



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 298 840**

51 Int. Cl.:

C07D 417/06 (2006.01)

C07D 277/56 (2006.01)

A61K 31/426 (2006.01)

A61K 31/427 (2006.01)

A61P 25/32 (2006.01)

A61P 25/34 (2006.01)

A61P 3/04 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Número de solicitud europea: **04798115 .4**

86 Fecha de presentación : **29.11.2004**

87 Número de publicación de la solicitud: **1694673**

87 Fecha de publicación de la solicitud: **30.08.2006**

54

Título: **Derivados de tiazol.**

30

Prioridad: **08.12.2003 EP 03104584**

45

Fecha de publicación de la mención BOPI:
16.05.2008

45

Fecha de la publicación del folleto de la patente:
16.05.2008

73

Titular/es: **F. HOFFMANN-LA ROCHE AG.**
Grenzacherstrasse 124
4070 Basel, CH

72

Inventor/es: **Nettekoven, Matthias, Heinrich y**
Roever, Stephan

74

Agente: **Isern Jara, Jorge**

ES 2 298 840 T3

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

DESCRIPCIÓN

Derivados de tiazol.

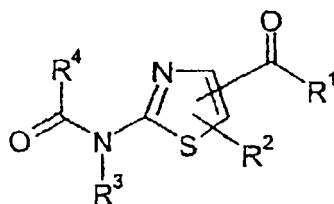
5 **Descripción de la invención**

La presente invención se refiere a nuevos derivados de tiazol, su fabricación, composiciones farmacéuticas que los contienen y su empleo como medicamentos. Los derivados de tiazol de la presente invención son útiles para tratar la obesidad y otros trastornos.

10

En particular, la presente invención se refiere a compuestos de fórmula (I):

15



20

(I)

en donde

25

R¹ es un alcoxilo de 1 a 8 átomos de carbono, alquilamino de 1 a 8 átomos de carbono-alcoxilo de 1 a 8 átomos de carbono, ó -N(R^a)R^b;

30

R^a es hidrógeno, alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, carbamoilo-alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, hidroxialquilo de 1 a 8 átomos de carbono, dihidroxialquilo de 1 a 8 átomos de carbono, alquinilo de 2 a 8 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 8 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 8 átomos de carbono-alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, di-alquilamino de 1 a 8 átomos de carbono-alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, cicloalquilo; o

35

R^a es un radical fenilo-alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, en donde el grupo fenilo puede opcionalmente ser mono-, di- o tri-substituida, independientemente entre sí, por alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 8 átomos de carbono, o halógeno; o

40

R^a es un anillo heteroaromático de 5 ó 6 miembros el cual contiene uno o dos átomos de nitrógeno en el anillo, estando dicho anillo heteroaromático unido al resto de la molécula por alquilenos de 1 a 8 átomos de carbono; o

R^a es un anillo heterocíclico saturado de 5, 6 ó 7 miembros que contiene opcionalmente uno o dos heteroátomos seleccionados entre nitrógeno, oxígeno y azufre, el anillo heterocíclico que está opcionalmente mono-, di-, o trisubstituido, independientemente entre sí, por alquilo de 1 a 8 átomos de carbono;

45

R^b es hidrógeno, alquilo de 1 a 8 átomos de carbono o alcoxilo de 1 a 8 átomos de carbono-alquilo de 1 a 8 átomos de carbono; o

50

R^a y R^b junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos forman un anillo heterocíclico saturado o no saturado de 4, 5, ó 6 miembros, el cual contiene opcionalmente un heteroátomo seleccionado entre nitrógeno, oxígeno y azufre, el anillo heterocíclico que está opcionalmente mono-, di-, o tri-substituido, independientemente entre sí, por alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, hidroxilo, hidroxialquilo de 1 a 8 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 8 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 8 átomos de carbono-alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, ciano, halógeno, fenilo y/o bencilo;

R² es hidrógeno o alquilo de 1 a 8 átomos de carbono;

55

R³ es fenilo mono-, di-, o tri-substituido independientemente entre sí, por alcoxilo de 1 a 8 átomos de carbono, halógeno o perfluoralcoxilo de 1 a 8 átomos de carbono; y

60

R⁴ es un anillo aromático monocíclico que contiene opcionalmente uno o dos átomos de nitrógeno en el anillo, estando dicho anillo mono-, di- o trisubstituido, independientemente entre sí, por alcoxilo de 1 a 8 átomos de carbono, halógeno o perfluoralcoxilo de 1 a 8 átomos de carbono;

o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

65

Se han aislado dos subtipos diferentes de receptores cannabinoides (CB1 y CB2), y ambos pertenecen a la superfamilia de receptores acoplada a la proteína G. Ha sido también descrita una forma empalmada alternativa de CB1, CB1A, pero no presenta propiedades diferentes en términos de unión al ligando y activación del receptor que el CB1 (D.Shire, C. Carrillon, M. Kaghad, B. Calandra, M. Rinaldi-Carmona, G. Le Fur, D. Caput, P. Ferrara, J. Biol. Chem.

270 (8) (1995) 3726-31). El receptor CB1 está ubicado principalmente en el cerebro, mientras que el receptor CB2 está predominantemente distribuido en la periferia y principalmente localizado en el bazo y en las células del sistema inmunológico (S. Munro, K.L. Thomas, M. Abu-Shaar, *Nature* 365 (1993) 61-61). Por lo tanto, con el fin de evitar efectos secundarios es deseable un compuesto selectivo de CB1.

5

El Δ^9 -tetrahidrocannabinol (Δ^9 -THC) es el principal compuesto psicoactivo del cáñamo de la India. (Y. Gaoni, R. Mechoulam, *J. Am. Chem. Soc.*, 86 (1964) 1646), *canabis savita* (marihuana), el cual se emplea en medicina desde hace años (R. Mechoulam (Ed.) en "*Cannabinoids as therapeutic Agents*", 1986, págs. 1-20, CRC Press). El Δ^9 -THC es un agonista del receptor CB1/2 no selectivo y está disponible en USA como dronabinol (marinol[®]) para el alivio de la emesis inducida por la quimioterapia del cáncer (CIE por sus siglas en inglés) y la inversión de la pérdida de peso corporal experimentada por pacientes con SIDA a través de la estimulación del apetito. En el Reino Unido se usa Nabilinona (LY-109514, Cesamet[®]), un análogo sintético del Δ^9 -THC, para la CIE (R. G. Pertwee, *Pharmaceut. Sci.* 3 (11) (1997) 539-545, E. M. Williamson, F. J. Evans, *Drugs* 60 (6) (2000) 1303-1314).

10

15

Se identificó la anandamida (araquidoniletanol-amida) como el ligando endógeno (agonista) para el receptor CB1 (R.G. Pertwee, *Curr. Med. Chem.*, 6(8) (1999) 635-664; W. A. Devane, L. Hanus, A. Breuer, R.G. Pertwee, L.A. Stevenson, G. Griffin, D. Gibson, A. Mandelbaum, A. Etinger, R. Mechoulam, *Science* 258 (1992) 1946-9). La anandamida y el 2-araquidonoilglicerol (2-AG) modulan en el nervio presináptico la adenilato ciclasa negativamente terminal y los canales de Ca^{2+} sensibles al voltaje y activan el canal de K^+ de rectificación hacia el interior (V. Di Marzo, D. Melck, T. Bisogno, L. De Petrocellis, *Trends in Neurosciences* 21 (12) (1998) 521-8), afectando con ello la liberación y/o acción del neurotransmisor, disminuyendo la liberación del neurotransmisor (A. C. Porter, C.C. Felder, *Pharmacol. Ther.*, 90 (1) (2001) 45-60).

20

25

La anandamida como el Δ^9 -THC incrementa también la alimentación a través del mecanismo mediado por el receptor CB1. Los antagonistas selectivos del receptor CB1 bloquean el incremento en alimentación asociado con la administración de anandamida (C.M. Williams, T.C. Kirkham, *Psychopharmacology* 143(3) (1999) 315-317; C.C. Felder, E.M. Briley, J. Axelrod, J.T. Simpson, K. Mackie, W.A. Devane, *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 90 (16) (1993) 7656-60) y provocan la supresión del apetito y la pérdida de peso (G. Colombo, R. Agabio, G. Diaz, C. Lobina, R. Reali, G.L., Gessa, *Life Sci.* 63(8) (1998) L113-PL117).

30

La leptina es la señal primaria a través de la cual el hipotálamo detecta el estado nutricional y modula la ingestión de alimentos y el equilibrio de energía. Después de una restricción temporal de la alimentación, los ratones agénicos con el receptor CB1 comen menos que los mismos animales de tipo silvestre, y el antagonista de CB1, SR141716A, reduce la ingesta de alimentos en ratones del tipo silvestre pero no en los agénicos. Además, la señalización de leptina defectuosa está asociada con niveles hipotalámicos elevados, pero no cerebelares de endocannabinoides en ratones db/db y ob/ob obesos y ratas Zucker. El tratamiento agudo con leptina de ratas normales y ratones ob/ob reduce la anandamida y el 2-araquidonoilglicerol en el hipotálamo. Estos descubrimientos indican que los endocannabinoides en el hipotálamo pueden activar tónicamente los receptores CB1 para mantener la ingesta de alimentos y forman parte del circuito neural regulado por la leptina (V. Di Marzo, S. K. Goparaju, L. Wang, J. Liu, S. Bitkai, Z. Jarai, F. Fezza, G. I. Miura, r. D. Palmiter, T. Sugiura, G. Kunos, *Nature* 410 (6830) 822-825).

35

40

El SR-141716A, un antagonista selectivo/agonista inverso, está sometido actualmente a pruebas clínicas de fase III para el tratamiento de la obesidad. En un estudio de doble ciego controlado con placebo, el SR141716 en dosis diarias de 5, 10 y 20 mg, reduce significativamente el peso corporal cuando se compara con el placebo (F. Barth, M. Rinaldi-Carmona, M. Arnona, H. Heshmati, G. Le Fur, "Cannabinoid antagonists: From research tools to potential new drugs" Abstracts of Papers, 222nd ACS National Meeting, Chicago, IL, Estados Unidos de Norteamérica, Agosto 26-30, 2001).

45

50

Otros compuestos que han sido propuestos como antagonistas del receptor CB1, ó respectivamente agonistas inversos, son los aminoalquilindoles (AAI; M. Pacheco, S.R. Childers, R. Arnold, F. Casiano, S. J. Ward, *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 257 (1) (1991) 170-183), como la 6-bromo- (WIN54661; F. M. Casiano, R. Arnoold, d. Haycock, J. Kuster, S. J. Ward, *NIDA Res. Monogr.* 105 (1991) 295-6) ó 6-yodopravadolina (AM630, K. Hosohata, R. M. Quock, R. M.; Hosohata, T. H. Burkey, A. Makriyannis, P. Consroe, W. R. Roeske, H. I. Yamamura, *Life Sci.* 61 (1997) 115-118; R. Pertwee, G. Griffin, S. Fernando, X. Li, A. Hill, A. Makriyannis, *Life Sci.* 56 (23-24) (1995) 1949-55). El arilbenzo[b]tiofeno y benzo[b]furano (LY320135, C. C. Felder, K. E. Joyce, E. M. Briley, M. Glass, K. P. Mackie, K. J. Fahey, G. J. Cullinan, D. C. Hunden, D. W. Jonson, M. O. Chaney, G. A. Koppel, M. Brownstein, *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 284 (1)(1998) 291-7) descritos en la solicitud WO 9602248, en la patente de los Estados Unidos de Norteamérica 5596106, el 3-alkil-(5,5-difenil)imidazolidindionas (M. Kanyonyo, S. J. Govaerts, E. Hermans, J. H. Poupaert, D. M. Lambert, *Bioorg. Med. Chem. Lett* 9 (15)(1999) 2233-2236), así como también las 3-alkil-5-arilimidazolidindionas (F. Ooms, J. Wouters, O. Ooscaro, T. Happaerts, G. Bouchard, P. A. Carrupt, B. Testa, D. M. Lambert, *J. Med. Chem.* 45 (9) (2002) 1748-1756), son conocidos para antagonizar el receptor CB1, ó respectivamente actuar como un agonista inverso en el receptor hCB1. La solicitud WO 0015609 (FR 2783246-A1), solicitud WO 0164634 (FR2805817-A1), solicitud WO 0228346, WO 0164632 (FR2805818-A1), WO 0164633 (FR 2805810-A1) describen derivados de 1-bis(aril)metil-azetidinas substituidas, como antagonistas del CB1. En la solicitud WO 0170700 se describen derivados del 4,5-dihidro-1H-pirazol como antagonistas del CB1. En varias patentes los derivados de 1,5-difenil-3-pirazolcarboxamida puenteados y no puenteados se describen como antagonistas/agonistas inversos del CB1 (solicitud WO 0132663, solicitud WO 0046209, solicitud WO 9719063, patente europea 658546, patente europea 656354, patente de los Estados Unidos de Norteamérica 5624941, patente europea 576357, patente de los Estados Unidos de Norteamérica 3940418).

65

ES 2 298 840 T3

Un objeto de esta invención es el de proporcionar antagonistas selectivos del receptor CB1 que actúan directamente, o respectivamente agonistas inversos. Tales antagonistas/agonistas inversos son útiles en terapia médica, particularmente en el tratamiento y/o prevención de enfermedades que están asociadas con la modulación de los receptores CB1.

5

A menos que se indique otra cosa, se indican las siguientes definiciones para ilustrar y definir el significado y alcance de los varios términos usados para describir la invención en la presente.

10

En esta especificación el término “inferior” se usa para significar un grupo que consta de uno a ocho, preferentemente de uno a cuatro átomos de carbono.

El término “halógeno” se refiere a flúor, cloro, bromo y yodo, preferentemente a cloro y flúor.

15

El término “alquilo”, solo o en combinación con otros grupos, se refiere a un radical hidrocarburo alifático saturado monovalente de cadena lineal o ramificada de uno a veinte átomos de carbono, preferentemente uno a dieciséis átomos de carbono, más preferentemente uno a diez átomos de carbono.

20

El término “alquilo inferior”, solo o en combinación con otros grupos, se refiere a un radical alquilo monovalente de cadena ramificada o lineal de uno a ocho átomos de carbono, preferentemente de uno a cuatro átomos de carbono. Este término es además ejemplificado por radicales tales como metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, s-butilo, isobutilo, t-butilo, n-pentilo, 3-metilbutilo, n-hexilo, 2-etilbutilo y similares.

25

El término “alcoxilo” se refiere al grupo R'-O-, en donde R' es alquilo. El término “alcoxilo inferior” se refiere al grupo R'-O-, en donde R' es alquilo inferior. Ejemplos de grupos alcoxilo inferior son por ejemplo metoxilo, etoxilo, propoxilo, isopropoxilo, butoxilo, isobutoxilo y hexiloxilo, siendo el metoxilo especialmente preferido.

El término “alquilamino inferior” se refiere al grupo -NHR', en donde R' es un radical alquilo inferior.

30

El término “di-alquilamino inferior” se refiere al grupo -N(R')R”, en donde R' y R” son, independientemente entre sí, un radical alquilo inferior.

35

El término “cicloalquilo” se refiere a un radical carbocíclico monovalente de tres a seis, preferentemente de cinco ó seis átomos de carbono. Este término es además ejemplificado por radicales tales como ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo.

El término “alquinilo inferior” se refiere a un grupo alquilo inferior de dos a cuatro átomos de carbono el cual contiene uno o más triples enlaces en la cadena alquilenlo.

40

El término “hidroxialquilo inferior” se refiere a un grupo alquilo inferior en donde uno de los hidrógenos del grupo alquilo inferior se reemplaza por hidroxilo. Entre los grupos hidroxialquilo inferior preferidos están los hidroximetilo y 2-hidroxietilo.

45

El término “dihidroxialquilo inferior” se refiere a un grupo alquilo inferior en donde dos de los hidrógenos del grupo alquilo inferior se reemplazan por hidroxilo. Entre los grupos dihidroxialquilo inferiores está el 2,3-dihidroxipropilo.

50

El término “fenilo-alquilo inferior” se refiere a un grupo alquilo inferior en donde uno de los hidrógenos del grupo alquilo inferior está reemplazado por fenilo. El grupo fenilo puede opcionalmente ser mono-, di-, o tri-substituido, independientemente entre sí, por alquilo inferior, alcoxilo inferior o halógeno.

El término “perfluor-alcoxilo inferior” se refiere a un grupo alcoxilo inferior en donde todos los hidrógenos del grupo alcoxilo inferior están reemplazados por flúor. Entre los grupos perfluor-alcoxilo inferior preferidos está el trifluorometoxilo.

55

El término “sales farmacéuticamente aceptables” comprende sales de los compuestos de fórmula (I) con ácidos inorgánicos u orgánicos tales como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido nítrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido cítrico, ácido fórmico, ácido maleico, ácido acético, ácido fumárico, ácido succínico, ácido tartárico, ácido metansulfónico, ácido salicílico, ácido p-toluensulfónico y similares, los cuales no son tóxicos para los organismos vivos. Las sales preferidas con ácidos son los formiatos, maleatos, citratos, clorhidratos, bromhidratos y sales del ácido metansulfónico, siendo los clorhidratos especialmente preferidos.

60

En una versión, la presente invención se refiere a un compuesto de fórmula (I) como se ha definido anteriormente, en donde R¹ es alcoxilo inferior, alquilamino inferior-alcoxilo inferior, o -N(R^a)R^b. Preferentemente el residuo alcoxilo inferior R¹ es etoxilo. El radical R¹ de alquilamino inferior-alcoxilo inferior preferido es el terc-butilamino-etoxilo. Los radicales preferidos -N(R^a)R^b son el pirrolidinilo y el piperidinilo, cada uno de los cuales puede opcionalmente estar mono- o di-substituido, independiente-mente entre sí, por alquilo inferior, hidroxilo, hidroxil-alquilo inferior, alcoxilo inferior, alcoxilo inferior-alquilo inferior, ciano, halógeno, fenilo o bencilo.

65

ES 2 298 840 T3

Preferentemente, R^1 es $-N(R^a)R^b$.

En otra versión, la presente invención se refiere a un compuesto de fórmula (I) como se ha definido anteriormente, en donde R^1 es un radical $-N(R^a)R^b$, y R^a es hidrógeno, alquilo inferior, carbamoilo-alquilo inferior, hidroxialquilo inferior, dihidroxialquilo inferior, alquinilo inferior, alcoxilo inferior, alcoxilo inferior-alquilo inferior, di-alquilo inferior-aminoalquilo inferior, o cicloalquilo. Radicales alquilo inferior preferidos R^a son metilo, etilo, n-propilo, n-butilo y n-pentilo, siendo el etilo y n-propilo especialmente preferidos. Los radicales de carbamoilo y alquilo inferior preferidos R^a son carbamoilmetilo y carbamoiletilo, siendo el carbamoilmetilo especialmente preferido. Los radicales de hidroxialquilo inferior preferidos R^a son 2-hidroxi-etilo y 3-hidroxi-propilo, siendo el 2-hidroxi-etilo especialmente preferido. El radical dihidroxialquilo inferior preferido R^a es 2,3-dihidroxi-propilo. Los radicales R^a alquinilo inferior preferidos son propinilo, etinilo y butinilo, siendo el propinilo, como p. ej., el prop-2-inilo, especialmente preferido.

Radicales de alcoxilo inferior preferidos R^a son metoxilo, etoxilo y propoxilo, siendo el metoxilo especialmente preferido. Los radicales de alcoxilo inferior-alquilo inferior preferidos R^a son metoxietilo, etoxietilo, y metoxipropilo, siendo el metoxietilo especialmente preferido. Los radicales R^a de di-alquilamino inferior preferidos son 2-dimetilamino-etilo, 3-dimetilamino-propilo, 2-dietilamino-etilo, 2-(etil-metil-amino)-etilo y 2-dimetilamino-1-metil-etilo, siendo el 2-dietil-amino-etilo especialmente preferido. Los radicales cicloalquilo preferidos de R^a son cicloheptilo, ciclohexilo, ciclopentilo, ciclobutilo y ciclopropilo, siendo el ciclohexilo y ciclopentilo especialmente preferidos.

En otra versión preferida, la presente invención se refiere a un compuesto de fórmula (I) como se ha definido anteriormente, en donde R^1 es un radical $-N(R^a)R^b$ y R^a es un radical fenil-alquilo inferior, en donde el grupo fenilo puede opcionalmente ser mono-, di-, o tri-substituido, preferentemente mono- o di-substituido, independientemente entre sí, por alquilo inferior tal como metilo, alcoxilo inferior tal como metoxilo o halógeno tal como flúor.

Radicales R^a de fenilo-alquilo inferior preferidos son bencilo, 2-metil-bencilo, 3-fluoro-bencilo, fenetilo, 1-metil-3-fenil-propilo y (3,4-dimetoxi-fenil)-etilo, siendo el bencilo y fenetilo especialmente preferidos.

En otra versión, la presente invención se refiere a un compuesto de fórmula (I) como se ha definido anteriormente, en donde R^1 es un radical $-N(R^a)R^b$, y R^a es un anillo heteroaromático de 5 ó 6 miembros el cual contiene uno ó dos átomos de nitrógeno en el anillo, con el anillo heteroaromático unido al resto de la molécula mediante un alquilenos inferior.

Los anillos heteroaromáticos preferidos los cuales se unen al resto de la molécula mediante alquilenos inferior en el radical R^a , son 2-piridin-2-il-etilo, 2-piridin-2-il-metilo, 3-piridin-2-il-etilo, 3-piridin-2-il-metilo, 4-piridin-2-il-etilo, 4-piridin-2-il-metilo y 2-(1H-imidazol-4-il)-etilo siendo el 2-piridin-2-il-etilo especialmente preferido.

En otra versión, la presente invención se refiere a un compuesto de fórmula (I) como se ha definido anteriormente, en donde R^1 es un radical $-N(R^a)R^b$, y R^a es un anillo heterocíclico saturado de 5, 6 ó 7 miembros que contiene opcionalmente uno o dos heteroátomos seleccionados entre nitrógeno, oxígeno y azufre, preferentemente nitrógeno, estando dicho anillo heterocíclico opcionalmente mono-, di-, o tri-substituido, de preferencia mono-substituido, independientemente entre sí, por alquilo inferior tal como metilo y etilo.

Los anillos heterocíclicos preferidos R^a son azepan-1-ilo, 4-metil-piperazin-1-ilo, 4-etil-piperidin-3-ilo, 1-metil-piperidin-4-ilo, 1-metil-pirrolidin-3-ilo y piperidin-1-ilo.

En otra versión, la presente invención se refiere a un compuesto de fórmula (I) como se ha definido anteriormente, en donde R^1 es un radical $-N(R^a)R^b$, y R^b es hidrógeno, alquilo inferior o alcoxilo inferior-alquilo inferior. Radicales alquilo inferiores preferidos R^b son metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo, y tert-butilo, siendo etilo e isopropilo especialmente preferidos. El radical alcoxilo inferior-alquilo inferior preferido R^b es el 2-metoxi-etilo.

En una versión, R^b es hidrógeno o alquilo inferior tal como metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo y tert-butilo. En otra versión, R^a y R^b son independientemente entre sí, alcoxilo inferior-alquilo inferior tal como 2-metoxi-etilo.

Preferentemente, R^b es etilo o isopropilo.

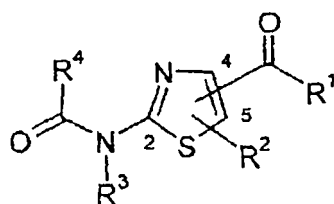
En otra versión, la presente invención se refiere a un compuesto de fórmula (I) como se ha definido anteriormente, en donde R^1 es un radical $-N(R^a)R^b$, y R^a y R^b junto con el átomo de nitrógeno al cual se unen, forman un anillo heterocíclico saturado o no saturado de 4, 5, ó 6 miembros que contiene opcionalmente un heteroátomo adicional seleccionado entre nitrógeno, oxígeno y azufre, preferentemente seleccionado entre nitrógeno y azufre, estando dicho anillo heterocíclico opcionalmente mono-, di-, o tri-substituido, preferentemente mono- o di-substituido, independientemente entre sí, por alquilo inferior, hidroxilo, hidroxialquilo inferior, alcoxilo inferior, alcoxilo inferior-alquilo inferior, ciano, halógeno, fenilo y/o bencilo.

Anillos heterocíclicos preferidos formados por R^a y R^b junto con el átomo de nitrógeno al cual se unen son morfolino, tiomorfolino, azetidino, 2,5-dihidro-pirrolilo, pirrolidinilo, piperazinilo, y piperidinilo, siendo el pirrolidinilo y piperidinilo especialmente preferidos. Los anillos heterocíclicos formados por R^a y R^b junto con el átomo de nitró-

geno al cual se unen pueden opcionalmente estar mono- disustituidos, preferentemente mono-substituidos, independientemente entre sí, por alquilo inferior tal como metilo, hidroxilo, hidroxialquilo inferior tal como hidroximetilo, alcoxilo inferior tal como etoxilo, alcoxilo inferior-alquilo inferior tal como metoximetilo, ciano, halógeno tal como flúor, fenilo y/o bencilo.

Anillos heterocíclicos más preferidos formados por R^a y R^b junto con el átomo de nitrógeno al cual se unen son morfolino, tiomorfolino, pirrolidinilo, pirrolidinilo mono-substituido por alquilo inferior tal como metilo, pirrolidinilo mono substituido por hidroxilo, pirrolidinilo mono substituido por hidroxialquilo inferior tal como hidroximetilo, pirrolidinilo monosubstituido por alcoxilo inferior-alquilo inferior tal como metoximetilo, pirrolidinilo monosubstituido por alquilo inferior tal como etoxilo, pirrolidinilo monosubstituido por ciano, azetidino, piperazino, piperazino monosubstituido por alquilo inferior tal como metilo, piperazino monosubstituido por fenilo, piperidinilo, piperidinilo mono-substituido por alquilo inferior tal como metilo, piperidinilo monosubstituido por bencilo, piperidinilo mono-substituido por hidroxilo, piperidinilo disubstituido por halógeno tal como flúor, y 2,5-dihidro-pirrolilo.

En otra versión, la presente invención se refiere a un compuesto de fórmula (I)



(I)

como se ha definido anteriormente, en donde R² es hidrógeno o alquilo inferior. Preferentemente el radical alquilo inferior R² es metilo.

El sustituyente R² puede estar presente en las posiciones 4 ó 5 del anillo tiazol central. Preferentemente, el sustituyente R² está en la posición 5 del anillo tiazol central.

En una versión preferida, R² es hidrógeno cuando se une al átomo de carbono en la posición 4 del anillo de tiazol central. En otra versión preferida, R² es hidrógeno o alquilo inferior tal como metilo cuando se une al átomo carbono en la posición 5 del anillo de tiazol central.

Más preferentemente, R² es hidrógeno.

En otra versión, la presente invención se refiere a un compuesto de fórmula (I) como se ha definido anteriormente, en donde R³ es fenilo el cual está mono-, di- o tri-substituido, preferentemente mono- o di-substituido, independientemente entre sí, por alcoxilo inferior, halógeno o perfluoro-alcoxilo inferior. El sustituyente alcoxilo inferior preferido de un radical fenilo R³ es metoxilo. El sustituyente de halógeno preferido de un radical fenilo R³ es cloro. El sustituyente de perfluoro-alcoxilo inferior preferido de un radical de fenilo R³ es trifluorometoxilo.

En una versión preferida, el radical fenilo R³ está monosubstituido, preferentemente en la posición para, con halógeno tal como cloro o con perfluoro-alcoxilo inferior tal como trifluorometoxilo. En otra versión preferida, el radical fenilo R³ está di-substituido, preferentemente en la posición meta y para, independientemente entre sí, con un sustituyente seleccionado de halógeno tal como cloro y alcoxilo inferior tal como metoxilo.

Los radicales R³ preferidos son 3,4-dimetoxi-fenilo, 4-cloro-fenilo, 4-trifluorometoxi-fenilo y 4-cloro-3-metoxi-fenilo, siendo el 3,4-dimetoxi-fenilo especialmente preferido.

En otra versión, la presente invención se refiere a un compuesto de fórmula (I) como se ha definido anteriormente, en donde R⁴ es un anillo aromático monocíclico que contiene opcionalmente uno o dos átomos de nitrógeno en el anillo, estando dicho anillo mono-, di- o trisubstituido, independientemente entre sí, por alcoxilo inferior, halógeno o perfluoro-alcoxilo inferior.

Los anillos aromáticos monocíclicos preferidos R⁴ que contienen uno o dos átomos de nitrógeno en el anillo son piridilo, pirimidinilo, y pirazinilo, siendo el piridilo especialmente preferido. Tales anillos aromáticos monocíclicos R⁴ están mono-, di-, o tri-substituidos, preferentemente mono- o di-substituidos, independientemente entre sí, por alcoxilo inferior tal como metoxilo, halógeno tal como cloro y flúor o por perfluoro-alcoxilo inferior tal como trifluorometoxilo.

En una versión preferida, R⁴ es fenilo el cual está mono-, di- o tri-substituido, preferentemente mono- o di-substituido, independientemente entre sí, por alcoxilo inferior, halógeno o perfluoro-alcoxilo inferior, siendo el halógeno especialmente preferido. El sustituyente de alcoxilo inferior preferido de un residuo fenilo R⁴ es metoxilo. Los sustituyentes de halógeno preferidos de un radical fenilo de R⁴ son cloro y flúor, siendo el cloro especialmente preferido. El sustituyente de perfluoro-alcoxilo inferior preferido de un radical fenilo R⁴ es trifluorometoxilo.

ES 2 298 840 T3

Los radicales de fenilo monosustituidos R⁴ están preferentemente sustituidos en la posición orto. Los residuos de fenilo disustituidos R⁴ están preferentemente sustituidos en la posición orto y la posición para.

Los radicales preferidos R⁴ son 2,4-dicloro-fenilo, 2-cloro-fenilo, y 2-cloro-4-fluoro-fenilo, siendo el 2,4-dicloro-fenilo especialmente preferido.

Los compuestos preferidos de fórmula general (I) son los compuestos seleccionados del grupo formado por:

10 Éster etílico del ácido 2-[(2,4-dicloro-benzoil)-(3,4-dimetoxi-fenil)-amino]-tiazol-4-carboxílico,
Éster etílico del ácido 2-[(2-cloro-benzoil)-(3,4-dimetoxi-fenil)-amino]-tiazol-4-carboxílico,
15 2,4-dicloro-N-(4-cloro-fenil)-N-[4-(morfolina-4-carbonil)-tiazol-2-il]-benzamida,
dietilamida del ácido 2-[(4-cloro-fenil)-(2,4-dicloro-benzoil)-amino]-tiazol-4-carboxílico,
2,4-dicloro-N-(4-cloro-fenil)-N-[4-(pirrolidina-1-carbonil)-tiazol-2-il]-benzamida,
20 (2-dimetilamino-etil)-metil-amida del ácido 2-[(4-cloro-fenil)-(2,4-dicloro-benzoil)-amino]-tiazol-4-carboxílico,
(2-dimetilamino-etil)-metil-amida del ácido 2-[(2-cloro-benzoil)-(4-cloro-fenil)-amino]-tiazol-4-carboxílico,
25 2,4-dicloro-N-(3,4-dimetoxi-fenil)-N-[4-(morfolin-4-carbonil)-tiazol-2-il]-benzamida,
dietilamida del ácido 2-[(2,4-dicloro-benzoil)-(3,4-dimetoxi-fenil)-amino]-tiazol-4-carboxílico,
bencilamida del ácido 2-[(2,4-dicloro-benzoil)-(3,4-dimetoxi-fenil)-amino]-tiazol-4-carboxílico,
30 2,4-dicloro-N-(3,4-dimetoxi-fenil)-N-[4-(pirrolidina-1-carbonil)-tiazol-2-il]-benzamida,
ciclohexilamida del ácido 2-[(2,4-dicloro-benzoil)-(3,4-dimetoxi-fenil)-amino]-tiazol-4-carboxílico,
35 (2-dimetilamino-etil)-metil-amida del ácido 2-[(2,4-dicloro-benzoil)-(3,4-dimetoxi-fenil)-amino]-tiazol-4-carboxílico,
2-metilamino-bencilamida del ácido 2-[(2,4-dicloro-benzoil)-(3,4-dimetoxi-fenil)-amino]-tiazol-4-carboxílico,
40 bencilamida del ácido 2-[(2-cloro-benzoil)-(3,4-dimetoxi-fenil)-amino]-tiazol-4-carboxílico,
2-cloro-N-(3,4-dimetoxi-fenil)-N-[4-(pirrolidina-1-carbonil)-tiazol-2-il]-benzamida,
ciclohexilamida del ácido 2-[(2-cloro-benzoil)-(3,4-dimetoxi-fenil)-amino]-tiazol-4-carboxílico,
45 3-fluoro-bencilamida del ácido 2-[(2-cloro-benzoil)-(3,4-dimetoxi-fenil)-amino]-tiazol-4-carboxílico,
etil-metil-amida del ácido 2-[(4-cloro-fenil)-(2,4-dicloro-benzoil)-amino]-tiazol-4-carboxílico,
50 metil-fenil-amida del ácido 2-[(4-cloro-fenil)-(2,4-dicloro-benzoil)-amino]-tiazol-4-carboxílico,
metil-propil-amida del ácido 2-[(4-cloro-fenil)-(2,4-dicloro-benzoil)-amino]-tiazol-4-carboxílico,
etil-propil-amida del ácido 2-[(4-cloro-fenil)-(2,4-dicloro-benzoil)-amino]-tiazol-4-carboxílico,
55 2,4-dicloro-N-(4-cloro-fenil)-N-[4-(2-metil-pirrolidina-1-carbonil)-tiazol-2-il]-benzamida,
2,4-dicloro-N-(4-cloro-fenil)-N-[4-(3-hidroxi-pirrolidina-1-carbonil)-tiazol-2-il]-benzamida,
60 azepan-1-ilamida del ácido 2-[(4-cloro-fenil)-(2,4-dicloro-benzoil)-amino]-tiazol-4-carboxílico,
metil-pentil-amida del ácido 2-[(4-cloro-fenil)-(2,4-dicloro-benzoil)-amino]-tiazol-4-carboxílico,
butil-metil-amida del ácido 2-[(4-cloro-fenil)-(2,4-dicloro-benzoil)-amino]-tiazol-4-carboxílico,
65 N-[4-(azetidina-1-carbonil)-tiazol-2-il]-2,4-dicloro-N-(4-cloro-fenil)-benzamida,
dimetilamida del ácido 2-[(4-cloro-fenil)-(2,4-dicloro-benzoil)-amino]-tiazol-4-carboxílico,

