulfóxido, NMP es 1-metil-2-pirrolidina, HCl es ácido clorhídrico, TFA es ácido trifluoroacético, *m*-CPBA es ácido *meta*-cloroperbenzoico.

(a) Productos intermedios de aminotiazol

Los siguientes productos intermedios aminotiazol de fórmula (A)



10 se muestran en la tabla 3 a continuación, describiéndose su método de preparación más adelante en el presente documento.

TABLA 3

Producto intermedio	Y	R ^a	R ^b	M/s MH ⁺
AA	C	-CH ₃	-CH ₃	220,19
AB	C	Cl	H	-
AC	N	-SCH ₃	-CH ₃	253,02
AD	N	-SOCH ₃	-CH ₃	-
AE	N	-SCH ₃	H	239,03
AF	N	-CH ₃	-CH ₃	221,05
AG	N	-C(CH ₃) ₃	H	249,12

Producto intermedio AA5-(2,6-Dimetil-piridin-4-il)-4-metil-tiazol-2-ilamina

Éste se prepara tal como se describe en el ejemplo 20(b).

5 Producto intermedio AB5-(2-Cloro-piridin-4-il)-4-metil-tiazol-2-ilamina

AB1) 1-Bromo-1-(2-cloro-piridin-4-il)-propan-2-ona:

10 Se añade gota a gota bromo (1,36 ml, 26 mmol) a una disolución con agitación de 1-(2-cloro-piridin-4-il)-propan-2-ona (ejemplo 2a, 5,0 g, 29,5 mmol) en dioxano (150 ml) a lo largo de 45 minutos a 5-10°C. Después de 20 minutos a temperatura ambiente, se elimina el disolvente a vacío para dar el compuesto del título como un sólido de color amarillo.

AB2) 5-(2-cloro-piridin-4-il)-4-metil-tiazol-2-ilamina:

15 Se añade tiourea (1,8 g, 29,4 mmol) a una disolución con agitación de 1-bromo-1-(2-cloro-piridin-4-il)-propan-2-ona (7,3 g, 29,4 mmol) en etanol (150 ml). Se calienta la mezcla a 60°C durante 3 horas luego se deja enfriar hasta temperatura ambiente y se deja en reposo durante 18 h. La sal bromhidrato de del compuesto del título precipita durante este tiempo y se retira por filtración y se lava con dietil éter.

Producto intermedio AC4-Metil-5-(6-metil-2-metilsulfanil-pirimidin-4-il)-tiazol-2-ilamina

AC1) 4,6-Dimetil-2-metilsulfanil-pirimidina:

20 Se añade 4,6-dimetil-pirimidin-2-tiol (20 g, 142 mmol) lentamente a una disolución de hidróxido de sodio (6,3 g, 156 mmol) en etanol (120 ml) y agua (60 ml). Se añade yoduro de metilo (9,8 ml, 156 mmol) gota a gota y se agita la mezcla a temperatura ambiente durante 1 hora. Se eliminan los disolventes a vacío y se somete el residuo a reparto entre dietil éter (200 ml) y agua (200 ml). Se seca (MgSO₄) el extracto orgánico y se elimina el disolvente para dar el compuesto del título.

25 AC2) 1-(6-Metil-2-metilsulfanil-pirimidin-4-il)-propan-2-ona:

30 Se añade n-butil-litio (1,6 M en hexanos, 67 ml, 107 mmol) gota a gota a una disolución con agitación de diisopropilamina (15 ml, 107 mmol) en THF seco (90 ml) bajo argón a -78°C. Después de 15 minutos a de -78°C a 50°C, se enfría la mezcla hasta -78°C y se añade gota a gota una disolución de 4,6-dimetil-2-metilsulfanil-pirimidina (15 g, 97,4 mmol) en THF seco (45 ml). Se agita la reacción durante 2,5 horas a -78°C, luego se añade gota a gota N-metoxi-N-metilacetamida (10,4 ml, 97,4 mmol). Se deja la reacción calentar hasta temperatura ambiente durante 1 hora seguido por la extinción con una disolución acuosa saturada de cloruro de amonio (10 ml). Se concentra la

mezcla para eliminar la mayoría del THF, luego se somete a reparto entre agua (200 ml) y DCM (200 ml). Se separa el extracto orgánico, se seca (MgSO₄), y se elimina el disolvente para proporcionar el compuesto del título. El material es una mezcla de las formas ceto y enólica según se observa mediante ¹H-RMN (CDCl₃)

AC3) 1-Bromo-1-(6-metil-2-metilsulfanil-pirimidin-4-il)-propan-2-ona:

- 5 Se añade bromo (1,46 ml, 28,5 mmol) a una disolución enfriada (5-10°C) con agitación rápida de 1-(6-metil-2-metilsulfanil-pirimidin-4-il)-propan-2-ona (7,0 g, 35 mmol) en dioxano (100 ml), a lo largo de 30 minutos. Se deja la reacción calentar hasta temperatura ambiente y se elimina el disolvente a vacío para producir el compuesto del título que se usa inmediatamente en la siguiente etapa.

AC4) 4-Metil-5-(6-metil-2-metilsulfanil-pirimidin-4-il)-tiazol-2-ilamina:

- 10 Se añade tiourea (2,7 g, 35 mmol) a una disolución con agitación de 1-bromo-1-(6-metil-2-metilsulfanil-pirimidin-4-il)-propan-2-ona (AC3) en etanol (100 ml) a 60°C. Después de 30 minutos, se deja la reacción enfriar hasta temperatura ambiente. Después de dejar en reposo durante 18 horas, se retira por filtración la sal de bromhidrato del compuesto del título y se lava con dietil éter. Se disuelve el producto en agua y se añade hidróxido de sodio 2 M, para precipitar el compuesto del título como la base libre.

15 Producto intermedio AD

5-(2-Metanosulfonil-6-metil-pirimidin-4-il)-4-metil-tiazol-2-ilamina

- 20 Se añade m-CPBA (pureza del 57-86%, 6,0 g, 20-30 mmol) en porciones con una disolución/suspensión con agitación rápida de 4-metil-5-(6-metil-2-metilsulfanil-pirimidin-4-il)-tiazol-2-ilamina (6,0 g, 23,8 mmol) en diclorometano seco (200 ml) a 0°C. Después de la adición (15 minutos), se deja la reacción calentar lentamente hasta temperatura ambiente. Se añade la mezcla cuidadosamente a disolución saturada de bicarbonato de sodio (300 ml), se agita, y se separa el extracto orgánico y se seca (MgSO₄). Este primer extracto contiene una mezcla 1:1 de sulfóxido y sulfona. Luego se somete la fase acuosa a reparto con cloroformo al extracto del compuesto del título como un sólido de color amarillo.

Producto intermedio AE

25 4-Metil-5-(2-metilsulfanil-pirimidin-4-il)-tiazol-2-ilamina

Se prepara este material mediante el procedimiento descrito brevemente para el producto intermedio AC, reemplazando el 4,6-dimetil-pirimidin-2-tiol en la primera etapa (AC1) por la 4-metil-2-metilsulfanil-pirimidina.

Producto intermedio AF

5-(2,6-Dimetil-pirimidin-4-il)-4-metil-tiazol-2-ilamina

30 AF1) 2,4,6-Trimetil-pirimidina:

Se prepara este material siguiendo los protocolos descritos en Helvetica Chimica Acta, vol. 64, n.º 1, págs. 113-152, 1981. (Autores: K. Burdeska, H. Fuhrer, G. Kabas y A.E. Siegrist)

AF2) 1-Bromo-1-(2,6-dimetil-pirimidin-4-il)-propan-2-ona:

- 35 Se prepara este material a partir de la 2,4,6-trimetil-pirimidina siguiendo el protocolo de 2 etapas usado para preparar la 1-bromo-1-(6-metil-2-metilsulfanil-pirimidin-4-il)-propan-2-ona (AC3) a partir de 4,6-dimetil-2-metilsulfanil-pirimidina (AC1).

AF3) 5-(2,6-Dimetil-pirimidin-4-il)-4-metil-tiazol-2-ilamina:

Se prepara este material mediante reacción de 1-bromo-1-(2,6-dimetil-pirimidin-4-il)-propan-2-ona con tiourea siguiendo el procedimiento descrito para el producto intermedio AC4.

40 Producto intermedio AG

5-(2-terc-Butil-pirimidin-4-il)-4-metil-tiazol-2-ilamina

Se prepara este compuesto mediante dos métodos diferentes:

Método a:

5 Se prepara el compuesto del título mediante un procedimiento análogo al de la *N*-[4-metil-5-(2-morfolin-4-il-pirimidin-4-il)-tiazol-2-il]-acetamida (25e) reemplazando el bromhidrato de morfolinoformamidina (parte 25c) por el clorhidrato de *tert*-butilcarbamida.

Método b:

AG1) 2-*tert*-Butil-4-metil-pirimidina:

10 Siguiendo un protocolo descrito en Helvetica Chimica Acta, vol. 64, n.º 1, págs. 113-152, 1981. (Autores: K. Burdeska, H. Fuhrer, G. Kabas y A.E. Siegrist), se añade metóxido de sodio (al 30% en peso en metanol, 28 ml, 146 mmol) gota a gota a lo largo de 2 horas a una disolución con agitación de clorhidrato de *tert*-butilcarbamida (10 g, 73 mmol) y dimetilacetal de acetilacetaldehído (10,75 ml, 80 mmol) en metanol a 60°C. Después de agitar durante otras 6 horas adicionales a 50°C, se elimina el disolvente a vacío y se diluye el residuo con agua (500 ml). Se lleva la disolución a pH 7,0 mediante la adición de HCl 6 M y se extrae con diclorometano (3 x 300 ml). Después de secar (MgSO₄), se elimina el disolvente para dar el producto como un aceite.

15 AG2) 1-(2-*tert*-Butil-pirimidin-4-il)-propan-2-ona:

Se prepara este material a partir de 2-*tert*-butil-4-metil-pirimidina siguiendo el protocolo descrito para el producto intermedio AC2.

