



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 308 581**

51 Int. Cl.:
C07D 277/46 (2006.01)
C07D 401/10 (2006.01)
C07D 409/06 (2006.01)
C07D 409/14 (2006.01)
C07D 417/06 (2006.01)
C07D 417/10 (2006.01)
C07D 417/14 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **05817940 .9**
96 Fecha de presentación : **14.12.2005**
97 Número de publicación de la solicitud: **1846381**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **24.10.2007**

54 Título: **Heteroarilacetamidas como inhibidores del factor Xa.**

30 Prioridad: **23.12.2004 EP 04106943**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
01.12.2008

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
01.12.2008

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

72 Inventor/es: **Boehringer, Markus;**
Groebke Zbinden, Katrin;
Haap, Wolfgang;
Hilpert, Hans;
Panday, Narendra y
Ricklin, Fabienne

74 Agente: **Isern Jara, Jorge**

ES 2 308 581 T3

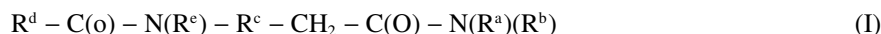
Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar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

ES 2 308 581 T3

DESCRIPCIÓN

Heteroarilacetamidas como inhibidores del factor Xa.

5 La invención está relacionada con nuevas heteroarilacetamidas de fórmula (I),



10 en las que

R^a es hidrógeno o alquilo C_{1-6} ;

15 R^b es $R^{b1}-R^{b2}$, en el que R^{b1} es arilo o heteroarilo, dicho arilo y heteroarilo están opcionalmente sustituidos por uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de entre el grupo que consiste en alquilo C_{1-6} y halógeno, y

20 R^{b2} es arilo, heteroarilo o heterociclilo, dicho arilo, heteroarilo y heterociclilo están opcionalmente sustituidos por uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de entre el grupo que consiste en alquilo C_{1-6} , alqueno C_{2-6} , alquino C_{2-6} , alcoxi C_{1-6} , halógeno, ciano, nitro, amino, amino sustituido por mono- o di-alquilo C_{1-6} , hidroxil, hidroxialquilo C_{1-6} , aminocarbonilo, aminocarbonilo sustituido por mono- o di-alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , alquil-sulfonilo C_{1-6} , alquilsulfonilo C_{1-6} , tioalquilo C_{1-6} , aminoalquilo C_{1-6} , aminoalquilo C_{1-6} sustituido por mono- o di-alquilo C_{1-6} , aminosulfonilo y aminosulfonilo sustituido por mono- o di-alquilo C_{1-6} , y uno o dos átomos de carbono de dicho arilo, heteroarilo y heterociclilo están opcionalmente reemplazados por un grupo carbonilo; o

25 R^a y R^b , junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman heterociclilo-A- R^{b3} , en el que dicho heterociclilo está opcionalmente sustituido por halógeno o alquilo C_{1-6} , y

30 A es un enlace, -O- o alqueno C_{1-6} en el que un - CH_2 - está opcionalmente reemplazado por un grupo carbonilo, y/o otro - CH_2 - está opcionalmente reemplazado por - NR^f -, y

35 R^{b3} es amino opcionalmente mono- o di-sustituido por un sustituyente independientemente seleccionado de entre el grupo que consiste en alquilo C_{1-6} , alqueno C_{2-6} y alquino C_{2-6} , o

40 R^{b3} es arilo, heteroarilo, cicloalquilo C_{3-7} o heterociclilo, dicho arilo, heteroarilo, cicloalquilo C_{3-7} y heterociclilo están opcionalmente sustituidos por uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de entre el grupo que consiste en alquilo C_{1-6} , alqueno C_{2-6} , alquino C_{2-6} , alcoxi C_{1-6} , halógeno, ciano, nitro, amino, aminoalquilo C_{1-6} sustituido por mono- o di-alquilo C_{1-6} , hidroxil, hidroxialquilo C_{1-6} , aminocarbonilo, aminocarbonilo sustituido por mono- o di-alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , alquilsulfonilo C_{1-6} , alquilsulfonilo C_{1-6} , tioalquilo C_{1-6} , aminoalquilo C_{1-6} ; aminoalquilo C_{1-6} sustituido por mono- o di-alquilo C_{1-6} , aminosulfonilo y aminosulfonilo sustituido por mono- o di-alquilo C_{1-6} , y uno o dos átomos de carbono de dicho arilo, heteroarilo, cicloalquilo C_{3-7} y heterociclilo están opcionalmente reemplazados por un grupo carbonilo;

45 R^c es heteroarilo opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de entre el grupo que consiste en halógeno y alquilo C_{1-6} , y uno o dos átomos de carbono de dicho heteroarilo están opcionalmente reemplazados por un grupo carbonilo;

50 R^d es arilo, heteroarilo o heterociclilo, dicho arilo, heteroarilo y heterociclilo están opcionalmente sustituidos por uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de entre el grupo que consiste en halógeno, alquilo C_{1-6} y alcoxi C_{1-6} , y el arilo puede estar fusionado a un anillo heterociclilo;

55 R^e es hidrógeno o alquilo C_{1-6} ;

R^f es hidrógeno o alquilo C_{1-6} ;

y las sales farmacéuticamente aceptable de los mismos.

60 Además, la invención está relacionada con un proceso para la elaboración de los compuestos anteriores, preparaciones farmacéuticas que contienen tales compuestos así como la utilización de estos compuestos para la producción de preparaciones farmacéuticas.

65 Los compuestos de fórmula (I) son compuestos activos e inhiben el factor de coagulación Xa. En consecuencia, estos compuestos influyen en la coagulación de la sangre. Así, estos inhiben la formación de trombos y pueden utilizarse para el tratamiento y/o prevención de trastornos trombóticos, como entre otros, trombosis arterial y venosa, trombosis venosa profunda, enfermedad arterial oclusiva periférica (EAOP), angina de pecho inestable, infarto de miocardio, enfermedad arterial coronaria, embolismo pulmonar, apoplejía (trombosis cerebral) debida a fibrilación atrial, inflamación y arteriosclerosis. Éstos tienen potencialmente un efecto beneficioso en el tratamiento de la oclusión aguda de vasos asociada con la terapia trombolítica y restenosis, por ejemplo tras una angioplastia coronaria transluminal (ACT) o injerto de derivación ("bypass") de la coronaria o arterias periféricas y en el mantenimiento de la permeabilidad del

ES 2 308 581 T3

acceso vascular en pacientes en hemodiálisis a largo plazo. Los inhibidores del F. Xa de esta invención pueden formar parte de una terapia de combinación con un anticoagulante con un modo de acción diferente o con un inhibidor de la agregación plaquetar o con un agente trombolítico. Además, estos compuestos tienen un efecto sobre las células tumorales y evitan la metástasis. Por lo tanto, también pueden utilizarse como agentes antitumorales.

5

Previamente se han sugerido otros inhibidores de factor Xa para la inhibición de la formación de trombos y para el tratamiento de las enfermedades relacionadas. Sin embargo, sigue existiendo la necesidad de nuevos inhibidores del factor Xa que muestren mejores propiedades farmacológicas, por ejemplo una mejor selectividad frente a trombina.

10

La presente invención proporciona nuevos compuestos de fórmula (I) que son inhibidores del factor Xa. Los compuestos de la presente invención, de forma inesperada, inhiben el factor de coagulación Xa y también muestran mejores propiedades farmacológicas comparado con otros compuestos ya conocidos en la materia.

15

A no ser que se indique de otro modo, las siguientes definiciones se enuncian para ilustrar y definir el significado y alcance de los diferentes términos utilizados aquí para describir la invención.

El término “halógeno” o “halo” significa flúor, cloro, bromo y yodo, siendo preferibles flúor, cloro y bromo, y siendo más preferibles flúor y cloro.

20

El término “alquilo C₁₋₆”, sólo o en combinación con otros grupos, significa una cadena de radicales alquilo sencilla o ramificada monovalente, con entre uno y seis átomos de carbono. Este término se ejemplifica mejor mediante radicales como metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, s-butilo y t-butilo. El alquilo C₁₋₄ es más preferible.

25

El término “alquileo C₁₋₆” significa un radical hidrocarburo divalente saturado lineal de entre uno y seis átomos de carbono o un radical hidrocarburo divalente saturado ramificado de tres a seis átomos de carbono, por ejemplo, metileno, etileno, 2,2-dimetiletileno, propileno, 2-metil-propileno, butileno y pentileno.

30

El término “haloalquilo C₁₋₆” significa alquilo C₁₋₆ sustituido por uno o más átomos de halógeno iguales o diferentes independientemente seleccionados de entre el grupo que consiste en cloro, flúor y bromo. CF₃ es preferible.

35

El término “cicloalquilo C₃₋₇”, sólo o en combinación con otros grupos, significa un radical hidrocarburo cíclico monovalente saturado de tres a siete carbonos en el anillo, por ejemplo, ciclopropilo, ciclobutilo y ciclohexilo.

40

El término “alcoxi C₁₋₆”, sólo o en combinación con otros grupos, significa el grupo R'-O-, en el que R' es un alquilo C₁₋₆.

45

El término “alqueno C₂₋₆”, sólo o en combinación con otros grupos, significa un residuo hidrocarburo de cadena sencilla o ramificada que comprende un enlace olefínico, con entre dos y seis átomos de carbono, como por ejemplo etenilo y 2-propenilo.

50

El término “alquino C₂₋₆”, sólo o en combinación con otros grupos, significa un residuo hidrocarburo de cadena sencilla o ramificada que comprende un triple enlace, con entre dos y seis átomos de carbono, como por ejemplo etinilo y propinilo.

55

El término “arilo”, sólo o en combinación con otros grupos, significa un grupo fenilo o a naftilo, preferiblemente un grupo fenilo.

60

El término “heterociclilo”, sólo o en combinación con otros grupos, significa un radical no aromático mono- o bicíclico de entre tres y ocho átomos en el anillo en el que uno o dos átomos del anillo son heteroátomos seleccionados de entre N, O o S(O)_n (en el que n es un entero de 0 a 2), y los átomos del anillo restantes son C.

65

El término “heteroarilo”, sólo o en combinación con otros grupos, significa un radical monocíclico o bicíclico de entre 5 y 12 átomos en el anillo con al menos un anillo aromático que contiene uno, dos o tres heteroátomos en el anillo seleccionados de entre N, O y S, y los átomos del anillo restantes son C, entendiéndose que el punto de unión del radical heteroarilo será sobre un anillo aromático.

70

El término “amino sustituido por mono-alquilo C₁₋₆” y “amino sustituido por di-alquilo C₁₋₆”, sólo o en combinación con otros grupos, significa -NHR y -NRR' respectivamente, en los que R y R' son el mismo o diferentes alquilos C₁₋₆.

Los radicales preferibles para los grupos químicos cuyas definiciones se han proporcionado anteriormente son los que se ejemplifican específicamente en los Ejemplos.

75

Los compuestos de fórmula (I) pueden formar sales de adición ácida farmacéuticamente aceptables. Ejemplos de tales sales farmacéuticamente aceptables son las sales de los compuestos de fórmula (I) con ácidos minerales fisiológicamente compatibles, como ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido sulfuroso o ácido fosfórico; o con ácidos orgánicos, como ácido metanosulfónico, ácido p-toluenosulfónico, ácido acético, ácido láctico, ácido trifluoroacético, ácido cítrico, ácido fumárico, ácido maleico, ácido tartárico, ácido succínico o ácido salicílico. El término “sales

farmacéuticamente aceptables” se refiere a tales sales. Los compuestos de fórmula (I) en los que un grupo COOH está presente además pueden formar sales con bases. Ejemplos de tales sales son las sales alcalinas, alcalino-terreas y de amonio como por ejemplo la sal de Na, K, Ca y trimetilamonio. El término “sales farmacéuticamente aceptables” también se refiere a tales sales. Las sales de adición ácida como se han descrito anteriormente son preferibles.

“Opcional” o “opcionalmente” significa que el evento o circunstancia que se describe a continuación puede ocurrir aunque no necesariamente, y que la descripción incluye ejemplos en los que el evento o circunstancia ocurre y ejemplos en los que no. Por ejemplo, “grupo arilo opcionalmente sustituido con un grupo alquilo” significa que el alquilo puede estar presente aunque no necesariamente, y la descripción incluye situaciones en las que el grupo arilo está sustituido con un grupo alquilo y situaciones en las que el grupo arilo no está sustituido con el grupo alquilo.

Un “excipiente farmacéuticamente aceptable” significa un excipiente que es útil en la preparación de una composición farmacéutica que generalmente es segura, no tóxica y ni biológicamente ni de otro modo indeseable, e incluye un excipiente que es aceptable para la utilización farmacéutica veterinaria así como en humanos. Un “excipiente farmacéuticamente aceptable” como se utiliza en la especificación y reivindicaciones incluye tanto uno como más de uno de tales excipientes.

Los compuestos que tienen la misma fórmula molecular pero se diferencian en la naturaleza o secuencia de enlace de sus átomos o la ordenación de sus átomos en el espacio se denominan “isómeros”. Los isómeros que se diferencian en la ordenación de sus átomos en el espacio se denominan “estereoisómeros”. Los estereoisómeros que no son una imagen especular el uno del otro se denominan “diastereoisómeros” y los que son imágenes especulares no superimponibles el uno del otro se denominan “enantiómeros”. Cuando un compuesto tiene un centro asimétrico, por ejemplo, si un átomo de carbono está unido a cuatro grupos diferentes, son posibles un par de enantiómeros. Un enantiómero puede caracterizarse por la configuración absoluta de su centro asimétrico y se describe mediante las reglas de secuenciación R- y S- de Cahn, Ingold y Prelog, o por la forma en la que la molécula rota el plano de la luz polarizada y se designa como dextrorrotatoria o levorotatoria (es decir, como isómeros (+) o (-) respectivamente). Un compuesto quiral puede existir como un enantiómero individual o como una mezcla de los mismos. Una mezcla que contiene proporciones iguales de los enantiómeros se denomina una “mezcla racémica”.

Los compuestos de fórmula (I) pueden tener uno o más centros asimétricos. A no ser que se indique de otro modo, la descripción o nomenclatura de un compuesto particular en la especificación y reivindicaciones pretende incluir tanto los enantiómeros individuales como las mezclas, racémicas o de otro tipo, de los mismos. Los métodos para la determinación de la estereoquímica y la separación de estereoisómeros son bien conocidos en la materia (véase la discusión del Capítulo 4 de “Advanced Organic Chemistry”, 4ª edición, J. March, John Wiley and Sons, New York, 1992).

Aunque se ha descrito anteriormente la más amplia definición de esta invención, ciertos compuestos de fórmula (I) son preferibles.

i) Un compuesto preferible de la invención es un compuesto de fórmula (I) en el que R^a y R^b , junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman heterociclilo-A- R^{b3} , en el que dicho heterociclilo está opcionalmente sustituido por halógeno o alquilo C_{1-6} , y A y R^{b3} son como se han definido anteriormente. El heterociclilo de heterociclilo-A- R^{b3} es preferiblemente piperazinilo o piperidinilo, dichos piperazinilo y piperidinilo están opcionalmente sustituidos por uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de entre el grupo que consiste en halógeno y alquilo C_{1-6} , especialmente piperazinilo no sustituido o piperidinilo no sustituido. Es especialmente preferible el piperazin-1-ilo o piperidin-1-ilo, si dicho piperazin-1-ilo y piperidin-1-ilo se unen a -A- R^{b3} en la posición 4. A es preferiblemente un enlace o alquileno C_{1-6} en el que un $-CH_2-$ está opcionalmente reemplazado por un grupo carbonilo; y/o otro $-CH_2-$ está opcionalmente reemplazado por $-NR^f-$, en el que R^f es hidrógeno o alquilo C_{1-6} . A es más preferiblemente un enlace, metileno, etileno, $-CH_2-C(O)-$, $-C(O)-CH_2-$ o $-C(O)-$, especialmente un enlace o $-CH_2-C(O)-$. R^{b3} es preferiblemente heterociclilo opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de entre el grupo que consiste en alquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} , amino, mono- o di-amino sustituido por alquilo C_{1-6} , hidroxil, hidroxialquilo C_{1-6} , aminocarbonilo, aminocarbonilo sustituido por mono- o di-alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , alquilsulfonilo C_{1-6} , alquilsulfinilo C_{1-6} , tioalquilo C_{1-6} , y uno o dos átomos de carbono de dicho heterociclilo están opcionalmente reemplazados por un grupo carbonilo. El heterociclilo en R^{b3} es preferiblemente uno con un átomo de nitrógeno como miembro del anillo, como piperidinilo, pirrolidinilo, morfolinilo, piperazinilo o tiazolidinilo, dicho grupo heterociclilo está opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes, preferiblemente un sustituyente independientemente seleccionado de entre el grupo que consiste en alquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} , amino, amino sustituido por mono- o di-alquilo C_{1-6} , hidroxil, hidroxialquilo C_{1-6} , aminocarbonilo, aminocarbonilo sustituido por mono- o di-alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , alquilsulfonilo C_{1-6} , alquilsulfinilo C_{1-6} , tioalquilo C_{1-6} , y uno o dos átomos de carbono de dicho grupo heterociclilo están opcionalmente reemplazados por un grupo carbonilo. El heterociclilo en R^{b3} es más preferiblemente pirrolidinilo, piperidinilo o piperazinilo, dichos grupos heterociclilo están sustituidos o no sustituidos por un alquilo C_{1-6} . Son especialmente preferibles pirrolidin-1-ilo o 1-metil-piperidin-4-ilo no sustituidos.

ii) Otro compuesto preferible de la invención es un compuesto de fórmula (I) en el que R^a es hidrógeno o alquilo C_{1-6} , y R^b es $R^{b1}-R^{b2}$, en el que R^{b1} y R^{b2} son como se han definido anteriormente. R^a es preferiblemente hidrógeno. R^{b1} es preferiblemente fenilo o piridilo, dicho fenilo y piridilo están opcionalmente sustituidos por uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de entre el grupo que consiste en alquilo C_{1-6} y halógeno, preferiblemente opcionalmente sustituidos por un átomo de halógeno. R^{b1} es más preferiblemente fenilo opcionalmente sustituido por

uno o más átomos del mismo o diferentes halógenos, preferiblemente un átomo de halógeno, especialmente flúor. R^{b2} es preferiblemente arilo, heteroarilo o heterociclilo, más preferiblemente heteroarilo o heterociclilo, dicho arilo, heteroarilo y heterociclilo están opcionalmente sustituidos por uno o más sustituyentes, preferiblemente un sustituyente independientemente seleccionado de entre el grupo que consiste en alquilsulfonilo C₁₋₆, alquilsulfinilo C₁₋₆, tioalquilo C₁₋₆, aminoalquilo C₁₋₆, aminoalquilo C₁₋₆ sustituido por mono- o di-alquilo C₁₋₆, aminosulfonilo, aminosulfonilo sustituido por mono- o di-alquilo C₁₋₆, y uno o dos átomos de carbono de dicho arilo, heteroarilo y heterociclilo están opcionalmente reemplazados por un grupo carbonilo. Un arilo preferible en R^{b2} es fenilo opcionalmente sustituido por un sustituyente seleccionados de entre el grupo que consiste en alquilsulfonilo C₁₋₆, aminosulfonilo y aminosulfonilo sustituido por mono- o di-alquilo C₁₋₆. R^{b2} es más preferiblemente heteroarilo o heterociclilo con un átomo de nitrógeno como miembro del anillo unido a R^{b1}, dicho heteroarilo y heterociclilo están opcionalmente sustituidos por uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de entre el grupo que consiste en alquilsulfonilo C₁₋₆, alquilsulfinilo C₁₋₆, tioalquilo C₁₋₆, aminoalquilo C₁₋₆, aminoalquilo C₁₋₆ sustituido por mono- o di-alquilo C₁₋₆, aminosulfonilo, aminosulfonilo sustituido por mono- o di-alquilo C₁₋₆, y uno o dos átomos de carbono de dicho heteroarilo y heterociclilo está opcionalmente reemplazados por un grupo carbonilo. Un heteroarilo preferible en R^{b2} es un heteroarilo monocíclico con uno o dos átomos de nitrógeno como miembros del anillo, como piridilo, imidazolilo, pirrolilo, pirazolilo, pirazinilo, pirimidinilo, piridazinilo, preferiblemente piridilo o imidazolilo, especialmente piridilo. Preferiblemente dicho heteroarilo está unido a R^{b1} a través de un átomo de nitrógeno, y está no sustituidos o sustituido por aminoalquilo C₁₋₆ o aminoalquilo C₁₋₆ sustituido por mono- o di-alquilo C₁₋₆. Además, preferiblemente un átomo de carbono de dicho heteroarilo está reemplazado por un grupo carbonilo. Es especialmente preferible el 2-oxo-2H-piridin-1-ilo. Un heterociclilo preferible en R^{b2} es un heterociclilo monocíclico con un átomo de nitrógeno y, además de éste, un átomo de oxígeno y/o azufre como miembros del anillo, como morfolinilo, 1,1-dioxo-tiazianilo, 1,1-dioxo-isotiazolidinilo y 3-oxomorfolinilo. Preferiblemente dicho heterociclilo está unido a R^{b1} a través del átomo de nitrógeno, y no está sustituido. Además, preferiblemente un átomo de carbono del heterociclilo en R^{b2} está reemplazado por un grupo carbonilo en la posición adyacente al átomo miembro del anillo unido a R^{b1}, o el heterociclilo en R^{b2} tiene -SO₂- como miembro del anillo en la posición adyacente al átomo miembro del anillo unido a R^{b1}.

iii) Otro compuesto preferible de la invención es un compuesto de fórmula (I) en el que R^c es hidrógeno.

iv) Otro compuesto preferible de la invención es un compuesto de fórmula (I) en el que R^c es un heteroarilo monocíclico con un átomo de nitrógeno y/o un átomo de azufre como átomo miembro del anillo, como tiazolilo, pirazolilo, triazolilo, tetrazolilo y piridonilo. Es especialmente preferible el triazolilo.

v) Otro compuesto preferible de la invención es un compuesto de fórmula (I) en el que R^d es arilo, preferiblemente fenilo o heteroarilo, preferiblemente tienilo, piridilo o indolilo, especialmente tienilo, dicho arilo y heteroarilo están opcionalmente sustituidos por uno o más sustituyentes, preferiblemente un sustituyente, independientemente seleccionado de entre el grupo que consiste en halógeno, alquilo C₁₋₆ y alcoxi C₁₋₆.

Un arilo preferible en R^d es un fenilo sustituido por un átomo de halógeno como flúor, bromo, cloro, preferiblemente cloro. El 4-clorofenilo es especialmente preferible.