ES 2 298 840 T3

(2-dietilamino-etil)-etil-amida del ácido 2-[(4-cloro-fenil)-(2,4-dicloro-benzoil)-amino]-tiazol-4-carboxílico,
2,4-dicloro-N-(4-cloro-fenil)-N-[4-(2-hidroximetil-pirrolidin-1-carbonil)-tiazol-2-il]-benzamida,
5 bis-(2-metoxi-etil)-amida del ácido 2-[(4-cloro-fenil)-(2,4-dicloro-benzoil)-amino]-tiazol-4-carboxílico,
2,4-dicloro-N-(4-cloro-fenil)-N-[4-(2-(S)-metoximetil-pirrolidina-1-carbonil)-tiazol-2-il]-benzamida,
(1-metil-3-fenil-propil)-amida del ácido 2-[(4-cloro-fenil)-(2,4-dicloro-benzoil)-amino]-tiazol-4-carboxílico,
10 [2-(3,4-dimetoxi-fenil)-etil]-metil-amida del ácido 2-[(4-cloro-fenil)-(2,4-dicloro-benzoil)-amino]-tiazol-4-carboxílico
2,4-dicloro-N-(4-cloro-fenil)-N-[4-(4-metil-piperazina-1-carbonil)-tiazol-2-il]-benzamida
15 2,4-dicloro-N-(4-cloro-fenil)-N-[4-(2-metil-piperidina-1-carbonil)-tiazol-2-il]-benzamida
metil-(2-piridin-2-il-etil)-amida del ácido 2-[(4-cloro-fenil)-(2,4-dicloro-benzoil)-amino]-tiazol-4-carboxílico
20 etil-(2-piridin-2-il-etil)-amida del ácido 2-[(4-cloro-fenil)-(2,4-dicloro-benzoil)-amino]-tiazol-4-carboxílico
2,4-dicloro-N-(4-cloro-fenil)-N-[4-(4-fenil-piperazina)-1-carbonil]-tiazol-2-il]-benzamida,
amida del ácido 2-[(4-cloro-fenil)-(2,4-dicloro-benzoil)-amino]-tiazol-4-carboxílico
25 [2-(1H-imidazol-4-il)-etil]-amida del ácido 2-[(4-cloro-fenil)-(2,4-dicloro-benzoil)-amino]-tiazol-4-carboxílico
(2,3-dihidroxi-propil)-metil-amida del ácido 2-[(4-cloro-fenil)-(2,4-dicloro-benzoil)-amino]-tiazol-4-carboxílico
30 2,4-dicloro-N-(4-cloro-fenil)-N-[4-(2,5-dihidro-pirrol-1-carbonil)-tiazol-2-il]-benzamida
(4-metil-piperazin-1-il)-amida del ácido 2-[(4-cloro-fenil)-(2,4-dicloro-benzoil)-amino]-tiazol-4-carboxílico,
(2-dimetilamino-etil)-etil-amida del ácido 2-[(4-cloro-fenil)-(2,4-dicloro-benzoil)-amino]-tiazol-4-carboxílico
35 (3-dimetilamino-propil)-amida del ácido 2-[(4-cloro-fenil)-(2,4-dicloro-benzoil)-amino]-tiazol-4-carboxílico
metil-prop-2-inil-amida del ácido 2-[(4-cloro-fenil)-(2,4-dicloro-benzoil)-amino]-tiazol-4-carboxílico,
40 N-[4-(4-bencil-piperidina-1-carbonil)-tiazol-2-il]-2,4-dicloro-N-(4-cloro-fenil)-benzamida,
2,4-dicloro-N-(4-cloro-fenil)-N-[4-(tiomorfolina-4-carbonil)-tiazol-2-il]-benzamida,
(1-etil-piperidin-3-il)-amida del ácido 2-[(4-cloro-fenil)-(2,4-dicloro-benzoil)-amino]-tiazol-4-carboxílico,
45 carbamoilmetil-amida del ácido 2-[(4-cloro-fenil)-(2,4-dicloro-benzoil)-amino]-tiazol-4-carboxílico,
metoxi-metil-amida del ácido 2-[(4-cloro-fenil)-(2,4-dicloro-benzoil)-amino]-tiazol-4-carboxílico,
50 2,4-dicloro-N-(4-cloro-fenil)-N-[4-(3-(S)-hidroxi-pirrolidina-1-carbonil)-tiazol-2-il]-benzamida,
2,4-dicloro-N-(4-cloro-fenil)-N-[4-(3-(R)-hidroxi-pirrolidina-1-carbonil)-tiazol-2-il]-benzamida,
2-cloro-N-(3,4-dimetoxi-fenil)-N-[4-(2-metil-pirrolidina-1-carbonil)-tiazol-2-il]-benzamida,
55 metoxi-metil-amida del ácido 2-[(2-cloro-benzoil)-(3,4-dimetoxi-fenil)amino]-tiazol-4-carboxílico,
(2-dietilamino-etil)-etil-amida del ácido 2-[(2-cloro-benzoil)-(4-cloro-fenil)-amino]-tiazol-4-carboxílico,
60 (2-dimetilamino-etil)-etilamida del ácido 2-[(2-cloro-benzoil)-(4-cloro-fenil)-amino]-tiazol-4-carboxílico,
2-cloro-N-(4-cloro-fenil)-N-[4-(2-(S)-metoximetil-pirrolidina-1-carbonil)-tiazol-2-il]-benzamida,
2-cloro-N-(4-cloro-fenil)-N-[4-(3-hidroxi-pirrolidina-1-carbonil)-tiazol-2-il]-benzamida,
65 2-cloro-N-(4-cloro-fenil)-N-[4-(tiomorfolina-4-carbonil)-tiazol-2-il]-benzamida,
etil-propil-amida del ácido 2-[(2-cloro-benzoil)-(4-cloro-fenil)-amino]-tiazol-4-carboxílico,

ES 2 298 840 T3

2-cloro-N-(4-cloro-fenil)-N-[4-(2-metil-pirrolidina-1-carbonil)-tiazol-2-il]-benzamida,
etil-metil-amida del ácido 2-[(2-cloro-benzoil)-4-cloro-fenil]-amino]-tiazol-4-carboxílico,
5 metoxi-metil-amida del ácido 2-[(2-cloro-benzoil)-(4-cloro-fenil)-amino]-tiazol-4-carboxílico
2-cloro-N-(4-cloro-fenil)-N-[4-(4-metil-piperazina-1-carbonil)-tiazol-2-il]-benzamida,
metil-propil-amida del ácido 2-[(2-cloro-benzoil)-(4-cloro-fenil)amino]-tiazol-4-carboxílico,
10 carbamoilmetil-amida del ácido 2-[(2-cloro-benzoil)-(4-cloro-fenil)-amino]-tiazol-4-carboxílico,
amida del ácido 2-[(2-cloro-benzoil)-(4-cloro-fenil)-amino]-tiazol-4-carboxílico,
15 (2-dimetilamino-etil)-etil-amida del ácido 2-[(2,4-dicloro-benzoil)-(3,4-dimetoxi-fenil)-amino]-tiazol-4-carboxíli-
co,
(2-dimetilamino-etil)-etil-amida del ácido 2-[(2,4-dicloro-benzoil)-(3,4-dimetoxi-fenil)-amino]-tiazol-4-carboxíli-
co,
20 2,4-dicloro-N-(3,4-dimetoxi-fenil)-N-[4-(2-(S)-metoximetil-pirrolidina-1-carbonil)-tiazol-2-il]-benzamida,
2,4-dicloro-N-(3,4-dimetoxi-fenil)-N-[4-(3-hidroxi-pirrolidina-1-carbonil)-tiazol-2-il]-benzamida,
25 2,4-dicloro-N-(3,4-dimetoxi-fenil)-N-[4-(tiomorfolina-4-carbonil)-tiazol-2-il]-benzamida,
etil-propil-amida del ácido 2-[(2,4-dicloro-benzoil)-(3,4-dimetoxi-fenil)-amino]-tiazol-4-carboxílico,
bis-(2-metoxi-etil)-amida del ácido 2-[(2,4-dicloro-benzoil)-(3,4-dimetoxi-fenil)-amino]-tiazol-4-carboxílico,
30 2,4-dicloro-N-(3,4-dimetoxi-fenil)-N-[4-(2-metil-pirrolidina-1-carbonil)-tiazol-2-il]-benzamida,
etil-metil-amida del ácido 2-[(2,4-dicloro-benzoil)-(3,4-dimetoxi-fenil)-amino]-tiazol-4-carboxílico,
35 metoxi-metil-amida del ácido 2-[(2,4-dicloro-benzoil)-(3,4-dimetoxi-fenil)-amino]-tiazol-4-carboxílico,
2,4-dicloro-N-(3,4-dimetoxi-fenil)-N-[4-(4-metil-piperazina-1-carbonil)-tiazol-2-il]-benzamida,
metil-propil-amida del ácido 2-[(2,4-dicloro-benzoil)-(3,4-dimetoxi-fenil)-amino]-tiazol-4-carboxílico,
40 2,4-dicloro-N-(3,4-dimetoxi-fenil)-N-[4-(3-metil-piperidina-1-carbonil)-tiazol-2-il]-benzamida,
2,4-dicloro-N-(3,4-dimetoxi-fenil)-N-[4-(3-hidroxi-piperidina-1-carbonil)-tiazol-2-il]-benzamida,
45 2,4-dicloro-N-(3,4-dimetoxi-fenil)-N-[4-(4-hidroxi-piperidina-1-carbonil)-tiazol-2-il]-benzamida,
carbamoil-metil-amida del ácido 2-[(2,4-dicloro-benzoil)-(3,4-dimetoxi-fenil)-amino]-tiazol-4-carboxílico,
amida del ácido 2-[(2,4-dicloro-benzoil)-(3,4-dimetoxi-fenil)-amino]-tiazol-4-carboxílico,
50 (1-metil-piperidin-4-il)-amida del ácido 2-[(4-cloro-fenil)-(2,4-dicloro-benzoil)-amino]-tiazol-4-carboxílico,
metil-(1-metil-pirrolidin-3-il)-amida del ácido 2-[(4-cloro-fenil)-(2,4-dicloro-benzoil)-amino]-tiazol-4-carboxíli-
co,
55 etil-[2-(etil-metil-amino)-etil]-amida del ácido 2-[(4-cloro-fenil)-(2,4-dicloro-benzoil)-amino]-tiazol-4-carboxíli-
co,
(2-dimetilamino-1-metil-etil)-amida del ácido 2-[(4-cloro-fenil)-(2,4-dicloro-benzoil)-amino]-tiazol-4-carboxílico,
60 (2-hidroxi-etil)-isopropil-amida del ácido 2-[(4-cloro-fenil)-(2,4-dicloro-benzoil)-amino]-tiazol-4-carboxílico,
2,4-dicloro-N-(4-cloro-fenil)-N-[4-(4,4-difluoro-piperidina-1-carbonil)-tiazol-2-il]-benzamida,
65 tert-butil-(2-hidroxi-etil)-amida del ácido 2-[(4-cloro-fenil)-(2,4-dicloro-benzoil)-amino]-tiazol-4-carboxílico,
2,4-dicloro-N-(3,4-dimetoxi-fenil)-N-[5-metil-4-(pirrolidin-1-carbonil)-tiazol-2-il]-benzamida,

ES 2 298 840 T3

- (2-dietilamino-etil)-etil-amida del ácido 2-[(2,4-dicloro-benzoil)-(3,4-dimetoxi-fenil)-amino]-5-metil-tiazol-4-carboxílico,
- 5 2,4-dicloro-N-(3,4-dimetoxi-fenil)-N-[4-(3-hidroxi-pirrolidina-1-carbonil)-5-metil-tiazol-2-il]-benzamida,
- 2,4-dicloro-N-(3,4-dimetoxi-fenil)-N-[5-metil-4-(tiomorfolina-4-carbonil)-tiazol-2-il]-benzamida,
- 2,4-dicloro-N-(3,4-dimetoxi-fenil)-N-[5-metil-4-(2-metil-pirrolidina-1-carbonil)-tiazol-2-il]-benzamida,
- 10 etil-metil-amida del ácido 2-[(2,4-dicloro-benzoil)-(3,4-dimetoxi-fenil)-amino]-5-metil-tiazol-4-carboxílico,
- metoxi-metil-amida del ácido 2-[(2,4-dicloro-benzoil)-(3,4-dimetoxi-fenil)-amino]-5-metil-tiazol-4-carboxílico,
- metil-propil-amida del ácido 2-[(2,4-dicloro-benzoil)-(3,4-dimetoxi-fenil)-amino]-5-metil-tiazol-4-carboxílico,
- 15 2,4-dicloro-N-(3,4-dimetoxi-fenil)-N-[5-metil-4-(3-metil-piperidina-1-carbonil)-tiazol-2-il]-benzamida,
- 2,4-dicloro-N-(3,4-dimetoxi-fenil)-N-[5-metil-4-(morfolina-4-carbonil)-tiazol-2-il]-benzamida,
- 20 (2-hidroxi-etil)-metil-amida del ácido 2-[(2,4-dicloro-benzoil)-(3,4-dimetoxi-fenil)-amino]-5-metil-tiazol-4-carboxílico,
- 2,4-dicloro-N-(3,4-dimetoxi-fenil)-N-[4-(3-(S)-etoxi-pirrolidina-1-carbonil)-5-metil-tiazol-2-il]-benzamida,
- 25 tert-butil-(2-hidroxi-etil)-amida del ácido 2-[(2,4-dicloro-benzoil)-(3,4-dimetoxi-fenil)-amino]-5-metil-tiazol-4-carboxílico
- 2,4-dicloro-N-[4-(2-(R)-ciano-pirrolidina-1-carbonil)-5-metil-tiazol-2-il]-N-(3,4-dimetoxi-fenil)-benzamida,
- 30 dietilamida del ácido 2-[(4-cloro-fenil)-(2,4-dicloro-benzoil)-amino]-5-metil-tiazol-4-carboxílico,
- 2,4-dicloro-N-(4-cloro-fenil)-N-[5-metil-4-(pirrolidina-1-carbonil)-tiazol-2-il]-benzamida,
- (2-dietilamino-etil)-etil-amida del ácido 2-[(4-cloro-fenil)-(2,4-dicloro-benzoil)-amino]-5-metil-tiazol-4-carboxílico,
- 35 lico,
- (2-dimetilamino-etil)-etil-amida del ácido 2-[(4-cloro-fenil)-(2,4-dicloro-benzoil)-amino]-5-metil-tiazol-4-carboxílico,
- 40 2,4-dicloro-N-(4-cloro-fenil)-N-[4-(3-hidroxi-pirrolidina-1-carbonil)-5-metil-tiazol-2-il]-benzamida,
- (2,3-dihidroxi-propil)-metil-amida del ácido 2-[(4-cloro-fenil)-(2,4-dicloro-benzoil)-amino]-5-metil-tiazol-4-carboxílica,
- 45 etil-propil-amida del ácido 2-[(4-cloro-fenil)-(2,4-dicloro-benzoil)-amino]-5-metil-tiazol-4-carboxílico,
- etil-metil-amida del ácido 2-[(4-cloro-fenil)-(2,4-dicloro-benzoil)-amino]-5-metil-tiazol-4-carboxílico,
- metoxi-metil-amida del ácido 2-[(4-cloro-fenil)-(2,4-dicloro-benzoil)-amino]-5-metil-tiazol-4-carboxílico,
- 50 metil-propil-amida del ácido 2-[(4-cloro-fenil)-(2,4-dicloro-benzoil)-amino]-5-metil-tiazol-4-carboxílico,
- 2,4-dicloro-N-(4-cloro-fenil)-N-[5-metil-4-(morfolina-4-carbonil)-tiazol-2-il]-benzamida,
- 55 (2-hidroxi-etil)-metil-amida del ácido 2-[(4-cloro-fenil)-(2,4-dicloro-benzoil)-amino]-5-metil-tiazol-4-carboxílico,
- co,
- 2,4-dicloro-N-(4-cloro-fenil)-N-[4-(3-(R)-etoxi-pirrolidina-1-carbonil)-5-metil-tiazol-2-il]-benzamida,
- 60 tert-butil-(2-hidroxi-etil)-amida del ácido 2-[(4-cloro-fenil)-(2,4-dicloro-benzoil)-amino]-5-metil-tiazol-5-carboxílico
- 2,4-dicloro-N-(4-cloro-fenil)-N-[4-(2-(R)-ciano-pirrolidina-1-carbonil)-5-metil-tiazol-2-il]-benzamida,
- 65 dietilamina del ácido 2-[(2,4-dicloro-benzoil)-(3,4-dimetoxi-fenil)-amino]-tiazol-5-carboxílico,
- 2,4-dicloro-N-(3,4-dimetoxi-fenil)-N-[5-(pirrolidina-1-carbonil)-tiazol-2-il]-benzamida,

ES 2 298 840 T3

(2-dietilamino-etil)-etil-amida del ácido 2-[(2,4-dicloro-benzoil)-(3,4-dimetoxi-fenil)-amido]-tiazol-5-carboxílico,
2,4-dicloro-N-(3,4-dimetoxi-fenil)-N-[5-(2-metil-pirrolidina-1-carbonil)-tiazol-2-il]-benzamida,
5 etil-metil-amida del ácido 2-[(2,4-dicloro-benzoil)-(3,4-dimetoxi-fenil)-amino]-tiazol-5-carboxílico,
metil-propil-amida del ácido 2-[(2,4-dicloro-benzoil)-(3,4-dimetoxi-fenil)-amino]-tiazol-5-carboxílico,
2,4-dicloro-N-(3,4-dimetoxi-fenil)-N-[5-(3-hidroxi-piperidina-1-carbonil)-tiazol-2-il]-benzamida,
10 2,4-dicloro-N-(3,4-dimetoxi-fenil)-N-[5-(morfolina-4-carbonil)-tiazol-2-il]-benzamida,
2,4-dicloro-N-(3,4-dimetoxi-fenil)-N-[5-(3-(R)-etoxi-pirrolidina-1-carbonil)-tiazol-2-il]-benzamida,
15 tert-butil-(2-hidroxi-etil)-amida del ácido 2-[(2,4-dicloro-benzoil)-(3,4-dimetoxi-fenil)-amino]-tiazol-5-carboxíli-
co,
2,4-dicloro-N-[5-(2-(R)-ciano-pirrolidina-1-carbonil)-tiazol-2-il]-N-(3,4-dimetoxi-fenil)-benzamida,
20 2,4-dicloro-N-(4-cloro-fenil)-N-[5-(pirrolidina-1-carbonil)-tiazol-2-il]-benzamida,
piperidina-1-ilamida del ácido 2-[(4-cloro-fenil)-(2,4-dicloro-benzoil)-amino]-tiazol-5-carboxílico benzamida,
2,4-dicloro-N-(4-cloro-fenil)-N-[5-(tiomorfolina-4-carbonil)-tiazol-2-il]-benzamida,
25 etil-propil-amida del ácido 2-[(4-cloro-fenil)-(2,4-dicloro-benzoil)-amino]-tiazol-5-carboxílico,
bis-(2-metoxi-etil)-amida del ácido 2-[(4-cloro-fenil)-(2,4-dicloro-benzoil)-amino]-tiazol-5-carboxílico,
30 2,4-dicloro-N-(4-cloro-fenil)-N-[5-(2-metil-pirrolidina-1-carbonil)-tiazol-2-il]-benzamida,
etil-metil-amida del ácido 2-[(4-cloro-fenil)-(2,4-dicloro-benzoil)-amino]-tiazol-5-carboxílico,
metoxi-metil-amida del ácido 2-[(4-cloro-fenil)-(2,4-dicloro-benzoil)-amino]-tiazol-5-carboxílico,
35 2,4-dicloro-N-(4-cloro-fenil)-N-[5-(4-metil-piperazina-1-carbonil)-tiazol-1-il]-benzamida
metil-propil-amida del ácido 2-[(4-cloro-fenil)-(2,4-dicloro-benzoil)-amino]-tiazol-5-carboxílico,
40 2,4-dicloro-N-(4-cloro-fenil)-N-[5-(3-(R)-etoxi-pirrolidina-1-carbonil)-tiazol-2-il]-benzamida,
2,4-dicloro-N-[4-(pirrolidina-1-carbonil)-tiazol-2-il]-N-(4-trifluorometoxi-fenil)-benzamida,
2-cloro-N-[4-(pirrolidina-1-carbonil)-tiazol-2-il]-N-(4-trifluorometoxi-fenil)-benzamida,
45 etil-metil-amida del ácido 2-[(2-cloro-benzoil)-(4-trifluorometoxi-fenil)-amino]-tiazol-4-carboxílico,
etil-metil-amida del ácido 2-[(2,4-dicloro-benzoil)-(4-trifluorometoxi-fenil)-amino]-tiazol-4-carboxílico,
50 rac-2,4-dicloro-N-[4-(2-metil-pirrolidina-1-carbonil)-tiazol-2-il]-N-(4-trifluorometoxi-fenil)-benzamida,
rac-2-cloro-4-fluoro-N-[4-(2-metil-pirrolidina-1-carbonil)-tiazol-2-il]-N-(4-trifluorometoxi-fenil)-benzamida,
rac-2-cloro-N-[4-(2-metil-pirrolidina-1-carbonil)-tiazol-2-il]-N-(4-trifluorometoxi-fenil)-benzamida,
55 2,4-dicloro-N-[4-(3-(R)-hidroxi-pirrolidina-1-carbonil)-tiazol-2-il]-N-(4-trifluorometoxi-fenil)-benzamida,
2-cloro-N-[4-(3-(R)-hidroxi-pirrolidina-1-carbonil)-tiazol-2-il]-N-(4-trifluorometoxi-fenil)-benzamida
60 rac-2,4-dicloro-N-(4-cloro-3-metoxi-fenil)-N-[4-(2-metil-pirrolidina-1-carbonil)-tiazol-2-il]-benzamida,
2-cloro-4-fluoro-N-[4-(R)-3-hidroxi-pirrolidina-1-carbonil)-tiazol-2-il]-N-(4-trifluorometoxi-fenil)-benzamida
2,4-dicloro-N-(4-cloro-3-metoxi-fenil)-N-[4-(pirrolidina-1-carbonil)-tiazol-2-il]-benzamida,
65 etil-metil-amida del ácido 2-[(4-cloro-3-metoxi-fenil)-(2,4-dicloro-benzoil)-amino]-tiazol-4-carboxílico,
2,4-dicloro-N-(4-cloro-3-metoxi-fenil)-N-[4-(R)-3-hidroxi-pirrolidina-1-carbonil)-tiazol-2-il]-benzamida,

ES 2 298 840 T3

2,4-dicloro-N-(4-cloro-3-metoxi-fenil)-N-[5-metil-4-(pirrolidina-1-carbonil)-tiazol-2-il]-benzamida,

2,4-dicloro-N-(4-cloro-3-metoxi-fenil)-N-[5-metil-4-(morfolina-4-carbonil)-tiazol-2-il]-benzamida,

5 2,4-dicloro-N-(4-cloro-3-metoxi-fenil)-N-[4-((R)-3-hidroxi-pirrolidina-1-carbonil)-5-metil-tiazol-2-il]-benzamida,

éster tert-butilamino-etilo del ácido 2-[(4-cloro-3-metoxi-fenil)-(2,4-dicloro-benzoil)-amino]-5-metil-tiazol-4-carboxílico,

10 rac-2,4-dicloro-N-(4-cloro-3-metoxi-fenil)-N-[5-metil-4-(2-metil-pirrolidina-1-carbonil)-tiazol-2-il]-benzamida,

y sales aceptables farmacéuticamente de las mismas.

15 Los compuestos más preferidos de fórmula general (I) son los compuestos seleccionados del grupo que consiste de:

(2-dimetilamino-etil)-etil-amida del ácido 2-[(4-cloro-fenil)-(2,4-dicloro-benzoil)-amino]-tiazol-4-carboxílico,

20 2,4-dicloro-N-(3,4-dimetoxi-fenil)-N-[4-(2-metil-pirrolidina-1-carbonil)-tiazol-2-il]-benzamida,

metil-propil-amida del ácido 2-[(2,4-dicloro-benzoil)-(3,4-dimetoxi-fenil)-amino]-tiazol-4-carboxílico,

25 metil-(1-metil-pirrolidin-3-il)-amida del ácido 2-[(4-cloro-fenil)-(2,4-dicloro-benzoil)-amino]-tiazol-4-carboxílico,

2,4-dicloro-N-(3,4-dimetoxi-fenil)-N-[5-metil-4-(pirrolidina-1-carbonil)-tiazol-2-il]-benzamida,

30 metoxi-metil-amida del ácido 2-[(2,4-dicloro-benzoil)-(3,4-dimetoxi-fenil)-amino]-5-metil-tiazol-4-carboxílico,

metil-propil-amida del ácido 2-[(2,4-dicloro-benzoil)-(3,4-dimetoxi-fenil)-amino]-5-metil-tiazol-4-carboxílico,

2,4-dicloro-N-[4-(2-(R)-ciano-pirrolidina-1-carbonil)-5-metil-tiazol-2-il]-N-(3,4-dimetoxi-fenil)-benzamida,

35 (2-dimetilamino-etil)-etil-amida del ácido 2-[(4-cloro-fenil)-(2,4-dicloro-benzoil)-amino]-5-metil-tiazol-4-carboxílico,

40 tert-butil-(2-hidroxi-etil)-amida del ácido 2-[(4-cloro-fenil)-(2,4-dicloro-benzoil)-amino]-5-metil-tiazol-4-carboxílico,

metil-propilamida del ácido 2-[(2,4-dicloro-benzoil)-(3,4-dimetoxi-fenil)-amino]-tiazol-5-carboxílico,

45 tert-butil-(2-hidroxi-etil)-amida del ácido 2-[(2,4-dicloro-benzoil)-(3,4-dimetoxi-fenil)-amino]-tiazol-5-carboxílico,

2,4-dicloro-N-(4-cloro-fenil)-N-[5-(4-metil-piperazina-1-carbonil)-tiazol-2-il]-benzamida,

metil-propil-amida del ácido 2-[(4-cloro-fenil)-(2,4-dicloro-benzoil)-amino]-tiazol-5-carboxílico,

50 2,4-dicloro-N-(4-cloro-3-metoxi-fenil)-N-[4-(pirrolidina-1-carbonil)-tiazol-2-il]-benzamida,

éster 2-tert-butilamino-etilo del ácido 2-[(4-cloro-3-metoxi-fenil)-(2,4-dicloro-benzoil)-amino]-5-metil-tiazol-4-carboxílico,

55 rac-2,4-dicloro-N-(4-cloro-3-metoxi-fenil)-N-[5-metil-4-(2-metil-pirrolidina-1-carbonil)-tiazol-2-il]-benzamida,

y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

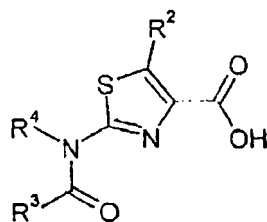
60 Los procedimientos para la fabricación de los compuestos de fórmula I son también objeto de la invención. Preferentemente, la invención se refiere a un procedimiento para la fabricación de compuestos de fórmula (I) como se ha definido anteriormente en la presente, el cual procedimiento comprende:

65

ES 2 298 840 T3

(a) copulación de un compuesto de fórmula ID

5



10

ID

en donde R², R³ y R⁴ son como se define en la reivindicación 1;

15

con un alcohol de fórmula

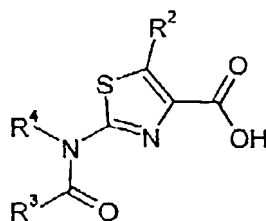


20

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

(b) copulación de un compuesto de fórmula ID

25



30

ID

en donde R², R³ y R⁴ son como se define en la reivindicación 1;

35

con una amina de fórmula



40

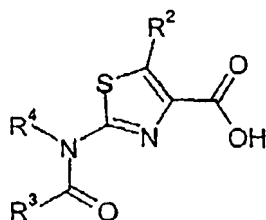
o una sal de la misma.

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

45

(c) copulación de un compuesto de fórmula ID

50



55

ID

en donde R², R³ y R⁴ son como se define en la reivindicación 1;

60

con una hidroxilamina de fórmula



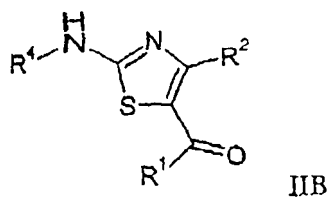
65

o una sal de la misma

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

(d) reacción de un compuesto de fórmula IIB

5



10

en donde R² y R⁴ son como se definen en la reivindicación 1 y R¹ es alcoxilo inferior; con un cloruro ácido de fórmula

15

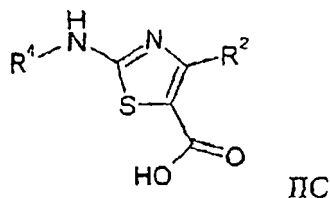


en donde R³ es como se define en la reivindicación 1; ó

20

(e) reacción de un compuesto de fórmula IIC

25



30

en donde R² y R⁴ son como se define en la reivindicación 1;

35

con un cloruro ácido de fórmula



40

en donde R³ es como se define en la reivindicación 1,

seguido por la copulación de los derivados de benzoil-tiazol-tiazol formados como compuestos intermedios con una amina de fórmula

45



ó una sal de la misma

50

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

con una hidroxilamina de fórmula

55



ó una sal de la misma.

60

En donde R¹ es como se define en la reivindicación 1.

La preparación de compuestos de fórmula I de la presente invención puede ser llevada a cabo en rutas sintéticas secuenciales o convergentes. Las síntesis de la invención se muestran en los siguientes esquemas 1 y 2. Los conocimientos requeridos para llevar a cabo la reacción y purificación de los productos resultantes son ya conocidos por los expertos en la técnica. Los sustituyentes e índices usados en la siguiente descripción de los procesos tienen el significado dado anteriormente a menos que se indique lo contrario.

65

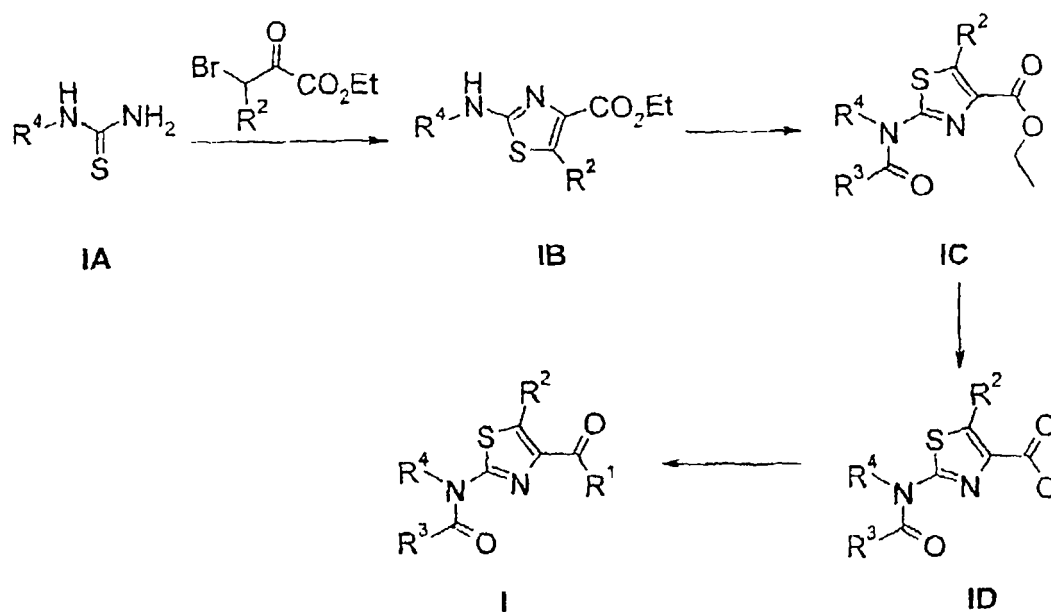
ES 2 298 840 T3

Los compuestos de fórmula general I pueden prepararse de acuerdo con el esquema 1 como sigue:

- 5 a) Tioureas IA (las cuales están, o bien disponibles comercialmente, o bien descritas previamente en la literatura, o bien son accesibles fácil y sintéticamente por medio de varias rutas descritas en la literatura), pueden ser convertidas en aminotiazoles IB por varios procedimientos descritos en la técnica. Sin embargo, se encontró conveniente hacer reaccionar las IA con α -bromo piruvatos (los cuales están, o bien disponibles comercialmente, o bien descritos previamente en la literatura, o bien son accesibles por síntesis por medio de varias rutas descritas en la literatura), en presencia o ausencia de un disolvente y en presencia o ausencia de una base. No hay restricción particular en la naturaleza del disolvente a ser empleado, con la condición de que no tenga efectos adversos sobre la reacción o los reactivos implicados y que pueda disolver los reactivos, por lo menos en un cierto grado. Ejemplos para disolventes adecuados incluyen: etanol, metanol, dioxano y similares. No hay restricción particular en la naturaleza de la base usada en esta etapa, y cualquier base usada comúnmente en este tipo de reacción puede igualmente ser empleada en la presente. Ejemplos de tales bases incluyen trietilamina y diisopropiletilamina y similares. La reacción puede tener lugar en un intervalo amplio de temperaturas, y la temperatura de reacción precisa no es crítica para la invención. Se encontró conveniente llevar a cabo la reacción calentando a partir de la temperatura ambiente hasta la temperatura de reflujo. El tiempo requerido para la reacción puede variar ampliamente, dependiendo de muchos factores, principalmente de la temperatura de reacción y la naturaleza de los reactivos. Sin embargo, un periodo de 0,5 horas a varios días será normalmente suficiente para producir los derivados de aminotiazoles IB ó las respectivas sales de los mismos. Para las condiciones de reacción descritas en la literatura que afectan dicha reacción, ver por ejemplo: *Biotechnology and Bioengineering* 2000, 71, 9-18.
- 10
- 15
- 20
- 25 b) Los derivados IB de aminotiazoles pueden someterse a posteriores reacciones como acilación/benzoilación de la porción amino en IB, bajo diferentes condiciones de reacción. Sin embargo, se ha encontrado conveniente hacer reaccionar los derivados IB de aminotiazoles con cloruros de bencilo (los cuales están, o bien disponibles comercialmente, o bien descritos previamente en la literatura, o bien son fácilmente accesibles por síntesis por medio de diferentes rutas descritas en la literatura), con el fin de acceder a los derivados IC de aminotiazoles en presencia o ausencia de un disolvente y en presencia o ausencia de una base. No hay una restricción particular en la naturaleza del disolvente a ser empleado, con la condición de que no tenga efectos adversos sobre la reacción o los reactivos implicados y que pueda disolver los reactivos, por lo menos en un cierto grado. Ejemplos para disolventes adecuados incluyen: DCM, cloroformo, dioxano y similares. No hay restricción particular en la naturaleza de la base usada en esta etapa, y cualquier base usada comúnmente en este tipo de reacción puede igualmente ser empleada en la presente. Ejemplos de tales bases incluyen trietilamina y diisopropiletilamina y similares. La reacción puede tener lugar en un intervalo amplio de temperaturas, y la temperatura precisa de la reacción no es crítica para la invención. Se ha encontrado conveniente llevar a cabo la reacción calentando a partir de la temperatura ambiente hasta la temperatura de reflujo. El tiempo requerido para la reacción puede también variar ampliamente, dependiendo de muchos factores, notablemente la temperatura de reacción y la naturaleza de los reactivos. Sin embargo, un período de 0,5 a varios días será normalmente suficiente para producir los derivados IC de aminotiazoles. Para las condiciones de reacción descritas en la literatura que afectan tal reacción, ver por ejemplo. *Synlett* 1999, 12, 1957-1959.
- 30
- 35
- 40
- 45 c) Los derivados IC de aminotiazoles pueden someterse a reacciones posteriores como p. ej., escisión de la porción éster de IC bajo varias condiciones de reacción con el fin de acceder a los derivados ácidos ID. Sin embargo, se ha encontrado conveniente hacer reaccionar los derivados IC de aminotiazol bajo condiciones ácidas o básicas en presencia o ausencia de un disolvente. No hay una restricción particular en la naturaleza de las bases o ácidos a ser empleados, con la condición de que influyan en la reacción deseada. Ejemplos para ácidos adecuados incluyen el ácido acético, HCl y similares; bases adecuadas incluyen KOH acuoso, NaOH acuoso, y similares. No hay restricción particular sobre la naturaleza del disolvente a ser empleado, con la condición de que no tenga un efecto adverso sobre la reacción o los reactivos implicados y que pueda disolver los reactivos, por lo menos en un cierto grado. Ejemplos para disolventes o mezclas adecuadas de los mismos incluyen: agua, THF, dioxano y similares. La reacción puede tener lugar en un intervalo amplio de temperaturas, y la temperatura de reacción precisa no es crítica para la invención. Se ha encontrado que es conveniente llevar a cabo la reacción calentando a partir de la temperatura ambiente hasta temperatura de reflujo. El tiempo requerido para la reacción puede también variar ampliamente, dependiendo de muchos factores, principalmente de la temperatura de reacción y de la naturaleza de los reactivos. Sin embargo, un periodo de 0,5 horas a varios días será normalmente suficiente para producir los derivados ácidos ID. Para las condiciones ácidas descritas en la literatura que afectan tales reacciones ver por ejemplo: *Comprehensive Organic Transformations: A Guide to Functional Group Preparations*, 2ª edición, Richard C. Larock. John Wiley & Sons, New York, NY. 1999.
- 50
- 55
- 60
- 65 d) Los derivados ID ácidos pueden ser convertidos en las amidas o ésteres respectivos por varios métodos descritos en la literatura para acceder a los compuestos finales de fórmula general I. Sin embargo, se ha encontrado conveniente hacer reaccionar los derivados ácidos ID con alcoholes, aminas (o sus sales respectivas) o hidroxilaminas (o sus sales respectivas), bajo varias condiciones con un reactivo de copulación adecuado para tal transformación en presencia o ausencia de un disolvente en presencia o ausencia de un ácido o base dependiendo de la transformación deseada. Puede emplearse igualmente cualquier reactivo de copulación usado comúnmente en tal transformación, con la condición de que afecte la reacción y no mues-

tren efectos adversos en la reacción o los reactivos implicados. Los reactivos de copulación típicos para aminas e hidroxilaminas incluyen: N,N'-carbonildiimidazol (CDI por sus siglas en inglés), hexa-fluorofato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (HATU por sus siglas en inglés), clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodi-imida (EDCI por sus siglas en inglés) o tetrafluor-borato de O-benzotriazol-1-il-N,N,N',N'-tetrametiluronio (TBTU por sus siglas en inglés) y similares. Para las condiciones de reacción descritas en la literatura que afectan tal reacción, ver por ejemplo: Comprehensive Organic Transformations: A Guide to Functional Group Preparations, 2ª Edición, Richard C. Larock. John Wiley & Sons, New York, NY, 1999. No hay restricción particular en la naturaleza del disolvente a ser empleado, con la condición de que no tenga efectos adversos sobre la reacción o los reactivos y que pueda disolver los reactivos, por lo menos en un cierto grado. Ejemplos para disolventes adecuados o mezclas de los mismos incluyen: diclorometano (DCM), dimetilformamida (DMF), tetrahidrofurano (THF), dioxano y similares. La reacción puede tener lugar en un intervalo amplio de temperaturas, y la temperatura precisa de reacción no es crítica para la invención. Se ha encontrado conveniente llevar a cabo la reacción calentando a partir de la temperatura ambiente hasta la temperatura de reflujo. El tiempo requerido para la reacción puede también variar ampliamente, dependiendo de muchos factores, principalmente la temperatura de reacción y la naturaleza de los reactivos. Sin embargo, un período de 0,5 horas a varios días será normalmente suficiente para producir los derivados de tiazol I.