AG3) 1-Bromo-1-(2-*tert*-butil-pirimidin-4-il)-propan-2-ona:

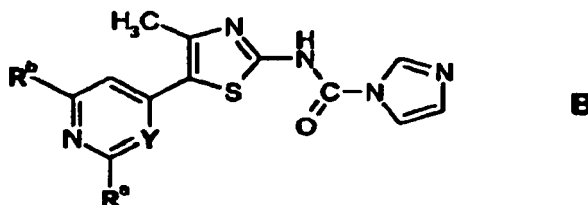
20 Se añade bromo (3,25 g, 20,7 mmol) en cloroformo (20 ml) gota a gota a lo largo de 5 horas a una disolución con agitación de 1-(2-*tert*-butil-pirimidin-4-il)-propan-2-ona (4,0 g, 20,7 mmol) en dioxano (300 ml) mantenida a 10-15°C. Cuando la se completa adición, se elimina el disolvente a vacío para dar el compuesto del título como una sal de bromhidrato.

AG4) 5-(2-*tert*-Butil-pirimidin-4-il)-4-metil-tiazol-2-ilamina:

25 Se agita 1-bromo-1-(2-*tert*-butil-pirimidin-4-il)-propan-2-ona (1 g, 37 mmol) en etanol (40 ml) a 70°C. Se añade tiourea (280 mg, 37 mmol) y se agita continuamente durante 1 hora a 70°C. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, se filtra la mezcla para proporcionar el compuesto del título como la sal de bromhidrato. Si se requiere, se disuelve el producto en ácido clorhídrico 1 M acuoso y se lleva la disolución a pH 8 mediante la adición de la disolución de hidróxido de sodio para precipitar el compuesto del título como la base libre.

(b) Productos intermedios de imidazol-urea

30 Los siguientes productos intermedios de imidazol-urea de fórmula (B)



se muestran en la tabla 4 a continuación, describiéndose el método de preparación más adelante en el presente documento.

TABLA 4

Producto intermedio	Y	R ^a	R ^b	Material de partida	Método
BA	C	-CH ₃	-CH ₃	AA	Ba

BB	C	Cl	H	AB	Bb
BC	N	-SCH ₃	-CH ₃	AC	Bb
BD	N	-SOCH ₃	-CH ₃	AD	Bb
BE	N	-SCH ₃	H	AE	Bb
BF	N	-CH ₃	-CH ₃	AF	Ba
BG	N	-C(CH ₃) ₃	H	AG	Ba

Método (Ba)

5 Se calienta a 40°C-reflujo una suspensión de aminotiazol (13,4 mmol) y 1,1'-carbonildiimidazol (2,4 g, 14,7 mmol, 1,1 equivalentes) en CH₂Cl₂ (75 ml) bajo argón hasta que no quede material de partida (de 30 minutos a 5 horas), según se determina mediante HPLC y RMN. Cuando se enfría, se retira por filtración el sólido precipitado. Este sólido consiste en el producto intermedio de imidazol-urea (B) junto con cantidades variables de los correspondientes isocianato e imidazol. Este sólido se usa en las etapas posteriores, dado que el producto intermedio de imidazol-urea y el producto intermedio de isocianato son igualmente adecuados como precursores de ureas.

10 Se preparan los siguientes productos intermedios mediante este método: [5-(2,6-dimetil-piridin-4-il)-4-metil-tiazol-2-il]-amida del ácido imidazol-1-carboxílico (BA), [5-(2-*terc*-butil-pirimidin-4-il)-4-metil-tiazol-2-il]-amida del ácido imidazol-1-carboxílico (BG), [5-(2,6-dimetil-pirimidin-4-il)-4-metil-tiazol-2-il]-amida del ácido imidazol-1-carboxílico (BF).

Método (Bb)

15 Se añade trietilamina o hidruro de sodio (7,17 mmol, 1,1 equivalentes) a una suspensión con agitación de aminotiazol (base libre o sal de bromhidrato, 6,53 mmol) y carbonildiimidazol (1 - 2 equivalentes) en CH₂Cl₂ seco (40 ml) que contiene unas pocas gotas de DMF para ayudar a la solubilidad, si es necesario. Se calienta la reacción a reflujo bajo argón hasta que no quede material de partida (18 horas), según se determina mediante HPLC y RMN. Cuando se enfría, se retira por filtración el sólido precipitado y se lava con dietil éter. Este sólido consiste en el producto intermedio de imidazol-urea (B) junto con cantidades variables de los correspondientes isocianato e imidazol. Este sólido se usa en las etapas posteriores dado que el producto intermedio de imidazol-urea y el producto intermedio de isocianato son igualmente adecuados como precursores de ureas.

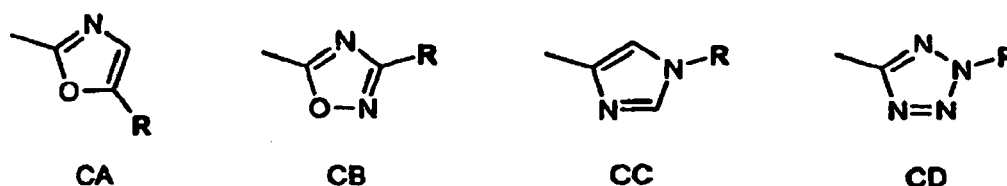
25 Se preparan los siguientes productos intermedios mediante este método: [5-(2-cloro-piridin-4-il)-4-metil-tiazol-2-il]-amida del ácido imidazol-1-carboxílico (BB), [4-metil-5-(6-metil-2-metilsulfanil-pirimidin-4-il)-tiazol-2-il]-amida del ácido imidazol-1-carboxílico (BC), [5-(2-metanosulfinil-6-metil-pirimidin-4-il)-4-metil-tiazol-2-il]-amida del ácido imidazol-1-carboxílico (BD) y [5-(2-metanosulfinil-pirimidin-4-il)-4-metil-tiazol-2-il]-amida del ácido imidazol-1-carboxílico (BE).

(c) Productos intermedios de amina

30 Muchos de los productos intermedios (C) de amina que se usan para preparar los compuestos finales de los ejemplos en la tabla 2 están disponibles comercialmente o se preparan mediante métodos convencionales. Se proporciona a continuación la preparación de determinados productos intermedios amina que no están fácilmente disponibles comercialmente. Esos son los siguientes productos intermedios de amina de fórmula (C)



en la que Het es uno de los siguientes:



y son tal como se muestran en la tabla 5 a continuación.

TABLA 5

Producto intermedio	Het	R
CA	CA	-CH ₂ CH ₃
CB	CB	-CH ₂ CH ₃
CC ₁	CC	-CH ₂ CH ₃
CC ₂	CC	-CH ₂ CH ₂ CH ₃
CC ₃	CC	-CH(CH ₃) ₂
CD	CD	-CH ₂ CH ₃

5 Producto intermedio CA

2-(5-Etil-oxazol-2-il)-etilamina preparada previamente

Etapa 1) Éster bencílico del ácido [2-(2-hidroxi-butilcarbamoil)-etil]-carbámico:

Se agita a 0°C 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) durante 30 minutos. Se añade 1-amino-2-butanol (4,2 ml, 44,3 mmol) en una porción y se continúa con la agitación durante 1 hora. Se diluye la mezcla de reacción con agua (150 ml) y se extrae con diclorometano (2 x 150 ml) Se combinan las fases orgánicas, se secan sobre MgSO₄, se filtran y se concentran a vacío para producir un sólido en bruto de color blanco. Se purifica el producto mediante cromatografía sobre sílice eluyendo con etanol-acetato de etilo (1:10) para dar el compuesto del título.

15 Etapa 2) Éster bencílico del ácido [2-(2-oxo-butilcarbamoil)-etil]-carbámico:

A una disolución con agitación de cloruro de oxalilo (2 M en DCM) (13,35 ml, 26,5 mmol) en DCM seco a -78°C se le añade gota a gota DMSO (2,5 ml, 35,4 mmol). Después de agitar durante 15 minutos, se trata la mezcla de reacción con una disolución de éster bencílico del ácido [2-(2-hidroxi-butilcarbamoil)-etil]-carbámico (etapa 1) (6,5 g, 22,1 mol) en DCM seco (40 ml). Se añade trietilamina (13 ml) después de 1 hora y después de agitar a -78°C durante 90 minutos, se deja la mezcla de reacción calentar hasta temperatura ambiente. Se diluye la reacción con DCM (100 ml) y se lava con HCl (1 M, 200 ml), disolución saturada de bicarbonato de sodio (200 ml), agua (200 ml) y salmuera (200 ml). Se seca la parte orgánica sobre MgSO₄, se filtra y se concentra a vacío para producir el compuesto del título como un sólido de color blanco.

Etapa 3) Éster bencílico del ácido [2-(5-etil-oxazol-2-il)-etil]-carbámico:

25 A una suspensión con agitación de trifetilfosfeno soportado sobre polímero (19,6 g, 58,9 mmol) en DCM (250 ml) se le añade yodo (14,95 g, 58,9 mmol). Después de agitar a temperatura ambiente durante 10 minutos, se trata la mezcla con trietilamina (16,4 ml, 117,5 mmol) seguido por una disolución de éster bencílico del ácido [2-(2-oxo-butilcarbamoil)-etil]-carbámico (etapa 2) (6,88 g, 23,5 mmol) en DCM (50 ml). Se agita la mezcla de reacción durante la noche y luego se filtra a través de material de filtración de Celite™, se lava completamente con DCM (500 ml) y se elimina el disolvente a vacío para producir el compuesto del título como un sólido de color marrón.

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

- Se añade formiato de amonio (0,316 g, 5 mmol) a una disolución de éster bencílico del ácido [2-(5-etil-oxazol-2-il)-etil]-carbámico (etapa 3) (1,66 mmol) en metanol (15 ml) y se añade Pd al 10% sobre carbono (125 mg) bajo una atmósfera inerte. Se agita la mezcla a la temperatura ambiental durante 2 horas. Se retira el catalizador por filtración y se evapora el filtrado. Se diluye el residuo con diclorometano, se filtra para eliminar el sólido sin disolver y se elimina el disolvente. Se disuelve el residuo en DCM y se trata con disolución acuosa de hidróxido de sodio 1 M (5 ml). Se separa el extracto orgánico, se seca (MgSO₄), se filtra y se elimina el disolvente. La cristalización en acetato de etilo/diclorometano proporciona el compuesto del título.