Un heteroarilo preferible en R^d es tienilo, piridilo o indolilo, dichos heteroarilos están opcionalmente sustituidos por un átomo de halógeno como flúor, bromo, cloro, preferiblemente cloro. El 5-cloro-tiofen-2-ilo es especialmente preferible.

Los compuestos particularmente preferibles de la presente invención son:

[4-(2-[1,4']-Bipiperidinil-1'-il-2-oxo-etil)-tiazol-2-il]-4-cloro-benzamida,

N-{4-[2-(4-Benzil-piperazin-1-il)-2-oxo-etil]-tiazol-2-il}-4-cloro-benzamida,

4-Cloro-N-{4-[2-(4-ciclohexilmetil-piperazin-1-il)-2-oxo-etil]-tiazol-2-il}-benzamida,

4-Cloro-N-(4-{2-[4-(2-morfolin-4-il-etil)-piperazin-1-il]-2-oxo-etil]-tiazol-2-il)-benzamida,

4-Cloro-N-(4-{2-oxo-2-[4-(2-oxo-2-pirrolidin-1-il-etil)-piperazin-1-il]-etil}-tiazol-2-il)-benzamida,

4-Cloro-N-(4-{2-oxo-2-[4-(2-oxo-2-pirrolidin-1-il-etil)-piperazin-1-il]-etil}-tiazol-2-il)-benzamida,

4-Cloro-N-(4-{2-oxo-2-[4-(2-oxo-2-pirrolidin-1-il-etil)-piperazin-1-il]-etil}-tiazol-2-il)-benzamida,

4-Cloro-{4-[2-(4-ciclopentil-piperazin-1-il)-2-oxo-etil]-tiazol-2-il}-benzamida,

4-Cloro-N-(4-{2-[4-(2-morfolin-4-il-2-oxo-etil)-piperazin-1-il]-2-oxo-etil}-tiazol-2-il)-benzamida,

4-Cloro-N-{4-[2-(4-dimetilcarbamoilmetil-piperazin-1-il)-2-oxo-etil]-tiazol-2-il}-benzamida,

4-Cloro-N-[4-(2-{4-[2-(4-metil-piperazin-1-il)-2-oxo-etil]-piperazin-1-il}-2-oxo-etil)-tiazol-2-il]-benzamida,

ES 2 308 581 T3

4-Cloro-N-[4-(2-{4-[(1-metil-piperidin-4-ilcarbamoil)-metil]-piperazin-1-il}-2-oxo-etil)-tiazol-2-il]-benzamida,
4-Cloro-N-[4-(2-{4-[(1-metil-piperidin-4-ilcarbamoil)-metil]-piperazin-1-il}-2-oxo-etil)-tiazol-2-il]-benzamida,
5 4-Cloro-N-[4-(2-oxo-2-[4-[2-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-acetil]-piperazin-1-il]-etil)-tiazol-2-il]-benzamida,
3-Fluoro-4-metoxi-(4-(2-oxo-2-[4-(2-oxo-2-pirrolidin-1-il-etil)-piperazin-1-il]-etil)-tiazol-2-il)-benzamida,
4-Cloro-N-[4-(2-{4-[2-(ciclohexilmetil-amino)-acetil]-piperazin-1-il}-2-oxoetil)-tiazol-2-il]-benzamida,
10 4-Metoxi-(4-{2-oxo-2-[4-(2-oxo-2-pirrolidin-1-il-etil)-piperazin-1-il]-etil}-tiazol-2-il)-benzamida,
(4-{2-oxo-2-[4-(2-oxo-2-pirrolidin-1-il-etil)-piperazin-1-il]-etil}-tiazol-2-il)-amida del ácido 5-cloro-tiofen-2-carboxílico,
15 (4-{2-oxo-2-[4-(2-oxo-2-pirrolidin-1-il-etil)-piperazin-1-il]-etil}-tiazol-2-il)-amida del ácido 5-cloro-tiofen-2-carboxílico,
(4-{2-oxo-2-[4-(2-oxo-2-pirrolidin-1-il-etil)-piperazin-1-il]-etil}-tiazol-2-il)-amida del ácido 2,3-dihidro-benzofuran-5-carboxílico,
20 4-Cloro-N-(4-{2-oxo-2-[4-(2-pirrolidin-1-il-acetil)-piperazin-1-il]-etil}-tiazol-2-il)-benzamida,
(4-{2-oxo-2-[4-(2-oxo-2-pirrolidin-1-il-etil)-piperazin-1-il]-etil}-tiazol-2-il)-amida del ácido 5-cloro-piridin-2-carboxílico,
25 4-Cloro-(RS)-[4-(2-{4-[2-(3-dimetilamino-pirrolidin-1-il)-2-oxo-etil]-piperazin-1-il}-2-oxo-etil)-tiazol-2-il]-benzamida,
4-Cloro-(RS)-[4-(2-{4-[2-(3-hidroxi-pirrolidin-1-il)-2-oxo-etil]-piperazin-1-il}-2-oxo-etil)-tiazol-2-il]-benzamida,
30 4-Cloro-[4-(2-{4-[2-((R)-2-hidroxi-metil-pirrolidin-1-il)-2-oxo-etil]-piperazin-1-il}-2-oxo-etil)-tiazol-2-il]-benzamida,
4-Cloro-[4-(2-{4-[2-((S)-2-hidroxi-metil-pirrolidin-1-il)-2-oxo-etil]-piperazin-1-il}-2-oxo-etil)-tiazol-2-il]-benzamida,
35 4-Cloro-[4-(2-{4-[2-(2,2-dimetil-tiazolidin-3-il)-2-oxo-etil]-piperazin-1-il}-2-oxo-etil)-tiazol-2-il]-benzamida,
4-Cloro-N-(4-{[2-fluoro-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenilcarbamoil]-metil}-tiazol-2-il)-benzamida,
40 4-Cloro-N-(4-{[2-fluoro-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenilcarbamoil]-metil}-tiazol-2-il)-benzamida,
N-{4-[(2'-terc-Butilsulfamoil-3-fluoro-bifenil-4-ilcarbamoil)-metil]-tiazol-2-il}-4-cloro-benzamida,
45 Dimetilamida del ácido (S)-1-[2-(4-(2-[2-(4-Cloro-benzoilamino)-tiazol-4-il]-acetil)-piperazin-1-il)-acetil]-pirrolidina-2-carboxílico,
4-Cloro-N-{4-[(3-fluoro-2'-sulfamoil-bifenil-4-ilcarbamoil)-metil]-tiazol-2-il}-benzamida,
50 4-Cloro-N-(4-{2-[4-1-metil-piperidin-4-il]-piperazin-1-il}-2-oxo-etil)-tiazol-2-il)-benzamida,
(4-{2-oxo-2-[4-(2-oxo-2-pirrolidin-1-il-etil)-piperazin-1-il]-etil}-tiazol-2-il)-amida del ácido benzo-[1,3]dioxol-5-carboxílico,
55 (4-{2-oxo-2-[4-(2-oxo-2-pirrolidin-1-il-etil)-piperazin-1-il]-etil}-tiazol-2-il)-amida del ácido 5-metil-tiofen-2-carboxílico,
(4-{2-oxo-2-(4-(2-oxo-2-pirrolidin-1-il-etil)-piperazin-1-il)-etil}-tiazol-2-il)-amida del ácido 5-bromo-tiofen-2-carboxílico,
60 4-Cloro-N-[4-(2-oxo-2-(4-[2-(2-oxo-oxazolidin-3-il)-etil]-piperazin-1-il)-etil)-tiazol-2-il]-benzamida,
4-Cloro-N-(4-{[5-(2-metanosulfonyl-fenil)-piridin-2-ilcarbamoil]-metil}-tiazol-2-il)-benzamida,
65 Metilamida del ácido (S)-1-[2-(4-{2-[2-(4-cloro-benzoilamino)-tiazol-4-il]-acetil}-piperazin-1-il)-acetil]-pirrolidina-2-carboxílico,

ES 2 308 581 T3

4-Cloro-[4-(2-{4-[2-(3-metanosulfonil-pirrolidin-1-il)-2-oxo-etil]-piperazin-1-il}-2-oxo-etil)-tiazol-2-il]-benzamida,

N-{4-[2-(4-Benzoil-piperazin-1-il)-2-oxo-etil]-tiazol-2-il}-4-cloro-benzamida,

4-Cloro-[4-(2-{4-[2-((1S,3R,5R)-3-hidroxi-8-aza-biciclo-[3.2.1]oct-8-il)-2-oxoetil]-piperazin-1-il}-2-oxoetil)-tiazol-2-il]-benzamida,

4-Cloro-[4-(2-{4-[2-((R)-3-etoxi-pirrolidin-1-il)-2-oxo-etil]-piperazin-1-il}-2-oxo-etil)-tiazol-2-il]-benzamida,

(4-{2-oxo-2-[4-(2-oxo-2-pirrolidin-1-il-etil)-piperazin-1-il]-etil}-tiazol-2-il)-amida del ácido 1H-indol-6-carboxílico,

4-Cloro-3-fluoro-N-(4-{2-oxo-2-[4-(2-oxo-2-pirrolidin-1-il-etil)-piperazin-1-il]-etil}-tiazol-2-il)-benzamida,

4-Cloro-(4-{2-oxo-2-[4-(2-oxo-2-tiazolidin-3-il-etil)-piperazin-1-il]-etil}-tiazol-2-il)-benzamida,

[4-(2-{4-[2-(3-Amino-pirrolidin-1-il)-2-oxo-etil]-piperazin-1-il}-2-oxo-etil)-tiazol-2-il]-4-cloro-benzamida,

4-Cloro-[4-(2-oxo-2-{4-[2-oxo-2-((R)-2-trifluorometil-pirrolidin-1-il)-etil]-piperazin-1-il}-etil)-tiazol-2-il]-benzamida,

4-Cloro-N-(4-{2-[4-(4,5-dihidro-tiazol-2-il)-piperazin-1-il]-2-oxo-etil}-tiazol-2-il)-benzamida,

(4-{2-[4-(1-metil-piperidin-4-il)-piperazin-1-il]-2-oxo-etil}-tiazol-2-il)-amida del ácido 5-bromo-tiofen-2-carboxílico,

(4-{2-[4-(1-metil-piperidin-4-il)-piperazin-1-il]-2-oxo-etil}-tiazol-2-il)-amida del ácido 5-cloro-tiofen-2-carboxílico,

(4-{2-[4-(1-metil-piperidin-4-il)-piperazin-1-il]-2-oxo-etil}-tiazol-2-il)-amida del ácido 5-cloro-tiofen-2-carboxílico,

3-Fluoro-4-metoxi-N-(4-{2-[4-(1-metil-piperidin-4-il)-piperazin-1-il]-2-oxoetil}-tiazol-2-il)-benzamida,

4-Cloro-(4-{[4-(2-dimetilaminometil-imidazol-1-il)-2-fluoro-fenilcarbamoil]-metil}-tiazol-2-il)-benzamida,

4-Cloro-(4-{[2-fluoro-4-(3-oxo-morfolin-4-il)-fenilcarbamoil]-metil}-tiazol-2-il)-benzamida,

4-Cloro-(4-{[4-(1,1-dioxo-[1,2]tiazinan-2-il)-fenil-carbamoil]-metil}-tiazol-2-il)-benzamida,

4-Cloro-(4-{[4-(1,1-dioxo-isotiazolidin-2-il)-fenil-carbamoil]-metil}-tiazol-2-il)-benzamida,

(4-{2-[4-(1-metil-piperidin-4-il)-piperazin-1-il]-2-oxo-etil}-tiazol-2-il)-amida del ácido 5-metil-tiofen-2-carboxílico,

4-Cloro-(4-(2-[4-(4-metil-piperazin-1-il)-piperidin-1-il]-2-oxo-etil)-tiazol-2-il)-benzamida,

(4-{[2-fluoro-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenil-carbamoil]-metil}-tiazol-2-il)-amida del ácido 5-cloro-tiofen-2-carboxílico,

4-Cloro-N-(4-{2-oxo-2-[4-(piridin-2-iloxi)-piperidin-1-il]-etil}-tiazol-2-il)-benzamida,

(4-{2-[4-(4-metil-piperazin-1-il)-piperidin-1-il]-2-oxo-etil}-tiazol-2-il)-amida del ácido 5-cloro-tiofen-2-carboxílico,

(4-{[2-fluoro-4-(3-oxo-morfolin-4-il)-fenilcarbamoil]-metil}-tiazol-2-il)-amida del ácido 5-cloro-tiofen-2-carboxílico,

4-Cloro-N-(1-(2-[4-(1-metil-piperidin-4-il)-piperazin-1-il]-2-oxo-etil)-1H-pirazol-3-il)-benzamida,

(1-{2-[4-(1-metil-piperidin-4-il)-piperazin-1-il]-2-oxo-etil}-1H-pirazol-3-il)-amida del ácido 5-cloro-tiofen-2-carboxílico,

(1-{[2-fluoro-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenil-carbamoil]-metil}-1H-pirazol-3-il)-amida del ácido 5-cloro-tiofen-2-carboxílico,

4-Cloro-N-(1-{[2-fluoro-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenilcarbamoil]-metil}-1H-pirazol-3-il)-benzamida,

(1-{2-[4-(1-metil-piperidin-4-il)-piperazin-1-il]-2-oxo-etil}-1H-[1,2,4]triazol-3-il)-amida del ácido 5-cloro-tiofen-2-carboxílico,

(1-{[2-fluoro-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenil-carbamoil]-metil}-1H-[1,2,4]triazol-3-il)-amida del ácido 5-cloro-tiofen-2-carboxílico,

(2-{[2-fluoro-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenil-carbamoil]-metil}-2H-tetrazol-5-il)-amida del ácido 5-cloro-tiofen-2-carboxílico.

Los compuestos de la presente invención pueden obtenerse, por ejemplo, mediante los procedimientos sintéticos generales descritos a continuación.

Procedimientos Sintéticos Generales

Abreviaturas

BOP: hexafluorofosfato de benzotriazolil-N-oxi-tris(dimetilamino)-fosfonio

BOP-Cl: Cloruro del ácido bis-(2-oxo-3-oxazolidinil)-fosfínico

DIPEA: Diisopropiletilamina

DMF: N,N-Dimetilformamida

EDCI: Clorhidrato de N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etil-carbodiimida

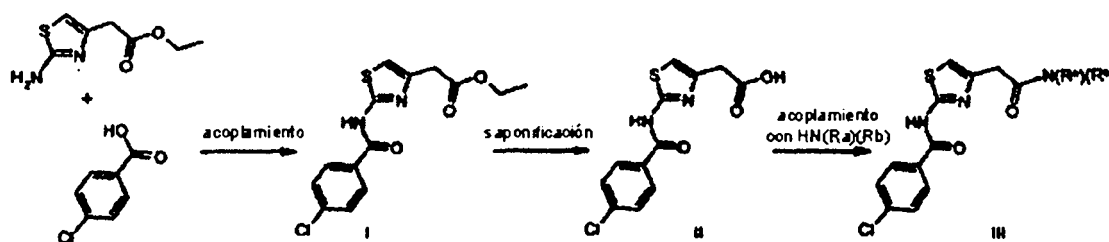
PyBOP: Hexafluorofosfato de benzotriazol-1-il-oxi-tripirrolidinafosfonio

TEA: Trietilamina

TBTU: Tetrafluoroborato de O-(Benzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio

THF: Tetrahidrofurano

1. Síntesis de derivados tiazol: ruta A



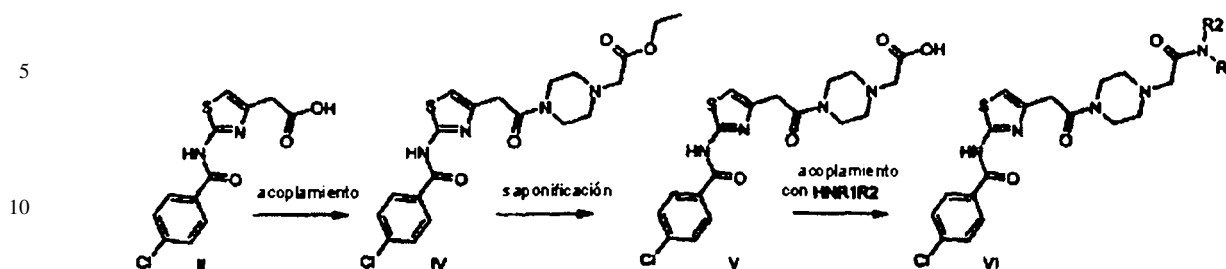
R^a y R^b en el esquema son como se han definido anteriormente.

El ácido de partida se disuelve en un solvente adecuado, como CH₂Cl₂, DMF, acetonitrilo, THF y se activa con un reactivo de acoplamiento de amida como BOP, BOP-Cl, TBTU, EDCI/DMAP en presencia de una base como TEA, DIPEA, N-metilmorfolina, etc. a entre 0°C y 50°C. Tras la adición de uno a dos equivalentes de acetato de 2-(2-aminotiazol-4-il)-etilo, la amida correspondiente se obtiene tras la reacción durante 0,5 -120 h a entre 0°C y 50°C. Las condiciones preferibles son DMF, BOP y DIPEA.

La saponificación del intermediario I se efectúa mediante su disolución en un solvente adecuado como MeOH, EtOH, THF, 1,4-dioxano, agua o mezclas de los mismos y una base como LiOH, NaOH, KOH, Na₂CO₃, K₂CO₃ o Cs₂CO₃. Las condiciones preferibles son NaOH en EtOH/H₂O.

El intermediario II se acopla entonces con una amina primaria o secundaria, o anilina HN(R^a)(R^b) como se ha descrito para la preparación del intermediario I. Las condiciones preferibles son DMF, BOP y DIPEA o CH₂Cl₂, TBTU y TEA.

2. Síntesis de derivados tiazol: ruta B



15 En el esquema que se muestra anteriormente, R¹ es hidrógeno, alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆ o alquino C₂₋₆ y R² es hidrógeno, alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, cicloalquil C₃₋₇ - alquilo C₁₋₆ o heterociclilo, con la condición de que R² puede ser cicloalquil C₃₋₇ - alquilo C₁₋₆ o heterociclilo, sólo cuando R¹ es hidrógeno o alquilo C₁₋₆. R¹ y R², junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, también pueden formar un heterociclilo. Tanto el heterociclilo en R² como el heterociclilo formado por R¹, R² y el átomo de nitrógeno al que están unidos, pueden estar opcionalmente sustituidos por uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de entre el grupo que consiste en alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, alcoxi C₁₋₆, halógeno, ciano, nitro, amino, amino sustituido por mono- o di-alquilo C₁₋₆, hidroxil, hidroxialquilo C₁₋₆, aminocarbonilo, aminocarbonilo sustituido por mono- o di-alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, alquilsulfonilo C₁₋₆, alquilsulfonilo C₁₋₆, tioalquilo C₁₋₆, aminoalquilo C₁₋₆, aminoalquilo C₁₋₆ sustituido por mono- o di-alquilo C₁₋₆, aminosulfonilo y aminosulfonilo sustituido por mono- o di-alquilo C₁₋₆, y uno o dos átomos de carbono de dicho heterociclilo están opcionalmente reemplazados por un grupo carbonilo.

25

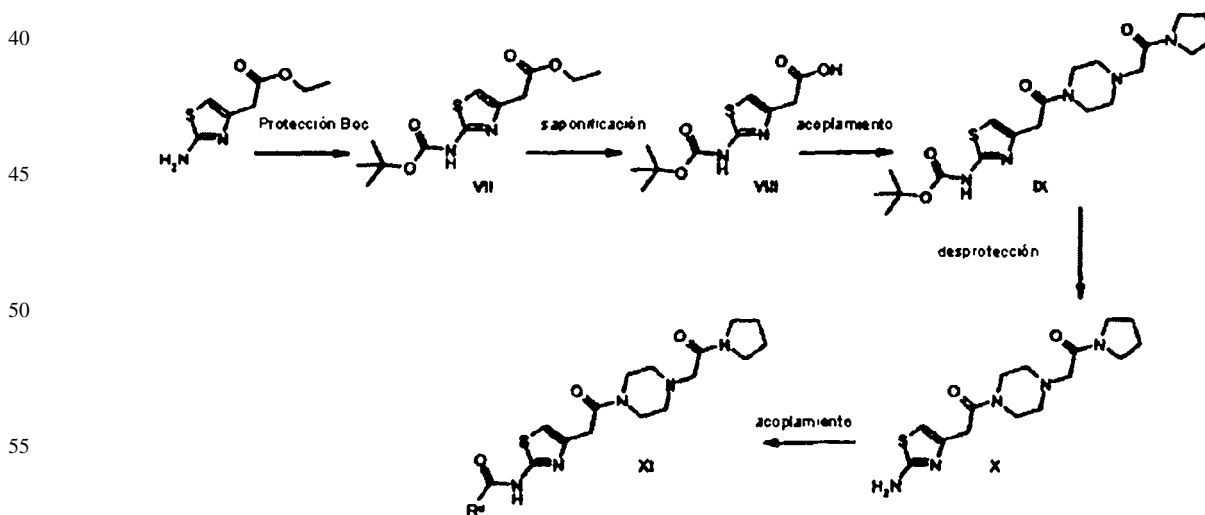
El intermediario II se acopla con 1-(etoxicarbonil-metil)-piperazina como se ha descrito para la preparación del intermediario I en "1. Síntesis de derivados tiazol: ruta A". Las condiciones preferibles son DMF, BOP y DIPEA.

30 La saponificación del intermediario IV se realiza como se ha descrito para la preparación del intermediario II en "1. Síntesis de derivados tiazol: ruta A". Las condiciones preferibles son NaOH en H₂O/EtOH.

El intermediario V se acopla con una amina primaria o secundaria como se ha descrito para la preparación del intermediario I en "1. Síntesis de derivados tiazol: ruta A".

35 Las condiciones preferibles son DMF, BOP y DIPEA o CH₂Cl₂, TBTU y TEA.

3. Síntesis de derivados tiazol: ruta C



60 R^d en el esquema es como se ha definido anteriormente.

El acetato de 2-(2-aminotiazol-4-il)-etilo de partida se convierte en la amina protegida con t-butiloxycarbonilo haciéndola reaccionar con Boc₂O en un solvente adecuado como diclorometano, acetonitrilo, THF y DMF. Puede añadirse un aditivo como una cantidad catalítica de DMAP. El intermediario VII protegido con Boc se obtiene tras la reacción durante 0,5-120 h a entre 0°C y 50°C. Las condiciones preferibles son CH₂Cl₂ y DMAP.

65

La saponificación de intermediario VII se realiza como se ha descrito para la preparación del intermediario II en "1. Síntesis de derivados tiazol: ruta A". Las condiciones preferibles son NaOH en H₂O/EtOH.