Esquema 1



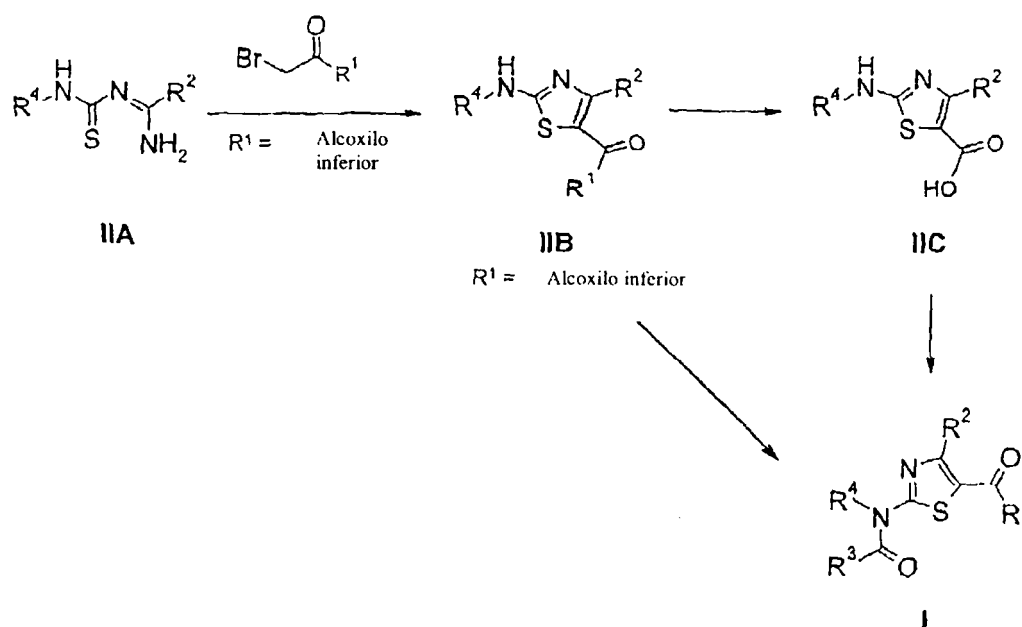
Los compuestos de fórmula general I pueden prepararse de acuerdo con el esquema 2, como sigue:

- a) Los derivados IIA de amino-metilen-tiourea (aquellos compuestos o bien disponibles comercialmente, o bien descritos previamente en la literatura o bien fácilmente accesibles por síntesis por medio de varias rutas descritas, como por ejemplo, la reacción de un isotio-cianato con un derivado de amidina. Para las condiciones de reacción descritas en la literatura que afectan tal reacción, ver por ejemplo: Tetrahedron 2001, 57, 153) pueden ser convertidos en aminotiazoles IIB por varios procedimientos descritos en la técnica. Sin embargo, se ha encontrado conveniente el hacer reaccionar IIA con ésteres α -bromo acéticos (los cuales están, o bien disponibles comercialmente, o bien descritos previamente en la literatura o bien son fácilmente accesibles por síntesis por medio de varias rutas descritas en la literatura), en presencia o ausencia de un disolvente y en presencia o ausencia de una base. No hay una restricción particular en la naturaleza del disolvente a ser empleado, con la condición de que no tenga efectos adversos sobre la reacción o los reactivos implicados y que pueda disolver los reactivos, por lo menos en cierto grado. Ejemplos para disolventes adecuados incluyen THF, DCM, dioxano y similares. No hay restricción particular en la naturaleza de la base usada en esta etapa, y cualquier base usada comúnmente en este tipo de reacción puede igualmente ser empleada en la presente. Ejemplos de tales bases incluyen tri-etilamina y diisopropiletilamina, y similares. La reacción puede tener lugar en un intervalo amplio de temperaturas. Y la temperatura de reacción precisa no es crítica para la invención. Se ha encontrado conveniente llevar a cabo la reacción calentando desde la temperatura ambiente hasta la temperatura de reflujo. El tiempo requerido para la reacción puede también variar ampliamente, dependiendo de muchos factores, principalmente la temperatura de reacción y la naturaleza de los reactivos. Sin embargo, un periodo de 0,5 horas a varios días será normalmente suficiente para producir los derivados IIB de aminotiazoles. Para las condiciones de reacción descritas en la literatura que afectan tal reacción, ver por ejemplo: J. Org. Chem. 2000, 65, 7244.

- b) La función éster en los derivados IIB de aminotiazoles puede ser escindida bajo varias condiciones de reacción descritas en la literatura con el fin de acceder a los derivados IIC ácidos. Sin embargo, se ha encontrado conveniente el hacer reaccionar los derivados de amino-tiazol IIB bajo condiciones básicas en presencia o ausencia de un disolvente. No hay restricción particular en la naturaleza de las bases a ser empleadas, con la condición de que afecten la reacción deseada. Ejemplos de bases adecuadas incluyen KOH acuoso, NaOH acuoso, y similares. No hay restricción particular en la naturaleza del disolvente a ser empleado, con la condición de que no tenga un efecto adverso sobre la reacción o los reactivos implicados y que pueda disolver los reactivos, por lo menos en un cierto grado. Ejemplos para disolventes o mezclas adecuadas de los mismos incluyen: agua, THF, dioxano y similares. La reacción puede tener lugar en un intervalo amplio de temperaturas, y la temperatura de reacción precisa no es crítica para la invención. Se ha encontrado ahora conveniente llevar a cabo la reacción calentando a partir de la temperatura ambiente hasta la temperatura de reflujo. El tiempo requerido para la reacción puede también variar ampliamente, dependiendo de muchos factores, notablemente la temperatura de reacción y la naturaleza de los reactivos. Sin embargo, un periodo de 0,5 horas a varios días será usualmente suficiente para producir los derivados ácidos ID. Para las condiciones de reacción descritas en la literatura que afectan tal reacción, ver por ejemplo: *Comprehensive Organic Transformations: A Guide to Functional Group Preparations*, 2ª edición, Richard C. Larock. John Wiley & Sons, New York, NY, 1999. Con el fin de acceder a compuestos de fórmula general I (R^1 =alcoxilo inferior) se dispone de varios métodos. Sin embargo, se ha encontrado conveniente hacer reaccionar los derivados IIA de amino-metilen-tiourea con derivados del éster del ácido bromoacético (R^1 =alcoxilo inferior) y acceder a través del método general descrito previamente en la presente a los derivados de aminotiazol IIB (R^1 =alcoxilo inferior). Consecutivamente, se ha encontrado ahora conveniente convertir IIB (R^1 =alcoxilo inferior) en los derivados de aminotiazol I (R^1 =alcoxilo inferior) por reacción de IIB con un cloruro ácido adecuado en presencia o ausencia de un disolvente y la presencia o ausencia de una base. No hay restricción particular en la naturaleza del disolvente a ser empleado, con la condición de que no tenga efectos adversos sobre la reacción o los reactivos implicados y que pueda disolver los reactivos, por lo menos en un cierto grado. Ejemplos de disolventes adecuados incluyen: THF, DCM, dioxano y similares. No hay restricción particular sobre la naturaleza de la base usada en esta etapa, y cualquier base usada comúnmente en este tipo de reacción puede igualmente ser empleada en la presente. Ejemplos de tales bases incluyen trietilamina y diisopropiltilamina, y la temperatura precisa de reacción no es crítica para la invención. Se ha encontrado conveniente llevar a cabo la reacción calentando a partir de la temperatura ambiente hasta la temperatura de reflujo. El tiempo requerido para la reacción puede variar también ampliamente, dependiendo de muchos factores, notablemente la temperatura de reacción y la naturaleza de los reactivos. Sin embargo, un periodo de 0,5 horas a varios días será usualmente suficiente para producir los derivados de aminotiazol I (R^1 =alcoxilo inferior). Para las condiciones de reacción descritas en la literatura que afectan tal reacción, ver por ejemplo: *Comprehensive Organic Transformations: A Guide to Functional Group Preparations*, 2ª edición, Richard C. Larock. John Wiley & Sons, New York, NY, 1999.
- c) El derivado ácido IIC puede ser convertido bajo varias condiciones de reacción a los derivados de aminotiazol deseados I (R^1 -alquilamino inferior-alcoxilo inferior, o $-N(R^a)R^b$). Sin embargo, se ha encontrado conveniente hacer reaccionar IIC con un cloruro de ácido adecuado en presencia o ausencia de un disolvente y la presencia o ausencia de una base. No hay restricción particular sobre la naturaleza del disolvente a ser empleado, con la condición de que no tenga efectos adversos sobre la reacción o los reactivos implicados y que pueda disolver los reactivos, por lo menos en un cierto grado. Ejemplos para disolventes adecuados incluyen: THF, DCM, dioxano y similares. No hay restricción particular en la naturaleza de la base usada en esta etapa, y cualquier base usada comúnmente en este tipo de reacción puede igualmente ser empleada en la presente. Ejemplos de tales bases incluyen trietilamina y diiso-propiltilamina, y similares. La reacción puede tener lugar en un intervalo amplio de temperaturas, y la temperatura precisa de reacción no es crítica para la invención. Se ha encontrado conveniente llevar a cabo la reacción calentando a partir de la temperatura ambiente hasta la temperatura de reflujo. El tiempo requerido para la reacción puede también variar ampliamente, dependiendo de muchos factores, notablemente la temperatura de reacción y la naturaleza de los reactivos. Sin embargo, un período de 0,5 horas a varios días será usualmente suficiente para producir los derivados de benzoil-aminotiazol formados como compuestos intermedios (para las condiciones de reacción descritas en la literatura que afectan tal reacción, ver por ejemplo: *Comprehensive Organic Transformations: A Guide to Functional Group Preparations*, 2ª edición, Richard C. Larock. John Wiley & Sons, New York, NY, 1999), los cuales pueden ser convertidos convenientemente en una reacción en un reactor en los amino-tiazoles I deseados. Se ha encontrado conveniente hacer reaccionar los derivados de benzoil-aminotiazoles como compuestos intermedios con aminas (o sus sales respectivas) o hidroilaminas (o sus sales respectivas), bajo varias condiciones con un reactivo de copulación adecuado para tal transformación en presencia o ausencia de un disolvente en presencia o ausencia de una base. Cualquier reactivo de copulación usado comúnmente en tal transformación puede igualmente ser empleado, con la condición de que afecte la reacción y no muestre ningún efecto adverso en la reacción o con los reactivos implicados. Reactivos de copulación típicos para las aminas e hidroxilaminas incluyen: CDI, HATU, EDCI o TBTU y similares. No hay restricción particular en la naturaleza del disolvente a ser empleado, con la condición de que no tenga efectos adversos sobre la reacción o los reactivos implicados y que pueda disolver los reactivos, por lo menos en un cierto grado. Ejemplos para disolventes adecuados o mezclas de los mismos incluyen: DCM, DMF, THF, dioxano y similares. La reacción puede tener lugar en un intervalo amplio de temperaturas, y la temperatura de reacción precisa no es crítica para la invención. Se ha encontrado conveniente llevar a cabo la reacción calentando a partir de la temperatura ambiente hasta la temperatura de

reflujo. El tiempo requerido para la reacción puede también variar ampliamente, dependiendo de muchos factores, notablemente la temperatura de reacción y la naturaleza de los reactivos. Sin embargo, un periodo de 0,5 horas a varios días, será normalmente suficiente para producir los derivados I de tiazol. Para las condiciones de reacción descritas en la literatura que afectan tales reacciones ver por ejemplo: Comprehensive Organic Transformations: A Guide to Functional Group Preparations, 2ª edición, Richard C. Larock. John Wiley & Sons, New York, NY. 1999.

Esquema 2



Algunos compuestos de fórmula (I) pueden poseer centros asimétricos y son por lo tanto capaces de existir en más de una forma estereoisomérica. La invención se refiere también de esta forma a los compuestos en forma isomérica substancialmente pura en uno o más centros asimétricos así como también mezclas, las cuales incluyen mezclas racémicas, de los mismos. Tales isómeros pueden prepararse por síntesis asimétrica, por ejemplo empleando compuestos intermedios quirales, o las mezclas pueden resolverse por métodos convencionales, por ejemplo cromatografía (cromatografía con un adsorbente quiral o eluyente), o empleando un agente disolvente.

Se apreciará, que los compuestos de fórmula general (I) de esta invención pueden ser derivados en grupos funcionales para proporcionar derivados los cuales son capaces de reconvertirse en el compuesto progenitor *in vivo*.

Como se describe anteriormente, los compuestos de fórmula (I) ó sus sales farmacéuticamente aceptables pueden ser usados como sustancias terapéuticamente activas, especialmente como sustancias terapéuticamente activas para el tratamiento y/o profilaxis de enfermedades asociadas con la modulación de los receptores CB1. En una versión, la invención se refiere por lo tanto a compuestos como se han definido anteriormente para emplear como sustancias activas terapéuticas particularmente como sustancias activas terapéuticas para el tratamiento y/o profilaxis de enfermedades asociadas con la modulación de receptores CB1.

La invención se refiere también a composiciones farmacéuticas las cuales comprenden un compuesto como se ha definido anteriormente y un portador y/o coadyuvante farmacéuticamente aceptable.

La invención se refiere además al uso de compuestos como se han definido anteriormente para el tratamiento y/o profilaxis de enfermedades asociadas con la modulación de receptores CB1.

Además, la invención se refiere al uso de compuestos como se han definido anteriormente para la preparación de medicamentos para el tratamiento y/o profilaxis de enfermedades asociadas con la modulación de receptores CB1. Tales medicamentos comprenden un compuesto como se ha definido anteriormente.

En este contexto, la expresión “enfermedades asociadas con la modulación de receptores CB1”, significa enfermedades las cuales pueden ser tratadas y/o prevenidas por modulación de los receptores CB1. Tales enfermedades comprenden, pero no se limitan a, trastornos psíquicos, especialmente ansiedad y trastornos de ansiedad, psicosis, esquizofrenia, depresión, trastornos por abuso de sustancias incluyendo el abuso de psicotrópicos, por ejemplo el abuso y/o dependencia de sustancias, incluyendo la dependencia al alcohol y la dependencia a la nicotina, neuropatías, migraña, estrés, epilepsia, disquinesias, enfermedad de Parkinson, amnesia, trastornos de memoria y cognitivos,

demencia senil, enfermedad de Alzheimer, trastornos de la alimentación, obesidad, diabetes tipo II, o diabetes no dependiente de insulina (NIDD por sus siglas en inglés), enfermedades gastrointestinales, vómitos, diarrea, trastornos urinarios, trastornos cardiovasculares, trastornos de infertilidad, inflamaciones, infecciones, cáncer, trastornos relacionados con la desmielinización, neuroinflamación, en particular en aterosclerosis, o el síndrome de Guillain-Barré, encefalitis vírica, episodios vasculares cerebrales y trauma craneal.

En un aspecto preferido, la expresión “enfermedades asociadas con la modulación de receptores CB1” se refiere a trastornos de la alimentación, obesidad, diabetes tipo II o diabetes no dependiente de insulina (NIDD por sus siglas en inglés), neuroinflamación, diarrea, abuso y/o dependencia de sustancias, incluyendo la dependencia al alcohol y la dependencia a la nicotina. En un aspecto más preferido, el término relacionado con los trastornos de alimentación, obesidad, diabetes tipo II ó diabetes no dependiente de la insulina (NIDD), abuso y/o dependencia de sustancias incluyendo la dependencia al alcohol y la dependencia a la nicotina, siendo la obesidad especialmente preferida.

Es además un objeto preferido, el proporcionar compuestos para emplear en el tratamiento o prevención de la diabetes tipo II (diabetes mellitus no dependiente de insulina (NIDDM) en un humano, el cual comprende la administración de una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de acuerdo con la fórmula (I) en combinación o asociación con una cantidad terapéuticamente efectiva de un inhibidor de la lipasa, particularmente, en donde el inhibidor de la lipasa es el orlistato. También es un objeto de la invención el método como se ha descrito anteriormente para la administración simultánea, separada o secuencial de un compuesto de acuerdo con la fórmula (I) y un inhibidor de la lipasa, particularmente la tetrahidrolipstatina.

Es además un objeto preferido, el proporcionar compuestos para emplear en el tratamiento o prevención de la obesidad y de los trastornos relacionados con la obesidad, el cual comprende la administración de una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de acuerdo con la fórmula (I) en combinación o asociación con una cantidad terapéuticamente efectiva de otros fármacos para el tratamiento de la obesidad o trastornos de la alimentación de tal forma que juntos den una mejora efectiva. Otros fármacos adecuados incluyen pero no se limitan a, agentes anorécticos, inhibidores de la lipasa e inhibidores de la recaptación selectiva de la serotonina (SSRI por sus siglas en inglés). Combinaciones o asociaciones de los agentes anteriores pueden estar comprendidas en administración separada, secuencial, o simultánea.

El inhibidor de lipasa preferido es la tetrahidrolipstatina.

Agentes anorécticos adecuados para emplear en combinación con un compuesto de la presente invención incluyen, pero no se limitan a, aminorex, anfecloral, anfetamina, benzfetamina, clorfentermina, clobenzorex, cloforex, clominox, clortermina, ciclexedrina, dexfenfluramina, dextroanfetamina, dietilpropión, difemetoxidina, N-etilanfetamina, fenbutrazato, fenfluramina, fenisorex, fenproporex, fludorex, fluminorex, furfurilmetilanfetamina, levamfetamina, levofacetoperano, mazindol, mefenorex, metanfeparamona, metanfetamina, norpseudoefedrina, pentorex, fendimetrazina, fenmetrazina, fentermina, fenilpropanolamina, picilorex y sibutramina y sales farmacéuticamente aceptables de las mismas.

Los agentes anorécticos más preferidos son la sibutramina y la fentermina.

Inhibidores adecuados de recaptación selectiva de serotonina para emplear en combinación con un compuesto de la presente invención incluyen: fluoxetina, fluvoxamina, paroxetina y sertralina, y sales farmacéuticamente aceptables de las mismas.

La demostración de actividades biológicas adicionales de los compuestos de la presente invención puede realizarse a través de ensayos *in vitro*, *ex vivo*, e *in vivo* que son bien conocidos en la técnica. Por ejemplo, para demostrar la eficacia de un agente farmacéutico para el tratamiento de trastornos relacionados con la obesidad, tales como la diabetes, Síndrome X, o enfermedad aterosclerótica y trastornos relacionados tales como la hipertrigliceridemia e hipercolesteremia, pueden emplearse los siguientes ensayos.

Método para medir los niveles de glucosa en sangre

Se toman muestras de sangre de los ratones db/db (obtenidos a partir de Jackson Laboratories, Bar Harbor, ME) (ya sea por la vena del ojo o por la vena caudal) y se agrupan de acuerdo con los niveles de glucosa en sangre promedio equivalentes. Los animales se dosifican oralmente (mediante cánula gastroesofágica en un vehículo farmacéuticamente aceptable) con el compuesto de prueba una vez al día durante 7 a 14 días. En este punto, se extraen de nuevo muestras de sangre de los animales por la vena del ojo o por la vena caudal y se determinan los niveles de glucosa en sangre.

Método para medir los niveles de triglicéridos

Se extraen muestras de sangre de los ratones hApoA1 (obtenidos de Jackson Laboratories, Bar Harbor, ME) (por la vena del ojo o por la vena caudal) y se agrupan de acuerdo con los niveles de triglicéridos séricos promedio equivalentes. Los animales se dosifican oralmente (por sonda gastroesofágica en un vehículo farmacéuticamente aceptable) con el compuesto de prueba una vez al día durante 7 a 14 días. Se extraen de nuevo muestras de sangre por la vena del ojo o por la vena caudal, y se determinan los niveles de triglicéridos séricos.

Método para medir los niveles de colesterol HDL

Para determinar los niveles de colesterol HDL en plasma, se extraen muestras de sangre de los ratones hApoA1 y se agrupan por sus niveles de colesterol HDL en plasma promedio equivalentes. Los animales son oralmente dosificados una vez diariamente con un vehículo o un compuesto de prueba durante 7 a 14 días, y después se extraen muestras de sangre al siguiente día. Se analiza el plasma para determinar el colesterol HDL.

Además, para demostrar la acción sobre el SNC de los compuestos de la presente invención, pueden emplearse los siguientes ensayos *in vivo*.

Método para la prueba de aprendizaje de una tarea y de la memoria espacial

Se usa rutinariamente el método Morris Water Maze para evaluar el aprendizaje de una tarea y de la memoria espacial (Jaspers *et al.*, Neurosci. Lett. 117: 149-153, 1990; Morris, J. Neurosci. Métodos 11:47-60, 1984). En este ensayo, se colocan los animales en un estanque de agua el cual se divide en cuadrantes. Se oculta una plataforma en uno de los cuadrantes. Se coloca al animal en el estanque de agua y se espera que localice la plataforma oculta, dentro de un tiempo determinado. Durante un número de pruebas de entrenamiento, el animal aprende la ubicación de la plataforma y escapa del estanque de agua. El animal efectúa múltiples pruebas en esta tarea. La distancia total recorrida, número de pruebas para ubicar la plataforma, tiempo para descubrir la plataforma, y la trayectoria de nadado son registrados para cada animal. Se mide la capacidad de aprendizaje del animal por el tiempo o número de pruebas requeridas para encontrar la plataforma oculta. El déficit o mejora de memoria se determina por el número de pruebas o tiempo para encontrar la plataforma en un tiempo de retraso predeterminado después de la adquisición. El aprendizaje y memoria pueden ser medidos por el número de veces que el animal cruza el cuadrante donde se ubica la plataforma durante la fase de adquisición.

Método para probar la dependencia del fármaco

La autoadministración en animales es una predicción del potencial de abuso del compuesto en humanos. Las modificaciones para este procedimiento pueden también ser usadas para identificar compuestos que evitan o bloquean el reforzamiento de las propiedades de fármacos que tienen un potencial abuso. Un compuesto que extingue la autoadministración de un fármaco puede evitar este abuso del fármaco o su dependencia. (Rinaldi *et al.*, Psychopharmacol. 161: 442-448, 2002; Campbell *et al.*, Exp. Clin. Psychopharmacol. 8: 312-25, 2000). En una prueba de autoadministración, se colocan los animales en las cámaras operantes que contienen una palanca y una palanca inactiva. Cada respuesta a la palanca activa produce una infusión de, o bien el compuesto de prueba o bien un fármaco conocido, para ser autoadministrado. Las presiones sobre la palanca inactiva no tienen ningún efecto, pero también se registran. A continuación, los animales se entrenan para autoadministrarse un compuesto/fármaco durante un periodo estipulado de tiempo para tener acceso al fármaco durante cada sesión diaria. La iluminación con la luz de la cámara del alojamiento señala el inicio de la sesión y la disponibilidad del compuesto/ fármaco. Cuando la sesión termina, la luz del alojamiento se apaga. Inicialmente, tiene lugar una infusión de fármaco con cada presión de la palanca activa. Una vez que el comportamiento de presión de la palanca ha sido establecido, se incrementa el número de presiones para producir una infusión de fármaco. Después de que se ha obtenido una autoadministración estable del compuesto/fármaco, puede ser evaluado el efecto de un segundo compuesto sobre el comportamiento reforzado por el fármaco. La administración de este segundo compuesto antes de la sesión puede, bien sea potenciar, bien sea extinguir, o puede no producir ningún cambio en el comportamiento a la autoadministración.

Se realizan las siguientes pruebas con el fin de determinar la actividad de los compuestos de fórmula (I).

Se determina la afinidad de los compuestos de la invención para los receptores CB1 cannabinoides usando preparaciones de membrana de células de riñón embrionarias humanas (HK) en las cuales el receptor CB1 de cannabis humana es transfectado temporalmente usando el sistema de Virus Semliki Fores junto con [3H]-CP-55,940 como radioligando. Después de la incubación de una preparación de membrana celular preparada recientemente con el [3H]-ligando, con o sin adición de compuestos de la invención, se realiza una separación del ligando enlazado y el ligando libre, por filtración sobre filtros de fibra de vidrio. La radioactividad en el filtro se mide por conteo de centelleo líquido.

Se determina la afinidad de los compuestos de la invención para receptores CB2 cannabinoides usando preparaciones de membrana de células de riñón embrionarias humanas (HEK) en las cuales se transfecta temporalmente el receptor CB2 de cannabis humana usando el sistema de virus Semliki Forest junto con [3H]-CP-55,940 como radioligando. Después de la incubación de una preparación de membrana celular recientemente preparada con el [3H]-ligando, con o sin adición de compuestos de la invención, se efectuó la separación del enlace del ligando enlazado y libre por filtración sobre filtros de fibra de vidrio. La radioactividad en el filtro se mide por conteo de centelleo líquido.

La actividad antagonística CB1 cannabinoide de compuestos de la invención se determinó por estudios funcionales usando células CHO en las cuales los receptores CB1 cannabinoides humanos son expresados establemente (ver M. Rinaldi-Carmona *et al.*, J. Pharmacol. Exp. Ther. 278 (1996)871). La expresión estable del receptor cannabinoide humano en sistemas celulares se descubrió en primer lugar en Nature 1990, 346, 561-564 (CB1) y Nature 1993, 365, 61-65 (CB2) respectivamente. Se estimuló la adenilil ciclasa usando forskolina y se midió cuantificando la cantidad de AMP cíclico acumulado. La activación concomitante de receptores CB1 por agonistas del receptor CB1 (por ejemplo, CP-55,940 ó (R)-WIN-66212-2) puede atenuar la acumulación inducida por forskolina de AMPc en una forma depen-

ES 2 298 840 T3

diente de la concentración. Esta respuesta mediada por el receptor CB1 puede ser antagonizada por los antagonistas del receptor CB1 tales como los compuestos de la invención.

Los compuestos de fórmula (I) muestran una excelente afinidad para el receptor CB1, determinada con las condiciones experimentales descritas en Devane *et al.* Mol. Pharmacol. 34 (1988) 605-613. Los compuestos de la presente invención o las sales o solvatos farmacéuticamente aceptables son antagonistas y selectivos para el receptor CB1 con afinidades inferiores a $IC_{50} = 5 \mu M$, preferentemente inferiores a $IC_{50} = 2 \mu M$. Dichos compuestos exhiben por lo menos una selectividad de 10 veces frente el receptor CB2.

Compuesto del Ejemplo	IC_{50} [μM]
2	0,51
6	0,61
11	0,81
18	0,85
27	0,52
33	0,55
43	0,81
95	0,26
138	0,43
147	0,49

Efecto del antagonista/agonista inverso del receptor CB1 en la hipotermia inducida por CP 55,940 en ratones NMRI

Animales

Se usan ratones NMRI machos en este estudio, obtenidos de Research Consulting Company Ltd (RCC) de Füllinsdorf (Suiza). Se usan ratones, que pesan 30-31 g en este estudio. La temperatura ambiente es aproximadamente 20-21°C y la humedad relativa 55-65%. Se mantiene un ciclo de luz oscuridad de 12 horas en los alojamientos en todas las pruebas que se realizan durante la fase de luz. El acceso al agua corriente y alimento es *ad libitum*.

Método

Se hacen todas las mediciones entre 12:00 am y 5:00 pm. Se llevan los ratones a este ambiente y se habitúan durante por al menos dos horas antes del inicio del experimento. Los animales tienen siempre acceso libre al alimento y agua. Para cada dosis, se usan 8 ratones. Se registran las mediciones de temperatura corporal rectal por medio de una sonda rectal (RET2 de Physitemp) y termómetro digital (Digisense n°8528-20 de Cole Parmer, Chicago USA). Se inserta la sonda aproximadamente 3,5 cm en cada ratón.

Se toma la temperatura corporal 15 minutos antes de la administración de, ya sea el vehículo o ya sea el antagonista/agonista inverso del receptor CB1. 30 ó 90 minutos después de la administración i.p. o p.o. de este compuesto, respectivamente, se registra la temperatura corporal rectal con el fin de evaluar cualquier influencia del compuesto por sí mismo. El agonista del receptor CB, CP 55,940 (0.3 mg/kg) se administra inmediatamente por vía intravenosa, y 20 minutos después de la administración i.v. de CP 55940, se mide otra vez la temperatura corporal.

La actividad *in vivo* de los compuestos de fórmula (1) se evalúa por su capacidad de regular el comportamiento de alimentación mediante el registro del consumo de alimento en animales privados de alimentación.

Se entrenan las ratas para tener acceso al alimento durante 2 horas por día y se les priva de alimento durante 22 horas. Cuando se entrenan bajo este programa, la cantidad de alimento ingerido cada día durante esta sesión de ingesta de alimento de 2 horas es constante día tras día.

ES 2 298 840 T3

Para probar la capacidad de los compuestos de fórmula (I) para disminuir la ingesta de alimento, se usan 8 animales en un estudio cruzado. Se alojan individualmente las ratas en cajas de plexiglas con una rejilla en el piso y se coloca un papel debajo del piso de la jaula para recoger cualquier derrame. Un suministrador de alimento (vaso) llenado con una cantidad prepesada de alimento se presenta a las mismas durante 2 horas. Al final de la sesión de ingesta de alimentos, las ratas regresan a su jaula de alojamiento. Cada rata se pesa antes del inicio del experimento y se registra la cantidad del alimento consumido durante esta sesión de ingesta de alimento de 2 horas. Se administró por vía oral ya sea el compuesto de prueba en varias dosis, ya sea el vehículo, 60 minutos antes de la sesión de ingesta de alimentos de 2 horas. Se incluye un control positivo Rimobant (SR141716) en el experimento. Se empleó un análisis estadístico Anova con mediciones repetidas seguido de una prueba posthoc Student-Neumann-Keuls. *P < 0,05 comparado con ratas tratadas con solución salina.

Adicionalmente puede ser demostrada la utilidad de compuestos de fórmula (I) en enfermedades o trastornos en modelos de enfermedad en animales que han sido descritos en la literatura. Los siguientes son ejemplos de tales modelos de enfermedad en animales: a) reducción de ingesta de alimento dulce en marmotas (Behavioural Pharm. 1998, 9, 179-181); b) reducción de ingesta de sacarosa y etanol en ratones (Psychopharm. 1998, 135, 324-332; Psychopharmacol 2000, 151: 25-30); c) actividad motora incrementada y acondicionamiento al lugar de ratas (Psychopharma. 1998, 135, 324-332; Psychopharmacol 2000, 151-25-30); d) actividad locomotora espontánea en ratones (J. Pharm. Exp. Ther. 1996, 277, 586-594); e) reducción de la autoadministración de narcóticos en ratones (Sci. 1999, 283, 401-404);

Los compuestos de fórmula (I) y/o sus sales farmacéuticamente aceptables pueden ser usados como medicamentos, por ejemplo en forma de preparaciones farmacéuticas para administración enteral, parental o tópica. Pueden ser administrados, por ejemplo, peroralmente, por ejemplo en forma de comprimidos, comprimidos recubiertos, grageas, cápsulas de gelatina dura y blanda, soluciones, emulsiones o suspensiones, rectalmente por ejemplo en forma de supositorios, parentalmente, por ejemplo en la forma de soluciones de inyección o soluciones de infusión, o tópicamente por ejemplo en forma de ungüentos, cremas o aceites. Se prefiere la administración oral.

La producción de las preparaciones farmacéuticas puede ser efectuada en una forma la cual será familiar para cualquier persona experta en la técnica por llevar los compuestos descritos de fórmula (I) y/o sus sales farmacéuticamente aceptables, opcionalmente en combinación con otras sustancias terapéuticamente valiosas, en una forma de administración galénica junto con materiales portadores sólidos o líquidos terapéuticamente compatibles, inertes, no tóxicos, adecuados y, si se desea, adyuvantes farmacéuticos usuales.

Los materiales portadores adecuados no son solamente materiales portadores inorgánicos, sino también materiales portadores orgánicos. De esta forma, por ejemplo, lactosa, almidón de maíz o derivados de los mismos, talco, ácido esteárico o sus sales pueden ser usados como materiales portadores para comprimidos, comprimidos recubiertos, grageas, y cápsulas de gelatina dura. Los materiales portadores adecuados para cápsulas de gelatina blanda son, por ejemplo, aceites vegetales, ceras, grasas y polioles semisólidos y líquidos (dependiendo de la naturaleza del ingrediente activo, sin embargo, puede no ser requerido un portador en el caso de cápsulas de gelatina blanda). Materiales portadores adecuados para la producción de soluciones y jarabes son, por ejemplo, agua, polioles, sacarosa, azúcar invertido y similares. Materiales portadores adecuados para soluciones de inyección son, por ejemplo, agua, alcoholes, polioles, glicerina y aceites vegetales. Los materiales portadores adecuados para supositorios son, por ejemplo, aceites naturales o endurecidos, ceras, grasas y polioles semilíquidos o líquidos. Los materiales portadores adecuados para preparaciones tópicas son glicéridos, glicéridos semisintéticos y sintéticos, aceites hidrogenados, ceras líquidas, parafinas líquidas, alcoholes de ácidos grasos, esteroides, polietilenglicoles y derivados de celulosa.