Producto intermedio CB

2-(3-Etil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-etilamina

- 10 Etapa 1) *N*-Hidroxi-propionamida:

Se añade etanol (100 ml) seguido por clorhidrato de hidroxilamina (5,0 g, 72 mmol) a una disolución de K₂CO₃ (9,93 g, 72 mmol) en agua (25 ml). Luego se añade propionitrilo (5,13 ml, 72 mmol) y se calienta la mezcla a reflujo durante 18 horas. Después de enfriar, se elimina el disolvente a vacío y se añade etanol para disolver el producto. Se separa la disolución de cualquier sólido sin disolver y se elimina el disolvente para dejar el compuesto del título como un aceite de color amarillo.

Etapa 2) Éster *terc*-butílico del ácido [2-(3-etil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-etil]-carbámico:

Se añade *N*-hidroxi-propionamida (0,10 g, 1,15 mmol) en DMF (2 ml) a una suspensión con agitación de hidruro de sodio (0,05 g de una dispersión al 60% en aceite, 1,26 mmol) en DMF (20 ml) en presencia de tamices moleculares (0,1 g). Luego, se sumerge el matraz de reacción en un baño de aceite precalentado a 50°C y se continúa con la agitación durante 5 min. Se añade éster etílico del ácido 3-*terc*-butoxicarbonilamino-propiónico (0,25 g, 1,15 mmol) en DMF (2 ml) a lo largo de 5 minutos. Después de 3 horas a 50°C, se enfría la mezcla hasta 0°C y se añade agua (3 ml). Se deja la mezcla calentar hasta temperatura ambiente, luego se filtra a través de material de filtración de Celite™, se lava con acetato de etilo, y se elimina el disolvente. La purificación mediante cromatografía, eluyendo con hexano:acetato de etilo (3:1) proporciona el compuesto del título.

- 25 Etapa 3) 2-(3-Etil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-etilamina:

Se añade TFA (0,5 ml) a una disolución con agitación de éster *terc*-butílico del ácido [2-(3-propil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-etil]-carbámico (0,093 g, 0,39 mmol) en DCM (1 ml). Después de 1 hora, se eliminan los disolventes para proporcionar el compuesto del título.

Productos intermedios CC1, CC2, CC3

- 30 Se preparan estos compuestos, concretamente 2-(1-etil-1H-imidazol-4-il)-etilamina (CC1), 2-(1-propil-1H-imidazol-4-il)-etilamina (CC2) y 2-(1-isopropil-1H-imidazol-4-il)-etilamina (CC3) mediante alquilación de 7,8-dihidro-6H-imidazo[1,5-c]pirimidin-5-ona con el bromuro de alquilo apropiado seguido por hidrólisis, tal como se describe en R. Jain y L. A. Cohen, Tetrahedron, (1996), 52, 5363-5370.

Producto intermedio CD

- 35 2-(2-Etil-1H-tetrazol-5-il)-etilamina

Etapa 1) Éster *terc*-butílico del ácido [2-(2-etil-2H-tetrazol-5-il)-etil]-carbámico:

Se trata una disolución de éster *terc*-butílico del ácido [2-(1H-tetrazol-5-il)-etil]-carbámico (preparada mediante los protocolos descritos en N. A. Delaney, G. C. Rovnyak y M. Loots, memoria descriptiva de la patente europea EP 449523) (1,0 g, 4,69 mmol) en THF seco (20 ml), con una dispersión al 60% de hidruro de sodio en aceite mineral (0,19 g, 4,69 mmol) y se agita a la temperatura ambiental durante 10 minutos. Se añade yoduro de etilo (0,375 ml, 4,69 mmol) y se calienta la mezcla de reacción a reflujo durante 7 horas, luego se diluye con acetato de etilo y se filtra. Se evapora el filtrado y se purifica el residuo mediante cromatografía de sílice ultrarrápida (elución con hexano/acetato de etilo 3:2) para proporcionar el compuesto del título, eluyendo en primer lugar éster *terc*-butílico del ácido [2-(2-etil-2H-tetrazol-5-il)-etil]-carbámico y eluyendo en segundo lugar éster *terc*-butílico del ácido [2-(1-etil-1H-tetrazol-5-il)-etil]-carbámico.

Etapa 2) 2-(2-Etil-1H-tetrazol-5-il)-etilamina:

Se disuelve éster *terc*-butílico del ácido [2-(2-etil-2H-tetrazol-5-il)-etil]-carbámico (0,33 g, 1,36 mmol) en

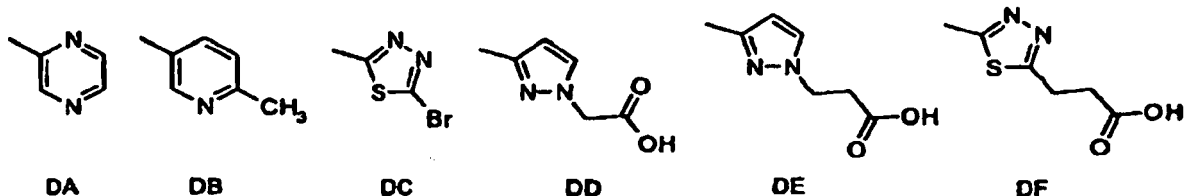
diclorometano (3 ml) y se trata con ácido trifluoroacético (1 ml) y se agita a la temperatura ambiental durante 3 horas. Se elimina el disolvente para proporcionar el compuesto del título como la sal TFA.

(d) Productos intermedios de tiourea

Los siguientes productos intermedios de tiourea de fórmula (D)



en la que Het es uno de los siguientes:



se preparan tal como se describe a continuación en el presente documento.

Producto intermedio DA

10 Pirazin-2-il-tiourea

La preparación de este material se describió previamente (ejemplo 1a)

Productos intermedios DB y DC

15 Concretamente, se preparan (6-metil-piridin-3-il)-tiourea (DB) y (5-bromo-[1,3,4]tiadiazol-2-il)-tiourea (DC) mediante un procedimiento similar al de la pirazin-2-il-tiourea (DA) reemplazando la aminopirazina en el ejemplo 1a por la amina heterocíclica apropiada.

Producto intermedio DD

Ácido (3-tioureido-pirazol-1-il)-acético

Etapa 1) 2-(1H-Pirazol-3-il)-isoindol-1,3-diona:

20 Se agitan 1H-pirazol-3-ilamina (2 g, 24 mmol) y éster etílico del ácido 1,3-dioxo-1,3-dihidro-isoindol-2-carboxílico (5,3 g, 24 mmol) en THF (70 ml) a temperatura ambiente durante 18 horas. Luego, se concentra la mezcla de reacción hasta la mitad del volumen y se filtra para retirar el compuesto del título, que se lava con metanol seguido por dietil éter.

Etapa 2) Éster *terc*-butílico del ácido [3-(1,3-dioxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-pirazol-1-il]-acético:

25 Se añade hidruro de sodio (al 60% en aceite, 0,538 g, 13,4 mmol) a una disolución con agitación de 2-(1H-pirazol-3-il)-isoindol-1,3-diona (2,39 g, 11,2 mmol) en DMF seco (25 ml) a temperatura ambiente. Después de 10 minutos, se añade bromoacetato de *terc*-butilo (1,81 ml, 11,2 mmol) y se agita la reacción durante 18 horas. Se extingue la reacción con agua (1 ml), se añade acetato de etilo (150 ml) y se lava la fase orgánica con agua (3 x 100 ml) seguido por salmuera (1 x 100 ml). Se elimina el disolvente y se purifica el producto mediante cromatografía sobre sílice (elución en gradiente: acetato de etilo-hexano) para dar el compuesto del título.

30 Etapa 3) Éster *terc*-butílico del ácido (3-amino-pirazol-1-il)-acético:

35 Se añade hidrato de hidrazina (0,27 ml, 6,69 mmol) a una disolución con agitación de éster *terc*-butílico del ácido [3-(1,3-dioxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-pirazol-1-il]-acético (2,18 g, 6,69 mmol) en etanol (12 ml). Se agita la reacción a 90°C durante 2,5 horas. Cuando se enfría, se diluye la reacción con etanol (50 ml) y se retira el precipitado blanco por filtración, se lava con más etanol (250 ml). Se evapora el filtrado combinado hasta sequedad y se añade diclorometano (100 ml). Después de filtrar nuevamente, se evapora el filtrado para dar el compuesto del título como

un aceite incoloro.

Etapa 4) Éster *terc*-butílico del ácido [3-(3-benzoil-tioureido)-pirazol-1-il]-acético:

5 Se añade éster *terc*-butílico del ácido (3-amino-pirazol-1-il)-acético (1,05 g, 5,33 mmol) gota a gota bajo argón a una disolución con agitación de isotiocianato de benzoilo (0,754 ml, 5,4 mmol). Después de agitar durante 5 minutos, se vierte la mezcla de reacción en agua y se recoge y se seca el compuesto del título, un precipitado de color amarillo.

Etapa 5) Ácido (3-tioureido-pirazol-1-il)-acético:

10 Se calienta a 100°C una suspensión con agitación de éster *terc*-butílico del ácido [3-(3-benzoil-tioureido)-pirazol-1-il]-acético (0,823 g, 2,28 mmol) en NaOH 2 M (2 ml) durante 30 minutos. Cuando se enfría, se acidifica la mezcla hasta pH 3 con HCl 1 M. Se extrae la mezcla con acetato de etilo. Se separa la fase orgánica y se evapora la fase acuosa hasta sequedad para proporcionar el compuesto del título como una sal de clorhidrato mezclada con cloruro de sodio.

Producto intermedio DE

Ácido 3-(3-tioureido-pirazol-1-il)-propiónico

15 Se prepara este material mediante un procedimiento análogo al del ácido (3-tioureido-pirazol-1-il)-acético (producto intermedio DD) reemplazando el bromoacetato de *terc*-butilo en la etapa 2 por el éster *terc*-butílico del ácido 3-bromo-propiónico.