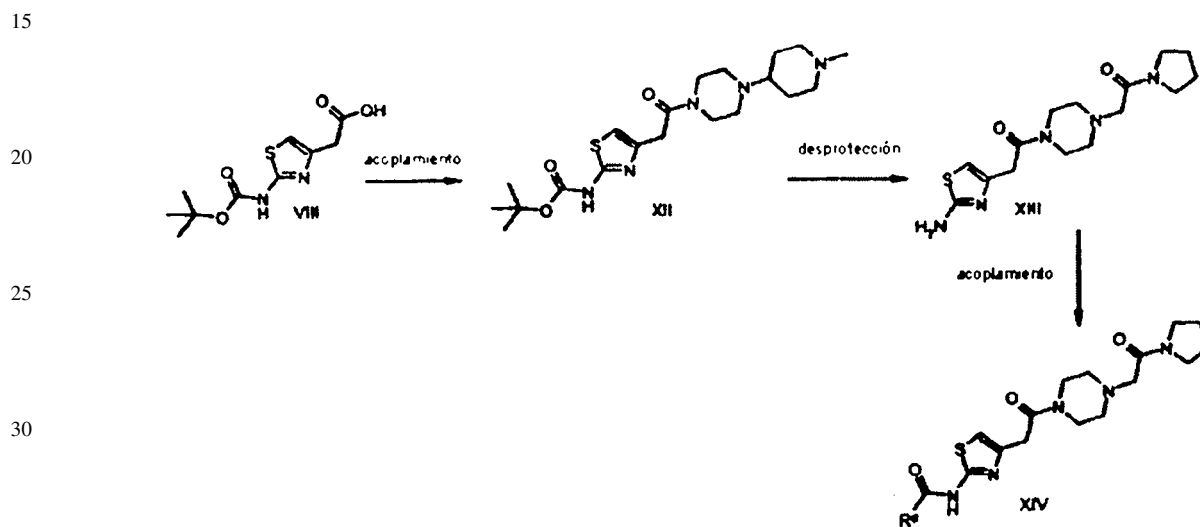
ES 2 308 581 T3

El intermediario VIII se acopla con 1-(pirrolidino-carbonilometil)piperazina como se ha descrito para la preparación del intermediario I en "1. Síntesis de derivados tiazol: ruta A". Las condiciones preferibles son CH_2Cl_2 , TBTU y TEA.

Entonces se realiza la desprotección del intermediario IX mediante el tratamiento con un ácido mineral como HCl, HBr, H_2SO_4 o H_3PO_4 o un ácido carboxílico, en un solvente como CH_2Cl_2 , dioxano o HOAc a entre 0 y 60°C . Las condiciones preferibles son HCl 4N en dioxano.

Entonces se acopla el intermediario X con un carboxilato de arilo $\text{R}^d\text{-COOH}$ como se ha descrito para la preparación del intermediario I en "1. Síntesis de derivados tiazol: ruta A". Las condiciones preferibles son EDCI, DMAP y diclorometano.

4. Síntesis de derivados tiazol: ruta D



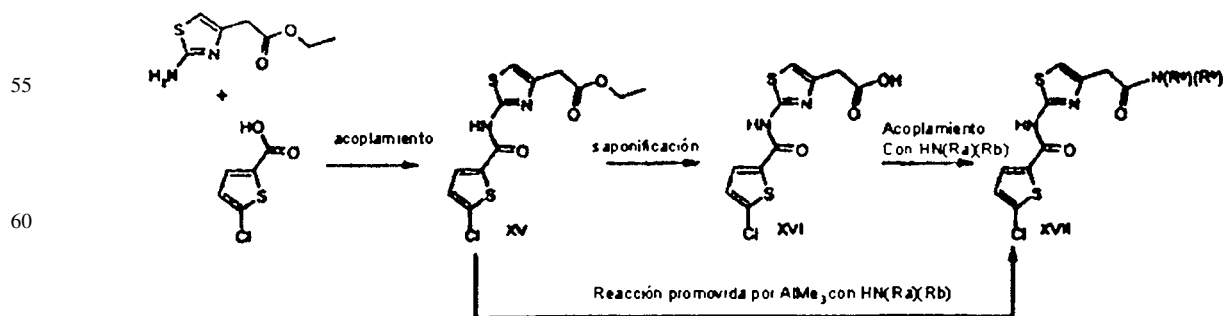
R^d en el esquema es como se ha definido anteriormente.

El intermediario VIII se acopla con 1-(N-metil-piperidin-4-il)piperazina como se ha descrito para la preparación del intermediario I en "1. Síntesis de derivados tiazol: ruta A". Las condiciones preferibles son DMF, BOP y DIPEA.

Entonces se realiza la desprotección del intermediario XII mediante el tratamiento con un ácido mineral como HCl, HBr, H_2SO_4 o H_3PO_4 o un ácido carboxílico, en un solvente como CH_2Cl_2 , dioxano o HOAc a entre 0 y 60°C . Las condiciones preferibles son HBr en HOAc.

Entonces se acopla el intermediario XIII con un carboxilato de arilo $\text{R}^d\text{-COOH}$ como se ha descrito para la preparación del intermediario I en "1. Síntesis de derivados tiazol: ruta A". Las condiciones preferibles son EDCI, DMAP y diclorometano.

5. Síntesis de derivados tiazol: ruta E



R^a y R^b en el esquema son como se han definido anteriormente.

ES 2 308 581 T3

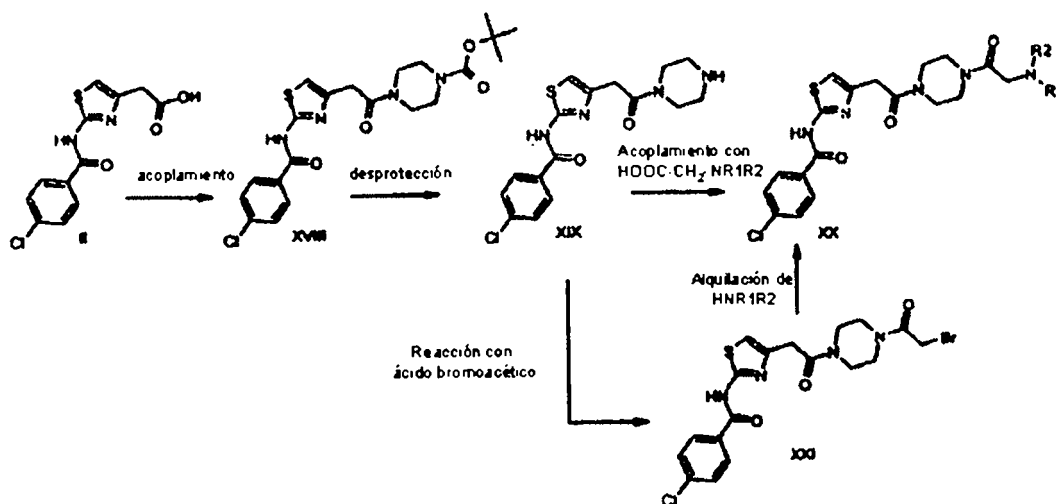
El ácido 5-clorotiofen-2-carboxílico de partida se acopla con acetato de 2-(2-aminotiazol-4-il)-etilo como se ha descrito para la preparación del intermediario I en "1. Síntesis de derivados tiazol: ruta A". Las condiciones preferibles son DMF, BOP y DIPEA.

Entonces se realiza la saponificación del intermediario XV como se ha descrito para la preparación del intermediario II en "1. Síntesis de derivados tiazol: ruta A". Las condiciones preferibles son NaOH en H₂O/EtOH.

El intermediario XVI se acopla con una amina HN(R^a)(R^b) como se ha descrito para la preparación del intermediario I en "1. Síntesis de derivados tiazol: ruta A". Las condiciones preferibles son DMF, BOP y DIPEA.

Alternativamente, el intermediario XV puede hacerse reaccionar directamente con una anilina HN(R^a)(R^b). Las anilinas se preactivan con AlMe₃ en un solvente como tolueno o dioxano a TA, y a continuación se tratan con el éster XV a temperatura elevada (normalmente 90°C) para proporcionar la amida XVII.

6. Síntesis de derivados tiazol: ruta F



En el esquema que se muestra arriba, R¹ es hidrógeno, alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆ o alquino C₂₋₆ y R² es hidrógeno, alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, cicloalquil C₃₋₇ - alquilo C₁₋₆ o heterociclilo, con la condición de que R² puede ser cicloalquil C₃₋₇ - alquilo C₁₋₆ o heterociclilo, sólo cuando R¹ es hidrógeno o alquilo C₁₋₆. R¹ y R², junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, también pueden formar un heterociclilo. Tanto el heterociclilo en R² como el heterociclilo formado por R¹, R² y el átomo de nitrógeno al que están unidos, pueden estar opcionalmente sustituidos por uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de entre el grupo que consiste en alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, alcoxi C₁₋₆, halógeno, ciano, nitro, amino, amino sustituido por mono- o di-alquilo C₁₋₆, hidroxilo, hidroxialquilo C₁₋₆, aminocarbonilo, aminocarbonilo sustituido por mono- o di-alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, alquilsulfonilo C₁₋₆, alquilsulfinilo C₁₋₆, tioalquilo C₁₋₆, aminoalquilo C₁₋₆, aminoalquilo C₁₋₆ sustituido por mono- o di-alquilo C₁₋₆, aminosulfonilo y aminosulfonilo sustituido por mono- o di-alquilo C₁₋₆, y uno o dos átomos de carbono de dicho heterociclilo están opcionalmente reemplazados por un grupo carbonilo.

El intermediario II se acopla con carboxilato de terc-butil-1-piperazina como se ha descrito para la preparación del intermediario I en "1. Síntesis de derivados tiazol: ruta A". Las condiciones preferibles son DMF, BOP y DIPEA.

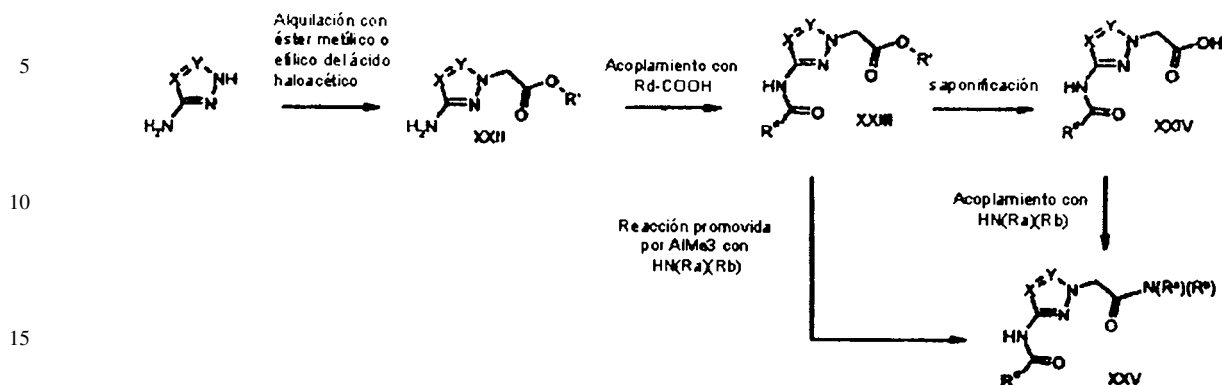
Entonces se realiza la desprotección del intermediario XVIII mediante el tratamiento con un ácido mineral como HCl, HBr, H₂SO₄ o H₃PO₄ o un ácido carboxílico, en un solvente como CH₂Cl₂, dioxano o HOAc a entre 0 y 60°C. Las condiciones preferibles son HCl 4N en dioxano.

El intermediario XIX se acopla con derivados glicina HOOC-CH₂-NR¹R² como se ha descrito para la preparación del intermediario I en "1. Síntesis de derivados tiazol: ruta A". Las condiciones preferibles son DMF, BOP y DIPEA.

Alternativamente, se acopla el intermediario XIX con ácido bromoacético como se ha descrito para la preparación del intermediario I en "1. Síntesis de derivados tiazol: ruta A".

Las condiciones preferibles son DMF, BOP y DIPEA. La amida del ácido α-bromoacético resultante se trata entonces con un exceso de una amina primaria o secundaria en un solvente adecuado como CH₂Cl₂, THF, acetonitrilo, etc. en presencia de una base orgánica como TEA, DIPEA, etc. y se hace reaccionar durante 0,5-120 h a entre -20°C y 50°C.

7. Síntesis de derivados pirazol, triazol y tetrazol



20 R^a, R^b y R^d en el esquema son como se han definido anteriormente. Tanto X como Y son CH, o tanto X como Y son N, o X es N e Y es CH, y R' es metilo o etilo.

25 El heterociclo de partida se desprotona con una base como NaH o KOTBu en un solvente adecuado como DMF. Alternativamente, puede utilizarse una combinación de KOH en MeOH. El anión se hace reaccionar con un agente alquilante adecuado, como yodoacetato de etilo, bromoacetato de etilo o cloroacetato de metilo durante 0,5-120 h a entre 0°C y 50°C.

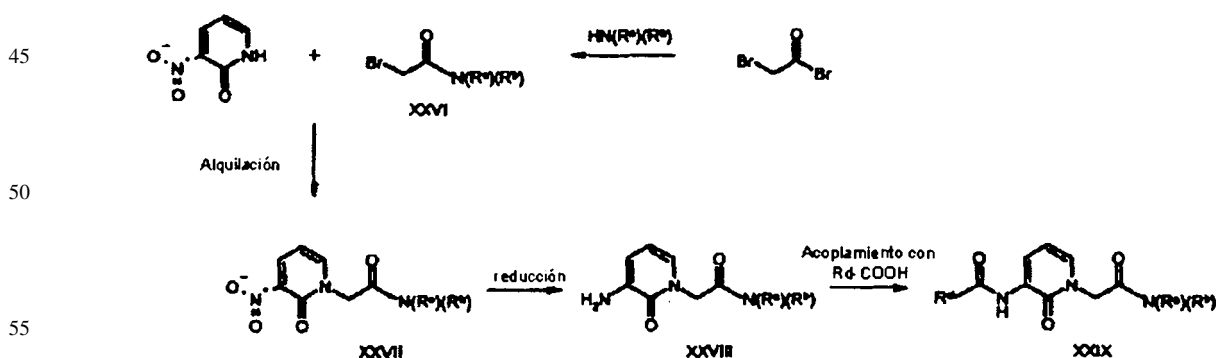
30 El intermediario XXII se acopla con un carboxilato de arilo R^d-COOH como se ha descrito para la preparación del intermediario I en "1. Síntesis de derivados tiazol: ruta A". Las condiciones preferibles son diclorometano, ED-CI/DMAP y TEA.

35 Entonces se realiza la saponificación del intermediario XXIII como se ha descrito para la preparación del intermediario II en "1. Síntesis de derivados tiazol: ruta A". Las condiciones preferibles son NaOH en H₂O/EtOH.

40 El intermediario XXIV se acopla con una amina HN(R^a)(R^b) como se ha descrito para la preparación del intermediario I en "1. Síntesis de derivados tiazol: ruta A" para proporcionar la amida XXV. Las condiciones preferibles son DMF, BOP y DIPEA o MeCN, BOP-Cl y DIPEA.

45 Alternativamente, el intermediario XXIII puede hacerse reaccionar directamente con una anilina HN(R^a)(R^b). Las anilinas se preactivan con AlMe₃ en un solvente como tolueno o dioxano a TA, y a continuación se tratan con el éster XXIII a temperatura elevada (normalmente 90°C) para proporcionar la amida XXV.

8. Síntesis de derivados piridona



R^a, R^b y R^d en el esquema son como se han definido anteriormente.

60 Se hace reaccionar bromuro del ácido bromoacético con una amina HN(R^a)(R^b) en un solvente como THF, acetonitrilo o CH₂Cl₂ en presencia de una base orgánica como trietilamina o DIPEA durante 0,5-120 h a entre 0°C y 50°C.

65 La 3-nitro-piridona se desprotona con una base como NaH o KOTBu en un solvente adecuado como DMF. El anión se hace reaccionar con el bromuro XXVI durante 0,5-120 h a entre 0°C y 50°C.

El grupo nitro del intermediario XXVII entonces se reduce, preferiblemente con zinc en ácido acético.

ES 2 308 581 T3

El intermediario XXVIII se acopla con un acetato de arilo Rd-COOH como se ha descrito para la preparación del intermediario I en "1. Síntesis de derivados tiazol: ruta A". Las condiciones preferibles son BOP, DIPEA y DMF.

5 Como se ha descrito anteriormente, los compuestos de fórmula (I) son compuestos activos e inhiben el factor de coagulación Xa. En consecuencia, estos compuestos influyen tanto en la activación plaquetar que es inducida por este factor como la coagulación del plasma sanguíneo. Estos, por lo tanto, inhiben la formación de trombos y pueden utilizarse para el tratamiento y/o prevención de trastornos trombóticos, como, entre otros, trombosis arterial y venosa, trombosis venosa profunda, enfermedad arterial oclusiva periférica (EAOP), angina de pecho inestable, infarto de miocardio, enfermedad arterial coronaria, embolismo pulmonar, apoplejía (trombosis cerebral) debida a fibrilación atrial, inflamación y arteriosclerosis. Los compuestos de la presente invención también pueden utilizarse en el tratamiento de la oclusión aguda de vasos asociada con la terapia trombolítica y restenosis, por ejemplo tras una angioplastia coronaria transluminal (ACT) o injerto de derivación ("bypass") de la coronaria o arterias periféricas y en el mantenimiento de la permeabilidad del acceso vascular en pacientes en hemodiálisis a largo plazo. Los inhibidores del F. Xa de esta invención pueden formar parte de una terapia de combinación con un anticoagulante con un modo de acción diferente o con un inhibidor de la agregación plaquetar o con un agente trombolítico. Además, estos compuestos tienen un efecto sobre las células tumorales y evitan la metástasis. Por lo tanto, también pueden utilizarse como agentes antitumorales.

20 La prevención y/o tratamiento de los trastornos trombóticos, en particular la trombosis arterial o venosa profunda, es la indicación preferible.

La invención, por lo tanto, también está relacionada con composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto como los anteriormente definidos y un excipiente farmacéuticamente aceptable.

25 Asimismo, la invención incluye compuestos como los que se han descrito anteriormente para su utilización como sustancias terapéuticamente activas, especialmente como sustancias terapéuticamente activas para el tratamiento y/o la profilaxis de enfermedades que están asociadas con el factor de coagulación Xa, en particular como sustancias terapéuticamente activas para el tratamiento y/o la profilaxis de trastornos trombóticos, trombosis arterial, trombosis venosa, trombosis venosa profunda, enfermedad arterial oclusiva periférica, angina de pecho inestable, infarto de miocardio, enfermedad arterial coronaria, embolismo pulmonar, apoplejía debida a fibrilación atrial, inflamación, arteriosclerosis, oclusión aguda de vasos asociada con la terapia trombolítica o restenosis y/o tumores.

35 En otra realización preferible, la invención está relacionada con un método para el tratamiento terapéutico y/o profiláctico de enfermedades que están asociadas con el factor de coagulación Xa, en particular para el tratamiento terapéutico y/o profiláctico de trastornos trombóticos, trombosis arterial, trombosis venosa, trombosis venosa profunda, enfermedad arterial oclusiva periférica, angina de pecho inestable, infarto de miocardio, enfermedad arterial coronaria, embolismo pulmonar, apoplejía debida a fibrilación atrial, inflamación, arteriosclerosis, oclusión aguda de vasos asociada con la terapia trombolítica o restenosis y/o tumores, y este método comprende la administración de un compuesto, como los que se han definido anteriormente, a un ser humano o animal.

40 La invención también incluye la utilización de compuestos como los que se han definido anteriormente para el tratamiento terapéutico y/o profiláctico de enfermedades que están asociadas con el factor de coagulación Xa, en particular para el tratamiento terapéutico y/o profiláctico de trastornos trombóticos, trombosis arterial, trombosis venosa, trombosis venosa profunda, enfermedad arterial oclusiva periférica, angina de pecho inestable, infarto de miocardio, enfermedad arterial coronaria, embolismo pulmonar, apoplejía debida a fibrilación atrial, inflamación, arteriosclerosis, oclusión aguda de vasos asociada con la terapia trombolítica o restenosis y/o tumores.

45 La invención también está relacionada con la utilización de compuestos como los que se han descrito anteriormente para la preparación de medicamentos para el tratamiento terapéutico y/o profiláctico de enfermedades que están asociadas con el factor de coagulación Xa, en particular para el tratamiento terapéutico y/o profiláctico de trastornos trombóticos, trombosis arterial, trombosis venosa, trombosis venosa profunda, enfermedad arterial oclusiva periférica, angina de pecho inestable, infarto de miocardio, enfermedad arterial coronaria, embolismo pulmonar, apoplejía debida a fibrilación atrial, inflamación, arteriosclerosis, oclusión aguda de vasos asociada con la terapia trombolítica o restenosis y/o tumores. Tales medicamentos comprenden un compuesto como los que se han descrito anteriormente.

55 La inhibición del factor de coagulación Xa por los compuestos de la presente invención puede demostrarse con ayuda de un ensayo con un sustrato peptídico cromogénico como se describe aquí a continuación.

60 La actividad del Factor Xa se midió mediante espectrofotometría en placas microtituladas en un volumen final de 150 μ l utilizando las siguientes condiciones: La inhibición del factor Xa humano (Enzyme Research Laboratories) se analizó a una concentración de enzima de 3 nM utilizando el sustrato cromogénico S-2222 (Chromogenix AB, Mölndal, Suecia) a 200 nM. La cinética de reacción del enzima y el sustrato era lineal tanto con el tiempo como con la concentración de enzima. Los inhibidores se disolvieron en DMSO y se analizaron a varias concentraciones hasta 100 μ M. Los inhibidores se diluyeron utilizando tampón HNPT, que consiste en HEPES 100 mM, NaCl 140 mM, PEG 6000 0,1% y Tween 80 0,02%, pH 7,8. La escisión de S-2222 por el factor Xa humano se sigue a 405 nm durante 5 minutos a temperatura ambiente. La velocidad de reacción la determinó el lector automático a partir de la pendiente del ajuste de regresión lineal en 7 puntos temporales (1 minuto). La velocidad inicial de cada concentración de inhibidor se determinó mediante el pendiente de al menos 4 puntos temporales en la fase lineal mediante un ajuste de regresión

ES 2 308 581 T3

lineal (mDO/min²). Las constantes de disociación aparente K_i se calcularon de acuerdo con Cheng y Prusoff [Cheng, Y. C.; Prusoff, W. H. Relationship between the inhibition constant (K_i) and the concentration of the inhibitor that causes 50 percent inhibition (IC_{50}) of an enzyme reaction. *Biochem. Pharmacol.* 1973, 22, 3099-3108.] en base a la CI_{50} y la respectiva K_m , determinadas previamente ($K_i = CI_{50}/(1+S/K_m)$). La K_m del sustrato utilizado se determinó bajo las condiciones de ensayo con al menos 5 concentraciones de sustrato que oscilan entre 0,5 y 15 veces la K_m . [Lottenberg R, Hall JA, Blinder M, Binder EP, Jackson CM., The action of trombin on peptide p-nitroanilide substrates. Substrate selectivity and examination of hydrolysis under different reaction conditions. *Biochim Biophys Acta.* 1983 Feb 15; 742(3):539-57]. De acuerdo con Eadie [Eadie G.S. The inhibition of cholinesterase by physostigmine and prostigmine. *J. Biol. Chem.* 1942, 146, 85-93.], la K_m para S-2222 es de 613 μM .