Estabilizantes usuales, conservantes, agentes de humectación y emulsionantes, agentes para la mejora de la consistencia, agentes para la mejora del sabor, sales para variar la presión osmótica, sustancias tampón, solubilizantes, colorantes y agentes de enmascaramiento y antioxidantes son considerados como adyuvantes farmacéuticos.

La dosis de los compuestos de fórmula (I) puede variar dentro de límites amplios dependiendo de la enfermedad a ser controlada, la edad y la condición individual del paciente y el modo de administración, y será, por supuesto, para ser ajustada a los requerimientos individuales en cada caso particular. Para pacientes adultos entra en consideración una dosis diaria de aproximadamente 1 a 1000 mg, en especial aproximadamente 1 a 100 mg. Dependiendo de la severidad de la enfermedad y el perfil farmacocinético preciso, el compuesto puede ser administrado con una o varias unidades de dosis diarias, por ejemplo en 1 a 3 unidades de dosis.

Las preparaciones farmacéuticas convenientemente contienen aproximadamente 1-500 mg, de preferencia 1-100 mg, de un compuesto de fórmula (I).

Los siguientes ejemplos sirven para ilustrar la presente invención con mayor detalle. No son propuestos, sin embargo, con objeto de limitar el alcance de la invención en ninguna forma.

Ejemplos

EM= espectrometría de masas; aq= acuoso, THF=tetrahidrofurano, DMF=dimetilformamida, DCM=diclorometano.

ES 2 298 840 T3

Ejemplo 1

Materiales de partida

5 Ejemplo A

Éster etílico del ácido 2-(3,4-dimetoxi-fenilamino)-tiazol-4-carboxílico; bromhidrato

10 Se calienta una mezcla de 10 g (47,1 mmoles)(3,4-dimetoxi-fenil)-tiourea y 5,93 ml (47,1 mmoles) de bromopiruvato de etilo en 50 ml de etanol a 60°C durante 16 horas. Se filtra el precipitado y se lava con pequeñas porciones de etanol frío obteniéndose después del secado 15,7 g (85,6%) del compuesto del título como un sólido cristalino. EM (m/e): 308,6 (MH⁺, 100%).

15 Ejemplo B

Éster etílico del ácido 2-(4-cloro-fenilamino)-tiazol; bromohidrato

20 Se calienta una mezcla de 10 g (53,5 mmoles) de 4-cloro-fenil-tiourea y 6,74 ml (53,5 mmoles) de bromopiruvato de etilo en 50 ml de etanol a 60°C durante 16 horas. Se filtra el precipitado y se lava con porciones pequeñas de etanol frío obteniéndose después del secado 11,5 g (59,2%) del compuesto título como un sólido cristalino. EM (m/e): 282,6 (MH⁺).

25 Ejemplo C

Éster etílico del ácido 2-[(2-cloro-benzoil)-(4-clorofenil)-amino]-tiazol-4-carboxílico

30 Se agita una mezcla de 2,58 g (7,1 mmoles) del éster etílico del ácido 2-(4-cloro-fenilamino)-tiazol-4-carboxílico; bromhidrato, 1,87 g (10,7 mmoles) de cloruro de 2-clorobenzoilo y 2,96 ml (21,4 mmoles) de NEt₃ en 30 ml de DCM a temperatura ambiente durante 24 horas. Después de la evaporación de los volátiles se disuelve el residuo en MeOH y se purifica por cromatografía de columna instantánea sobre sílice eluyendo con un gradiente de heptano/acetato de etilo obteniéndose después de la evaporación de las fracciones del producto, 2,21 g (74%) del compuesto del título. EM (m/e):421,0 (MH⁺, 100%).

35

Ejemplo D

Éster etílico del ácido 2-[(4-cloro-fenil)-(2,4-dicloro-benzoil)-amino]-tiazol-4-carboxílico

40 Se agita una mezcla de 2,58 g (7,1 mmoles) del éster etílico del ácido 2-(4-cloro-fenilamino)-tiazol-4-carboxílico; bromhidrato, 2,24 g (10,7 mmoles) cloruro de 2,4-diclorobenzoilo y 2,96 ml (21,4 mmoles) de NEt₃ en 30 ml de DCM a temperatura ambiente durante 24 horas. Después de la evaporación de los volátiles se disuelve el residuo en MeOH y se purifica por cromatografía de columna instantánea en sílice eluyendo con un gradiente de heptano/acetato de etilo obteniéndose después de la evaporación de las fracciones de producto, 2,81 g (87%) del compuesto del título. EM (m/e): 457,1 (MH⁺, 100%).

45

50 Ejemplo E

Ácido 2-[(2,4-dicloro-benzoil)-(3,4-dimetoxi-fenil)-amino]-tiazol-4-carboxílico

55 Se calienta una mezcla de 2,25 g (4,68 mmoles) del éster etílico del ácido 2-[(2,4-dicloro-benzoil)-(3,4-dimetoxi-fenil)-amino]-tiazol-4-carboxílico, 2,5 ml de ácido acético y 7,5 ml de HCl concentrado en 10 ml de dioxano a 60°C durante 2 horas. Se filtra el precipitado y se lava con dioxano obteniéndose después del secado 0,566 g (22%) del compuesto del título. EM (m/z):453,0 (MH⁺, 100%).

60 Ejemplo F

Ácido 2-[(2-cloro-benzoil)-(3,4-dimetoxi-fenil)-amino]-tiazol-4-carboxílico

65 Se calienta una mezcla de 2,09 g (4,68 mmoles) del éster etílico del ácido 2-[(2-cloro-benzoil)-(3,4-dimetoxi-fenil)-amino]-tiazol-4-carboxílico, 2,5 ml de ácido acético y 7,5 ml de HCl concentrado en 10 ml de dioxano a 60°C durante 2 horas. Se somete la mezcla a purificación por HPLC de fase inversa eluyendo con un gradiente de acetonitrilo/agua obteniéndose después de la evaporación de las fracciones del producto, 1,1 g (56%) del compuesto del título. EM (m/e):419,2 (MH⁺, 100%).

ES 2 298 840 T3

Ejemplo G

Ácido 2-[(4-cloro-fenil)-(2,4-dicloro-benzoil)-amino]-tiazol-4-carboxílico

5 Se calienta una mezcla de 2,13 g (4,68 mmoles) del éster etílico del ácido 2-[(2,4-dicloro-benzoil)-(4-cloro-fenil)-amino]-tiazol-4-carboxílico, 2,5 ml de ácido acético y 7,5 ml de HCl concentrado en 10 ml de dioxano a 60°C por 2 horas. Se somete la mezcla a purificación por HPLC de fase inversa eluyendo con un gradiente de acetonitrilo/agua obteniéndose después de la evaporación de las fracciones del producto, 0,955 g (48%) del compuesto del título. EM (m/e):429,1 (MH⁺, 100%).

Ejemplo H

Ácido 2-[(2-cloro-benzoil)-(4-cloro-fenil)-amino]-tiazol-4-carboxílico

15 Se calienta una mezcla de 1,97 g (4,68 mmoles) del éster etílico del ácido 2-[(2-cloro-benzoil)-(4-cloro-fenil)-amino]-tiazol-4-carboxílico, 2,5 ml de ácido acético y 7,5 ml de HCl concentrado en 10 ml de dioxano a 60°C durante 2 horas. Se somete la mezcla a purificación por HPLC de fase inversa eluyendo con un gradiente de acetonitrilo/agua obteniéndose después de la evaporación de las fracciones del producto, 1,02 g (56%) del compuesto del título. EM (m/e):393,1 (MH⁺, 100%).

Ejemplo I

Éster etílico del ácido 2-(4-cloro-fenilamino)-5-metil-tiazol-4-carboxílico

25 Se calienta una mezcla de 5,32 g (28,5 mmoles) de 4-cloro-fenil-tiourea y 5,35 g (32,5 mmoles) de α -metilcloropiruvato (J. Chem. Soc. Perkin 1, 1982, 2, 159) en 50 ml de MeOH bajo reflujo durante 4 horas y se enfría a temperatura ambiente y se agrega 25% de NH₄OH acuoso. Se extrae la mezcla 3 veces con 50 ml de DCM y se lavan las capas orgánicas combinadas 2 veces con 30 ml de agua, se seca con MgSO₄ y se evapora bajo presión reducida. Se recristaliza el residuo con EtOH obteniéndose 5,30 g (66%) del compuesto del título como cristales blancos.

35 EM (m/e): 282,7 (MH⁺, 100%)

Ejemplo J

Éster etílico del ácido 2-(3,4-dimetoxi-fenilamino)-5-metil-tiazol-4-carboxílico

40 Se calienta una mezcla de 5,97 g (28,1 mmoles) de (3,4-dimetoxi-fenil)-tiourea y 5,26 g (0,32 mmoles) de α -metilcloropiruvato (J. Chem. Soc. Perkin 1, 1982, 2, 159) en 50 ml de MeOH bajo reflujo durante 4 horas, se enfría a temperatura ambiente y se agrega 25% de NH₄OH acuoso. Se extrae la mezcla 3 veces con 50 ml de DCM y se lavan las capas orgánicas combinadas 2 veces con 30 ml de agua, se seca con MgSO₄ y se evapora a presión reducida. Se recristaliza el residuo con EtOH obteniéndose 4,23 g (49%) del compuesto del título como cristales blancos.

45 EM (m/e): 309,5 (MH⁺, 100%)

Ejemplo K

Ácido 2-(4-cloro-fenilamino)-5-metil-tiazol-4-carboxílico

55 Se calienta una mezcla de 5,1 g (18 mmoles) de éster etílico del ácido 2-(4-cloro-fenilamino)-5-metil-tiazol-4-carboxílico y 10,8 ml de KOH acuoso en 50 ml de THF a 50°C durante 16 horas. Después de la evaporación de los compuestos volátiles se agregan 100 ml de agua y 6 ml de HOAC y se extrae la mezcla 3 veces con 500 ml de acetato de etilo. Se lavan las capas orgánicas combinadas 3 veces con 200 ml de agua, y se concentra a 40°C a presión reducida hasta que se inicia la precipitación. Después de enfriar a temperatura ambiente se filtran los cristales, se lavan 3 veces con 10 ml de acetato de etilo y se secan obteniéndose 2,16 g (44,5%) del compuesto del título. EM (m/e): 453,0 (MH⁺, 100%).

65

ES 2 298 840 T3

Ejemplo L

Ácido 2-(3,4-dimetoxi-fenilamino)-5-metil-tiazol-4-carboxílico

5 Se calienta una mezcla de 4,1 g (12,7 mmoles) de éster etílico del ácido 2-(3,4-dimetoxi-fenilamino)-5-metil-tiazol-4-carboxílico y 7,6 ml de KOH acuoso en 50 ml de THF a 50°C durante 16 horas. Después de la evaporación de los compuestos volátiles se agregan 100 ml de agua y 6 ml de HOAC y se extrae la mezcla 3 veces con 500 ml de acetato de etilo. Se lavan las capas orgánicas combinadas 3 veces con 200 ml de agua, y se concentra a 40°C a presión reducida hasta que se inicia la precipitación. Después de enfriar a temperatura ambiente se filtran los cristales, se lavan 10 3 veces con 10 ml de acetato de etilo y se secan obteniéndose 2,16 g (44,5%) del compuesto del título. EM (m/e): 295,3 (MH⁺, 100%).

Ejemplo M

Ácido 2-[(4-cloro-fenil)-(2,4-dicloro-benzoil)-amino]-5-metil-tiazol-4-carboxílico

20 Se agita una mezcla de 2,0 g (7,4 mmoles) de ácido 2-(4-cloro-fenilamino)-5-metil-tiazol-4-carboxílico, 1,56 ml (11,1 mmoles) de cloruro de 2,4-diclorobenzoilo y 3,09 ml (22,3 mmoles) de NEt₃ en 30 ml de DCM a temperatura ambiente durante 2 horas. Después de eliminar todos los productos volátiles, se usa la espuma amarilla resultante sin purificación adicional en la etapa siguiente. EM (m/e): 441,0 (MH⁺, 100%).

Ejemplo N

Ácido 2-[(2,4-dicloro-benzoil)-(3,4-dimetoxi-fenil)-amino]-5-metil-tiazol-4-carboxílico

30 Se agita una mezcla de 2,74 g (9,3 mmoles) de ácido 2-(3,4-dimetoxi-fenilamino)-5-metil-tiazol-4-carboxílico, 1,95 ml (14 mmoles) de cloruro de 2,4-diclorobenzoilo y 3,88 ml (279 mmoles) de NEt₃ en 30 ml de DCM a temperatura ambiente durante 5 minutos y se agregan 50 ml de agua y se agita la mezcla a temperatura ambiente durante 16 horas. Después de la evaporación de todos los compuestos volátiles se extrae el residuo con DCM y se evapora a presión reducida obteniéndose 4,18 g de un sólido de color café claro, amorfo, el cual se usa sin purificación adicional en la etapa siguiente. EM (m/e): 467,2 (MH⁺, 100%).

Ejemplo O

Éster etílico del ácido 2-(3,4-dimetoxi-fenilamino)-tiazol-5-carboxílico

40 Se trata una mezcla de 10 g (28,5 mmoles) de 4-isotiocianato-1,2-dimetoxibenceno en 51 ml de THF a 0°C con 5,1 g (63,3 mmoles) de clorhidrato de formamida y 63,3 ml de NaOH 1N y se agita durante 3 horas, después de lo cual se concentra la mezcla. Se agregan 500 ml de acetato de etilo y 100 ml de agua y se filtra el precipitado y se seca obteniéndose el producto intermedio 1-[1-amino-metilideno]-3-(3,4-dimetoxi-fenil)-tiourea (MH⁺ 240,2) la cual es usada sin purificación adicional. Se disuelve la tiourea en 50 ml de THF y se trata con 8,55 g (51,2 mmoles) de bromoacetato de etilo y 14,2 ml de NEt₃ y se agita a temperatura ambiente durante 15 horas y a 50°C durante 8 horas. Se concentra la mezcla y se extrae con CHCl₃. Se lava la capa orgánica con Na₂CO₃ acuoso (1M) y solución de NaCl saturada, se seca con MgSO₄ y se evapora. Se purifica el residuo con HPLC preparativa obteniéndose 4,04 (26%) del compuesto del título.

50 EM (m/e): 309,2 (MH⁺, 100%)

Ejemplo P

Éster etílico del ácido 2-(4-cloro-fenilamino)-tiazol-5-carboxílico

60 Se trata una mezcla de 10 g (51,2 mmoles) de 4-isotiocianato-4-cloro-benceno en 51 ml de THF a 0°C con 5,15 g (64,02 mmoles) de clorhidrato de formamida y 64 ml de NaOH 1 N y se agita durante 5 horas, después de lo cual se concentra la mezcla. Se agregan 500 ml de acetato de etilo y se seca obteniéndose el producto intermedio 1-[1-amino-metilideno]-3-(4-cloro-fenil)-tiourea (MH⁺ 213,5) el cual se usa sin purificación adicional. Se disuelve la tiourea en 50 ml de THF y se trata con 8,55 g (51,2 mmoles) de bromoacetato de etilo y 15,3 ml de NEt₃ y se agita a 50°C durante 18 horas. Se concentra la mezcla y se extrae con CHCl₃. Se lava la capa orgánica con Na₂CO₃ (1M) y una solución de NaCl saturada, se seca con MgSO₄ y se evapora. Se purifica el residuo por cromatografía de columna sobre sílice obteniéndose 3,48 g (22%) del compuesto del título.

65 EM (m/e): 282,8 (MH⁺, 10%).

ES 2 298 840 T3

Ejemplo Q

Ácido 2-(3,4-dimetoxi-fenilamino)-tiazol-5-carboxílico

5 Se calienta una mezcla de 3,9 g (12,78 mmoles) de éster etílico del ácido 2-(3,4-dimetoxi-fenilamino)-tiazol-5-carboxílico y 12,78 ml de KOH 5M en 23,5 ml de THF a 55°C durante 22 horas. Después de la acidificación con HCl acuoso. Se extrae la mezcla con acetato de etilo y se lavan las capas orgánicas combinadas con agua, se secan con MgSO₄ y se evaporan a sequedad. El material precipitado adicionalmente a partir de la fase acuosa se filtra y se seca. Se obtienen 2,39 g (67%) del compuesto del título como cristales de color beige. EM (m/e):279,0 (M-H, 100%).

Ejemplo R

Ácido 2-(4-cloro-fenilamino)-tiazol-5-carboxílico

15 Se calienta una mezcla de 3,0 g (11,1 mmoles) de éster etílico del ácido 2-(4-cloro-fenilamino)-tiazol-5-carboxílico y 6,7 ml de KOH 5M en 50 ml de THF y 10 ml de MeOH a 50°C durante 4 horas y a continuación se concentra. Se disuelve el residuo en agua, se acidifica con ácido acético y se extrae con acetato de etilo. Se lavan las capas orgánicas combinadas con agua, se secan con MgSO₄ y se evaporan. Se recrystaliza el residuo con acetato de etilo obteniéndose 2,0 g (70%) del compuesto del título como cristales de color blanco. (m/e):254,9 (M+H⁺, 100%).

Ejemplo S

Ácido 2-(4-(trifluorometoxi)fenilamino)-tiazol-4-carboxílico

25 Se calienta una mezcla de 12,9 g (54,6 mmoles) de [4-(trifluorometoxi)fenil]-tiourea, y 9,3 g (55,7 mmoles) de ácido bromopirúvico en 70 ml de etanol a 60°C durante 1 hora. Se filtra el precipitado y se lava con porciones pequeñas de etanol frío obteniéndose después del secado, 8,9 g (53%) del compuesto del título como un sólido cristalino.

EM (m/e):303,1 (M-H).

Ejemplo T

Ácido 2-[(2-cloro-benzoil)-(4-trifluorometoxifenil)-amino]-tiazol-4-carboxílico

35 Se agita una mezcla de 2,0 g (6,6 mmoles) de ácido 2-(4-(trifluorometoxi)fenilamino)-tiazol-4-carboxílico, 2,87 g (16,4 mmoles) de cloruro de 2-clorobenzoilo y 0,92 g (6,6 mmoles) de carbonato de potasio en 50 ml de THF a 50°C durante 48 horas. Después de la evaporación de los compuestos volátiles se fracciona el residuo entre agua y acetato de etilo. Se agrupan las fases orgánicas, se secan con MgSO₄ y se elimina el disolvente *in vacuo*. La cristalización con n-heptano produce 2,1 g (72%) del compuesto título.

45 EM (m/e):441,0, 443,0 (M-H).

Ejemplo U

Ácido 2-[(2-cloro-4-fluoro-benzoil)-(4-trifluoro-metoxifenil)-amino]-tiazol-4-carboxílico

50 Se agita una mezcla de 2,0 g (6,6 mmoles) de ácido 2-(4-(trifluorometoxi)fenilamino)-tiazol-4-carboxílico, 3,17 g (16,4 mmoles) de cloruro de 2-cloro-4-fluorobenzoilo y 0,92 g (6,6 mmoles) de carbonato de potasio en 50 ml de THF en 50°C por 48 horas. Después de la evaporación de los compuestos volátiles se fracciona el residuo entre agua y acetato de etilo. Se agrupan las fases orgánicas, se secan con MgSO₄ y se elimina el disolvente *in vacuo*. La cristalización a partir de n-heptano/acetato de etilo produce 3,4 g del compuesto título el cual se usa sin purificación adicional.

60 EM (m/e):459,0, 461,0 (M-H).

Ejemplo V

Ácido 2-[(2,4-dicloro-benzoil)-(4-trifluorometoxi-fenil)-amino]-tiazol-4-carboxílico

65 Se agita una mezcla de 2,0 g (6,6 mmoles) de ácido 2-(4-(trifluorometoxi)fenilamino)-tiazol-4-carboxílico, 3,44 g (16,4 mmoles) de cloruro de 2,4-dicloro-benzoilo y 0,92 g (6,6 mmoles) de carbonato de potasio en 50 ml de

ES 2 298 840 T3

THF a 50°C durante 48 horas. Después de la evaporación de los compuestos volátiles se fracciona el residuo entre agua y acetato de etilo. Se agrupan las fases orgánicas, se secan con MgSO₄ y se elimina el disolvente *in vacuo*. La cristalización a partir de n-heptano/acetato de etilo produce 2,5 g (79%) del compuesto del título.

5 EM (m/e):474,8, 476,8 (M-H).

Ejemplo W

10 *1-(4-cloro-3-metoxifenil)-tiourea*

Se agrega gota a gota el isotiocianato de benzoilo (8,8 ml, 64 mmoles) a una solución de 4-cloro-3-metoxi-benzenamina (10 g, 63 mmoles) en 160 ml de THF. Se agita la mezcla a temperatura ambiente durante 40 minutos, se eliminan los compuestos volátiles y se disuelve el residuo en 400 ml de metanol. Se agrega una solución de carbonato de potasio (26,3 g, 190 mmoles) en 200 ml de agua y se agita la mezcla en temperatura ambiente por 90 minutos. Se precipita el producto título (13,5 g, 98%) después de eliminar 450 ml de los disolventes.

EM (m/e):216,0, 218,0 (M⁺)

20

Ejemplo X

Ácido 2-(4-cloro-3-metoxi-fenilamino)-tiazol-4-carboxílico

25 Se calienta una mezcla de 7,8 g (36 mmoles) de 1-(4-cloro-3-metoxifenil)tiourea, y 6,2 g (36 mmoles) de ácido bromopirúvico en 80 ml de etanol a 60°C durante 1 hora. Se filtra el precipitado y se lava con porciones pequeñas de etanol frío obteniéndose después del secado, 10,0 g (98%) del compuesto título como un sólido cristalino.

30

EM (m/e):283,1 (M-H).

Ejemplo Y

35 *2-[(2,4-dicloro-benzoil)-(4-cloro-3-metoxi-fenil)-amino]-tiazol-4-carboxílico*

Se agita una mezcla de 5,0 g (17 mmoles) de ácido 2-(4-cloro-3-metoxi-fenilamino)-tiazol-4-carboxílico, 9,2 g (44 mmoles) de cloruro de 2,4-dicloro-benzoilo y 2,45 g (17,7 mmoles) de carbonato de potasio en 250 ml de THF a 50°C durante 18 horas. Después de la evaporación de los compuestos volátiles se fracciona el residuo entre agua y acetato de etilo. Se agrupan las fases orgánicas, se secan con MgSO₄ y se elimina el disolvente *in vacuo*. La cristalización con n-heptano/acetato de etilo produce 5,8 g (72%) del compuesto título.

40

EM (m/e):455,1, 457,1 (M-H)

45

Ejemplo Z

Éster metílico del ácido 2-(4-cloro-3-metoxi-fenilamino)-5-metil-tiazol-4-carboxílico

50 Se calienta una mezcla de 8,7 g (40,1 mmoles) de 1-(4-cloro-3-metoxifenil)-tiourea y 7,5 g (0,44 mmoles) de α -metilcloropiruvato (J. Chem. Soc. Perkin 1, 1982, 2, 159) en 140 ml de metanol a reflujo durante 5 horas, se enfría a temperatura ambiente y se eliminan los compuestos volátiles. Se disuelve el residuo en diclorometano y se lava sucesivamente con 25% de amoníaco acuoso y agua. Se extraen las fases de agua tres veces con diclorometano, se agrupan las fases orgánicas, se secan con MgSO₄ y se elimina el disolvente *in vacuo*. Se purifica el residuo por cromatografía sobre silicagel con heptano/acetato de etilo (1:2) para dar 6,2 g (50%) del compuesto del título como un sólido incoloro.

55

EM (m/e):313,1, 315,1 (MH⁺)

60

Ejemplo AA

Ácido 2-(4-cloro-3-metoxi-fenilamino)-5-metil-tiazol-4-carboxílico

65 Se calienta una mezcla de 6,0 g (19 mmoles) de éster metílico del ácido 2-(4-cloro-3-metoxifenilamino)-5-metil-tiazol-4-carboxílico y 11,5 ml de KOH acuoso 5M en 60 ml de THF a 50°C durante 3 horas. Después del enfriamiento a temperatura ambiente la sal de potasio del producto precipita y se filtra. Este sólido se disuelve en una mezcla de agua (250 ml) y ácido acético (12 ml) y se extrae la solución tres veces con acetato de etilo. Se agrupan las fases

ES 2 298 840 T3

orgánicas con agua y se elimina el disolvente. Se agita el residuo con diclorometano/n-heptano (1:1, 30 ml) y se aísla el sólido por filtración. Se elimina el disolvente residual *in vacuo* obteniéndose 4,4 g (77%) del compuesto del título.

EM (m/e):297,1, 299,1 (M-H)

Ejemplo AB

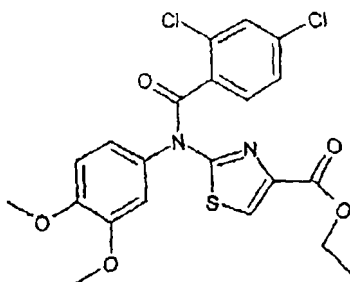
Ácido 2-[(2,4-dicloro-benzoil)-(4-cloro-metoxi-fenil)-amino]-5-metil-tiazol-4-carboxílico

Se agita una mezcla de 4,3 g (14 mmoles) de 2-(4-cloro-3-metoxi-fenilamino)-5-metil-tiazol-4-carboxílico, 7,5 ml (35 mmoles) de cloruro de 2,4-dicloro-benzoilo y 2,01 (14,5 mmoles) de carbonato de potasio en 200 ml de THF a 50°C durante 18 horas. Después de la evaporación de los compuestos volátiles se fracciona el residuo entre agua y acetato de etilo. Se agrupan las fases orgánicas, se secan con MgSO₄ y se elimina el disolvente *in vacuo*. La cristalización con n-heptano/acetato de etilo produce 6,6 g (97%) del compuesto del título.

EM (m/e):469,0, 471,0 (M-H)

Ejemplo 2

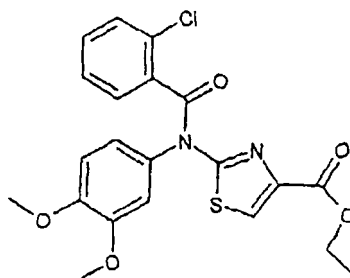
Éster etílico del ácido 2-[(2,4-dicloro-benzoil)-(3,4-dimetoxi-fenil)-amino]-tiazol-4-carboxílico



Se agita una mezcla de 2,18 g (7,1 mmoles) de éster etílico del ácido 2-(3,4-dimetoxi-fenilamino)-tiazol-4-carboxílico; bromohidrato, 2,24 g (10,7 mmoles) de cloruro de 2,4-diclorobenzoilo y 2,96 ml (21,4 mmoles) de NEt₃ en 30 ml de DCM en temperatura ambiente por 24 horas. Después de la evaporación de los compuestos volátiles se disuelve el residuo en MeOH y se purifica por cromatografía de columna instantánea en sílice eluyendo con un gradiente de heptano/acetato de etilo obteniéndose después de la evaporación de las fracciones de producto 0,75 g (22%) del compuesto del título. EM (m/e):481,1 (MH⁺, 100%).

Ejemplo 3

Éster etílico del ácido 2-[(2-cloro-benzoil)-(3,4-dimetoxi-fenil)-amino]-tiazol-4-carboxílico

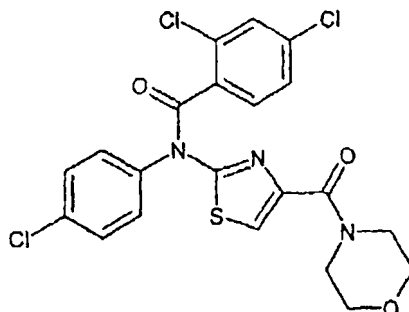


Se agita una mezcla de 2,18 g (7,1 mmoles) de éster etílico del ácido 2-(3,4-dimetoxi-fenilamino)-tiazol-4-carboxílico; bromohidrato, 1,87 g (10,7 mmoles) de cloruro de 2-clorobenzoilo y 2,96 ml (21,4 mmoles) de NEt₃ en 30 ml de DCM a temperatura ambiente durante 24 horas. Después de la evaporación de los compuestos volátiles se disuelve el residuo en MeOH y se purifica por cromatografía de columna instantánea en sílice eluyendo con un gradiente de heptano/acetato de etilo obteniéndose después de la evaporación de las fracciones de producto 1,58 g (50%) del compuesto del título. EM (m/e):446,9 (MH⁺, 100%).

ES 2 298 840 T3

Ejemplo 4

2,4-dicloro-N-(4-cloro-fenil)-N-[4-(morfolina-4-carbonil)-tiazol-2-il]-benzamida



Se agita una mezcla de 30 mg (0,7 mmoles) de ácido 2-[(4-cloro-fenil)-(2,4-dicloro-benzoil)-amino]-tiazol-4-carboxílico 15,2 mg (0,175 mmoles) de morfolina y 14,8 mg (0,91 mmoles) de 1,1'-carbonildimidazol en 1 ml de DMF durante 16 horas a temperatura ambiente. Se somete la mezcla a purificación por HPLC de fase inversa eluyendo con un gradiente de acetonitrilo/agua obteniéndose después de la evaporación de las fracciones de producto, 15,4 mg (44%) del compuesto del título. EM (m/e): 496,1 (MH⁺, 100%).

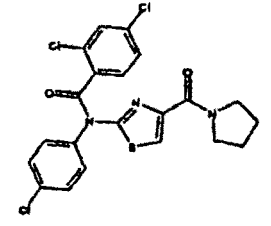
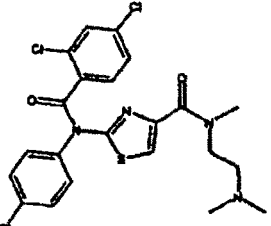
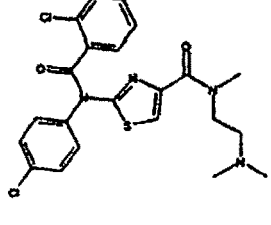
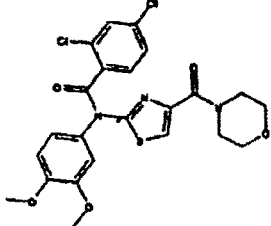
De acuerdo con el procedimiento descrito para la síntesis del ejemplo 4 se han sintetizado derivados adicionales de ácido 2-[(2,4-dicloro-benzoil)-(3,4-dimetoxi-fenil)-amino]-tiazol-4-carboxílico, ácido 2-[(2-cloro-benzoil)-(3,4-dimetoxi-fenil)-amino]-tiazol-4-carboxílico, ácido 2-[(4-cloro-fenil)-(2,4-dicloro-benzoil)-amino]-tiazol-4-carboxílico, o ácido 2-[(2-cloro-benzoil)-(4-cloro-fenil)-amino]-tiazol-4-carboxílico y varias aminas comercialmente disponibles y comprenden los Ejemplos 5-Ejemplo 95 posteriores.