Producto intermedio DF

Ácido 3-(5-tioureido-[1,3,4]tiadiazol-2-il)-propiónico

Etapa 1) Éster metílico del ácido 3-(5-amino-[1,3,4]tiadiazol-2-il)-propiónico:

20 Se añade éster metílico del ácido 3-clorocarbonil-propiónico (4,4 g, 29 mmol) gota a gota a una suspensión con agitación de semicarbazida (4,0 g, 44 mmol) en THF (25 ml) a 0°C. Después de agitar a temperatura ambiente durante 1 hora, se elimina el disolvente para dar un sólido de color blanco. Se añade tolueno (30 ml) seguido por la adición gota a gota de ácido metanosulfónico (3,37 ml, 52 mmol) luego se calienta la reacción a 70°C durante 3 horas. Se concentra la mezcla a vacío y se añade metanol (30 ml). Luego se añade amoniaco acuoso con agitación hasta que se obtiene una mezcla básica. Se eliminan los disolventes y se purifica el residuo mediante cromatografía sobre sílice eluyendo con cloroformo:metanol (10:1) para dar el producto del título.

25

Etapa 2) Éster metílico del ácido carboxi-3-(5-tioureido-[1,3,4]tiadiazol-2-il)-propiónico:

30 Se añade carboxi-isocianato (0,49 ml, 3,73 mmol) en diclorometano seco (10 ml) gota a gota a temperatura ambiente a una suspensión con agitación de éster metílico del ácido 3-(5-amino-[1,3,4]tiadiazol-2-il)-propiónico (0,666 g, 3,56 mmol) en DCM (20 ml). Se agita la reacción bajo argón a temperatura ambiente durante 18 h, luego se elimina el disolvente para proporcionar el compuesto del título.

Etapa 3) Ácido 3-(5-tioureido-[1,3,4]tiadiazol-2-il)-propiónico:

35 Se suspende éster metílico del ácido carboxi-3-(5-tioureido-[1,3,4]tiadiazol-2-il)-propiónico (0,675 g, 2,91 mmol) en NaOH 2 M (8 ml) y se agita la reacción a reflujo durante 3,5 horas. Cuando se enfría, se acidifica la disolución hasta pH 3 con HCl 6 M y se retira el compuesto del título por filtración y se seca.

Preparación de ejemplos específicos

Procedimiento General A para preparar ureas haciendo reaccionar productos intermedios de imidazol-urea de fórmula B con productos intermedios de amina de fórmula C:

40 Se añade la amina (0,12 mmol) a una disolución/suspensión del producto intermedio de imidazol-urea (0,11 mmol) en DMF (1,0 ml). Puede añadirse trietilamina para mejorar la velocidad de reacción y especialmente si uno o ambos de los materiales de partida están presentes como una sal (1,1 equivalentes de Et₃N por equivalente de sal). Si es necesario, se somete la mezcla de reacción a sonicación hasta que se obtiene una disolución transparente. Se deja la reacción avanzar a una temperatura entre ambiente y 70°C, hasta que se consume el material de partida (de 30 min a 24 horas). Cuando se completa, se concentra la mezcla a vacío para eliminar el disolvente. Se purifica el producto convenientemente, disolviendo el residuo en bruto en THF (2 ml) y añadiendo esto al isocianato soportado

45

sobre polímero (Argonaut Technologies, 0,5 g, 1,10 mmol) que se ha hinchado previamente con THF (2 ml). Se deja la mezcla de reacción gotear a través de la resina por gravedad y se elimina el disolvente a vacío para producir el compuesto del título. Alternativamente se purifica el producto mediante un procedimiento convencional, por ejemplo cristalización, cromatografía o HPLC.

5 Ejemplo 31

3-[3-[5-(2,6-Dimetil-piridin-4-il)-4-metil-tiazol-2-il]-ureido]-N,N-dimetil-propionamida

A una disolución con agitación de [5-(2,6-dimetil-piridin-4-il)-4-metil-tiazol-2-il]-amida del ácido imidazol-1-carboxílico (producto intermedio BA) (0,05 g, 0,16 mmol) en DMF (1,5 ml) bajo una atmósfera inerte se le añade 3-amino-N,N-dimetilpropionamida (amina) (0,018 g, 0,16 mmol). Se agita la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 18 horas. Se elimina el disolvente a vacío y se disuelve el residuo en bruto resultante en THF y se hace pasar a través de una capa de resina de isocianato soportada sobre polímero (0,5 g, prelavada con THF). Se concentra la disolución a vacío y se tritura el residuo en bruto con éter-acetato de etilo, para proporcionar el compuesto del título como un sólido de color amarillo.

Ejemplos 32-38

Se preparan estos compuestos, concretamente 2-{3-[5-(2,6-dimetil-piridin-4-il)-4-metil-tiazol-2-il]-ureido}-N,N-dimetilacetamida, 1-[5-(2-cloro-piridin-4-il)-4-metil-tiazol-2-il]-3-[2-(5-etil-oxazol-2-il)-etil]-urea, 1-[5-(2-cloro-piridin-4-il)-4-metil-tiazol-2-il]-3-[2-(1-etil-1H-imidazol-4-il)-etil]-urea, 1-[5-(2-cloro-piridin-4-il)-4-metil-tiazol-2-il]-3-[2-(1-propil-1H-imidazol-4-il)-etil]-urea, 1-[5-(2-cloro-piridin-4-il)-4-metil-tiazol-2-il]-3-[2-(1-isopropil-1H-imidazol-4-il)-etil]-urea, 1-[5-(2-cloro-piridin-4-il)-4-metil-tiazol-2-il]-3-[2-(2-etil-2H-tetrazol-5-il)-etil]-urea y 1-[2-(5-etil-oxazol-2-il)-etil]-3-[4-metil-5-(6-metil-2-metilsulfanil-pirimidin-4-il)-tiazol-2-il]-urea, mediante el procedimiento general A, usando el producto intermedio de imidazol-urea (B) y la amina (C) apropiados.

Ejemplo 39

N-[5-(2-[2-(2-Dimetilamino-etil)-metil-amino]-6-metil-pirimidin-4-il)-4-metil-tiazol-2-il]-acetamida

Etapa 1) N-[4-(2-Amino-4-metil-tiazol-5-il)-6-metil-pirimidin-2-il]-N,N',N'-trimetil-etano-1,2-diamina:

Se añade N,N,N'-trimetil-etano-1,2-diamina (0,62 g, 6,16 mmol) a una disolución con agitación de 5-(2-metanosulfinil-6-metil-pirimidin-4-il)-4-metil-tiazol-2-ilamina (producto intermedio AD, 0,33 g, 1,23 mmol) en NMP (15 ml). Se calienta la reacción a 70°C durante 18 horas, luego se elimina el disolvente a vacío. Se purifica el residuo mediante cromatografía de fase inversa (sistema cromatográfico C18 Jones Flashmaster™, condiciones de elución en gradiente de MeCN/H₂O) para dar el producto del título.

Etapa 2) N-[5-(2-[2-(2-Dimetilamino-etil)-metil-amino]-6-metil-pirimidin-4-il)-4-metil-tiazol-2-il]-acetamida:

Se calienta a 60°C N-[4-(2-amino-4-metil-tiazol-5-il)-6-metil-pirimidin-2-il]-N,N',N'-trimetil-etano-1,2-diamina (0,020 g, 0,065 mmol) en anhídrido de acético (1 ml) durante 2 horas. Cuando se enfría, se elimina el disolvente a vacío y se somete el residuo a reparto entre acetato de etilo (30 ml) y agua (30 ml). Se retira el extracto orgánico, se seca (MgSO₄) y se elimina el disolvente para dar el compuesto del título.

35 Ejemplo 40

1-[2-(5-Etil-oxazol-2-il)-etil]-3-[5-(2-metanosulfinil-6-metil-pirimidin-4-il)-4-metiltiazol-2-il]-urea

Se prepara este compuesto mediante oxidación de 1-[2-(5-etil-oxazol-2-il)-etil]-3-[4-metil-5-(6-metil-2-metilsulfanil-pirimidin-4-il)-tiazol-2-il]-urea con m-CPBA (ácido *meta*-cloroperoxi-benzoico) siguiendo el protocolo usado para preparar la 5-(2-metanosulfinil-6-metil-pirimidin-4-il)-4-metil-tiazol-2-ilamina (producto intermedio AD).

40 Ejemplo 41

1-[2-(5-Etil-oxazol-2-il)-etil]-3-[5-(2-metanosulfonil-6-metil-pirimidin-4-il)-4-metiltiazol-2-il]-urea

Se añade ácido *meta*-cloroperoxi-benzoico o m-CPBA (pureza del 57-86%, 0,438 g, 1,8 mmol) en porciones a una disolución con agitación rápida de 1-[2-(5-etil-oxazol-2-il)-etil]-3-[5-(2-metanosulfinil-6-metil-pirimidin-4-il)-4-metil-tiazol-2-il]-urea (0,31 g, 0,74 mmol) en diclorometano seco (5 ml) a temperatura ambiente. Después de 2 horas, se diluye la mezcla con diclorometano y se lava con tiosulfato de sodio acuoso y salmuera. Se separa el extracto orgánico, se seca sobre MgSO₄ y se elimina el disolvente. La purificación mediante cromatografía sobre sílice,

eluyendo con EtOAc, MEOH (97:3) proporciona el compuesto del título.

Ejemplo 42

1-[5-(2-Dimetilamino-6-metil-pirimidin-4-il)-4-metil-tiazol-2-il]-3-[2-(5-etil-oxazol-2-il)-etil]-urea

- 5 Se calienta a 70°C una disolución de 1-[2-(5-etil-oxazol-2-il)-etil]-3-[5-(2-metanosulfonil-6-metil-pirimidin-4-il)-4-metil-tiazol-2-il]-urea (0,22 g, 0,049 mmol) y dimetilamina (2 M en THF, 0,073 ml, 0,15 mmol) en DMF (1 ml) durante 18 horas. Se elimina el disolvente y se purifica el producto mediante cromatografía sobre sílice eluyendo con acetato de etilo para dar el compuesto del título.

