

(19)



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS
ESPAÑA



(11) Número de publicación: **2 403 005**

(51) Int. Cl.:

A61K 31/428 (2006.01)
A61K 31/4402 (2006.01)
A61K 31/4406 (2006.01)
A61K 31/497 (2006.01)
A61P 31/04 (2006.01)
C07D 277/00 (2006.01)
C07D 277/62 (2006.01)

(12)

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

(96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **21.06.2007 E 07733310 (2)**

(97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: **17.10.2012 EP 2034997**

(54) Título: **Composiciones antibacterianas**

(30) Prioridad:

22.06.2006 GB 0612428

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

13.05.2013

(73) Titular/es:

**BIOTA EUROPE LTD (100.0%)
BEBROKE BUSINESS AND SCIENCE PARK
SANDY LANE
YARNTON OXFORDSHIRE OX5 1PF, GB**

(72) Inventor/es:

**HAYDON, DAVID JOHN;
CZAPLEWSKI, LLOYD GEORGE;
PALMER, NICHOLAS JOHN;
MITCHELL, DALE ROBERT;
ATHERALL, JOHN FREDERICK;
STEELE, CHRISTOPHER RICHARD y
LADDUWAHETTY, TAMARA**

(74) Agente/Representante:

LINAGE GONZÁLEZ, Rafael

ES 2 403 005 T3

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

DESCRIPCIÓN

Composiciones antibacterianas

5 Esta invención se refiere a benzotiazoles y tiazolopiridinas sustituidos que son útiles como agentes antibacterianos.

Antecedentes de la invención

10 Las topoisomerasas tipo II catalizan la interconversión de topoisómeros de ADN transportando un segmento de ADN a través de otro. Las bacterias codifican para dos tipos de enzimas topoisomerasa tipo II, ADN girasa y ADN topoisomerasa IV. La girasa controla el superenrollamiento del ADN y alivia la tensión topológica. La topoisomerasa IV decatena los cromosomas hijos tras la replicación y también puede relajar el ADN superenrollado. Las topoisomerasas tipo II bacterianas forman un complejo heterotetramérico compuesto por dos subunidades. La girasa forma un complejo A_2B_2 compuesto por GyrA y GyrB mientras que la topoisomerasa forma un complejo C_2E_2 compuesto por ParC y ParE. En cambio, las topoisomerasas tipo II eucariotas son homodímeros. De manera ideal, un antibiótico basado en la inhibición de topoisomerasas tipo II bacterianas será selectivo para enzimas bacterianas y será relativamente inactivo frente a las isomerasas tipo II eucariotas.

20 Las topoisomerasas tipo II son enzimas altamente conservadas que permiten el diseño de inhibidores de espectro amplio. Además, las subunidades GyrB y ParE son funcionalmente similares, teniendo un dominio ATPasa en el dominio N-terminal y un dominio C-terminal que interacciona con la otra subunidad (GyrA y ParC respectivamente) y el ADN. La conservación entre los sitios activos de girasa y topoisomerasa IV sugiere que los inhibidores de los sitios pueden seleccionar como diana simultáneamente ambas topoisomerasas tipo II. Tales inhibidores de selección como diana doble son atractivos porque tienen el potencial de reducir el desarrollo de resistencia basada en diana.

25 Las topoisomerasas tipo II son la diana de varios agentes antibacterianos. Los más prominentes de estos agentes son las quinolonas. Los antibióticos de quinolona originales incluían ácido nalidíxico, cinoxacino y ácido oxolínico. La adición de flúor proporcionó una nueva clase de fármacos, las fluoroquinolonas, que tienen un espectro antimicrobiano más amplio y propiedades farmacocinéticas mejoradas. Las fluoroquinolonas incluyen norfloxacino, ciprofloxacino y las quinolonas de cuarta generación gatifloxacino y moxifloxacino. Las cumarinas y las ciclotrialidinas son clases adicionales de antibióticos que inhiben topoisomerasas tipo II, sin embargo no se usan ampliamente debido a escasa permeabilidad en bacterias, toxicidad eucariota y baja solubilidad en agua. Los ejemplos de tales antibióticos incluyen novobiocina y cumermicina A1, ciclotrialidina, cinodina y clerocidina.

30 35 La aparición continua de resistencia a antibióticos requiere que sigan desarrollándose clases novedosas de antibióticos. En busca de este objetivo, los documentos WO 02/060879, WO 03/105846 y WO 2005/012292 se refieren a compuestos de bencimidazol y piroimidazol que inhiben la actividad girasa bacteriana. Sin embargo, se requieren compuestos alternativos que inhiban topoisomerasas bacterianas. Además, las publicaciones de patente 40 NL-A-6916457 y US-A-4028374 se refieren a derivados de benzotiazol antibacterianos que tienen actividad antibacteriana.

Breve sumario del contexto de la invención

45 Esta invención se basa en el hallazgo de que una clase de benzotiazoles y tiazolopiridinas sustituidos tiene actividad antibacteriana, tal como se demuestra mediante la inhibición del crecimiento bacteriano por miembros de esta clase. Los compuestos muestran actividad frente a cepas de bacterias Gram positivas, Gram negativas y atípicas, tales como estafilococos, enterococos, estreptococos, hemófilos, moraxelas, clamidofilas, legionelas y micoplasmas, por ejemplo *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis*, *Enterococcus faecalis*, *Enterococcus faecium*, *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes*, *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis*, *Chlamydophila pneumonia*, *Legionella pneumophila* y *Mycoplasma pneumoniae*. Los compuestos a los que se refiere la invención son por tanto útiles para el tratamiento de contaminación o infección bacteriana, por ejemplo en el tratamiento de, entre otros, infecciones por bacterias Gram positivas y neumonías extrahospitalarias.

55 55 Aunque la invención no se limita por ninguna hipótesis particular en cuanto al mecanismo de acción de los compuestos, actualmente se cree que tal actividad se debe, al menos en parte, a que los compuestos inhiben las topoisomerasas bacterianas tipo II.

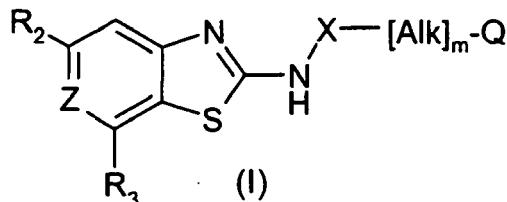
60 La invención abarca por tanto el uso antibacteriano de la clase de compuestos de benzotiazol y tiazolopiridina sustituidos definida en el presente documento, y a miembros novedosos de esa clase de compuestos.

65 La solicitud de patente internacional n.º WO 2001057008 se refiere a benzotiazoles que se dice que son útiles para el tratamiento del cáncer y estados en los que la angiogénesis es un mecanismo contribuyente. Ese documento no menciona ni implica que los compuestos a los que se refiere tengan actividad antibacteriana, tampoco da a conocer los compuestos de benzotiazol y tiazolopiridina sustituidos reivindicados en el presente documento.

Descripción de la invención

Según la invención, se proporciona el uso de un compuesto de fórmula (I), o una sal, hidrato, solvato o N-óxido del mismo, en la preparación de una composición antibacteriana:

5



en la que:

10 m es 0 ó 1;

Q es hidrógeno o ciclopropilo;

15 Alk es un radical alquinileno, alquenileno o alquileno C₁-C₆ divalente, opcionalmente sustituido, que puede contener un enlace éter (-O-), tioéter (-S-) o amino (-NR)-, en el que R es hidrógeno, -CN o alquilo C₁-C₃;

20 X es -C(=O)NR₆-, -S(O)NR₆-, -C(=O)O- o -S(=O)O-, en los que R₆ es hidrógeno, alquinilo C₂-C₆, alquenilo C₂-C₆, alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido, -Cic o -(alquil C₁-C₃)-Cic en los que Cic es carbocílico o heterocílico monocíclico opcionalmente sustituido que tiene 3-7 átomos de anillo;

25 Z es N o CH, o CF;

R₂ es un grupo Q¹-[Alk¹]_q-Q²-, en el que

25 q es 0 ó 1;

30 Alk¹ es un radical alquinileno C₂-C₆ o alquenileno C₂-C₆ o alquileno C₁-C₆ de cadena lineal o ramificado, divalente, opcionalmente sustituido, que puede contener o terminar en un enlace éter (-O-), tioéter (-S-) o amino (-NR)-;

35 Q² es un radical carbocíclico o heterocíclico monocíclico, divalente, opcionalmente sustituido que tiene 5 ó 6 átomos de anillo o un radical carbocíclico o heterocíclico bicíclico, divalente, opcionalmente sustituido que tiene 9 ó 10 átomos de anillo;

40 Q¹ es hidrógeno, un sustituyente opcional o un radical carbocíclico o heterocíclico opcionalmente sustituido que tiene 3-7 átomos de anillo;

R₃ es un grupo Q⁴-[Alk²]_q[Q³]_q- distinto de hidrógeno en el que

45 p y q son independientemente 0 ó 1;

Alk² es radical alquinileno C₂-C₆ o alquenileno C₂-C₆ o alquileno C₁-C₆ divalente, opcionalmente sustituido;

50 Q³ es un radical carbocíclico o heterocíclico monocíclico, divalente, opcionalmente sustituido que tiene 5 ó 6 átomos de anillo o un radical carbocíclico o heterocíclico bicíclico, divalente, opcionalmente sustituido que tiene 9 ó 10 átomos de anillo;

55 Q⁴ es hidrógeno, un sustituyente opcional, o carbocílico o heterocílico opcionalmente sustituido que tiene 3-7 átomos de anillo;

50 y en el que los términos "un sustituyente opcional" y "opcionalmente sustituido" tienen los significados definidos en la reivindicación 1 en el presente documento.

55 Se cree que los compuestos de fórmula (I) tal como se definió anteriormente pero en los que q es 1 en el sustituyente R₃, y las sales, hidratos, solvatos y N-óxidos de los mismos, son novedosos en sí mismos, y por tanto forman otro aspecto de la invención. Específicamente, los compuestos en los que Q² es un anillo de piridina, pirimidina o pirazina opcionalmente sustituido o un anillo de piridin-2-ona opcionalmente sustituido forman un aspecto de la invención.

Terminología

- 5 Tal como se usa en el presente documento, el término “alquilo (C_a - C_b)” en el que a y b son números enteros se refiere a un radical alquilo de cadena lineal o ramificada que tiene desde a hasta b átomos de carbono. Por tanto cuando a es 1 y b es 6, por ejemplo, el término incluye metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo, t-butilo, n-pentilo y n-hexilo.
- 10 Tal como se usa en el presente documento el término “radical alquienilo (C_a - C_b) divalente” en el que a y b son números enteros se refiere a una cadena hidrocarbonada saturada que tiene desde a hasta b átomos de carbono y dos valencias no satisfechas. El término incluye, por ejemplo, metileno, etileno, n-propileno y n-butileno.
- 15 Tal como se usa en el presente documento el término “alquenilo (C_a - C_b)” en el que a y b son números enteros se refiere a un resto alquenilo de cadena lineal o ramificada que tiene desde a hasta b átomos de carbono que tiene al menos un doble enlace de estereoquímica o bien E o bien Z cuando sea aplicable. El término incluye, por ejemplo, vinilo, alilo, 1 y 2-butenilo y 2-metil-2-propenilo.
- 20 Tal como se usa en el presente documento el término “radical alquenileno (C_a - C_b) divalente” significa una cadena hidrocarbonada que tiene desde a hasta b átomos de carbono, al menos un doble enlace, y dos valencias no satisfechas. El término incluye, por ejemplo, -CH=CH- (vinileno), -CH=CH-CH₂-, -CH₂-CH=CH-, -CH=CH-CH₂-CH₂-, -CH=CH-CH₂-CH₂-CH₂-, -CH=CH-CH=CH-CH₂-, -CH=CH-CH=CH-CH₂-CH₂-, -CH=CH-CH₂-CH=CH- y -CH=CH-CH₂-CH₂-CH=CH-.
- 25 Tal como se usa en el presente documento el término “alquinilo C_a - C_b ” en el que a y b son números enteros se refiere a grupos hidrocarbonados de cadena lineal o de cadena ramificada que tienen desde a hasta b átomos de carbono y que tienen además al menos un triple enlace. Este término incluirá, por ejemplo, etinilo, 1-propinilo, 1 y 2-butinilo, 2-metil-2-propinilo, 2-pentinilo, 3-pentinilo, 4-pentinilo, 2-hexinilo, 3-hexinilo, 4-hexinilo y 5-hexinilo.
- 30 Tal como se usa en el presente documento el término “radical alquinileno (C_a - C_b) divalente” en el que a y b son números enteros se refiere a una cadena hidrocarbonada divalente que tiene desde a hasta b átomos de carbono, y al menos un triple enlace. El término incluye, por ejemplo, -C≡C-, -C≡C-CH₂- y -CH₂-C≡CH-.
- 35 Tal como se usa en el presente documento el término “carbocíclico” se refiere a un radical mono, bi o tricíclico que tiene hasta 16 átomos de anillo, todos los cuales son carbono, e incluye arilo y cicloalquilo.
- 40 Tal como se usa en el presente documento el término “cicloalquilo” se refiere a un radical carbocíclico saturado, monocíclico, que tiene desde 3-8 átomos de carbono e incluye, por ejemplo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclooctilo y biciclo[2.2.1]hept-1-ilo.
- 45 Tal como se usa en el presente documento el término sin calificar “arilo” se refiere a un radical aromático carbocíclico, mono, bi o tricíclico, e incluye radicales que tienen dos anillos aromáticos carbocíclicos monocíclicos que están directamente unidos mediante un enlace covalente. Ejemplos ilustrativos de tales radicales son fenilo, bifenilo y naftilo.
- 50 Tal como se usa en el presente documento el término sin calificar “heteroarilo” se refiere a un radical aromático mono, bi o tricíclico, que contiene uno o más heteroátomos seleccionados de S, N y O, e incluye radicales que tienen dos de tales anillos monocíclicos, o un anillo monocíclico de este tipo y un anillo de arilo monocíclico, que están directamente unidos mediante un enlace covalente. Ejemplos ilustrativos de tales radicales son tienilo, benzotienilo, furilo, benzofurilo, pirrolilo, imidazolilo, bencimidazolilo, tiazolilo, benzotiazolilo, isotiazolilo, bencisotiazolilo, pirazolilo, oxazolilo, benzoxazolilo, isoxazolilo, bencisoxazolilo, isotiazolilo, triazolilo, benzotriazolilo, tiadiazolilo, oxadiazolilo, piridinilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, triazinilo, indolilo e indazolilo.
- 55 Tal como se usa en el presente documento el término sin calificar “heterociclico” incluye “heteroarilo” tal como se definió anteriormente, y en su significado no aromático se refiere a un radical no aromático mono, bi o tricíclico que contiene uno o más heteroátomos seleccionados de S, N y O, y a grupos que consisten en un radical no aromático monocíclico que contiene uno o más de tales heteroátomos que está unido covalentemente a otro de tales radicales o a un radical carbocíclico monocíclico. Ejemplos ilustrativos de tales radicales son grupos azetidinilo, pirrolilo, furanilo, tienilo, piperidinilo, imidazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, tiadiazolilo, pirazolilo, pirrolidinilo, pirimidinilo, morfolinilo, piperazinilo, indolilo, morfolinilo, benzofuranilo, piranilo, isoxazolilo, bencimidazolilo, metilendioxifenilo, etilendioxifenilo, maleimido y succinimido.
- 60 60 A menos que se especifique lo contrario en el contexto en el que se produzca, el término “sustituido” según se aplica a cualquier resto en el presente documento significa sustituido con hasta cuatro sustituyentes compatibles, cada uno de los cuales se selecciona independientemente del grupo que consiste en alquilo (C_1 - C_6), alquenilo (C_2 - C_6), alquinilo (C_2 - C_6), alcoxilo (C_1 - C_6), hidroxilo, hidroxi-alquilo (C_1 - C_6), alcoxilo (C_1 - C_3) alquilo (C_1 - C_3), mercapto, mercaptoalquilo (C_1 - C_6), alquilito (C_1 - C_6), halo (incluyendo fluoro, bromo y cloro), alquilo (C_1 - C_3) completa o parcialmente fluorado, alcoxilo (C_1 - C_3) o alquilito (C_1 - C_3) tal como trifluorometilo, trifluorometoxilo y trifluorometiltio,

nitro, nitrilo (-CN), oxo (=O), fenilo, fenil-alquilo (C₁-C₃), fenoxilo, heteroarilo monocíclico, heteroaril-alquilo (C₁-C₃) o heteroariloxilo con 5 ó 6 átomos de anillo, cicloalquilo que tiene de 3 a 6 átomos de carbono de anillo, -COOR^A, -COR^A, -OCOR^A, -SO₂R^A, -CONR^AR^B, -CONHNH₂, -SO₂NR^AR^B, -NR^AR^B, -NHNH₂, -OCONR^AR^B, -NR^BCOR^A, -NR^BCOOR^A, -NR^BSO₂OR^A o -NR^ACONR^AR^B en los que R^A y R^B son independientemente hidrógeno o un grupo alquilo (C₁-C₆), hidroxi-alquilo (C₁-C₆), o alcoxi (C₁-C₃)-alquilo (C₁-C₃) o, en el caso en el que R^A y R^B están unidos al mismo átomo de N, R^A y R^B tomados junto con ese nitrógeno pueden formar un anillo de amino cíclico tal como morfolinilo, piperidinilo, piperazinilo o 4-alquil (C₁-C₆)-piperazinilo tal como 4-metilpiperazinilo. Cuando el sustituyente es fenilo, fenil-alquilo (C₁-C₃), fenoxilo o heteroarilo monocíclico, heteroaril-alquilo (C₁-C₃)alquil o heteroariloxilo con 5 ó 6 átomos de anillo, el anillo de fenilo o heteroarilo del mismo puede estar en sí mismo sustituido con cualquiera de los sustituyentes anteriores excepto por fenilo, fenil-alquilo (C₁-C₃), fenoxilo, heteroarilo, heteroaril-alquilo (C₁-C₃) o heteroariloxilo. Un "sustituyente opcional" o "sustituyente" es uno de los grupos especificados anteriormente.

