



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 321 299**

51 Int. Cl.:

C07D 417/12 (2006.01)

C07D 417/14 (2006.01)

A61K 31/4439 (2006.01)

A61K 31/454 (2006.01)

A61K 31/4025 (2006.01)

A61P 19/02 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **04763756 .6**

96 Fecha de presentación : **04.08.2004**

97 Número de publicación de la solicitud: **1656374**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **17.05.2006**

54 Título: **Derivados de tiazol como antagonistas de NPY.**

30 Prioridad: **12.08.2003 EP 03017633**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
04.06.2009

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
04.06.2009

73 Titular/es: **F. Hoffmann-La Roche AG.**
Grenzacherstrasse 124
4070 Basel, CH

72 Inventor/es: **Neidhart, Werner;**
Nettekoven, Matthias, Heinrich;
Pflieger, Philippe y
Taylor, Sven

74 Agente: **Isern Jara, Jorge**

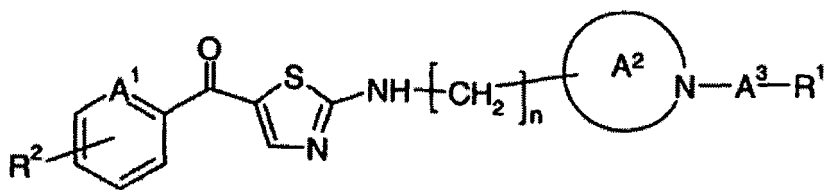
Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar 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 como antagonistas de NPY.

La presente invención hace referencia a derivados tiazol novedosos que son útiles como ligandos del receptor del neuropéptido Y (NPY), de forma particular, antagonistas del neuropéptido Y.

La presente invención hace referencia especialmente a compuestos de fórmula I:



(I)

y sales y ésteres farmacéuticamente aceptables de los mismos, en los que

R¹ es naftilo, pirrolidinilo, di-alquilamino C₁-C₈, morfolinilo, alcoxi C₁-C₈, fenilo o tiofenilo, en el que fenilo y tiofenilo están sustituidos opcionalmente con uno a tres sustituyentes seleccionados independientemente entre alquilo C₁-C₈, alcoxi C₁-C₈, trifluorometilo, trifluorometoxi, nitro y halógeno;

R² es hidrógeno, alquilo C₁-C₈ o halógeno;

R³ es alquilo C₁-C₈, halógeno o trifluorometilo;

A¹ es C-R³ o nitrógeno;

A² es piperidina o pirrolidona, en los que el átomo de nitrógeno del anillo pirrolidona y piperidina se une a A³;

A³ es -S(O)₂- o -C(O)-; y

n es cero, 1 ó 2.

Los compuestos de fórmula I y sus sales y ésteres farmacéuticamente aceptables son novedosos y poseen valiosas propiedades farmacológicas. Son ligandos neuropéptidos, por ejemplo, antagonistas de receptores de neuropéptidos y en particular, son antagonistas selectivos del receptor Y5 del neuropéptido Y.

El neuropéptido Y es un péptido de 36 aminoácidos que se encuentra ampliamente distribuido en los sistemas nerviosos central y periférico. Este péptido media una serie de efectos fisiológicos a través de sus varios subtipos de receptores. Estudios en animales han mostrado que el neuropéptido Y es un potente estímulo de la ingesta y se ha demostrado que la activación de los receptores Y5 del neuropéptido Y da lugar a hiperfagia y disminución de la termogénesis. Por tanto, los compuestos que antagonizan el neuropéptido Y a nivel del subtipo de receptor Y5 representan un enfoque del tratamiento de trastornos del comportamiento alimentario tales como la obesidad y la hiperfagia.

El enfoque actual está dirigido a la intervención médica para inducir la pérdida de peso o prevenir la ganancia de peso. Ello se consigue interfiriendo con el control del apetito, el cual está mediado por el hipotálamo, una importante región cerebral que se ha demostrado que controla la ingesta. A este nivel, se ha demostrado que el neuropéptido Y (NPY) es uno de los mediadores centrales más potentes de la ingesta en varias especies animales. Los niveles incrementados de NPY tienen como resultado una profunda ingesta de alimentos. Se han descrito varios receptores de neuropéptido Y (NPY) que participan en el control del apetito y de la ganancia ponderal. La interferencia con estos receptores es probable que reduzca el apetito y en consecuencia la ganancia de peso. La reducción y mantenimiento a largo plazo del peso corporal también puede poseer consecuencias beneficiosas sobre factores de riesgo asociados tales como la artritis, las enfermedades cardiovasculares, la diabetes y la insuficiencia renal.

Por consiguiente, los compuestos de fórmula I pueden ser utilizados para la producción de fármacos para la profilaxis o tratamiento de la artritis, las enfermedades cardiovasculares, la diabetes, la insuficiencia renal y particularmente los trastornos del comportamiento alimentario y la obesidad.

Son objeto de la presente invención los compuestos de fórmula I y las sales y ésteres previamente mencionados por sí mismos y su utilización como sustancias activas terapéuticamente, un proceso para la fabricación de dichos

compuestos, productos intermedios, composiciones farmacéuticas, medicamentos que contienen dichos compuestos, sus sales y ésteres farmacéuticamente aceptables y la utilización de dichos compuestos, sales y ésteres para la producción de fármacos para el tratamiento o profilaxis de la artritis, las enfermedades cardiovasculares, la diabetes, la insuficiencia renal y particularmente los trastornos del comportamiento alimentario y la obesidad.

5 En la presente invención, el término “alquilo”, solo o en combinación, significa un grupo alquilo de cadena simple o ramificada de 1 a 8 átomos de carbono, preferentemente un grupo alquilo de cadena simple o ramificada de 1 a 6 átomos de carbono y particularmente preferente un grupo alquilo de cadena simple o ramificada de 1 a 4 átomos de carbono. Son ejemplos de grupos alquilo de cadena simple o ramificada de 1 a 8 átomos de carbono metilo, etilo,
10 propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, tert-butilo, los pentilos isoméricos, los hexilos isoméricos, los heptilos isoméricos y los octilos isoméricos, preferentemente metilo y etilo, y más preferentemente metilo.

El término “cicloalquilo” solo o en combinación, significa un anillo cicloalquilo de 3 a 8 átomos de carbono y preferentemente un anillo cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono. Son ejemplos de cicloalquilo C₃-C₈ ciclopropilo, metil-ciclopropilo, dimetil-ciclopropilo, ciclobutilo, metilciclobutilo, ciclopentilo, metil-ciclopentilo, ciclohexilo,
15 metilo-ciclohexilo, dimetil-ciclohexilo, cicloheptilo y ciclooctilo, preferentemente ciclopropilo

El término “alcoxi”, solo o en combinación, significa un grupo de fórmula alquil-O- en el cual el término “alquil” posee el significado previamente expuesto, tal como metoxi, etoxi, n-propoxi, isopropoxi, n-butoxi, isobutoxi, sec-butoxi, y tert-butoxi, preferentemente metoxi y epoxi, y más preferentemente metoxi.

El fenilo o naftilo, particularmente el fenilo está sustituido opcionalmente con uno a tres, preferentemente uno a dos sustituyentes seleccionados independientemente entre alquilo C₁₋₈, halógeno, alcoxi C₁₋₈, trifluorometoxi, nitro y trifluorometil.

25 El heterociclo aromático de 5 a 10 miembros comprende uno o dos, particularmente preferente un heteroátomo seleccionado entre nitrógeno, oxígeno y azufre. Puede sustituirse en uno o más átomos de carbono con, trifluorometilo, trifluorometoxi, halógeno, alcoxi C₁₋₈, nitro y/o alquilo C₁₋₈. Particularmente, son ciclos heterocíclicos preferentes pirrolidinilo y tiofenilo, en los que tiofenilo y pirrolidinilo están sustituidos opcionalmente con uno a tres sustituyentes,
30 preferentemente uno a dos, seleccionados independientemente entre alquilo, alcoxi, trifluorometilo, trifluorometoxi, nitro y halógeno.

El término “amino”, solo o en combinación, significa un grupo amino primario, secundario o terciario unido a través del átomo de nitrógeno, poseyendo grupo amino secundario un sustituyente alquilo o cicloalquilo y el grupo amino terciario dos sustituyentes alquilo o cicloalquilo similares o diferentes o los dos sustituyentes de nitrógeno formando conjuntamente un anillo, tal como, por ejemplo, -NH₂, metilamino, etilamino, dimetilamino, dietilamino, metilo-etilamino, pirrolidin-1-il o piperidino, etc., preferentemente amino primario, dimetilamino y dietilamino y particularmente dimetilamino.

40 El término “halógeno” significa flúor, cloro, bromo o yodo y preferentemente flúor, cloro o bromo.

El término “carbonilo”, solo o en combinación, significa el grupo -C(O)-.

45 El término “nitro”, solo o en combinación, significa el grupo -NO₂.

El término “ciano”, solo o en combinación, significa el grupo -CN.

El término “sales farmacéuticamente aceptables” hace referencia a aquellas sales que retienen las propiedades y efectividad biológica de las bases libres o ácidos libres, que no son biológica o de otro modo no deseables. Las sales están formadas con ácido inorgánicos tales como el ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico y similares, preferentemente ácido clorhídrico y ácidos orgánicos tales como el ácido acético, ácido propiónico, ácido glicólico, ácido pirúvico, ácido oxílico, ácido maleico, ácido malónico, ácido succínico, ácido fumárico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido benzoico, ácido cinámico, ácido mandélico, ácido metansulfónico, ácido etansulfónico, ácido p-toluensulfónico, ácido salicílico, N-acetilcisteína y similares. Además, estas sales pueden prepararse mediante la adición de una base inorgánica u orgánica al ácido libre. Las sales derivadas de una base inorgánica incluyen, sin limitación, sales de sodio, potasio, litio, amonio, calcio, magnesio y similares. Las sales derivadas de bases orgánicas incluyen, sin limitación, sales de aminas primarias, secundarias y terciarias, aminas sustituidas incluyendo aminas sustituidas naturales, aminas cíclicas, y resinas de intercambio iónico básicas, tales como resinas isopropilamina, trimetilamina, dietilamina, trietilamina, tripropilamina, etanolamina, lisina, arginina, N-etilpiperidina, piperidina, polimina y similares. El compuesto de fórmula I también puede estar presente en forma de iones anfóteros o mixtos. Particularmente, las sales farmacéuticamente aceptables preferentes de los compuestos de fórmula I son las sales clorhidrato.

65 Los compuestos de fórmula I también pueden solvatar, por ejemplo hidratarse. La solvación puede realizarse durante el proceso de fabricación o puede tener lugar, por ejemplo, como consecuencia de las propiedades higroscópicas de un compuesto de fórmula I inicialmente anhidro (hidratación). El término sales farmacéuticamente aceptables también incluye solvatos fisiológicamente aceptables.

“Esteres farmacéuticamente aceptables” significa que pueden formarse derivados de los compuestos de fórmula general (I) en grupos funcionales para conseguir derivados que son capaces de convertirse de nuevo en el compuesto inicial *in vivo*. Como ejemplos de dichos compuestos se incluyen derivados éster fisiológicamente aceptables y metabólicamente lábiles, tales como ésteres metoximetilo, ésteres metiltiometil, y ésteres pivaleiloximetil. Adicionalmente, cualquier equivalente fisiológicamente aceptable de los compuestos de fórmula general (I) similares a los ésteres metabólicamente lábiles que sean capaces de producir el compuesto inicial de fórmula general (I) *in vivo*, se hallan dentro del alcance de la presente invención.