Ejemplo 43

1-(5-[2-[(2-Dimetilamino-etil)-metil-amino]-6-metil-pirimidin-4-il)-4-metil-tiazol-2-il]-3-[2-(5-etil-oxazol-2-il)-etil]-urea

- 10 Se calienta a 90°C una disolución de 1-[2-(5-etil-oxazol-2-il)-etil]-3-[5-(2-metanosulfonil-6-metil-pirimidin-4-il)-4-metil-tiazol-2-il]-urea (ejemplo 40) (0,25 g, 0,58 mmol) y *N,N,N*-trimetiletildiamina (0,368 ml, 2,9 mmol) en DMF (3 ml) durante 2 horas hasta que no quede material de partida. Se elimina el disolvente y se purifica el residuo mediante cromatografía (sílice, elución en gradiente de acetato de etilo-metanol) para proporcionar el compuesto del título.

Ejemplos 44-54

- 15 Se preparan estos compuestos, concretamente 1-[2-(5-etil-oxazol-2-il)-etil]-3-[5-(2-imidazol-1-il-6-metil-pirimidin-4-il)-4-metil-tiazol-2-il]-urea, 1-[2-(5-etil-oxazol-2-il)-etil]-3-[4-metil-5-[6-metil-2-(2-morfolin-4-il-etilamino)-pirimidin-4-il]-tiazol-2-il]-urea, 1-(5-{2-[(2-dimetilamino-etil)-etil-amino]-6-metil-pirimidin-4-il)-4-metil-tiazol-2-il)-3-[2-(5-etil-oxazol-2-il)-etil]-urea, 1-(5-[2-[(2-dietilamino-etil)-metil-amino]-6-metil-pirimidin-4-il)-4-metil-tiazol-2-il)-3-[2-(5-etil-oxazol-2-il)-etil]-urea, 1-[5-[2-(3-dimetilamino-propilamino)-6-metil-pirimidin-4-il)-4-metil-tiazol-2-il]-3-[2-(5-etil-oxazol-2-il)-etil]-urea, 1-[2-(5-etil-oxazol-2-il)-etil]-3-[5-[2-(3-imidazol-1-il-propil-amino)-6-metil-pirimidin-4-il)-4-metil-tiazol-2-il]-urea, 1-(5-[2-[(3-dimetilamino-propil)-metil-amino]-6-metil-pirimidin-4-il)-4-metil-tiazol-2-il)-3-[2-(5-etil-oxazol-2-il)-etil]-urea, 1-(5-[2-(2-dietilamino-etilamino)-6-metil-pirimidin-4-il)-4-metil-tiazol-2-il)-3-[2-(5-etil-oxazol-2-il)-etil]-urea, 1-(5-[2-[(3-amino-propil)-metil-amino]-6-metil-pirimidin-4-il)-4-metil-tiazol-2-il)-3-[2-(5-etil-oxazol-2-il)-etil]-urea, 1-[2-(5-etil-oxazol-2-il)-etil]-3-(4-metil-5-(6-metil-2-[3-(4-metil-piperazin-1-il)-propilamino]-pirimidin-il)-tiazol-2-il)-urea, 1-[2-(5-etil-oxazol-2-il)-etil]-3-(4-metil-5-(6-metil-2-[metil-(2-morfolin-4-il-etil)-amino]-pirimidin-4-il)-tiazol-2-il)-urea, a partir de 1-[2-(5-etil-oxazol-2-il)-etil]-3-[5-(2-metanosulfonil-6-metil-pirimidin-4-il)-4-metil-tiazol-2-il]-urea (ejemplo 40) mediante un procedimiento análogo al del ejemplo 43, usando la amina apropiada.

Ejemplo 55

1-[2-(5-Etil-oxazol-2-il)-etil]-3-(4-metil-5-{6-metil-2-[(pirrolidin-2-ilmetil)-amino]-pirimidin-4-il)-tiazol-2-il)-urea

- 30 Etapa 1) Éster *terc*-butílico del ácido 2-[[4-(2-{3-[2-(5-etil-oxazol-2-il)-etil]-ureido)-4-metil-tiazol-5-il]-6-metil-pirimidin-2-ilamino]-metil]-pirrolidin-1-carboxílico:

Se prepara este material a partir de 1-[2-(5-etil-oxazol-2-il)-etil]-3-[5-(2-metanosulfonil-6-metil-pirimidin-4-il)-4-metil-tiazol-2-il]-urea (ejemplo 40) y éster *terc*-butílico del ácido 2-aminometil-pirrolidin-1-carboxílico mediante un procedimiento análogo al del ejemplo 42, pero reemplazando DMF por dioxano.

- 35 Etapa 2) 1-[2-(5-Etil-oxazol-2-il)-etil]-3-(4-metil-5-{6-metil-2-[(pirrolidin-2-ilmetil)-amino]-pirimidin-4-il)-tiazol-2-il)-urea:

Se disuelve éster *terc*-butílico del ácido 2-aminometil-pirrolidin-1-carboxílico (0,299 mmol) en TFA (2,5 ml) a temperatura ambiente. Después de 18 horas, se diluye la mezcla con NaOH acuoso y se extrae el producto en acetato de etilo. Se separa el extracto orgánico, se seca sobre MgSO₄ y se elimina el disolvente para dar el compuesto del título.

- 40 **Ejemplo 56**

1-[2-(5-Etil-oxazol-2-il)-etil]-3-[5-(2-metoxi-6-metil-pirimidin-4-il)-4-metil-tiazol-2-il]-urea

- 45 Se añade metóxido de sodio (2 M en MeOH, 0,115 ml, 0,23 mmol) a una disolución con agitación de 1-[2-(5-etil-oxazol-2-il)-etil]-3-[5-(2-metanosulfonil-6-metil-pirimidin-4-il)-4-metil-tiazol-2-il]-urea (ejemplo 40) (0,050 g, 0,115 mmol) en metanol (3 ml) a temperatura ambiente. Después de 18 horas, se elimina el disolvente y se disuelve el residuo en DCM y se lava con agua. Se extrae el producto en HCl 1 M y se lava el extracto acuoso con DCM. Luego se basicifica la fase acuosa con NaOH acuoso y se extrae el producto en DCM. Después de secar (MgSO₄), se

elimina el disolvente para proporcionar el compuesto del título.

Ejemplo 57

1-[2-(5-Etil-oxazol-2-il)-etil]-3-[4-metil-5-[6-metil-2-(2-morfolin-4-il-etoxi)-pirimidin-4-il]-tiazol-2-il]-urea

5 Se añade hidruro de sodio (0,020 mg, 0,50 mmol) a una disolución con agitación de 2-morfolin-4-il-etanol (0,084 ml, 0,69 mmol) y 1-[2-(5-etil-oxazol-2-il)-etil]-3-[5-(2-metanosulfinil-6-metil-pirimidin-4-il)-4-metil-tiazol-2-il]-urea (ejemplo 40) (0,10 g, 0,23 mmol). Se calienta la reacción a 70°C durante 8 horas, luego se deja enfriar y se filtra. Se evapora el filtrado y se disuelve el residuo en DCM (50 ml) y se lava con agua (3 x 50 ml). Se extrae el producto en HCl 1 M y se lava la fase acuosa con DCM. Luego se basifica la fase acuosa con NaOH ac. y se vuelve a extraer el producto en DCM. Después de secar (MgSO₄), se elimina el disolvente para dar el compuesto del título.

10 Ejemplo 58

1-[2-(1-Etil-1H-imidazol-4-il)-etil]-3-[5-(2-metanosulfinil-6-metil-pirimidin-4-il)-4-metil-tiazol-2-il]-urea

Se prepara este compuesto a partir de [5-(2-metanosulfinil-6-metil-pirimidin-4-il)-4-metil-tiazol-2-il]-amida del ácido imidazol-1-carboxílico (producto intermedio de imidazol-urea BD) y 2-(1-etil-1H-imidazol-4-il)-etilamina (producto intermedio de tiourea CC1) usando el procedimiento general A.

15 Ejemplo 59

1-(5-{2-[(2-Dimetilamino-etil)-metil-amino]-6-metil-pirimidin-4-il}-4-metil-tiazol-2-il)-3-[2-(1-etil-1H-imidazol-4-il)-etil]-urea

20 Se prepara este material a partir de 1-[2-(1-etil-1H-imidazol-4-il)-etil]-3-[5-(2-metanosulfinil-6-metil-pirimidin-4-il)-4-metil-tiazol-2-il]-urea y *N,N,N'*-trimetil-etanol-1,2-diamina usando el protocolo descrito para el ejemplo 42, pero reemplazando DMF por dioxano.

Ejemplos 60 y 61

25 Se preparan estos compuestos, concretamente 1-(5-{2-[(2-dimetilamino-etil)-metil-amino]-6-metil-pirimidin-4-il}-4-metil-tiazol-2-il)-3-[2-(1-propil-1H-imidazol-4-il)-etil]-urea y 1-(5-{2-[(2-dimetilamino-etil)-metil-amino]-6-metil-pirimidin-4-il}-4-metil-tiazol-2-il)-3-[2-(1-isopropil-1H-imidazol-4-il)-etil]-urea mediante procedimientos análogos al de la 1-(5-{2-[(2-dimetilamino-etil)-metil-amino]-6-metil-pirimidin-4-il}-4-metil-tiazol-2-il)-3-[2-(1-etil-1H-imidazol-4-il)-etil]-urea (ejemplo 59), usando los materiales de partida apropiados.

Ejemplo 62

1-[5-(2-Ciano-6-metil-pirimidin-4-il)-4-metil-tiazol-2-il]-3-[2-(1-isopropil-1H-imidazol-4-il)-etil]-urea

Etapa 1) 1-[2-(1-Isopropil-1H-imidazol-4-il)-etil]-3-[4-metil-5-(6-metil-2-metilsulfanil-pirimidin-4-il)-tiazol-2-il]-urea:

30 Se prepara este material a partir de [4-metil-5-(6-metil-2-metilsulfanil-pirimidin-4-il)-tiazol-2-il]-amida del ácido imidazol-1-carboxílico (producto intermedio de imidazol-urea BC) y 2-(1-isopropil-1H-imidazol-4-il)-etilamina (producto intermedio de tiourea CC3), usando el procedimiento general A.