Ejemplos 5-95

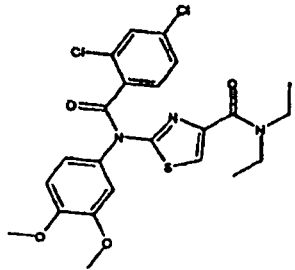
Se han preparado los siguientes compuestos en analogía al procedimiento descrito en el Ejemplo 4:

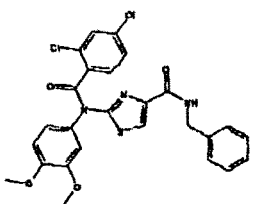
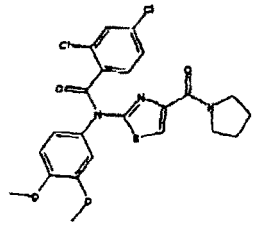
Ej. No	Estructura	Nombre sistemático	Sintetizado a partir de:	PM encontr
5		Dietilamida del ácido 2-[(4-cloro-fenil)-(2,4-dicloro-benzoil)-amino]-tiazol-4-carboxílico	Acido 2-[(4-cloro-fenil)-(2,4-dicloro-benzoil)-amino]tiazol-4-carboxílico y dietilamina	482,3
6		2,4-dicloro-N-(4-cloro-fenil)-N-	Acido 2-[(4-cloro-fenil)-(2,4-	482,2

ES 2 298 840 T3

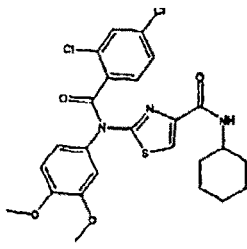
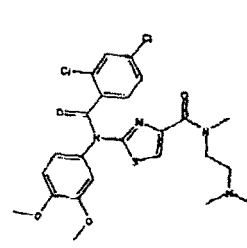
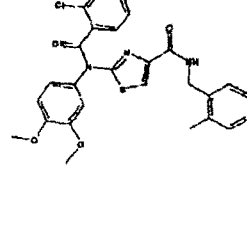
5 10		<p>4-(pirrolidin-1-carbonil)-tiazol-2-il]-benzamida</p>	<p>dicloro-benzoil)-amino]-tiazol-4-carboxílico y pirrolidina</p>	
15 20 25		<p>(2-dimetilamino-etil)-metil.amida del ácido 2-[(4-cloro-fenil)-(2,4-dicloro-benzoil)-amino]-tiazol-4-carboxílico</p>	<p>Acido 2-[(4-cloro-fenil)-(2,4-dicloro-benzoil)-amino]-tiazol-4-carboxílico y trimetil-etan-1,2-diamina</p>	511,2
30 35 40		<p>(2-dimetilamino-etil)-metil-amida del ácido 2-[(2-cloro-benzoil)-(4-cloro-fenil)-amino]-tiazol-4-carboxílico</p>	<p>Acido 2-[(2-cloro-benzoil)-(4-cloro-fenil)-amino]-tiazol-4-carboxílico y trimetil-etan-1,2-diamina</p>	477,1
45 50 55		<p>2,4-dicloro-N-(3,4-dimetoxi-fenil)-N-[4-(morfolin-4-carbonil)-tiazol-2-il]-benzamida</p>	<p>Acido 2-[(3,4-metoxi-fenil)-2,4-dicloro-benzoil)-amino]-tiazol-4-carboxílico y morfolina</p>	522,2
60		<p>Dietilamida del ácido 2-[(2,4-</p>	<p>Acido 2-[(3,4-metoxi-fenil)-(2,4-</p>	508,3

ES 2 298 840 T3

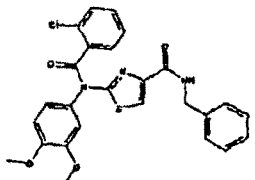
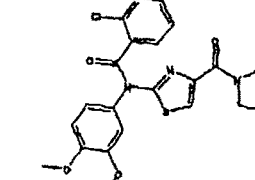
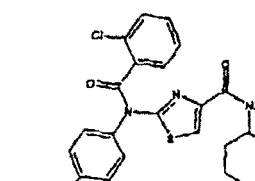
5 10		dicloro-benzoil) - (3,4-dimetoxi- fenil)-amino]- tiazol-4- carboxílico	dicloro-benzoil) - amino]-tiazol-4- carboxílico y dietilamina	
---------	---	--	--	--

Ej. No.	Estructura	Nombre sistemático	Sintetizado a partir de:	PM encontrado
25 30 35 40		bencilamida del ácido 2-[(2,4- dicloro- benzoil) - (3,4- dimetoxi- fenil) - amino]- tiazol-4- carboxílico	bencilamina y ácido 2-[(3,4- metoxi-fenil) - (2,4-dicloro- benzoil) - amino]- tiazol-4- carboxílico	542,2
45 50 55 60		2,4-dicloro-N- (3,4-dimetoxi- fenil) - N-[4- (pirrolidina-1- carbonil) - tiazol-2-il]- benzamida	Pirrolidina y ácido 2-[(3,4- metoxi-fenil) - (2,4-dicloro- benzoil) - amino]- tiazol-4- carboxílico	506,2

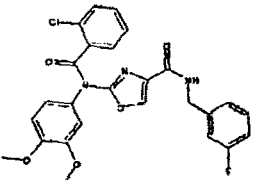
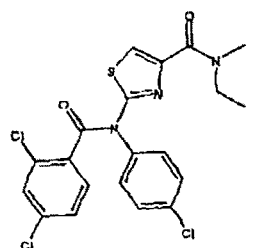
ES 2 298 840 T3

Ej. No.	Estructura	Nombre sistemático	Sintetizado a partir de:	PM encontrado
13		ciclohexilamida del ácido 2-[(2,4-dicloro-benzoil)-(3,4-dimetoxi-fenil)-amino]-tiazol-4-carboxílico	ciclohexilamina y ácido 2-[(3,4-metoxi-fenil)-(2,4-dicloro-benzoil)-amino]-tiazol-4-carboxílico	534,2
14		(2-dimetilamino-etil)-metil-amida del ácido 2-[(2,4-dicloro-benzoil)-(3,4-dimetoxi-fenil)-amino]-tiazol-4-carboxílico	Trimetil-etano-1,2-diamina y ácido 2-[(3,4-metoxi-fenil)-(2,4-dicloro-benzoil)-amino]-tiazol-4-carboxílico	537,2
15		2-metilamino-bencilamida del ácido 2-[(2,4-dicloro-benzoil)-(3,4-dimetoxi-fenil)-amino]-tiazol-4-	2-metil-bencilamina y ácido 2-[(3,4-metoxi-fenil)-(2,4-dicloro-benzoil)-amino]-tiazol-4-	556,2

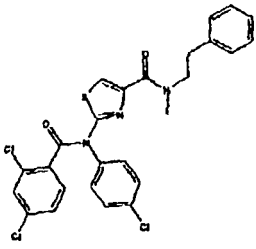
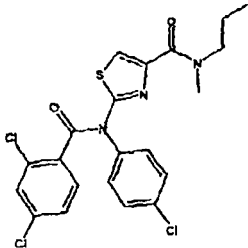
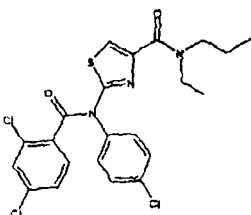
ES 2 298 840 T3

Ej. No.	Estructura	Nombre sistemático	Sintetizado a partir de:	PM encontrado
		carboxílico	carboxílico	
16		bencilamida del ácido 2-[(2-cloro-benzoil)-(3,4-dimetoxi-fenil)-amino]-tiazol-4-carboxílico	Bencilamina y ácido 2-[(3,4-metoxi-fenil)-(2-cloro-benzoil)-amino]-tiazol-4-carboxílico	508,4
17		2-cloro-N-(3,4-dimetoxi-fenil)-N-[4-(pirrolidina-1-carbonil)-tiazol-2-il]-benzamida	Pirrolidina y ácido 2-[(3,4-metoxi-fenil)-(2-cloro-benzoil)-amino]-tiazol-4-carboxílico	472,2
18		ciclohexilamida del ácido 2-[(2-cloro-benzoil)-(3,4-dimetoxi-fenil)-amino]-tiazol-4-carboxílico	ciclohexilamina y ácido 2-[(3,4-metoxi-fenil)-(2-cloro-benzoil)-amino]-tiazol-4-carboxílico	500,3

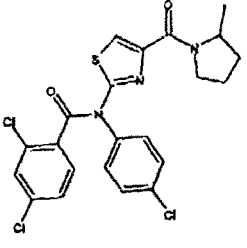
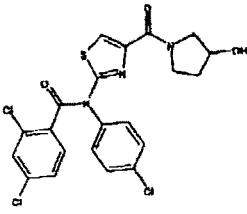
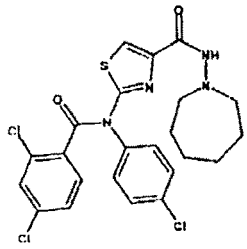
ES 2 298 840 T3

Ej. No.	Estructura	Nombre sistemático	Sintetizado a partir de:	PM encontrado
19	 <p>The structure shows a thiazole ring substituted at the 2-position with a benzamide group (2-chloro-benzoyl) and at the 4-position with a carboxylic acid group. The benzamide nitrogen is further substituted with a 3-fluorophenyl group.</p>	3-fluoro-bencilamida del ácido 2-[(2-cloro-benzoil)-(3,4-dimetoxifenil)-amino]-tiazol-4-carboxílico	3-fluoro-bencilamina y ácido 2-[(3,4-metoxifenil)-benzoil)-amino]-tiazol-4-carboxílico	526,3
20	 <p>The structure shows a thiazole ring substituted at the 2-position with a benzamide group (2,4-dichloro-benzoyl) and at the 4-position with a carboxylic acid group. The benzamide nitrogen is further substituted with a 4-chlorophenyl group and an ethyl-methyl amide group.</p>	etil-metil-amida del ácido 2-[(4-cloro-fenil)-(2,4-dicloro-benzoil)-amino]-tiazol-4-carboxílico	metiletilamina y ácido 2-[(4-cloro-fenil)-(2,4-dicloro-benzoil)-amino]-tiazol-4-carboxílico	470,1

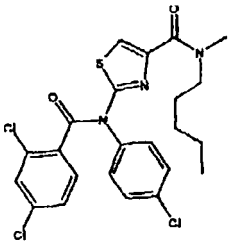
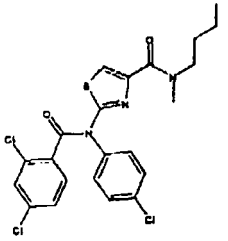
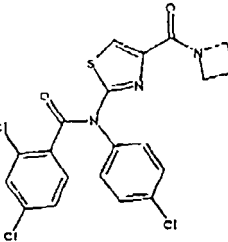
ES 2 298 840 T3

Ej. No.	Estructura	Nombre sistemático	Sintetizado a partir de:	PM encontrado
21		metil-fenetil-amida del ácido 2-[(4-clorofenil)-(2,4-diclorobenzoil)-amino]-tiazol-4-carboxílico	Metil-fenetil-amina y ácido 2-[(4-clorofenil)-(2,4-diclorobenzoil)-amino]-tiazol-4-carboxílico	546,1
22		metil-propil-amida del ácido 2-[(4-clorofenil)-(2,4-diclorobenzoil)-amino]-tiazol-4-carboxílico	metilpropilamina y ácido 2-[(4-clorofenil)-(2,4-diclorobenzoil)-amino]-tiazol-4-carboxílico	484,1
23		etil-propil-amida del ácido 2-[(4-clorofenil)-(2,4-diclorobenzoil)-amino]-tiazol-	etilpropilamina y ácido 2-[(4-clorofenil)-(2,4-diclorobenzoil)-amino]-tiazol-4-carboxílico	498,2

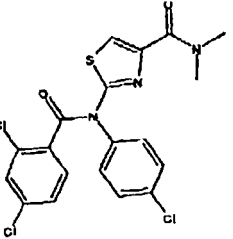
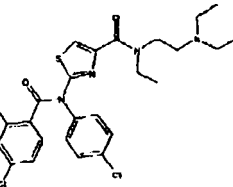
ES 2 298 840 T3

Ej. No.	Estructura	Nombre sistemático	Sintetizado a partir de:	PM encontrado
		4-carboxílico		
24		2,4-dicloro-N-(4-cloro-fenil)-N-[4-(2-metil-pirrolidina-1-carbonil)-tiazol-2-il]-benzamida	2-metilpirrolidina y ácido 2-[(4-cloro-fenil)-(2,4-dicloro-benzoil)-amino]-tiazol-4-carboxílico	496,1
25		2,4-dicloro-N-(4-cloro-fenil)-N-[4-(3-hidroxi-pirrolidina-1-carbonil)-tiazol-2-il]-benzamida	3-hidroxi-pirrolidina y ácido 2-[(4-cloro-fenil)-(2,4-dicloro-benzoil)-amino]-tiazol-4-carboxílico	498,1
26		azepan-1-ilamida del ácido 2-[(4-cloro-fenil)-(2,4-dicloro-benzoil)-	Azepan-1-ilamina y ácido 2-[(4-cloro-fenil)-(2,4-dicloro-benzoil)-amino]-tiazol-4-	525,2

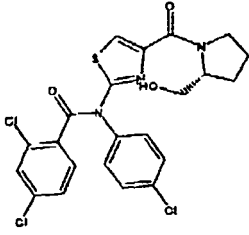
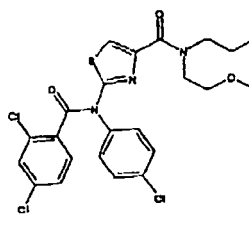
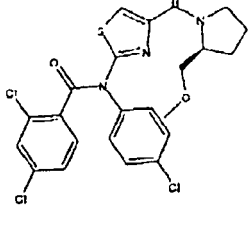
ES 2 298 840 T3

Ej. No.	Estructura	Nombre sistemático	Sintetizado a partir de:	PM encontrado
		amino]-tiazol-4-carboxílico	carboxílico	
27		metil-pentil-amida del ácido 2-[(4-cloro-fenil)-(2,4-dicloro-benzoil)-amino]-tiazol-4-carboxílico	n-pentilmetil-etilamina y ácido 2-[(4-cloro-fenil)-(2,4-dicloro-benzoil)-amino]-tiazol-4-carboxílico	512,2
28		butil-metil-amida del ácido 2-[(4-cloro-fenil)-(2,4-dicloro-benzoil)-amino]-tiazol-4-carboxílico	n-butilmetilamina y ácido 2-[(4-cloro-fenil)-(2,4-dicloro-benzoil)-amino]-tiazol-4-carboxílico	498,2
29		N-[4-(azetidina-1-carbonil)-tiazol-2-il]-2,4-dicloro-N-	azetidina y ácido 2-[(4-cloro-fenil)-(2,4-dicloro-benzoil)-amino]-	466,1

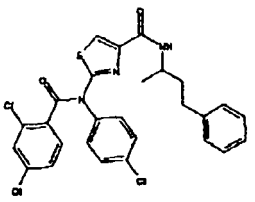
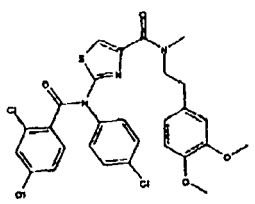
ES 2 298 840 T3

Ej. No.	Estructura	Nombre sistemático	Sintetizado a partir de:	PM encontrado
		(4-cloro-fenil)-benzamida	tiazol-4-carboxílico	
30		dimetilamida del ácido 2-[(4-cloro-fenil)-(2,4-dicloro-benzoyl)-amino]-tiazol-4-carboxílico	dimetilamina y ácido 2-[(4-cloro-fenil)-(2,4-dicloro-benzoyl)-amino]-tiazol-4-carboxílico	465,1
31		(2-dietilamino-etil)-amida del ácido 2-[(4-cloro-fenil)-(2,4-dicloro-benzoyl)-amino]-tiazol-4-carboxílico	N,N,N'-tri-etil-etano-1,2-diamina y ácido 2-[(4-cloro-fenil)-(2,4-dicloro-benzoyl)-amino]-tiazol-4-carboxílico	553,2

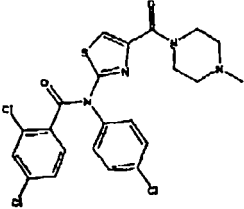
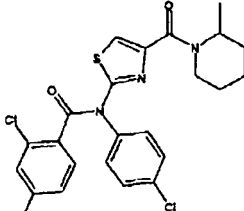
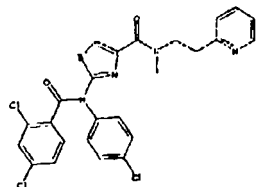
ES 2 298 840 T3

Ej. No.	Estructura	Nombre sistemático	Sintetizado a partir de:	PM encontrado
32		2,4-dicloro-N-(4-cloro-fenil)-N-[4-(2-hidroxi-metil-pirrolidin-1-carbonil)-tiazol-2-il]-benzamida	Pirrolidina y ácido 2-[(4-cloro-fenil)-(2,4-dicloro-benzoil)-amino]-tiazol-4-carboxílico	512,2
33		bis-(2-metoxi-etil)-amida del ácido 2-[(4-cloro-fenil)-(2,4-dicloro-benzoil)-amino]-tiazol-4-carboxílico	Bis-(2-metoxi-etil)-amina y ácido 2-[(4-cloro-fenil)-(2,4-dicloro-benzoil)-amino]-tiazol-4-carboxílico	544,2
34		2,4-dicloro-N-(4-cloro-fenil)-N-[4-(2-(S)-metoxi-metil-pirrolidina-1-carbonil)-tiazol-2-il]-benzamida	2-(S)-metoximetil-pirrolidina y ácido 2-[(4-cloro-fenil)-(2,4-dicloro-benzoil)-amino]-	526,2

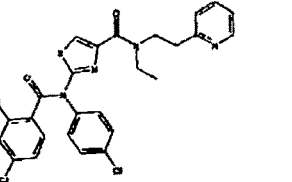
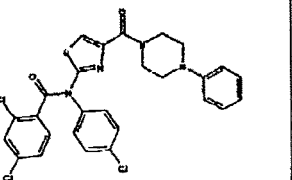
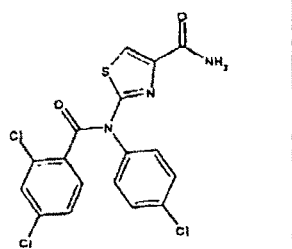
ES 2 298 840 T3

Ej. No.	Estructura	Nombre sistemático	Sintetizado a partir de:	PM encontrado
		tiazol-2-il]-benzamida	tiazol-4-carboxílico	
35		(1-metil-3-fenil-propil)-amida del ácido 2-[(4-cloro-fenil)-(2,4-dicloro-benzoil)-amino]-tiazol-4-carboxílico	1-metil-3-fenil-propilamina y ácido 2-[(4-cloro-fenil)-(2,4-dicloro-benzoil)-amino]-tiazol-4-carboxílico	560,2
36		[2-(3,4-dimetoxi-fenil)-etil]-metil-amida del ácido 2-[(4-cloro-fenil)-(2,4-dicloro-benzoil)-amino]-tiazol-4-carboxílico	[2-(3,4-dimetoxi-fenil)-etil]-metil-amina y ácido 2-[(4-cloro-fenil)-(2,4-dicloro-benzoil)-amino]-tiazol-4-carboxílico	606,2

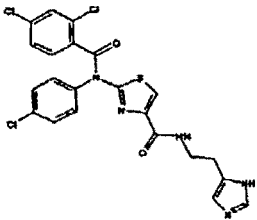
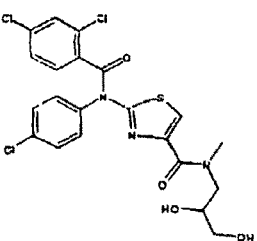
ES 2 298 840 T3

Ej. No.	Estructura	Nombre sistemático	Sintetizado a partir de:	PM encontrado
37		2,4-dicloro-N-(4-cloro-fenil)-N-[4-(4-metil-piperazina-1-carbonil)-tiazol-2-il]-benzamida	N-metilpiperazina y ácido 2-[(4-cloro-fenil)-(2,4-dicloro-benzoil)-amino]-tiazol-4-carboxílico	511,2
38		2,4-dicloro-N-(4-cloro-fenil)-N-[4-(2-metil-piperidina-1-carbonil)-tiazol-2-il]-benzamida	2-metilpiperidina y ácido 2-[(4-cloro-fenil)-(2,4-dicloro-benzoil)-amino]-tiazol-4-carboxílico	510,2
39		metil-(2-piridin-2-il-etil)-amida del ácido 2-[(4-cloro-fenil)-(2,4-dicloro-benzoil)-amino]-	Metil-(2-piridin-2-il-etil)-amina y ácido 2-[(4-cloro-fenil)-(2,4-dicloro-benzoil)-amino]-	547,1

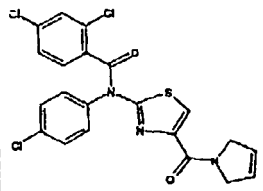
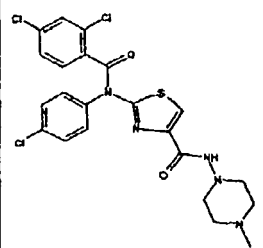
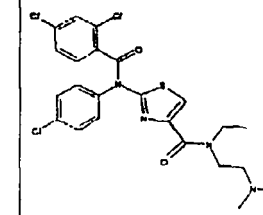
ES 2 298 840 T3

Ej. No.	Estructura	Nombre sistemático	Sintetizado a partir de:	PM encontrado
		tiazol-4-carboxílico	tiazol-4-carboxílico	
40		etil-(2-piridin-2-il-etil)-amida del ácido 2-[(4-cloro-fenil)-(2,4-dicloro-benzoil)-amino]-tiazol-4-carboxílico	Etil-(2-piridin-2-il-etil)-amina y ácido 2-[(4-cloro-fenil)-(2,4-dicloro-benzoil)-amino]-tiazol-4-carboxílico	559,1
41		2,4-dicloro-N-(4-cloro-fenil)-N-[4-(4-fenil-piperazina)-1-carbonil]-tiazol-2-il]-benzamida	N-fenilpiperazina y ácido 2-[(4-cloro-fenil)-(2,4-dicloro-benzoil)-amino]-tiazol-4-carboxílico	573,1
42		amida del ácido 2-[(4-cloro-fenil)-(2,4-dicloro-benzoil)-amino]-tiazol-4-	amoniaco y ácido 2-[(4-cloro-fenil)-(2,4-dicloro-benzoil)-amino]-	425,9

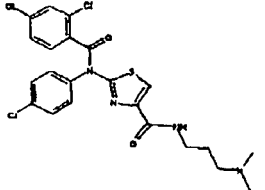
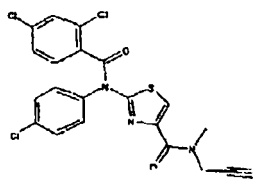
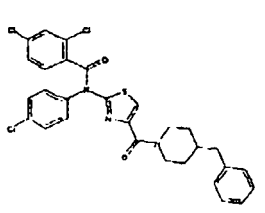
ES 2 298 840 T3

Ej. No.	Estructura	Nombre sistemático	Sintetizado a partir de:	PM encontrado
		carboxílico	tiazol-4-carboxílico	
43		[2-(1H-imidazol-4-il)-etil]-amida del ácido 2-[(4-cloro-fenil)-(2,4-dicloro-benzoil)-amino]-tiazol-4-carboxílico	[2-(1H-imidazol-4-il)-etil]-amida y ácido 2-[(4-cloro-fenil)-(2,4-dicloro-benzoil)-amino]-tiazol-4-carboxílico	520,1
44		(2,3-dihidroxi-propil)-metil-amida del ácido 2-[(4-cloro-fenil)-(2,4-dicloro-benzoil)-amino]-tiazol-4-carboxílico	3-metilamino-propano-1,2-diol y ácido 2-[(4-cloro-fenil)-(2,4-dicloro-benzoil)-amino]-tiazol-4-carboxílico	516,1

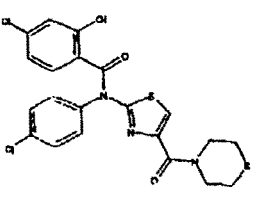
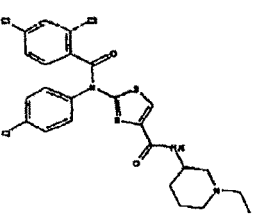
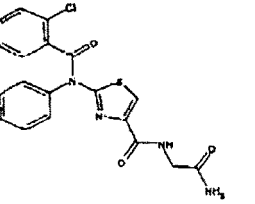
ES 2 298 840 T3

Ej. No.	Estructura	Nombre sistemático	Sintetizado a partir de:	PM encontrado
45		2,4-dicloro-N-(4-cloro-fenil)-N-[4-(2,5-dihidro-pirrol-1-carbonil)-tiazol-2-il]-benzamida	2,5-dihidro-1H-pirrol y ácido 2-[(4-cloro-fenil)-(2,4-dicloro-benzoil)-amino]-tiazol-4-carboxílico	482,1
46		(4-metil-piperazin-1-il)-amida del ácido 2-[(4-cloro-fenil)-(2,4-dicloro-benzoil)-amino]-tiazol-4-carboxílico	N-metilpiperazina y ácido 2-[(4-cloro-fenil)-(2,4-dicloro-benzoil)-amino]-tiazol-4-carboxílico	511,2
47		(2-dimetilamino-etil)-etil-amida del ácido 2-[(4-cloro-fenil)-(2,4-dicloro-benzoil)-amino]-tiazol-4-carboxílico	N'-etil-N,N-dimetil-etano-1,2-diamina y ácido 2-[(4-cloro-fenil)-(2,4-dicloro-benzoil)-amino]-tiazol-4-	525,2

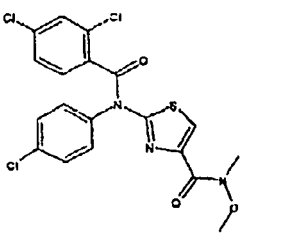
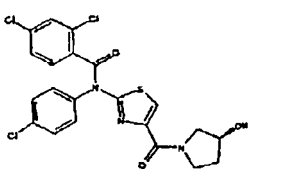
ES 2 298 840 T3

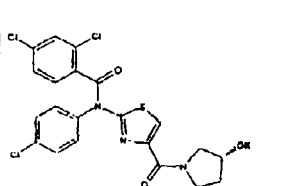
Ej. No.	Estructura	Nombre sistemático	Sintetizado a partir de:	PM encontrado
			carboxílico	
48		(3-dimetilamino-propil)-amida del ácido 2-[(4-clorofenil)-(2,4-dicloro-benzoil)-amino]-tiazol-4-carboxílico	N,N-dimetil-propano-1,3-diamina y ácido 2-[(4-clorofenil)-(2,4-dicloro-benzoil)-amino]-tiazol-4-carboxílico	513,2
49		metil-prop-2-inil-amida del ácido 2-[(4-clorofenil)-(2,4-dicloro-benzoil)-amino]-tiazol-4-carboxílico	Metil-prop-2-inil-amina y ácido 2-[(4-clorofenil)-(2,4-dicloro-benzoil)-amino]-tiazol-4-carboxílico	478,0
50		N-[4-(4-bencil-piperidina-1-carbonil)-tiazol-2-il]-2,4-dicloro-N-(4-clorofenil)-benzamida	4-bencil-piperidina y ácido 2-[(4-clorofenil)-(2,4-dicloro-benzoil)-amino]-tiazol-4-	586,2

ES 2 298 840 T3

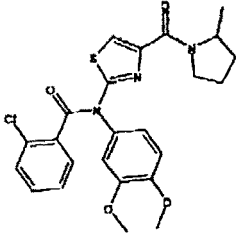
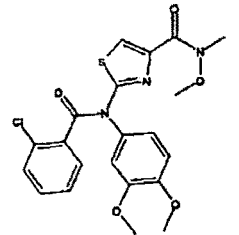
Ej. No.	Estructura	Nombre sistemático	Sintetizado a partir de:	PM encontrado
			carboxílico	
51		2,4-dicloro-N-(4-cloro-fenil)-N-[4-(tiomorfolina-4-carbonil)-tiazol-2-il]-benzamida	Tiomorfolina y ácido 2-[(4-cloro-fenil)-(2,4-dicloro-benzoil)-amino]-tiazol-4-carboxílico	512,2
52		(1-etil-piperidin-3-il)-amida del ácido 2-[(4-cloro-fenil)-(2,4-dicloro-benzoil)-amino]-tiazol-4-carboxílico	1-etil-piperidin-3-ilamina y ácido 2-[(4-cloro-fenil)-(2,4-dicloro-benzoil)-amino]-tiazol-4-carboxílico	539,2
53		carbamoilmetil-amida del ácido 2-[(4-cloro-fenil)-(2,4-dicloro-benzoil)-amino]-tiazol-4-carboxílico	2-amino-acetamida y ácido 2-[(4-cloro-fenil)-(2,4-dicloro-benzoil)-amino]-tiazol-4-carboxílico	483,1

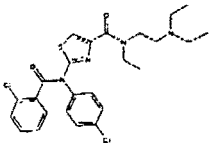
ES 2 298 840 T3

Ej. No.	Estructura	Nombre sistemático	Sintetizado a partir de:	PM encontrado
54		metoxi-metil-amida del ácido 2-[(4-cloro-fenil)-(2,4-dicloro-benzoil)-amino]-tiazol-4-carboxílico	O,N-dimetil-hidroxilamina y ácido 2-[(4-cloro-fenil)-(2,4-dicloro-benzoil)-amino]-tiazol-4-carboxílico	472,1
55		2,4-dicloro-N-(4-cloro-fenil)-N-[4-(3-(S)-hidroxi-pirrolidina-1-carbonil)-tiazol-2-il]-benzamida	3-(S)-hidroxipirrolidina y ácido 2-[(4-cloro-fenil)-(2,4-dicloro-benzoil)-amino]-tiazol-4-carboxílico	496,8

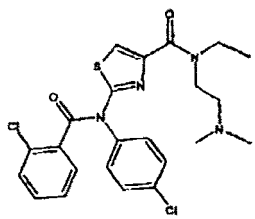
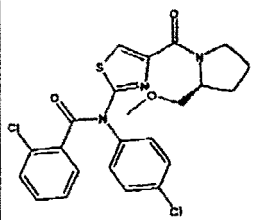
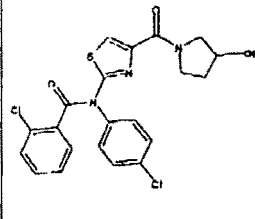
Ej. No.	Estructura	Nombre sistemático	Sintetizado a partir de:	PM encontrado
56		2,4-dicloro-N-(4-cloro-fenil)-N-[4-(3-(R)-hidroxi-pirrolidina-1-carbonil)-tiazol-	3-(R)-hidroxipirrolidina y ácido 2-[(4-cloro-fenil)-(2,4-dicloro-benzoil)-	496,8

ES 2 298 840 T3

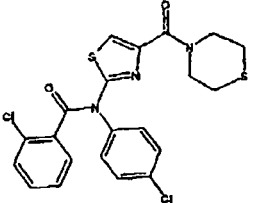
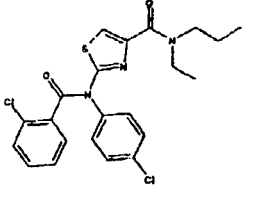
5		2-il]-benzamida	amino]-tiazol-4- carboxílico	
10	57	2-cloro-N-(3,4- dimetoxi-fenil)-N- [4-(2-metil- pirrolidina-1- carbonil)-tiazol- 2-il]-benzamida	2-metil- pirrolidina y ácido 2-[(3,4- metoxi-fenil)-(2- cloro-benzoil)- amino]-tiazol-4- carboxílico	486,2
15				
20	58	metoxi-metil-amida del ácido 2-[(2- cloro-benzoil)- (3,4-dimetoxi- fenil)amino]- tiazol-4- carboxílico	O,N-dimetil- hidroxilamina y ácido 2-[(3,4- metoxi-fenil)-(2- cloro-benzoil)- amino]-tiazol-4- carboxílico	462,1
25				
30				
35				
40				

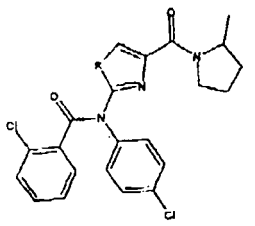
Ej. No.	Estructura	Nombre sistemático	Sintetizado a partir de:	PM encontrado
50	59	(2-dietilamino- etil)-etil-amida del ácido 2-[(2- cloro-benzoil)-(4- cloro-fenil)-	N,N,N'-tri-etil- etano-1,3-diamina y ácido 2-[(2- cloro-benzoil)-(4- cloro-fenil)-	419,2
55				
60				
65				

ES 2 298 840 T3

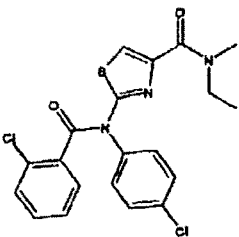
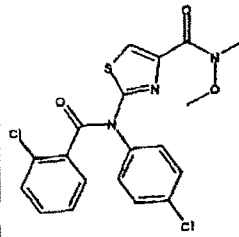
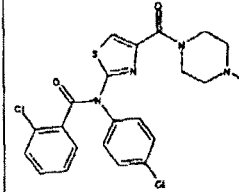
5		amino]-tiazol-4- carboxílico	amino]-tiazol-4- carboxílico		
10	60		(2-dimetilamino- etil)-etilamida del ácido 2-[(2- cloro-benzoil)-(4- cloro-fenil)- amino]-tiazol-4- carboxílico	N'-etil-N,N- dimetil-etano-1,2- diamina y ácido 2-[(2-cloro- benzoil)-(4-cloro- fenil)-amino]- tiazol-4- carboxílico	491,1
15	61		2-cloro-N-(4- cloro-fenil)-N-[4- (2-(S)- metoximetil- pirrolidina-1- carbonil)-tiazol- 2-il]-benzamida	2-(S)-metoximetil- pirrolidina y ácido 2-[(2-cloro- benzoil)-(4-cloro- fenil)-amino]- tiazol-4- carboxílico	490,1
20	Ej. No.	Estructura	Nombre sistemático	Sintetizado a partir de:	PM encontrado
25	62		2-cloro-N-(4- cloro-fenil)-N-[4- (3-hidroxi- pirrolidina-1- carbonil)-tiazol-	3- hidroxipirrolidina y ácido 2-[(2- cloro-benzoil)-(4- cloro-fenil)-	462,0

ES 2 298 840 T3

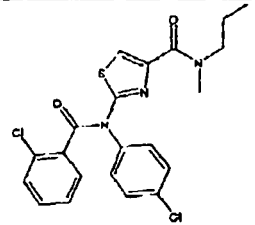
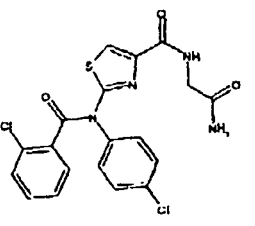
5		2-il]-benzamida	amino]-tiazol-4- carboxílico	
10	63		2-cloro-N-(4- cloro-fenil)-N-[4- (tiomorfolina-4- carbonil)-tiazol- 2-il]-benzamida	tiomorfolina y 478,0 ácido 2-[(2-cloro- benzoil)-(4-cloro- fenil)-amino]- tiazol-4- carboxílico
15	64		etil-propil-amida del ácido 2-[(2- cloro-benzoil)-(4- cloro-fenil)- amino]-tiazol-4- carboxílico	n-propiletilamina 462,1 y ácido 2-[(2- cloro-benzoil)-(4- cloro-fenil)- amino]-tiazol-4- carboxílico

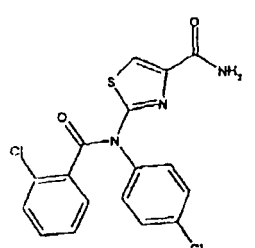
Ej. No.	Estructura	Nombre sistemático	Sintetizado a partir de:	PM encontrado
55	65		2-cloro-N-(4- cloro-fenil)-N-[4- (2-metil- pirrolidina-1- carbonil)-tiazol-	2-metil- pirrolidina y 460,1 ácido 2-[(2- cloro-benzoil)- (4-cloro-

ES 2 298 840 T3

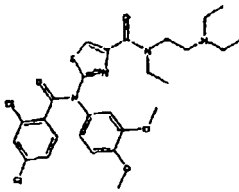
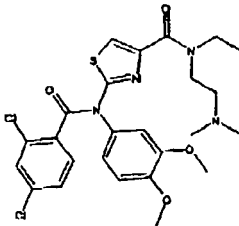
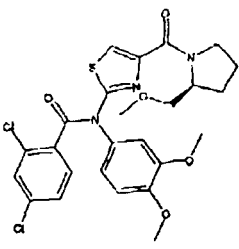
5		2-il]-benzamida	fenil)-amino]- tiazol-4- carboxílico	
10	66		etil-metil-amida del ácido 2-[(2- cloro-benzoil)-4- cloro-fenil)- amino]-tiazol-4- carboxílico	etil-metilamina 434,1 y ácido 2-[(2- cloro-benzoil)- (4-cloro- fenil)-amino]- tiazol-4- carboxílico
15				
20				
25				
30	67		metoxi-metil-amida del ácido 2-[(2- cloro-benzoil)-(4- cloro-fenil)- amino]-tiazol-4- carboxílico	O,N-dimetil- 436,0 hidroxilamina y ácido 2-[(2- cloro-benzoil)- (4-cloro- fenil)-amino]- tiazol-4- carboxílico
35				
40				
45				
50	Ej. No.	Estructura	Nombre sistemático	Sintetizado a partir de: PM encontrado
55	68		2-cloro-N-(4- cloro-fenil)-N-[4- (4-metil- piperazina-1- carbonil)-tiazol-	N-metil- 475,0 piperazina y ácido 2-[(2- cloro-benzoil)- (4-cloro-fenil)-
60				
65				

ES 2 298 840 T3

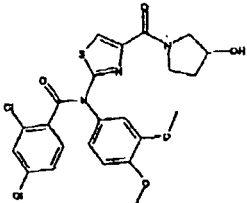
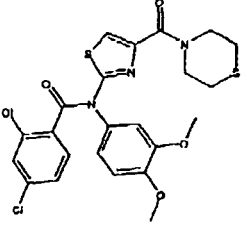
5		2-il]-benzamida	amino]-tiazol-4- carboxílico	
69		metil-propil- amida del ácido 2-[(2-cloro- benzoil)-(4- cloro- fenil)amino]- tiazol-4- carboxílico	n-propil- metilamina y ácido 2-[(2- cloro-benzoil)- (4-cloro-fenil)- amino]-tiazol-4- carboxílico	448,0
70		carbamoilmetil- amida del ácido 2-[(2-cloro- benzoil)-(4- cloro-fenil)- amino]-tiazol-4- carboxílico	2-amino-acetamida y ácido 2-[(2- cloro-benzoil)- (4-cloro-fenil)- amino]-tiazol-4- carboxílico	449,0

Ej. No.	Estructura	Nombre sistemático	Sintetizado a partir de:	PM encontrado
71		amida del ácido 2-[(2-cloro- benzoil)-(4- cloro-fenil)- amino]-tiazol-4-	amoniaco y ácido 2-[(2-cloro- benzoil)-(4- cloro-fenil)- amino]-tiazol-4-	392,0