El término “inhibidor de la lipasa” hace referencia a los compuestos que son capaces de inhibir la acción de las lipasas, por ejemplo, las lipasas gástricas y pancreáticas. Por ejemplo, orlistat y lipstatina, tal como se describe en la patente U.S. n° 4.598.089, son inhibidores potentes de las lipasas. La lipstatina es un producto natural de origen microbiano y el orlistat es el resultado de la hidrogenación de la lipstatina. Otros inhibidores de la lipasa incluyen una clase de compuestos denominados habitualmente como panciclinas. Las panciclinas son análogas del orlistat (Mutoh y otros, 1994). El término “inhibidor de lipasa” también hace referencia a inhibidores de la lipasa unidos a polímeros como los descritos, por ejemplo, en la solicitud de patente internacional WO99/34786 (Geltex Pharmaceuticals Inc.). Estos polímeros se caracterizan porque están sustituidos con uno o más grupos que inhiben las lipasas. El término “inhibidor de la lipasa” también comprende sales farmacéuticamente aceptables de estos compuestos. El término “inhibidor de la lipasa” se refiere preferentemente al orlistat. Orlistat es un compuesto conocido útil para el control o prevención de la obesidad e hiperlipemia. Ver la patente U.S. n° 4.598.089, publicada el 1 de julio de 1986, que también da a conocer procesos para la fabricación de orlistat y la patente U.S. n° 6.004.996 que da a conocer composiciones farmacéuticas adecuadas. Se dan a conocer composiciones farmacéuticas adecuadas adicionales en, por ejemplo, las solicitudes de patente internacional WO 00/09122 y WO 00/09123. En las solicitudes de patente europea números 185.359, 189.577, 443.449, y 524.495 se dan a conocer procesos adicionales para la preparación de orlistat.

Orlistat se administra preferentemente por vía oral a una dosis entre 60 y 720 mg. por día en dos o tres tomas por día. Es preferente la administración a un individuo de una dosis de inhibidor de lipasa entre 180 y 360 mg, más preferentemente 360 mg. por día, preferentemente dividida en dos o, particularmente, tres tomas por día. Este individuo es preferentemente un humano obeso o con sobrepeso, es decir un humano con un índice de masa corporal de 25 o superior. Generalmente, es preferente que el inhibidor de la lipasa se administre aproximadamente dentro del período de una a dos horas alrededor de la ingesta de una comida que contenga grasa. Generalmente, para administrar un inhibidor de lipasa tal como se ha definido previamente es preferente que el tratamiento se administre a un humano que posee una historia familiar importante de obesidad y que ha alcanzado un índice de masa corporal de 25 o superior.

Orlistat puede administrarse a humanos en forma de composiciones orales convencionales tales como, comprimidos, comprimidos recubiertos, cápsulas de gelatina dura y blanda, emulsiones o suspensiones. Son ejemplos de excipientes que pueden utilizarse en comprimidos, comprimidos recubiertos, grageas y cápsulas de gelatina dura, la lactosa, otros azúcares y polioles como sorbitol, manitol, maltodextrina u otros materiales de carga; surfactantes como el lauril sulfato de sodio, Brij 96, o Tween 80; dispersantes como glicolato sódico de almidón, almidón de maíz o derivados de los mismos; polímeros como povidona, crospovidona; talco; ácido esteárico o sus sales y similares. Son excipientes adecuados para cápsulas de gelatina blanda, por ejemplo, aceites vegetales, ceras, grasas, polioles semi-sólidos y líquidos y similares. Además, las preparaciones farmacéuticas pueden contener agentes conservantes, solubilizadores, agentes estabilizantes, agentes humectantes, agentes emulsificadores, agentes edulcorantes, agentes colorantes, agentes aromatizantes, sales para modificar la presión osmótica, tampones, agentes de recubrimiento y antioxidantes. También pueden contener otras sustancias terapéuticamente valiosas adicionales. Las formulaciones pueden presentarse convenientemente en forma de unidades de dosificación y pueden prepararse mediante cualquiera de los métodos conocidos en la técnica farmacéutica. Preferentemente, orlistat se administra de acuerdo con la formulación mostrada en los Ejemplos y en la patente U.S. n° 6.004.996, respectivamente.

Los compuestos de fórmula I pueden contener diversos centros asimétricos y pueden presentarse en forma de enantiómeros puros ópticamente, mezclas de enantiómeros tales como, por ejemplo, racematos, diastereoisómeros puros ópticamente, mezclas de diastereoisómeros, racematos diastereoisoméricos o mezclas de racematos diastereoisoméricos.

Son preferentes los compuestos de fórmula I y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, particularmente los compuestos de fórmula I.

Son preferentes adicionalmente los compuestos de fórmula I, en los que el término fenilo significa 2-fluorofenilo, 3-fluorofenilo, 4-fluorofenilo, 2,4-difluorofenilo, 2-metilfenilo, 2,5-dimetilfenilo, 2-metil-5-fluorofenilo, 3-metoxifenilo, 4-metoxifenilo, 4-trifluorometoxifenilo, 2-cloro-4-trifluorometilfenilo, 4-clorofenilo, 4-nitrofenilo o 2-metoxi-5-metilfenilo.

Otra realización preferente de la presente invención son los compuestos según la fórmula I, en los que R¹ es tiofenilo, cloro-tiofenilo, naftilo, pirrolidinilo, dimetilamino, morfolinilo, tert-butoxi o fenilo sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente entre flúor, cloro, metilo, etilo, metoxi, etoxi, trifluorometoxi, trifluorometilo y nitro. Son particularmente preferentes los compuestos anteriores de fórmula I, en los que el término tiofenilo significa tiofen-2-il o tiofen-3-il. Son particularmente preferentes los compuestos anteriores de fórmula I, en los que el término clorotiofenilo significa 5-cloro-tiofen-2-il. Son particularmente preferentes, adicionalmente, los compuestos anteriores según la fórmula I, en los que el término fenilo significa 2-fluorofenilo, 3-fluorofenilo, 4-fluoro-

ES 2 321 299 T3

fenilo, 2,4-difluorofenilo, 2-metilfenilo, 2,5-dimetilfenilo, 2-metil-5-fluorofenilo, 3-metoxifenilo, 4-metoxifenilo, 4-trifluorometoxifenilo, 2-cloro-4-trifluorometilfenilo, 4-clorofenilo, 4-nitrofenilo o 2-metoxi-5-metilfenilo.

También son preferentes los compuestos de fórmula I en los que R^2 es hidrógeno.

Son preferentes los compuestos según la fórmula I, en los que A^1 es nitrógeno.

Son adicionalmente preferentes los compuestos de fórmula I, en los que A^1 es $C-R^3$. Son particularmente preferentes aquellos compuestos de fórmula I, en los que R^3 es metilo, etilo o trifluorometilo. Son particularmente preferentes, adicionalmente, los compuestos según la fórmula I, en los que A^1 es $C-R^3$ y, en los que R^3 es alquilo, preferentemente metilo o etilo. Son particularmente preferentes aquellos compuestos de fórmula I en los que R^3 es metilo.

Otro aspecto preferente de la presente invención son los compuestos de fórmula I, en los que A^3 es $-C(O)-$. Son particularmente preferentes aquellos compuestos de fórmula I, en los que A^3 es $-S(O)_2-$.

Son adicionalmente preferentes los compuestos según la fórmula I, en los que A^2 es pirrolidina, en los que el átomo de nitrógeno del anillo de pirrolidina está unido a A^3 . Son particularmente preferentes aquellos compuestos de fórmula I, en los que A^2 es piperidina, en los que el átomo de nitrógeno del anillo de piperidina está unido a A^3 .

Son preferentes los compuestos de fórmula I, en los que n es cero o 1. Son particularmente preferentes aquellos en los que n es cero.

Son ejemplos de compuestos preferentes de fórmula (I):

1. (2-([1-(tiofen-2-sulfonyl)-piperidin-4-ylmethyl]-amino)-thiazol-5-yl)-o-tolyl-methanone;
2. (2-([1-(tiofen-3-sulfonyl)-piperidin-4-ylmethyl]-amino)-thiazol-5-yl)-o-tolyl-methanone;
3. (2-([1-(5-chloro-thiofen-2-sulfonyl)-piperidin-4-ylmethyl]-amino)-thiazol-5-yl)-o-tolyl-methanone;
4. (2-([1-(2-fluoro-benzensulfonyl)-piperidin-4-ylmethyl]-amino)-thiazol-5-yl)-o-tolyl-methanone;
5. (2-([1-(3-fluoro-benzensulfonyl)-piperidin-4-ylmethyl]-amino)-thiazol-5-yl)-o-tolyl-methanone;
6. (2-([1-(4-fluoro-benzensulfonyl)-piperidin-4-ylmethyl]-amino)-thiazol-5-yl)-o-tolyl-methanone;
7. (2-([1-(2,4-difluoro-benzensulfonyl)-piperidin-4-ylmethyl]-amino)-thiazol-5-yl)-o-tolyl-methanone;
8. (2-([1-(toluen-2-sulfonyl)-piperidin-4-ylmethyl]-amino)-thiazol-5-yl)-o-tolyl-methanone;
9. (2-([1-(2,5-dimethyl-benzensulfonyl)-piperidin-4-ylmethyl]-amino)-thiazol-5-yl)-o-tolyl-methanone;
10. (2-([1-(5-fluoro-2-methyl-benzensulfonyl)-piperidin-4-ylmethyl]-amino)-thiazol-5-yl)-o-tolyl-methanone;
11. (2-([1-(3-methoxy-benzensulfonyl)-piperidin-4-ylmethyl]-amino)-thiazol-5-yl)-o-tolyl-methanone;
12. (2-([1-(4-methoxy-benzensulfonyl)-piperidin-4-ylmethyl]-amino)-thiazol-5-yl)-o-tolyl-methanone;
13. o-tolyl-(2-([1-(4-trifluoromethoxy-benzensulfonyl)-piperidin-4-ylmethyl]-amino)-thiazol-5-yl)-methanone;
14. (2-([1-(2-chloro-4-trifluoromethyl-benzensulfonyl)-piperidin-4-ylmethyl]-amino)-thiazol-5-yl)-o-tolyl-methanone;
15. (2-([1-(4-chloro-benzensulfonyl)-piperidin-4-ylmethyl]-amino)-thiazol-5-yl)-o-tolyl-methanone;
16. (2-([1-(4-nitro-benzensulfonyl)-piperidin-4-ylmethyl]-amino)-thiazol-5-yl)-o-tolyl-methanone;
17. (2-([1-(pyrrolidin-1-sulfonyl)-piperidin-4-ylmethyl]-amino)-thiazol-5-yl)-o-tolyl-methanone;
18. dimethylamide of 4-([5-(2-methyl-benzoyl)-thiazol-2-ylamino]-methyl)-piperidin-1-sulfonic acid;
19. (2-([1-(morpholin-4-sulfonyl)-piperidin-4-ylmethyl]-amino)-thiazol-5-yl)-o-tolyl-methanone;
20. (2-([2-([1-(tiofen-3-sulfonyl)-piperidin-2-yl]-ethylamino)-thiazol-5-yl)-o-tolyl-methanone;
21. (2-([2-([1-(3-fluoro-benzensulfonyl)-piperidin-2-yl]-ethylamino)-thiazol-5-yl)-o-tolyl-methanone;
22. tert-butyl ester of (S)-2-([5-(2-ethyl-benzoyl)-thiazol-2-ylamino]-methyl)-pyrrolidin-1-carboxylic acid;

ES 2 321 299 T3

23. Éster tert-butílico del ácido(S)-2-{[5-(2-trifluorometil-benzoil)-tiazol-2-ilamino]-metil}-pirrolidin-1-carboxílico;

24. (S)-(2-etil-fenil)-(2-{[1-(tiofen-2-sulfonil)-pirrolidin-2-ilmetil]-amino}-tiazol-5-il)-metanona;