La actividad de las sustancias de bajo peso molecular puede, además, caracterizarse en la prueba de coagulación de "tiempo de protrombina" (TP). Las sustancias se prepararon como una solución 10 mM en DMSO y a continuación se realiza la dilución deseada en el solvente deseado. A continuación, se situaron 0,25 ml de plasma humano (obtenido a partir de sangre total anticoagulada con 1/10 del volumen de citrato sódico 108 mM) en el contenedor de muestras específico del instrumento. En cada caso, se mezclaron entonces 5 μl de cada dilución de la serie de diluciones de la sustancia con el plasma proporcionado. Esta mezcla plasma/inhibidor se incubó a 37°C durante 2 minutos. A continuación, se pipetearon en el dispositivo semiautomático (ACL, Automated Coagulation Laboratory (Instrument Laboratory)) 50 μl de la mezcla plasma/inhibidor en el contenedor de medida. La reacción de coagulación se inició mediante la adición de 0,1 ml de Dade[®] Innovin[®] (factor tisular humano recombinante combinado con tampón de calcio y fosfolípidos sintéticos, Dade Behring, Inc., N° Cat. B4212-50). El tiempo hasta que aparece le entrecruzamiento de fibrina se determinó foto-ópticamente en el ACL. La concentración de inhibidor, que da lugar a alrededor del doble del tiempo de coagulación de PT, se determinó mediante un ajuste de los datos a una regresión exponencial (XLfit).

Los compuestos de la presente invención pueden además caracterizarse mediante el tiempo de tromboplastina parcial activada (aPTT). Esta prueba de coagulación puede realizarse por ejemplo en el analizador automático ACL 300 Coagulation System (Instrumentation Laboratory). Las sustancias se prepararon como una solución 10 mM en DMSO y posteriormente se llevaron a la dilución deseada en el mismo solvente. La prueba se realizó con el reactivo de PTT activado con FS Dade[®] Actin[®] (fosfatidas purificadas de soja en ácido elálgico 1,0 x 10⁻⁴ M, estabilizantes y conservantes, Dade Behring, Inc., Cat. B4218-100). Posteriormente, se añadieron 5 μl del compuesto prueba en al menos 6 concentraciones a alícuotas de 0,25 ml de plasma humano (obtenido a partir de sangre total anticoagulada con 1/10 de volumen de citrato sódico 108 mM). Se incubaron 50 μl de plasma a 4°C que contenían 1/50 de volumen de inhibidor en solvente con 50 μl de reactivo de PTT activado con FS Dade[®] Actin[®] en agua a 37°C durante 3 min., y después se añadieron 50 μl de CaCl₂·2H₂O 25 mM en agua a 37°C. Se determinó foto-ópticamente el tiempo hasta la aparición de fibrina entrecruzada con el ACL. La concentración de inhibidor que da lugar a alrededor del doble del tiempo de coagulación de APTT, se determinó mediante un ajuste de los datos a una regresión exponencial (XLfit).

Los valores de K_i de los compuestos activos de la presente invención preferiblemente están entre alrededor de 0,001 y 50 μM , especialmente entre alrededor de 0,001 y 1 μM . Los valores de PT preferiblemente están entre alrededor de 0,5 y 100 μM , especialmente entre alrededor de 0,5 y 10 μM . Los valores de aPTT preferiblemente están entre alrededor de 0,5 y 100 μM , especialmente entre alrededor de 0,5 y 10 μM .

Ejemplo	K_i [μM] del factor Xa
Ej. 37.5	0,062
Ej. 47.3	0,026
Ej. 61.4	0,006

Los compuestos de fórmula I y/o sus sales farmacéuticamente aceptables pueden utilizarse como medicamentos, por ejemplo en forma de preparaciones farmacéuticas para la administración enteral, parenteral o tópica. Pueden administrarse, por ejemplo, por vía peroral, por ejemplo en forma de comprimidos, comprimidos recubiertos, grageas, cápsulas duras y blandas de gelatina, soluciones, emulsiones o suspensiones, por vía rectal, por ejemplo en forma de supositorios, por vía parenteral, por ejemplo en forma de soluciones inyectables o suspensiones o soluciones para infusión, o por vía tópica, por ejemplo en forma de ungüentos, cremas o aceites. La administración oral es preferible.

La obtención de las preparaciones farmacéuticas puede efectuarse, de forma que será familiar para cualquier experto en la materia, reuniendo los compuestos de fórmula I descritos y/o sus sales farmacéuticamente aceptables, opcionalmente en combinación con otras sustancias terapéuticamente valiosas, en una forma de administración galénica junto con materiales transportadores sólidos o líquidos adecuados, no tóxicos, inertes, terapéuticamente compatibles y, si se desea, adyuvantes farmacéuticos normales.

ES 2 308 581 T3

Los materiales transportadores adecuados no tan sólo son los materiales transportadores inorgánicos, sino también los materiales transportadores orgánicos. Así, por ejemplo, pueden utilizarse lactosa, almidón de maíz o derivados de los mismos, talco, ácido esteárico o sus sales, como materiales transportadores para comprimidos, comprimidos recubiertos, grageas y cápsulas de gelatina duras. Los materiales transportadores adecuados para las cápsulas blandas de gelatina son, por ejemplo, los aceites vegetales, ceras, grasas y polioles semisólidos y líquidos (sin embargo, en el caso de las cápsulas blandas de gelatina, dependiendo de la naturaleza del ingrediente activo no serán necesarios transportadores). Los materiales transportadores adecuados para la producción de soluciones y jarabes son, por ejemplo, agua, polioles, sacarosa y azúcar invertido. Los materiales transportadores adecuados para las soluciones inyectables son, por ejemplo, agua, alcoholes, polioles, glicerol y aceites vegetales. Los materiales transportadores adecuados para los supositorios son, por ejemplo, los aceites naturales o endurecidos, ceras, grasas y polioles semilíquidos o líquidos. Los materiales transportadores adecuados para las preparaciones tópicas son los glicéridos, glicéridos semisintéticos y sintéticos, aceites hidrogenados, ceras líquidas, parafinas líquidas, alcoholes grasos líquidos, esteroides, polietilenglicoles y derivados de celulosa.

Los estabilizadores, conservantes, agentes humectantes y emulsificantes, agentes que mejoran la consistencia, agentes que mejoran el sabor, sales para variar la presión osmótica, sustancias tampón, solubilizantes, agentes colorantes y enmascarantes, y antioxidantes normales se pueden considerar como adyuvantes farmacéuticos.

La dosificación de los compuestos de fórmula I puede variar dentro de amplios límites dependiendo de la enfermedad a controlar, la edad y el estado particular del paciente y la forma de administración, y se ajustará, por supuesto, a los requisitos individuales en cada caso particular. Para pacientes adultos, se tiene en consideración una dosificación diaria de entre alrededor de 1 y 1000 mg, especialmente entre alrededor de 1 y 300 mg. Dependiendo de la gravedad de la enfermedad y el perfil farmacocinético concreto, el compuesto podrá administrarse en una o varias unidades de dosificación diarias, por ejemplo entre 1 y 3 unidades de dosificación.

Las preparaciones farmacéuticas contienen convenientemente alrededor de 1-500 mg, preferiblemente 1-100 mg, de un compuesto de fórmula I.

Los siguientes ejemplos sirven para ilustrar la presente invención en más detalle. Éstos, sin embargo, no pretenden limitar su alcance en modo alguno.

Ejemplos

Procedimientos generales

Procedimiento General A

Acoplamiento de un ácido carboxílico con una amina utilizando BOP como reactivo de acoplamiento

A una solución agitada del ácido (1 eq.) en DMF se le añadió la amina (1,2-2 eq.), N-etil-diisopropilamina (3-4 eq.) y después el reactivo BOP (1,2-1,5 eq.). La mezcla se agitó a TA bajo una atmósfera de argón durante 3-24 h. La mezcla se diluyó con EtOAc, se lavó con agua y salmuera, se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró. El producto bruto puede purificarse mediante cromatografía (gel de sílice) o mediante cristalización.

Procedimiento General B

Acoplamiento de un ácido carboxílico con una amina utilizando BOP-Cl como reactivo de acoplamiento

A una solución agitada del ácido (1 eq.) en MeCN se le añadió la amina (1,1 eq.), N-etil-diisopropilamina (3 eq.) y después BOP-Cl (1,05-2 eq.). La mezcla se agitó a TA bajo una atmósfera de argón durante 3-24 h. La mezcla se diluyó con EtOAc, se lavó con agua y salmuera, se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró. El producto bruto se purificó mediante cromatografía (gel de sílice).

Procedimiento General C

Acoplamiento de un ácido carboxílico con una amina utilizando TBTU como reactivo de acoplamiento

A una solución agitada del ácido (1 eq.) en diclorometano se le añadió la amina (1,2 eq.), trietilamina (2 eq.) y después TBTU (1,2 eq.). La mezcla se agitó a TA bajo una atmósfera de argón durante 3-24 h. La mezcla se diluyó con diclorometano, se lavó con solución de cloruro de amonio saturado, agua y salmuera, se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró. El producto bruto se purificó mediante cromatografía (gel de sílice).

ES 2 308 581 T3

Procedimiento General D

Acoplamiento de un ácido carboxílico con una amina utilizando EDCI/DMAP como reactivo de acoplamiento

5 A una solución agitada de la amina (1 eq.) en diclorometano/DMF 3:1 se le añadió el ácido (1,2 eq.), trietilamina (2 eq.), DMAP (0,5 eq.) y después EDCI (2 eq.). La mezcla se agitó entonces a TA bajo una atmósfera de argón durante 24-96 h, luego se evaporó hasta la sequedad. El residuo se recogió en NaOH 1N y se lavó con EtOAc. La fase acuosa se extrajo varias veces con CH₂Cl₂/MeOH 9:1. La fase orgánica se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró. El producto bruto se purificó mediante cromatografía (gel de sílice).

10

Procedimiento General E

Hidrólisis de un éster de ácido carboxílico en el correspondiente ácido carboxílico

15 El éster de partida (1 eq.) se disolvió en EtOH/H₂O 1:1 o MeOH/H₂O 1:1 para proporcionar una solución al 5 - 10% que se trató a 0°C con NaOH sólido (3 eq.). La mezcla de reacción se agitó a TA durante 2-24 h. El EtOH se eliminó al vacío. La solución acuosa restante se lavó con éter dietílico, después se acidificó con HCl 3N. En algún caso el producto precipitó tras la acidificación. En este caso, el sólido se separó por filtración y se secó sometiéndolo a un vacío elevado. Si no apareció precipitación, la fase acuosa ácida se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se lavó con agua y salmuera, después se secó (MgSO₄). El producto puede purificarse mediante cristalización o mediante cromatografía (gel de sílice).

20

Procedimiento General F

Conversión de un éster de ácido carboxílico en una arilamida utilizando la activación por AlMe₃

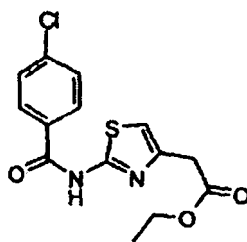
25 La anilina de partida (1,2-4 eq.) se disolvió en tolueno o dioxano para proporcionar una solución al 5-10% que se trató bajo una atmósfera de argón a TA con AlMe₃ en heptano (1,2-4 eq.). La mezcla de reacción se agitó a TA 90 min. Después se añadió el éster (1 eq.). La temperatura se elevó hasta los 90°. La agitación continuó durante 3-5 h. La mezcla de reacción se enfrió a TA y después se concentró. El residuo se recogió en EtOAc y se lavó con HCl 1N. La fase orgánica se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró. El producto puede purificarse mediante cristalización o mediante cromatografía (gel de sílice).

30

Ejemplo 1

35 1.1 Utilizando el procedimiento general A, el ácido 4-clorobenzoico y el acetato de 2-(2-aminotiazol-4-il)-etilo se acoplaron para proporcionar [2-(4-cloro-benzoilamino)-tiazol-4-il]-acetato de etilo. Sólido de color amarillo claro. EM 325,3 ([M+H]⁺).

40

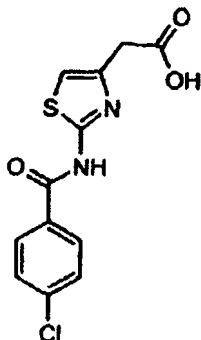


45

50

55 1.2 Utilizando el procedimiento general E, el [2-(4-cloro-benzoilamino)-tiazol-4-il]-acetato de etilo se hidrolizó para proporcionar el ácido [2-(4-cloro-benzoilamino)-tiazol-4-il]-acético. Sólido incoloro. EM 295,5 ([M-H]⁻).

60



65

ES 2 308 581 T3

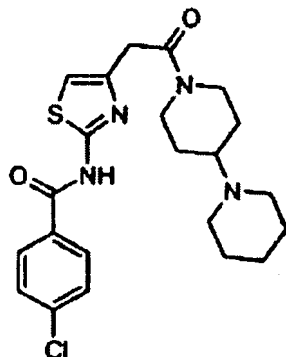
1.3 Utilizando el método general A, el ácido [2-(4-cloro-benzoilamino)-tiazol-4-il]-acético se acopló con 4-piperidino piperidina para proporcionar [4-(2-[1,4']-bipiperidinil-1'-il-2-oxo-etil)-tiazol-2-il]-4-cloro-benzamida. Sólido incoloro. EM 447 ([M]).

5

10

15

20



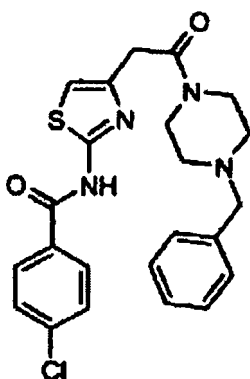
Ejemplo 2

En analogía al ejemplo 1.3, el ácido [2-(4-cloro-benzoilamino)-tiazol-4-il]-acético (ejemplo 1.2) se acopló con 1-bencil-piperazina para proporcionar N-{4-[2-(4-bencil-piperazin-1-il)-2-oxo-etil]-tiazol-2-il}-4-cloro-benzamida, utilizando el método general A. Sólido naranja. EM 455,4 ([M+H]⁺).

30

35

40



45

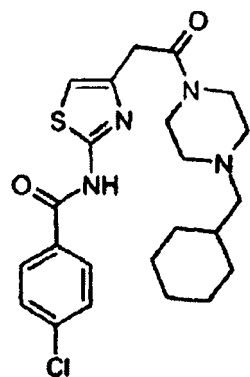
Ejemplo 3

En analogía al ejemplo 1.3, el ácido [2-(4-cloro-benzoilamino)-tiazol-4-il]-acético (ejemplo 1.2) se acopló con (1-ciclohexil-metil)piperazina para proporcionar 4-cloro-N-{4-[2-(4-ciclohexilmetil-piperazin-1-il)-2-oxo-etil]-tiazol-2-il}-benzamida, utilizando el procedimiento general A. Sólido amorfo incoloro. EM 461,0 ([M+H]⁺).

55

60

65



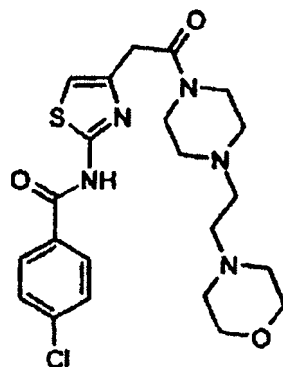
Ejemplo 4

En analogía al ejemplo 1.3, el ácido [2-(4-cloro-benzoilamino)-tiazol-4-il]-acético (ejemplo 1.2) se acopló con 1-(2-[4-morfolino]-etil)-piperazina para proporcionar 4-cloro-N-(4-{2-[4-(2-morfolin-4-il-etil)-piperazin-1-il]-2-oxo-etil}-tiazol-2-il)-benzamida, utilizando el procedimiento general A. Sólido amorfo incoloro. EM 478,1 ([M+H]⁺).

10

15

20



Ejemplo 5

25

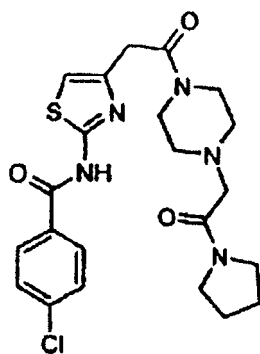
En analogía al ejemplo 1.3, el ácido [2-(4-cloro-benzoilamino)-tiazol-4-il]-acético (ejemplo 1.2) se acopló con 1-(pirrolidinocarbonilometil)piperazina para proporcionar 4-cloro-N-(4-{2-oxo-2-[4-(2-oxo-2-pirrolidin-1-il-etil)-piperazin-1-il]-etil}-tiazol-2-il)-benzamida, utilizando el procedimiento general A. Sólido de color blanquecino. EM 476,1 ([M+H]⁺).

30

35

40

45



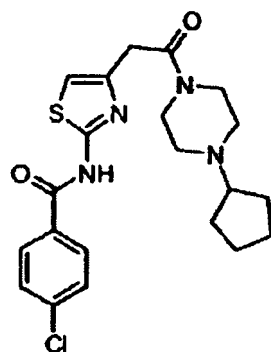
Ejemplo 6

En analogía al ejemplo 1.3, el ácido [2-(4-cloro-benzoilamino)-tiazol-4-il]-acético (ejemplo 1.2) se acopló con 1-ciclopentil-piperazina para proporcionar 4-cloro-N-(4-[2-(4-ciclopentil-piperazin-1-il)-2-oxo-etil]-tiazol-2-il)-benzamida, utilizando el procedimiento general A. Sólido de color blanquecino. EM 433,3 ([M+H]⁺).

55

60

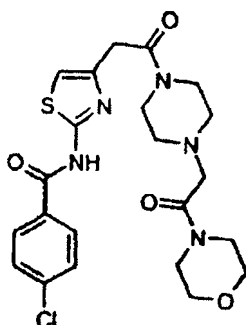
65



ES 2 308 581 T3

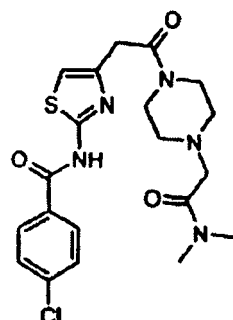
Ejemplo 7

En analogía al ejemplo 1.3, el ácido [2-(4-cloro-benzoilamino)-tiazol-4-il]-acético (ejemplo 1.2) se acopló con 1-(4-morfolido)-2-piperazinoetanonona para proporcionar 4-cloro-N-(4-{2-[4-(2-morfolin-4-il-2-oxo-etil)-piperazin-1-il]-2-oxo-etil}-tiazol-2-il)-benzamida, utilizando el procedimiento general A. Sólido amorfo de color blanquecino. EM 492,3 ([M+H]⁺).



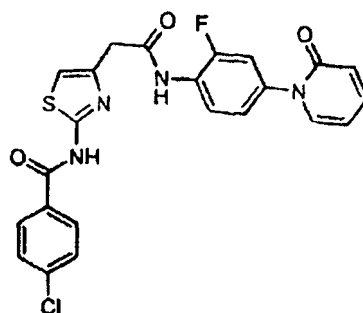
Ejemplo 8

En analogía al ejemplo 1.3, el ácido [2-(4-cloro-benzoilamino)-tiazol-4-il]-acético (ejemplo 1.2) se acopló con N,N-dimetilamida del ácido piperazino-acético para proporcionar 4-cloro-N-{4-[2-(4-dimetilcarbamoilmetil-piperazin-1-il)-2-oxoetil]-tiazol-2-il}-benzamida, utilizando el procedimiento general A. Sólido amorfo de color blanco. EM 450,0 ([M+H]⁺).



Ejemplo 9

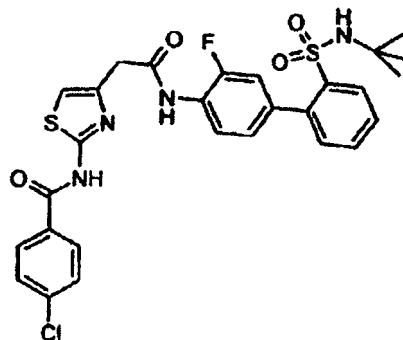
En analogía al ejemplo 1.3, el ácido [2-(4-cloro-benzoilamino)-tiazol-4-il]-acético (ejemplo 1.2) se acopló con 1-(4-amino-3-fluoro-fenil)-1H-piridin-2-ona (CAS 536747-52-1, preparado según C. F. Bigge *et al.*, solicitud de patente WO 2003045912) para proporcionar 4-cloro-N-(4-{[2-fluoro-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenilcarbamoil]-metil}-tiazol-2-il)-benzamida, utilizando el procedimiento general B. Sólido de color blanquecino. EM 483,3 ([M+H]⁺).



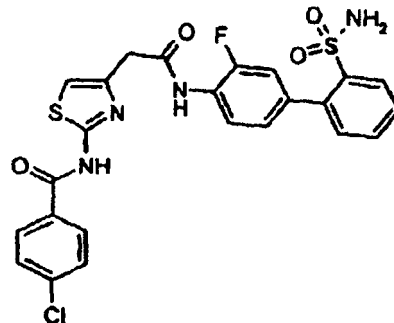
ES 2 308 581 T3

Ejemplo 10

En analogía al ejemplo 1.3, el ácido [2-(4-cloro-benzoilamino)-tiazol-4-il]-acético (ejemplo 1.2) se acopló con
 5 terc-butilamida del ácido 4'-amino-3'-fluoro-bifenil-2-sulfónico (CAS 209919-51-7, preparado según B.-Y. Zhu *et al.*,
 solicitud de patente WO 2000071515) para proporcionar N-{4-[(2'-terc-butilsulfamoil-3-fluorobifenil-4-ilcarbamoil)-
 metil]-tiazol-2-il}-4-cloro-benzamida, utilizando el procedimiento general C. Sólido amorfo de color blanco. EM
 601,3 ([M+H]⁺).