ES 2 298 840 T3

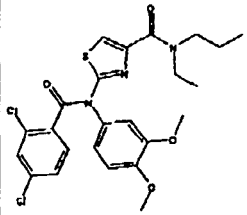
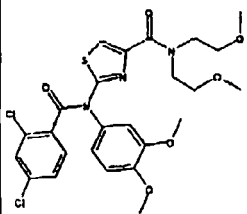
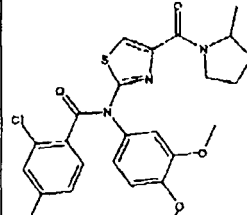
5		carboxílico	carboxílico	
72		(2-dimetilamino- etil)-etil-amida del ácido 2-[(2,4- dicloro-benzoil)- (3,4-dimetoxi- fenil)-amino]- tiazol-4- carboxílico	N,N,N'-trietyl- etano-1,2-diamina y ácido 2-[(3,4- metoxi-fenil)- (2,4-dicloro- benzoil)-amino]- tiazol-4- carboxílico	579,3
73		(2-dimetilamino- etil)-etil-amida del ácido 2-[(2,4- dicloro-benzoil)- (3,4-dimetoxi- fenil)-amino]- tiazol-4- carboxílico	N'-etil-N,N- dimetil-etano- 1,2-diamina y ácido 2-[(3,4- metoxi-fenil)- (2,4-dicloro- benzoil)-amino]- tiazol-4- carboxílico	551,3
Ej. No.	Estructura	Nombre sistemático	Sintetizado a partir de:	PM encontrado
74		2,4-dicloro-N- (3,4-dimetoxi- fenil)-N-[4-(2- (S)-metoximetil- pirrolidina-1-	2-(S)-metoximetil- pirroldina y ácido 2-[(3,4-metoxi- fenil)-(2,4- dicloro-benzoil)-	552,2

ES 2 298 840 T3

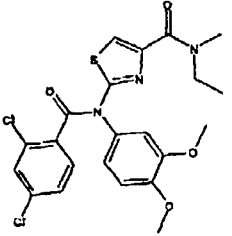
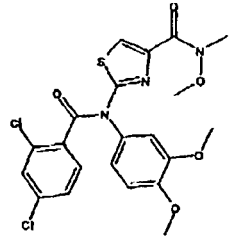
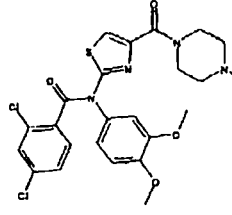
5		carbonil)-tiazol- 2-il]-benzamida	amino]-tiazol-4- carboxílico		
10	75		2,4-dicloro-N- (3,4-dimetoxi- fenil)-N-[4-(3- hidroxi- pirrolidina-1- carbonil)-tiazol- 2-il]-benzamida	3- hidroxipirrolidina y ácido 2-[(3,4- metoxi-fenil)- (2,4-dicloro- benzoil)-amino]- tiazol-4- carboxílico	522,1
15					
20					
25					
30	76		2,4-dicloro-N- (3,4-dimetoxi- fenil)-N-[4- (tiomorfolina-4- carbonil)-tiazol- 2-il]-benzamida	tiomorfolina y ácido 2-[(3,4- metoxi-fenil)- (2,4-dicloro- benzoil)-amino]- tiazol-4- carboxílico	538,2
35					
40					

Ej. No.	Estructura	Nombre sistemático	Sintetizado a partir de:	PM encontrado
------------	------------	-----------------------	-----------------------------	------------------

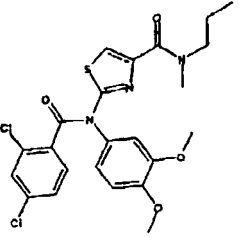
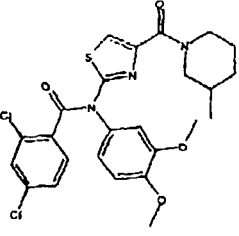
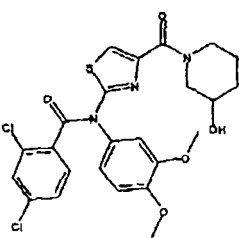
ES 2 298 840 T3

5 10 15	77		etil-propil-amida del ácido 2- [(2,4-dicloro- benzoil)-(3,4- dimetoxi-fenil)- amino]-tiazol-4- carboxílico	n-propiletilamina y ácido 2-[(3,4- metoxi-fenil)- (2,4-dicloro- benzoil)-amino]- tiazol-4- carboxílico	522,2
20 25 30 35	78		bis-(2-metoxi- etil)-amida del ácido 2-[(2,4- dicloro-benzoil)- (3,4-dimetoxi- fenil)-amino]- tiazol-4- carboxílico	Bis-(2-metoxi- etil)-amina y ácido 2-[(3,4- metoxi-fenil)- (2,4-dicloro- benzoil)-amino]- tiazol-4- carboxílico	568,2
40 45 50 55	79		2,4-dicloro-N- (3,4-dimetoxi- fenil)-N-[4-(2- metil- pirrolidina-1- carbonil)-tiazol- 2-il]-benzamida	2- metilpirrolidina y ácido 2-[(3,4- metoxi-fenil)- (2,4-dicloro- benzoil)-amino]- tiazol-4- carboxílico	520,1
60	Ej. No.	Estructura	Nombre sistemático	Sintetizado a partir de:	PM encontrado

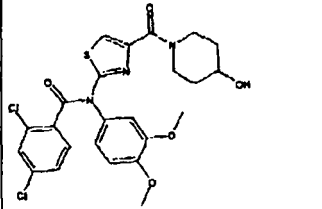
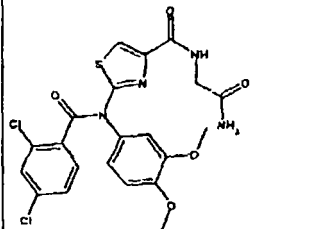
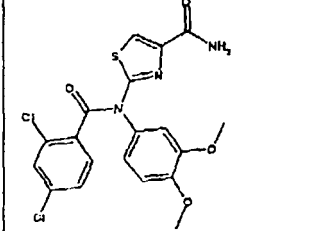
ES 2 298 840 T3

<p>5</p> <p>10</p> <p>15</p> <p>80</p>		<p>etil-metil-amida del ácido 2- [(2,4-dicloro- benzoil)-(3,4- dimetoxi-fenil)- amino]-tiazol-4- carboxílico</p>	<p>etilmetilamina y ácido 2-[(3,4- metoxi-fenil)- (2,4-dicloro- benzoil)-amino]- tiazol-4- carboxílico</p>	<p>494,1</p>
<p>20</p> <p>25</p> <p>30</p> <p>35</p> <p>81</p>		<p>metoxi-metil- amida del ácido 2-[(2,4-dicloro- benzoil)-(3,4- dimetoxi-fenil)- amino]-tiazol-4- carboxílico</p>	<p>O,N-dimetil- hidroxilamina y ácido 2-[(3,4- metoxi-fenil)- (2,4-dicloro- benzoil)-amino]- tiazol-4- carboxílico</p>	<p>496,1</p>
<p>40</p> <p>45</p> <p>50</p> <p>55</p> <p>82</p>		<p>2,4-dicloro-N- (3,4-dimetoxi- fenil)-N-[4-(4- metil- piperazina-1- carbonil)- tiazol-2-il]- benzamida</p>	<p>N-metilpiperazina y ácido 2-[(3,4- metoxi-fenil)- (2,4-dicloro- benzoil)-amino]- tiazol-4- carboxílico</p>	<p>535,1</p>
<p>60</p> <p>Ej. No.</p>	<p>Estructura</p>	<p>Nombre sistemático</p>	<p>Sintetizado a partir de:</p>	<p>PM encontrado</p>

ES 2 298 840 T3

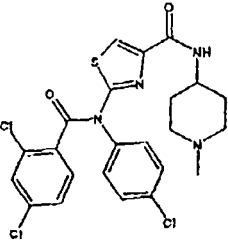
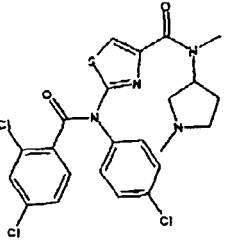
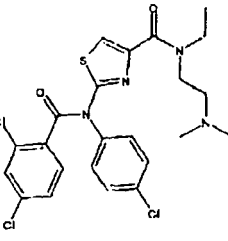
<p>5 10 15</p> <p>83</p>		<p>metil-propil- amida del ácido 2-[(2,4-dicloro- benzoil)-(3,4- dimetoxi-fenil)- amino]-tiazol-4- carboxílico</p>	<p>n-propilmetilamina y ácido 2-[(3,4- metoxi-fenil)- (2,4-dicloro- benzoil)-amino]- tiazol-4- carboxílico</p>	<p>508,1</p>
<p>20 25 30 35</p> <p>84</p>		<p>2,4-dicloro-N- (3,4-dimetoxi- fenil)-N-[4-(3- metil-piperidina- 1-carbonil)- tiazol-2-il]- benzamida</p>	<p>3-metilpiperidina y ácido 2-[(3,4- metoxi-fenil)- (2,4-dicloro- benzoil)-amino]- tiazol-4- carboxílico</p>	<p>534,1</p>
<p>40 45 50 55</p> <p>85</p>		<p>2,4-dicloro-N- (3,4-dimetoxi- fenil)-N-[4-(3- hidroxi- piperidina-1- carbonil)-tiazol- 2-il]-benzamida</p>	<p>3- hidroxipiperidina y ácido 2-[(3,4- metoxi-fenil)- (2,4-dicloro- benzoil)-amino]- tiazol-4- carboxílico</p>	<p>536,1</p>
<p>60</p> <p>Ej. No.</p>	<p>Estructura</p>	<p>Nombre sistemático</p>	<p>Sintetizado partir de:</p>	<p>a PM encontrado</p>

ES 2 298 840 T3

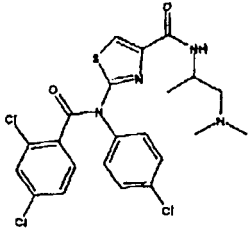
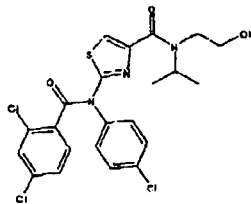
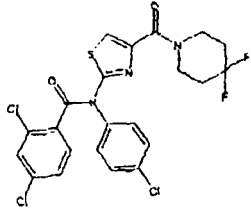
86		2,4-dicloro-N-(3,4-dimetoxi-fenil)-N-[4-(4-hidroxi-piperidina-1-carbonil)-tiazol-2-il]-benzamida	4-hidroxi-piperidina y ácido 2-[(3,4-metoxi-fenil)-(2,4-dicloro-benzoil)-amino]-tiazol-4-carboxílico	536,1
87		carbamoil-metil-amida del ácido 2-[(2,4-dicloro-benzoil)-(3,4-dimetoxi-fenil)-amino]-tiazol-4-carboxílico	2-amino-acetamida y ácido 2-[(3,4-metoxi-fenil)-(2,4-dicloro-benzoil)-amino]-tiazol-4-carboxílico	509,1
88		amida del ácido 2-[(2,4-dicloro-benzoil)-(3,4-dimetoxi-fenil)-amino]-tiazol-4-carboxílico	Amoniaco y ácido 2-[(3,4-metoxi-fenil)-(2,4-dicloro-benzoil)-amino]-tiazol-4-carboxílico	452,0

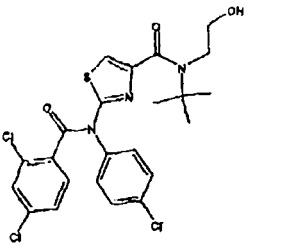
No.	Estructura	Nombre sistemático	Sintetizado a partir de:	PM encontrado
-----	------------	--------------------	--------------------------	---------------

ES 2 298 840 T3

Ej. No.	Estructura	Nombre sistemático	Sintetizado a partir de:	PM encontrado
89		(1-metil-piperidin-4-il)-amida del ácido 2-[(4-cloro-fenil)-(2,4-dicloro-benzoil)-amino]-tiazol-4-carboxílico	1-metil-piperidin-4-ilamina y ácido 2-[(4-cloro-fenil)-(2,4-dicloro-benzoil)-amino]-tiazol-4-carboxílico	525,1
90		metil-(1-metil-pirrolidina-3-il)-amida del ácido 2-[(4-cloro-fenil)-(2,4-dicloro-benzoil)-amino]-tiazol-4-carboxílico	Metil-(1-metil-pirrolidin-il)-amina y ácido 2-[(4-cloro-fenil)-(2,4-dicloro-benzoil)-amino]-tiazol-4-carboxílico	525,1
91		etil-[2-(etil-metil-amino)-etil]-amida del ácido 2-[(4-cloro-fenil)-(2,4-dicloro-benzoil)-amino]-tiazol-4-carboxílico	N,N'-dietil-N-metil-etano-1,2-diamina y ácido 2-[(4-cloro-fenil)-(2,4-dicloro-benzoil)-amino]-tiazol-4-carboxílico	539,1

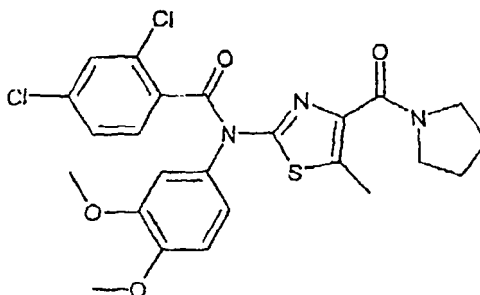
ES 2 298 840 T3

Ej. No.	Estructura	Nombre sistemático	Sintetizado a partir de:	PM encontrado
92		(2-dimetilamino-1-metil-etil)-amida del ácido 2-[(4-cloro-fenil)-(2,4-dicloro-benzoil)-amino]-tiazol-4-carboxílico	N',N'-dimetil-propano-1,3-diamina y ácido 2-[(4-cloro-fenil)-(2,4-dicloro-benzoil)-amino]-tiazol-4-carboxílico	511,1
93		(2-hidroxi-etil)-isopropil-amida del ácido 2-[(4-cloro-fenil)-(2,4-dicloro-benzoil)-amino]-tiazol-4-carboxílico	2-isopropilamino-etanol y ácido 2-[(4-cloro-fenil)-(2,4-dicloro-benzoil)-amino]-tiazol-4-carboxílico	512,1
94		2,4-dicloro-N-(4-cloro-fenil)-N-[4-(4,4-difluoro-piperidina-1-carbonil)-tiazol-2-il]-benzamida	4,4-difluoro-piperidina y ácido 2-[(4-cloro-fenil)-(2,4-dicloro-benzoil)-amino]-tiazol-4-carboxílico	530,0

Ej. No.	Estructura	Nombre sistemático	Sintetizado a partir de:	PM encontrado
95		tert-butil-(2-hidroxi-etil)-amida del ácido 2-[(4-cloro-fenil)-(2,4-dicloro-benzoil)-amino]-tiazol-4-carboxílico	2-isobutilamino-etanol y ácido 2-[(4-cloro-fenil)-(2,4-dicloro-benzoil)-amino]-tiazol-4-carboxílico	527,9

Ejemplo 96

2,4-dicloro-N-(3,4-dimetoxi-fenil)-N-[5-metil-4-(pirrolidina-1-carbonil)-tiazol-2-il]-benzamida



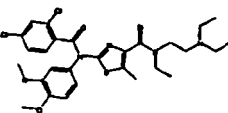
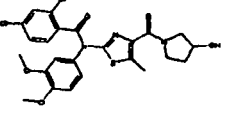
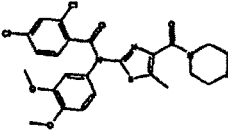
Se agita una mezcla de 32 mg (0,07 mmoles) de ácido 2-[(2,4-dicloro-benzoil)-(3,4-dimetoxi-fenil)-amino]-5-metil-tiazol-4-carboxílico, 14,8 mg (0,091 mmoles) de carbonildimidazol y 12,4 mg (0,175 mmoles) de pirrolidina en 1,2 ml de DMF a temperatura ambiente durante 16 horas. Se somete la mezcla directamente a purificación por HPLC de fase inversa eluyendo con un gradiente de acetonitrilo/agua obteniéndose después de la evaporación de las fracciones de producto, 13,7 mg (38%) del compuesto del título. EM (m/s):520,1 (MH⁺, 100%).

De acuerdo con el procedimiento descrito para la síntesis del Ejemplo 96, se han sintetizado derivados adicionales de ácido 2-[(4-cloro-fenil)-(2,4-dicloro-benzoil)-(3,4-dimetoxi-fenil)-amino]-5-metil-tiazol-4-carboxílico y varias aminas disponibles comercialmente y comprenden los Ejemplos 97 al Ejemplo 124 siguientes. En el caso de los Ejemplos 102 y 118 se agregan adicionalmente 2 equivalentes de NEt₃ a la mezcla de reacción puesto que se emplean los clorhidratos de aminas como materiales de partida.

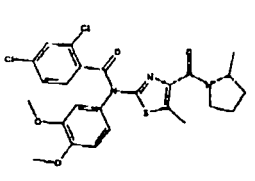
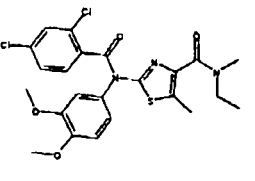
ES 2 298 840 T3

Ejemplos 97-124

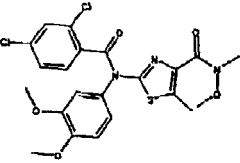
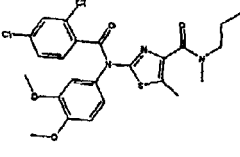
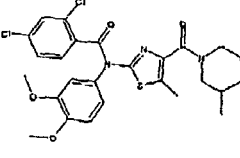
Se han preparado los siguientes compuestos en analogía al procedimiento descrito en el Ejemplo 96:

Ej. No.	Estructura	Nombre sistemático	Sintetizado a partir de:	PM encont.
97		(2-dietilamino-etil)-etil-amida del ácido 2-[(2,4-dicloro-benzoil)-(3,4-dimetoxi-fenil)-amino]-5-metil-tiazol-4-carboxílico	Acido 2-[(2,4-dicloro-benzoil)-(3,4-dimetoxi-fenil)-amino]-5-metil-tiazol-4-carboxílico y N,N,N'-tri-etil-etan-1,2-diamina	593,3
98		2,4-dicloro-N-(3,4-dimetoxi-fenil)-N-[4-(3-hidroxi-pirrolidin-1-carbonil)-5-metil-tiazol-2-il]-benzamida	Acido 2-[(2,4-dicloro-benzoil)-(3,4-dimetoxi-fenil)-amino]-5-metil-tiazol-4-carboxílico y 3-hidroxi-pirrolidina	536,1
99		2,4-dicloro-N-(3,4-dimetoxi-fenil)-N-[5-metil-4-(ticmorfolin-4-carbonil)-tiazol-2-il]-benzamida	Acido 2-[(2,4-dicloro-benzoil)-(3,4-dimetoxi-fenil)-amino]-5-metil-tiazol-4-carboxílico y ticmorfolina	552,2

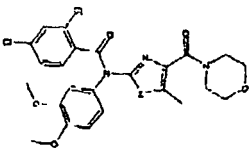
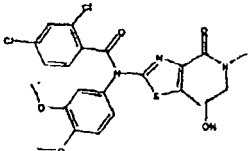
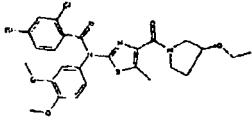
ES 2 298 840 T3

Ej. No.	Estructura	Nombre sistemático	Sintetizado a partir de:	PM encont.
100		2,4-dicloro-N-(3,4-dimetoxi-fenil)-N-[5-metil-pirrolidina-1-carbonil]-tiazol-2-il]-benzamida	2-metilpirrolidina y ácido 2-[(2,4-dicloro-benzoil-(3,4-dimetoxi-fenil)-amino]-5-metil-tiazol-4-carboxílico	534,1
101		etil-metil-amida del ácido 2-[(2,4-dicloro-benzoil)-(3,4-dimetoxi-fenil)-amino]-5-	etilmetilamina y ácido 2-[(2,4-dicloro-benzoil-(3,4-dimetoxi-fenil)-amino]-5-metil-	508,1

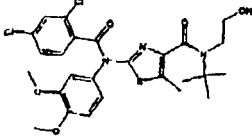
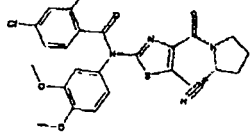
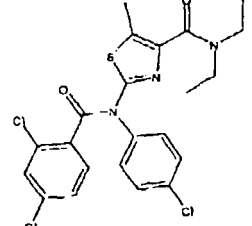
ES 2 298 840 T3

Ej. No.	Estructura	Nombre sistemático	Sintetizado a partir de:	PM encont.
		metil-tiazol-4-carboxílico	tiazol-4-carboxílico	
102		metoxi-metil-amida del ácido 2-[(2,4-dicloro-benzoil)-(3,4-dimetoxi-fenil)-amino]-5-metil-tiazol-4-carboxílico	Clorhidrato de O,N-dimetil-hidroxilamina y ácido 2-[(2,4-dicloro-benzoil)-(3,4-dimetoxi-fenil)-amino]-5-metil-tiazol-4-carboxílico	510,1
103		metil-propil-amida del ácido 2-[(2,4-dicloro-benzoil)-(3,4-dimetoxi-fenil)-amino]-5-metil-tiazol-4-carboxílico	3-metilpiperidina y ácido 2-[(2,4-dicloro-benzoil)-(3,4-dimetoxi-fenil)-amino]-5-metil-tiazol-4-carboxílico	522,1
104		2,4-dicloro-N-(3,4-dimetoxi-fenil)-N-[5-metil-4-(3-metil-piperidina-1-carbonil)-tiazol-2-il]-benzamida	3-metilpiperidina y ácido 2-[(2,4-dicloro-benzoil)-(3,4-dimetoxi-fenil)-amino]-5-metil-tiazol-4-carboxílico	548,1

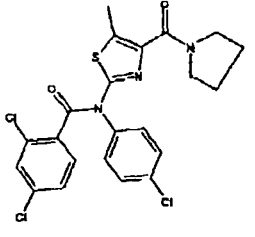
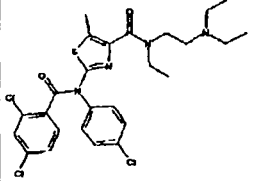
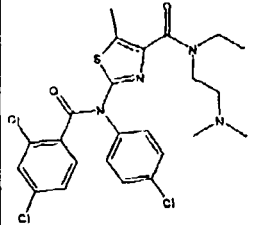
ES 2 298 840 T3

Ej. No.	Estructura	Nombre sistemático	Sintetizado a partir de:	PM encont.
5 10 15 20		2,4-dicloro-N-(3,4-dimetoxifenil)-N-[5-metil-4-(morfolina-4-carbonil)-tiazol-2-il]-benzamida	Morfolina y ácido 2-[(2,4-diclorobenzoil-(3,4-dimetoxifenil)-amino]-5-metil-tiazol-4-carboxílico	536,1
25 30 35 40		(2-hidroxi-etil)-metil-amida del ácido 2-[(2,4-dicloro-benzoil)-(3,4-dimetoxifenil)-amino]-5-metil-tiazol-4-carboxílico	Hidroxietil-metilamina y ácido 2-[(2,4-diclorobenzoil-(3,4-dimetoxifenil)-amino]-5-metil-tiazol-4-carboxílico	524,2
45 50 55 60		2,4-dicloro-N-(3,4-dimetoxifenil)-N-[4-(3-(S)-etoxipirrolidina-1-carbonil)-5-metil-tiazol-2-il]-benzamida	3-(S)-etoxipirrolidina y ácido 2-[(2,4-diclorobenzoil-(3,4-dimetoxifenil)-amino]-5-metil-tiazol-4-carboxílico	564,2

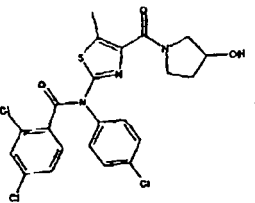
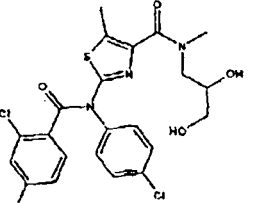
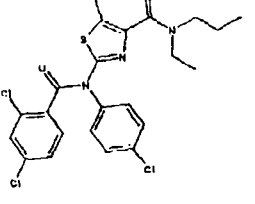
ES 2 298 840 T3

Ej. No.	Estructura	Nombre sistemático	Sintetizado a partir de:	PM encont.
5 10 15 20 25		tert-butil-(2-hidroxi-etil)-amida del ácido 2-[(2,4-dicloro-benzoil)-(3,4-dimetoxi-fenil)-amino]-5-metil-tiazol-4-carboxílico	Tert-butil-(2-hidroxi-etil)-amina y ácido 2-[(2,4-dicloro-benzoil)-(3,4-dimetoxi-fenil)-amino]-5-metil-tiazol-4-carboxílico	566,2
30 35 40 45		2,4-dicloro-N-[4-(2-(R)-ciano-pirrolidina-1-carbonil)-5-metil-tiazol-2-il]-N-(3,4-dimetoxi-fenil)-benzamida	(2-(R)-ciano-pirrolidina y ácido 2-[(2,4-dicloro-benzoil)-(3,4-dimetoxi-fenil)-amino]-5-metil-tiazol-4-carboxílico	545,1
50 55 60		dietilamida del ácido 2-[(4-cloro-fenil)-(2,4-dicloro-benzoil)-amino]-5-metil-tiazol-4-carboxílico	Dietilamina y ácido 2-[(4-cloro-fenil)-(2,4-dicloro-benzoil)-amino]-5-metil-tiazol-4-carboxílico	496,0

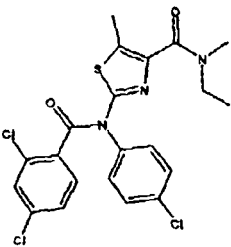
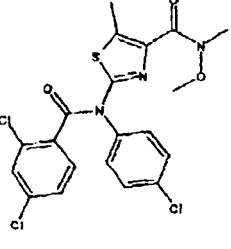
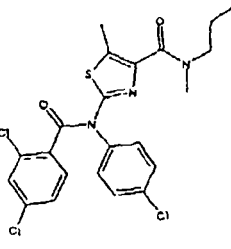
ES 2 298 840 T3

Ej. No.	Estructura	Nombre sistemático	Sintetizado a partir de:	PM encont.
111		2,4-dicloro-N-(4-cloro-fenil)-N-[5-metil-4-(pirrolidina-1-carbonil)-tiazol-2-il]-benzamida	Pirrolidina y ácido 2-[(4-cloro-fenil)-(2,4-dicloro-benzoil)-amino]-5-metil-tiazol-4-carboxílico	496,1
112		(2-dietilamino-etil)-etil-amida del ácido 2-[(4-cloro-fenil)-(2,4-dicloro-benzoil)-amino]-5-metil-tiazol-4-carboxílico	N,N,N'-tri-etil-etano-1,2-diamina y ácido 2-[(4-cloro-fenil)-(2,4-dicloro-benzoil)-amino]-5-metil-tiazol-4-carboxílico	569,1
113		(2-dimetilamino-etil)-etil-amida del ácido 2-[(4-cloro-fenil)-(2,4-dicloro-benzoil)-amino]-5-metil-tiazol-4-carboxílico	N'-etil-N,N-dimetil-etano-1,2-diamina y ácido 2-[(4-cloro-fenil)-(2,4-dicloro-benzoil)-amino]-5-metil-tiazol-4-carboxílico	539,1

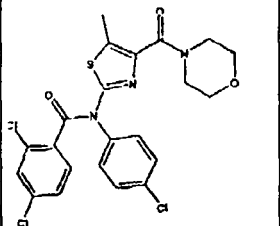
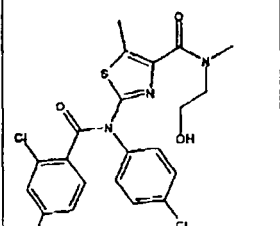
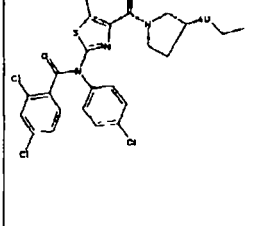
ES 2 298 840 T3

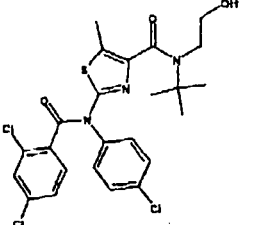
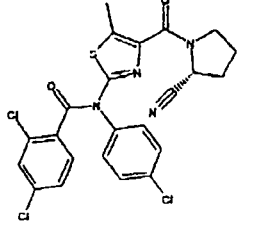
Ej. No.	Estructura	Nombre sistemático	Sintetizado a partir de:	PM encont.
114		2,4-dicloro-N-(4-cloro-fenil)-N-[4-(3-hidroxi-pirrolidina-1-carbonil)-5-metil-tiazol-2-il]-benzamida	3-hidroxi-pirrolidina y ácido 2-[(4-cloro-fenil)-(2,4-dicloro-benzoil)-amino]-5-metil-tiazol-4-carboxílico	511,9
115		(2,3-dihidroxi-propil)-metil-amida del ácido 2-[(4-cloro-fenil)-(2,4-dicloro-benzoil)-amino]-5-metil-tiazol-4-carboxílica	(2,3-dihidroxi-propil)-metil-amina y ácido 2-[(4-cloro-fenil)-(2,4-dicloro-benzoil)-amino]-5-metil-tiazol-4-carboxílico	530,0
116		etil-propil-amida del ácido 2-[(4-cloro-fenil)-(2,4-dicloro-benzoil)-amino]-5-metil-tiazol-4-carboxílico	Etil-n-propil-amina y ácido 2-[(4-cloro-fenil)-(2,4-dicloro-benzoil)-amino]-5-metil-tiazol-4-carboxílico	512,0

ES 2 298 840 T3

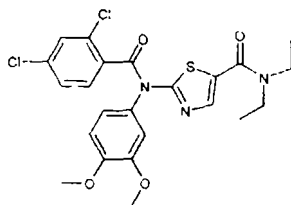
Ej. No.	Estructura	Nombre sistemático	Sintetizado a partir de:	PM encont.
117		etil-metil-amida del ácido 2-[(4-cloro-fenil)-(2,4-dicloro-benzoil)-amino]-5-metil-tiazol-4-carboxílico	Etil-metil amina y ácido 2-[(4-cloro-fenil)-(2,4-dicloro-benzoil)-amino]-5-metil-tiazol-4-carboxílico	483,9
118		metoxi-metil-amida del ácido 2-[(4-cloro-fenil)-(2,4-dicloro-benzoil)-amino]-5-metil-tiazol-4-carboxílico	O,N-dimetil-hidroxilamina y ácido 2-[(4-cloro-fenil)-(2,4-dicloro-benzoil)-amino]-5-metil-tiazol-4-carboxílico	486,0
119		metil-propil-amida del ácido 2-[(4-cloro-fenil)-(2,4-dicloro-benzoil)-amino]-5-metil-tiazol-4-carboxílico	Metil-n-propilamina y ácido 2-[(4-cloro-fenil)-(2,4-dicloro-benzoil)-amino]-5-metil-tiazol-4-carboxílico	497,9

ES 2 298 840 T3

Ej. No.	Estructura	Nombre sistemático	Sintetizado a partir de:	PM encont.
120		2,4-dicloro-N-(4-cloro-fenil)-N-[5-metil-4-(morfolina-4-carbonil)-tiazol-2-il]-benzamida	Morfolina y ácido 2-[(4-cloro-fenil)-(2,4-dicloro-benzoil)-amino]-5-metil-tiazol-4-carboxílico	511,9
121		(2-hidroxi-etil)-metil-amida del ácido 2-[(4-cloro-fenil)-(2,4-dicloro-benzoil)-amino]-5-metil-tiazol-4-carboxílico	(2-hidroxi-etil)-metil-amina y ácido 2-[(4-cloro-fenil)-(2,4-dicloro-benzoil)-amino]-5-metil-tiazol-4-carboxílico	498,0
122		2,4-dicloro-N-(4-cloro-fenil)-N-[4-(3-(R)-etoxi-pirrolidina-1-carbonil)-5-metil-tiazol-2-il]-benzamida	3-(R)-etoxi-pirrolidina y ácido 2-[(4-cloro-fenil)-(2,4-dicloro-benzoil)-amino]-5-metil-tiazol-4-carboxílico	540,1

Ej. No.	Estructura	Nombre sistemático	Sintetizado a partir de:	PM encont.
123		tert-butil-(2-hidroxi-etil)-amida del ácido 2-[(4-cloro-fenil)-(2,4-dicloro-benzoyl)-amino]-5-metil-tiazol-5-carboxílico	Tert-butil-(2-hidroxi-etil)-amina y ácido 2-[(4-cloro-fenil)-(2,4-dicloro-benzoyl)-amino]-5-metil-tiazol-4-carboxílico	541,9
124		2,4-dicloro-N-(4-cloro-fenil)-N-[4-(2-(R)-ciano-pirrolidina-1-carbonil)-5-metil-tiazol-2-il]-benzamida	2-(R)-ciano-pirrolidina y ácido 2-[(4-cloro-fenil)-(2,4-dicloro-benzoyl)-amino]-5-metil-tiazol-4-carboxílico	521,1

Ejemplo 125

Dietilamida del ácido 2-[(2,4-dicloro-benzoyl)-(3,4-dimetoxi-fenil)-amino]-tiazol-5-carboxílico

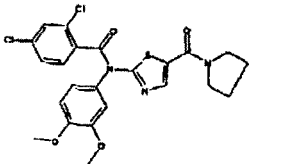
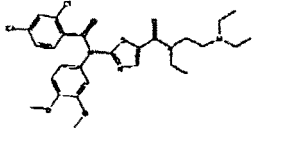
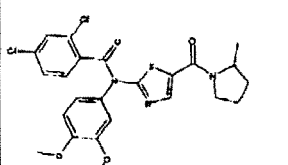
Se agita una mezcla de 2,39 g (8,5 mmoles) de ácido 2-(3,4-dimetoxi-fenilamino)-tiazol-5-carboxílico, 2,38 ml (17 mmoles) de cloruro de 2,4-diclorobenzoylo y 3,35 ml (25,6 mmoles) de NEt_3 en 50 ml de THF a temperatura ambiente durante 16 horas y se evapora a sequedad. El ácido 2-[(2,4-dicloro-benzoyl)-(3,4-dimetoxi-fenil)-amino]-tiazol-5-carboxílico que se forma como compuesto intermedio, se identifica por análisis EM (m/e): 452,9 ($\text{M}+\text{H}^+$, 100%) y se usa sin purificación adicional en la etapa siguiente. Se agita una mezcla de 31,7 mg (0,07 mmoles) de ácido 2-[(2,4-dicloro-benzoyl)-(3,4-dimetoxi-fenil)-amino]-tiazol-5-carboxílico, 14,8 mg (0,091 mmoles) de carbonil-dimimidazol y 12,8 mg (0,175 mmoles) de dietilamina en 1,2 ml de DMF a temperatura ambiente durante 16 horas. Se somete directamente la mezcla a purificación por HPLC de fase inversa eluyendo con un gradiente de acetonitrilo/agua obteniéndose después de la evaporación de las fracciones de producto, 6,8 mg (19%) del compuesto del título. EM (m/s):508,1 (MH^+ , 100%).