25. (S)-(2-{[1-(tiofen-2-sulfonil)-pirrolidin-2-ilmetil]-amino}-tiazol-5-il)-(2-trifluorometil-fenil)-metanona;

26. (S)-(2-{[1-(naftalen-1-sulfonil)-pirrolidin-2-ilmetil]-amino}-tiazol-5-il)-(2-trifluorometil-fenil)-metanona;

27. Éster tert-butílico del ácido 4-[5-(2-etil-benzoil)-tiazol-2-ilamino]-piperidin-1-carboxílico;

28. Éster tert-butílico del ácido 4-[5-(2-metil-benzoil)-tiazol-2-ilamino]-piperidin-1-carboxílico;

29. Éster tert-butílico del ácido 4-[5-(2-trifluorometil-benzoil)-tiazol-2-ilamino]-piperidin-1-carboxílico;

30. (2-etil-fenil)-{2-[1-(naftalen-1-sulfonil)-piperidin-4-ilamino]-tiazol-5-il}-metanona;

31. (2-etil-fenil)-{2-[1-(tiofen-2-sulfonil)-piperidin-4-ilamino]-tiazol-5-il}-metanona;

32. (2-etil-fenil)-{2-[1-(2-metoxi-5-metil-benzensulfonil)-piperidin-4-ilamino]-tiazol-5-il}-metanona;

33. {2-[1-(naftalen-1-sulfonil)-piperidin-4-ilaminol-tiazol-5-il]-piridin-2-il}-metanona;

34. piridin-2-il-{2-[1-(tiofen-2-sulfonil)-piperidin-4-ilamino]-tiazol-5-il}-metanona;

35. {2-[1-(2-metoxi-5-metil-benzensulfonil)-piperidin-4-ilamino]-tiazol-5-il}-piridin-2-il}-metanona;

36. {2-[1-(naftalen-1-sulfonil)-piperidin-4-ilamino]-tiazol-5-il}-(2-trifluorometil-fenil)-metanona;

37. {2-[1-(tiofen-2-sulfonil)-piperidin-4-ilamino]-tiazol-5-il}-(2-trifluorometil-fenil)-metanona;

38. {2-[1-(2-metoxi-5-metil-benzensulfonil)-piperidin-4-ilamino]-tiazol-5-il}-(2-trifluorometil-fenil)-metanona;

39. {2-[1-(naftalen-1-sulfonil)-piperidin-4-ilamino]-tiazol-5-il}-o-tolil-metanona;

40. {2-[1-(tiofen-2-sulfonil)-piperidin-4-ilamino]-tiazol-5-il}-o-tolil-metanona; y

41. {2-[1-(2-metoxi-5-metil-benzensulfonil)-piperidin-4-ilamino]-tiazol-5-il}-o-tolil-metanona.

Son ejemplos de compuestos particularmente preferentes de fórmula (I):

Dimetilamida del ácido 4-{[5-(2-metil-benzoil)-tiazol-2-ilamino]-metil}-piperidin-1-sulfónico;

(2-etil-fenil)-{2-[1-(tiofen-2-sulfonil)-piperidin-4-ilamino]-tiazol-5-il}-metanona; y

{2-[1-(tiofen-2-sulfonil)-piperidin-4-ilamino]-tiazol-5-il}-o-tolil-metanona.

Son objeto de la presente invención los procesos de fabricación de compuestos de fórmula I.

La preparación de compuestos de fórmula I de la presente invención puede realizarse mediante rutas de síntesis secuenciales o convergentes. En los siguientes esquemas se muestran síntesis de la invención. Las habilidades necesarias para realizar la reacción y la purificación de los productos resultantes son conocidas por los expertos en la técnica. Los sustituyentes e índices utilizados en la siguiente descripción de los procesos tienen el significado descrito previamente a no ser que se indique lo contrario.

Los compuestos de fórmula general I pueden prepararse según el esquema I siguiente:

a) Las aminopiperidinas protegidas con el grupo Boc y las aminopirrolidinas protegidas con el grupo Boc, disponibles comercialmente o previamente descritas en la literatura, pueden convertirse en tioureas mediante diversos procedimientos descritos en la técnica. Sin embargo, hallamos conveniente hacer reaccionar IA con benzoilisotiocanato en un solvente y a continuación proceder a la eliminación básica del grupo benzoilo para liberar las tioureas IB. Para las condiciones de reacción descritas en la literatura relativas a dicha reacción ver, por ejemplo: Tetrahedron 1963, 19, 1603.

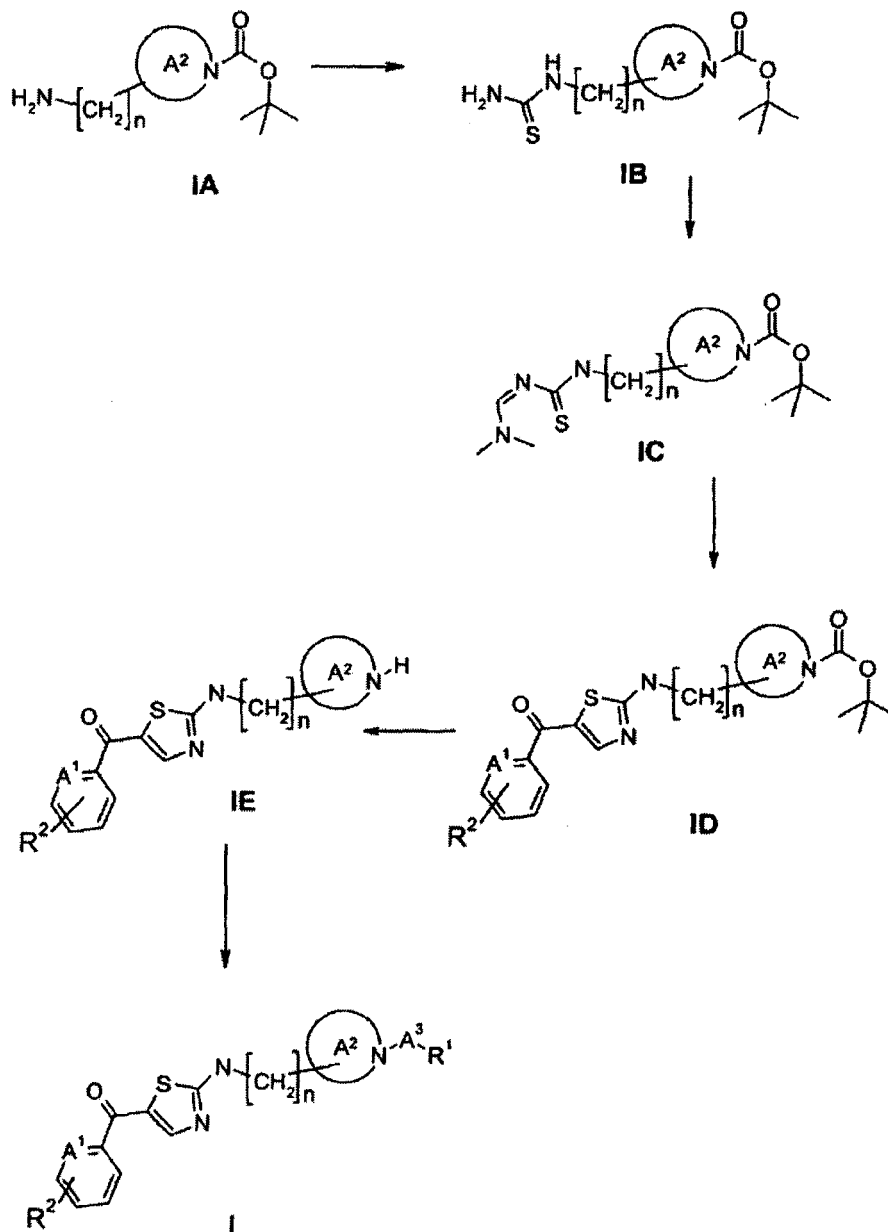
b) Las tioureas IB pueden hacerse reaccionar convenientemente con N,N-dimetilformamida dimetil acetal en presencia o ausencia de un solvente para acceder a los derivados dimetilaminometilen-tioureido IC respectivos. No existe ninguna restricción particular en la naturaleza del solvente utilizado, siempre y cuando no tenga efectos adversos sobre la reacción o los reactivos involucrados y sea capaz de disolver los reactivos, al menos parcialmente. Como ejemplos de solventes adecuados se incluyen: DMF y dioxano y similares. La reacción puede tener lugar en un amplio rango de temperaturas y la temperatura precisa de la reacción no es crítica para la invención. Hallamos conveniente realizar la reacción con calentamiento desde temperatura ambiente a reflujo. El tiempo necesario para la reacción también puede variar mucho dependiendo de varios factores, especialmente la temperatura de reacción y la naturaleza de los reactivos. Sin embargo, un período entre 0,5 h y varios días será habitualmente suficiente para producir los derivados dimetilaminometilen-tioureido IC. Para las condiciones de reacción descritas en la literatura relacionadas con dicha reacción ver, por ejemplo: Heterocycles 11, 313-318; 1978.

c) Los derivados dimetilaminometilen-tioureido IC pueden convertirse en derivados tiazol ID haciendo reaccionar IC con α -bromocetonas (un compuesto conocido o preparado por métodos conocidos. La fuente de las α -bromocetonas empleadas se indica según sea necesario) en un solvente tal como etanol, y similares, en presencia o ausencia de una base. No existe ninguna restricción particular sobre la naturaleza del solvente utilizado, siempre y cuando no tenga efectos adversos sobre la reacción de los reactivos involucrados y sea capaz de disolver los reactivos, al menos parcialmente. Como ejemplos de solventes adecuados se incluyen: diclorometano, cloroformo, o dioxano, metanol, etanol y similares. No existe ninguna restricción particular sobre la naturaleza de la base utilizada en esta etapa, y cualquier base utilizada habitualmente en este tipo de reacción puede igualmente ser utilizada en la presente invención. Como ejemplos de dichas bases se incluyen trietilamina y diisopropiletilamina, y similares. La reacción puede tener lugar en un amplio rango de temperaturas y la temperatura precisa de la reacción no es crítica para la invención. Hallamos conveniente realizar la reacción con calentamiento desde temperatura ambiente a reflujo. El tiempo necesario para la reacción también puede variar mucho dependiendo de varios factores, especialmente la temperatura de reacción y la naturaleza de los reactivos. Sin embargo, un período entre 0,5 h y varios días será habitualmente suficiente para producir los derivados tiazol ID. Para las condiciones de reacción descritas en la literatura relacionadas con dicha reacción ver, por ejemplo: J. Heterocycl. Chem., 16(7), 1377-83; 1979. El compuesto resultante de fórmula ID es un compuesto de la presente invención y puede ser un producto deseado.

d) Alternativamente puede someterse a reacciones consecutivas como la eliminación de los grupos protector Boc mediante métodos descritos extensamente en la literatura para dar lugar a los derivados tiazol IE deseados. Hallamos conveniente eliminar el grupo protector Boc de ID bajo condiciones ácidas en presencia o ausencia de un solvente. No existe ninguna restricción particular sobre la naturaleza del solvente utilizado, siempre y cuando no tenga efectos adversos sobre la reacción de los reactivos involucrados y sea capaz de disolver los reactivos, al menos parcialmente. Como ejemplos de solventes adecuados se incluyen: dioxano, THF, y similares. No existe ninguna restricción particular sobre la naturaleza del ácido utilizado en esta etapa, y cualquier ácido utilizado habitualmente en este tipo de reacción puede igualmente ser utilizado en la presente invención. Como ejemplos de dichos ácidos se incluyen HCl, TFA y similares. La reacción puede tener lugar en un amplio rango de temperaturas y la temperatura precisa de la reacción no es crítica para la invención. Hallamos conveniente realizar la reacción con calentamiento desde temperatura ambiente a reflujo. El tiempo necesario para la reacción también puede variar mucho dependiendo de varios factores, especialmente de la temperatura de reacción y la naturaleza de los reactivos. Sin embargo, un período entre 0,5 h y varios días será habitualmente suficiente para producir el tiazol IE o la sal respectiva del mismo. Para las condiciones de reacción descritas en la literatura relacionadas con dichas reacciones ver, por ejemplo: Heterocycles 1991, 32, 1699.