Tal como se usa en el presente documento el término "sal" incluye sales de adición de base, de adición de ácido y cuaternarias. Los compuestos de la invención que son ácidos pueden formar sales, incluyendo sales farmacéuticamente aceptables, con bases tales como hidróxidos de metal alcalino, por ejemplo hidróxidos de sodio y potasio; hidróxidos de metal alcalinotérreo por ejemplo hidróxidos de calcio, bario y magnesio; con bases orgánicas por ejemplo N-metil-D-glucamina, colina, tris(hidroximetil)amino-metano, L-arginina, L-lisina, N-etyl-piperidina, dibencilamina y similares. Los compuestos (I) que son básicos pueden formar sales, incluyendo sales farmacéuticamente aceptables con ácidos inorgánicos, por ejemplo con hidrácidos halogenados tales como ácidos clorhídrico o bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico o ácidos fosfórico y similares, y con ácidos orgánicos por ejemplo con ácidos acético, tartárico, succínico, fumárico, maleico, málico, salicílico, cítrico, metanosulfónico, p-toluenosulfónico, benzoico, bencenosulfónico, glutámico, láctico y mandélico y similares. Para una revisión sobre sales adecuadas, véase *Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use* de Stahl y Wermuth (Wiley-VCH, Weinheim, Alemania, 2002).

El término 'solvato' se usa en el presente documento para describir un complejo molecular que comprende el compuesto de la invención y una cantidad estequiométrica de una o más moléculas de disolvente farmacéuticamente aceptable, por ejemplo, etanol. El término "hidrato" se emplea cuando dicho disolvente es agua.

Los compuestos de la invención que contienen uno o más centros quirales reales o posibles, debido a la presencia átomos de carbono asimétricos, pueden existir como varios diastereoisómeros con estereoquímica R o S en cada centro quiral. La invención incluye todos de tales diastereoisómeros y mezclas de los mismos.

Características estructurales

Los compuestos a los que se refiere la invención pueden tener, por ejemplo, las siguientes características, en cualquier combinación compatible:

Z e N o CH, o CF. Actualmente se prefiere que Z sea CH, de modo que los compuestos (I) sean benzotiazoles sustituidos.

X puede ser, por ejemplo, -C(O)O- o -C(O)NH-. Dentro de esta subclase, m puede ser 0 y Q puede ser, por ejemplo, hidrógeno, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo o ciclohexilo. También dentro de esta subclase, m puede ser 1 y Q hidrógeno, siendo Alk, por ejemplo -CH₂-, -(CH₂)₂- o -(CH₂)₃- . Actualmente, cuando m es 1 se prefiere que X sea -C(O)NH-, Alk sea -(CH₂)₂- y Q sea hidrógeno.

R₃ es un grupo Q⁴-[Alk²]_p-[Q³]_q- distinto de hidrógeno. En algunas realizaciones q es 1 y p es 0 ó 1. En otras realizaciones, q es 0 y p es 0 ó 1.

Alk², cuando está presente (es decir, p es 1), es un radical alquinileno C₂-C₆ o alquenileno C₂-C₆ o alquieno C₁-C₆ divalente, opcionalmente sustituido, por ejemplo -CH₂-, -CH(OH)-, -CH₂CH₂-, -CH₂CH₂CH₂-, -CH=CH-, -C≡C-, -CH₂CH=CH-, -CH₂C≡C- opcionalmente sustituidos. Actualmente se prefieren radicales alquieno C₁-C₃ divalentes opcionalmente sustituidos.

Q³, cuando está presente, es un radical carbocíclico monocíclico divalente opcionalmente sustituido, o un radical heterocíclico opcionalmente sustituido que tiene 5 ó 6 átomos de anillo, o un radical carbocíclico o heterocíclico bicíclico, divalente, opcionalmente sustituido que tiene 9 ó 10 átomos de anillo. Ejemplos de tales radicales incluyen aquellos que tienen anillos de tienilo, benzotienilo, furilo, benzofurilo, pirrolilo, imidazolilo, bencimidazolilo, tiazolilo, benzotiazolilo, isotiazolilo, bencisotiazolilo, pirazolilo, oxazolilo, benzoxazolilo, isoxazolilo, bencisoxazolilo, isotiazolilo, triazolilo, benzotriazolilo, tiadiazolilo, oxadiazolilo, piridinilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, triazinilo, indolilo, indazolilo, azetidinilo, pirrolilo, furanilo, tienilo, piperidinilo, imidazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, tiadiazolilo, pirazolilo, piridinilo, pirrolidinilo, pirimidinilo, piperidinilo, pirazinilo, indolilo, morfolinilo, benzofuranilo, piranilo, isoxazolilo, bencimidazolilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, fenilo y naftilo opcionalmente sustituidos.

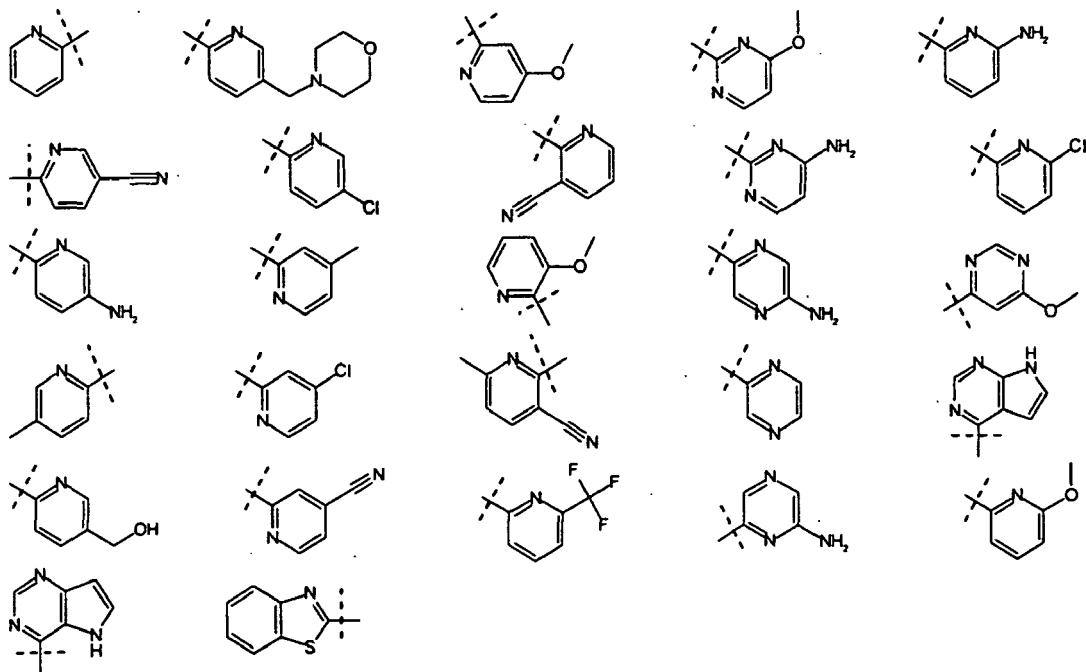
Q⁴ es hidrógeno, un sustituyente opcional, o anillo carbocíclico o heterocíclico opcionalmente sustituido que tiene 3-7 átomos de anillo. Los sustituyentes opcionales incluyen los mencionados de manera particular anteriormente en la

explicación del término "sustituyente opcional". Los anillos carbocíclicos y heterocíclicos que tienen 3-7 átomos de anillo incluyen los anillos monocíclicos indicados en el párrafo anterior, así como anillos de ciclopentilo y homopiperazinilo.

- 5 Actualmente se prefiere que Q^3 esté presente (es decir, q es 1), y en tales casos Q^3 puede ser, por ejemplo, un anillo de piridina, un anillo de pirimidina opcionalmente sustituido o un anillo de pirazina opcionalmente sustituido, tal como un anillo de piridin-2-ilo opcionalmente sustituido, un anillo de pirimidin-2-ilo opcionalmente sustituido o un anillo de pirazin-2-ilo opcionalmente sustituido. Los sustituyentes opcionales en Q^3 incluyen CH_3O -, $-NH_2$, $-CN$, Cl , CH_3^- y $-CF_3$.

10 En realizaciones en las que p y q son cada uno 0, Q^4 puede ser uno de los sustituyentes opcionales mencionados de manera particular anteriormente, por ejemplo, halo tal como cloro o bromo, $-CONHR^A$, $-NHCONHR^B$, en los que R^A y R^B son hidrógeno o un grupo alquilo (C_1-C_6), hidroxi-alquilo (C_1-C_6) o alcoxi (C_1-C_3)-alquilo (C_1-C_3).

Los grupos R_3 actualmente preferidos incluyen los siguientes:



- 15 R_2 es un grupo $Q^1-[Alk^1]_q-Q^2-$.

16 Alk^1 , cuando está presente, es un radical alquinileno C_2-C_6 o alquenileno C_2-C_6 o alquileno C_1-C_6 de cadena lineal o ramificado, divalente, opcionalmente sustituido, que puede contener o terminar en un enlace éter ($-O-$), tioéter ($-S-$) o amino ($-NR-$). Los ejemplos de tales radicales incluyen $-CH_2-$, $-CH(OH)-$, $-CH_2CH_2-$, $-CH_2CH_2CH_2-$, $-CH=CH-$, $-C\equiv C-$, $-CH_2CH=CH-$, $-CH_2C\equiv C-$, $-CH_2NH-$, $-C(=O)NH-$, $-CH_2OCH_2-$, $-CH_2CH_2C(=O)NH-$.

20 Q^2 es un radical carbocíclico o heterocíclico monocíclico, divalente, opcionalmente sustituido que tiene 5 ó 6 átomos de anillo o un radical carbocíclico o heterocíclico bicíclico, divalente, opcionalmente sustituido que tiene 9 ó 10 átomos de anillo. Los ejemplos de tales radicales incluyen los especificados anteriormente en la explicación del radical Q^3 .

25 Q^1 es hidrógeno, un sustituyente opcional o un radical carbocíclico o heterocíclico opcionalmente sustituido que tiene 3-7 átomos de anillo. Los ejemplos de tales radicales incluyen los especificados anteriormente en la explicación del radical Q^4 .

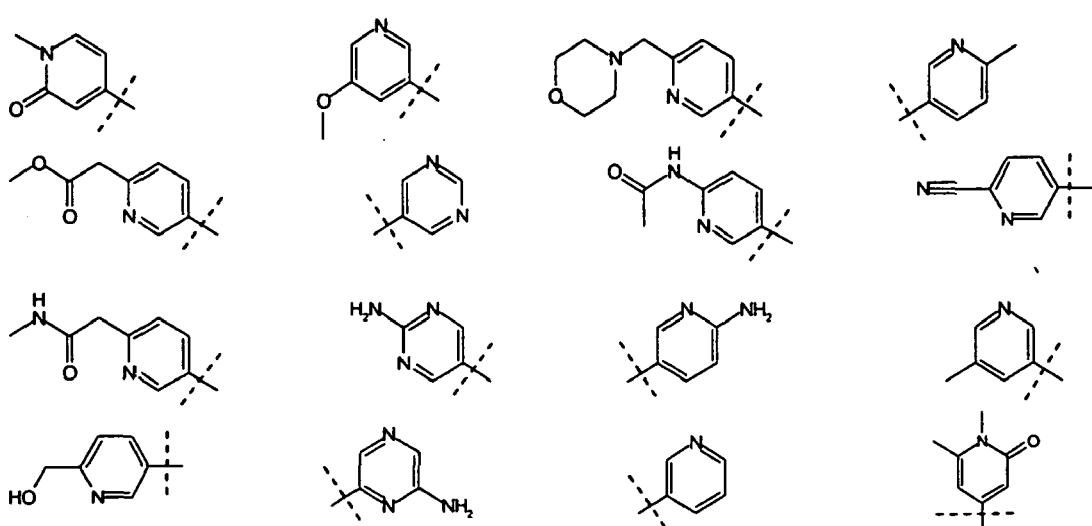
30 En el grupo R_2 , Q^2 puede ser un radical heterocíclico que contiene nitrógeno divalente opcionalmente sustituido que tiene 5 ó 6 átomos de anillo, tal como un radical piridinilo, piridilo, pirazolilo, pirimidinilo, tiazolilo o pirrolilo divalente opcionalmente sustituido, o Q^2 , cuando está presente, puede ser un radical carbocíclico o heterocíclico, bicíclico, que contiene nitrógeno, divalente que tiene 9 ó 10 átomos de anillo, tales como quinolinilo, isoquinolinilo, bencimidazolilo o 5-azaindolilo. Los anillos Q^2 actualmente preferidos incluyen anillos de piridina, pirimidina, pirazina o piridin-2-ona opcionalmente sustituidos, tales como un anillo de piridin-3-ilo opcionalmente sustituido, un anillo de pirimidin-5-ilo opcionalmente sustituido, un anillo de pirazin-2-ilo opcionalmente sustituido o un anillo de piridin-2-on-4-ilo opcionalmente sustituido. Los sustituyentes opcionales actualmente preferidos en Q^2 incluyen CH_3- , CH_3O- , $-CN$ y $-NH_2$.

35

En el grupo R₂, q es 0 ó 1. Cuando q es 1, Alk¹ está presente y puede ser, por ejemplo, un radical alquíleno C₁-C₃ divalente opcionalmente sustituido que puede incluir opcionalmente un enlace -NH-, o terminar opcionalmente en un enlace -NH- con Q². En un caso particular, Alk¹ es un radical alquíleno C₂-C₃ divalente que termina en un enlace -NH- con Q², y que está sustituido con oxo en el átomo de C adyacente a ese enlace -NH-, mediante lo cual Alk¹ tiene la fórmula -(CH₂)₀₋₂C(=O)NH-. En otros casos Alk¹ tiene la fórmula -(CH₂)₁₋₂NHC(=O)-, estando el (C=O) unido a Q².