ES 2 298 840 T3

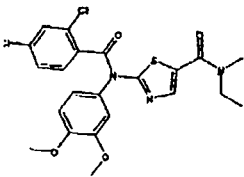
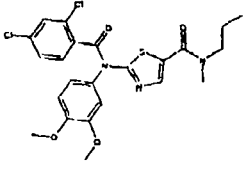
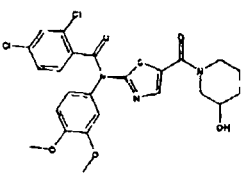
De acuerdo con el procedimiento descrito para la síntesis del Ejemplo 125, se han sintetizado derivados adicionales de ácido 2-[(2,4-dicloro-fenil)-(3,4-dimetoxi-fenil)-amino]-tiazol-5-carboxílico y varias aminas disponibles comercialmente, y comprenden los Ejemplos 126-ejemplo 135 siguientes. En el caso del Ejemplo 135, se agregan adicionalmente 2 equivalentes de NEt_3 a la mezcla de reacción ya que se usa el clorhidrato de amina como material de partida.

Ejemplos 126-135

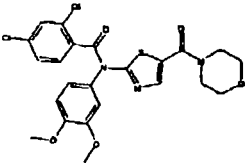
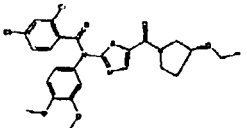
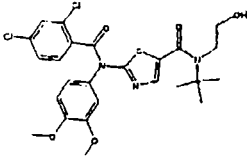
Se han preparado los siguientes compuestos en analogía al procedimiento descrito en el Ejemplo 125:

Ej. No.	Estructura	Nombre sistemático	Sintetizado a partir de:	PM encontrado
126		2,4-dicloro-N-(3,4-dimetoxi-fenil)-N-[5-(pirrolidina-1-carbonil)-tiazol-2-il]-benzamida	Pirrolidina y ácido 2-[(2,4-dicloro-benzoil)-(3,4-dimetoxi-fenil)-amino]-tiazol-5-carboxílico	506,1
127		(2-dietilamino-etil)-etil-amida del ácido 2-[(2,4-dicloro-benzoil)-(3,4-dimetoxi-fenil)-amido]-tiazol-5-carboxílico	(2-dietilamino-etil)-etil-amina y ácido 2-[(2,4-dicloro-benzoil)-(3,4-dimetoxi-fenil)-amino]-tiazol-5-carboxílico	579,2
128		2,4-dicloro-N-(3,4-dimetoxi-fenil)-N-[5-(2-metil-pirrolidin-1-carbonil)-tiazol-2-	2-metil-pirrolidina y ácido 2-[(2,4-dicloro-benzoil)-(3,4-dimetoxi-	520,1

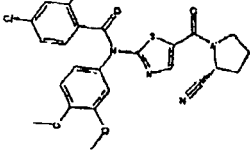
ES 2 298 840 T3

Ej. No.	Estructura	Nombre sistemático	Sintetizado a partir de:	PM encontrado
		il]-benzamida	fenil)-amino]- tiazol-5- carboxílico	
129		etil-metil-amida del ácido 2-[(2,4- dicloro-benzoil)- (3,4-dimetoxi- fenil)-amino]- tiazol-5- carboxílico	etilmetilamina y ácido 2-[(2,4- dicloro-benzoil)- (3,4-dimetoxi- fenil)-amino]- tiazol-5- carboxílico	495,9
130		metil-propil-amida del ácido 2-[(2,4- dicloro-benzoil)- (3,4-dimetoxi- fenil)-amino]- tiazol-5- carboxílico	Metil-n- propilamina y ácido 2-[(2,4- dicloro-benzoil)- (3,4-dimetoxi- fenil)-amino]- tiazol-5- carboxílico	508,1
131		2,4-dicloro-N-(3,4- dimetoxi-fenil)-N- [5-(3-hidroxi- piperidina-1- carbonil)-tiazol-2-	3- hidroxipiperidina y ácido 2-[(2,4- dicloro-benzoil)- (3,4-dimetoxi-	536,1

ES 2 298 840 T3

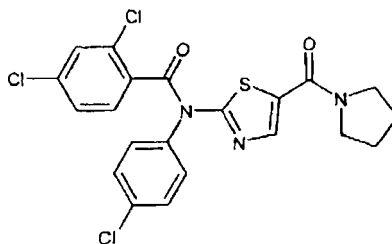
Ej. No.	Estructura	Nombre sistemático	Sintetizado a partir de:	PM encontrado
		il]-benzamida	fenil)-amino]- tiazol-5- carboxílico	
132		2,4-dicloro-N-(3,4-dimetoxi-fenil)-N-[5-(morfolina-4-carbonil)-tiazol-2-il]-benzamida	morfolina y ácido 2-[(2,4-dicloro-benzoil)-(3,4-dimetoxi-fenil)-amino]-tiazol-5-carboxílico	522,1
133		2,4-dicloro-N-(3,4-dimetoxi-fenil)-N-[5-(3-(R)-etoxi-pirrolidina-1-carbonil)-tiazol-2-il]-benzamida	3-(R)-etoxi-pirrolidina y ácido 2-[(2,4-dicloro-benzoil)-(3,4-dimetoxi-fenil)-amino]-tiazol-5-carboxílico	550,2
134		tert-butil-(2-hidroxi-etil)-amida del ácido 2-[(2,4-dicloro-benzoil)-(3,4-dimetoxi-fenil)-amino]-	Tert-butil-(2-hidroxi-etil)-amina y ácido 2-[(2,4-dicloro-benzoil)-(3,4-dimetoxi-fenil)-	552,2

ES 2 298 840 T3

Ej. No.	Estructura	Nombre sistemático	Sintetizado a partir de:	PM encontrado
		tiazol-5-carboxílico	amino]-tiazol-5-carboxílico	
135		2,4-dicloro-N-[5-(2-(R)-ciano-pirrolidina-1-carbonil)-tiazol-2-il]-N-(3,4-dimetoxifenil)-benzamida	2-(R)-ciano-pirrolidina y ácido 2-[(2,4-dicloro-benzoil)-(3,4-dimetoxi-fenil)-amino]-tiazol-5-carboxílico	531,0

Ejemplo 136

2,4-dicloro-N-(4-cloro-fenil)-N-[5-(pirrolidina-1-carbonil)-tiazol-2-il]-benzamida



Se agita una mezcla de 2,0 mg (7,8 mmoles) de ácido 2-(4-cloro-fenilamino)-tiazol-5-carboxílico, 1,65 ml (11,8 mmoles) de cloruro de 2,4-diclorobenzoilo y 3,27 ml (23,5 mmoles) de NEt_3 en 30 ml de DCM a temperatura ambiente durante 2 horas y se evapora a sequedad. El ácido 2-[(2,4-dicloro-benzoil)-(4-cloro-fenil)-amino]-tiazol-5-carboxílico formado como producto intermedio se identifica por análisis EM (m/e): 429,0 ($\text{M}+\text{H}^+$, 100%) y se usa sin purificación adicional en la etapa siguiente. Se agita una mezcla de 30 mg (0,07 mmoles) de ácido 2-[(2,4-dicloro-benzoil)-(4-cloro-fenil)-amino]-tiazol-5-carboxílico, 14,8 mg (0,091 mmoles) de carbonildimidazol y 12,5 mg (0,175 mmoles) de pirrolidina en 1,2 ml de DMF a temperatura ambiente durante 16 horas. Se somete directamente la mezcla a purificación por HPLC de fase inversa eluyendo con un gradiente de acetonitrilo/agua obteniéndose después de la evaporación de las fracciones de producto 17,9 mg (53%) del compuesto del título. EM (m/s):482,0 (MH^+ , 100%).

De acuerdo con el procedimiento descrito para la síntesis del Ejemplo 136 se han sintetizado derivados adicionales de ácido 2-[(4-cloro-fenil)-(2,4-dicloro-benzoil)-amino]-tiazol-5-carboxílico y varias aminas disponibles comercialmente y comprenden los Ejemplos 137 al Ejemplo 146 siguientes. En el caso del Ejemplo 143 se agregan adicionalmente 2 equivalentes de NEt_3 a la mezcla de reacción ya que se usa clorhidrato de amina como material de partida.

ES 2 298 840 T3

Ejemplos 137-146

Se han preparado los siguientes compuestos en analogía al procedimiento descrito en el Ejemplo 136:

5

10

15

20

25

30

35

40

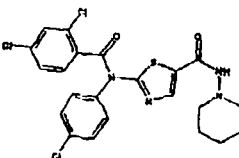
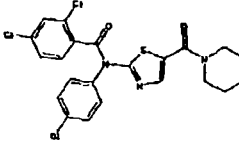
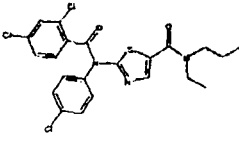
45

50

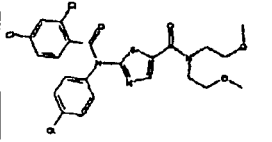
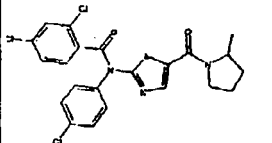
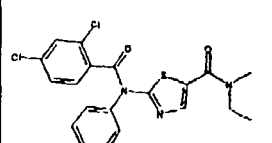
55

60

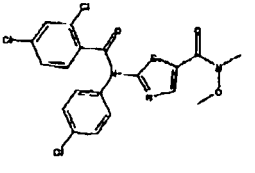
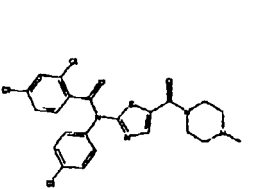
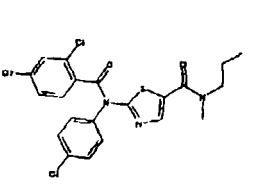
65

Ej. No.	Estructura	Nombre sistemático	Sintetizado a partir de:	PM encontrado
137		piperidin-1-ilamida del ácido 2-[(4-cloro-fenil)-(2,4-dicloro-benzoil)-amino]-tiazol-5-carboxílico benzamida	1-amino-piperidina y ácido 2-[(4-cloro-fenil)-(2,4-dicloro-benzoil)-amino]-tiazol-5-carboxílico	511,0
138		2,4-dicloro-N-(4-cloro-fenil)-N-[5-(tiomorfolina-4-carbonil)-tiazol-2-il]-benzamida	Tiomorfolina y ácido 2-[(4-cloro-fenil)-(2,4-dicloro-benzoil)-amino]-tiazol-5-carboxílico	513,9
139		etil-propil-amida del ácido 2-[(4-cloro-fenil)-(2,4-dicloro-benzoil)-amino]-tiazol-5-carboxílico	Etil-n-propilamina y ácido 2-[(4-cloro-fenil)-(2,4-dicloro-benzoil)-amino]-tiazol-5-carboxílico	497,9

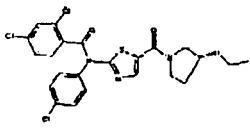
ES 2 298 840 T3

Ej. No.	Estructura	Nombre sistemático	Sintetizado a partir de:	PM encontrado
5 10 15 20 25		bis-(2-metoxi-etil)- amida del ácido 2- [(4-cloro-fenil)- (2,4-dicloro- benzoil)-amino]- tiazol-5-carboxílico	Bis-(2-metoxi- etil)-amina y ácido 2-[(4- cloro-fenil)- (2,4-dicloro- benzoil)-amino]- tiazol-5- carboxílico	543,9
30 35 40 45		2,4-dicloro-N-(4- cloro-fenil)-N-[5-(2- metil-pirrolidina-1- carbonil)-tiazol-2- il]-benzamida	2- metilpirrolidina y ácido 2-[(4- cloro-fenil)- (2,4-dicloro- benzoil)-amino]- tiazol-5- carboxílico	494,8
50 55 60		etil-metil-amida del ácido 2-[(4-cloro- fenil)-(2,4-dicloro- benzoil)-amino]- tiazol-5-carboxílico	Etilmetilamina y ácido 2-[(4- cloro-fenil)- (2,4-dicloro- benzoil)-amino]- tiazol-5- carboxílico	470,0

ES 2 298 840 T3

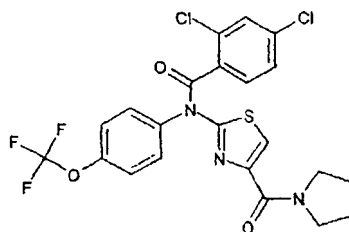
Ej. No.	Estructura	Nombre sistemático	Sintetizado a partir de:	PM encontrado
143		metoxi-metil-amida del ácido 2-[(4-cloro-fenil)-(2,4-dicloro-benzoil)-amino]-tiazol-5-carboxílico	Clorhidrato de O,N-dimetil-hidroxilamin y ácido 2-[(4-cloro-fenil)-(2,4-dicloro-benzoil)-amino]-tiazol-5-carboxílico	472,0
144		2,4-dicloro-N-(4-cloro-fenil)-N-[5-(4-metil-piperazina-1-carbonil)-tiazol-1-il]-benzamida	N-metilpiperazina y ácido 2-[(4-cloro-fenil)-(2,4-dicloro-benzoil)-amino]-tiazol-5-carboxílico	511,0
145		metil-propil-amida del ácido 2-[(4-cloro-fenil)-(2,4-dicloro-benzoil)-amino]-tiazol-5-carboxílico	Metil-n-propilamina y ácido 2-[(4-cloro-fenil)-(2,4-dicloro-benzoil)-amino]-tiazol-5-carboxílico	484,0

ES 2 298 840 T3

Ej. No.	Estructura	Nombre sistemático	Sintetizado a partir de:	PM encontrado
146		2,4-dicloro-N-(4-cloro-fenil)-N-[5-(3-(R)-etoxi-pirrolidina-1-carbonil)-tiazol-2-il]-benzamida	3-(R)-etoxi-pirrolidina y ácido 2-[(4-cloro-fenil)-(2,4-dicloro-benzoil)-amino]-tiazol-5-carboxílico	526,0

Ejemplo 147

2,4-dicloro-N-[4-(pirrolidina-1-carbonil)-tiazol-2-il]-N-(4-trifluorometoxi-fenil)-benzamida

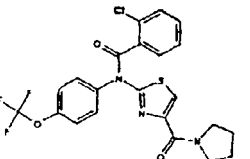


Se agita una mezcla de 250 mg (0,52 mmoles) de ácido 2-[(2,4-dicloro-benzoil)-(4-trifluorometoxi-fenil)-amino]-tiazol-4-carboxílico, 57 μ l (0,68 mmoles) de pirrolidina y 110 mg (0,68 mmoles) de 1,1'-carbonildiimidazol en 10 ml de diclorometano durante 16 horas a temperatura ambiente. Se vacía la mezcla en ácido clorhídrico 0,5 N y se extrae con diclorometano. Se agrupan las fases orgánicas, se lavan con agua y salmuera y se secan con MgSO₄. Se eliminan los volátiles *in vacuo* y se purifica el residuo por cromatografía de silicagel (n-heptano/acetato de etilo 1:1) obteniéndose 182 mg (65%) del compuesto del título como un sólido incoloro. EM (m/e): 530,0 (M+H⁺).

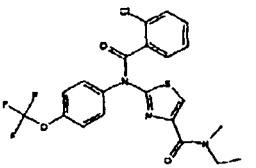
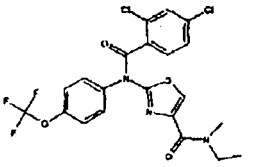
De acuerdo con el procedimiento descrito para la síntesis del Ejemplo 147 se han sintetizado derivados adicionales de ácido 2-[(2-cloro-benzoil)-(4-trifluorometoxifenil)-amino]-tiazol-4-carboxílico, ácido 2-[(2-cloro-4-fluorobenzoil)-(4-trifluorometoxifenil)-amino]-tiazol-4-carboxílico, ácido 2-[(2,4-dicloro-benzoil)-(4-trifluorometoxifenil)-amino]tiazol-4-carboxílico y 2-[(2,4-dicloro-benzoil)-(4-cloro-3-metoxi-fenil)-amino]-tiazol-4-carboxílico con varias aminas disponibles comercialmente y comprenden los Ejemplos 148-Ejemplo 160 que siguen.

Ejemplos 148-160

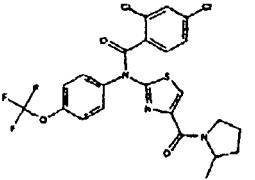
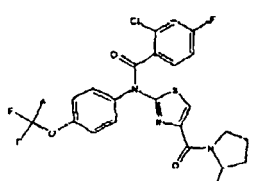
Se han preparado los siguientes compuestos en analogía al procedimiento descrito en el Ejemplo 147:

Ej. No.	Estructura	Nombre sistemático	Sintetizado a partir de:	PM encontrado
148		2-cloro-N-[(4-(pirrolidina-1-carbonil)-tiazol-2-il]-N-(4-trifluorometoxi-fenil)-benzamida	Pirrolidina y ácido 2-[(2-cloro-benzoil)-(4-trifluorometoxifenil)-amino]-tiazol-5-carboxílico	496,1 (MH ⁺)

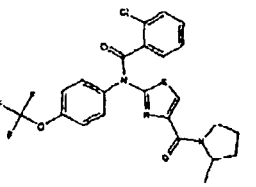
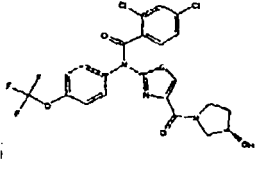
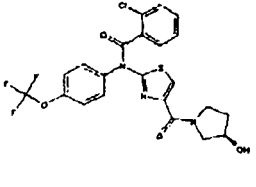
ES 2 298 840 T3

Ej. No.	Estructura	Nombre sistemático	Sintetizado a partir de:	PM encontrado
		i-fenil)- benzamida		
149		etil-metil- amida del ácido 2-[(2- cloro- benzoyl)-(4- trifluorometox i-fenil)- amino]-tiazol- 4-carboxílico	N-etilmetilamina y ácido 2-[(2-cloro-benzoyl)-(4- trifluorometoxifenil)- amino]-tiazol-5- carboxílico	484,3(MH+)
150		etil-metil- amida del ácido 2-[(2,4- dicloro- benzoyl)-(4- trifluorometox i-fenil)- amino]-tiazol- 4-carboxílico	N-etilmetilamina y ácido 2-[(2,4-dicloro- benzoyl)-(4- trifluorometoxifenil)- amino]-tiazol-4- carboxílico	518,1(MH+)

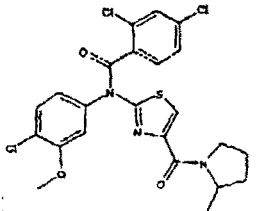
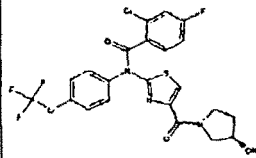
ES 2 298 840 T3

Ej. No.	Estructura	Nombre sistemático	Sintetizado a partir de:	PM encontrado
151		<p>rac-2,4-dicloro-N-[4-(2-metil-pirrolidina-1-carbonil)-tiazol-2-il]-N-(4-(trifluorometoxi-fenil)-benzamida</p>	<p>Rac-2-metilpirrolidina y ácido 2-[(2,4-dicloro-benzoil)-(4-trifluorometoxifenil)-amino]-tiazol-4-carboxílico</p>	<p>544,2, 546,2 (MH+)</p>
152		<p>rac-2-cloro-4-fluoro-N-[4-(2-metil-pirrolidina-1-carbonil)-tiazol-2-il]-N-(4-(trifluorometoxi-fenil)-benzamida</p>	<p>Rac-2-metilpirrolidina y ácido 2-[(2-cloro-4-fluoro-benzoil)-(4-trifluorometoxifenil)-amino]-tiazol-4-carboxílico</p>	<p>528,2 (MH+)</p>

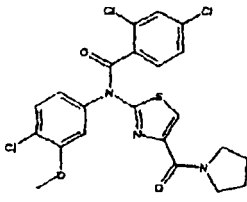
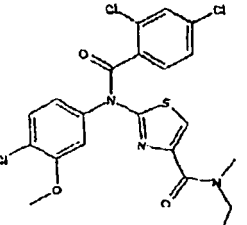
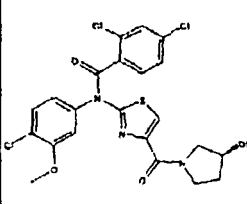
ES 2 298 840 T3

Ej. No.	Estructura	Nombre sistemático	Sintetizado a partir de:	PM encontrado
5 10 15 20 25		<p>rac-2-cloro-N-[4-(2-metil-pirrolidina-1-carbonil)-tiazol-2-il]-N-(4-trifluorometoxi-fenil)-benzamida</p>	<p>Rac-2-metilpirrolidina y ácido 2-[(2-cloro-benzoil)-(4-trifluorometoxifenil)-amino]-tiazol-4-carboxílico</p>	<p>510,3 (MH+)</p>
30 35 40 45 50		<p>2,4-dicloro-N-[4-(3-(R)-hidroxi-pirrolidina-1-carbonil)-tiazol-2-il]-N-(4-trifluorometoxi-fenil)-benzamida</p>	<p>(R)-3-hidroxi-pirrolidina y ácido 2-[(2,4-dicloro-benzoil)-(4-trifluorometoxifenil)-amino]-tiazol-4-carboxílico</p>	<p>546,1 (MH+)</p>
55 60		<p>2-cloro-N-[4-(3-(R)-hidroxi-pirrolidina-1-carbonil)-</p>	<p>(R)-3-hidroxi-pirrolidina y ácido 2-[(2-cloro-benzoil)-(4-trifluorometoxifenil)-</p>	<p>512,2 (MH+)</p>

ES 2 298 840 T3

Ej. No.	Estructura	Nombre sistemático	Sintetizado a partir de:	PM encontrado
		tiazol-2-il]-N-(4-trifluorometoxi-fenil)-benzamida	amino]-tiazol-4-carboxílico	
156		rac-2,4-dicloro-N-(4-cloro-3-metoxi-fenil)-N-[4-(2-metil-pirrolidina-1-carbonil)-tiazol-2-il]-benzamida	Rac-2-metilpirrolidina y ácido 2-[(2,4-dicloro-benzoil)-(4-cloro-3-metoxi-fenil)-amino]-tiazol-4-carboxílico	524,2 (MH+)
157		2-cloro-4-fluoro-N-[4-((R)-3-hidroxi-pirrolidina-1-carbonil)-tiazol-2-il]-N-(4-trifluorometoxi-fenil)-benzamida	(R)-3-hidroxi-pirrolidina y ácido 2-[(2-cloro-4-benzoil)-(4-trifluorometoxifenil)-amino]-tiazol-4-carboxílico	530,0 (MH+)

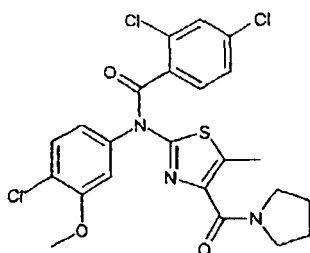
ES 2 298 840 T3

Ej. No.	Estructura	Nombre sistemático	Sintetizado a partir de:	PM encontrado
158		2,4-dicloro-N-(4-cloro-3-metoxi-fenil)-N-[4-(pirrolidina-1-carbonil)-tiazol-2-il]-benzamida	Pirrolidina y ácido 2-[(2,4-dicloro-benzoil)-(4-cloro-3-metoxi-fenil)-amino]-tiazol-4-carboxílico	510,2, 512,2 (MH+)
159		etil-metil-amida del ácido 2-[(4-cloro-3-metoxi-fenil)-(2,4-dicloro-benzoil)-amino]-tiazol-4-carboxílico	N-etil-metilamina y ácido 2-[(2,4-dicloro-benzoil)-(4-cloro-3-metoxifenil)-amino]-tiazol-4-carboxílico	498,1 (MH+)
160		2,4-dicloro-N-(4-cloro-3-metoxi-fenil)-N-[4-((R)-3-hidroxi-pirrolidina-1-carbonil)-tiazol-2-il]-benzamida	(R)-3-hidroxi-pirrolidina y ácido 2-[(2,4-dicloro-benzoil)-(4-cloro-3-metoxifenil)-amino]-tiazol-4-carboxílico	526,1 (MH+)

55 Ejemplo 161

2,4-dicloro-N-(4-cloro-3-metoxi-fenil)-N-[4-(pirrolidina-1-carbonil)-tiazol-2-il]-benzamida

60



65

ES 2 298 840 T3

Se agita una mezcla de 400 mg (0,85 mmoles) de ácido 2-[(2,4-dicloro-benzoil)-(4-cloro-3-metoxi-fenil)-amino]-5-metil-tiazol-4-carboxílico, 105 μ l (1,27 mmoles) de pirrolidina y 179 mg (1,10 mmoles) de 1,1'-carbonildiimidazol en 12 ml de diclorometano durante 16 horas a temperatura ambiente. Se vacía la mezcla en ácido clorhídrico 0,5 N y se extrae con diclorometano. Se agrupan las fases orgánicas, se lavan con agua y salmuera y se secan con MgSO₄. Se remueven los compuestos volátiles *in vacuo* y se purifica el residuo por cromatografía de silicagel (n-heptano/acetato de etilo 1:1) obteniéndose 270 mg (60%) del compuesto del título como un sólido incoloro. EM (m/s):524,1, 526,1 (MH⁺).

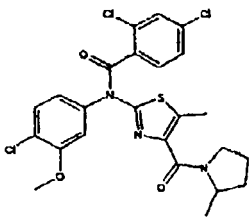
De acuerdo con el procedimiento descrito para la síntesis del Ejemplo 161 se han sintetizado derivados adicionales de ácido 2-[(2,4-dicloro-benzoil)-(4-cloro-3-metoxi-fenil)-amino]-5-metil-tiazol-4-carboxílico con varias aminas disponibles comercialmente y comprenden los Ejemplos 162-Ejemplo 165 que siguen.

Ejemplos 162-165

Se han preparado los siguientes compuestos en analogía al procedimiento descrito en el Ejemplo 161:

Ej. No.	Estructura	Nombre sistemático	Sintetizado a partir de:	PM encontrado
162		2,4-dicloro-N-(4-cloro-3-metoxi-fenil)-N-[5-metil-4-(morfolina-4-carbonil)-tiazol-2-il]-benzamida	morfolina y ácido 2-(4-cloro-3-metoxi-fenilamino)-5-metil-tiazol-4-carboxílico	540,2 (MH ⁺)
163		2,4-dicloro-N-(4-cloro-3-metoxi-fenil)-N-[4-((R)-3-hidroxi-pirrolidina-1-carbonil)-5-metil-tiazol-2-il]-benzamida	(R)-3-hidroxi-pirrolidina y ácido 2-(4-cloro-3-metoxi-fenilamino)-5-metil-tiazol-4-carboxílico	540,2 (MH ⁺)
164		éster tert-butilamino-etilo del ácido 2-[(4-cloro-3-metoxi-fenil)-(2,4-	2-(tert-butilamino)-etanol y ácido 2-(4-cloro-3-metoxi-fenilamino)-5-	570,2, 571,9 (MH ⁺)

ES 2 298 840 T3

Ej. No.	Estructura	Nombre sistemático	Sintetizado a partir de:	PM encontrado
		dicloro-benzoil)- amino]-5-metil-tiazol-4-carboxílico	metil-tiazol-4-carboxílico	
165		rac-2,4-dicloro-N-(4-cloro-3-metoxifenil)-N-[5-metil-4-(2-metil-pirrolidina-1-carbonil)-tiazol-2-il]-benzamida	Rac-2-metil-pirrolidina y ácido 2-(4-cloro-3-metoxifenilamino)-5-metil-tiazol-4-carboxílico	538,2, 540,2 (MH+)

Ejemplos galénicos

Ejemplo A

Pueden ser fabricadas los comprimidos recubiertos con una película conteniendo los siguientes ingredientes en una forma convencional:

Ingredientes	Por comprimido	
Grano		
Compuesto de fórmula (I)	10,0 mg	200,0 mg
Celulosa microcristalina	23,5 mg	43,5 mg
Lactosa hidratada	60,0 mg	70,0 mg
Povidona K30	12,5 mg	15,0 mg

ES 2 298 840 T3

5	Glicolato de almidón y sodio	12,5 mg	17,0 mg
	Estearato de magnesio	1,5	4,5 mg
	(peso del núcleo)	120,0 mg	350,0 mg
10	Recubrimiento de película:		
	Hidroxipropilmetilcelulosa	3,5 mg	7,0
15	Polietilenglicol 6000	0,8 mg	1,6 mg
	Talco	1,3 mg	2,6 mg
20	Óxido de hierro (amarillo)	0,8 mg	1,6 mg
	Bióxido de titanio	0,8 mg	1,6 mg

Se tamiza y mezcla el ingrediente activo con celulosa microcristalina y se granula la mezcla con una solución de polivinilpirrolidona en agua. El granulado es mezclado con glicolato de almidón y sodio y estearato de magnesio y se comprime para producir núcleos de 120 ó 350 mg respectivamente. Los núcleos se lacan con una solución acuosa/suspensión del recubrimiento de película mencionado anteriormente.

30 Ejemplo B

Pueden fabricarse de forma convencional, cápsulas que contienen los siguientes ingredientes:

35 Ingredientes	Por cápsula
Compuesto de fórmula (I)	25,0 mg
Lactosa	150,0 mg
Almidón de maíz	20,0 mg
40 Talco	5,0 mg

Se tamizan y mezclan los componentes y con la mezcla se llenan las cápsulas del tamaño 2.

45 Ejemplo C

Las soluciones de inyección pueden tener la siguiente composición

50 *Compuesto de fórmula (I)*

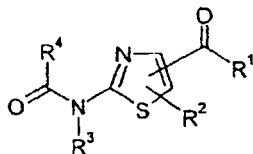
50	Compuesto de fórmula (I)	3,0 mg
	Polietilenglicol 400	150,0 mg
	Ácido acético	cant. Suf. Para pH 5,0
55	Agua para soluciones de inyección	ad 1,0 ml

Se disuelve el ingrediente activo en una mezcla de polietilenglicol 400 y agua para inyección (parte). Se ajusta el pH a 5,0 por adición de ácido acético. Se ajusta el volumen a 1,0 ml por adición de la cantidad residual de agua. Se filtra la solución, se llena con ella los viales usando un promedio apropiado y se esteriliza.

65

REIVINDICACIONES

1. Compuestos de fórmula (I):



(I)

5

10

15 en donde

R^1 es alcoxilo de 1 a 8 átomos de carbono, alquilamino de 1 a 8 átomos de carbono-alcoxilo de 1 a 8 átomos de carbono, o $-N(R^a)R^b$;

R^a es hidrógeno, alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, carbamoilo-alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, hidroxialquilo de 1 a 8 átomos de carbono, dihidroxialquilo de 1 a 8 átomos de carbono, alquinilo de 2 a 8 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 8 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 8 átomos de carbono-alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, di-alquilamino de 1 a 8 átomos de carbono-alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, cicloalquilo; o

R^a es un residuo fenilo-alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, en donde la porción fenilo puede opcionalmente ser mono-, di- o tri-substituida, independientemente entre sí, por alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 8 átomos de carbono, o halógeno; o

R^a es un anillo heteroaromático de 5 ó 6 miembros el cual contiene uno o dos átomos de nitrógeno en el anillo, con dicho anillo heteroaromático unido al resto de la molécula por alquilenos de 1 a 8 átomos de carbono; o

R^a es un anillo heterocíclico saturado de 5, 6- ó 7- miembros que contiene opcionalmente uno o dos heteroátomos seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre, el anillo heterocíclico que es opcionalmente mono-, di-, o trisubstituido, independientemente entre sí, por alquilo de 1 a 8 átomos de carbono;

R^b es hidrógeno, alquilo de 1 a 8 átomos de carbono o alcoxilo de 1 a 8 átomos de carbono-alquilo de 1 a 8 átomos de carbono; o

R^a y R^b junto con el átomo de nitrógeno al cual se unen forman un anillo heterocíclico saturado o insaturado de 4, 5, ó 6 miembros el cual opcionalmente contiene un heteroátomo seleccionado de nitrógeno, oxígeno y azufre, el anillo heterocíclico que es opcionalmente mono-, di-, o tri-substituido, independientemente entre sí, por alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, hidroxilo, hidroxialquilo de 1 a 8 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 8 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 8 átomos de carbono-alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, ciano, halógeno, fenilo y/o bencilo;

R^2 es hidrógeno o alquilo de 1 a 8 átomos de carbono;

R^3 es fenilo mono-, di-, o tri-substituido independientemente entre sí, por alcoxilo de 1 a 8 átomos de carbono, halógeno o perfluoro-alcoxilo inferior; y

R^4 es un anillo aromático monocíclico que contiene opcionalmente uno o dos átomos de nitrógeno en el anillo, el anillo que es mono-, di- o trisubstituido, independientemente entre sí, por alcoxilo de 1 a 8 átomos de carbono, halógeno o perfluoro-alcoxilo de 1 a 8 átomos de carbono;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

2. Compuestos de conformidad con la reivindicación 1, en donde R^1 es $-N(R^a)R^b$ y R^a y R^b son como se definen en la reivindicación 1.

3. Compuestos de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 2, en donde R^a es hidrógeno, alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, carbamoilo-alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, hidroxialquilo de 1 a 8 átomos de carbono, dihidroxialquilo de 1 a 8 átomos de carbono, alquinilo de 2 a 8 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 8 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 8 átomos de carbono-alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, di-alquilo de 1 a 8 átomos de carbono-aminoalquilo de 1 a 8 átomos de carbono, o cicloalquilo.

4. Compuestos de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 2, en donde R^a es un residuo fenil-alquilo inferior, en donde la porción fenilo puede opcionalmente ser mono-, di-, o tri-substituido, independientemente entre sí, por alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, por alcoxilo de 1 a 8 átomos de carbono o halógeno.

ES 2 298 840 T3

5. Compuestos de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 2, en donde R^a es un anillo heteroaromático de 5- ó 6 miembros el cual contiene uno ó dos átomos de nitrógeno en el anillo, con el anillo heteroaromático unido al resto de la molécula por alquileo de 1 a 8 átomos de carbono.

5 6. Compuestos de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 2, en donde R^a es un anillo heterocíclico saturado de 5, 6 ó 7 miembros que contiene opcionalmente uno o dos heteroátomos seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre, siendo el anillo heterocíclico opcionalmente mono-, di-, o tri-substituido, independientemente entre sí, por alquilo de 1 a 8 átomos de carbono inferior.

10 7. Compuestos de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en donde R^b es hidrógeno o alquilo de 1 a 8 átomos de carbono.

15 8. Compuestos de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 2, en donde R^a y R^b son independientemente entre sí, alcoxilo de 1 a 8 átomos de carbono-alquilo de 1 a 8 átomos de carbono.

15 9. Compuestos de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 2, en donde R^a y R^b junto con el átomo de nitrógeno al cual se unen forman un anillo heterocíclico saturado o insaturado de 4, 5, ó 6 miembros el cual contiene opcionalmente un heteroátomo adicional seleccionado de nitrógeno, oxígeno y azufre, siendo el anillo heterocíclico opcionalmente mono-, di-, o tri-substituido, independientemente entre sí, por alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, hidroxilo, hidroxilo-alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 8 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 8 átomos de carbono-alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, ciano, halógeno, fenilo o bencilo.

25 10. Compuestos de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, en donde R² es hidrógeno unido al átomo de carbono en la posición 4 del anillo tiazol central.

25 11. Compuestos de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, en donde R² es hidrógeno o alquilo de 1 a 8 átomos de carbono unido al átomo de carbono en la posición 5 del anillo tiazol central.

30 12. Compuestos de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, en donde R³ es un radical fenilo mono-substituido con halógeno o con perfluoro-alcoxilo de 1 a 8 átomos de carbono.

30 13. Compuestos de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, en donde R³ es un radical fenilo di-substituido, independientemente entre sí, por halógeno o alcoxilo de 1 a 8 átomos de carbono.