e) Las sulfonamidas, derivados de ácido sulfónico, amidas, carbamatos y ureas pueden prepararse a partir de materiales de partida adecuados de acuerdo con métodos conocidos en la técnica. La conversión del grupo amino en IE para acceder a sulfonamidas, derivados de ácido sulfónico, amidas, carbamatos y ureas puede realizarse mediante métodos descritos en la literatura. Por ejemplo, la conversión de los derivados amina IE o sus respectivas sales para acceder a compuestos de fórmula general I está afectada por la reacción de IE con adecuados cloruros ácidos, cloruros sulfonilo, cloruros sulfamilo, isocianatos, cloroformatos o ésteres carbonato (compuestos conocidos o preparados mediante métodos conocidos) respectivamente en presencia o ausencia de un solvente y en presencia de una base. No existe ninguna restricción particular sobre la naturaleza del solvente utilizado, siempre y cuando no tenga efectos adversos sobre la reacción de los reactivos involucrados y sea capaz de disolver los reactivos, al menos parcialmente. Como ejemplos de solventes adecuados se incluyen: DCM, cloroformo, dioxano, MeOH o THF y similares. No existe ninguna restricción particular sobre la naturaleza de la base utilizada en esta etapa, y cualquier base utilizada habitualmente en este tipo de reacción puede igualmente ser utilizada en la presente invención. Como ejemplos de dichas bases se incluyen trietilamina y diisopropiletilamina, y similares. La reacción puede tener lugar en un amplio rango de temperaturas y la temperatura precisa de la reacción no es crítica para la invención. Hallamos conveniente realizar la reacción con calentamiento desde temperatura ambiente a reflujo. El tiempo necesario para la reacción también puede variar mucho dependiendo de varios factores, especialmente la temperatura de reacción y la naturaleza de los reactivos. Sin embargo, un período entre 0,5 h y varios días será habitualmente suficiente para producir los derivados tiazol I. Para las condiciones de reacción descritas en la literatura relacionadas con dicha reacción ver, por ejemplo: Transformaciones orgánicas completas: Una guía para la preparación de grupos funcionales, 2ª edición (Comprehensive Organic Transformations: A Guide to Functional Group Preparations, 2nd Edition), Richard C. Larock. John Wiley & Sons, Nueva York, NY. 1999.

Esquema 1

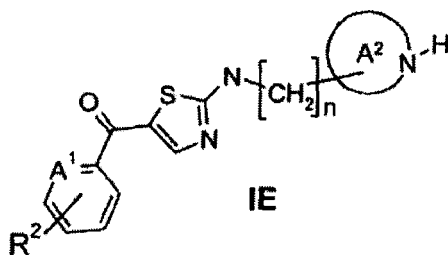


La conversión de un compuesto de fórmula I en una sal farmacéuticamente aceptable puede llevarse a cabo mediante el tratamiento de dicho compuesto con un ácido inorgánico, por ejemplo un haluro de hidrógeno, como por ejemplo el ácido clorhídrico o el ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico etc., o con un ácido orgánico, como, por ejemplo, ácido acético, ácido cítrico, ácido maleico, ácido fumárico, ácido tartárico, ácido metansulfónico o ácido p-toluensulfónico. Las sales carboxiladas correspondientes también pueden prepararse a partir de los compuestos de fórmula I mediante tratamiento con bases fisiológicamente compatibles.

La conversión de los compuestos de fórmula I en ésteres o amidas farmacéuticamente aceptables puede llevarse a cabo, por ejemplo, mediante tratamiento de grupos amino o hidroxilo adecuados presentes en las moléculas con un ácido carboxílico como el ácido acético con un reactivo condensante tal como benzotriazol-1-iloxitris (dimetilamino) hexafluorofosfato de fosfonio (BOP) o N,N-diciclohexilcarbodiimida (DCCI) dando lugar al éster carboxílico o amida carboxílica.

ES 2 321 299 T3

Un proceso preferente para la preparación de un compuesto de fórmula I comprende la reacción de un compuesto según la fórmula



en presencia de un compuesto de fórmula



para obtener un compuesto de fórmula I, en el que R^1 a R^3 , A^1 , A^2 , A^3 y n se definen como anteriormente y R^4 es cloro o hidroxilo. Es preferible el procedimiento anterior en el que R^4 es cloro. Particularmente preferente es el proceso anterior, en el que la reacción se realiza en presencia o ausencia de un solvente y en presencia de una base. Son solventes preferentes, por ejemplo, DCM, cloroformo, dioxano, MeOH y THF. Son ejemplos de bases preferentes trietilamina y diisopropiletilamina.

Los productos intermedios preferentes son:

Clorhidrato de {2-[(Piperidin-4-ilmetil)-amino]-tiazol-5-il}-o-tolil-metanona;

clorhidrato de [2-(2-Piperidin-2-il-etilamino)-tiazol-5-il]-o-tolil-metanona;

Éster tert-butílico del ácido(S)-2-[[5-(2-Etil-benzoil)-tiazol-2-ilamino]-metil]-pirrolidina-1-carboxílico.

Son un objeto adicional de la presente invención, los compuestos de fórmula I descritos previamente para ser utilizados como sustancias terapéuticamente activas.

También son un objeto de la presente invención los compuestos descritos previamente para la producción de medicamentos para la profilaxis y tratamiento de enfermedades provocadas por alteraciones asociadas con el receptor NPY, particularmente para la producción de medicamentos para la profilaxis y tratamiento de la artritis, enfermedades cardiovasculares, diabetes, insuficiencia renal y particularmente trastornos del comportamiento alimentario y obesidad.

Asimismo son un objeto de la presente invención composiciones farmacéuticas que contienen un compuesto de fórmula I descritos previamente y un vehículo terapéuticamente inerte.

También es un objeto de la presente invención la utilización de los compuestos descritos previamente para la producción de medicamentos, particularmente para el tratamiento y profilaxis de la artritis, enfermedades cardiovasculares, diabetes, insuficiencia renal y particularmente trastornos del comportamiento alimentario y obesidad.

Un objeto adicional de la presente invención comprende los compuestos que son fabricados según uno de los procesos descritos.

Una realización adicionalmente preferente de la presente invención es la utilización de un compuesto de fórmula I en la fabricación de un medicamento para el tratamiento y prevención de la obesidad en un paciente que también está recibiendo tratamiento con un inhibidor de la lipasa, particularmente preferente, en el que el inhibidor de la lipasa es orlistat.

También son un objeto de la presente invención los compuestos descritos anteriormente para la producción de medicamentos para la profilaxis y tratamiento del alcoholismo.

Procedimientos de ensayo

Clonación de ADNcs del receptor NPY5 de ratón

Se amplificó el ADNc completo que codifica el receptor NPY5 de ratón (mNPY5) a partir del ADNc de cerebro de ratón utilizando cebadores específicos, diseñados sobre la base de la secuencia publicada, y ADN polimerasa Pfu.

ES 2 321 299 T3

El producto de amplificación se subclonó en el vector de expresión de mamífero pcDNA3 utilizando los lugares de restricción Eco RI y XhoI. Se secuenciaron las clonas positivas y se seleccionó una clona que codificaba la secuencia publicada, para la generación de clonas celulares estables.

5 Transfección estable

Se transfectaron células de riñón embrionario humano 293 (HEK293) con 10 μ g de ADN de mNPY5 utilizando reactivo lipofectamina. Dos días después de la transfección, se inició la selección mediante geneticina (1 mg/ml) y se aislaron varias clonas estables. Una clona se utilizó adicionalmente para la caracterización farmacológica.

10

Unión competitiva de radioligando

Se lisaron células de riñón embrionario humano 293 (HEK293) que expresaban el receptor NPY5 de ratón recombinante mediante tres ciclos de congelación/descongelación en tampón Tris hipotónico (5 mM, H 7,4, MgCl₂ 1 mM), se homogeneizaron y se centrifugaron a 72.000 x g durante 15 minutos. Se lavó el pellet dos veces en tampón Tris 75 mM, pH 7,4, conteniendo MgCl₂ 25 mM y sacarosa 250 mM, fenilmetilsulfonilfluoruro 0,1 mM y 1,10-fenantrolin 0,1 mM, se resuspendió en el mismo tampón y se almacenó en alícuotas a -80°C. Se determinó la proteína según el método de Lowry utilizando como estándar albúmina sérica bovina (BSA).

15

Los ensayos de unión competitiva de radioligando se realizaron en 250 μ L de tampón Hepes 25 mM (pH 7,4, CaCl₂ 2,5 mM, MgCl₂ 1 mM, albúmina sérica bovina 1% y NaN₃ 0,01% conteniendo 5 μ g de proteína, 100 pM de péptido YY (PYY) marcado con [¹²⁵I] y 10 μ L de DMSO conteniendo cantidades progresivamente mayores de compuesto de ensayo no marcado. Tras incubar durante 1 h a 22°C, se separaron el ligando libre y el unido mediante filtración en filtros de fibra de vidrio. La unión no específica se evaluó en presencia de 1 μ M de PYY no marcado. La unión específica se define como la diferencia entre la unión total la unión no específica. Los valores CI₅₀ se definen como la concentración de antagonista que desplaza el 50% de la unión de neuropéptido Y marcado con [¹²⁵I]. Se determina mediante análisis de regresión lineal tras la transformación logit/log de los datos de unión.

25

En la tabla siguiente, se muestran los resultados obtenidos en los ensayos anteriores utilizando compuestos representativos de la invención como compuestos de ensayo:

30

Compuesto	CI ₅₀ (nM) NPY5-R (ratón)
Ejemplo 18: dimetilamida del ácido 4-([5-(2-Metil-benzoil)-tiazol-2-ilamino]-metil)-piperidina-1-sulfónico	0,85
Ejemplo 32: (2-Etil-fenil)-{2-[1-(tiofen-2-sulfonil)-piperidin-4-ilamino]-tiazol-5-il}-metanona	0,75
Ejemplo 41: {2-[1-(Tiofen-2-sulfonil)-piperidin-4-ilamino]-tiazol-5-il}-o-tolil-metanona	0,77

35

40

45

50

55

60

65

Los compuestos descritos anteriormente poseen IC_{50} inferiores a 1000 nM; los compuestos más preferentes poseen valores de IC_{50} inferiores a 100 nM, particularmente inferiores a 10 nM. Los compuestos más preferentes poseen valores de IC_{50} inferiores a 2 nM. Estos resultados se han obtenido utilizando el ensayo anterior.

Los compuestos de fórmula I y sus sales y ésteres farmacéuticamente aceptables pueden utilizarse como medicamentos (por ejemplo en forma de preparaciones farmacéuticas). Las preparaciones farmacéuticas pueden administrarse internamente, tal como por vía oral (por ejemplo en forma de comprimidos, comprimidos recubiertos, grageas, cápsulas de gelatina dura o blanda, soluciones, emulsiones o suspensiones), por vía nasal (por ejemplo en forma de nebulizadores nasales) o por vía rectal (por ejemplo en forma de supositorios). Sin embargo, la administración también puede realizarse por vía parenteral, tal como por vía intramuscular o intravenosa (por ejemplo en forma de soluciones para inyección).