En el grupo R₂, Q¹ puede ser, por ejemplo, hidrógeno, o un sustituyente opcional tal como se mencionó de manera particular anteriormente. En algunas realizaciones Q¹ es un grupo de fórmula -NR^AR^B, en la que R^A y R^B son independientemente hidrógeno o un grupo alquilo (C₁-C₆), hidroxi-alquilo (C₁-C₆), o alcoxi (C₁-C₃)-alquilo (C₁-C₃), o R^A y R^B tomados junto con ese nitrógeno forman un anillo de amino cíclico, por ejemplo, un anillo de piperidina, morfolina, tiomorfolina, azetidina, pirrolidina o piperazina, estando este último opcionalmente sustituido en N con alquilo C₁-C₃.

Los grupos R₂ actualmente preferidos incluyen los siguientes:



Utilidades y composiciones

Tal como se mencionó anteriormente, los compuestos a los que se refiere la invención son activos de manera antimicrobiana, y por tanto pueden ser útiles como desinfectantes antibacterianos tópicos, o en el tratamiento de infección microbiana en seres humanos y animales no humanos, por ejemplo otros mamíferos, aves y peces. Puesto que la topoisomerasa tipo II diana de los compuestos de la invención es una enzima bacteriana universal, los compuestos de la invención inhiben el crecimiento de una variedad de especies bacterianas, de las clases Gram positiva y/o Gram negativa y bacterias atípicas, tales como estafilococos, enterococos, estreptococos, hemófilos, moraxelas, clamidofilas, legionelas y micoplasmas por ejemplo *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis*, *Enterococcus faecalis*, *Enterococcus faecium*, *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes*, *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis*, *Chlamydophila pneumonia*, *Legionella pneumophila* y *Mycoplasma pneumoniae*. Los compuestos a los que se refiere la invención son por tanto útiles para el tratamiento de contaminación o infección bacteriana, por ejemplo en el tratamiento de, entre otros, infecciones por bacterias Gram positivas y neumonías extrahospitalarias.

Se entenderá que el nivel de dosis específico para cualquier paciente particular dependerá de una variedad de factores incluyendo la actividad del compuesto específico empleado, la edad, peso corporal, salud general, sexo, dieta, momento de la administración, vía de administración, tasa de excreción, combinación farmacológica y gravedad de la enfermedad particular que está sometiéndose a terapia. Los niveles de dosis óptimos y la frecuencia de dosificación se determinarán mediante ensayo clínico tal como se requiere en la técnica.

Los compuestos a los que se refiere la invención pueden prepararse para su administración por cualquier vía compatible con sus propiedades farmacocinéticas. Las composiciones administrables por vía oral pueden estar en forma de comprimidos, cápsulas, polvos, gránulos, pastillas para chupar, preparaciones líquidas o en gel, tales como suspensiones o disoluciones orales, tópicas o parenterales estériles. Los comprimidos y las cápsulas para administración oral pueden estar en forma de presentación de dosis unitaria, y pueden contener excipientes convencionales tales como agentes aglutinantes, por ejemplo almíbar, goma arábiga, gelatina, sorbitol, tragacanto o polivinilpirrolidona; cargas por ejemplo lactosa, azúcar, almidón de maíz, fosfato de calcio, sorbitol o glicina; lubricante de formación de comprimidos, por ejemplo estearato de magnesio, talco, polietilenglicol o sílice;

disgregantes por ejemplo almidón de patata, o agentes humectantes aceptables tales como laurilsulfato de sodio. Los comprimidos pueden recubrirse según métodos bien conocidos en la práctica farmacéutica normal. Las preparaciones líquidas orales pueden estar en forma, por ejemplo, de elixires, jarabes, emulsiones, disoluciones o suspensiones acuosas u oleosas, o pueden presentarse como un producto seco para su reconstitución con agua u

- 5 otro vehículo adecuado antes de su uso. Tales preparaciones líquidas pueden contener aditivos convencionales tales como agentes de suspensión, por ejemplo sorbitol, almíbar, metilcelulosa, jarabe de glucosa, gelatina, grasas comestibles hidrogenadas; agentes emulsionantes, por ejemplo lecitina, monooleato de sorbitano, o goma arábiga; vehículos no acuosos (que pueden incluir aceites comestibles), por ejemplo aceite de almendra, aceite de coco fraccionado, ésteres oleosos tales como glicerina, propilenglicol o alcohol etílico; conservantes, por ejemplo p-hidroxibenzoato de metilo o propilo o ácido sórbico, y si se desea agentes colorantes o aromatizantes convencionales.

10 Para la aplicación tópica a la piel, el fármaco puede prepararse en una crema, loción o pomada. Formulaciones de crema o pomada que pueden usarse para el fármaco son formulaciones convencionales bien conocidas en la técnica, por ejemplo tal como se describe en libros de texto de farmacia convencionales tales como la farmacopea británica.

15 Para la aplicación tópica al ojo, el fármaco puede prepararse en una disolución o suspensión en un vehículo acuoso o no acuoso estéril adecuado. También pueden incluirse aditivos, por ejemplo tampones tales como metabisulfito de sodio o edeato de disodio; conservantes incluyendo agentes bactericidas y fungicidas tales como nitrato o acetato de fenil-mercurio, cloruro de benzalconio o clorhexidina, y agentes espesantes tales como hipromelosa.

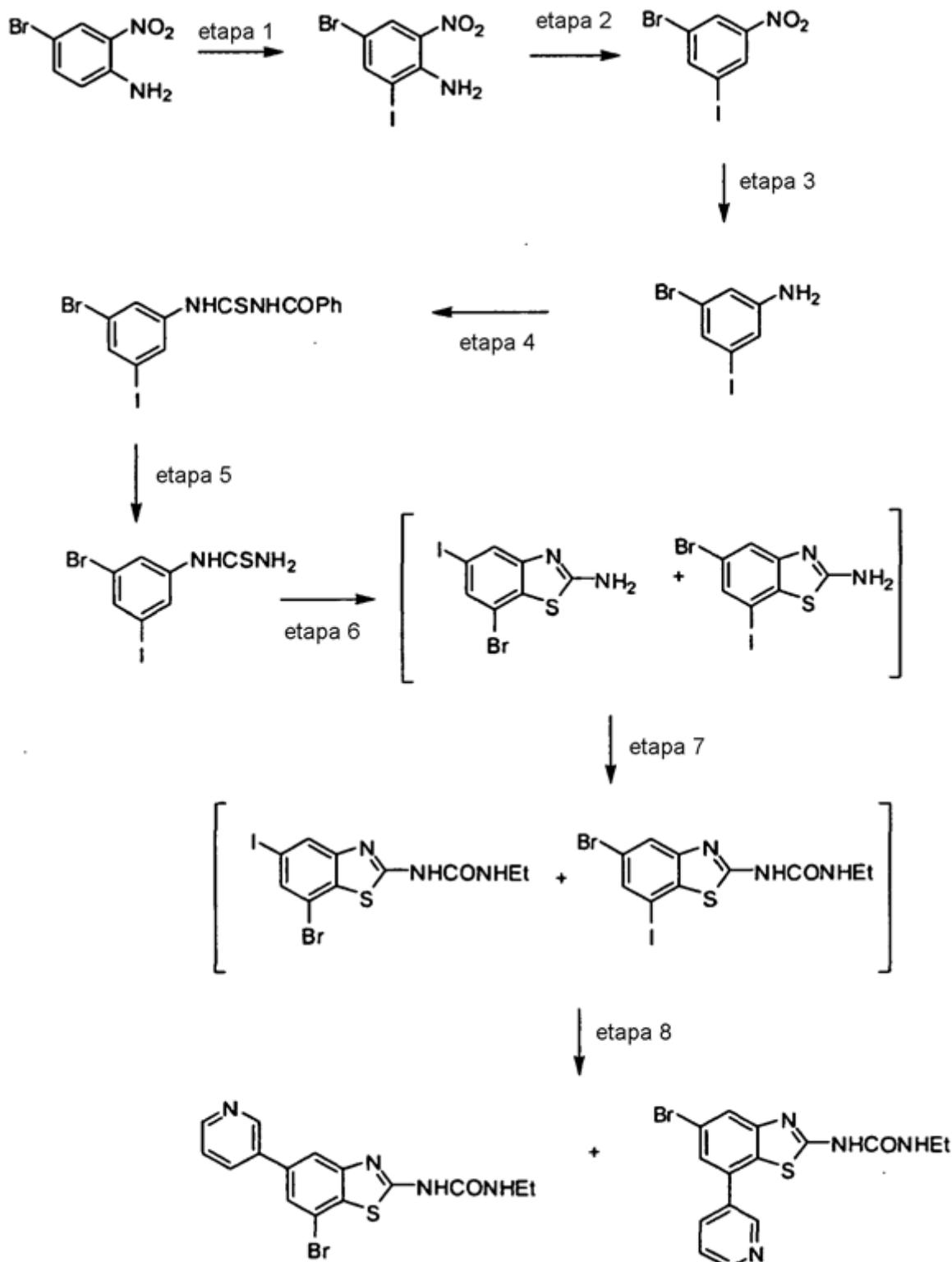
20 25 El principio activo también puede administrarse por vía parenteral en un medio estéril. Dependiendo del vehículo y la concentración usados, el fármaco puede o bien suspenderse o bien disolverse en el vehículo. Ventajosamente, pueden disolverse en el vehículo adyuvantes tales como un anestésico local, conservante y agentes de tamponamiento.

Síntesis y compuestos de ejemplo

- 30 Hay múltiples estrategias sintéticas para la síntesis de los compuestos (I) a los que se refiere la presente invención, pero todas se basan en química conocida, conocida por los químicos de síntesis orgánica. Por tanto, pueden sintetizarse compuestos según la fórmula (I) según procedimientos descritos en la bibliografía convencional y se conocen bien por un experto en la técnica. Fuentes bibliográficas típicas son "Advanced organic chemistry", 4^a edición (Wiley), J March, "Comprehensive Organic Transformation", 2^a edición (Wiley), R.C. Larock, "Handbook of Heterocyclic Chemistry", 2^a edición (Pergamon), A.R. Katritzky, revisión de artículos tales como los encontrados en "Synthesis", "Acc. Chem. Res.", "Chem. Rev", o fuentes bibliográficas primarias identificadas mediante búsquedas de bibliografía convencional en línea o fuentes bibliográficas secundarias tales como "Chemical Abstracts" o "Beilstein".
- 35 40 45 Se facilitan ejemplos de enfoques y esquemas sintéticos para la preparación de compuestos (I) en los ejemplos en el presente documento. Ahora se ilustrará la invención mediante referencia a los siguientes ejemplos, excepto porque los compuestos de los ejemplos 1-3, 5, 6, 8 y 9 son únicamente ejemplos de referencia, que no están dentro del alcance de la invención reivindicada.
- 50 55 Abreviaturas

DMF	- N,N-dimetilformamida
DMSO	- dimetilsulfóxido
HPCL-EM	- cromatografía de líquidos de alta resolución – espectrometría de masas
RMN	- resonancia magnética nuclear
Rt	- tiempo de retención
THF	- tetrahidrofurano

Esquema 1



Etapa 1. 4-Bromo-2-yodo-6-nitroanilina.

5

Se añadió 4-bromo-2-nitroanilina (14,3 g, 0,0659 mol) en una porción a yodo (17,6 g, 0,0692 mol) disuelto en etanol (300 ml), seguido por sulfato de plata (I) (20,4 g, 0,0659 mol). Tras agitar a temperatura ambiente durante 18 horas se filtró la reacción y se lavó el sólido obtenido con diclorometano hasta que todo el producto de color naranja se había disuelto. Se evaporaron los filtrados combinados a vacío y se lavó el sólido resultante con dietil éter/éter de petróleo 40-60 (1:1) y se filtró dando 4-bromo-2-yodo-6-nitroanilina como un sólido de color naranja (19,8 g, 88%), que se usó sin purificación adicional.

10

¹H-RMN (400 MHz, δ , CDCl₃): 6,15 (2H, s. a.), 8,00 (1H, s), 8,42 (1 H, s).

Etapa 2. 3-Bromo-5-yodonitrobenceno.

5 Se añadió 4-bromo-2-yodo-6-nitroanilina (5 g, 0,0145 mol) en porciones a ácido sulfúrico concentrado con agitación (60 ml) manteniendo la temperatura a 0-5°C. Tras agitar en frío durante 1 h, se añadió nitrito de sodio (2,3 g, 0,0326 mol) y se agitó la mezcla de reacción en frío durante 2 h adicionales. Entonces se vertió la mezcla de reacción en hielo (250 ml). Se añadió la mezcla resultante, en porciones, a una disolución en ebullición de sulfato de cobre (II) (0,36 g, 0,00145 mol) en etanol (150 ml) y se sometió a ebullición durante 2 h adicionales. Se enfrió la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente y se extrajo con acetato de etilo (300 ml) que se lavó con disolución saturada de hidrogenocarbonato de sodio (250 ml) y se secó (MgSO₄). Se eliminó el disolvente a vacío dando 3-bromo-5-yodonitrobenceno como un sólido de color amarillo (4,21 g, 88%) que se usó sin purificación adicional.

10 15 ¹H-RMN (400 MHz, δ , CDCl₃): 8,18 (1H, s), 8,34 (1H, s), 8,50 (1H, s).

Etapa 3. 3-Bromo-5-yodoanilina.

20 20 Se agitó una mezcla de 3-bromo-5-yodonitrobenceno (4,21 g, 0,0128 mol) y hierro en polvo (3,6 g, 0,0642 mol) en ácido acético glacial (50 ml) a temperatura ambiente durante 16 h. Entonces se filtró la mezcla de reacción a través de un lecho de Celite y se lavó con acetato de etilo. Se evaporó el filtrado a vacío dando un aceite de color marrón. Volvió a disolverse en acetato de etilo, se cargó sobre un lecho grande de sílice y se eluyó con acetato de etilo. Se evaporó el filtrado a vacío proporcionando 3-bromo-5-yodoanilina como un sólido de color marrón (3,67 g, 96%) que se usó sin purificación adicional.

25 25 ¹H-RMN (400 MHz, δ , CDCl₃): 3,72 (2H, s. a.), 6,77 (1H, s), 6,95 (1H, s), 7,21 (1H, s).

Etapa 4. 1-Benzoil-3-(3-bromo-5-yodofenil)-tiourea.

30 30 Se trató una disolución de tiocianato de amonio (4,45 g, 0,0585 mol) en acetona anhidra (48 ml) gota a gota con cloruro de benzóilo (6,47 ml, 0,05583 mol) y se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Entonces se añadió una disolución de 3-bromo-5-yodoanilina (15,85 g, 0,05319 mol) en acetona anhidra (48 ml) en una porción y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 16 h. Se vertió la suspensión resultante en agua (300 ml) y se agitó durante 0,5 h. Se recogió el sólido precipitado mediante filtración, se lavó con agua seguido por éter de petróleo 40-60° y se secó a vacío proporcionando 1-benzoil-3-(3-bromo-5-yodo-fenil)-tiourea (20,70 g, 84%).

35 35 ¹H-RMN (400 MHz, δ , CDCl₃): 7,56 (2H, m), 7,67 (1H, m), 7,76 (1H, s), 7,90 (2H, d), 7,99 (1 H, s), 8,05 (1 H, s), 9,17 (1 H, s. a.), 12,70 (1 H, s. a.).

40 40 Etapa 5. (3-Bromo-5-yodo-fenil)-tiourea.