35 14. Compuestos de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, en donde R⁴ es piridilo, pirimidinilo o pirazilo, mono- o di-substituido, independientemente entre sí, por alcoxilo de 1 a 8 átomos de carbono, halógeno o por perfluoro-alcoxilo de 1 a 8 átomos de carbono.

40 15. Compuestos de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, en donde R⁴ es fenilo el cual es mono-, di-, o tri-substituido, independientemente entre sí, por alcoxilo de 1 a 8 átomos de carbono, halógeno o perfluoro-alcoxilo de 1 a 8 átomos de carbono.

45 16. Compuestos de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15, seleccionados del grupo formado por:

Éster etílico del ácido 2-[(2,4-dicloro-benzoil)-(3,4-dimetoxi-fenil)-amino]-tiazol-4-carboxílico,

Éster etílico del ácido 2-[(2-cloro-benzoil)-(3,4-dimetoxi-fenil)-amino]-tiazol-4-carboxílico,

50 2,4-dicloro-N-(4-cloro-fenil)-N-[4-(morfolina-4-carbonil)-tiazol-2-il]-benzamida,

dietilamida del ácido 2-[(4-cloro-fenil)-(2,4-dicloro-benzoil)-amino]-tiazol-4-carboxílico,

55 2,4-dicloro-N-(4-cloro-fenil)-N-[4-(pirrolidina-1-carbonil)-tiazol-2-il]-benzamida,

(2-dimetilamino-etil)-metil-amida del ácido 2-[(4-cloro-fenil)-(2,4-dicloro-benzoil)-amino]-tiazol-4-carboxílico,

(2-dimetilamino-etil)-metil-amida del ácido 2-[(2-cloro-benzoil)-(4-cloro-fenil)-amino]-tiazol-4-carboxílico,

60 2,4-dicloro-N-(3,4-dimetoxi-fenil)-N-[4-(morfolin-4-carbonil)-tiazol-2-il]-benzamida,

dietilamida del ácido 2-[(2,4-dicloro-benzoil)-(3,4-dimetoxi-fenil)-amino]-tiazol-4-carboxílico,

65 bencilamida del ácido 2-[(2,4-dicloro-benzoil)-(3,4-dimetoxi-fenil)-amino]-tiazol-4-carboxílico,

2,4-dicloro-N-(3,4-dimetoxi-fenil)-N-[4-(pirrolidina-1-carbonil)-tiazol-2-il]-benzamida,

ES 2 298 840 T3

ciclohexilamida del ácido 2-[(2,4-dicloro-benzoil)-(3,4-dimetoxi-fenil)-amino]-tiazol-4-carboxílico,
(2-dimetilamino-etil)-metil-amida del ácido 2-[(2,4-dicloro-benzoil)-(3,4-dimetoxi-fenil)-amino]-tiazol-4-carboxílico,
5 2-metilamino-bencilamida del ácido 2-[(2,4-dicloro-benzoil)-(3,4-dimetoxi-fenil)-amino]-tiazol-4-carboxílico,
bencilamida del ácido 2-[(2-cloro-benzoil)-(3,4-dimetoxi-fenil)-amino]-tiazol-4-carboxílico,
10 2-cloro-N-(3,4-dimetoxi-fenil)-N-[4-(pirrolidina-1-carbonil)-tiazol-2-il]-benzamida,
ciclohexilamida del ácido 2-[(2-cloro-benzoil)-(3,4-dimetoxi-fenil)-amino]-tiazol-4-carboxílico,
3-fluoro-bencilamida del ácido 2-[(2-cloro-benzoil)-(3,4-dimetoxi-fenil)-amino]-tiazol-4-carboxílico,
15 etil-metil-amida del ácido 2-[(4-cloro-fenil)-(2,4-dicloro-benzoil)-amino]-tiazol-4-carboxílico,
metil-fenil-amida del ácido 2-[(4-cloro-fenil)-(2,4-dicloro-benzoil)-amino]-tiazol-4-carboxílico,
20 metil-propil-amida del ácido 2-[(4-cloro-fenil)-(2,4-dicloro-benzoil)-amino]-tiazol-4-carboxílico,
etil-propil-amida del ácido 2-[(4-cloro-fenil)-(2,4-dicloro-benzoil)-amino]-tiazol-4-carboxílico,
2,4-dicloro-N-(4-cloro-fenil)-N-[4-(2-metil-pirrolidina-1-carbonil)-tiazol-2-il]-benzamida,
25 2,4-dicloro-N-(4-cloro-fenil)-N-[4-(3-hidroxi-pirrolidina-1-carbonil)-tiazol-2-il]-benzamida,
azepan-1-ilamida del ácido 2-[(4-cloro-fenil)-(2,4-dicloro-benzoil)-amino]-tiazol-4-carboxílico,
30 metil-pentil-amida del ácido 2-[(4-cloro-fenil)-(2,4-dicloro-benzoil)-amino]-tiazol-4-carboxílico,
butil-metil-amida del ácido 2-[(4-cloro-fenil)-(2,4-dicloro-benzoil)-amino]-tiazol-4-carboxílico,
N-[4-(azetidina-1-carbonil)-tiazol-2-il]-2,4-dicloro-N-(4-cloro-fenil)-benzamida,
35 dimetilamida del ácido 2-[(4-cloro-fenil)-(2,4-dicloro-benzoil)-amino]-tiazol-4-carboxílico,
(2-dietilamino-etil)-etil-amida del ácido 2-[(4-cloro-fenil)-(2,4-dicloro-benzoil)-amino]-tiazol-4-carboxílico,
40 2,4-dicloro-N-(4-cloro-fenil)-N-[4-(2-hidroximetil-pirrolidin-1-carbonil)-tiazol-2-il]-benzamida,
bis-(2-metoxi-etil)-amida del ácido 2-[(4-cloro-fenil)-(2,4-dicloro-benzoil)-amino]-tiazol-4-carboxílico,
2,4-dicloro-N-(4-cloro-fenil)-N-[4-(2-(S)-metoximetil-pirrolidina-1-carbonil)-tiazol-2-il]-benzamida,
45 (1-metil-3-fenil-propil)-amida del ácido 2-[(4-cloro-fenil)-(2,4-dicloro-benzoil)-amino]-tiazol-4-carboxílico,
[2-(3,4-dimetoxi-fenil)-etil]-metil-amida del ácido 2-[(4-cloro-fenil)-(2,4-dicloro-benzoil)-amino]-tiazol-4-carboxílico,
50 2,4-dicloro-N-(4-cloro-fenil)-N-[4-(4-metil-piperazina-1-carbonil)-tiazol-2-il]-benzamida
2,4-dicloro-N-(4-cloro-fenil)-N-[4-(2-metil-piperidina-1-carbonil)-tiazol-2-il]-benzamida
55 metil-(2-piridin-2-il-etil)-amida del ácido 2-[(4-cloro-fenil)-(2,4-dicloro-benzoil)-amino]-tiazol-4-carboxílico
etil-(2-piridin-2-il-etil)-amida del ácido 2-[(4-cloro-fenil)-(2,4-dicloro-benzoil)-amino]-tiazol-4-carboxílico
2,4-dicloro-N-(4-cloro-fenil)-N-[4-(4-fenil-piperazina)-1-carbonil]-tiazol-2-il]-benzamida,
60 amida del ácido 2-[(4-cloro-fenil)-(2,4-dicloro-benzoil)-amino]-tiazol-4-carboxílico
[2-(1H-imidazol-4-il)-etil]-amida del ácido 2-[(4-cloro-fenil)-(2,4-dicloro-benzoil)-amino]-tiazol-4-carboxílico
65 (2,3-dihidroxi-propil)-metil-amida del ácido 2-[(4-cloro-fenil)-(2,4-dicloro-benzoil)-amino]-tiazol-4-carboxílico
2,4-dicloro-N-(4-cloro-fenil)-N-[4-(2,5-dihidro-pirrol-1-carbonil)-tiazol-2-il]-benzamida

ES 2 298 840 T3

(4-metil-piperazin-1-il)-amida del ácido 2-[(4-cloro-fenil)-(2,4-dicloro-benzoil)-amino]-tiazol-4-carboxílico,
(2-dimetilamino-etil)-etil-amida del ácido 2-[(4-cloro-fenil)-(2,4-dicloro-benzoil)-amino]-tiazol-4-carboxílico
5 (3-dimetilamino-propil)-amida del ácido 2-[(4-cloro-fenil)-(2,4-dicloro-benzoil)-amino]-tiazol-4-carboxílico
metil-prop-2-inil-amida del ácido 2-[(4-cloro-fenil)-(2,4-dicloro-benzoil)-amino]-tiazol-4-carboxílico,
N-[4-(4-bencil-piperidina-1-carbonil)-tiazol-2-il]-2,4-dicloro-N-(4-cloro-fenil)-benzamida,
10 2,4-dicloro-N-(4-cloro-fenil)-N-[4-(tiomorfolina-4-carbonil)-tiazol-2-il]-benzamida,
(1-etil-piperidin-3-il)-amida del ácido 2-[(4-cloro-fenil)-(2,4-dicloro-benzoil)-amino]-tiazol-4-carboxílico,
15 carbamoilmetil-amida del ácido 2-[(4-cloro-fenil)-(2,4-dicloro-benzoil)-amino]-tiazol-4-carboxílico,
metoxi-metil-amida del ácido 2-[(4-cloro-fenil)-(2,4-dicloro-benzoil)-amino]-tiazol-4-carboxílico,
2,4-dicloro-N-(4-cloro-fenil)-N-[4-(3-(S)-hidroxi-pirrolidina-1-carbonil)-tiazol-2-il]-benzamida,
20 2,4-dicloro-N-(4-cloro-fenil)-N-[4-(3-(R)-hidroxi-pirrolidina-1-carbonil)-tiazol-2-il]-benzamida,
2-cloro-N-(3,4-dimetoxi-fenil)-N-[4-(2-metil-pirrolidina-1-carbonil)-tiazol-2-il]-benzamida,
25 metoxi-metil-amida del ácido 2-[(2-cloro-benzoil)-(3,4-dimetoxi-fenil)amino]-tiazol-4-carboxílico,
(2-dietilamino-etil)-etil-amida del ácido 2-[(2-cloro-benzoil)-(4-cloro-fenil)-amino]-tiazol-4-carboxílico,
(2-dimetilamino-etil)-etil-amida del ácido 2-[(2-cloro-benzoil)-(4-cloro-fenil)-amino]-tiazol-4-carboxílico,
30 2-cloro-N-(4-cloro-fenil)-N-[4-(2-(S)-metoximetil-pirrolidina-1-carbonil)-tiazol-2-il]-benzamida,
2-cloro-N-(4-cloro-fenil)-N-[4-(3-hidroxi-pirrolidina-1-carbonil)-tiazol-2-il]-benzamida,
35 2-cloro-N-(4-cloro-fenil)-N-[4-(tiomorfolina-4-carbonil)-tiazol-2-il]-benzamida,
etil-propil-amida del ácido 2-[(2-cloro-benzoil)-(4-cloro-fenil)-amino]-tiazol-4-carboxílico,
2-cloro-N-(4-cloro-fenil)-N-[4-(2-metil-pirrolidina-1-carbonil)-tiazol-2-il]-benzamida,
40 etil-metil-amida del ácido 2-[(2-cloro-benzoil)-(4-cloro-fenil)-amino]-tiazol-4-carboxílico,
metoxi-metil-amida del ácido 2-[(2-cloro-benzoil)-(4-cloro-fenil)-amino]-tiazol-4-carboxílico
45 2-cloro-N-(4-cloro-fenil)-N-[4-(4-metil-piperazina-1-carbonil)-tiazol-2-il]-benzamida,
metil-propil-amida del ácido 2-[(2-cloro-benzoil)-(4-cloro-fenil)amino]-tiazol-4-carboxílico,
carbamoilmetil-amida del ácido 2-[(2-cloro-benzoil)-(4-cloro-fenil)-amino]-tiazol-4-carboxílico,
50 amida del ácido 2-[(2-cloro-benzoil)-(4-cloro-fenil)-amino]-tiazol-4-carboxílico,
(2-dimetilamino-etil)-etil-amida del ácido 2-[(2,4-dicloro-benzoil)-(3,4-dimetoxi-fenil)-amino]-tiazol-4-carboxíli-
co,
55 (2-dimetilamino-etil)-etil-amida del ácido 2-[(2,4-dicloro-benzoil)-(3,4-dimetoxi-fenil)-amino]-tiazol-4-carboxíli-
co,
60 2,4-dicloro-N-(3,4-dimetoxi-fenil)-N-[4-(2-(S)-metoximetil-pirrolidina-1-carbonil)-tiazol-2-il]-benzamida,
2,4-dicloro-N-(3,4-dimetoxi-fenil)-N-[4-(3-hidroxi-pirrolidina-1-carbonil)-tiazol-2-il]-benzamida,
2,4-dicloro-N-(3,4-dimetoxi-fenil)-N-[4-(tiomorfolina-4-carbonil)-tiazol-2-il]-benzamida,
65 etil-propil-amida del ácido 2-[(2,4-dicloro-benzoil)-(3,4-dimetoxi-fenil)-amino]-tiazol-4-carboxílico,
bis-(2-metoxi-etil)-amida del ácido 2-[(2,4-dicloro-benzoil)-(3,4-dimetoxi-fenil)-amino]-tiazol-4-carboxílico,

ES 2 298 840 T3

2,4-dicloro-N-(3,4-dimetoxi-fenil)-N-[4-(2-metil-pirrolidina-1-carbonil)-tiazol-2-il]-benzamida,
etil-metil-amida del ácido 2-[(2,4-dicloro-benzoil)-(3,4-dimetoxi-fenil)-amino]-tiazol-4-carboxílico,
5 metoxi-metil-amida del ácido 2-[(2,4-dicloro-benzoil)-(3,4-dimetoxi-fenil)-amino]-tiazol-4-carboxílico,
2,4-dicloro-N-(3,4-dimetoxi-fenil)-N-[4-(4-metil-piperazina-1-carbonil)-tiazol-2-il]-benzamida,
metil-propil-amida del ácido 2-[(2,4-dicloro-benzoil)-(3,4-dimetoxi-fenil)-amino]-tiazol-4-carboxílico,
10 2,4-dicloro-N-(3,4-dimetoxi-fenil)-N-[4-(3-metil-piperidina-1-carbonil)-tiazol-2-il]-benzamida,
2,4-dicloro-N-(3,4-dimetoxi-fenil)-N-[4-(3-hidroxi-piperidina-1-carbonil)-tiazol-2-il]-benzamida,
15 2,4-dicloro-N-(3,4-dimetoxi-fenil)-N-[4-(4-hidroxi-piperidina-1-carbonil)-tiazol-2-il]-benzamida,
carbamoilmetil-amida del ácido 2-[(2,4-dicloro-benzoil)-(3,4-dimetoxi-fenil)-amino]-tiazol-4-carboxílico,
amida del ácido 2-[(2,4-dicloro-benzoil)-(3,4-dimetoxi-fenil)-amino]-tiazol-4-carboxílico,
20 (1-metil-piperidin-4-il)-amida del ácido 2-[(4-cloro-fenil)-(2,4-dicloro-benzoil)-amino]-tiazol-4-carboxílico,
metil-(1-metil-pirrolidin-3-il)-amida del ácido 2-[(4-cloro-fenil)-(2,4-dicloro-benzoil)-amino]-tiazol-4-carboxíli-
co,
25 etil-[2-(etil-metil-amino)-etil]-amida del ácido 2-[(4-cloro-fenil)-(2,4-dicloro-benzoil)-amino]-tiazol-4-carboxíli-
co,
(2-dimetilamino-1-metil-etil)-amida del ácido 2-[(4-cloro-fenil)-(2,4-dicloro-benzoil)-amino]-tiazol-4-carboxílico,
30 (2-hidroxi-etil)-isopropil-amida del ácido 2-[(4-cloro-fenil)-(2,4-dicloro-benzoil)-amino]-tiazol-4-carboxílico,
2,4-dicloro-N-(4-cloro-fenil)-N-[4-(4,4-difluoro-piperidina-1-carbonil)-tiazol-2-il]-benzamida,
35 tert-butil-(2-hidroxi-etil)-amida del ácido 2-[(4-cloro-fenil)-(2,4-dicloro-benzoil)-amino]-tiazol-4-carboxílico,
2,4-dicloro-N-(3,4-dimetoxi-fenil)-N-[5-metil-4-(pirrolidina-1-carbonil)-tiazol-2-il]-benzamida,
(2-dietilamino-etil)-etil-amida del ácido 2-[(2,4-dicloro-benzoil)-(3,4-dimetoxi-fenil)-amino]-5-metil-tiazol-4-car-
40 boxílico,
2,4-dicloro-N-(3,4-dimetoxi-fenil)-N-[4-(3-hidroxi-pirrolidina-1-carbonil)-5-metil-tiazol-2-il]-benzamida,
2,4-dicloro-N-(3,4-dimetoxi-fenil)-N-[5-metil-4-(tiomorfolina-4-carbonil)-tiazol-2-il]-benzamida,
45 2,4-dicloro-N-(3,4-dimetoxi-fenil)-N-[5-metil-4-(2-metil-pirrolidina-1-carbonil)-tiazol-2-il]-benzamida,
etil-metil-amida del ácido 2-[(2,4-dicloro-benzoil)-(3,4-dimetoxi-fenil)-amino]-5-metil-tiazol-4-carboxílico,
50 metoxi-metil-amida del ácido 2-[(2,4-dicloro-benzoil)-(3,4-dimetoxi-fenil)-amino]-5-metil-tiazol-4-carboxílico,
metil-propil-amida del ácido 2-[(2,4-dicloro-benzoil)-(3,4-dimetoxi-fenil)-amino]-5-metil-tiazol-4-carboxílico,
2,4-dicloro-N-(3,4-dimetoxi-fenil)-N-[5-metil-4-(3-metil-piperidina-1-carbonil)-tiazol-2-il]-benzamida,
55 2,4-dicloro-N-(3,4-dimetoxi-fenil)-N-[5-metil-4-(morfolina-4-carbonil)-tiazol-2-il]-benzamida,
(2-hidroxi-etil)-metil-amida del ácido 2-[(2,4-dicloro-benzoil)-(3,4-dimetoxi-fenil)-amino]-5-metil-tiazol-4-car-
boxílico,
60 2,4-dicloro-N-(3,4-dimetoxi-fenil)-N-[4-(3-(S)-etoxi-pirrolidina-1-carbonil)-5-metil-tiazol-2-il]-benzamida,
tert-butil-(2-hidroxi-etil)-amida del ácido 2-[(2,4-dicloro-benzoil)-(3,4-dimetoxi-fenil)-amino]-5-metil-tiazol-4-
carboxílico
65 2,4-dicloro-N-[4-(2-(R)-ciano-pirrolidina-1-carbonil)-5-metil-tiazol-2-il]-N-(3,4-dimetoxi-fenil)-benzamida,
dietilamida del ácido 2-[(4-cloro-fenil)-(2,4-dicloro-benzoil)-amino]-5-metil-tiazol-4-carboxílico,

ES 2 298 840 T3

2,4-dicloro-N-(4-cloro-fenil)-N-[5-metil-4-(pirrolidina-1-carbonil)-tiazol-2-il]-benzamida,
(2-dietilamino-etil)-etil-amida del ácido 2-[(4-cloro-fenil)-(2,4-dicloro-benzoil)-amino]-5-metil-tiazol-4-carboxí-
lico,
5 (2-dimetilamino-etil)-etil-amida del ácido 2-[(4-cloro-fenil)-(2,4-dicloro-benzoil)-amino]-5-metil-tiazol-4-carbo-
xílico,
10 2,4-dicloro-N-(4-cloro-fenil)-N-[4-(3-hidroxi-pirrolidina-1-carbonil)-5-metil-tiazol-2-il]-benzamida,
(2,3-dihidroxi-propil)-metil-amida del ácido 2-[(4-cloro-fenil)-(2,4-dicloro-benzoil)-amino]-5-metil-tiazol-4-car-
boxílica,
15 etil-propil-amida del ácido 2-[(4-cloro-fenil)-(2,4-dicloro-benzoil)-amino]-5-metil-tiazol-4-carboxílico,
etil-metil-amida del ácido 2-[(4-cloro-fenil)-(2,4-dicloro-benzoil)-amino]-5-metil-tiazol-4-carboxílico,
metoxi-metil-amida del ácido 2-[(4-cloro-fenil)-(2,4-dicloro-benzoil)-amino]-5-metil-tiazol-4-carboxílico,
20 metil-propil-amida del ácido 2-[(4-cloro-fenil)-(2,4-dicloro-benzoil)-amino]-5-metil-tiazol-4-carboxílico,
2,4-dicloro-N-(4-cloro-fenil)-N-[5-metil-4-(morfolina-4-carbonil)-tiazol-2-il]-benzamida,
(2-hidroxi-etil)-metil-amida del ácido 2-[(4-cloro-fenil)-(2,4-dicloro-benzoil)-amino]-5-metil-tiazol-4-carboxíli-
co,
25 2,4-dicloro-N-(4-cloro-fenil)-N-[4-(3-(R)-etoxi-pirrolidina-1-carbonil)-5-metil-tiazol-2-il]-benzamida,
tert-butil-(2-hidroxi-etil)-amida del ácido 2-[(4-cloro-fenil)-(2,4-dicloro-benzoil)-amino]-5-metil-tiazol-4-carbo-
xílico
30 2,4-dicloro-N-(4-cloro-fenil)-N-[4-(2-(R)-ciano-pirrolidina-1-carbonil)-5-metil-tiazol-2-il]-benzamida,
dietilamina del ácido 2-[(2,4-dicloro-benzoil)-(3,4-dimetoxi-fenil)-amino]-tiazol-5-carboxílico,
35 2,4-dicloro-N-(3,4-dimetoxi-fenil)-N-[5-(pirrolidina-1-carbonil)-tiazol-2-il]-benzamida,
(2-dietilamino-etil)-etil-amida del ácido 2-[(2,4-dicloro-benzoil)-(3,4-dimetoxi-fenil)-amido]-tiazol-5-carboxílico,
40 2,4-dicloro-N-(3,4-dimetoxi-fenil)-N-[5-(2-metil-pirrolidin-1-carbonil)-tiazol-2-il]-benzamida,
etil-metil-amida del ácido 2-[(2,4-dicloro-benzoil)-(3,4-dimetoxi-fenil)-amino]-tiazol-5-carboxílico,
metil-propil-amida del ácido 2-[(2,4-dicloro-benzoil)-(3,4-dimetoxi-fenil)-amino]-tiazol-5-carboxílico,
45 2,4-dicloro-N-(3,4-dimetoxi-fenil)-N-[5-(3-hidroxi-piperidina-1-carbonil)-tiazol-2-il]-benzamida,
2,4-dicloro-N-(3,4-dimetoxi-fenil)-N-[5-(morfolina-4-carbonil)-tiazol-2-il]-benzamida,
50 2,4-dicloro-N-(3,4-dimetoxi-fenil)-N-[5-(3-(R)-etoxi-pirrolidina-1-carbonil)-tiazol-2-il]-benzamida,
tert-butil-(2-hidroxi-etil)-amida del ácido 2-[(2,4-dicloro-benzoil)-(3,4-dimetoxi-fenil)-amino]-tiazol-5-carboxíli-
co,
55 2,4-dicloro-N-[5-(2-(R)-ciano-pirrolidina-1-carbonil)-tiazol-2-il]-N-(3,4-dimetoxi-fenil)-benzamida,
2,4-dicloro-N-(4-cloro-fenil)-N-[5-(pirrolidina-1-carbonil)-tiazol-2-il]-benzamida,
piperidin-1-ilamida del ácido 2-[(4-cloro-fenil)-(2,4-dicloro-benzoil)-amino]-tiazol-5-carboxílico,
60 2,4-dicloro-N-(4-cloro-fenil)-N-[5-(tiomorfolina-4-carbonil)-tiazol-2-il]-benzamida,
etil-propil-amida del ácido 2-[(4-cloro-fenil)-(2,4-dicloro-benzoil)-amino]-tiazol-5-carboxílico,
65 bis-(2-metoxi-etil)-amida del ácido 2-[(4-cloro-fenil)-(2,4-dicloro-benzoil)-amino]-tiazol-5-carboxílico,
2,4-dicloro-N-(4-cloro-fenil)-N-[5-(2-metil-pirrolidina-1-carbonil)-tiazol-2-il]-benzamida,

ES 2 298 840 T3

etil-metil-amida del ácido 2-[(4-cloro-fenil)-(2,4-dicloro-benzoil)-amino]-tiazol-5-carboxílico,
metoxi-metil-amida del ácido 2-[(4-cloro-fenil)-(2,4-dicloro-benzoil)-amino]-tiazol-5-carboxílico,
5 2,4-dicloro-N-(4-cloro-fenil)-N-[5-(4-metil-piperazina-1-carbonil)-tiazol-1-il]-benzamida
metil-propil-amida del ácido 2-[(4-cloro-fenil)-(2,4-dicloro-benzoil)-amino]-tiazol-5-carboxílico,
2,4-dicloro-N-(4-cloro-fenil)-N-[5-(3-(R)-etoxi-pirrolidina-1-carbonil)-tiazol-2-il]-benzamida,
10 2,4-dicloro-N-[4-(pirrolidina-1-carbonil)-tiazol-2-il]-N-(4-trifluormetoxi-fenil)-benzamida,
2-cloro-N-[4-(pirrolidina-1-carbonil)-tiazol-2-il]-N-(4-trifluormetoxi-fenil)-benzamida,
15 etil-metil-amida del ácido 2-[(2-cloro-benzoil)-(4-trifluormetoxi-fenil)-amino]-tiazol-4-carboxílico,
etil-metil-amida del ácido 2-[(2,4-dicloro-benzoil)-(4-trifluormetoxi-fenil)-amino]-tiazol-4-carboxílico,
2,4-dicloro-N-[4-(2-metil-pirrolidina-1-carbonil)-tiazol-2-il]-N-(4-trifluormetoxi-fenil)-benzamida,
20 2-cloro-4-fluoro-N-[4-(2-metil-pirrolidina-1-carbonil)-tiazol-2-il]-N-(4-trifluormetoxi-fenil)-benzamida,
2-cloro-N-[4-(2-metil-pirrolidina-1-carbonil)-tiazol-2-il]-N-(4-trifluormetoxi-fenil)-benzamida,
25 2,4-dicloro-N-[4-(3-(R)-hidroxi-pirrolidina-1-carbonil)-tiazol-2-il]-N-(4-trifluormetoxi-fenil)-benzamida,
2-cloro-N-[4-(3-(R)-hidroxi-pirrolidina-1-carbonil)-tiazol-2-il]-N-(4-trifluormetoxi-fenil)-benzamida
2,4-dicloro-N-(4-cloro-3-metoxi-fenil)-N-[4-(2-metil-pirrolidina-1-carbonil)-tiazol-2-il]-benzamida,
30 2-cloro-4-fluoro-N-[4-((R)-3-hidroxi-pirrolidina-1-carbonil)-tiazol-2-il]-N-(4-trifluormetoxi-fenil)-benzamida
2,4-dicloro-N-(4-cloro-3-metoxi-fenil)-N-[4-(pirrolidina-1-carbonil)-tiazol-2-il]-benzamida,
35 etil-metil-amida del ácido 2-[(4-cloro-3-metoxi-fenil)-(2,4-dicloro-benzoil)-amino]-tiazol-4-carboxílico,
2,4-dicloro-N-(4-cloro-3-metoxi-fenil)-N-[4-((R)-3-hidroxi-pirrolidina-1-carbonil)-tiazol-2-il]-benzamida,
2,4-dicloro-N-(4-cloro-3-metoxi-fenil)-N-[5-metil-4-(pirrolidina-1-carbonil)-tiazol-2-il]-benzamida,
40 2,4-dicloro-N-(4-cloro-3-metoxi-fenil)-N-[5-metil-4-(morfolina-4-carbonil)-tiazol-2-il]-benzamida,
2,4-dicloro-N-(4-cloro-3-metoxi-fenil)-N-[4-((R)-3-hidroxi-pirrolidina-1-carbonil)-5-metil-tiazol-2-il]-benzami-
45 da,
éster tert-butilamino-etilo del ácido 2-[(4-cloro-3-metoxi-fenil)-(2,4-dicloro-benzoil)-amino]-5-metil-tiazol-4-car-
boxílico,
2,4-dicloro-N-(4-cloro-3-metoxi-fenil)-N-[5-metil-4-(2-metil-pirrolidina-1-carbonil)-tiazol-2-il]-benzamida,
50 y sales aceptables farmacéuticamente de las mismas.

17. Compuestos de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15, seleccionados del grupo formado
55 por:

(2-dimetilamino-etil)-etil-amida del ácido 2-[(4-cloro-fenil)-(2,4-dicloro-benzoil)-amino]-tiazol-4-carboxílico,
2,4-dicloro-N-(3,4-dimetoxi-fenil)-N-[4-(2-metil-pirrolidina-1-carbonil)-tiazol-2-il]-benzamida,
60 metil-propil-amida del ácido 2-[(2,4-dicloro-benzoil)-(3,4-dimetoxi-fenil)-amino]-tiazol-4-carboxílico,
metil-(1-metil-pirrolidin-3-il)-amida del ácido 2-[(4-cloro-fenil)-(2,4-dicloro-benzoil)-amino]-tiazol-4-carboxíli-
co,
65 2,4-dicloro-N-(3,4-dimetoxi-fenil)-N-[5-metil-4-(pirrolidina-1-carbonil)-tiazol-2-il]-benzamida,
metoxi-metil-amida del ácido 2-[(2,4-dicloro-benzoil)-(3,4-dimetoxi-fenil)-amino]-5-metil-tiazol-4-carboxílico,

ES 2 298 840 T3

metil-propil-amida del ácido 2-[(2,4-dicloro-benzoil)-(3,4-dimetoxi-fenil)-amino]-5-metil-tiazol-4-carboxílico,
2,4-dicloro-N-[4-(2-(R)-ciano-pirrolidina-1-carbonil)-5-metil-tiazol-2-il]-N-(3,4-dimetoxi-fenil)-benzamida,

(2-dimetilamino-etil)-etil-amida del ácido 2-[(4-cloro-fenil)-(2,4-dicloro-benzoil)-amino]-5-metil-tiazol-4-carboxílico,

tert-butil-(2-hidroxi-etil)-amida del ácido 2-[(4-cloro-fenil)-(2,4-dicloro-benzoil)-amino]-5-metil-tiazol-4-carboxílico,

metil-propil-amida del ácido 2-[(2,4-dicloro-benzoil)-(3,4-dimetoxi-fenil)-amino]-tiazol-5-carboxílico,

tert-butil-(2-hidroxi-etil)-amida del ácido 2-[(2,4-dicloro-benzoil)-(3,4-dimetoxi-fenil)-amino]-tiazol-5-carboxílico

2,4-dicloro-N-(4-cloro-fenil)-N-[5-(4-metil-piperazina-1-carbonil)-tiazol-2-il]-benzamida,

metil-propil-amida del ácido 2-[(4-cloro-fenil)-(2,4-dicloro-benzoil)-amino]-tiazol-5-carboxílico,

2,4-dicloro-N-(4-cloro-3-metoxi-fenil)-N-[4-(pirrolidina-1-carbonil)-tiazol-2-il]-benzamida,

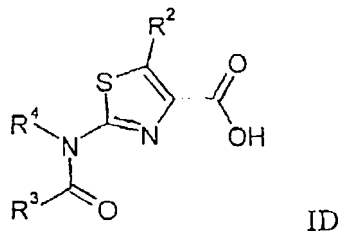
éster 2-tert-butilamino-etílico del ácido 2-[(4-cloro-3-metoxi-fenil)-(2,4-dicloro-benzoil)-amino]-5-metil-tiazol-4-carboxílico,

2,4-dicloro-N-(4-cloro-3-metoxi-fenil)-N-[5-metil-4-(2-metil-pirrolidina-1-carbonil)-tiazol-2-il]-benzamida,

y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

18. Un procedimiento para la fabricación de compuestos de fórmula (I) como se han definido en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 17, el cual procedimiento comprende:

(a) copulación de un compuesto de fórmula ID



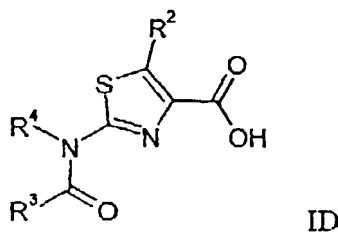
en donde R^2 , R^3 y R^4 son como se ha definido en la reivindicación 1;

con un alcohol de fórmula



en donde R^1 es como se define en la reivindicación 1; ó

(b) copulación de un compuesto de fórmula ID



en donde R^2 , R^3 y R^4 son como se ha definido en la reivindicación 1;

ES 2 298 840 T3

con una amina de fórmula



5

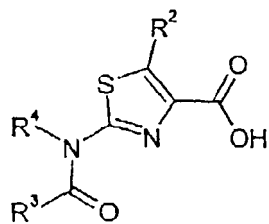
ó una sal de la misma

en donde R^1 es como se ha definido en la reivindicación 1; ó

10

(c) copulación de un compuesto de fórmula ID

15



ID

20

en donde R^2 , R^3 y R^4 son como se ha definido en la reivindicación 1;

25

con una hidroxilamina de fórmula



30

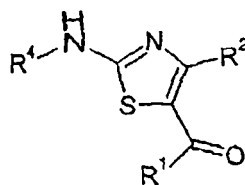
ó una sal de la misma

en donde R^1 es como se ha definido en la reivindicación 1; ó

35

(d) reacción de un compuesto de fórmula IIB

40



IIB

45

en donde R^2 y R^4 son como se ha definido en la reivindicación 1 y R^1 es alcoxilo de 1 a 8 átomos de carbono;

con un cloruro ácido de fórmula

50

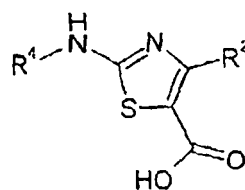


en donde R^3 es como se define en la reivindicación 1; ó

55

(e) reacción de un compuesto de fórmula IIC

60



IIC

65

en donde R^2 y R^4 son como se ha definido en la reivindicación 1;

ES 2 298 840 T3

con un cloruro de ácido de fórmula



5

en donde R^3 es como se define en la reivindicación 1,

seguido por la copulación de los derivados intermedios formados de benzoil-aminotiazol, con una amina de fórmula

10



ó una sal de la misma

15

en donde R^1 es como se ha definido en la reivindicación 1; ó

con una hidroxilamina de fórmula

20



o una sal de la misma

25

en donde R^1 es como se ha definido en la reivindicación 1.

19. Composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de conformidad con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 17, y un portador y/o un coadyuvante farmacéuticamente aceptables.

30

20. Compuestos de conformidad con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 17, para emplear como sustancias activas terapéuticas.

35

21. Compuestos de conformidad con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 17, para emplear como sustancias terapéuticamente activas para el tratamiento y/o profilaxis de trastornos de alimentación, obesidad, diabetes tipo II ó diabetes no insulina dependiente (NIDD), neuroinflamación, diarrea, abuso y/o dependencia de sustancias, incluyendo la dependencia al alcohol y dependencia a la nicotina.

40

22. Empleo de compuestos de conformidad con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 17 para la preparación de medicamentos para el tratamiento y/o profilaxis de trastornos de alimentación, obesidad, diabetes tipo II ó diabetes no insulina dependiente (NIDD), neuroinflamación, diarrea, abuso y/o dependencia de sustancias, incluyendo la dependencia al alcohol y dependencia a la nicotina.

45

50

55

60

65