Etapa 2) 1-[2-(1-Isopropil-1H-imidazol-4-il)-etil]-3-[5-(2-metanosulfonyl-6-metil-pirimidin-4-il)-4-metil-tiazol-2-il]-urea:

35 Se prepara este material a partir de 1-[2-(1-isopropil-1H-imidazol-4-il)-etil]-3-[4-metil-5-(6-metil-2-metilsulfanil-pirimidin-4-il)-tiazol-2-il]-urea, mediante el mismo protocolo descrito para la 1-[2-(5-etil-oxazol-2-il)-etil]-3-[5-(2-metanosulfonyl-6-metil-pirimidin-4-il)-4-metil-tiazol-2-il]-urea (ejemplo 41).

Etapa 3) 1-[5-(2-Ciano-6-metil-pirimidin-4-il)-4-metil-tiazol-2-il]-3-[2-(1-isopropil-1H-imidazol-4-il)-etil]-urea:

40 Se añade cianuro de sodio (0,069 g, 1,4 mmol) a una disolución con agitación de 1-[2-(1-isopropil-1H-imidazol-4-il)-etil]-3-[5-(2-metanosulfonyl-6-metil-pirimidin-4-il)-4-metil-tiazol-2-il]-urea (0,21 g, 0,47 mmol) en DMSO seco (10 ml). Se agita la reacción a 50°C bajo argón durante 3 horas, luego se elimina el disolvente. Se disuelve el residuo en DCM y se lava con agua. Se seca el extracto orgánico (MgSO₄) y se elimina el disolvente para dar el compuesto del título.

Ejemplos 63 - 72

Se preparan estos compuestos, concretamente 1-[2-(2-etil-2H-tetrazol-5-il)-etil]-3-[5-(2-metanosulfinil-6-metil-pirimidin-4-il)-4-metil-tiazol-2-il]-urea, 1-[5-(2-dimetilamino-6-metil-pirimidin-4-il)-4-metil-tiazol-2-il]-3-[2-etil-2H-tetrazol-5-il)-etil]-urea, 1-(5-{2-[(2-dimetilamino-etil)-metil-amino]-6-metil-pirimidin-4-il)-4-metil-tiazol-2-il}-3-[2-(2-etil-2H-tetrazol-5-il)-etil]-urea, *N,N*-dimetil-2-{3-[4-metil-5-(6-metil-2-metil-sulfanil-pirimidin-4-il)-tiazol-2-il]-ureido}-acetamida, 2-{3-[5-(2-metanosulfinil-6-metil-pirimidin-4-il)-4-metil-tiazol-2-il]-ureido}-*N,N*-dimetil-acetamida, 2-[3-(5-{2-[(2-di-metilamino-etil)-metil-amino]-metil-pirimidin-4-il)-4-metil-tiazol-2-il]-ureido}-*N,N*-dimetil-acetamida, 1-(5-(2-{(2-dimetilamino-etil)-metil-amino]-pirimidin-4-il)-4-metil-tiazol-2-il}-3-[2-(5-etil-oxazol-2-il)-etil]-urea, 1-[2-(5-etil-oxazol-2-il)-etil]-3-[5-[2-(3-imidazol-1-il-propilamino)-pirimidin-4-il]-4-metil-tiazol-2-il]-urea, 1-[2-(1-etil-1H-imidazol-4-il)-etil]-3-[5-(2-metanosulfinil-pirimidin-4-il)-4-metil-tiazol-2-il]-urea y 1-(5-{2-[(2-dimetilamino-etil)-metil-amino]-pirimidin-4-il)-4-metil-tiazol-2-il}-3-[2-(1-etil-1H-imidazol-4-il)-etil]-urea, a partir de los productos intermedios apropiados (A, B y C), usando los procedimientos descritos anteriormente para compuestos similares.

Ejemplos 73 - 81

Se preparan estos compuestos, concretamente *N*-[5-(2-acetilamino-pirimidin-4-il)-4-metil-tiazol-2-il]-acetamida, *N*-[4-metil-5-(2-metilamino-pirimidin-4-il)-tiazol-2-il]-acetamida, *N*-[5-(2-dimetilamino-pirimidin-4-il)-4-metil-tiazol-2-il]-acetamida, *N*-[4-metil-5-[2-(2-metil-tiazol-4-il)-pirimidin-4-il]-tiazol-2-il]-acetamida, *N*-[4-metil-5-(2-fenil-pirimidin-4-il)-tiazol-2-il]-acetamida, *N*-[5-(2-metanosulfonyl-pirimidin-4-il)-4-metil-tiazol-2-il]-acetamida, *N*-[5-(2-metoxi-pirimidin-4-il)-4-metil-tiazol-2-il]-acetamida, *N*-[4-metil-5-(2-piridin-4-il-pirimidin-4-il)-tiazol-2-il]-acetamida y *N*-[4-metil-5-(2-piridin-2-il-pirimidin-4-il)-tiazol-2-il]-acetamida, mediante un procedimiento análogo al de la *N*-[4-metil-5-(2-morfolin-4-il-pirimidin-4-il)-tiazol-2-il]-acetamida (ejemplo 25), reemplazando el bromhidrato de morfolinoformamida (parte 25c) por la amidina apropiada.

Ejemplos 82 - 86

Se preparan estos compuestos, concretamente éster *terc*-butílico del ácido 3-{3-[5-(2-ciclopropil-pirimidin-4-il)-4-metil-tiazol-2-il]-ureido}-propiónico, 1-[5-(2-ciclopropil-pirimidin-4-il)-4-metil-tiazol-2-il]-3-[2-(5-etil-oxazol-2-il)-etil]-urea, éster *terc*-butílico del ácido 3-{3-[5-(2-dimetilamino-pirimidin-4-il)-4-metil-tiazol-2-il]-ureido}-propiónico, 1-[5-(2-dimetilamino-pirimidin-4-il)-4-metil-tiazol-2-il]-3-[2-(5-etil-oxazol-2-il)-etil]-urea, 1-[5-(2-dimetilamino-pirimidin-4-il)-4-metil-tiazol-2-il]-3-[2-(3-etil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-etil]-urea, a partir de los aminotiazoles 5-(2-ciclopropil-pirimidin-4-il)-4-metil-tiazol-2-ilamina y [4-(2-amino-4-metil-tiazol-5-il)-pirimidin-2-il]-dimetil-amina (que se prepara mediante el procedimiento descrito en el ejemplo 25d, 4-metil-5-(2-morfolin-4-il-pirimidin-4-il)-tiazol-2-ilamina, sustituyendo el bromhidrato de morfolinoformamida en esta secuencia por la amidina apropiada) haciendo reaccionar 1,1'-carbonildiimidazol (métodos Ba o Bb) para dar los productos intermedios de imidazol-urea, seguido por la reacción con la amina apropiada usando el procedimiento general A.

Ejemplo 87

N-[5-(2,6-Dimetil-pirimidin-4-il)-4-metil-tiazol-2-il]-acetamida

Ésta se prepara mediante acilación de 5-(2,6-dimetil-pirimidin-4-il)-4-metil-tiazol-2-ilamina (producto intermedio AF) usando el procedimiento descrito para la *N*-[5-(2-{(2-dimetilamino-etil)-metil-amino]-6-metil-pirimidin-4-il)-4-metil-tiazol-2-il]-acetamida (ejemplo 39, etapa 2).

Ejemplos 88 - 90

Se preparan estos compuestos, concretamente 1-[5-(2,6-dimetil-pirimidin-4-il)-4-metil-tiazol-2-il]-3-[2-(5-etil-oxazol-2-il)-etil]-urea, 1-[5-(2,6-dimetil-pirimidin-4-il)-4-metil-tiazol-2-il]-3-[2-(1-etil-1H-imidazol-4-il)-etil]-urea y 1-[5-(2,6-dimetil-pirimidin-4-il)-4-metil-tiazol-2-il]-3-[2-(1-propil-1H-imidazol-4-il)-etil]-urea, a partir de [5-(2,6-dimetil-pirimidin-4-il)-4-metil-tiazol-2-il]-amida del ácido imidazol-1-carboxílico (BF) usando la amina apropiada (CA, CC1 y CC2).

Ejemplo 91

5-(2-*terc*-Butil-pirimidin-4-il)-4-metil-tiazol-2-ilamina

Se prepara este compuesto tal como se describió previamente (producto intermedio AG).

Ejemplo 92

N-[5-(2-*terc*-Butil-pirimidin-4-il)-4-metil-tiazol-2-il]-acetamida

Se prepara este material mediante acilación de 5-(2-*terc*-butil-pirimidin-4-il)-4-metil-tiazol-2-ilamina (producto intermedio AG) con anhídrido acético tal como se describió para la *N*-[5-(2-{(2-dimetilaminoetil)-metil-amino]-6-metil-

pirimidin-4-il)-4-metil-tiazol-2-il)-acetamida (ejemplo 39, etapa 2).

Ejemplos 93-96

Se preparan estos compuestos, concretamente éster etílico del ácido 4-[5-(2-*terc*-butil-pirimidin-4-il)-4-metil-tiazol-2-ilcarbamoyl]-butírico, [5-(2-*terc*-butil-pirimidin-4-il)-4-metil-tiazol-2-il]-metil-amina, [5-(2-*terc*-butil-pirimidin-4-il)-4-metil-tiazol-2-il]-amida del ácido 4-oxo-pentanoico y [5-(2-*terc*-butil-pirimidin-4-il)-4-metil-tiazol-2-il]-amida del ácido 5-oxo-hexanoico de la siguiente manera: Se añade una mezcla de 5-(2-*terc*-butil-pirimidin-4-il)-4-metil-tiazol-2-ilamina (producto intermedio de aminotiazol AG, 0,297 g, 0,12 mmol) y trietilamina (0,25 ml, 1,8 mmol) en DCM (1 ml) a una disolución con agitación del ácido carboxílico apropiado (0,12 mmol), HOBT (0,0162 g, 0,12 mmol), EDCI.HCl (0,0299 g, 0,156 mmol) y trietilamina (0,025 ml, 0,18 mmol) en DCM (1 ml). Después de 18 horas, se filtra la mezcla de reacción bajo gravedad a través de un cartucho que contiene la resina de isocianato soportada sobre polímero (0,5 g, prelavada con 4 ml de THF). Se eliminan los disolventes para dar los productos bases que se purifican mediante HPLC, si se requiere.