45 45 Se trató una suspensión con agitación de 1-benzoil-3-(3-bromo-5-yodofenil)-tiourea (20,70 g, 0,0449 mol) en metanol (303 ml) con metóxido de sodio (2,42 g, 0,0449 mol) y se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. Se evaporó la suspensión resultante hasta sequedad a presión reducida. Se mezcló el residuo con agua (500 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3x200 ml) que se secó (MgSO₄) y se eliminó el disolvente a vacío dando un residuo que se trituró con éter de petróleo 40-60%/dietil éter (1:1) proporcionando (3-bromo-5-yodofenil)-tiourea como un sólido de color blanquecino (14,35 g, 89%).

50 50 ¹H-RMN (400 MHz, δ , D₆DMSO): 7,67 (1H, s), 7,83 (1H, s), 7,89 (1H, s), 9,87 (1H, s. a.).

Etapa 6. 7-Bromo-5-yodo-benzotiazol-2-ilamina y 5-bromo-7-yodo-benzotiazol-2-ilamina.

55 55 Se trató una suspensión con agitación de (3-bromo-5-yodo-fenil)-tiourea (2,83 g, 0,00723 mol) en cloroformo (65 ml) con bromo (1,16 g, 0,4 ml, 0,00723 mol) y se sometió a ebullición a refluo durante 5 h. Tras enfriar hasta temperatura ambiente, se diluyó la mezcla con éter (200 ml). Se recogió el material sólido mediante filtración, se lavó con disolución acuosa de hidrogenocarbonato de sodio (200 ml) seguido por agua (200 ml) y se secó a vacío dando una mezcla 1:1 de 7-bromo-5-yodo-benzotiazol-2-ilamina y 5-bromo-7-yodo-benzotiazol-2-ilamina (2,87 g, 100%) que se usó sin purificación adicional.

60 60 ¹H-RMN (400 MHz, δ , D₆DMSO): 3,40 (2H, s. a.), 7,50-7,95 (2H, m).

Etapa 7. 1-(7-Bromo-5-yodo-benzotiazol-2-il)-3-etyl-urea y 1-(5-bromo-7-yodo-benzotiazol-2-il)-3-etylurea.

65 65 Se calentó una mezcla con agitación del producto de la etapa 6 (2,87 g, 0,00808 mol), 1,4-dioxano anhídrico (95 ml), isocianato de etilo (2,87 g, 3,2 ml, 0,0404 mol) y diacetato de dibutilestaño (0,2 ml) a 100°C durante 16 h. Tras

enfriar hasta temperatura ambiente, se evaporó la mezcla de reacción hasta sequedad y se trituró el residuo con dietil éter (250 ml). Se recogió el material sólido mediante filtración y se secó a vacío dando una mezcla 1:1 de 1-(7-bromo-5-yodo-benzotiazol-2-il)-3-etyl-urea y 1-(5-bromo-7-yodo-benzotiazol-2-il)-3-etyl-urea como un sólido de color blanco (2,17 g, 63%) que se usó sin purificación adicional.

5 ^1H -RMN (400 MHz, δ , D_6DMSO): 1,12 (3H, m), 3,23 (2H, m), 6,77 (1H, t. a.), 7,72-8,00 (2H, m).

10 Etapa 8. 1-(5-bromo-7-piridin-3-il-benzotiazol-2-il)-3-etyl-urea [ejemplo 2] y 1-(7-bromo-5-piridin-3-il-benzotiazol-2-il)-3-etyl-urea [ejemplo 3]

15 Se purgó una mezcla con agitación del producto de la etapa 7 (3,66 g, 0,00859 mol), ácido 3-piridinborónico (1,06 g, 0,00859 mol), fosfato de potasio tribásico en polvo (2,18 g, 0,0103 mol), 1,4-dioxano anhidro (58 ml) y metanol anhidro (117 ml) con nitrógeno durante 15 min. Se añadió complejo de cloruro de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferrocenopaladio (II) (0,70 g, 0,000859 mol) y se calentó la mezcla a 80°C durante 16 h bajo una atmósfera de nitrógeno. Tras enfriar hasta temperatura ambiente, se filtró la mezcla a través de Celite y se lavó con metanol. Se evaporó el filtrado a vacío y se purificó el residuo resultante mediante cromatografía en sílice "ultrarrápida" usando acetato de etilo para eluir 1-(5-bromo-7-piridin-3-il-benzotiazol-2-il)-3-etyl-urea (1,0 g, 30%) y el 5% de metanol en acetato de etilo para eluir 1-(7-bromo-5-piridin-3-il-benzotiazol-2-il)-3-etyl-urea (0,857 g, 26%).

20 1-(5-Bromo-7-piridin-3-il-benzotiazol-2-il)-3-etyl-urea: ^1H -RMN (400 MHz, δ , D_6DMSO): 1,10 (3H, t), 3,20 (2H, m), 6,76 (1H, t. a.), 7,56 (1H, s), 7,62 (1H, m), 7,90 (1H, s), 8,17 (1H, d), 8,71 (1H, d), 8,92 (1H, s).

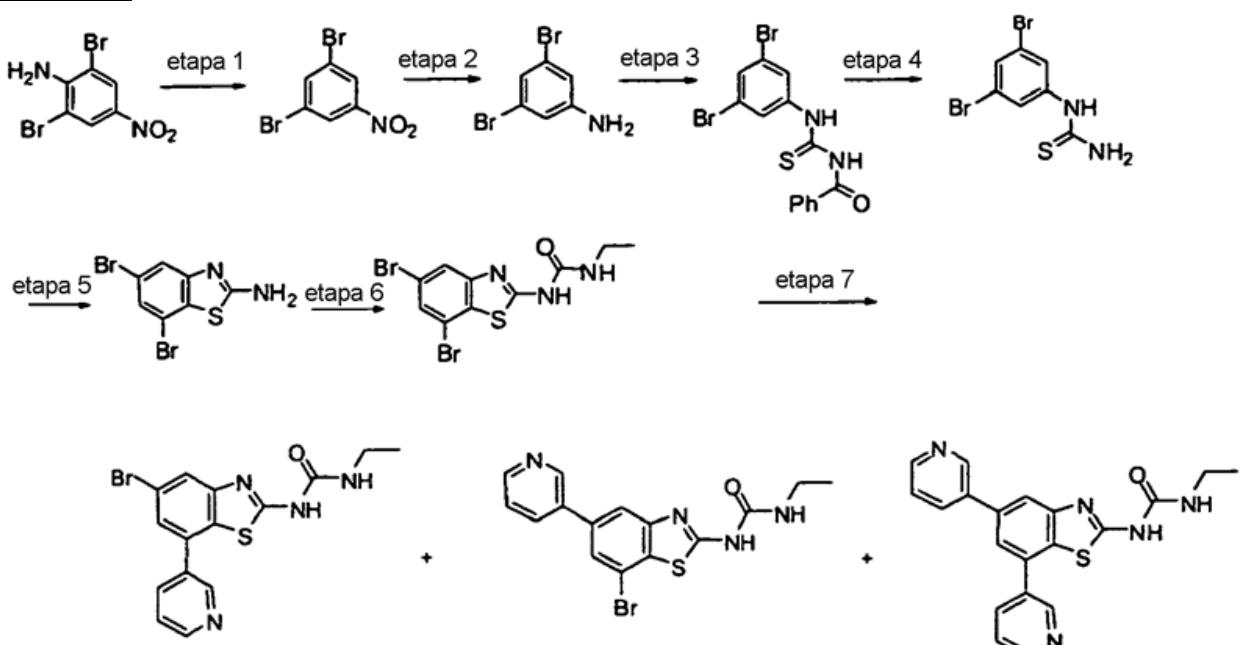
25 1-(7-Bromo-5-piridin-3-il-benzotiazol-2-il)-3-etyl-urea: ^1H -RMN (400 MHz, δ , D_6DMSO): 1,15 (3H, t), 3,23 (2H, m), 6,78 (1H, t. a.), 7,53 (1H, m), 7,81 (1H, s), 8,00 (1H, s), 8,20 (1H, d), 8,62 (1H, d), 9,00 (1H, s).

25 CL-EM m/z 377[M+H]⁺ Rt=2,63 min.

Los siguientes se prepararon de manera similar:

ID	NOMBRE	DATOS DE CL-EM
Ejemplo 1	1-[7-(6-Amino-piridin-3-il)-5-bromo-benzotiazol-2-il]-3-etyl-urea	m/z 392[M+H] ⁺ Rt=2,22 min.
	1-[5-(2-Amino-pirimidin-5-il)-7-bromo-benzotiazol-2-il]-3-etyl-urea	m/z 395[M+H] ⁺ Rt=2,91 min.
	1-[7-(2-Amino-pirimidin-5-il)-5-bromo-benzotiazol-2-il]-3-etylurea	m/z 395[M+H] ⁺ Rt=2,90 min.

Esquema 1A



35 Etapa 1. 1,3-Dibromo-5-nitro-benceno.

35 A una disolución helada de 2,6-dibromo-4-nitro-anilina (100 g, 0,34 mol) en 1,50 l de etanol se le añadió gota a gota

H₂SO₄ conc. (116 ml, 2,15 mol) a lo largo de 30-45 min. con agitación constante. Se calentó la mezcla de reacción hasta 60°C y se añadió nitrito de sodio (72 g, 1,09 mol) a la mezcla de reacción en porciones. Se calentó lentamente la mezcla de reacción de color amarillo resultante hasta 90°C y se sometió a reflujo durante de 2 a 2,5 h. Tras enfriar hasta temperatura ambiente, se vertió la mezcla en agua helada. Se filtró el sólido de color marrón rojizo así obtenido, se lavó con agua y se secó dando el compuesto deseado como un sólido de color marrón (85,0 g, 90%).

5 ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8,38 (d, J= 1,20 Hz, 1H) y 8,40 Hz, s. a., 2H).

10 Etapa 2. 3,5-Dibromoanilina.

10 A una disolución de 1,3-dibromo-5-nitro-benceno (85,0 g, 0,30 mol) en 1 l de etanol se le añadió SnCl₂.2H₂O (341,0 g, 1,50 mol) en porciones a temperatura ambiente. Se calentó la mezcla de reacción a reflujo a 80°C durante 1,5 h. Tras enfriar hasta temperatura ambiente, se evaporó el disolvente a presión reducida y se basificó el sólido de color blanco bruto así obtenido con disolución 4 N de NaOH a pH 12. Se extrajo la mezcla con acetato de etilo (x 3) y se lavó la fase orgánica combinada con disolución de salmuera y se secó sobre Na₂SO₄. Se eliminó el disolvente a presión reducida, dando el compuesto deseado como un sólido de color marrón (65,0 g, 86%).

15 ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ 5,71 (s. a., 2H), 6,71 (s, 2H) y 6,77 (s, 1H).

20 Etapa 3. 1-Benzoil-3-(3,5-dibromo-fenil)-tiourea.

20 A la disolución de 3,5-dibromoanilina (65,0 g, 0,26 mol) en acetona anhidra (1,6 l) se le añadió isotiocianato de benzoílo (46,4 g, 0,28 mol) y se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 30 min. Se eliminó acetona mediante destilación y se lavó el residuo bruto con hexano obteniendo el compuesto deseado como un sólido de color amarillo (96,5 g, 90%).

25 ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ 7,56 (t, J= 7,60 Hz, 2H), 7,67 (t, J= 7,20 Hz, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,96-7,98 (m, 4H), 11,76 (s. a., 1H) y 12,54 (s. a., 1H).

30 Etapa 4. (3,5-Dibromo-fenil)-tiourea.

30 Se añadió una disolución de NaOH (46,30 g, 1,16 mol) disuelto en 480 ml de H₂O a una disolución de 1-benzoyl-3-(3,5-dibromo-fenil)-tiourea (96,0 g, 0,23 mol) en 1,20 l de THF. Se agitó la mezcla de reacción resultante a 70°C durante 12 horas. Se eliminó THF mediante destilación y se extrajo con acetato de etilo (x 3). Se secó la fase orgánica combinada sobre Na₂SO₄, se filtró y se destiló consiguiendo el residuo bruto que se lavó con hexano obteniendo el compuesto deseado como un sólido de color gris (68 g, 95%).

35 ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ 7,49 (s, 1H), 7,84 (s, 2H), 7,98 (s. a., 2H) y 10,48 (s. a., 1H). EM: 310,88 (M+H)⁺.

40 Etapa 5. 5,7-Dibromo-benzotiazol-2-ilamina.

40 A una disolución de (3,5-dibromo-fenil)-tiourea (35 g, 0,11 mol) en CHCl₃ (600 ml) a -55-60°C se le añadió gota a gota una disolución de Br₂ (40,40 g, 0,25 mol, en 100 ml de CHCl₃) a lo largo de un periodo de 1 h. Se agitó la mezcla de reacción a -55-60°C durante 15 min. seguido por reflujo a 70-75°C durante 3 h. Se enfrió la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente y se filtró consiguiendo el residuo bruto que se lavó con hexano y dietil éter. Se disolvió el sólido así obtenido en H₂O, se basificó con disolución acuosa de amoniaco a pH 10-12 y se agitó durante 30 min. Se filtró el sólido así obtenido y se lavó con agua consiguiendo el producto deseado (34,0 g, 98%).

45 ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ 7,39 (s, 1H), 7,48 (s, 1H) y 7,95 (s. a., 2H). EM: 308,96 (M+H)⁺.

50 Etapa 6. 1-(5,7-Dibromo-benzotiazol-2-il)-3-etil-urea.

50 A una disolución de 5,7-dibromo-benzotiazol-2-ilamina (20,0 g, 0,65 mol) en dioxano (400 ml) se le añadió isocianato de etilo (27,83 g, 0,39 mol) y se agitó la mezcla de reacción a 75-80°C durante 15 h. Tras completarse la reacción (monitorización con CCF) se evaporó el disolvente y se llevó el residuo a H₂O y se agitó a 70-75°C durante 15 h. Se filtró el sólido y se lavó con agua caliente y se secó a alto vacío consiguiendo el producto deseado (19,65 g, 80%).

55 ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ 1,08 (t, J= 6,80 Hz, 3H), 3,18 (m, 2H), 6,76 (s. a., 1H), 7,62 (s, 1H), 7,82 (s, 1H) y 11,10 (s. a., 1H). EM: 379,90 (M+H)⁺.

60 Etapa 7. 1-(5-Bromo-7-piridin-3-il-benzotiazol-2-il)-3-etil-urea [ejemplo 2]

65 1-(7-Bromo-5-piridin-3-il-benzotiazol-2-il)-3-etil-urea [ejemplo 3]

65 1-(5,7-Di-piridin-3-il-benzotiazol-2-il)-3-etil-urea [ejemplo 4]

5 A una disolución de 1-(5,7-dibromo-benzotiazol-2-il)-3-etil-urea (1,60 g, 0,40 mmol) en DMF-H₂O (2:1, 48 ml) se le añadieron ácido piridin-3-borónico (0,51 g, 0,42 mmol) y K₃PO₄ (0,90 g, 0,42 mmol) bajo atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente. Entonces se desgasificó la mezcla de reacción durante 30 min. seguido por adición de complejo de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio (II) con CH₂Cl₂ (0,35 g, 0,042 mmol). Entonces se desgasificó de nuevo la mezcla de reacción durante 30 min. y se calentó a 120°C durante 1 h bajo atmósfera de nitrógeno. Se eliminó DMF mediante destilación, se añadió agua en la mezcla de reacción y se extrajo con acetato de etilo (x 3). Se secó la fase orgánica combinada sobre Na₂SO₄ anhídrico, y se evaporó hasta sequedad a presión reducida. Se purificó el compuesto sobre sílice (230-400 M) usando acetato de etilo/hexano (gradiente) proporcionando los compuestos deseados.