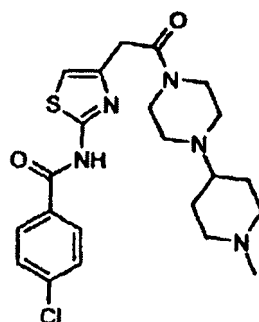


Una solución de 163 mg de N-{4-[(2'-terc-butilsulfamoil-3-fluoro-bifenil-4-ilcarbamoil)-metil]-tiazol-2-il}-4-cloro-
 25 benzamida en 8 ml de CHCl₃/MeOH 3:1 se enfrió a -10°C. Se pasó una corriente de HCl gas sobre la solución agi-
 tada durante 10 min. La mezcla de reacción se mantuvo a 4°C durante toda la noche, después se concentró. El producto
 bruto se purificó mediante cromatografía sobre sílice utilizando un gradiente desde CH₂Cl₂ hasta CH₂Cl₂/MeOH 9:1
 30 en 20 minutos para proporcionar 112 mg de 4-cloro-N-{4-[(3-fluoro-2'-sulfamoil-bifenil-4-ilcarbamoil)-metil]-tiazol-
 2-il}-benzamida como un sólido blanco. EM 545,3 ([M+H]⁺).



Ejemplo 11

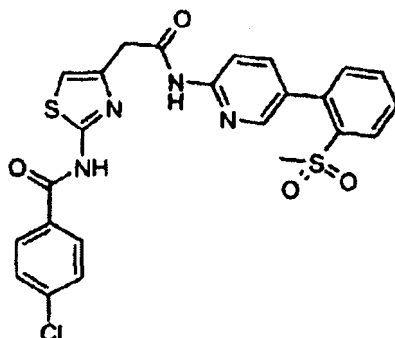
En analogía al ejemplo 1.3, el ácido [2-(4-cloro-benzoilamino)-tiazol-4-il]-acético (ejemplo 1.2) se acopló con
 50 1-(N-metilpiperidin-4-il)piperazina para proporcionar 4-cloro-N-(4-{2-[4-(1-metil-piperidin-4-il)-piperazin-1-il]-2-
 oxoetil}-tiazol-2-il)-benzamida, utilizando el procedimiento general C. Sólido de color blanquecino. EM 462,3
 ([M+H]⁺).



ES 2 308 581 T3

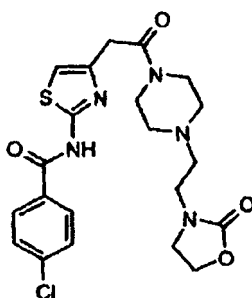
Ejemplo 12

En analogía al ejemplo 1.3, el ácido [2-(4-cloro-benzoilamino)-tiazol-4-il]-acético (ejemplo 1.2) se acopló con clorhidrato de 5-(2-metanosulfonil-fenil)-piridin-2-ilamina, (CAS 209959-31-9) para proporcionar la 4-cloro-N-(4-
5 {5-(2-metanosulfonilfenil)-piridin-2-ilcarbamoil]-metil}-tiazol-2-il)-benzamida, utilizando el procedimiento general C. Sólido de color blanco. EM 527,2 ([M+H]⁺).



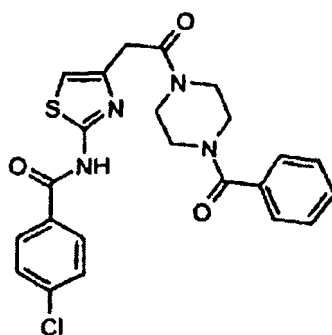
Ejemplo 13

En analogía al ejemplo 1.3, el ácido [2-(4-cloro-benzoilamino)-tiazol-4-il]-acético (ejemplo 1.2) se acopló con clorhidrato de 3-[2-(1-piperazinil)etil]-2-oxazolidinona (CAS 52548-39-7) para proporcionar 4-cloro-N-[4-(2-oxo-2-
30 {4-[2-(2-oxooxazolidin-3-il)-etil]-piperazin-1-il]-etil}-tiazol-2-il)-benzamida, utilizando el procedimiento general C. Sólido amorfo de color blanco. EM 478,4 ([M+H]⁺).



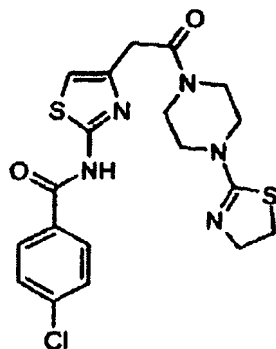
Ejemplo 14

En analogía al ejemplo 1.3, el ácido [2-(4-cloro-benzoilamino)-tiazol-4-il]-acético (ejemplo 1.2) se acopló con fenil-piperazin-1-il-metanona (CAS 13754-38-6) para proporcionar N-{4-[2-(4-benzoil-piperazin-1-il)-2-oxo-etil]-
50 tiazol-2-il}-4-cloro-benzamida, utilizando el procedimiento general C. Sólido de color blanco. EM 469,3 ([M+H]⁺).



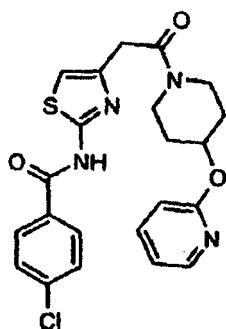
Ejemplo 15

En analogía al ejemplo 1.3, el ácido [2-(4-cloro-benzoilamino)-tiazol-4-il]-acético (ejemplo 1.2) se acopló con diclorhidrato de 2-(piperazino)-2-tiazolina para proporcionar 4-cloro-N-(4-{2-[4-(4,5-dihidro-tiazol-2-il)-piperazin-1-il]-2-oxoetil}-tiazol-2-il)-benzamida, utilizando el procedimiento general C. Sólido de color blanco. EM 450,0 ([M+H]⁺).



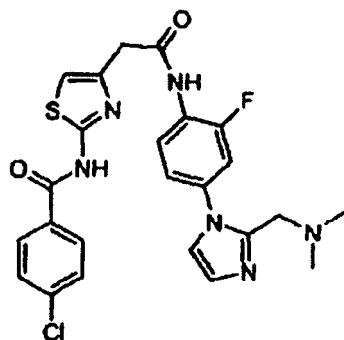
Ejemplo 16

En analogía al ejemplo 1.3, el ácido [2-(4-cloro-benzoilamino)-tiazol-4-il]-acético (ejemplo 1.2) se acopló con diclorhidrato de 2-(piperidin-4-iloxi)-piridina (CAS 313490-36-7) para proporcionar 4-cloro-N-(4-{2-oxo-2-[4-(piridin-2-iloxi)-piperidin-1-il]-etil}-tiazol-2-il)-benzamida, utilizando el procedimiento general C. Sólido amorfo de color blanco. EM 457,6 ([M+H]⁺).



Ejemplo 17

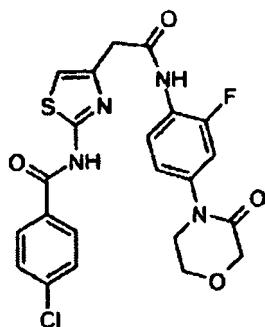
En analogía al ejemplo 1.3, el ácido [2-(4-cloro-benzoilamino)-tiazol-4-il]-acético (ejemplo 1.2) se acopló con 4-(2-dimetilaminometil-imidazol-1-il)-2-fluoro-fenil-amina (CAS 218301-68-9, preparada según la US 02/38168) para proporcionar 4-cloro-(4-{[4-(2-dimetilaminometil-imidazol-1-il)-2-fluoro-fenilcarbamoyl]-metil}-tiazol-2-il)-benzamida, utilizando el procedimiento general A. Sólido de color blanquecino. EM 511,4 ([M-H]⁻).



ES 2 308 581 T3

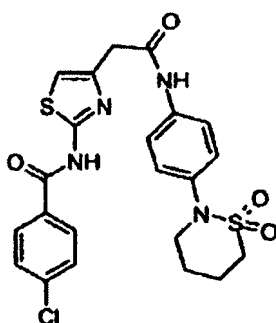
Ejemplo 18

En analogía al ejemplo 1.3, el ácido [2-(4-cloro-benzoilamino)-tiazol-4-il]-acético (ejemplo 1.2) se acopló con 4-(4-amino-3-fluoro-fenil)-morfolin-3-ona (CAS 742073-22-9) para proporcionar 4-cloro-4-([2-fluoro-4-(3-oxo-morfolin-4-il)-fenilcarbamoil]-metil)-tiazol-2-il)-benzamida, utilizando el procedimiento general A. Sólido de color blanquecino. EM 489,3 ([M+H]⁺).



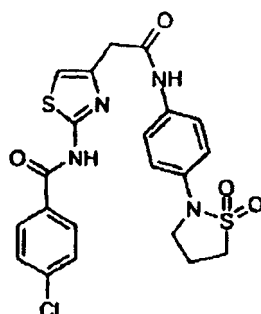
Ejemplo 19

En analogía al ejemplo 1.3, el ácido [2-(4-cloro-benzoilamino)-tiazol-4-il]-acético (ejemplo 1.2) se acopló con clorhidrato de 4-(1,1-dioxo-[1,2]tiazinan-2-il)-fenil-amina (CAS 37441-49-9) para proporcionar 4-cloro-4-([4-(1,1-dioxo-[1,2]tiazinan-2-il)-fenilcarbamoil]-metil)-tiazol-2-il)-benzamida, utilizando el procedimiento general A. Sólido de color amarillo. EM 505,4 ([M+H]⁺).



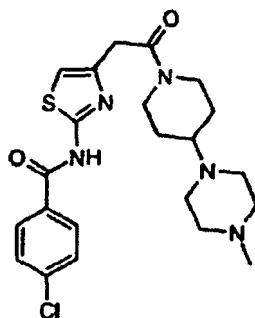
Ejemplo 20

En analogía al ejemplo 1.3, el ácido [2-(4-cloro-benzoilamino)-tiazol-4-il]-acético (ejemplo 1.2) se acopló con clorhidrato de 4-(1,1-dioxo-isotiazolidin-2-il)-fenil-amina, (CAS 90556-91-5) para proporcionar la 4-cloro-4-([4-(1,1-dioxo-isotiazolidin-2-il)-fenilcarbamoil]-metil)-tiazol-2-il)-benzamida, utilizando el procedimiento general A. Sólido de color amarillo claro. EM 491,3 ([M+H]⁺).



Ejemplo 21

En analogía al ejemplo 1.3, el ácido [2-(4-cloro-benzoilamino)-tiazol-4-il]-acético (ejemplo 1.2) se acopló con 1-
 5 metil-4-(piperidin-4-il)-piperazina para proporcionar 4-cloro-(4-{2-[4-(4-metil-piperazin-1-il)-piperidin-1-il]-2-oxo-
 etil}-tiazol-2-il)-benzamida, utilizando el procedimiento general A. Sólido de color blanco. EM 462:4([M+H]⁺).



10

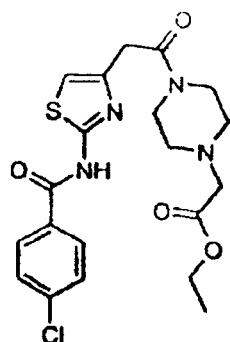
15

20

Ejemplo 22

22.1 Utilizando el procedimiento general A, el ácido [2-(4-cloro-benzoilamino)-tiazol-4-il]-acético (ejemplo 1.2)
 se acopló con 1-(etoxicarbonilometil)-piperazina para proporcionar (4-{2-[2-(4-cloro-benzoilamino)-tiazol-4-il]-ace-
 30 til}-piperazin-1-il)-acetato de etilo. Sólido de color blanquecino. EM 473,1 ([M+Na]⁺).

30



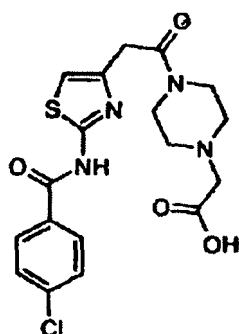
35

40

45

22.2 Utilizando el procedimiento general E, el (4-{2-[2-(4-cloro-benzoilamino)-tiazol-4-il]-acetil}-piperazin-1-
 50 il)-acetato de etilo se hidrolizó en el ácido (4-{2-[2-(4-cloro-benzoilamino)-tiazol-4-il]-acetil}-piperazin-1-il)-acético.
 Sólido de color blanquecino. EM 423,1 ([M+H]⁺).

55



60

65

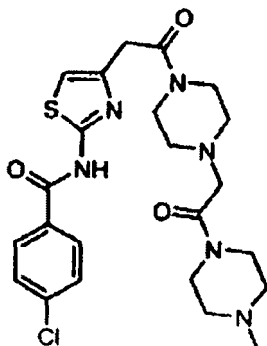
ES 2 308 581 T3

22.3 Utilizando el procedimiento general A, el ácido (4-{2-[2-(4-cloro-benzoilamino)-tiazol-4-il]-acetil}-piperazin-1-il)-acético se acopló con 1-metilpiperazina para proporcionar 4-cloro-N-[4-(2-{4-[2-(4-metil-piperazin-1-il)-2-oxo-etil]-piperazin-1-il}-2-oxo-etil)-tiazol-2-il]-benzamida. Sólido de color blanco. EM 505,3 ([M+H]⁺).

5

10

15



20

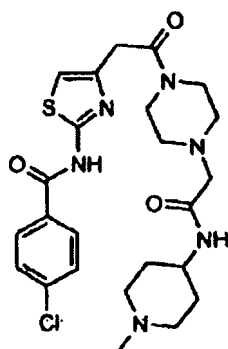
Ejemplo 23

En analogía al ejemplo 22.3, el ácido (4-{2-[2-(4-cloro-benzoilamino)-tiazol-4-il]-acetil}-piperazin-1-il)-acético (ejemplo 22.2) se acopló con 4-amino-1-metilpiperidina, utilizando el método general A, utilizando THF en lugar de DMF como solvente, para proporcionar 4-cloro-N-[4-(2-{4-[(1-metil-piperidin-4-ilcarbamoil)-metil]-piperazin-1-il}-2-oxo-etil)-tiazol-2-il]-benzamida. Sólido de color blanco. EM 519,3 ([M+H]⁺).

30

35

40



45

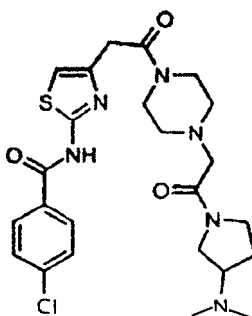
Ejemplo 24

En analogía al ejemplo 22.3, el ácido (4-{2-[2-(4-cloro-benzoilamino)-tiazol-4-il]-acetil}-piperazin-1-il)-acético (ejemplo 22.2) se acopló con 3-dimetil-aminopirrolidina, utilizando el método general A, utilizando THF en lugar de DMF como solvente, para proporcionar 4-cloro-(RS)-[4-(2-4-[2-(3-dimetilamino-pirrolidin-1-il)-2-oxo-etil]-piperazin-1-il)-2-oxo-etil]-tiazol-2-il]-benzamida. Sólido de color blanquecino. EM 519,5 ([M]).

55

60

65



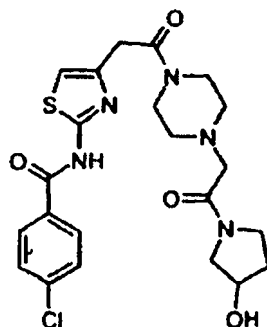
Ejemplo 25

En analogía al ejemplo 22.3, el ácido (4-{2-[2-(4-cloro-benzoilamino)-tiazol-4-il]-acetil}-piperazin-1-il)-acético (ejemplo 22.2) se acopló con 3-pirrolidinol, utilizando el método general A, utilizando THF en lugar de DMF como solvente, para proporcionar 4-cloro-(RS)-[4-(2-{4-[2-(3-hidroxi-pirrolidin-1-il)-2-oxo-etil]-piperazin-1-il}-2-oxoetil)-tiazol-2-il]-benzamida. Sólido de color blanquecino. EM 492,3 ([M]).

10

15

20



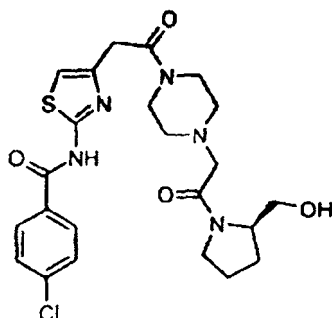
Ejemplo 26

En analogía al ejemplo 22.3, el ácido (4-{2-[2-(4-cloro-benzoilamino)-tiazol-4-il]-acetil}-piperazin-1-il)-acético (ejemplo 22.2) se acopló con (R)-(-)-2-(hidroxi-metil)pirrolidina utilizando el método general A utilizando THF en lugar de DMF como solvente para proporcionar 4-cloro-[4-(2-{4-[2-((R)-2-hidroximetil-pirrolidin-1-il)-2-oxoetil]-piperazin-1-il}-2-oxoetil)-tiazol-2-il]-benzamida. Sólido de color blanquecino. EM 506,4 ([M]).

30

35

40



45

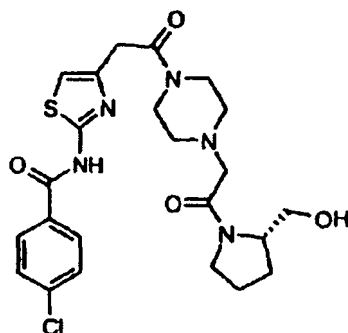
Ejemplo 27

En analogía al ejemplo 22.3, el ácido (4-{2-[2-(4-cloro-benzoilamino)-tiazol-4-il]-acetil}-piperazin-1-il)-acético (ejemplo 22.2) se acopló con (S)-(+)-2-(hidroxi-metil)pirrolidina, utilizando el método general A, utilizando THF en lugar de DMF como solvente, para proporcionar 4-cloro-[4-(2-{4-[2-((S)-2-hidroximetil-pirrolidin-1-il)-2-oxo-etil]-piperazin-1-il}-2-oxoetil)-tiazol-2-il]-benzamida. Sólido de color blanquecino. EM 506,4 ([M]).

55

60

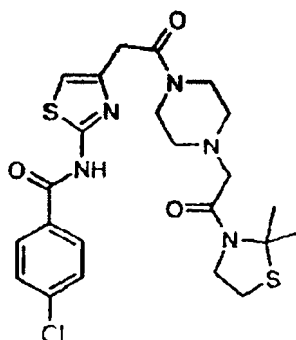
65



ES 2 308 581 T3

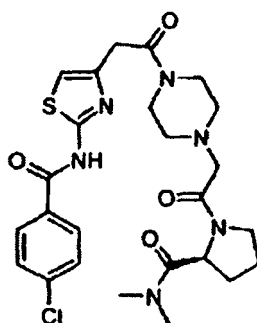
Ejemplo 28

En analogía al ejemplo 22.3, el ácido (4-{2-[2-(4-cloro-benzoilamino)-tiazol-4-il]-acetil}-piperazin-1-il)-acético (ejemplo 22.2) se acopló con 2,2-dimetil-tiazolidina, utilizando el método general A, utilizando THF en lugar de DMF como solvente, para proporcionar 4-cloro-[4-(2-{4-[2-(2,2-dimetil-tiazolidin-3-il)-2-oxo-etil]-piperazin-1-il}-2-oxo-etil)-tiazol-2-il]-benzamida. Sólido de color blanco. EM 522,0 ([M]).



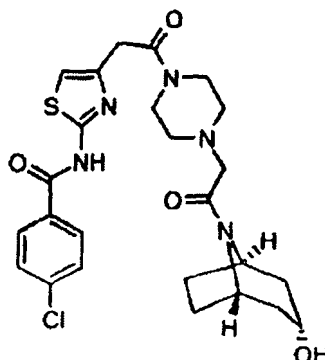
Ejemplo 29

En analogía al ejemplo 22.3, el ácido (4-{2-[2-(4-cloro-benzoilamino)-tiazol-4-il]-acetil}-piperazin-1-il)-acético (ejemplo 22.2) se acopló con H-Pro-NMe₂, utilizando el método general C, para proporcionar la dimetilamida del ácido (S)-1-[2-(4-{2-[2-(4-cloro-benzoilamino)-tiazol-4-il]-acetil}-piperazin-1-il)-acetil]-pirrolidina-2-carboxílico. Sólido de color blanquecino. EM 547,5 ([M+H]⁺).



Ejemplo 30

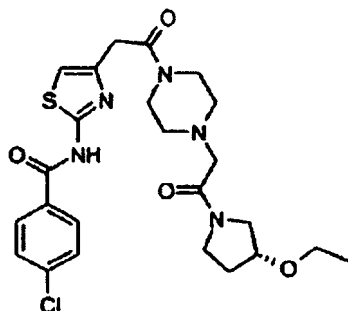
En analogía al ejemplo 22.3, el ácido (4-{2-[2-(4-cloro-benzoilamino)-tiazol-4-il]-acetil}-piperazin-1-il)-acético (ejemplo 22.2) se acopló con nortropina, utilizando el método general C, para proporcionar 4-cloro-[4-(2-{4-[2-((1S,3R,5R)-3-hidroxi-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-8-il)-2-oxo-etil]-piperazin-1-il}-2-oxo-etil)-tiazol-2-il]-benzamida. Sólido de color blanco. EM 532,3 ([M+H]⁺).



ES 2 308 581 T3

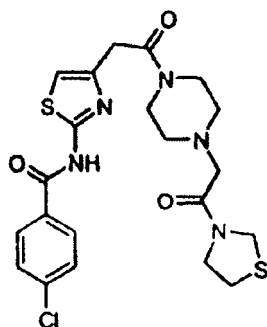
Ejemplo 31

En analogía al ejemplo 22.3, el ácido (4-{2-[2-(4-cloro-benzoilamino)-tiazol-4-il]-acetil}-piperazin-1-il)-acético (ejemplo 22.2) se acopló con (R)-3-etoxi pirrolidina, utilizando el método general C, para proporcionar 4-cloro-[4-(2-{4-[2-((R)-3-etoxi-pirrolidin-1-il)-2-oxo-etil]-piperazin-1-il]-2-oxo-etil}-tiazol-2-il)-benzamida. Sólido de color amarillo claro. EM 542,2 ([M+Na]⁺).