Los compuestos de fórmula I y sus sales y ésteres farmacéuticamente aceptables pueden procesarse con adyuvantes farmacéuticamente inertes inorgánicos u orgánicos para la producción de comprimidos, comprimidos recubiertos, grageas y cápsulas de gelatina dura. Como adyuvantes para comprimidos, grageas y cápsulas de gelatina dura pueden utilizarse, por ejemplo, lactosa, almidón de maíz o derivados del mismo, talco, ácido esteárico o sus sales etc.

Son adyuvantes adecuados para cápsulas de gelatina blanda, por ejemplo, aceites vegetales, ceras, grasas, sustancias semi-sólidas y polioles líquidos etc.

Son adyuvantes adecuados para la producción de soluciones y jarabes, por ejemplo, agua, polioles, sacarosa, azúcar invertido glucosa, etc.

Son adyuvantes adecuados para las soluciones para inyección, por ejemplo, agua, alcoholes, polioles, glicerol, aceites vegetales, etc.

Son adyuvantes adecuados para supositorios, por ejemplo, aceites naturales o endurecidos, ceras, grasas, polioles semi-sólidos o líquidos, etc.

Además, las composiciones farmacéuticas pueden contener conservantes, solubilizantes, sustancias que aumentan la viscosidad, estabilizadores, agentes humectantes, emulsificantes, edulcorantes, colorantes, aromatizantes, sales para modificar la presión osmótica, tampones, agentes enmascaradores o antioxidantes. También pueden contener además otras sustancias con valor terapéutico.

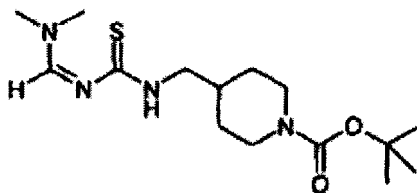
De acuerdo con la invención, los compuestos de fórmula I y sus sales farmacéuticamente aceptables pueden utilizarse para la profilaxis y tratamiento de la artritis, enfermedades cardiovasculares, diabetes, insuficiencia renal y particularmente trastornos del comportamiento alimentario y obesidad. La dosis puede variar dentro de unos límites amplios y se ajustará, obviamente, a las necesidades individuales de cada caso en particular. En general, en el caso de la administración oral debería ser adecuada una dosis diaria de entre aproximadamente 0,1 mg y 20 mg por kg de peso, preferentemente entre aproximadamente 0,5 mg y 4 mg por kg de peso (por ejemplo, aproximadamente 300 mg por individuo), dividida preferentemente en 1-3 dosis individuales, que pueden estar constituidas, por ejemplo, por la misma cantidad. Sin embargo, será evidente que el límite superior mencionado puede excederse cuando ello sea indicado.

La invención se ilustra a partir de aquí mediante Ejemplos, que no tienen carácter limitativo.

Ejemplos

Ejemplo A

Éster *tert*-butílico del ácido 4-(3-Dimetilaminometilen-tioureidometil)-piperidina-1-carboxílico



Se trató una solución de 17,7 g (82,6 mmol) de éster *tert*-butílico del ácido 4-aminometil-piperidin-1-carboxílico (disponible comercialmente) en 150 mL de THF con 11,1 ml (82,6 mmol) de benzoil isotiocianato y se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente. Tras la evaporación de los solventes, se captó el residuo en 100 ml de MeOH y se trató con 34,2 g (248 mmol) de carbonato potásico en 100 mL de agua. Tras agitar la mezcla durante 16 h a

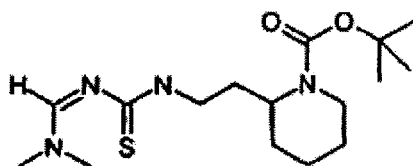
ES 2 321 299 T3

temperatura ambiente se eliminaron todos los volátiles y se extrajo el residuo con etilacetato. Se lavaron las capas orgánicas combinadas con una solución saturada de NaHCO_3 y se secaron con MgSO_4 . Tras la evaporación de todos los volátiles, se añadieron a la mezcla 88,1 mL (661 mmol) de N,N-dimetilformamida dimetil acetal y se calentó la mezcla a 110°C durante 16 h. Se filtró el precipitado, se lavó con n-hexano y se secó dando lugar a 21,5 g (79%) del compuesto del título en forma de sólido amorfo rosa.

MS (m/e): 329,4 (MH^+ , 100%)

10 Ejemplo B

Éster tert-butílico del ácido 2-[2-(3-Dimetilaminometilen-tioureido)-etil]-piperidina-1-carboxílico

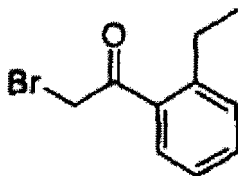


Según el procedimiento descrito para la síntesis del éster tert-butílico del ácido 4-(3-Dimetilaminometilen-tioureidometil)-piperidina-1-carboxílico (Ejemplo A), se sintetizó el éster tert-butílico del ácido 2-[2-(3-Dimetilaminometilen-tioureido)-etil]-piperidina-1-carboxílico (Ejemplo B), partiendo de éster tert-butílico del ácido 2-(2-amino-etil)-piperidin-1-carboxílico (disponible comercialmente).

MS (m/e): 343.4 (MH^+ , 100%)

Ejemplo C

2-Bromo-1-(2-etil-fenil)-etanona

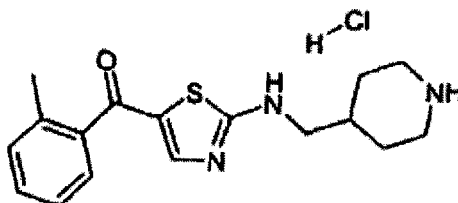


Se añadieron a una solución de 15,2 g (88 mmol) de dibromometano en 120 mL de THF a -75°C 44 mL (88 mmol) de una solución 2M de LDA en THF y a continuación 6,57 g (40 mmol) de éster metilo del ácido etil-benzoico en 80 mL de THF. Se añadieron 1,6 M de una solución de n-butil litio en n-hexano y tras 30 minutos se trató la mezcla cuidadosamente a una temperatura inferior a los -65°C con 35 mL de HCl (37%). Se lavó la mezcla con agua y NaHCO_3 acuoso y la fase orgánica se secó con MgSO_4 , se filtró y concentró bajo presión reducida. Se purificó el residuo mediante cromatografía flash en columna de sílice eluyendo dos veces con etil acetato/hexano 1:9 consiguiendo 3,8 g (41%) del compuesto del título en forma de aceite amarillo.

MS (m/e): 227.1 (M^+H , 100%).

Ejemplo D

Clorhidrato de {2-[(Piperidin-4-ilmetil)-amino]-tiazol-5-il}-o-tolil-metanona

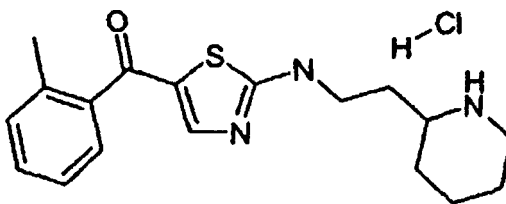


Se calentó una mezcla de 0,787 g (2,4 mmol) de éster tert-butílico del ácido 4-[(3-dimetilaminometilen-tioureido-metil)]-piperidin-1-carboxílico, 0,61 g (2,88 mmol) de 2-Bromo-1-o-tolil-etanona y 1002 μL (7,2 mmol) de NEt_3 en 3 mL de tOH a 90°C durante 16h. Tras concentración bajo vacío se trató la mezcla con una solución de NaHCO_3 diluida en agua y se extrajo con etil acetato. Se filtraron las capas orgánicas combinadas a través de un tapón de sílice cubierto en la parte superior con una capa de MgSO_4 y se concentró bajo vacío dando lugar a 707 mg (71%) del producto intermedio éster tert-butílico del ácido 4-{5-2-metil-benzoil}-tiazol-2-ilamino}-metil}-piperidin-1-carboxílico MS (m/e): 416,3 (MH^+ , 100%). Se captó el residuo en dioxano y se añadieron 10 mL de una solución de HCl 4N en dioxano. Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 16 h y se evaporó dando lugar a 598 mg. (cuant) del compuesto del título.

MS (m/e): 315,7 (MH^+ , 100%).

Ejemplo E

Clorhidrato [2-(2-Piperidin-2-il-etilamino)-tiazol-5-il]-o-tolil-metanona;



Una mezcla de 0.787 g (2.4 mmol) de tert butil éster del ácido 2-[2-(3-dimetilaminometilen-tioureido)-etil]-piperidin-1-carboxílico, 0.61 g (2.88 mmol) de 2-Bromo-1-o-tolil-etanona y 1002 μl (7.2 mmol) NEt_3 en 3 ml de EtOH fue calentada a 90°C durante 16 horas. Después, la concentración en vacío de la mezcla fue tratada con una solución acuosa diluida de NaHCO_3 y extraída con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas fueron filtradas a través de una capa de sílice con una capa superior de MgSO_4 y concentrada en vacío, consiguiendo 710 mg (69%) del intermedio tert butil éster del ácido 2-[2-[5-(2-metil-benzoil)-tiazol-2-ilamino]-etil]-piperidin-1-carboxílico; MS (m/e): 430.5 (MH^+ , 100%). El residuo fue recogido en dioxano y se añadieron 10 ml de una solución 4N HCl de dioxano. La mezcla fue agitada a temperatura ambiente durante 16 horas y se evaporó consiguiendo 606 mg (cuant.) del compuesto del título.

MS (m/e): 329.8 (MH^+ , 100%).

Ejemplo 1

(2-[[1-(Tiofen-2-sulfonyl)-piperidin-4-ilmetil]-amino]-tiazol-5-il)-o-tolil-metanona

Se agitó una mezcla de 35,2 mg (0,1 mmol) de clorhidrato de {2-[(piperidin-4-ilmetil)-amino]-tiazol-5-il}-o-tolil-metanona, 21,9 mg (0,12 mmol) de cloruro de tiofen-2-sulfonyl (disponible comercialmente) y 44,6 μL (0,32 mmol) de NEt_3 en una mezcla de DCM/MeOH 3/1 a 60°C durante 16 h. Tras enfriar a temperatura ambiente, se concentró la mezcla, se añadió MeOH (1 mL) y ácido fórmico (0,5 mL) y se sometió la mezcla a purificación en HPLC de fase inversa eluyendo con un gradiente de acetonitrilo/agua. Tras la evaporación de las fracciones del producto se obtuvieron 22 mg (48%) del compuesto del título.

MS (m/e): 460.2 (MH^+ , 100%)

Los ejemplos 2 a 19 se han preparado de acuerdo con el procedimiento descrito para la síntesis del Ejemplo 1. Los materiales de partida correspondientes se especifican en la tabla 1.

Ejemplo 20

(2-{2-[1-(Tiofen-3-sulfonyl)-piperidin-2-il]-etilamino}-tiazol-5-il)-o-tolil-metanona

Se agitó una mezcla de 35,2 mg (0,1 mmol) de clorhidrato de [2-(2-Piperidin-2-il-etilamino)-tiazol-5-il]-o-tolil-metanona, 21,9 mg (0,12 mmol) de cloruro de tiofen-3-sulfonyl (disponible comercialmente) y 44,6 μ L (0,32 mmol) de NEt_3 en una mezcla de DCM/MeOH 3/1 a 60°C durante 16 h. Tras enfriar a temperatura ambiente, se concentró la mezcla y se añadieron MeOH (1 mL) y ácido fórmico (0,5 mL) y se sometió la mezcla a purificación mediante HPLC de fase inversa eluyendo con un gradiente de acetonitrilo/agua. Tras evaporación de las fracciones de producto se consiguieron 7 mg (15%) del compuesto del título.

MS (m/e): 474.0 (MH^+ , 100%).