Ejemplos 97-143

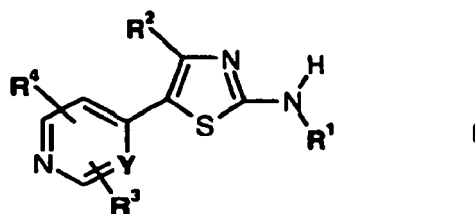
Se preparan estos compuestos, concretamente 1-[2-(5-*terc*-butil-oxazol-2-il)-etil]-3-[5-(2,6-dimetil-piridin-4-il)-4-metil-tiazol-2-il]-urea, éster etílico del ácido 4-{3-[5-(2-*terc*-butil-pirimidin-4-il)-4-metil-tiazol-2-il]-ureido}-butírico, 1-[5-(2-*terc*-butil-pirimidin-4-il)-4-metil-tiazol-2-il]-3-(2-propoxi-etil)-urea, 2-{3-[5-(2-*terc*-butil-pirimidin-4-il)-4-metil-tiazol-2-il]-ureido}-*N,N*-dimetil-acetamida, 3-{3-[5-(2-*terc*-butil-pirimidin-4-il)-4-metil-tiazol-2-il]-ureido}-*N*-(2-hidroxi-1,1-dimetil-etil)-propionamida, 1-[5-(2-*terc*-butil-pirimidin-4-il)-4-metil-tiazol-2-il]-3-(3,3-dietoxi-propil)-urea, éster etílico del ácido *N*-[5-(2-*terc*-butil-pirimidin-4-il)-4-metil-tiazol-2-il]-succinámico, 1-[5-(2-*terc*-butil-pirimidin-4-il)-4-metil-tiazol-2-il]-3-(3-hidroxi-propil)-urea, 1-[5-(2-*terc*-butil-pirimidin-4-il)-4-metil-tiazol-2-il]-3-piridin-2-ilmetil-urea, 1-[5-(2-*terc*-butil-pirimidin-4-il)-4-metil-tiazol-2-il]-3-piridin-3-ilmetil-urea, 1-[5-(2-*terc*-butil-pirimidin-4-il)-4-metil-tiazol-2-il]-3-piridin-4-ilmetil-urea, 1-[5-(2-*terc*-butil-pirimidin-4-il)-4-metil-tiazol-2-il]-3-(2-metoxi-etil)-urea, 1-[5-(2-*terc*-butil-pirimidin-4-il)-4-metil-tiazol-2-il]-3-(2-hidroxi-etil)-urea, 1-[5-(2-*terc*-butil-pirimidin-4-il)-4-metil-tiazol-2-il]-3-(4-hidroxi-butyl)-urea, 1-[5-(2-*terc*-butil-pirimidin-4-il)-4-metil-tiazol-2-il]-3-(2-dimetilamino-etil)-urea, 1-[5-(2-*terc*-butil-pirimidin-4-il)-4-metil-tiazol-2-il]-3-(2-piperidin-1-il-etil)-urea, 1-[5-(2-*terc*-butil-pirimidin-4-il)-4-metil-tiazol-2-il]-3-(3-morfolin-4-il-propil)-urea, 1-[5-(2-*terc*-butil-pirimidin-4-il)-4-metil-tiazol-2-il]-3-(2-dietilamino-etil)-urea, 1-[5-(2-*terc*-butil-pirimidin-4-il)-4-metil-tiazol-2-il]-3-(2-oxo-tetrahydro-furan-3-il)-urea, 1-[5-(2-*terc*-butil-pirimidin-4-il)-4-metil-tiazol-2-il]-3-[2-(1-metil-pirrolidin-2-il)-etil]-urea, 1-[5-(2-*terc*-butil-pirimidin-4-il)-4-metil-tiazol-2-il]-3-[2-(2-hidroxi-etoxi)-etil]-urea, 1-[5-(2-*terc*-butil-pirimidin-4-il)-4-metil-tiazol-2-il]-3-(1-metil-1H-pirrol-2-ilmetil)-urea, 1-[5-(2-*terc*-butil-pirimidin-4-il)-4-metil-tiazol-2-il]-3-(2-etoxi-etil)-urea, 1-[5-(2-*terc*-butil-pirimidin-4-il)-4-metil-tiazol-2-il]-3-(2-hidroxi-1-metil-etil)-urea, 1-[5-(2-*terc*-butil-pirimidin-4-il)-4-metil-tiazol-2-il]-3-(2-metoxi-1-metil-etil)-urea, éster etílico del ácido 2-{3-[5-(2-*terc*-butil-pirimidin-4-il)-4-metil-tiazol-2-il]-ureido}-propiónico, 1-[5-(2-*terc*-butil-pirimidin-4-il)-4-metil-tiazol-2-il]-3-(2,2-dietoxi-etil)-urea, 1-[5-(3-*terc*-butil-pirimidin-4-il)-4-metil-tiazol-2-il]-3-(3-isopropoxi-propil)-urea, 1-[5-(2-*terc*-butil-pirimidin-4-il)-4-metil-tiazol-2-il]-3-(3-etoxi-propil)-urea, 1-[5-(2-*terc*-butil-pirimidin-4-il)-4-metil-tiazol-2-il]-3-(2,3-di-hidroxi-propil)-urea, éster *terc*-butílico del ácido 2-{3-[5-(2-*terc*-butil-pirimidin-4-il)-4-metil-tiazol-2-il]-ureido}-2-metil-propiónico, [5-(2-*terc*-butil-pirimidin-4-il)-4-metil-tiazol-2-il]-amida del ácido 3-metanosulfonil-pirrolidin-1-carboxílico, 1-[5-(2-*terc*-butil-pirimidin-4-il)-4-metil-tiazol-2-il]-3-(2-piridin-2-il-etil)-urea, 1-[5-(2-*terc*-butil-pirimidin-4-il)-4-metil-tiazol-2-il]-3-(2-hidroxi-1,1-dimetil-etil)-urea, 3-{3-[5-(2-*terc*-butil-pirimidin-4-il)-4-metil-tiazol-2-il]-ureido}-*N*-(2-oxo-tetrahydro-furan-3-il)-propionamida, 2-amida y 1-{[5-(2-*terc*-butil-pirimidin-4-il)-4-metil-tiazol-2-il]-amida} del ácido pirrolidin-1,2-dicarboxílico, [5-(2-*terc*-butil-pirimidin-4-il)-4-metil-tiazol-2-il]-amida del ácido 1,4,6,7-tetrahydro-imidazo[4,5-*c*]piridin-5-carboxílico, [5-(2-*terc*-butil-pirimidin-4-il)-4-metil-tiazol-2-il]-amida del ácido 3-hidroxi-pirrolidin-1-carboxílico, [5-(2-*terc*-butil-pirimidin-4-il)-4-metil-tiazol-2-il]-amida del ácido 3-hidroxi-pirrolidin-1-carboxílico, 1-[5-(2-*terc*-butil-pirimidin-4-il)-4-metil-tiazol-2-il]-3-(1H-pirazol-3-il)-urea, 1-[5-(2-*terc*-butil-pirimidin-4-il)-4-metil-tiazol-2-il]-3-(2-imidazol-1-il-etil)-urea, 1-[5-(2-*terc*-butil-pirimidin-4-il)-4-metil-tiazol-2-il]-3-[2-(1-isopropil-1H-imidazol-4-il)-etil]-urea, 3-{3-[5-(2-*terc*-butil-pirimidin-4-il)-4-metil-tiazol-2-il]-ureido}-*N*-(3-hidroxi-2,2-dimetil-propil)-propionamida, 1-[5-(2-*terc*-butil-pirimidin-4-il)-4-metil-tiazol-2-il]-3-(2,3-dihidroxi-propil)-urea, 1-[5-(2-*terc*-butil-pirimidin-4-il)-4-metil-tiazol-2-il]-3-(2,3-dihidroxi-propil)-urea y 1-[5-(2-*terc*-butil-pirimidin-4-il)-4-metil-tiazol-2-il]-3-(5-isopropil-[1,3,4]oxadiazol-2-ilmetil)-urea, a partir de [5-(2-*terc*-butil-pirimidin-4-il)-4-metil-tiazol-2-il]-amida del ácido imidazol-1-carboxílico (producto intermedio de imidazol-urea BG) y la amina apropiada (producto intermedio de amina C) usando el procedimiento general A.

Ejemplos 144-146

Se preparan estos compuestos, concretamente [5-(2-*terc*-butil-pirimidin-4-il)-4-metil-tiazol-2-il]-pirazin-2-il-amina, (4-bromo-[1,3,4]tiadiazol-2-il)-[5-(2-*terc*-butil-pirimidin-4-il)-4-metil-tiazol-2-il]-amina y [5-(2-*terc*-butil-pirimidin-4-il)-4-metil-tiazol-2-il]-[6-metil-piridin-2-il]-amina, mediante reacción del producto intermedio de tiourea apropiado (DA, DB, DC) con 1-bromo-1-(2-*terc*-butil-pirimidin-4-il)-propan-2-ona (producto intermedio de aminotiazol AG3), siguiendo el procedimiento descrito para la preparación de 5-(2-*terc*-butil-pirimidin-4-il)-4-metil-tiazol-2-ilamina (AG4) en el ejemplo 91.