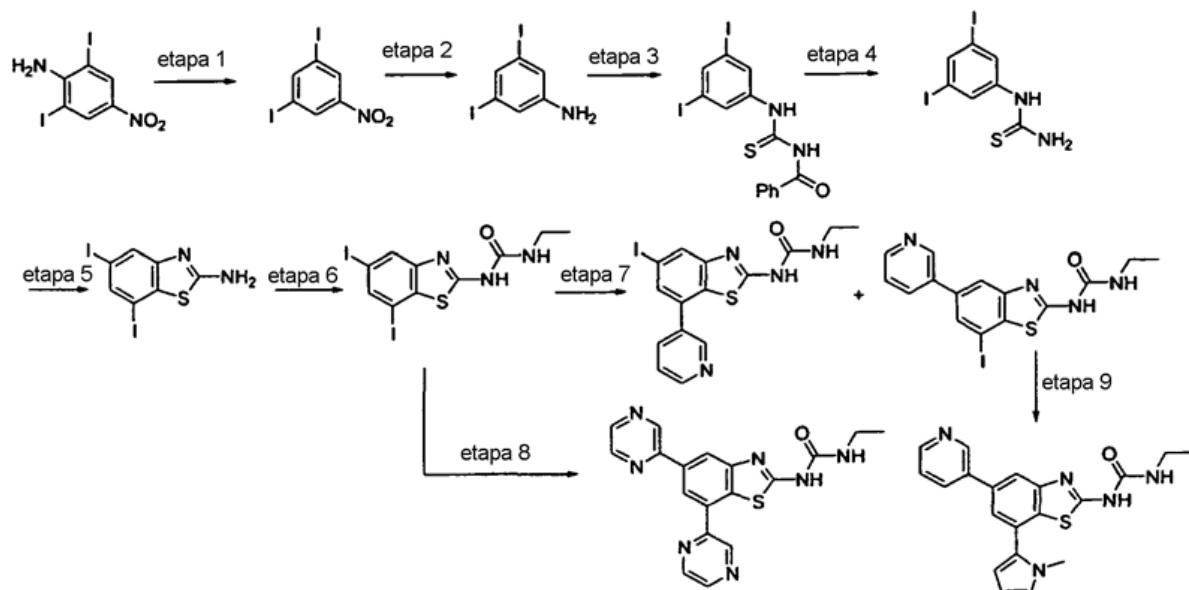
10 1-(5-Bromo-7-piridin-3-il-benzotiazol-2-il)-3-etil-urea. El 60% de EtOAc-hexano (rendimiento del 14%). ¹H-RMN (400 MHz, DMSO- d₆): δ 1,07 (t, J= 7,20 Hz, 3H), 3,14 (m, 2H), 6,73 (s. a., 1H), 7,52-7,60 (m, 2H), 7,87 (s, 1H), 8,11-8,13 (m, 1H), 8,67-8,69 (m, 1H), 8,89 (m, 1H) y 10,99 (s. a., 1H). EM: 378,99 (M+H)⁺.

15 1-(7-Bromo-5-piridin-3-il-benzotiazol-2-il)-3-etil-urea. El 80% de EtOAc-hexano (rendimiento del 17%), p.f. 345°C. ¹H-RMN (DMSO-d₆, 400 MHz): δ 1,11 (t, J= 7,20 Hz, 3H), 3,20 (m, 2H), 6,75 (s. a., 1H), 7,48-7,51 (m, 1H), 7,63 (s, 1H), 7,79 (s, 1H), 8,18 (m, 1H), 8,60 (m, 1H), 8,97 (s, 1H) y 11,01 (s. a., 1H). EM: 377,17 (M+H)⁺.

20 1-(5,7-Di-piridin-3-il-benzotiazol-2-il)-3-etil-urea. El 95% de EtOAc-MeOH (rendimiento del 25%). ¹H-RMN (DMSO-d₆, 400 MHz): δ 1,08 (t, J= 7,20 Hz, 3H), 3,15-3,22 (m, 2H), 6,57 (s, 3H), 6,75 (s. a., 1H), 7,49-7,53 (m, 1H), 7,59-7,62 (m, 1H), 7,70 (s, 1H), 8,02 (s, 1H), 8,21-8-26 (m, 2H), 8,34 (s, 1H), 8,59 (d, J=4,8 Hz, 1H), 8,68 (d, J=4,8 Hz, 1H), 9,00 (s, 1H) y 11,0 (s. a., 1H). EM: 376,07 (M+H)⁺.

25 Los siguientes se prepararon de manera similar:

ID	NOMBRE	DATOS DE CL-EM o ¹ H-RMN
	N-[5-[7-Bromo-2-(3-etil-ureido)-benzotiazol-5-il]-piridin-2-il]-acetamida	¹ H-RMN (400 MHz, δ, D ₆ DMSO): 1,14 (3H, t), 2,16 (3H, s), 3,25 (2H, m), 6,78 (1H, s. a.), 7,81 (1H, d), 7,98 (1H, s), 8,20 (2H, m), 8,76 (1H, s), 10,66 (1H, s), 11,00 (1H, s. a.).
	1-[5-(6-Amino-piridin-3-il)-7-bromo-benzotiazol-2-il]-3-etil-urea	m/z 394[M+H] ⁺ Rt=2,25 min.
Ejemplo 5	1-[5-Bromo-7-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-benzotiazol-2-il]-3-etil-urea	(400 MHz, δ, D ₆ DMSO): 1,09 (t, J=7,2 Hz, 3H), 3,18 (q, J=7,2 Hz, 2H), 3,94 (s, 3H), 6,74 (s. a., 1H), 7,56 (s, 1H), 7,68 (s, 1H), 7,97 (s, 1H), 8,26 (s, 1H), 10,95 (s. a., 1H). m/z 380,06 [M+H] ⁺ .
Ejemplo 6	1-[7-Bromo-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-benzotiazol-2-il]-3-etil-urea	(DMSO-d ₆ , 400 MHz): δ 1,09 (t, J=7,2 Hz, 3H), 3,19 (q, J=7,6 Hz, 2H), 3,85 (s, 3H), 7,41 (m, 1H), 7,65 (s, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,98 (s, 1H), 8,27 (s, 1H) y 10,91 (s. a., 1H). m/z 380,07 [M+H] ⁺ .
Ejemplo 7	1-[5,7-Bis-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-benzotiazol-2-il]-3-etil-urea	(DMSO-d ₆ , 400 MHz): δ 1,09 (t, J=7,20 Hz, 3H), 3,19 (q, J=7,2 Hz, 2H), 3,87 (s, 3H), 3,95 (s, 3H), 6,73 (s. a., 1H), 7,65 (s, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,99 (s, 2H), 8,22 (s, 1H), 8,26 (s, 1H), 10,73 (s. a., 1H). m/z 382,20 [M+H] ⁺ .

Esquema 1B

Etapa 1. 1,3-Diyodo-5-nitro-benceno.

- 5 A una disolución helada de 2,6-diyodo-4-nitro-anilina (25,0 g, 0,06 mol) en etanol (625 ml) se le añadió gota a gota H_2SO_4 conc. (50,0 ml, 0,90 mol) a lo largo de 30-45 min. con agitación constante. Se calentó la mezcla de reacción hasta 60°C y se añadió nitrito de sodio (9,70 g, 0,14 mol) a la mezcla de reacción en porciones. Se calentó lentamente la mezcla de reacción de color amarillo resultante hasta 90°C y se sometió a refljo durante de 2 a 2,5 h.
- 10 10 Tras enfriar hasta temperatura ambiente, se vertió la mezcla en agua helada. Se filtró el sólido de color marrón rojizo así obtenido, se lavó con agua y se secó dando el compuesto deseado como un sólido de color amarillo (17,0 g, 72%).

15 ^1H -RMN (DMSO- d_6 , 400 MHz): δ 8,48 (s, 2H) y 8,56 (s, 1H).

Etapa 2. 3,5-Diyodoanilina.

- 20 A una disolución de 1,3-diyodo-5-nitro-benceno (15,80 g, 0,042 mol) en etanol (200 ml) se le añadió $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ (28,50 g, 0,13 mol) en porciones a temperatura ambiente. Se calentó la mezcla de reacción a refljo a 80°C durante 1,5 h. Tras enfriar hasta temperatura ambiente, se evaporó el disolvente a presión reducida y se basificó el sólido bruto así obtenido con disolución 4 N de NaOH a pH 12. Se extrajo la mezcla con acetato de etilo (x 3) y se lavó la fase orgánica combinada con disolución de salmuera y se secó sobre Na_2SO_4 . Se eliminó el disolvente a presión reducida, dando el compuesto deseado como un sólido de color amarillo (11,0 g, 75%).

Etapa 3. 1-Benzoil-3-(3,5-diyodo-fenil)-tiourea.

- 25 A la disolución de 3,5-diyodoanilina (5,0 g, 0,01 mol) en acetona anhidra (150 ml) se le añadió isotiocianato de benzoílo (2,81 g, 0,012 mol) y se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 30 min. Se eliminó acetona mediante destilación y se lavó el residuo bruto con hexano obteniendo el compuesto deseado como un sólido de color amarillo (6,35 g, 91%).

Etapa 4. (3,5-Diyodo-fenil)-tiourea.

- 30 Se añadió una disolución de NaOH (1,30 g, 0,033 mol) disuelto en 35 ml de H_2O a una disolución de 1-benzoil-3-(3,5-diyodo-fenil)-tiourea (6,30 g, 0,013 mol) en 75 ml de THF. Se agitó la mezcla de reacción resultante a 70°C durante 12 horas. Se eliminó THF mediante destilación y se extrajo con acetato de etilo (x 3). Se secó la fase orgánica combinada sobre Na_2SO_4 , se filtró y se destiló consiguiendo el residuo bruto que se lavó con hexano obteniendo el compuesto deseado (4,0 g, 75%).

40 EM: 405,06 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Etapa 5. 5,7-Diyodo-benzotiazol-2-ilamina.

- 45 A una disolución de (3,5-diyodo-fenil)-tiourea (4,0 g, 0,01 mol) en CHCl_3 (160 ml) a - 55-60°C se le añadió gota a gota una disolución de Br_2 (4,72 g, 0,02 mol, en 25 ml de CHCl_3) a lo largo de un periodo de 15 min. Se agitó la

mezcla de reacción a -55-60°C durante 15 min. seguido por reflujo a 70-75°C durante 3 h. Se enfrió la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente y se filtró consiguiendo el residuo bruto que se lavó con hexano y dietil éter. Se disolvió el sólido así obtenido en H₂O, se basificó con disolución acuosa de amoniaco a pH 10-12 y se agitó durante 30 min. Se filtró el sólido así obtenido y se lavó con agua consiguiendo el producto deseado (3,50 g, 88%).

5 ¹H-RMN (DMSO-d₆, 400 MHz): δ 7,59 (d, J= 1,0 Hz, 1H), 7,62 (d, J= 1,0 Hz, 1H) y 7,85 (s. a., 2H). EM: 403,06 (M+H⁺).

10 Etapa 6. 1-(5,7-Diyodo-benzotiazol-2-il)-3-etyl-urea.

10 A una disolución de 5,7-diyodo-benzotiazol-2-ilamina (8,0 g, 0,02 mol) en dioxano (160 ml) se le añadió isocianato de etilo (10,70 g, 0,15 mol) y se agitó la mezcla de reacción a 75-80°C durante 15 h. Tras completarse la reacción (monitorización con CCF) se evaporó el disolvente y se llevó el residuo a H₂O y se agitó a 70-75°C durante 15 h. Se filtró el sólido y se lavó con agua caliente y se secó a alto vacío consiguiendo el producto deseado (5,0 g, 53%).

15 ¹H-RMN (DMSO-d₆, 400 MHz): δ 1,08 (t, J= 7,20 Hz, 3H), 3,16-3,19 (m, 2H), 6,73 (s. a., 1H), 7,82 (s, 1H), 7,94 (s, 1H) y 10,97 (s. a., 1H). EM: 474,12 (M+H⁺).

20 Etapa 7. 1-Etil-3-(5-yodo-7-piridin-3-il-benzotiazol-2-il)-urea [ejemplo 8] y 1-etyl-3-(7-yodo-5-piridin-3-ilbenzotiazol-2-il)-urea [ejemplo 9].

25 A una disolución de 1-(5,7-diyodo-benzotiazol-2-il)-3-etyl-urea (0,20 g, 0,42 mmol) en DMF (5 ml) se le añadieron ácido piridin-3-borónico (0,076 g, 0,63 mmol) y K₃PO₄ (0,133 g, 0,63 mmol) bajo atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente. Se desgasificó la mezcla de reacción durante media hora seguido por la adición de dicloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (II) (0,0044 g, 0,063 mmol). Se desgasificó de nuevo la mezcla de reacción durante media hora y después se calentó a 120°C durante 1 h bajo atmósfera de nitrógeno. Se eliminó DMF mediante destilación, se añadió agua y se extrajo con acetato de etilo (x 3). Se secó la fase orgánica combinada sobre Na₂SO₄ anhidro, y se evaporó hasta sequedad a presión reducida. Se purificó el residuo mediante cromatografía sobre sílice (230-400 M) usando DCM/metanol (99:1) proporcionando 1-etyl-3-(5-yodo-7-piridin-3-il-benzotiazol-2-il)-urea como un sólido de color blanquecino (0,025 g, 14%) y DCM/metanol (98:2) proporcionando 1-etyl-3-(7-yodo-5-piridin-3-il-benzotiazol-2-il)-urea como un sólido de color blanquecino (0,025 g, 14%).

35 1-Etil-3-(5-yodo-7-piridin-3-il-benzotiazol-2-il)-urea: ¹H-RMN (DMSO-d₆, 400 MHz): δ 1,07 (t, J= 7,20 Hz, 3H), 3,16 (m, 2H), 6,76 (s. a., 1H), 7,56-7,59 (m, 1H), 7,64 (d, J= 8,0 Hz, 1H), 8,03 (s, 1H), 8,11 (dd, J=1,6 y 8,0 Hz, 1H), 8,69 (d, J= 4,40 Hz, 1H), 8,88 (s, 1H), 11,01 (s. a., 1H). EM: 425,00 (M+H⁺).

40 1-Etil-3-(7-yodo-5-piridin-3-il-benzotiazol-2-il)-urea: ¹H-RMN (DMSO-d₆, 400 MHz): δ 1,09 (t, J= 7,20 Hz, 3H), 3,19 (m, 2H), 6,77 (s. a., 1H), 7,47-7,50 (m, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,94 (s, 1H), 8,12-8,15 (m, 1H), 8,58 (s. a., 1H), 8,93 (s, 1H) y 10,96 (s. a., 1H). EM: 425,0 (M+H⁺).

45 Etapa 8. 1-(5,7-Di-pirazin-2-il-benzotiazol-2-il)-3-etyl-urea [ejemplo 10]

50 A una disolución de 1-(5,7-diyodo-benzotiazol-2-il)-3-etyl-urea (0,50 g, 1,0 mmol) en DMF (5,0 ml) se le añadió 2-tributilestannil-pirazina (0,78 g, 2,0 mmol) bajo atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente. Se desgasificó la mezcla de reacción durante media hora seguido por la adición de tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0) (0,18 g, 0,10 mmol). Se desgasificó de nuevo la mezcla de reacción durante media hora y después se calentó a 120°C durante 2 h bajo atmósfera de nitrógeno. Tras completarse la reacción (monitorización con CCF), se eliminó DMF mediante destilación, se añadió agua y se extrajo con acetato de etilo (x 3). Se secó la fase orgánica combinada sobre Na₂SO₄ anhidro, y se evaporó hasta sequedad a presión reducida. Se purificó el compuesto mediante cromatografía sobre sílice (230-400 M) usando acetato de etilo/metanol (95:5) proporcionando el compuesto del título como un sólido de color blanquecino (0,025 g, 6,5%).

55 ¹H-RMN (DMSO-d₆, 400 MHz): δ 1,11 (t, J= 7,2 Hz, 3H), 3,22 (q, J= 8,4 Hz, 2H), 6,79 (s. a., 1H), 8,52 (s, 1H), 8,68 (s, 1H), 8,72 (s, 1H), 8,79 (s, 1H), 8,86 (s, 1H), 8,90 (s, 1H), 9,60 (s, 1H), 9,78 (s, 1H) y 10,83 (s. a., 1H). EM: 378,18 (M+H⁺).