Ejemplo 21

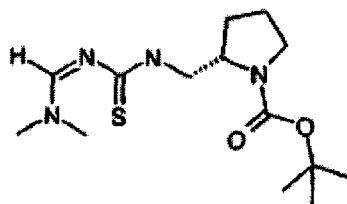
(2-{2-[1-(3-Fluoro-benzensulfonyl)-piperidin-2-il]-etilamino}-tiazol-5-il)-o-tolil-metanona

De acuerdo con el procedimiento descrito para la síntesis del Ejemplo 20, se sintetizó (2-{2-[1-(3-fluoro-benzensulfonyl)-piperidin-2-il]-etilamino}-tiazol-5-il)-o-tolil-metanona a partir de clorhidrato de [2-(2-piperidin-2-il-etilamino)-tiazol-5-il]-o-tolil-metanona y cloruro de 3-fluorofenilsulfonyl.

MS (m/e): 486.2 (MH^+ , 100%).

Ejemplo F

1,1-dimetiletil éster del ácido 2-(S)-(3-Dimetilaminometilen-tioureidometil)-pirrolidin-1-carboxílico

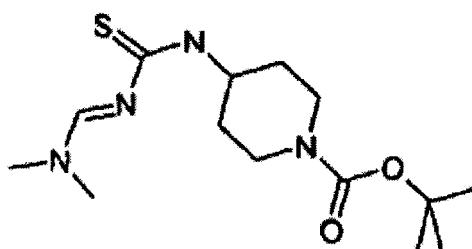


Se preparó 1,1-dimetiletil éster del ácido 2-(S)-(3-Dimetilaminometilen-tioureidometil)-pirrolidin-1-carboxílico a partir de ácido (S)-2-(aminometil)-1-pirrolidincarboxílico de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo A (éster tert-butilico del ácido 4-(3-dimetilaminometilen-tioureidometil)-piperidin-1-carboxílico). Se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (eluyente 2:1 a 3:1 etilacetato/hexano). Sólido amarillo.

MS: 315,4 (M^+H^+).

Ejemplo G

1,1-dimetiletil éster del ácido 4-(3-Dimetilaminometilen-tioureido)-piperidin-1-carboxílico



Se preparó 1,1-dimetiletil éster del ácido 4-(3-Dimetilaminometilen-tioureido)-piperidin-1-carboxílico a partir de 1,1-dimetiletil éster del ácido 4-amino-1-piperidincarboxílico de acuerdo con el procedimiento descrito en el ejemplo A (éster tert-butilico del ácido 4-(3-dimetilaminometilen-tioureidometil)-piperidin-1-carboxílico). Sólido blanco.

Mp 170°C; MS: 315,4 (M^+H^+).

ES 2 321 299 T3

Ejemplo 22

Éster tert-butílico del ácido (S)-2-[[5-(2-Etil-benzoil)-tiazol-2-ilamino]-metil]-pirrolidin-1-carboxílico

Se añadió a una solución de 1,1-dimetiletil éster del ácido 2-(S)-(3-dimetilaminometilen-tioureidometil)-pirrolidin-1-carboxílico (150 mg) en N,N-dimetilformamida (2 ml) 2-bromo-1-(2-etilfenil)-etanona (109 mg). La mezcla se agitó durante 65h a temperatura ambiente, se diluyó con diclorometano, se lavó dos veces con agua, una vez con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio y se evaporó bajo presión reducida. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna con gel de sílice (eluyente 2:1 etilacetato/hexano) dando lugar al producto en forma de aceite amarillo (129 mg; 65%)

Los ejemplos 23 y 27 a 30 se han preparado según el procedimiento descrito para la síntesis del Ejemplo 1. Los materiales de partida correspondientes se especifican en la tabla 1.

Ejemplo 24

(S)-(2-Etil-fenil)-(2-[[1-(tiofen-2-sulfonil)-pirrolidin-2-ilmetil]-amino]-tiazol-5-il)-metanona

Se disolvió éster tert-butílico del ácido (S)-2-[[5-(2-Etil-benzoil)-tiazol-2-ilamino]-metil]-pirrolidin-1-carboxílico (50 mg) en dioxano (2 mL) y la solución se enfrió a 0°C (baño de hielo) antes de añadir solución acuosa de ácido clorhídrico al 25% (0,2 mL). Se agitó la solución durante 4h a temperatura ambiente y se evaporó hasta la sequedad. Se disolvió el residuo en diclorometano (2 mL), se añadió trietilamina (0,02 mL) seguida de una solución de cloruro de tiofen-2-sulfonilo (23 mg) en diclorometano (0,5 mL). Se agitó la mezcla durante 5 h a temperatura ambiente, se diluyó con diclorometano, se lavó con agua, se secó sobre sulfato de magnesio y se evaporó. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna con gel de sílice (5:1 a 1:0 etilacetato/hexano) dando lugar al producto en forma de espuma de color blanco roto (36 mg, 65%)

Los ejemplos 25, 26 y 31 a 42 se prepararon según el procedimiento descrito para la síntesis del Ejemplo 24. Los materiales de partida correspondientes se especifican en la tabla 1.

TABLA 1

Nº	PM	nombre	Materiales de partida	PM hallado
1	461,6	(2-{ [1-(Tiofen-2-sulfonil)-piperidin-4-ilmetil]-amino}-tiazol-5-il)-o-tolil-metanona	Clorhidrato de {2-[(Piperidin-4-ilmetil)-amino]-tiazol-5-il}-o-tolil-metanona; y cloruro de Tiofen-2-sulfonilo (disponible comercialmente)	460,2 (M-H)
2	461,6	(2-{ [1-(Tiofen-3-sulfonil)-piperidin-4-ilmetil]-amino}-tiazol-5-il)-o-tolil-metanona	Clorhidrato de {2-[(Piperidin-4-ilmetil)-amino]-tiazol-5-il}-o-tolil-metanona y cloruro de Tiofen-3-sulfonilo	460,2 (M-H)

ES 2 321 299 T3

			(disponible comercialmente)	
3	496,1	(2-([1-(5-Cloro- tiofen-2-sulfonil)- piperidin-4- ilmetil]-amino)- tiazol-5-il)-o- tolil-metanona	clorhidrato de {2- [(Piperidin-4- ilmetil)-amino]- tiazol-5-il)-o- tolil-metanona y cloruro de 5-Cloro- tiofen-2-sulfonilo (disponible comercialmente)	494,0 (M-H)
4	473,6	(2-([1-(2-Fluoro- benzensulfonil)- piperidin-4- ilmetil]-amino)- tiazol-5-il)-o- tolil-metanona	clorhidrato de {2- [(Piperidin-4- ilmetil)-amino]- tiazol-5-il)-o- tolil- metanona y cloruro de 2-Fluoro- benzensulfonilo (disponible comercialmente)	472,1 (M-H)
5	473,6	(2-([1-(3-Fluoro- benzensulfonil)- piperidin-4- ilmetil]-amino)- tiazol-5-il)-o- tolil-metanona	clorhidrato de {2- [(Piperidin-4- ilmetil)-amino]- tiazol-5-il)-o- tolil-metanona y cloruro de 3- Fluoro- benzensulfonilo (disponible comercialmente)	472,1 (M-H)
6	473,6	(2-([1-(4-Fluoro-	clorhidrato de {2-	472,0 (M-H)

ES 2 321 299 T3

		benzensulfonil)- piperidin-4- ilmetil]-amino}- tiazol-5-il)-o- tolil-metanona	[(Piperidin-4- ilmetil)-amino]- tiazol-5-il)-o- tolil-metanona y cloruro de 4- Fluoro- benzensulfonilo (disponible comercialmente)	
7	491,6	(2-{[1-(2,4- Difluoro- benzensulfonil)- piperidin-4- ilmetil]-amino}- tiazol-5-il)-o- tolil-metanona	clorhidrato de {2- [(Piperidin-4- ilmetil)-amino]- tiazol-5-il)-o- tolil-metanona; y cloruro de 2,4-Di- fluoro- benzensulfonilo (disponible comercialmente)	490,1 (M-H)
8	469,6	(2-{[1-(Toluen-2- sulfonil)- piperidin-4- ilmetil] -amino}- tiazol-5-il)-o- tolil-metanona	clorhidrato de {2- [(Piperidin-4- ilmetil)-amino]- tiazol-5-il)-o- tolil-metanona y cloruro de 2-Metil- benzensulfonilo (disponible comercialmente)	468,1 (M-H)
9	483,7	(2-{[1-(2,5- Dimetil- benzensulfonil)- piperidin-4- ilmetil]-amino}-	clorhidrato de {2- (Piperidin-4- ilmetil)-amino]- tiazol-5-il)-o- tolil-metanona y	482,3 (M-H)

ES 2 321 299 T3

5		tiazol-5-il)-o-	cloruro de 2,5-	
10		tolil-metanona	Dimetil-	
			benzensulfonilo	
			(disponible	
			comercialmente)	
15	10	487,6	(2-{[1-(5-Fluoro-2-	clorhidrato de {2-
20		metil-	[(Piperidin-4-	486,2 (M-H)
		benzensulfonil)-	ilmetil)-amino]-	
25		piperidin-4-	tiazol-5-il)-o-	
30		ilmetil]-amino}-	tolil-metanona y	
		tiazol-5-il)-o-	cloruro de 5-	
		tolil-metanona	Fluoro-2-metil-	
			benzensulfonilo	
			(disponible	
			comercialmente)	
35	11	485,6	(2-{[1-(3-Metoxi-	clorhidrato de {2-
40		benzensulfonil)-	[(Piperidin-4-	484,2 (M-H)
		piperidin-4-	ilmetil)-amino]-	
45		ilmetil]-amino}-	tiazol-5-il)-o-	
50		tiazol-5-il)-o-	tolil-metanona; y	
		tolil-metanona	cloruro de 3-	
			Metoxi-	
			benzensulfonilo	
			(disponible	
			comercialmente)	
55	12	485,6	(2-{[1-(4-Metoxi-	clorhidrato de {2-
60		benzensulfonil)-	[(Piperidin-4-	484,2 (M-H)
		piperidin-4-	ilmetil)-amino]-	
65		ilmetil]-amino}-	tiazol-5-il)-o-	
		tiazol-5-il)-o-	tolil-metanona y	
		tolil-metanona	cloruro de 4-	
			Metoxi-	
			benzensulfonilo	

ES 2 321 299 T3

			(disponible comercialmente)	
13	539,6	o-Tolil-(2-{[1-(4-trifluorometoxi-benzensulfonil)-piperidin-4-ilmetil]amino}-tiazol-5-il)-metanona	clorhidrato de {2-[(Piperidin-4-ilmetil)-amino]-tiazol-5-il}-o-tolil-metanona; 5-il}-o-tolil-metanona; y cloruro de 4-Trifluoromehiloxi-benzensulfonilo (disponible comercialmente)	538,0 (M-H)
14	558	(2-{[1-(2-Cloro-4-trifluorometil-benzensulfonil)-piperidin-4-ilmetil]-amino}-tiazol-5-il)-o-tolil-metanona	clorhidrato de {2-[(Piperidin-4-ilmetil)-amino]-tiazol-5-il}-o-tolil-metanona; y cloruro de 2-Cloro-4-trifluorometil-benzensulfonilo (disponible comercialmente)	555,9 (M-H)
15	490	(2-{[1-(4-Cloro-benzensulfonil)-piperidin-4-ilmetil]-amino}-tiazol-5-il)-o-tolil-metanona	clorhidrato de {2-[(Piperidin-4-ilmetil)-amino]-tiazol-5-il}-o-tolil-metanona y cloruro de 4-Cloro-benzensulfonilo (disponible comercialmente)	488,1 (M-H)