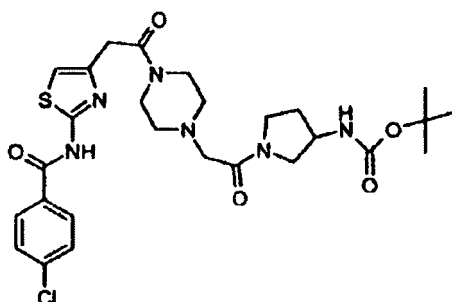
Ejemplo 32

En analogía al ejemplo 22.3, el ácido (4-{2-[2-(4-cloro-benzoilamino)-tiazol-4-il]-acetil}-piperazin-1-il)-acético (ejemplo 22.2) se acopló con tiazolidina, utilizando el método general C, con PyBOP en lugar de TBTU como reactivo de acoplamiento, para proporcionar 4-cloro-(4-{2-oxo-2-[4-(2-oxo-2-tiazolidin-3-il-etil)-piperazin-1-il]-etil}-tiazol-2-il)-benzamida. Sólido de color amarillo claro. EM 494,4 ([M+H]⁺).



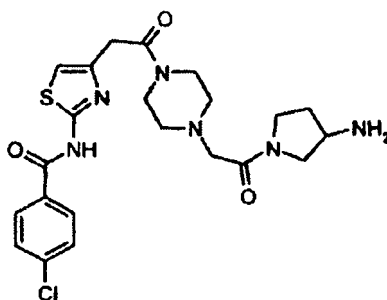
Ejemplo 33

En analogía al ejemplo 22.3, el ácido (4-{2-[2-(4-cloro-benzoilamino)-tiazol-4-il]-acetil}-piperazin-1-il)-acético (ejemplo 22.2) se acopló con 3-(terc-butiloxi-carboniloamino)pirrolidina, utilizando el método general C, para proporcionar {1-[2-(4-{2-[2-(4-cloro-benzoilamino)-tiazol-4-il]-acetil}-piperazin-1-il)-acetil]-pirrolidin-3-il}-carbamato de terc-butilo. Sólido de color blanquecino. EM 591,3 ([M+H]⁺).



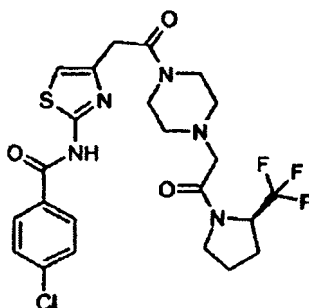
ES 2 308 581 T3

Una solución de 180 mg de {1-[2-(4-{2-[2-(4-cloro-benzoilamino)-tiazol-4-il]-acetil}-piperazin-1-il)-acetil]-pirrolidin-3-il}-carbamato de terc-butilo en 2 ml de MeOH se enfrió a 0°C, después se trató con 1,5 ml de HCl 4M en dioxano. La mezcla de reacción se agitó durante toda la noche a TA y después se concentró. El residuo se recogió en 5 ml de HCl acuoso 1N y se lavó con éter dietílico. La fase acuosa se llevó a pH 12 con NaOH 4N y se extrajo con EtOAc, después con CH₂Cl₂/MeOH 9:1. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron (MgSO₄), se filtraron y concentraron. El producto bruto se purificó mediante cromatografía sobre sílice utilizando un gradiente desde CH₂Cl₂ hasta CH₂Cl₂/MeOH 85:15 en 20 min. para proporcionar 25 mg de [4-(2-{4-[2-(3-amino-pirrolidin-1-il)-2-oxo-etil]-piperazin-1-il}-2-oxo-etil)-tiazol-2-il]-4-clorobenzamida como un sólido de color amarillo claro. EM 491,5 ([M+H]⁺).



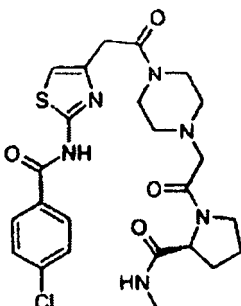
Ejemplo 34

En analogía al ejemplo 22.3, el ácido (4-{2-[2-(4-cloro-benzoilamino)-tiazol-4-il]-acetil}-piperazin-1-il)-acético (ejemplo 22.2) se acopló con (S)-2-(trifluoro-metil)pirrolidina, utilizando el método general C, para proporcionar 4-cloro-[4-(2-oxo-2-{4-[2-oxo-2-((R)-2-tri-fluorometil-pirrolidin-1-il)-etil]-piperazin-1-il}-etil)-tiazol-2-il]-benzamida. Sólido de color blanco. EM 543,8 ([M+H]⁺).



Ejemplo 35

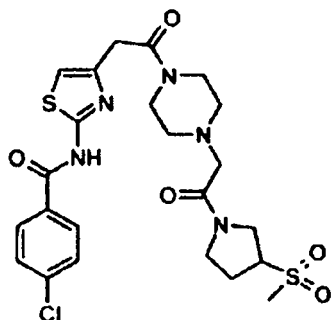
En analogía al ejemplo 22.3, el ácido (4-{2-[2-(4-cloro-benzoilamino)-tiazol-4-il]-acetil}-piperazin-1-il)-acético (ejemplo 22.2) se acopló con H-Pro-NHMe, utilizando el método general C, para proporcionar la metilamida del ácido (S)-1-[2-(4-(2-[2-(4-cloro-benzoilamino)-tiazol-4-il]-acetil)-piperazin-1-il)-acetil]-pirrolidina-2-carboxílico. Sólido de color blanco. EM 533,3 ([M+H]⁺).



ES 2 308 581 T3

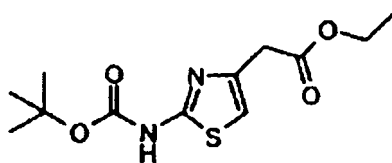
Ejemplo 36

En analogía al ejemplo 22.3, el ácido (4-{2-[2-(4-cloro-benzoilamino)-tiazol-4-il]-acetil}-piperazin-1-il)-acético (ejemplo 22.2) se acopló con (RS)-3-(metil-sulfonyl)pirrolidina, utilizando el método general C, para proporcionar 4-cloro-(RS)-[4-(2-{4-[2-(3-metanosulfonyl-pirrolidin-1-il)-2-oxo-etil]-piperazin-1-il}-2-oxoetil)-tiazol-2-il]-benzamida. Sólido de color blanquecino. EM 554,2 ([M+H]⁺).

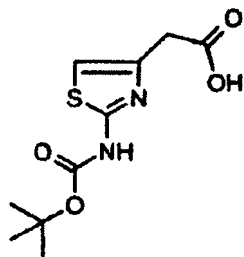


Ejemplo 37

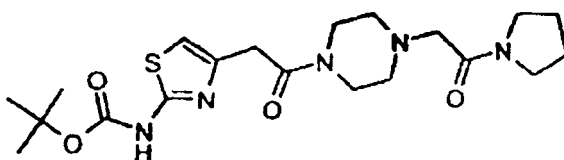
37.1 Una solución de 30 g de acetato de 2-(2-aminotiazol-4-il)-etilo en 200 ml de CH₂Cl₂ se trató a 0°C con 2,9 g de DMAP bajo una atmósfera de argón. Se añadió entonces por goteo una solución de 38,9 g de Boc₂O en 50 ml de CH₂Cl₂ durante 30 min. La suspensión resultante se agitó a TA durante toda la noche. La mezcla de reacción se lavó entonces con KHCO₃ acuso 5%, H₂O, NH₄Cl sat. acuoso y salmuera, y se secó (MgSO₄), filtró y concentró para proporcionar el producto bruto como un aceite marrón viscoso. El producto se aisló mediante cromatografía sobre sílice utilizando EtOAc/ciclohexano 1:2 para proporcionar 40,5 g (2-terc-butoxicarboniloamino-tiazol-4-il)-acetato de etilo como un aceite viscoso de color naranja. EM 287,0 ([M+H]⁺).



37.2 Utilizando el procedimiento general E, el (2-terc-butoxicarboniloamino-tiazol-4-il)-acetato de etilo se hidrolizó en ácido (2-terc-butoxicarboniloamino-tiazol-4-il)-acético. Sólido cristalino incoloro. EM 259,0 ([M+H]⁺).



37.3 Utilizando el procedimiento general C, el ácido (2-terc-butoxicarboniloamino-tiazol-4-il)-acético se acopló con 1-(pirrolidinocarbonilometil) piperazina para proporcionar (4-{2-oxo-2-[4-(2-oxo-2-pirrolidin-1-il-etil)-piperazin-1-il]-etil}-tiazol-2-il)-carbamato de terc-butilo. Sólido de color blanco. EM 460,4 ([M+Na]⁺).



ES 2 308 581 T3

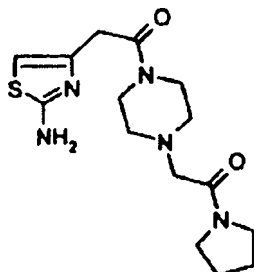
37.4 En analogía al ejemplo 33, el (4-{2-oxo-2-[4-(2-oxo-2-pirrolidin-1-il-etil)-piperazin-1-il]-etil}-tiazol-2-il)-carbamato de terc-butilo se desprotegió para proporcionar 2-(2-amino-tiazol-4-il)-1-[4-(2-oxo-2-pirrolidin-1-il-etil)-piperazin-1-il]-etanona. Sólido amorfo de color blanquecino. EM 338,3 ([M+H]⁺).

5

10

15

20



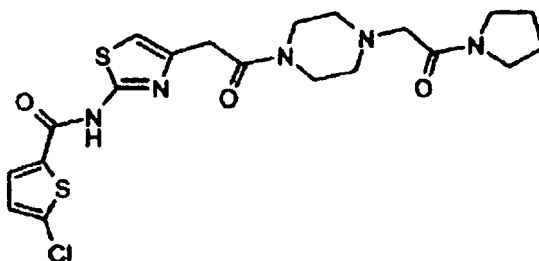
37.5 Utilizando el procedimiento general D, la 2-(2-amino-tiazol-4-il)-1-[4-(2-oxo-2-pirrolidin-1-il-etil)-piperazin-1-il]-etanona se acopló con ácido 5-clorotiofen-2-carboxílico para proporcionar la (4-{2-oxo-2-[4-(2-oxo-2-pirrolidin-1-il-etil)-piperazin-1-il]-etil}-tiazol-2-il)-amida del ácido 5-cloro-tiofen-2-carboxílico. Sólido amorfo de color amarillo. EM 482,4 ([M+H]⁺).

25

30

35

40



45 Ejemplo 38

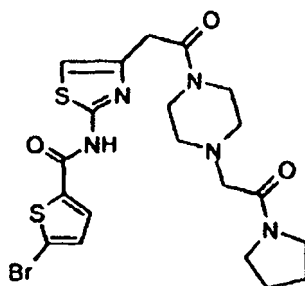
En analogía al ejemplo 37.5, la 2-(2-amino-tiazol-4-il)-1-[4-(2-oxo-2-pirrolidin-1-il-etil)-piperazin-1-il]-etanona (ejemplo 37.4) se acopló con ácido 5-bromotiofen-2-carboxílico, utilizando el método general D, para proporcionar (4-{2-oxo-2-[4-(2-oxo-2-pirrolidin-1-il-etil)-piperazin-1-il]-etil}-tiazol-2-il)-amida del ácido 5-bromotiofen-2-carboxílico. Sólido de color amarillo claro. EM 528,1 ([M+H]⁺).

50

55

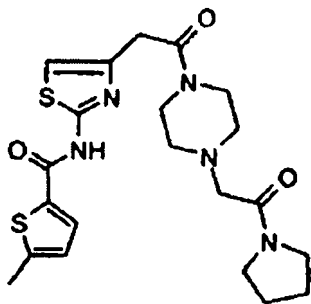
60

65



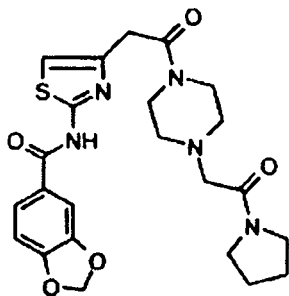
Ejemplo 39

En analogía al ejemplo 37.5, la 2-(2-amino-tiazol-4-il)-1-[4-(2-oxo-2-pirrolidin-1-il-etil)-piperazin-1-il]-etanona (ejemplo 37.4) se acopló con ácido 5-metiltiofen-2-carboxílico, utilizando el método general D, para proporcionar (4-{2-oxo-2-[4-(2-oxo-2-pirrolidin-1-il-etil)-piperazin-1-il]-etil}-tiazol-2-il)-amida del ácido 5-metiltiofen-2-carboxílico. Sólido de color amarillo claro. EM 462,3 ([M+H]⁺).



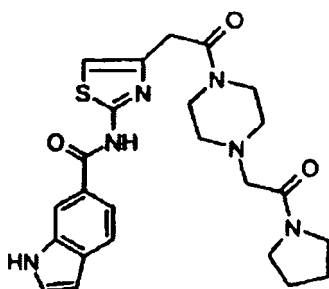
Ejemplo 40

En analogía al ejemplo 37.5, la 2-(2-amino-tiazol-4-il)-1-[4-(2-oxo-2-pirrolidin-1-il-etil)-piperazin-1-il]-etanona (ejemplo 37.4) se acopló con ácido piperonílico, utilizando el método general D, para proporcionar (4-{2-oxo-2-[4-(2-oxo-2-pirrolidin-1-il-etil)-piperazin-1-il]-etil}-tiazol-2-il)-amida del ácido benzo[1,3]dioxol-5-carboxílico. Sólido de color blanquecino. EM 486,4 ([M+H]⁺).



Ejemplo 41

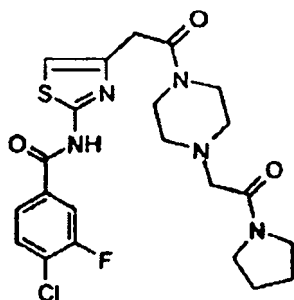
En analogía al ejemplo 37.5, la 2-(2-amino-tiazol-4-il)-1-[4-(2-oxo-2-pirrolidin-1-il-etil)-piperazin-1-il]-etanona (ejemplo 37.4) se acopló con el ácido indol-6-carboxílico, utilizando el método general D, para proporcionar (4-{2-oxo-2-[4-(2-oxo-2-pirrolidin-1-il-etil)-piperazin-1-il]-etil}-tiazol-2-il)-amida del ácido 1H-indol-6-carboxílico. Sólido de color blanquecino. EM 481,5 ([M+H]⁺).



ES 2 308 581 T3

Ejemplo 42

En analogía al ejemplo 37.5, la 2-(2-amino-tiazol-4-il)-1-[4-(2-oxo-2-pirrolidin-1-il-etil)-piperazin-1-il]-etanona (ejemplo 37.4) se acopló con el ácido 4-cloro-3-fluorocarboxílico, utilizando el método general D, para proporcionar 4-cloro-3-fluoro-N-(4-{2-oxo-2-[4-(2-oxo-2-pirrolidin-1-il-etil)-piperazin-1-il]-etil}-tiazol-2-il)-benzamida. Sólido de color blanquecino. EM 494,5 ([M+H]⁺).

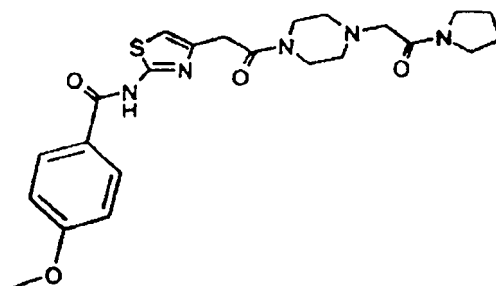
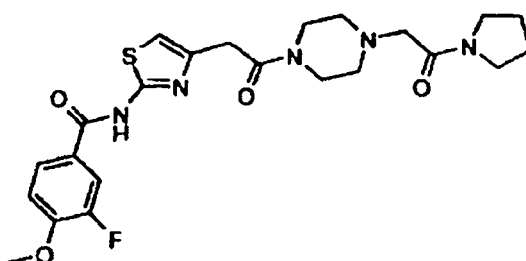


Ejemplo 43

En analogía al ejemplo 37.5, la 2-(2-amino-tiazol-4-il)-1-[4-(2-oxo-2-pirrolidin-1-il-etil)-piperazin-1-il]-etanona (ejemplo 37.4) se acopló con ácido 3-fluoro-4-metoxicarboxílico, utilizando el método general D, para proporcionar 3-fluoro-4-metoxi-(4-{2-oxo-2-[4-(2-oxo-2-pirrolidin-1-il-etil)-piperazin-1-il]-etil}-tiazol-2-il)-benzamida. Sólido de color amarillo claro. EM 490,4 ([M+H]⁺).

Ejemplo 44

En analogía al ejemplo 37.5, la 2-(2-amino-tiazol-4-il)-1-[4-(2-oxo-2-pirrolidin-1-il-etil)-piperazin-1-il]-etanona (ejemplo 37.4) se acopló con ácido p-anísico, utilizando el método general D, para proporcionar 4-metoxi-(4-{2-oxo-2-[4-(2-oxo-2-pirrolidin-1-il-etil)-piperazin-1-il]-etil}-tiazol-2-il)-benzamida. Sólido de color blanco. EM 472,3 ([M+H]⁺).



ES 2 308 581 T3

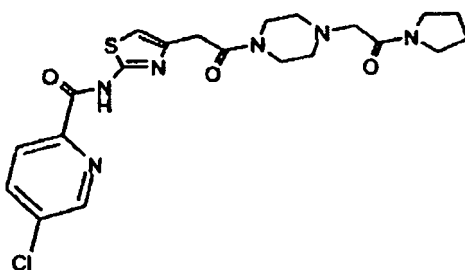
Ejemplo 45

En analogía al ejemplo 37.5, la 2-(2-amino-tiazol-4-il)-1-[4-(2-oxo-2-pirrolidin-1-il-etil)-piperazin-1-il]-etanona (ejemplo 37.4) se acopló con ácido 5-cloropiridina-2-carboxílico, utilizando el método general D, para proporcionar (4-(2-oxo-2-[4-(2-oxo-2-pirrolidin-1-il-etil)-piperazin-1-il]-etil)-tiazol-2-il)-amida del ácido 5-cloro piridina-2-carboxílico. Sólido de color amarillo. EM 477,3 ([M+H]⁺).

10

15

20



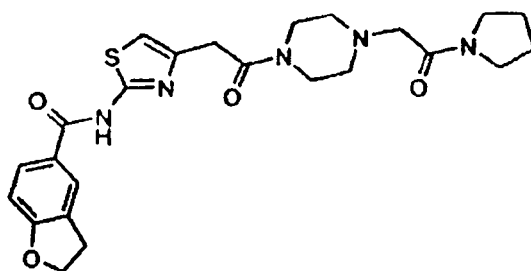
Ejemplo 46

En analogía al ejemplo 37.5, 2-(2-amino-tiazol-4-il)-1-[4-(2-oxo-2-pirrolidin-1-il-etil)-piperazin-1-il]-etanona (ejemplo 37.4) se acopló con ácido 2,3-dihidrobenzofurano-5-carboxílico, utilizando el método general D, para proporcionar (4-{2-oxo-2-[4-(2-oxo-2-pirrolidin-1-il-etil)-piperazin-1-il]-etil}-tiazol-2-il)-amida del ácido 2,3-dihidrobenzofuran-5-carboxílico. Sólido de color blanco. EM 506,5 ([M+Na]⁺).

30

35

40



45

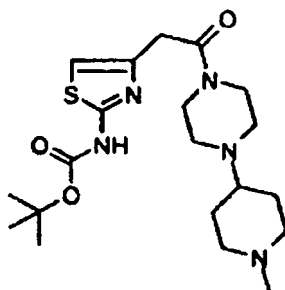
Ejemplo 47

47.1 Utilizando el método general C, el ácido (2-terc-butoxicarboniloamino-tiazol-4-il)-acético (ejemplo 37.2) se acopló con 1-(N-metilpiperidin-4-il)piperazina para proporcionar (4-{2-[4-(1-metil-piperidin-4-il)-piperazin-1-il]-2-oxo-etil}-tiazol-2-il) carbamato de terc-butilo. Polvo blanquecino. EM 424,0 ([M+H]⁺).

55

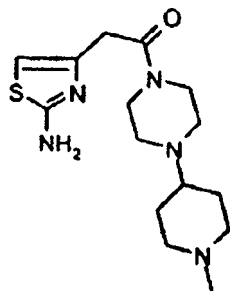
60

65

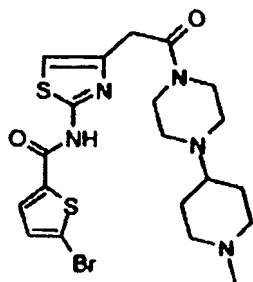


ES 2 308 581 T3

47.2 A una suspensión agitada de 3,9 g de (4-{2-[4-(1-metil-piperidin-4-il)-piperazin-1-il]-2-oxo-etil}-tiazol-2-il)-
carbamato de terc-butilo se le añadió 40 ml de HBr al 33% en ácido acético. La mezcla de reacción se agitó a TA
durante 4 h. La mezcla se dejó durante toda la noche en el refrigerador. Después se concentró para proporcionar un
sólido de color blanquecino que se suspendió en 50 ml de Et₂O, se trituró y se agitó a TA durante 3 h. El producto se
recogió por filtración, se lavó con Et₂O y se secó para proporcionar 5,6 g de trihidrobromuro de 2-(2-amino-tiazol-4-
il)-1-[4-(1-metil-piperidin-4-il)-piperazin-1-il]-etanona. Sólido de color blanquecino. EM 324,4 ([M+H]⁺).

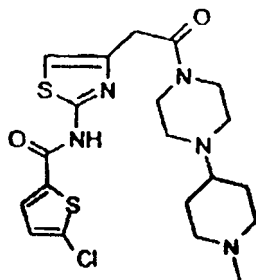


47.3 Utilizando el procedimiento general D, el trihidrobromuro de 2-(2-amino-tiazol-4-il)-1-[4-(1-metil-piperidin-
4-il)-piperazin-1-il]-etanona se acopló con ácido 5-bromotiofen-2-carboxílico para proporcionar (4-{2-[4-(1-metil-
piperidin-4-il)-piperazin-1-il]-2-oxo-etil}-tiazol-2-il)-amida del ácido 5-bromo-tiofen-2-carboxílico. Sólido de color
amarillo. EM 514,3 ([M+H]⁺).



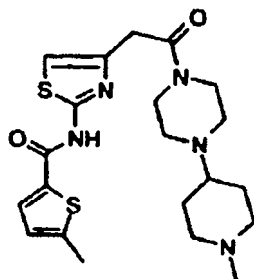
Ejemplo 48

En analogía al ejemplo 47.3, el trihidrobromuro de 2-(2-amino-tiazol-4-il)-1-[4-(1-metil-piperidin-4-il)-piperaza-
zin-1-il]-etanona (ejemplo 47.2) se acopló con ácido 5-clorotiofen-2-carboxílico, utilizando el método general D, para
proporcionar (4-{2-[4-(1-metil-piperidin-4-il)-piperazin-1-il]-2-oxo-etil}-tiazol-2-il)-amida del ácido 5-cloro-tiofen-
2-carboxílico. Sólido naranja claro. EM 468,5 ([M+H]⁺).