60 Etapa 9. 1-Etil-3-[7-(1-metil-1H-pirrol-2-il)-5-piridin-3-il-benzotiazol-2-il]-urea [ejemplo 11]

65 A una disolución de 1-etyl-3-(7-yodo-5-piridin-3-il-benzotiazol-2-il)-urea (0,10 g, 0,24 mmol) en DMF (2,0 ml) se le añadió N-metil-2-tributilestannil-1H-pirrol (0,18 g, 0,47 mmol) bajo atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente. Se desgasificó la mezcla de reacción durante media hora seguido por la adición de tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0) (0,027 g, 0,024 mmol). Se desgasificó de nuevo la mezcla de reacción durante media hora y después se calentó a 120°C durante 20 h bajo atmósfera de nitrógeno. Tras completarse la reacción (monitorización con CCF), se eliminó DMF mediante destilación, se añadió agua y se extrajo con acetato de etilo (x 3). Se secó la fase orgánica combinada sobre Na₂SO₄ anhidro, y se evaporó hasta sequedad a presión

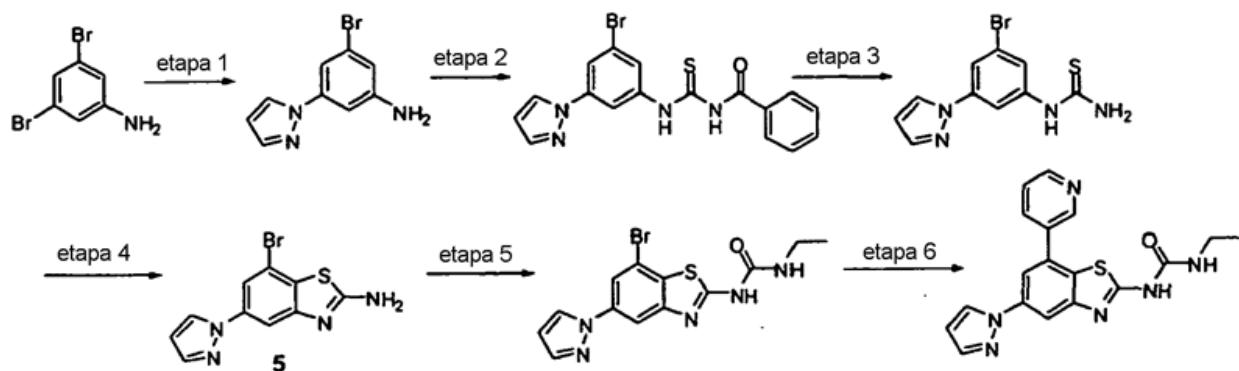
reducida. Se purificó el residuo bruto mediante HPLC prep. proporcionando el compuesto del título como un sólido de color blanquecino (0,005 g, 6,0%).

5 ^1H -RMN (DMSO- d_6 , 400 MHz): δ 1,08 (t, J = 6,80 Hz, 3H), 3,17 (q, J = 6,0 Hz, 2H), 3,68 (s, 3H), 6,19 (s, 1H), 6,41 (m, 1H), 6,77 (s. a., 1H), 6,96 (s, 1H), 7,48-7,53 (m, 2H), 7,89 (s, 1H), 8,19 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 8,59 (m, 1H), 9,00 (s, 1H) y 10,80 (s. a., 1H).

EM: 378,15 ($M-\text{H}^+$).

10 Pureza mediante HPLC cualitativa (Xbridge C18, 250 x 4,6 mm, 275 nm): 98,22% (R_t = 14,25 min.).

Esquema 1C



15 Etapa 1. 3-Bromo-5-pirazol-1-il-fenilamina.

A una disolución de 3,5-dibromoanilina (0,50 g, 1,99 mmol) en DMSO (2,0 ml) se le añadieron secuencialmente L-prolina (0,041 g, 0,36 mmol), Cs₂CO₃ (1,16 g, 3,58 mmol), Cul (0,038 g, 0,20 mmol) y pirazol (0,12 g, 1,80 mmol). Se desgasificó la mezcla de reacción durante 10 min. y después se calentó hasta 110°C durante 48 h. Tras completarse la reacción (monitorización con CCF), se enfrió la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente, se añadió agua y se extrajo con acetato de etilo (x 3). Se lavaron las fases orgánicas combinadas con agua, se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron. Se purificó el residuo sobre gel de sílice (230-400 M, el 15% de EtOAc-hexano) consiguiendo el compuesto deseado (0,18 g, 37%).

25 Etapa 2. 1-Benzoil-3-(3-bromo-5-pirazol-1-il-fenil)-tiourea.

A la disolución de 3-bromo-5-pirazol-1-il-fenilamina (0,18 g, 0,76 mmol) en acetona anhidra (5,0 ml) se le añadió isoftiocianato de benzoílo (0,14 g, 0,83 mmol) y se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 30 min. Se eliminó acetona mediante destilación y se lavó el residuo bruto con hexano obteniendo el compuesto deseado (0,27 g, 89%).

35 Etapa 3. (3-Bromo-5-pirazol-1-il-fenil)-tiourea.

35 Se añadió una disolución de NaOH (0,13 g, 3,35 mmol) disuelto en 1,0 ml de H₂O a una disolución de 1-benzoil-3-(3-bromo-5-pirazol-1-il-fenil)-tiourea 3 (0,27 g, 0,67 mmol) en 5,0 ml de THF. Se agitó la mezcla de reacción resultante a 70°C durante 12 horas. Se eliminó THF mediante destilación y se extrajo con acetato de etilo (x 3). Se secó la fase orgánica combinada sobre Na₂SO₄, se filtró y se destiló consiguiendo el residuo bruto que se lavó con el 2% de acetato de etilo-hexano obteniendo el compuesto deseado (0,17 g, 85%).

40 Etapa 4. 7-Bromo-5-pirazol-1-il-benzotiazol-2-ilamina.

A una disolución de (3-bromo-5-pirazol-1-il-fenil)-tiourea (1,0 g, 3,0 mmol) en DCM (17,0 ml) a 0°C se le añadió gota a gota una disolución de Br₂ (1,07 g, 6,0 mmol, en 3,0 ml de DCM) a lo largo de un periodo de 15 min. Se agitó la mezcla de reacción a 0°C durante 15 min. seguido por refluxo durante 2 h. Se enfrió la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente y se filtró consiguiendo el residuo bruto que se lavó con hexano y dietil éter. Se disolvió el sólido así obtenido en H₂O, se basificó con disolución acuosa de amoniaco a pH 10-12 y se extrajo con acetato de etilo (x 3). Se lavó la fase orgánica combinada con agua, se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró. Se purificó el residuo sobre gel de sílice (230-400 M, el 25% de EtOAc-hexano) consiguiendo el producto deseado (0,30 g, 30%).

50 Etapa 5. 1-(7-Bromo-5-pirazol-1-il-benzotiazol-2-il)-3-etyl-urea.

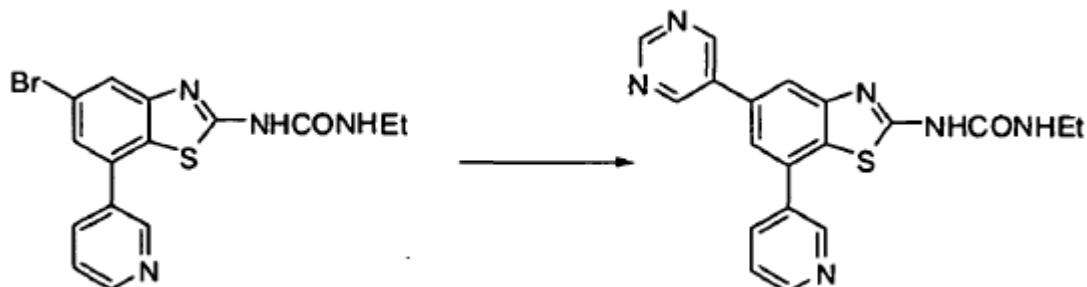
A una disolución de 7-bromo-5-pirazol-1-il-benzotiazol-2-ilamina (0,10 g, 0,34 mmol) en dioxano (5,0 ml) se le añadió isocianato de etilo (0,24 g, 3,34 mmol) y se agitó la mezcla de reacción a 55°C durante 15 h. Tras completarse la reacción (monitorización con CCF) se evaporó el disolvente y se lavó el residuo con hexano consiguiendo el producto deseado (0,11 g, 88%).

5 Etapa 6. 1-Etil-3-(5-pirazol-1-il-7-piridin-3-il-benzotiazol-2-il)-urea [ejemplo 12]

10 A una disolución de 1-(7-bromo-5-pirazol-1-il-benzotiazol-2-il)-3-ethyl-urea (0,27 g, 0,74 mmol) en DMF: H₂O (2:1, 15 ml) se le añadieron ácido 3-piridil-borónico (0,11 g, 0,88 mmol) y K₃PO₄ (0,17 g, 0,81 mmol) bajo atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente. Entonces se desgasificó la mezcla de reacción durante media hora seguido por la adición de dicloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (II) (0,077 g, 0,11 mmol). Entonces se desgasificó de nuevo la mezcla de reacción durante media hora y se calentó a 120°C durante 2 h bajo atmósfera de nitrógeno. Tras completarse la reacción (monitorización con CCF), se eliminó DMF mediante destilación; se añadió agua a la mezcla de reacción y se extrajo con acetato de etilo. Se secaron las fases orgánicas combinadas sobre Na₂SO₄ anhídrico, y se evaporaron hasta sequedad a presión reducida. Se purificó el residuo bruto sobre gel de sílice (230-400 M) usando EtOAc-hexano (70:30) proporcionando el compuesto del título (0,066 g, 22%).

15 ¹H-RMN (DMSO-d₆, 400 MHz): δ 1,08 (t, J= 7,2 Hz, 3H), 3,17 (m, 2H), 6,57 (s, 1H), 6,75 (s. a., 1H), 7,60-7,63 (m, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,86 (s, 1H), 8,13-8,20 (m, 2H), 8,70 (s, 1H), 8,97 (s, 1H) y 11,0 (s. a., 1H). EM: 365,24 (M+H⁺).

20 Esquema 2A



25 1-Etil-3-(7-piridin-3-il-5-pirimidin-5-il-benzotiazol-2-il)-urea [ejemplo 13]

30 Se purgó una mezcla con agitación de 1-(5-bromo-7-piridin-3-il-benzotiazol-2-il)-3-ethyl-urea (250 mg, 0,663 mmol), ácido pirimidin-5-borónico (86 mg, 0,696 mmol), fosfato de potasio tribásico en polvo (167 mg, 0,796 mmol) y complejo de cloruro de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno-paladio (II) (81 mg, 0,0995 mmol) en 1,4-dioxano anhídrico (5 ml) y metanol anhídrico (10 ml) con nitrógeno durante 5 min. y se calentó en un recipiente cerrado durante 16 h a 80°C. Tras enfriar hasta temperatura ambiente, se filtró la mezcla a través de kieselguhr. Se lavó exhaustivamente el kieselguhr con metanol y se vaporaron los filtrados combinados hasta sequedad a vacío dando la 1-ethyl-3-(7-piridin-3-il-5-pirimidin-5-il-benzotiazol-2-il)-urea bruta que se purificó mediante cromatografía en sílice "ultrarrápida" eluyendo con del 0 al 5% de metanol en acetato de etilo. Se obtuvieron 57 mg (22%) de un sólido de color blanquecino.

35 ¹H-RMN (400 MHz, δ, D₆DMSO); 1,13 (3H, t), 3,22 (2H, m), 6,79 (1H, t. a.), 7,66 (1H, m), 7,85 (1H, s), 8,18 (1H, s), 8,28 (1H, d), 8,74 (1H, d), 9,07 (1H, s), 9,25 (1H, s), 9,36 (2H, s), 10,95 (1H, s. a.). CL-EM m/z 377[M+H]⁺ Rt=2,59 min.

40 Los siguientes se prepararon de manera similar:

ID	NOMBRE	DATOS DE CL-EM
Ejemplo 14	1-[5-(2-Amino-pirimidin-5-il)-7-piridin-3-il-benzotiazol-2-il]-3-ethyl-urea	m/z 392[M+H] ⁺ Rt=2,14 min.
Ejemplo 15	1-Etil-3-[5-(2-metoxi-pirimidin-5-il)-7-piridin-3-il-benzotiazol-2-il]-urea	m/z 407[M+H] ⁺ Rt=2,51 min.
Ejemplo 16	1-Etil-3-[5-(6-hidroxi-piridin-3-il)-7-piridin-3-il-benzotiazol-2-il]-urea	m/z 392[M+H] ⁺ Rt=2,13 min.
Ejemplo 17	1-[5-(6-Amino-piridin-3-il)-7-piridin-3-il-benzotiazol-2-il]-3-ethylurea	m/z 391[M+H] ⁺ Rt=2,61 min.
Ejemplo 18	1-Etil-3-[5-(4-hidroximetil-fenil)-7-piridin-3-il-benzotiazol-2-il]-urea	m/z 405[M+H] ⁺ Rt=2,45 min.
Ejemplo 19	1-Etil-3-[5-(6-hidroximetil-piridin-3-il)-7-piridin-3-il-benzotiazol-2-il]-urea	m/z 406[M+H] ⁺ Rt=2,01 min.
Ejemplo 20	N-{5-[2-(3-Etil-ureido)-7-piridin-3-il-benzotiazol-5-il]-piridin-2-il}-acetamida	m/z 433[M+H] ⁺ Rt=2,30 min.

Ejemplo 21	1-Etil-3-[5-(4-morfolin-4-ilmetil-fenil)-7-piridin-3-ilbenzotiazol-2-il]-urea	m/z 474[M+H] ⁺ Rt=2,03 min.
Ejemplo 22	1-Etil-3-(5-imidazo[1,2-a]piridin-6-il-7-piridin-3-il-benzotiazol-2-il)-urea	m/z 415[M+H] ⁺ Rt=1,93 min.
Ejemplo 23	1-Etil-3-{5-[6-(4-metil-piperazin-1-il)-piridin-3-il]-7-piridin-3-ilbenzotiazol-2-il}-urea	m/z 474[M+H] ⁺ Rt=1,98 min.
Ejemplo 24	1-[5-(5-Ciano-piridin-3-il)-7-piridin-3-il-benzotiazol-2-il]-3-etilurea	m/z 401 [M+H] ⁺ Rt=2,93 min.
Ejemplo 25	1-[5-(2-Dimetilamino-pirimidin-5-il)-7-piridin-3-il-benzotiazol-2-il]-3-etil-urea	m/z 420[M+H] ⁺ Rt=3,01 min.
Ejemplo 26	Éster metílico del ácido 5-[2-(3-etil-ureido)-7-piridin-3-il-benzotiazol-5-il]-piridin-2-carboxílico	m/z 434[M+H] ⁺ Rt=2,82 min.
Ejemplo 27	1-[5-(6-Ciano-piridin-3-il)-7-piridin-3-il-benzotiazol-2-il]-3-etilurea	m/z 401[M+H] ⁺ Rt=2,75 min.
Ejemplo 28	1-Etil-3-[5-(3-fluoro-fenil)-7-piridin-3-il-benzotiazol-2-il]-urea	m/z 393[M+H] ⁺ Rt=3,20 min.
Ejemplo 29	1-Etil-3-[5-(6-metoxi-piridin-3-il)-7-piridin-3-il-benzotiazol-2-il]-urea	m/z 406[M+H] ⁺ Rt=2,76 min.
Ejemplo 30	1-Etil-3-(5-piridin-4-il-7-piridin-3-il-benzotiazol-2-il)-urea	m/z 376[M+H] ⁺ Rt=1,93 min.
Ejemplo 31	1-Etil-3-[5-(5-metoxi-piridin-3-il)-7-piridin-3-il-benzotiazol-2-il]-urea	m/z 404[M+H] ⁺ Rt=2,35 min.
Ejemplo 32	1-[5-(2-Ciano-pirimidin-5-il)-7-piridin-3-il-benzotiazol-2-il]-3-etil-urea	m/z 402[M+H] ⁺ Rt=2,95 min.