ES 2 321 299 T3

16	500,6	(2-{{[1-(4-Nitro-benzensulfonil)-piperidin-4-ilmetil]-amino}-tiazol-5-il)-o-tolil-metanona	clorhidrato de {2-[(Piperidin-4-ilmetil)-amino]-tiazol-5-il)-o-tolil-metanona y cloruro de 4-Nitro-benzensulfonilo (disponible comercialmente)	499,1 (M-H)
17	448,6	(2-{{[1-(Pirrolidin-1-sulfonil)-piperidin-4-ilmetil]-amino}-tiazol-5-il)-o-tolil-metanona	clorhidrato de {2-[(Piperidin-4-ilmetil)-amino]-tiazol-5-il)-o-tolil-metanona y cloruro de Pirrolidin-1-sulfonilo (disponible comercialmente)	447,2 (M-H)
18	422,6	Dimetilamida del ácido 4-{{[5-(2-Metil-benzoil)-tiazol-2-ilamino]-metil}-piperidin-1-sulfónico	clorhidrato de {2-[(Piperidin-4-ilmetil)-amino]-tiazol-5-il)-o-tolil-metanona y cloruro de Dimetilamina-1-sulfonilo (disponible comercialmente)	421,2 (M-H)
19	464,6	(2-{{[1-(Morfolin-4-sulfonil)-piperidin-4-ilmetil]-amino}-	clorhidrato de {2-[(Piperidin-4-ilmetil)-amino]-tiazol-5-il)-o-	463,2 (M-H)

ES 2 321 299 T3

		tiazol-	tolil-metanona y cloruro de Morfolin-1- sulfonilo (disponible comercialmente)	
20	475,7	(2-{2-(1-(Tiofen-3- sulfonil)- piperidin-2-il]- etilamino)-tiazol- 5-il)-o-tolil- metanona	clorhidrato de [2- (2-Piperidin-2-il- etilamino)-tiazol- 5-il]-o-tolil- metanona y cloruro de Tiofen-3- sulfonilo (disponible comercialmente)	474,0 (M-H)
21	487,6	(2-{2-[1-(3-Fluoro- benzensulfonil)- piperidin-2-il]- etilamino)-tiazol- 5-il)-o-tolil- metanona	clorhidrato de [2- (2-Piperidin-2-il- etilamino)-tiazol- 5-il]-o-tolil- metanona y cloruro de 3-Fluoro- benzensulfonilo (disponible comercialmente)	486,2 (M-H)
22	415,6	Éster tert-butílico del ácido (S)-2- {[5-(2-Etil- benzoil)-tiazol-2- ilamino]-metil)- pirrolidin-1- carboxílico	1,1-dimetiletil éster del ácido 2- (S)-(3- Dimetilaminometilen -tioureidometil)- pirrolidin-1- carboxílico y 2- bromo-1-(2- etilfenil)-etanona	416,3 (M+H) ⁺

ES 2 321 299 T3

23	455,5	Éster tert-butílico del ácido (S)-2- {[5-(2-Trifluorometil- benzoil)-tiazol-2-ilamino]-metil}- pirrolidin-1-carboxílico	1,1-dimetiletil éster del ácido 2-(S)-(3-Dimetilaminometil- -tioureidometil)- pirrolidin-1-carboxílico y 2-bromo-1-(2-trifluorometilfenil)-etanona	456,5 (M+H) ⁺
24	461,6	(S)-(2-Etil-fenil)-(2-{[1-(tiofen-2-sulfonyl)- pirrolidin-2-ilmetil]-amino}- tiazol-5-il)- metanona	1,1-dimetiletil éster del ácido (S)-2-{[5-(2-Etil-benzoil)-tiazol-2-ilamino]-metil}- pirrolidin-1-carboxílico y cloruro de tiofen-2-sulfonylo	462,2 (M+H) ⁺
25	501,6	(S)-(2-{[1-(Tiofen-2-tiazol-2-ilamino)-sulfonyl]- pirrolidin-2-ilmetil]-amino}- tiazol-5-il)-(2-trifluorometil- fenil)-metanona	1,1-dimetiletil éster del ácido (S)-2-{[5-(2-trifluorometil-benzoil)-tiazol-2-ilamino]-metil}- pirrolidin-1-carboxílico y cloruro de tiofen-2-sulfonylo	502,2 (M+H) ⁺
26	545,6	(S)-(2-{[1-(Naftalen-1-sulfonyl)- pirrolidin-2-	1,1-dimetiletil éster del ácido (S)-2-{[5-(2-Trifluorometil-	546,2 (M+H) ⁺

ES 2 321 299 T3

		ilmetil]-amino)- tiazol-5-il)-(2- trifluorometil- fenil)-metanona	benzoil)-tiazol-2- ilamino-metil)- pirrolidin-1- carboxílico y cloruro de naftalen-1- sulfonilo	
27	415,6	Éster tert-butílico del ácido 4-[5-(2- Etil-benzoil)- tiazol-2-ilamino]- piperidin-1- carboxílico	1,1-dimetiletil éster del ácido 4- (3- Dimetilaminometilen -tioureido)- piperidin-1- carboxílico y 2- bromo-1-(2- etilfenil)-etanona	416,3 (M+H) ⁺
28	401,5	Éster tert-butílico del ácido 4-[5-(2- Metil-benzoil)- tiazol-2-ilamino]- tiazol-2-ilamino]- piperidin- 1-carboxílico	1,1-dimetiletil éster del ácido 4- (3- Dimetilaminometilen -tioureido)- piperidin-1- carboxílico y 2- bromo-1-(2- metilfenil)-etanona	402,5 (M+H) ⁺
29	455,5	Éster tert-butílico del ácido 4-[5-(2- Trifluorometil- benzoil)-tiazol-2- ilamino]-piperidin- 1-carboxílico	1,1-dimetiletil éster del ácido 4- (3- Dimetilaminometilen -tioureido)- piperidin-1- carboxílico y 2- bromo-1-(2-	456,4 (M+H) ⁺

ES 2 321 299 T3

			trifluorometilfenil)-etanona	
30	505,7	(2-Etil-fenil)-(2-[1-(naftalen-1-sulfonil)-piperidin-4-ilamino]-tiazol-5-il}-metanona	1,1-dimetiletil éster del ácido 4-[5-(2-Etil-benzoil)-tiazol-2-ilamino]-piperidin-1-carboxílico y cloruro de naftalen-1-sulfonilo	506,3 (M+H) ⁺
31	461,6	(2-Etil-fenil)-(2-[1-(tiofen-2-sulfonil)-piperidin-4-ilamino]-tiazol-5-il}-metanona	1,1-dimetiletil éster del ácido 4-[5-(2-Etil-benzoil)-tiazol-2-ilamino]-piperidin-1-carboxílico y cloruro de tiofen-2-sulfonilo	462,2 (M+H) ⁺
32	499,7	(2-Etil-fenil)-(2-[1-(2-metoxi-5-metil-benzensulfonil)-piperidin-4-ilamino]-tiazol-5-il}-metanona	1,1-dimetiletil éster del ácido 4-[5-(2-Etil-benzoil)-tiazol-2-ilamino]-piperidin-1-carboxílico y cloruro de 2-metoxi-5-metil-benzensulfonilo	500,3 (M+H) ⁺
33	478,6	{2-(1-(Naftalen-1-sulfonil)-piperidin-4-ilamino)-tiazol-5-	1,1-dimetiletil éster del ácido 4-[5-(Piridin-2-carbonil)-tiazol-2-	479,3 (M+H) ⁺

ES 2 321 299 T3

		il)-pyridin-2-il- metanona	ilamino]-piperidin- 1-carboxílico y cloruro de naftalen-1- sulfonilo	
34	434,6	Pyridin-2-il-{2-[1- (tiofen-2- sulfonil)- piperidin-4- ilamino]-tiofen-2- sulfonil tiazol-5- il)-metanona	1,1-dimetiletil éster del ácido 4- [5-(Piridin-2- carbonil)-tiazol-2- ilamino] - piperidin-1 - carboxílico y cloruro	435,3 (M+H) ⁺
35	472,6	{2-[1-(2-Metoxi-5- metil- benzensulfonil)- piperidin-4- ilamino]-tiazol-5- il)-pyridin-2-il- metanona	1,1-dimetiletil éster del ácido 4- [5-(Piridin-2- carbonil)-tiazol-2- ilamino]-piperidin- 1-carboxílico y cloruro de 2- metoxi-5-metil- benzensulfonilo	473,2 (M+H) ⁺
36	545,6	{2-[1-(Naftalen-1- sulfonil)- piperidin-4- ilamino]-tiazol-5- il)-(2- trifluorometil- fenil)-metanona	1,1-dimetiletil éster del ácido 4- [5-(2- Trifluorometil- benzoil)-tiazol-2- ilamino]-piperidin- 1-carboxílico y cloruro de naftalen-1- sulfonilo	546,3 (M+H) ⁺

ES 2 321 299 T3

37	501,6	{2-[1-(Tiofen-2-sulfonil)-piperidin-4-ilamino]-tiazol-5-il)-(2-trifluorometil-fenil)-metanona	1,1-dimetiletil éster del ácido 4-[5-(2-Trifluorometil-benzoil)-tiazol-2-ilamino]-piperidin-1-carboxílico y cloruro de tiofen-2-sulfonilo	502,1 (M+H) ⁺
38	539,6	{2-[1-(2-Metoxi-5-metil-benzensulfonil)-piperidin-4-ilamino]-tiazol-5-il)-(2-trifluorometil-fenil)-metanona	1,1-dimetiletil éster del ácido 4-[5-(2-Trifluorometil-benzoil)-tiazol-2-ilaminol-piperidin-1-carboxílico y cloruro de 2-metoxi-5-metil-benzensulfonilo	540,3 (M+H) ⁺
39	491,6	{2-[1-(Naftalen-1-sulfonil)-piperidin-4-ilamino]-tiazol-5-il)-o-tolil-metanona	1,1-dimetiletil éster del ácido 4-[5-(2-Metil-benzoil)-tiazol-2-ilamino]-piperidin-1-carboxílico y cloruro de naftalen-1-sulfonilo	492,2 (M+H) ⁺
40	447,6	{2-[1-(Tiofen-2-sulfonil)-piperidin-4-ilamino]-tiazol-5-il)-o-tolil-	1,1-dimetiletil éster del ácido 4-[5-(2-Metil-benzoil)-tiazol-2-ilamino]-piperidin-	448,2 (M+H) ⁺

ES 2 321 299 T3

		metanona	1-carboxílico y cloruro de tiofen- 2-sulfonilo	
41	485,6	{2-[1-(2-Metoxi-5- metil- benzensulfonil)- piperidin-4- ilamino]-tiazol-5- il}-o-tolil- metanona	1,1-dimetiletil éster del ácido 4- [5-(2-Metil- benzoil)-tiazol-2- ilamino]-piperidin- 1-carboxílico y cloruro de 2- metoxi-5-metil- benzensulfonilo	486,3 (M+H) ⁺

Ejemplo A

Un compuesto de fórmula I puede ser utilizado de forma conocida *per se* como principio activo para la producción de comprimidos con la composición siguiente:

	<u>Por comprimido</u>
Principio activo	200 mg
Celulosa microcristalina	155 mg
Almidón de maíz	25 mg
Talco	25 mg
Hidroxipropilmetilcelulosa	20 mg
	425 mg

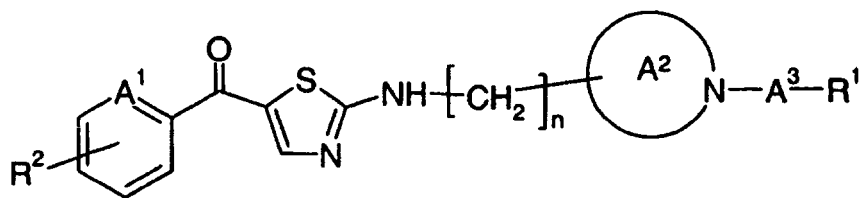
Ejemplo B

Un compuesto de fórmula I puede ser utilizado de forma conocida *per se* como principio activo para la producción de cápsulas con la composición siguiente:

	<u>Por cápsula</u>
Principio activo	100,0 mg
Almidón de maíz	20,0 mg
Lactosa	95,0 mg
Talco	4,5 mg
Estearato de magnesio	0,5 mg
	220,0 mg

REIVINDICACIONES

1. Compuestos de fórmula I



(I)

en los que

R¹ es naftilo, pirrolidinilo, di-alquilamino C₁-C₈, morfolinilo, alcoxi C₁-C₈, fenilo o tiofenilo, estando fenilo y tiofenilo sustituidos opcionalmente con uno a tres sustituyentes seleccionados independientemente entre alquilo C₁-C₈, alcoxi C₁-C₈, trifluorometilo, trifluorometoxi, nitro y halógeno; R² es hidrógeno, alquilo C₁-C₈ o halógeno; R³ es alquilo C₁-C₈, halógeno o trifluorometilo; A¹ es C-R³ o nitrógeno; A² es piperidina o pirrolidina, en los que el átomo de nitrógeno del anillo piperidina y pirrolidona se une a A³; A³ es -S(O)₂- o -C(O)-; y n es cero, 1 o 2;

y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

2. Compuestos, de acuerdo con la reivindicación 1, en los que R¹ es tiofenilo, cloro-tiofenilo, naftilo, pirrolidinilo, dimetilamino, morfolinilo, tert-butoxi o fenilo sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente entre flúor, cloro, metilo, etilo, metoxi, etoxi, trifluorometoxi, trifluorometilo y nitro.