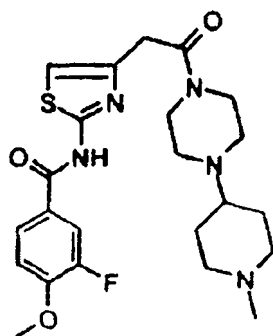
Ejemplo 49

En analogía al ejemplo 47.3, el trihidrobromuro de 2-(2-amino-tiazol-4-il)-1-[4-(1-metil-piperidin-4-il)-piperazin-1-il]-etanona (ejemplo 47.2) se acopló con ácido 5-metiltiofen-2-carboxílico, utilizando el método general D, para proporcionar 4-{2-[4-(1-metil-piperidin-4-il)-piperazin-1-il]-2-oxo-etil}-tiazol-2-il)-amida del ácido 5-metiltiofen-2-carboxílico. Sólido de color amarillo claro. EM 448,4 ($[M+H]^+$).



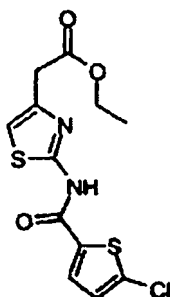
Ejemplo 50

En analogía al ejemplo 47.3, el trihidrobromuro de 2-(2-amino-tiazol-4-il)-1-[4-(1-metil-piperidin-4-il)-piperazin-1-il]-etanona (ejemplo 47.2) se acopló con ácido 3-fluoro-4-metoxibenzoico, utilizando el método general D, para proporcionar 3-fluoro-4-metoxi-N-(4-{2-[4-(1-metil-piperidin-4-il)-piperazin-1-il]-2-oxo-etil}-tiazol-2-il)-benzamida. Sólido amorfo de color blanquecino. EM 476,3 ($[M+H]^+$).



Ejemplo 51

51.1 Utilizando el método general A, el ácido 5-clorotiofen-2-carboxílico y el acetato de etil-2-amino-4-tiazol se acoplaron para proporcionar {2-[(5-cloro-tiofen-2-carbonilo)-amino]-tiazol-4-il}-acetato de etilo. Sólido de color blanquecino. EM 331,3 ($[M+H]^+$).



ES 2 308 581 T3

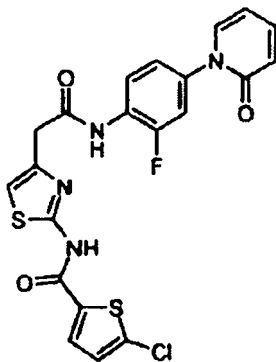
51.2 Utilizando el método general F, el ácido 5-clorotiofen-2-carboxílico y el acetato de etil-2-amino-4-tiazol reaccionaron con 1-(4-amino-3-fluoro-fenil)-1H-piridin-2-ona (CAS 536747-52-1, preparado según C. F. Bigge *et al.*, solicitud de patente WO 2003045912) para proporcionar (4-{{[2-fluoro-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenilcarbamoil]-metil}-tiazol-2-il)-amida del ácido 5-cloro-tiofen-2-carboxílico. Sólido de color amarillo claro. EM 489,3 ([M+H]⁺).

5

10

15

20



25 Ejemplo 52

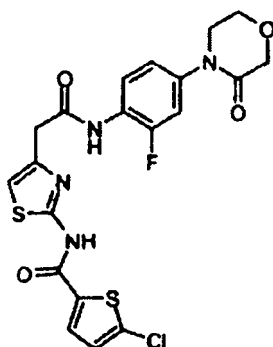
En analogía al ejemplo 51.2, el {2-[(5-cloro-tiofen-2-carbonilo)-amino]-tiazol-4-il}-acetato de etilo (ejemplo 51.1) reaccionó con 4-(4-amino-3-fluorofenil)-morfolin-3-ona (CAS 742073-22-9) para proporcionar (2-[(5-clorotiofen-2-carbonilo)-amino]-tiazol-4-il)-acetato de etilo. Sólido de color amarillo claro. EM 495,4 ([M+H]⁺).

30

35

40

45



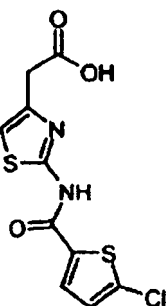
50 Ejemplo 53

53.1 Utilizando el método general E, el {2-[(5-cloro-tiofen-2-carbonilo)-amino]-tiazol-4-il}-acetato de etilo (ejemplo 51.1) se hidrolizó para proporcionar el ácido {2-[(5-cloro-tiofen-2-carbonilo)-amino]-tiazol-4-il}-acético. Sólido de color blanquecino. EM 301,0 ([M-H]⁻).

55

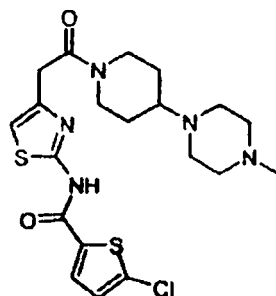
60

65



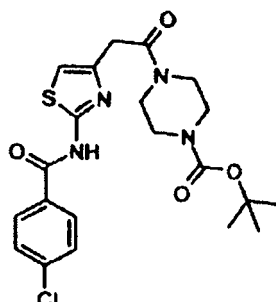
ES 2 308 581 T3

53.2 Utilizando el método general A, el ácido {2-[(5-cloro-tiofen-2-carbonilo)-amino]-tiazol-4-il}-acético se acopló con 1-metil-4-(piperidin-4-il)-piperazina para proporcionar 4-{2-[4-(4-metil-piperazin-1-il)-piperidin-1-il]-2-oxoetil}-tiazol-2-il)-amida del ácido 5-cloro-tiofen-2-carboxílico. Sólido amorfo de color amarillo. EM 468,4 ([M+H]⁺).

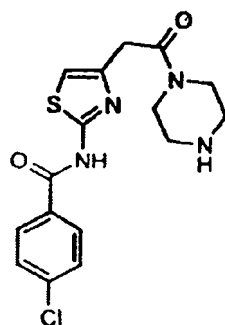


Ejemplo 54

54.1 Utilizando el método general A, con THF en lugar de DMF como solvente, el [2-(4-cloro-benzoilamino)-tiazol-4-il]-acetato de etilo (ejemplo 1.1) se acopló con el carboxilato de terc-butil-1-piperazina para proporcionar 4-{2-[2-(4-clorobenzoilamino)-tiazol-4-il]-acetil}-piperazina-1-carboxilato de terc-butilo. Sólido de color blanco. EM 465,1 ([M+H]⁺).

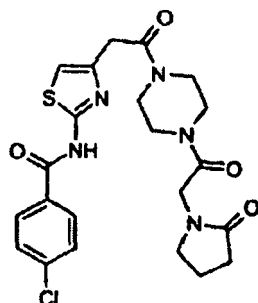


54.2 En analogía al ejemplo 33, el 4-{2-[2-(4-cloro-benzoilamino)-tiazol-4-il]-acetil}-piperazina-1-carboxilato de terc-butilo se desprotegió para proporcionar 4-cloro-N-[4-(2-oxo-2-piperazin-1-il-etil)-tiazol-2-il]-benzamida. Sólido de color blanco. EM 365,1 ([M+H]⁺).



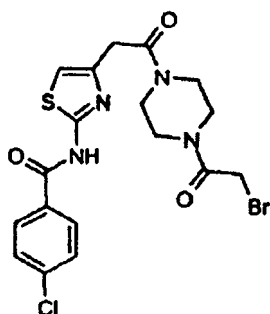
ES 2 308 581 T3

54.3 Utilizando el procedimiento general A, la 4-cloro-N-[4-(2-oxo-2-piperazin-1-il-etil)-tiazol-2-il]-benzamida se acopló con ácido (2-oxo-pirrolidina-1-il)-acético (CAS 53934-76-2) para proporcionar 4-cloro-N-[4-(2-oxo-2-(4-[2-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-acetil]-piperazin-1-il)-etil)-tiazol-2-il]-benzamida. Sólido de color blanco. EM 490,4 ($[M+H]^+$).

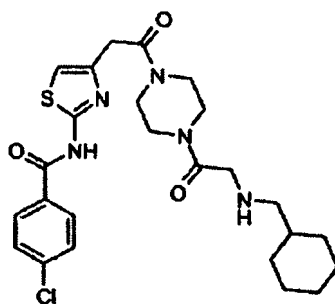


Ejemplo 55

55.1 Utilizando el método general A, con THF en lugar de DMF como solvente, 4-cloro-N-[4-(2-oxo-2-piperazin-1-ilet)-tiazol-2-il]-benzamida (ejemplo 54.2) se acopló con ácido bromoacético para proporcionar N-(4-{2-[4-(2-bromo-acetil)-piperazin-1-il]-2-oxo-etil}-tiazol-2-il)-4-cloro-benzamida. Sólido amorfo de color blanco.



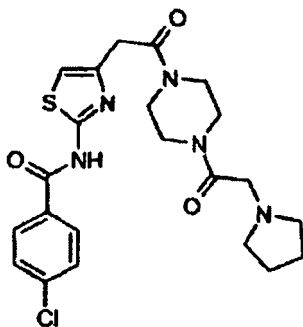
55.2 A una mezcla agitada de 100 mg de N-(4-{2-[4-(2-bromo-acetil)-piperazin-1-il]-2-oxo-etil}-tiazol-2-il)-4-cloro-benzamida en 5 ml de THF a TA se le añadieron 0,04 ml de (aminometil)ciclohexano y 0,09 ml de trietilamina. Tras 48 h de agitación a TA bajo una atmósfera de argón, la mezcla de reacción se concentró. El producto bruto se purificó mediante cromatografía sobre sílice utilizando un gradiente desde CH_2Cl_2 hasta $CH_2Cl_2/MeOH$ 95:5 en 20 min para proporcionar 19 mg de 4-cloro-N-(4-(2-{4-(2-(ciclohexilmetil-amino)-acetil]-piperazin-1-il}-2-oxo-etil)-tiazol-2-il)-benzamida. Sólido de color blanco. EM 518,5 ($[M+H]^+$).



ES 2 308 581 T3

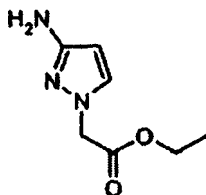
Ejemplo 56

En analogía al ejemplo 55.2, N-(4-{2-[4-(2-bromo-acetil)-piperazin-1-il]-2-oxoetil}-tiazol-2-il)-4-cloro-benzamida reaccionó con pirrolidina para proporcionar 4-cloro-N-(4-{2-oxo-2-[4-(2-pirrolidin-1-il-acetil)-piperazin-1-il]-etil}-tiazol-2-il)-benzamida. Sólido amorfo de color blanquecino. EM 476,0 ([M+H]⁺).

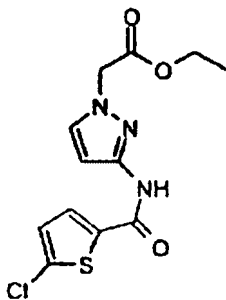


Ejemplo 57

57.1 A una solución agitada, enfriada (0°C) de 1,6 g de 3-aminopirazol en DMF bajo una atmósfera de argón se le añadió terc-butolato de potasio. Tras 30 min. agitando a 0°C, se le añadió yodoacetato de etilo en una porción. Tras 2 h de agitación a 0°C, se retiró el baño de hielo y la agitación a TA continuó durante 22 h. La mezcla se concentró para poder retirar el máximo DMF posible. El residuo se recogió en EtOAc y se lavó con H₂O. La fase acuosa se extrajo con EtOAc. Los orgánicos combinados se lavaron con H₂O y salmuera, se secaron (MgSO₄), se filtraron y se concentraron. El producto bruto se purificó mediante cromatografía sobre sílice utilizando un gradiente a desde ciclohexano hasta EtOAc en 40 min para proporcionar 366 mg (3-amino-pirazol-1-il)-acetato de etilo como un aceite viscoso de color amarillo.



57.2 Utilizando el método general A, con THF en lugar de DMF como solvente, el (3-amino-pirazol-1-il)-acetato de etilo se acopló con ácido 5-clorotiofen-2-carboxílico para proporcionar {3-[(5-cloro-tiofen-2-carbonilo)-amino]-pirazol-1-il}-acetato de etilo. Sólido de color amarillo claro. EM 314,0 ([M+H]⁺).



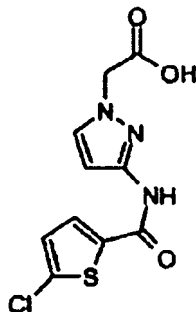
ES 2 308 581 T3

57.3 Utilizando el método general E, el {3-[(5-cloro-tiofen-2-carbonilo)-amino]-pirazol-1-il}-acetato de etilo se hidrolizó para proporcionar ácido {3-[(5-cloro-tiofen-2-carbonilo)-amino]-pirazol-1-il}-acético. Polvo blanquecino. EM 284,0 ([M-H]⁻).

5

10

15



20

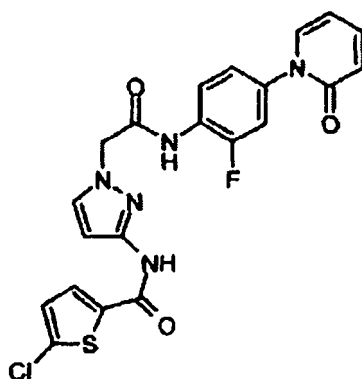
25

57.4 De acuerdo con el método general B, el ácido {3-[(5-cloro-tiofen-2-carbonilo)-amino]-pirazol-1-il}-acético reaccionó con 1-(4-amino-3-fluoro-fenil)-1H-piridin-2-ona (CAS 536747-52-1, preparado según C. F. Bigge *et al.*, solicitud de patente WO 2003045912) para proporcionar la (1-{[2-fluoro-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenilcarbamoil]-metil}-1H-pirazol-3-il)-amida del ácido 5-cloro-tiofen-2-carboxílico. Sólido de color blanco. EM 472,4 ([M+H]⁺).

30

35

40



45

Ejemplo 58

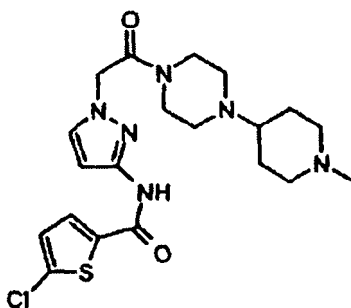
50

Utilizando el método general A, utilizando THF en lugar de DMF como solvente, el ácido {3-[(5-cloro-tiofen-2-carbonilo)-amino]-pirazol-1-il}-acético (ejemplo 57.3) reaccionó con 1-(N-metil-4-piperidil)-piperazina para proporcionar (1-{2-[4-(1-metil-piperidin-4-il)-piperazin-1-il]-2-oxo-etil}-1H-pirazol-3-il)-amida del ácido 5-cloro-tiofen-2-carboxílico. Sólido de color blanquecino. EM 451,3 ([M+H]⁺).

55

60

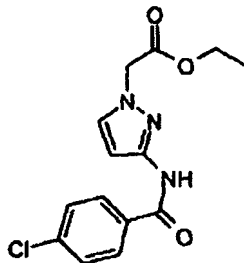
65



ES 2 308 581 T3

Ejemplo 59

59.1 Utilizando el método general A, con THF en lugar de DMF como solvente, el (3-amino-pirazol-1-il)-acetato de etilo (ejemplo 57.1) se acopló con ácido 4-clorobenzoico para proporcionar [3-(4-cloro-benzoilamino)-pirazol-1-il]-acetato de etilo. Sólido de color blanquecino. EM 308,3 ($[M+H]^+$).

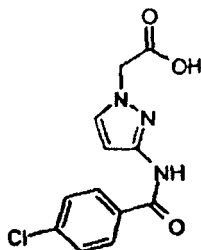


10

15

59.2 Utilizando el método general E, [3-(4-cloro-benzoilamino)-pirazol-1-il]-acetato de etilo se hidrolizó para proporcionar el ácido [3-(4-cloro-benzoilamino)-pirazol-1-il]-acético. Polvo blanco. EM 278,0 ($[M-H]^-$).

20

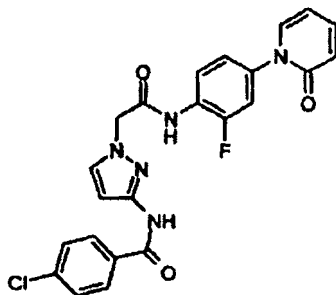


25

30

59.3 De acuerdo con el método general B, el ácido [3-(4-cloro-benzoilamino)-pirazol-1-il]-acético reaccionó con 1-(4-amino-3-fluoro-fenil)-1H-piridin-2-ona (CAS 536747-52-1, preparado según C. F. Bigge *et al.*, solicitud de patente WO 2003045912) para proporcionar 4-cloro-N-(1-([2-fluoro-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenilcarbamoil]-metil)-1H-pirazol-3-il)-benzamida. Sólido de color blanco. EM 466,3 ($[M+H]^+$).

35



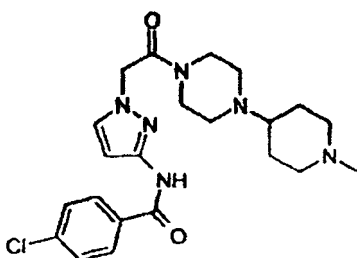
40

45

50 Ejemplo 60

Utilizando el método general A, utilizando THF en lugar de DMF como solvente, el ácido [3-(4-cloro-benzoilamino)-pirazol-1-il]-acético (ejemplo 59.2) reaccionó con 1-(N-metil-4-piperidil)-piperazina para proporcionar 4-cloro-N-(1-([2-(4-(1-metil-piperidin-4-il)-piperazin-1-il]-2-oxo-etil)-1H-pirazol-3-il)-benzamida. Sólido de color blanquecino. EM 445,4 ($[M+H]^+$).

55



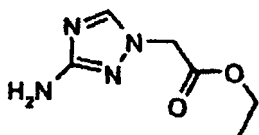
60

65

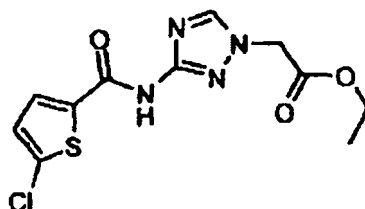
ES 2 308 581 T3

Ejemplo 61

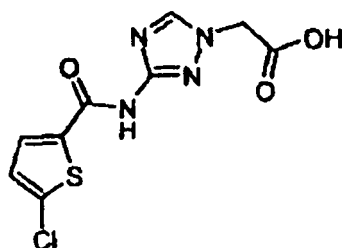
61.1 A una mezcla agitada de 2,8 g de 3-amino-1,2,4-triazol en 50 ml de DMF, 1,57 g de NaH se añadieron lentamente a 0°C bajo una atmósfera de argón. Tras 1 h agitando a 0°C, se añadieron 3,31 ml de yodoacetato de etilo. La mezcla de reacción se agitó a TA durante toda la noche. La mezcla se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc y CH₂Cl₂/MeOH 9:1. La fase orgánica se secó (MgSO₄), se filtró y concentró. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en sílice, utilizando un gradiente desde CH₂Cl₂ hasta CH₂Cl₂/MeOH 9:1 y después la cristalización desde ciclohexano/EtOAc para proporcionar 750 mg de (3-amino-[1,2,4]triazol-1-il)-acetato de etilo como un sólido de color blanco.



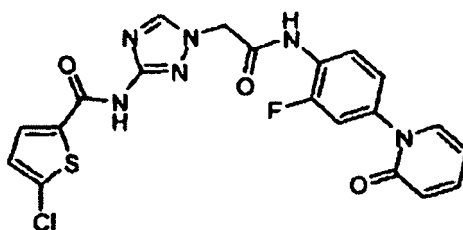
61.2 Utilizando el método general A, el (3-amino-[1,2,4]triazol-1-il)-acetato de etilo se acopló con ácido 5-clorotiofen-2-carboxílico para proporcionar {3-[(5-cloro-tiofen-2-carbonilo)-amino]-[1,2,4]triazol-1-il}-acetato de etilo. Sólido de color blanquecino. EM 315,1 ([M+H]⁺).



61.3 Utilizando el método general E, el {3-[(5-cloro-tiofen-2-carbonilo)-amino]-[1,2,4]triazol-1-il}-acetato de etilo se hidrolizó para proporcionar el ácido {3-[(5-cloro-tiofen-2-carbonilo)-amino]-[1,2,4]triazol-1-il}-acético. Polvo blanquecino. EM 285,0 ([M-H]⁻).



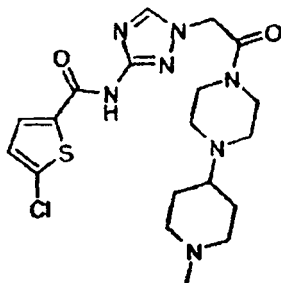
61.4 De acuerdo con el método general B, el ácido {3-[(5-cloro-tiofen-2-carbonilo)-amino]-[1,2,4]triazol-1-il}-acético reaccionó con 1-(4-amino-3-fluorofenil)-1H-piridin-2-ona (CAS 536747-52-1, preparado según C. F. Bigge *et al.*, solicitud de patente WO 2003045912) para proporcionar (1-{[2-fluoro-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenilcarbamoil]-metil}-1H-[1,2,4]triazol-3-il)-amida del ácido 5-cloro-tiofen-2-carboxílico. Sólido de color blanquecino. EM 473,4 ([M+H]⁺).



ES 2 308 581 T3

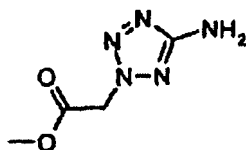
Ejemplo 62

Utilizando el método general A, utilizando THF en lugar de DMF como solvente, el ácido {3-[(5-cloro-tiofen-2-carbonilo)-amino]-[1,2,4]triazol-1-il}-acético (ejemplo 61.3) reaccionó con 1-(N-metil-4-piperidil)-piperazina para proporcionar (1-{2-[4-(1-metil-piperidin-4-il)-piperazin-1-il]-2-oxo-etil}-1H-[1,2,4]triazol-3-il)-amida del ácido 5-clorotiofen-2-carboxílico. Sólido de color blanquecino. EM 452,3 ([M+H]⁺).