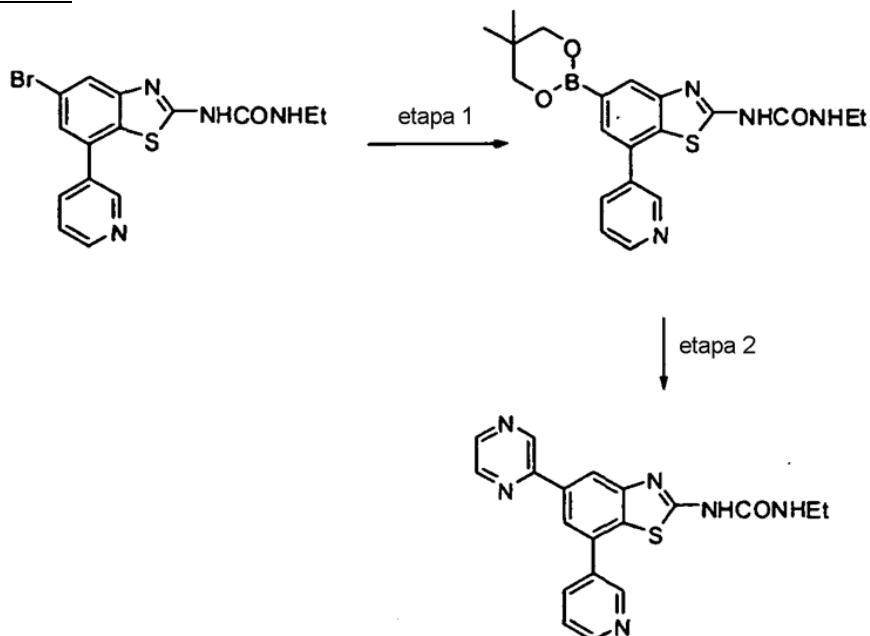
Los siguientes se prepararon de manera similar usando 1-(5-bromo-7-piridin-2-il-benzotiazol-2-il)-3-etil-urea (esquema 10):

Ejemplo 33	1-[5-(6-Ciano-piridin-3-il)-7-piridin-2-il-benzotiazol-2-il]-3-etilurea	m/z 401[M+H] ⁺ Rt=3,56 min.
Ejemplo 34	1-Etil-3-[5-(6-hidroximetil-piridin-3-il)-7-piridin-2-ilbenzotiazol-2-il]-urea	m/z 406[M+H] ⁺ Rt=2,38 min.
Ejemplo 35	1-Etil-3-(7-piridin-2-il-5-pirimidin-5-il-benzotiazol-2-il)-urea	m/z 377[M+H] ⁺ Rt=3,02 min.
Ejemplo 36	1-Etil-3-[5-(5-metil-piridin-3-il)-7-piridin-2-il-benzotiazol-2-il]-urea	m/z 390[M+H] ⁺ Rt=2,47 min.
Ejemplo 37	1-Etil-3-(5-furan-3-il-7-piridin-2-il-benzotiazol-2-il)-urea	m/z 365[M+H] ⁺ Rt=3,68 min.
Ejemplo 38	1-[5-(6-Dimetilamino-piridin-3-il)-7-piridin-2-il-benzotiazol-2-il]-3-etil-urea	m/z 419[M+H] ⁺ Rt=2,34 min.
Ejemplo 39	1-Etil-3-[5-(4-metil-piridin-3-il)-7-piridin-2-il-benzotiazol-2-il]-urea	m/z 390[M+H] ⁺ Rt=2,35 min.
Ejemplo 40	1-Etil-3-[5-(2-metoxi-piridin-4-il)-7-piridin-2-il-benzotiazol-2-il]-urea	m/z 406[M+H] ⁺ Rt=3,65 min.
Ejemplo 41	1-Etil-3-[5-(6-metil-piridin-3-il)-7-piridin-2-il-benzotiazol-2-il]-urea	m/z 390[M+H] ⁺ Rt=2,33 min.

5

Los siguientes se prepararon de manera similar usando 1-[7-(2-amino-pirimidin-5-il)-5-bromo-benzotiazol-2-il]-3-etilurea (esquema 1):

Ejemplo 42	1-[7-(2-Amino-pirimidin-5-il)-5-piridin-3-il-benzotiazol-2-il]-3-etil-urea	m/z 392[M+H] ⁺ Rt=1,99 min.
------------	--	--

Esquema 2B

- 5 Se purgó una mezcla de 1-(5-bromo-7-(piridin-3-il)benzo[d]tiazol-2-il)-3-ethylurea (100 mg, 0,265 mmol), bis(neopentyl)glicolato-diboro (120 mg, 0,530 mmol) y acetato de potasio (78 mg, 0,796 mmol) en dimetilsulfóxido (4 ml) con nitrógeno durante 5 minutos. Se añadió complejo de cloruro de bis(difenilfosfino)ferroceno-paladio (II) (22 mg, 0,0265 mmol), se selló la mezcla de reacción y se calentó a 80°C durante 16 h.
- 10 Etapa 2. 1-Etil-3-(5-pirazin-2-il-7-piridin-3-il-benzotiazol-2-il)-urea [ejemplo 43]

15 Se enfrió la mezcla de reacción de la etapa 1 hasta temperatura ambiente. Se añadió 2-cloropirazina (46 mg, 0,405 mmol) seguido por disolución acuosa de carbonato de cesio (3,7 M, 0,1 ml, 0,405 mmol). Se purgó la mezcla de reacción con nitrógeno durante 5 minutos, se trató con tetrakis-trifenilfosfina-paladio (0) (21 mg, 0,0265 mmol), se selló y se calentó a 80°C durante 8 h. Se enfrió la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente, se diluyó con diclorometano (50 ml), se lavó con agua (3X10 ml) seguido por salmuera (25 ml) y se secó (MgSO_4). Se eliminó el disolvente a vacío y se purificó el residuo mediante cromatografía en sílice ultrarrápida eluyendo con el 5% de metanol en acetato de etilo dando 1-ethyl-3-(5-pirazin-2-il-7-piridin-3-il-benzotiazol-2-il)-urea como un sólido de color marrón pálido (15 mg, el 15% a lo largo de 2 etapas).

20 ^1H -RMN (400 MHz, δ , $\text{CDCl}_3 = \text{CD}_3\text{OD}$): 1,26 (3H, t), 3,37 (2H, m), 7,51 (1H, m), 7,99 (1H, s), 8,14 (1H, d), 8,30 (1H, s), 8,56 (1H, s), 8,66 (1H, d), 8,70 (1H, s), 8,93 (1H, s), 9,14 (1H, s).

25 CL-EM m/z 377[M+H]⁺ Rt=2,36 min.

Los siguientes se prepararon de manera similar:

ID	NOMBRE	DATOS DE CL-EM
Ejemplo 44	1-[5-(4-Amino-piridin-3-il)-7-piridin-3-il-benzotiazol-2-il]-3-ethyl-urea	m/z 391[M+H] ⁺ Rt=1,93 min.
Ejemplo 45	1-[5-(6-Amino-pirazin-2-il)-7-piridin-3-il-benzotiazol-2-il]-3-ethyl-urea	m/z 392[M+H] ⁺ Rt=2,26 min.
Ejemplo 46	1-Etil-3-[5-(6-metil-piridazin-3-il)-7-piridin-3-il-benzotiazol-2-il]-urea	m/z 391 [M+H] ⁺ Rt=2,26 min.
Ejemplo 47	1-Etil-3-[5-(1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-4-il)-7-piridin-3-il-benzotiazol-2-il]-urea	m/z 404[M+H] ⁺ Rt=2,25 min.
Ejemplo 48	1-[5-(5-Cloro-piridin-3-il)-7-piridin-3-il-benzotiazol-2-il]-3-ethyl-urea	m/z 410[M+H] ⁺ Rt=2,90 min.
Ejemplo 49	1-Etil-3-[7-piridin-3-il-5-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)-benzotiazol-2-il]-urea	m/z 415[M+H] ⁺ Rt=2,44 min.
Ejemplo 50	1-[5-(1,6-Dimetil-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-4-il)-7-piridin-3-il-benzotiazol-2-il]-3-ethyl-urea	m/z 420[M+H] ⁺ Rt=2,34 min.

ES 2 403 005 T3

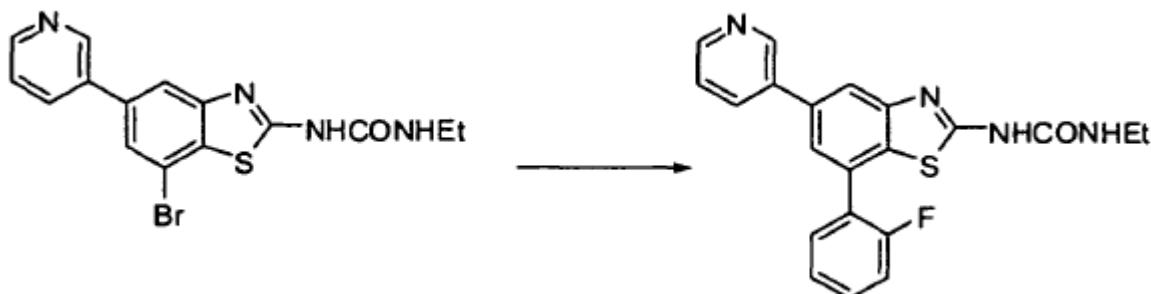
Los siguientes se prepararon de manera similar usando 1-(5-bromo-7-piridin-2-il-benzotiazol-2-il)-3-ethyl-urea (esquema 10):

Ejemplo 51	1-Etil-3-[5-(1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-4-il)-7-piridin-2-il-benzotiazol-2-il]-urea	m/z 406[M+H] ⁺ Rt=2,86 min.
Ejemplo 52	1-Etil-3-[5-(2-metil-piridin-3-il)-7-piridin-2-il-benzotiazol-2-il]-urea	m/z 390[M+H] ⁺ Rt=2,30 min.
Ejemplo 53	1-[5-(6-Amino-pirazin-2-il)-7-piridin-2-il-benzotiazol-2-il]-3-ethyl-urea	m/z 392[M+H] ⁺ Rt=2,93 min.
Ejemplo 54	1-Etil-3-[5-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-pirido[2,3-b][1,4]oxazin-7-il)-7-piridin-2-il-benzotiazol-2-il]-urea	m/z 447[M+H] ⁺ Rt=2,93 min.
Ejemplo 55	2-terc-Butilamino-N-{5-[2-(3-ethyl-ureido)-7-piridin-2-il]benzotiazol-5-il}-piridin-2-il]-acetamida	m/z 504[M+H] ⁺ Rt=2,33 min.
Ejemplo 56	1-Etil-3-[5-(2-hidroxi-piridin-4-il)-7-piridin-2-il-benzotiazol-2-il]-urea	m/z 392[M+H] ⁺ Rt=2,72 min.
Ejemplo 57	1-Etil-3-[5-[1-(2-hidroxi-ethyl)-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-4-il]-7-piridin-2-il-benzotiazol-2-il]-urea	m/z 436[M+H] ⁺ Rt=2,64 min.
Ejemplo 58	1-Etil-3-[5-[6-(2-hidroxi-ethyl)-piridin-3-il]-7-piridin-2-il]benzotiazol-2-il]-urea	m/z 420[M+H] ⁺ Rt=2,30 min.
Ejemplo 59	1-Etil-3-[5-(6-morfolin-4-il)metil-piridin-3-il]-7-piridin-2-il]benzotiazol-2-il]-urea	m/z 475[M+H] ⁺ Rt=2,30 min.
Ejemplo 60	1-[5-(6-[[Bis-(2-metoxi-ethyl)-amino]-metil]-piridin-3-il)-7-piridin-2-il-benzotiazol-2-il]-3-ethyl-urea	m/z 521[M+H] ⁺ Rt=2,42 min.
Ejemplo 61	1-(5-[6-(2-Dimetilamino-ethylamino)-piridin-3-il]-7-piridin-2-il]benzotiazol-2-il]-3-ethyl-urea	m/z 462[M+H] ⁺ Rt=2,09 min.
Ejemplo 62	1-Etil-3-[5-[5-(4-metil-piperazin-1-il)-piridin-3-il]-7-piridin-2-il]benzotiazol-2-il]-urea	m/z 474[M+H] ⁺ Rt=2,04 min.
Ejemplo 63	1-Etil-3-[5-[1-(2-morfolin-4-il-ethyl)-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-4-il]-7-piridin-2-il-benzotiazol-2-il]-urea	m/z 505 [M+H] ⁺ Rt=2,26 min.
Ejemplo 64	N-(2-Dimetilamino-ethyl)-5-[2-(3-ethyl-ureido)-7-piridin-2-il]benzotiazol-5-il]-nicotinamida	m/z 490 [M+H] ⁺ Rt=2,21 min.
Ejemplo 65	1-Etil-3-[7-piridin-2-il-5-(5,6,7,8-tetrahidro-[1,6]naftiridin-3-il)-benzotiazol-2-il]-urea	m/z 431 [M+H] ⁺ Rt=2,63 min.
Ejemplo 66	2-Dimetilamino-N-{5-[2-(3-ethyl-ureido)-7-piridin-2-il]benzotiazol-5-il}-piridin-2-il]-acetamida	m/z 476 [M+H] ⁺ Rt=2,30 min.
Ejemplo 67	1-Etil-3-[5-(6-metilaminometil-piridin-3-il)-7-piridin-2-il]benzotiazol-2-il]-urea	m/z 419 [M+H] ⁺ Rt=2,27 min.
Ejemplo 68	5-[2-(3-Etil-ureido)-7-piridin-2-il-benzotiazol-5-il]-N-(2-morfolin-4-il-ethyl)-nicotinamida	m/z 532 [M+H] ⁺ Rt=2,25 min.
Ejemplo 69	Éster metílico del ácido {5-[2-(3-ethyl-ureido)-7-piridin-2-il-benzotiazol-5-il]-piridin-2-il}-acético	m/z 448 [M+H] ⁺ Rt=3,10 min.
Ejemplo 70	2-[5-[2-(3-Etil-ureido)-7-piridin-2-il-benzotiazol-5-il]-piridin-2-il]-N-metil-acetamida	m/z 447 [M+H] ⁺ Rt=2,53 min.
Ejemplo 71	1-Etil-3-[5-(7-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-[1,8]naftiridin-3-il)-7-piridin-2-il-benzotiazol-2-il]-urea	m/z 445 [M+H] ⁺ Rt=3,01 min.
Ejemplo 72	1-[5-[1-(2-Dimetilamino-ethyl)-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-4-il]-7-piridin-2-il-benzotiazol-2-il]-3-ethyl-urea	m/z 463 [M+H] ⁺ Rt=2,24 min.

5

Los siguientes se prepararon de manera similar usando 1-(7-(2-amino-pirimidin-5-il)-5-bromo-benzotiazol-2-il)-3-ethyl-urea (esquema 1):

Ejemplo 73	1-[7-(2-Amino-pirimidin-5-il)-5-pirazin-2-il-benzotiazol-2-il]-3-ethyl-urea	m/z 393[M+H] ⁺ Rt=2,45 min.
Ejemplo 74	1-[7-(2-Amino-pirimidin-5-il)-5-piridin-2-il-benzotiazol-2-il]-3-ethyl-urea	m/z 392 [M+H] ⁺ Rt=2,19 min.