REIVINDICACIONES

1. Compuesto de fórmula I



en forma libre o de sal, en la que

5 R¹ es -CO-NR^xR^y, en la que R^x y R^y junto con el nitrógeno al que están unidos forman un anillo *N*-heterocíclico de 5 a 12 miembros sustituido o no sustituido que incluye opcionalmente uno o más heteroátomos de anillo seleccionados del grupo que consiste en oxígeno, nitrógeno y azufre, en la que los sustituyentes opcionales se seleccionan de hidroxilo, -SO₂CH₃ o aminocarbonilo;

R² es alquilo C₁-C₃;

10 Y es carbono o nitrógeno; y

15 R³ y R⁴ son cada uno independientemente hidrógeno, halo, hidroxilo, ciano, amino, carboxilo, (alquil C₁-C₈)-sulfanilo, (alquil C₁-C₈)-sulfinilo, (alquil C₁-C₈)-sulfonilo, -SO₂NH₂, alquilo C₁-C₈, haloalquilo C₁-C₈, amino-alquilo C₁-C₈, amino-alcoxilo C₁-C₈, (alquil C₁-C₈)-aminocarbonilo, di(alquil C₁-C₈)-aminocarbonilo, di(alquil C₁-C₈)-amino-alquilo C₁-C₈, di(alquil C₁-C₈)-amino-alcoxilo C₁-C₈, (acil C₁-C₈)-amino, aminocarbonilo, (alcoxi C₁-C₈)-carbonilo, carboxi-alquilo C₁-C₈, carboxi-alcoxilo C₁-C₈, un carbociclo C₃-C₁₅, un anillo heterocíclico de 5 ó 6 miembros que tiene uno o más heteroátomos de anillo seleccionados del grupo que consiste en oxígeno, nitrógeno y azufre, (alquil C₁-C₈)-amino o di(alquil C₁-C₈)-amino, estando cada uno opcionalmente sustituido con amino, hidroxilo, di(alquil C₁-C₈)-amino o un anillo heterocíclico de 5 ó 6 miembros que tiene uno o más heteroátomos de anillo seleccionados del grupo que consiste en oxígeno, nitrógeno y azufre, o alcoxilo C₁-C₈ opcionalmente sustituido con un anillo heterocíclico de 5 ó 6 miembros que tiene uno o más heteroátomos de anillo seleccionados del grupo que consiste en oxígeno, nitrógeno y azufre.

20 2. Compuesto según la reivindicación 1, en el que el anillo *N*-heterocíclico de 5 a 12 miembros está sustituido con hidroxilo, -SO₂CH₃ o aminocarbonilo.

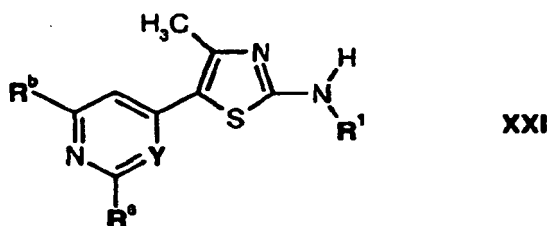
3. Compuesto según cualquier reivindicación anterior, en el que

25 R¹ es -CO-NR^xR^y, en la que R^x y R^y junto con el nitrógeno al que están unidos forman un anillo *N*-heterocíclico de 5 a 12 miembros sustituido o no sustituido seleccionado de pirrolidina, morfolino y tetrahidro-imidazo-piridina.

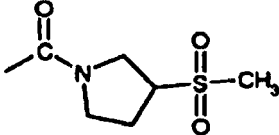
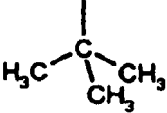
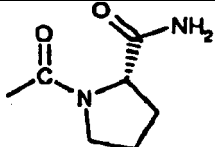
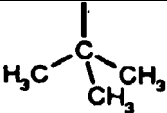
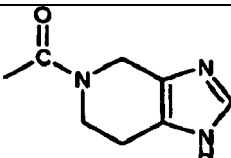
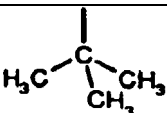
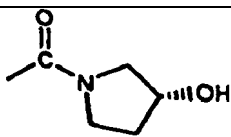
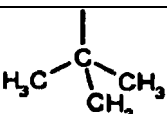
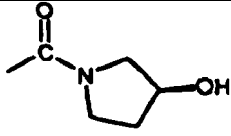
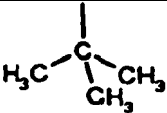
4. Compuesto según cualquier reivindicación anterior, en el que

30 R¹ es -CO-NR^xR^y, en la que R^x y R^y junto con el nitrógeno al que están unidos forman un anillo *N*-heterocíclico de 5 a 9 miembros sustituido o no sustituido que incluye opcionalmente uno o más heteroátomos de anillo seleccionados del grupo que consiste en oxígeno, nitrógeno y azufre.

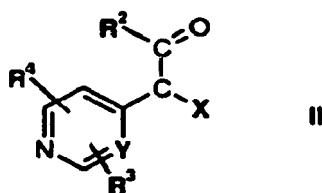
5. Compuesto según la reivindicación 1, que también es un compuesto de fórmula XXI



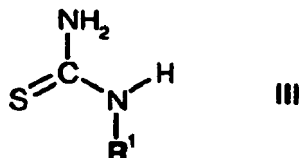
en la que R¹, Y, R^a y R^b son tal como se muestran en la siguiente tabla:

R ¹	Y	R ^a	R ^b
	N		H
	N		H
	N		H
	N		H
	N		H

6. Compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, para su uso como producto farmacéutico.
7. Composición farmacéutica que comprende como principio activo un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5.
- 5 8. Compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en combinación con otra sustancia farmacológica.
9. Compuesto según la reivindicación 8, en combinación con otra sustancia farmacológica que es una sustancia farmacológica antiinflamatoria, broncodilatadora, antihistamínica, descongestionante o antitusiva.
10. Uso de un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de una enfermedad mediada por fosfatidilinositol 3-cinasa.
- 10 11. Uso de un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de enfermedades respiratorias, alergias, artritis reumatoide, osteoartritis, trastornos reumáticos, psoriasis, colitis ulcerosa, enfermedad de Crohn, choque séptico, trastornos proliferativos tales como cáncer, aterosclerosis, rechazo de aloinjerto tras trasplante, diabetes, accidente cerebrovascular, obesidad o reestenosis.
- 15 12. Procedimiento para la preparación de un compuesto de fórmula I tal como se define en la reivindicación 1, en forma libre o de sal, que comprende las etapas de:
- (i)
- (A) hacer reaccionar un compuesto de fórmula II

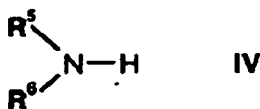


en la que R², R¹, R⁴ e Y son tal como se definieron anteriormente en el presente documento y X es halógeno, con un compuesto de fórmula III



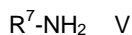
5 en la que R¹ es tal como se definió anteriormente en el presente documento;

(B) para la preparación de compuestos de fórmula I en los que R³ es un anillo *N*-heterocíclico de 5 ó 6 miembros que tiene uno o más heteroátomos de anillo seleccionados del grupo que consiste en oxígeno, nitrógeno y azufre, hacer reaccionar un compuesto de fórmula I en el que R¹, R², R⁴ e Y son tal como se definieron anteriormente en el presente documento y R³ es cloro o bromo, con un compuesto de fórmula IV



10 en la que R⁵ y R⁶ forman juntos un anillo *N*-heterocíclico de 5 ó 6 miembros que tiene uno o más heteroátomos de anillo seleccionados del grupo que consiste en oxígeno, nitrógeno y azufre;

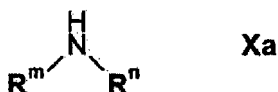
15 (C) para la preparación de compuestos de fórmula I en los que R³ es (alquil C₁-C₈)-amino opcionalmente sustituido con hidroxilo o di(alquil C₁-C₈)-amino, hacer reaccionar un compuesto de fórmula I en el que R¹, R², R⁴ e Y son tal como se definieron anteriormente en el presente documento y R³ es cloro o bromo, con un compuesto de fórmula V



en la que R⁷ es alquilo C₁-C₈ opcionalmente sustituido con hidroxilo o di(alquil C₁-C₈)-amino;

(D) para la preparación de compuestos de fórmula I en los que R³ es (alquil C₁-C₈)-sulfinilo o (alquil C₁-C₈)-sulfonilo, oxidar el (alquil C₁-C₈)-sulfanilo o (alquil C₁-C₈)-sulfinilo correspondiente respectivamente;

20 (E) para la preparación de compuestos de fórmula I en los que R³ es di(alquil C₁-C₈)-amino opcionalmente sustituido con amino, hidroxilo, di(alquil C₁-C₈)-amino o un anillo heterocíclico de 5 ó 6 miembros que tiene uno o más heteroátomos de anillo seleccionados del grupo que consiste en oxígeno, nitrógeno y azufre, hacer reaccionar el compuesto correspondiente en el que R³ es (alquil C₁-C₈)-sulfinilo o (alquil C₁-C₈)-sulfonilo con un compuesto de fórmula Xa

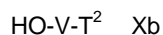


25 o una forma protegida del mismo en la que R^m y Rⁿ son independientemente alquilo C₁-C₈ opcionalmente sustituido con amino, hidroxilo, di(alquil C₁-C₈)-amino o un anillo heterocíclico de 5 ó 6 miembros que tiene uno o más heteroátomos de anillo seleccionados del grupo que consiste en oxígeno, nitrógeno y azufre;

30 (F) para la preparación de compuestos de fórmula I en los que R³ es alcoxilo C₁-C₈, hacer reaccionar el compuesto correspondiente en el que R³ es (alquil C₁-C₈)-sulfinilo con un alcóxido C₁-C₈ de metal alcalino;

(G) para la preparación de compuestos de fórmula I en los que R³ es alcoxilo C₁-C₈ sustituido con un anillo heterocíclico de 5 ó 6 miembros que tiene uno o más heteroátomos de anillo seleccionados del grupo que consiste en nitrógeno y azufre, hacer reaccionar el compuesto correspondiente en el que R³ es (alquil C₁-C₈)-sulfinilo con un

compuesto de fórmula Xb



en la que V es alquilo C₁-C₈ y T² es un anillo heterocíclico de 5 ó 6 miembros que tiene uno o más heteroátomos de anillo seleccionados del grupo que consiste en oxígeno, nitrógeno y azufre en presencia de una base; o

5 (H) para la preparación de compuestos de fórmula I en los que R³ es ciano, reducir el compuesto correspondiente en el que R³ es (alquil C₁-C₈)-sulfonilo con un cianuro de metal alcalino; y

(ii) eliminar cualquier grupo protector y recuperar el compuesto de fórmula I resultante en forma libre o de sal.

10 13. Compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5 para su uso en el tratamiento de una enfermedad seleccionada de choque séptico, artritis reumatoide, osteoartritis, enfermedades proliferativas, aterosclerosis, rechazo de aloinjerto tras trasplante, accidente cerebrovascular, obesidad, reestenosis, diabetes, enfermedades diarreicas, lesiones por isquemia/reperfusión, retinopatía y estados caracterizados por presión intraocular elevada o secreción de humor acuoso del ojo.

14. Compuesto para su uso según la reivindicación 13, en el que la enfermedad proliferativa es cáncer.