3. Compuestos, de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 2, en los que R² es hidrógeno.

4. Compuestos, de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en los que A¹ es nitrógeno.

5. Compuestos, de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en los que A¹ es C-R³.

6. Compuestos, de acuerdo con la reivindicación 5, en el que R³ es metilo, etilo o trifluorometilo.

7. Compuestos, de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en los que A³ es -S(O)₂-.

8. Compuestos, de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en los que A³ es -C(O)-.

9. Compuestos, de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en los que A² es piperidina, en la que el átomo de nitrógeno del anillo de la piperidina se une a A³.

10. Compuestos, de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en los que A² es pirrolidina, en la que el átomo de nitrógeno del anillo de la pirrolidina se une a A³.

11. Compuestos, de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, en los que n es cero o 1.

12. Compuestos, de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, seleccionados entre

(2-{[1-(tiofen-2-sulfonyl)-piperidin-4-ilmetil]-amino}-tiazol-5-il)-o-tolil-metanona;

(2-{[1-(tiofen-3-sulfonyl)-piperidin-4-ilmetil]-amino}-tiazol-5-il)-o-tolil-metanona;

(2-{[1-(5-cloro-tiofen-2-sulfonyl)-piperidin-4-ilmetil]-amino}-tiazol-5-il)-o-tolil-metanona;

(2-{[1-(2-fluoro-benzensulfonyl)-piperidin-4-ilmetil]-amino}-tiazol-5-il)-o-tolil-metanona;

(2-{[1-(3-fluoro-benzensulfonyl)-piperidin-4-ilmetil]-amino}-tiazol-5-il)-o-tolil-metanona;

(2-{[1-(4-fluoro-benzensulfonyl)-piperidin-4-ilmetil]-amino}-tiazol-5-il)-o-tolil-metanona;

ES 2 321 299 T3

- (2-{[1-(2,4-difluoro-benzensulfonil)-piperidin-4-ilmetil]-amino}-tiazol-5-il)-o-tolil-metanona;
- (2-{[1-(toluen-2-sulfonil)-piperidin-4-ilmetil]-amino}-tiazol-5-il)-o-tolil-metanona;
- 5 (2-{[1-(2,5-dimetil-benzensulfonil)-piperidin-4-ilmetil]-amino}-tiazol-5-il)-o-tolil-metanona;
- (2-{[1-(5-fluoro-2-metil-benzensulfonil)-piperidin-4-ilmetil]-amino}-tiazol-5-il)-o-tolil-metanona;
- (2-{[1-(3-metoxi-benzensulfonil)-piperidin-4-ilmetil]-amino}-tiazol-5-il)-o-tolil-metanona;
- 10 (2-{[1-(4-metoxi-benzensulfonil)-piperidin-4-ilmetil]-amino}-tiazol-5-il)-o-tolil-metanona;
- o-tolil-(2-{[1-(4-trifluorometoxi-benzensulfonil)-piperidin-4-ilmetil]-amino}-tiazol-5-il)-metanona;
- 15 (2-{[1-(2-cloro-4-trifluorometil-benzensulfonil)-piperidin-4-ilmetil]-amino}-tiazol-5-il)-o-tolil-metanona;
- (2-{[1-(4-cloro-benzensulfonil)-piperidin-4-ilmetil]-amino}-tiazol-5-il)-o-tolil-metanona;
- (2-{[1-(4-nitro-benzensulfonil)-piperidin-4-ilmetil]-amino}-tiazol-5-il)-o-tolil-metanona;
- 20 (2-{[1-(pirrolidin-1-sulfonil)-piperidin-4-ilmetil]-amino}-tiazol-5-il)-o-tolil-metanona;
- dimetilamida del ácido 4-{[5-(2-metil-benzoil)-tiazol-2-ilamino]-metil}-piperidin-1-sulfónico;
- 25 (2-{[1-(morfolin-4-sulfonil)-piperidin-4-ilmetil]-amino}-tiazol-5-il)-o-tolil-metanona;
- (2-{2-[1-(tiofen-3-sulfonil)-piperidin-2-il]-etilamino}-tiazol-5-il)-o-tolil-metanona;
- (2-{2-[1-(3-fluoro-benzensulfonil)-piperidin-2-il]-etilamino}-tiazol-5-il)-o-tolil-metanona;
- 30 éster tert-butílico del ácido (S)-2-{[5-(2-etil-benzoil)-tiazol-2-ilamino]-metil}-pirrolidin-1-carboxílico;
- éster tert-butílico del ácido (S)-2-{[5-(2-trifluorometil-benzoil)-tiazol-2-ilamino]-metil}-pirrolidin-1-carboxílico;
- 35 (S)-(2-etil-fenil)-(2-{[1-(tiofen-2-sulfonil)-pirrolidin-2-ilmetil]-amino}-tiazol-5-il)-metanona;
- (S)-(2-{[1-(tiofen-2-sulfonil)-pirrolidin-2-ilmetil]-amino}-tiazol-5-il)-(2-trifluorometil-fenil)-metanona;
- (S)-(2-{[1-(naftalen-1-sulfonil)-pirrolidin-2-ilmetil]-amino}-tiazol-5-il)-(2-trifluorometil-fenil)-metanona;
- 40 éster tert-butílico del ácido 4-[5-(2-etil-benzoil)-tiazol-2-ilamino]-piperidin-1-carboxílico;
- éster tert-butílico del ácido 4-[5-(2-metil-benzoil)-tiazol-2-ilamino]-piperidin-1-carboxílico;
- 45 éster tert-butílico del ácido 4-[5-(2-trifluorometil-benzoil)-tiazol-2-ilamino]-piperidin-1-carboxílico;
- (2-etil-fenil)-{2-[1-(naftalen-1-sulfonil)-piperidin-4-ilamino]-tiazol-5-il}-metanona;
- (2-etil-fenil)-{2-[1-(tiofen-2-sulfonil)-piperidin-4-ilamino]-tiazol-5-il}-metanona;
- 50 (2-etil-fenil)-{2-[1-(2-metoxi-5-metil-benzensulfonil)-piperidin-4-ilamino]-tiazol-5-il}-metanona;
- {2-[1-(naftalen-1-sulfonil)-piperidin-4-ilamino]-tiazol-5-il}-pyridin-2-il-metanona;
- 55 {2-[1-(2-metoxi-5-metil-benzensulfonil)-piperidin-4-ilamino]-tiazol-5-il}-pyridin-2-il-metanona;
- {2-[1-(naftalen-1-sulfonil)-piperidin-4-ilamino]-tiazol-5-il}-(2-trifluorometil-fenil)-metanona;
- {2-[1-(tiofen-2-sulfonil)-piperidin-4-ilamino]-tiazol-5-il}-(2-trifluorometil-fenil)-metanona;
- 60 {2-[1-(2-metoxi-5-metil-benzensulfonil)-piperidin-4-ilamino]-tiazol-5-il}-(2-trifluorometil-fenil)-metanona;
- {2-[1-(naftalen-1-sulfonil)-piperidin-4-ilamino]-tiazol-5-il}-o-tolil-metanona;
- 65 {2-[1-(tiofen-2-sulfonil)-piperidin-4-ilamino]-tiazol-5-il}-o-tolil-metanona; y
- {2-[1-(2-metoxi-5-metil-benzensulfonil)-piperidin-4-ilamino]-tiazol-5-il}-o-tolil-metanona.

ES 2 321 299 T3

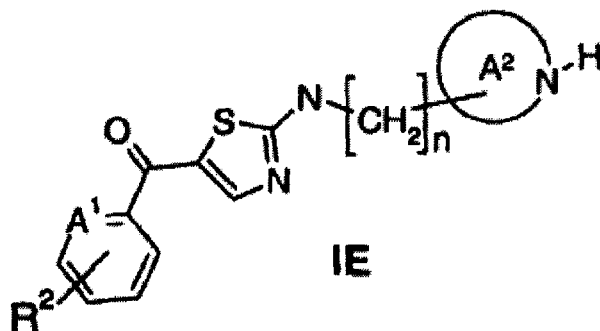
13. Compuestos, de acuerdo con la reivindicación 12 seleccionados entre

dimetilamida del ácido 4-{{5-(2-metil-benzoil)-tiazol-2-ilamino}-metil}-piperidin-1-sulfónico;

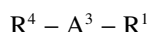
(2-etil-fenil)-{2-[1-(tiofen-2-sulfonyl)-piperidin-4-ilamino]-tiazol-5-il}-metanona; y

{2-[1-(tiofen-2-sulfonyl)-piperidin-4-ilamino]-tiazol-5-il}-o-tolil-metanona.

14. Proceso para la preparación de un compuesto, de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, que comprende la reacción de un compuesto de acuerdo con la fórmula



en presencia de un compuesto de fórmula



II

para obtener un compuesto de fórmula I, en el que R^1 a R^3 , A^1 , A^2 , A^3 y n se definen según la reivindicación 1 y R^4 es cloro o hidroxilo.

15. Compuestos, de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, para su utilización como sustancias terapéuticamente activas.

16. Compuestos, de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, para la preparación de medicamentos para la profilaxis y tratamiento de la artritis, enfermedades cardiovasculares, diabetes, insuficiencia renal y trastornos del comportamiento alimentario.

17. Composición farmacéutica que comprende un compuesto, de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, y un vehículo terapéuticamente inerte.

18. Utilización de un compuesto, de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, para la preparación de medicamentos para el tratamiento y profilaxis de la artritis, diabetes, trastornos del comportamiento alimentario y obesidad.

19. Utilización de un compuesto, de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, para la fabricación de un medicamento para el tratamiento y prevención de la obesidad en un paciente que también está recibiendo tratamiento con un inhibidor de la lipasa.

20. Utilización, de acuerdo con la reivindicación 19, en la que el inhibidor de la lipasa es orlistat.

21. Composición farmacéutica, de acuerdo con la reivindicación 17 que comprende adicionalmente una cantidad terapéuticamente efectiva de un inhibidor de la lipasa.

22. Composición farmacéutica, de acuerdo con la reivindicación 21, en la que el inhibidor de la lipasa es orlistat.