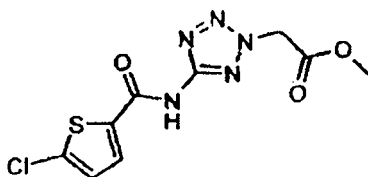


20 Ejemplo 63

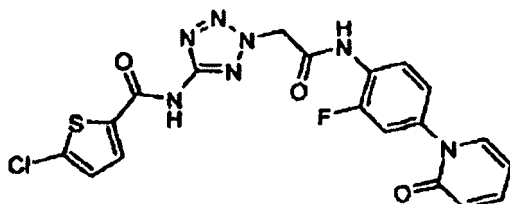
63.1 Una solución de 8,5 g de 5-amino-1H-tetrazol, 8,8 ml de cloroacetato de metilo y 5,8 g de hidróxido de potasio en 100 ml de metanol se calentaron a reflujo bajo una atmósfera de argón y se agitaron durante 18 h. Un sólido de color blanco precipitó lentamente. La suspensión se enfrió a TA El sólido de color blanco se separó por filtración y se lavó con metanol. El filtrado se concentró. El residuo se suspendió en 100 ml de EtOH y se calentó a reflujo. Tras 1 h de agitación a reflujo, la mezcla se filtró mientras estaba caliente. El filtrado se concentró. El residuo se recristalizó en 100 ml de EtOH para proporcionar 1,8 g de (5-amino-tetrazol-2-il)-acetato de metilo como un sólido cristalino incoloro.



63.2 Utilizando el método general D, el (5-amino-tetrazol-2-il)-acetato de metilo se acopló con el ácido 5-clorotiofen-2-carboxílico para proporcionar el {5-[(5-cloro-tiofen-2-carbonilo)-amino]-tetrazol-2-il}-acetato de metilo. Sólido de color blanco. EM 302,0 ([M+H]⁺).



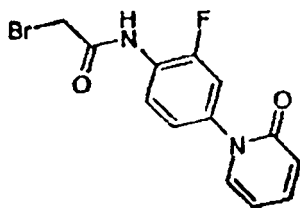
63.3 Utilizando el método general F, el {5-[(5-cloro-tiofen-2-carbonilo)-amino]-tetrazol-2-il}-acetato de metilo reaccionó con 1-(4-amino-3-fluorofenil)-1H-piridin-2-ona (CAS 536747-52-1, preparado según C. F. Bigge *et al.*, solicitud de patente WO 2003045912) para proporcionar (2-{[2-fluoro-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenilcarbamoil]-metil}-2H-tetrazol-5-il)-amida del ácido 5-cloro-tiofen-2-carboxílico. Sólido de color blanquecino. EM 474,3 ([M+H]⁺).



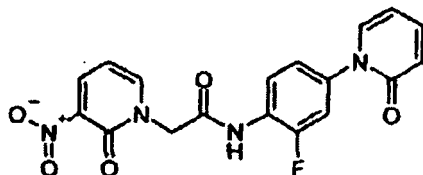
ES 2 308 581 T3

Ejemplo 64

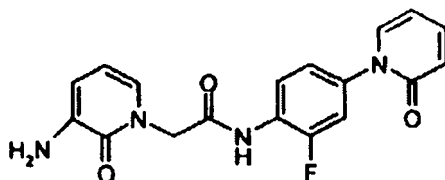
64.1 Una solución de 1-(4-amino-3-fluoro-fenil)-1H-piridin-2-ona (CAS 536747-52-1, preparada según C. F. Bigge *et al.*, solicitud de patente WO 2003045912) en 150 ml de THF se trató con 5,8 ml de trietilamina y 3,2 ml de bromuro de bromoacetilo. La mezcla de reacción se agitó durante toda la noche a TA, después se trató de nuevo con 2,1 ml de bromuro de bromoacetilo. Tras agitar durante toda la noche a TA, el sólido se retiró por filtración y se lavó con THF. Después se disolvió 11 EtOAc y se lavó 2x con 100 ml de H₂O. La fase orgánica se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró para proporcionar 3,0 g de 2-bromo-[2-fluoro-4-(2-oxo-piridin-1-il)-fenil]-acetamida como un sólido de color blanquecino. EM 325,1 ([M+H]⁺).



64.2 Una suspensión de 34 mg de hidruro de sodio en 2 ml de DMF se enfrió a 0°C y se trató por porciones con 100 mg de 2-hidroxi-3-nitropiridina. La mezcla de reacción se agitó durante 30 min, después se trató a 0°C con 0,244 mg de 2-bromo-[2-fluoro-4-(2-oxo-piridin-1-il)-fenil]-acetamida. La mezcla de reacción se agitó durante toda la noche a TA, después se diluyó con EtOAc y se lavó con agua. La fase orgánica se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró. El producto bruto se purificó mediante cromatografía (gel de sílice, gradiente CH₂Cl₂ -> CH₂Cl₂/MeOH 95:5) para proporcionar 61 mg de [2-fluoro-4-(2-oxopiridin-1-il)-fenil]-2-(3-nitro-2-oxo-piridin-1-il)-acetamida como un sólido de color amarillo claro. EM 385,1 ([M+H]⁺).



64.3 Una suspensión de 60 mg de [2-fluoro-4-(2-oxo-piridin-1-il)-fenil]-2-(3-nitro-2-oxo-piridin-1-il)-acetamida en 1 ml de ácido acético se trató por porciones con 82 mg de polvo de zinc activado. La mezcla de reacción se agitó durante 3 h a TA. El sólido se separó por filtración y se lavó cuidadosamente con EtOH. El filtrado se concentró. El producto bruto se purificó mediante cromatografía (sílice, gradiente CH₂Cl₂ -> CH₂Cl₂/MeOH 95:5) para proporcionar 39 mg de 2-(3-amino-2-oxo-piridin-1-il)-[2-fluoro-4-(2-oxo-piridin-1-il)-fenil]-acetamida como un sólido de color blanquecino. EM 355,0 ([M+H]⁺).

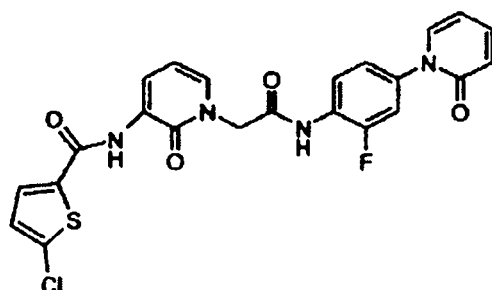


64.4 Utilizando el método general A, la 2-(3-amino-2-oxo-piridin-1-il)-[2-fluoro-4-(2-oxo-piridin-1-il)-fenil]-acetamida reaccionó con ácido 5-cloro-tiofen-2-carboxílico para proporcionar (1-{[2-fluoro-4-(2-oxo-piridin-1-il)-fenil]-carbamoil}-metil)-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-il)-amida del ácido 5-cloro-tiofen-2-carboxílico. Sólido de color blanquecino. EM 499,3 ([M+H]⁺).

ES 2 308 581 T3

Ejemplo A

Los comprimidos recubiertos de película que contienen los siguientes ingredientes pueden elaborarse de forma convencional:



<u>Ingredientes</u>	<u>Por comprimido</u>	
Núcleo:		
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
Glicolato de almidón sódico	12,5 mg	17,0 mg
Estearato de magnesio	1,5 mg	4,5 mg
(Peso del núcleo)	120,0 mg	350,0 mg
Película de recubrimiento:		
Hidroxipropil metil celulosa	3,5 mg	7,0 mg
Polietilenglicol 6000	0,8 mg	1,6 mg
Talco	1,3 mg	2,6 mg
Óxido de hierro (amarillo)	0,8 mg	1,6 mg
Dióxido de titanio	0,8 mg	1.6 mg

El ingrediente activo se tamizó y se mezcló con celulosa microcristalina y la mezcla se granuló con una solución de polivinilpirrolidona en agua. El granulado se mezcló con glicolato de almidón sódico y estearato de magnesio y se comprimió para proporcionar núcleos de 120 o 350 mg respectivamente. Los núcleos se lacaron con una solución acuosa/suspensión de la película de recubrimiento anteriormente mencionada.

ES 2 308 581 T3

Ejemplo B

Las cápsulas que contienen los siguientes ingredientes pueden elaborarse de forma convencional:

5

	<u>Ingredientes</u>	<u>Por cápsula</u>
10	Compuesto de fórmula (I)	25,0 mg
	Lactosa	150,0 mg
15	Almidón de maíz	20,0 mg
	Talco	5,0 mg

20

Los componentes se tamizaron, mezclaron y se introdujeron en cápsulas de tamaño 2.

25 Ejemplo C

Las soluciones inyectables pueden tener la siguiente composición:

30

	Compuesto de fórmula (I)	3,0 mg
	Polietilenglicol 400	150,0 mg
35	Ácido acético	c.s. hasta pH 5,0
	Agua para soluciones inyectables	hasta 1,0 ml

40

El ingrediente activo se disolvió en una mezcla de Polietilenglicol 400 y agua para inyección (parte). El pH se ajustó a 5,0 mediante ácido acético. El volumen se ajustó a 1,0 ml mediante la adición de la cantidad residual de agua. La solución se filtró, se introdujo en viales utilizando una cantidad apropiada y se esterilizó.

50

(Tabla pasa a página siguiente)

55

60

65

ES 2 308 581 T3

Ejemplo D

Las cápsulas blandas de gelatina que contienen los siguientes ingredientes pueden elaborarse de forma convencional:

5		
	Contenido de la cápsula	
10	Compuesto de fórmula (I)	5,0 mg
	Cera amarilla	8,0 mg
15	Aceite de semilla de soja hidrogenado	8,0 mg
	Aceites vegetales parcialmente hidrogenados	34,0 mg
20	Aceite de semilla de soja	110,0 mg
	Peso del contenido de la cápsula	165,0 mg
25	cápsula de gelatina	
	Gelatina	75,0 mg
	Glicerol 85 %	32,0 mg
30	Karion 83 (materia seca)	8,0 mg
	Dióxido de titanio	0,4 mg
35	Óxido de hierro amarillo	1,1 mg

El ingrediente activo se disolvió en una fusión caliente del resto de ingredientes y la mezcla se introdujo en cápsulas de gelatina de tamaño adecuado. Las cápsulas blandas de gelatina rellenas se trataron de acuerdo con los procedimientos normales.

Ejemplo E

Los sobres que contienen los siguientes ingredientes pueden elaborarse de forma convencional:

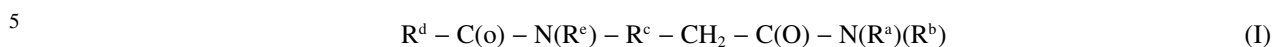
50	Compuesto de fórmula (I)	50,0 mg
	Lactosa, polvo fino	1015,0 mg
	Celulosa microcristalina (AVICEL PH 102)	1400,0 mg
55	Carboximetil celulosa sódica	14,0 mg
	Polivinilpirrolidona K 30	10,0 mg
60	Estearato magnésico	10,0 mg
	Aditivos aromatizantes	1,0 mg

El ingrediente activo se mezcló con lactosa, celulosa microcristalina y carboximetil celulosa sódica y se granuló con una mezcla de polivinilpirrolidona en agua. El granulado se mezcló con estearato magnésico y los aditivos aromatizantes y se introdujeron en sobres.

ES 2 308 581 T3

REIVINDICACIONES

1. Los compuestos de fórmula (I)



en los que

10 R^a es hidrógeno o alquilo C_{1-6} ;

R^b es R^{b1} - R^{b2} , en el que

15 R^{b1} es arilo o heteroarilo, dicho arilo y heteroarilo están opcionalmente sustituidos por uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de entre el grupo que consiste en alquilo C_{1-6} y halógeno, y

20 R^{b2} es arilo, heteroarilo o heterociclilo, dicho arilo, heteroarilo y heterociclilo están opcionalmente sustituidos por uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de entre el grupo que consiste en alquilo C_{1-6} , alqueno C_{2-6} , alquino C_{2-6} , alcoxi C_{1-6} , halógeno, ciano, nitro, amino, amino sustituido por mono- o di-alquilo C_{1-6} , hidroxil, hidroxialquilo C_{1-6} , aminocarbonilo, aminocarbonilo sustituido por mono- o di-alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , alquilsulfonilo C_{1-6} , alquilsulfinilo C_{1-6} , tioalquilo C_{1-6} , aminoalquilo C_{1-6} , aminoalquilo C_{1-6} sustituido por mono- o di-alquilo C_{1-6} , aminosulfonilo y aminosulfonilo sustituido por mono- o di-alquilo C_{1-6} , y uno o dos átomos de carbono de dicho arilo, heteroarilo y heterociclilo están opcionalmente reemplazados por un grupo carbonilo; o

25 R^a y R^b , junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman heterociclilo-A- R^{b3} , en el que dicho heterociclilo está opcionalmente sustituido por halógeno o alquilo C_{1-6} , y

30 A es un enlace, -O- o alqueno C_{1-6} en el que un - CH_2 - está opcionalmente reemplazado por un grupo carbonilo, y/o otro - CH_2 - está opcionalmente reemplazado por - NR^f -, y

R^{b3} es amino opcionalmente mono- o di-sustituido por un sustituyente independientemente seleccionado de entre el grupo que consiste en alquilo C_{1-6} , alqueno C_{2-6} y alquino C_{2-6} , o

35 R^{b3} es arilo, heteroarilo, cicloalquilo C_{3-7} o heterociclilo, dicho arilo, heteroarilo, cicloalquilo C_{3-7} y heterociclilo están opcionalmente sustituidos por uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de entre el grupo que consiste en alquilo C_{1-6} , alqueno C_{2-6} , alquino C_{2-6} , alcoxi C_{1-6} , halógeno, ciano, nitro, amino, aminoalquilo C_{1-6} sustituido por mono- o di-alquilo C_{1-6} , hidroxil, hidroxialquilo C_{1-6} , aminocarbonilo, aminocarbonilo sustituido por mono- o di-alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , alquilsulfonilo C_{1-6} , alquilsulfinilo C_{1-6} , tioalquilo C_{1-6} , aminoalquilo C_{1-6} ; aminoalquilo C_{1-6} sustituido por mono- o di-alquilo C_{1-6} , aminosulfonilo y aminosulfonilo sustituido por mono- o di-alquilo C_{1-6} , y uno o dos átomos de carbono de dicho arilo, heteroarilo, cicloalquilo C_{3-7} y heterociclilo están opcionalmente reemplazados por un grupo carbonilo;

45 R^c es heteroarilo opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de entre el grupo que consiste en halógeno y alquilo C_{1-6} , y uno o dos átomos de carbono de dicho heteroarilo están opcionalmente reemplazados por un grupo carbonilo;

50 R^d es arilo, heteroarilo o heterociclilo, dicho arilo, heteroarilo y heterociclilo están opcionalmente sustituidos por uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de entre el grupo que consiste en halógeno, alquilo C_{1-6} y alcoxi C_{1-6} , y el arilo puede estar fusionado a un anillo heterociclilo;

R^e es hidrógeno o alquilo C_{1-6} ;

R^f es hidrógeno o alquilo C_{1-6} ;

55 y las sales farmacéuticamente aceptable de los mismos.

en los que

60 el término "arilo" significa un grupo fenilo o a naftilo;

el término "heterociclilo" significa un radical monocíclico o bicíclico no aromático de entre tres y ocho átomos en el anillo en el que uno o dos átomos del anillo son heteroátomos seleccionados de entre N, O o S(O) n (en el que n es un entero de 0 a 2), y los átomos del anillo restantes son C;

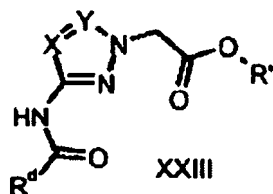
65 el término "heteroarilo" significa un radical monocíclico o bicíclico de entre 5 y 12 átomos en el anillo con al menos un anillo aromático que contiene uno, dos o tres heteroátomos en el anillo seleccionados de entre N, O y S, y los átomos del anillo restantes son C, entendiéndose que el punto de unión del radical heteroarilo será sobre un anillo aromático.

ES 2 308 581 T3

2. Los compuestos de acuerdo con la reivindicación 1, en los que R^a y R^b, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman heterociclilo-A-R^{b3}, en los que dicho heterociclilo está opcionalmente sustituido por halógeno o alquilo C₁₋₆, y A y R^{b3} son como se han definido en la reivindicación 1.
- 5 3. Los compuestos de acuerdo con la reivindicación 2, en los que el heterociclilo-A-R^{b3} es piperazin-1-ilo o piperidin-1-ilo, dichos piperazin-1-ilo o piperidin-1-ilo se unen a -A-R^{b3} en la posición 4.
4. Los compuestos de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 2 a 3, en los que A es un enlace o -CH₂-C(O)-.
- 10 5. Los compuestos de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 2 a 4, en los que R^{b3} es heterociclilo opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de entre el grupo que consiste en alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, amino, mono- o di-amino sustituido por alquilo C₁₋₆, hidroxil, hidroxialquilo C₁₋₆, aminocarbonilo, aminocarbonilo sustituido por mono- o di-alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, alquilsulfonilo C₁₋₆, alquilsulfonilo C₁₋₆, tialquilo C₁₋₆, y uno o dos átomos de carbono de dicho heterociclilo están opcionalmente reemplazados por un grupo carbonilo.
- 15 6. Los compuestos de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 2 a 5, en los que R^{b3} es piperidinilo, pirrolidinilo, morfolinilo, piperazinilo o tiazolidinilo, dicho heterociclilo está opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de entre el grupo que consiste en alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, amino, amino sustituido por mono- o di-alquilo C₁₋₆, hidroxil, hidroxialquilo C₁₋₆, aminocarbonilo, aminocarbonilo sustituido por mono- o di-alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, alquilsulfonilo C₁₋₆, alquilsulfonilo C₁₋₆, tialquilo C₁₋₆, y uno o dos átomos de carbono de dicho grupo heterociclilo están opcionalmente reemplazados por un grupo carbonilo.
- 20 7. Los compuestos de acuerdo con la reivindicación 1, en los que R^a es hidrógeno o alquilo C₁₋₆, y R^b es R^{b1}-R^{b2}, en el que R^{b1} y R^{b2} son como se han definido en la reivindicación 1.
- 25 8. Los compuestos de acuerdo con la reivindicación 7, en los que R^a es hidrógeno.
- 30 9. Los compuestos de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 7 y 8, en los que R^{b1} es fenilo opcionalmente sustituido por uno o más átomos del mismo o diferentes halógenos.
- 35 10. Los compuestos de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 7 y 9, en los que R^{b1} es fluorofenilo.
- 40 11. Los compuestos de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 7 a 10, en los que R^{b2} es arilo, heteroarilo o heterociclilo, dicho arilo, heteroarilo y heterociclilo están opcionalmente sustituidos por uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de entre el grupo que consiste en alquilsulfonilo C₁₋₆, alquilsulfonilo C₁₋₆, tialquilo C₁₋₆, aminoalquilo C₁₋₆, aminoalquilo C₁₋₆ sustituido por mono- o di-alquilo C₁₋₆, aminosulfonilo, aminosulfonilo sustituido por mono- o di-alquilo C₁₋₆, y uno o dos átomos de carbono de dicho arilo, heteroarilo y heterociclilo están opcionalmente reemplazados por un grupo carbonilo.
- 45 12. Los compuestos de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 7 a 11, en los que R^{b2} es heteroarilo o heterociclilo con un átomo de nitrógeno como miembro del anillo unido a R^{b1}, dicho heteroarilo y heterociclilo están opcionalmente sustituidos por uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de entre el grupo que consiste en alquilsulfonilo C₁₋₆, alquilsulfonilo C₁₋₆, tialquilo C₁₋₆, aminoalquilo C₁₋₆, aminoalquilo C₁₋₆ sustituido por mono- o di-alquilo C₁₋₆, aminosulfonilo, aminosulfonilo sustituido por mono- o di-alquilo C₁₋₆, y uno o dos átomos de carbono de dicho heteroarilo y heterociclilo está opcionalmente reemplazados por un grupo carbonilo.
- 50 13. Los compuestos de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, en los que R^c es hidrógeno.
- 55 14. Los compuestos de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, en los que R^c es tiazolilo, pirazolilo, triazolilo, tetrazolilo o piridonilo.
- 60 15. Los compuestos de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14, en los que R^d es fenilo o tienilo, dicho fenilo y tienilo están opcionalmente sustituidos por uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de entre el grupo que consiste en halógeno, alquilo C₁₋₆ y alcoxi C₁₋₆.
- 65 16. Los compuestos de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15, en los que R^d es clorofenilo o clorotienilo.
17. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, que es la (1-{[2-fluoro-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenil-carbamoyl]-metil}-1H-[1,2,4]triazol-3-il)-amida del ácido 5-cloro-tiofen-2-carboxílico.
18. Un proceso para la elaboración de compuestos de fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación 1, que comprende

i-a) convertir el compuesto XXIII

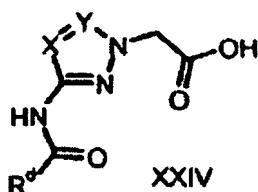
5



10

en el compuesto XXIV

15



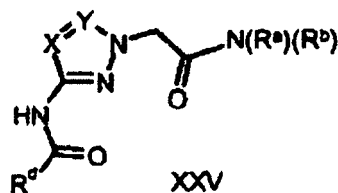
20

25

mediante saponificación, y

i-b) acoplar el compuesto XXIV con una amina $\text{HN}(\text{R}^a)(\text{R}^b)$ para obtener el compuesto XXV

30



35

40 0

ii) hacer reaccionar el compuesto XXIII con una anilina $\text{HN}(\text{R}^a)(\text{R}^b)$ para obtener el compuesto XXV,

45

en el que ambos X e Y son CH o ambos X e Y son N o X es N e Y es CH, R' es metilo o etilo y R^a, R^b y R^d son como se ha definido en la reivindicación 1.

19. Los compuestos de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 - 17, cuando se fabrican mediante un proceso de acuerdo con la reivindicación 18.

50

20. Las composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-17 y un excipiente farmacéuticamente aceptable.

21. Los compuestos de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-17 para su uso como sustancias terapéuticas activas.

55

22. Los compuestos de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-17 para su uso como sustancias terapéuticas activas para el tratamiento y/o prevención de enfermedades que están asociadas con el factor de coagulación Xa.

60

23. El uso de compuestos de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-17 para la preparación de medicamentos para el tratamiento terapéutico y/o preventivo de enfermedades que están asociadas con el factor de coagulación Xa.

65

24. El uso de acuerdo con la reivindicación 23, en el que la enfermedad es un trastorno trombotico, trombosis arterial, trombosis venosa, trombosis venosa profunda, enfermedad arterial oclusiva periférica, angina de pecho inestable, infarto de miocardio, enfermedad arterial coronaria, embolismo pulmonar, apoplejía debida a fibrilación atrial, inflamación, arteriosclerosis, oclusión aguda de vasos asociada con la terapia trombolítica o restenosis, y/o tumores.