Esquema 3A

5 1-Etil-3-[7-(2-fluoro-fenil)-5-piridin-3-il-benzotiazol-2-il]-urea [ejemplo 75]

Se purgó una mezcla con agitación de 1-(7-bromo-5-piridin-3-il-benzotiazol-2-il)-3-ethyl-urea (50 mg, 0,133 mmol), ácido 2-fluorobencenoborónico (19 mg, 0,139 mmol), fosfato de potasio tribásico en polvo (34 mg, 0,160 mmol) y complejo de cloruro de 1,1'-bis(difenil)fosfino)ferroceno-paladio (II) (16 mg, 0,01995 mmol) en 1,4-dioxano anhídrico (1 ml) y metanol anhídrico (2 ml) con nitrógeno durante 5 min. y se calentó en un recipiente sellado durante 16 h a 80°C. Tras enfriar hasta temperatura ambiente, se filtró la mezcla a través de kieselguhr. Se lavó exhaustivamente el kieselguhr con metanol y se evaporaron los filtrados combinados hasta sequedad a vacío dando la 1-ethyl-3-[7-(2-fluoro-fenil)-5-piridin-3-il-benzotiazol-2-il]-urea bruta que se purificó mediante cromatografía en sílice "ultrarrápida" eluyendo con del 0 al 30% de metanol en acetato de etilo. Se obtuvieron 12 mg de un sólido de color marrón pálido.

10 ¹H-RMN (400 MHz, δ , D₆DSO): 1,12 (3H, t), 3,21 (2H, m), 6,77 (1H, t. a.), 7,46 (2H, m), 7,55 (2H, m), 7,62 (1H, s), 7,74 (1H, t), 8,05 (1H, s), 8,24 (1H, d), 8,63 (1H, d), 9,05 (1H, s), 10,88 (1H, s. a.).

15 20 CL-EM m/z 393[M+H]⁺ Rt=2,79 min.

Los siguientes se prepararon de manera similar:

ID	NOMBRE	DATOS DE CL-EM
Ejemplo 76	1-Etil-3-[7-(2-fluoro-piridin-3-il)-5-piridin-3-il-benzotiazol-2-il]-urea	m/z 394[M+H] ⁺ Rt=2,41 min.
Ejemplo 77	1-Etil-3-(5-piridin-3-il-7-tiofen-3-il-benzotiazol-2-il)-urea	m/z 381[M+H] ⁺ Rt=2,66 min.

25 30 35 40 45 Los siguientes se prepararon de manera similar pero usando las condiciones alternativas mostradas a continuación:

A. Disolvente: DMF:agua (2:1). Base: fosfato de potasio. Catalizador: dicloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (II). Temperatura: 120°C.

B. Disolvente: tolueno:agua (9:1). Base: fosfato de potasio. Catalizador: acetato de paladio (II) y triciclohexilfosfina. Temperatura: 110°C.

C. Disolvente: DMF:agua (2:1). Base: fosfato de potasio. Catalizador: complejo de cloruro de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno-paladio (II). Temperatura: 120°C.

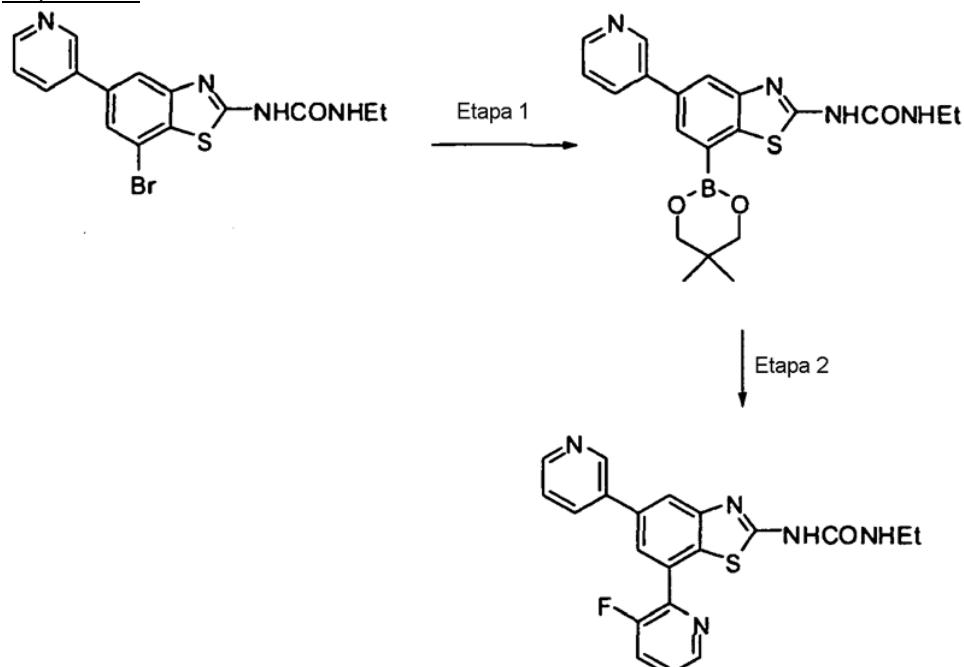
D. Disolvente: DMF:agua (2:1). Base: carbonato de sodio. Catalizador: complejo de cloruro de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno-paladio (II). Temperatura: 120°C.

E. Disolvente: DMF:agua (2:1). Base: fosfato de potasio. Catalizador: tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0). Temperatura: 120°C.

F. Disolvente: DMF:agua (2:1). Base: carbonato de sodio. Catalizador: tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0). Temperatura: 120°C.

ID	CONDICIONES	NOMBRE	DATOS DE CL-EM/RMN
Ejemplo 78	A	1-Etil-3-(7-fenil-5-piridin-3-il-benzotiazol-2-il)-urea	¹ H-RMN (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 1,08 (t, J= 7,20 Hz, 3H), 3,15 (m, 2H), 6,75 (s. a., 1H), 7,46-7,50 (m, 2H), 7,52-7,62 (m, 3H), 7,81 (d, J= 7,60 Hz, 2H), 7,96 (s, 1H), 8,23 (d, J= 8,0 Hz, 1H), 8,59 (m, 1H), 9,03 (s, 1H) y 10,84 (s. a., 1H). EM: 375,31 (M+H) ⁺ .
Ejemplo 79	B	1-(7-Ciclopropil-5-piridin-3-il-benzotiazol-2-il)-3-etil-urea	¹ H-RMN (DMSO-d ₆ , 400 MHz): δ 0,92-0,95 (m, 2H), 1,02-1,05 (m, 2H), 1,10 (t, J=7,2 Hz, 3H), 2,03-2,08 (m, 1H), 3,19 (q, J=7,2 Hz, 2H), 6,90 (s. a., 1H), 7,15 (s, 1H), 7,45-7,49 (m, 1H), 7,75 (s, 1H), 8,10-8,13 (m, 1H), 8,55 (m, 1H), 8,92 (s, 1H) y 10,91 (s. a., 1H). EM: 339,07, (M+H ⁺).
Ejemplo 80	A	1-Etil-3-[7-(1H-pirazol-4-il)-5-piridin-3-il-benzotiazol-2-il]-urea	¹ H-RMN (DMSO-d ₆ , 400 MHz): δ 1,08 (t, J=7,20 Hz, 3H), 3,15-3,25 (m, 2H), 6,85 (s. a., 1H), 7,49-7,52 (m, 1H), 7,60 (s, 1H), 7,84 (s, 1H), 8,10-8,40 (m, 3H), 8,58-8,59 (m, 1H), 9,03 (s, 1H), 10,92 (s. a., 1H) y 13,24 (s. a., 1H). EM: 365,11 (M+H) ⁺ .
Ejemplo 81	A	1-Etil-3-{7-[1-(2-morfolin-4-il-etyl)-1H-pirazol-4-il]-5-piridin-3-il-benzotiazol-2-il}-urea	¹ H-RMN (DMSO-d ₆ , 400 MHz): δ 1,10 (t, J=7,2 Hz, 3H), 2,45 (m, 4H), 2,76-2,79 (m, 2H), 3,18-3,22 (m, 2H), 3,57 (m, 4H), 4,33-4,36 (m, 2H), 6,78 (s. a., 1H), 7,49-7,52 (m, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,84 (s, 1H), 8,08 (s, 1H), 8,21 (d, J=7,2 Hz, 1H), 8,59 (d, J=3,6 Hz, 1H), 9,03 (s, 2H), 10,89 (s. a., 1 H). EM: 478,37 (M+H ⁺).
Ejemplo 82	C	1-Etil-3-[7-(1H-pirazol-3-il)-5-piridin-3-il-benzotiazol-2-il]-urea	¹ H-RMN (DMSO-d ₆ , 400 MHz): δ 1,11 (t, J=7,2 Hz, 3H), 3,20 (q, J=7,2 Hz, 2H), 6,83 (s. a., 1H), 7,15 (s, 1H), 7,50-7,55 (m, 1H), 7,92 (d, J=8,40 Hz, 2H), 8,02 (s, 1H), 8,24 (d, J = 8,40 Hz, 1H), 8,60 (m, 1H), 9,06 (s, 1H) y 10,64 (s. a., 1H). EM: 363,07 (M-H ⁺).
Ejemplo 83	A	1-Etil-3-[7-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-5-piridin-3-il-benzotiazol-2-il]-urea	¹ H-RMN (DMSO-d ₆ , 400 MHz): δ 1,09 (t, J=7,20 Hz, 3H), 3,20 (q, J=7,20 Hz, 2H), 3,96 (s, 3H), 6,76 (s. a., 1H), 7,49-7,52 (m, 1H), 7,76 (s, 1 H), 7,85 (s, 1H), 8,06 (s, 1H), 8,21 (m, 1H), 8,30 (s, 1H), 8,60 (s. a., 1H), 9,03 (s, 1H) y 10,84 (s. a., 1H). EM: 379,20 (M+H) ⁺ .
Ejemplo 84	D	1-Etil-3-[7-(4-metoxi-fenil)-5-piridin-3-il-benzotiazol-2-il]-urea	¹ H-RMN (DMSO-d ₆ , 400 MHz): δ 1,08 (t, J= 7,20 Hz, 3H), 3,18 (q, J= 7,20 Hz, 2H), 3,84 (s, 3H), 6,76 (s. a., 1H), 7,14 (d, J= 8,80 Hz, 2H), 7,48-7,52 (m, 1H), 7,56 (s, 1H), 7,73 (d, J= 8,40 Hz, 2H), 7,91 (s. a., 1H), 8,21 (m, 1H), 8,58 (dd, J= 1,20 y 4,80 Hz respectivamente, 1H), 9,02 (s, 1H) y 10,81 (s. a., 1H). EM: 405,29 (M+H ⁺).
Ejemplo 85	C	1-Etil-3-[7-(2-metoxi-piridin-3-il)-5-piridin-3-il-benzotiazol-2-il]-urea	¹ H-RMN (DMSO-d ₆ , 400 MHz): δ 1,07 (t, J= 7,20 Hz, 3H), 3,14-3,17 (m, 2H), 3,88 (s, 3H), 6,74 (s. a., 1H), 7,16-7,19 (m, 2H), 7,48-7,51 (m, 1H), 7,54 (s, 1H), 7,91-7,94 (m, 1H), 7,97 (s, 1H), 8,18-8,20 (m, 1H), 8,31 (dd, J= 1,20 y 4,80 Hz respectivamente, 1H), 8,58-8,59 (m, 1H) y 8,99 (s. a., 1H). EM: 404,04 (M+H ⁺).

Ejemplo 86	D	1-Etil-3-[7-(3-metoxifenil)-5-piridin-3-il-benzotiazol-2-il]-urea	¹ H-RMN (DMSO-d ₆ , 400 MHz): δ 1,08 (t, J= 7,20 Hz, 3H), 3,18 (q, J=7,20 Hz, 2H), 3,85 (s, 3H), 6,75 (s. a., 1H), 7,04-7,07 (m, 1H), 7,32 (s, 1H), 7,38 (d, J=7,60 Hz, 1H), 7,46-7,52 (m, 2H), 7,63 (s, 1H), 7,96 (s, 1H), 8,24 (d, J=8,0 Hz, 1H), 8,60 (m, 1H), 9,04 (s, 1H) y 10,83 (s. a., 1H). EM: 403,05 (M-H).
Ejemplo 87	E	1-Etil-3-[7-(2-metoxifenil)-5-piridin-3-il-benzotiazol-2-il]-urea	¹ H-RMN (DMSO-d ₆ , 400 MHz): δ 1,07 (t, J= 7,20 Hz, 3H), 3,16 (q, J= 7,20 Hz, 2H), 3,76 (s, 3H), 6,72 (s. a., 1H), 7,09 (t, J= 7,20 Hz, 1H), 7,21 (d, J= 8,40 Hz, 1H), 7,44-7,50 (m, 4H), 7,92 (s, 1H), 8,18 (d, J= 8,0 Hz, 1H), 8,58 (m, 1H), 8,97 (s, 1H) y 10,74 (s. a., 1H). EM: 405,27 (M+H ⁺).
Ejemplo 88	A	1-[7-(6-Cloro-piridin-2-il)-5-piridin-3-il-benzotiazol-2-il]-3-etilurea	¹ H-RMN (DMSO-d ₆ , 400 MHz): δ 1,11 (t, J= 6,80 Hz, 3H), 3,21 (m, 2H), 7,0 (s. a., 1H), 7,54-7,58 (m, 2H), 8,04-8,08 (m, 2H), 8,30-8,33 (m, 2H), 8,54 (d, J= 7,60 Hz, 1H), 8,62 (s, 1H), 9,13-9,15 (m, 1H) y 10,74 (s. a., 1H). EM: 410,18 (M+H). Pureza mediante HPLC cualitativa (Xbridge C18, 250 x 4,6 mm, 262 nm): 82,94% (R _t = 14,84 min.). P.F. 249,90°C.
Ejemplo 89	C	1-Etil-3-[5-piridin-3-il-7-(6-trifluorometil-piridin-2-il)-benzotiazol-2-il]-urea	¹ H-RMN (DMSO-d ₆ , 400 MHz): δ 1,12 (t, J= 6,40 Hz, 3H), 3,21 (m, 2H), 6,82 (s. a., 1H), 7,55 (s, 1H), 7,95 (m, 1H), 8,12 (s, 1H), 8,27-8,34 (m, 2H), 8,43 (s, 1H), 8,63 (s, 1H), 8,85 (d, J= 8,0 Hz, 1H), 9,15 (s, 1H) y 10,67 (s. a., 1H). EM: 444,21 (M+H ⁺). Pureza mediante HPLC cualitativa (Xbridge C18, 250 x 4,6 mm, 263 nm): 96,86% (R _t = 15,07 min.). P.F. 256,70°C.
Ejemplo 90	F	1-Etil-3-[5-piridin-3-il-7-(1H-pirrol-2-il)-benzotiazol-2-il]-urea	¹ H-RMN (DMSO-d ₆ , 400 MHz): δ 1,10 (t, J= 7,20 Hz, 3H), 3,18-3,23 (m, 2H), 6,28 (s. a., 1H), 6,63 (s, 1H), 7,02 (m, 2H), 7,51-7,55 (m, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,88 (s, 1H), 8,23 (d, J= 8,0 Hz, 1H), 8,35 (s. a., 1H), 8,59 (m, 1H), 9,07 (s, 1H) y 11,64 (s. a., 1H). EM: 364,18 (M+H) ⁺ . Pureza mediante HPLC cualitativa (Xbridge C18, 250 x 4,6 mm, 278 nm): 98,28% (R _t = 13,94 min.). P.F. 220,0°C.

Esquema 3B

Etapa 1. 1-[7-(5,5-Dimetil-[1,3,2]dioxaborinan-2-il)-5-piridin-3-il-benzotiazol-2-il]-3-ethyl-urea

Se purgó una mezcla de 1-(7-bromo-5-(piridin-3-yl)benzo[d]thiophen-2-yl)-3-ethylurea (41 mg, 0,11 mmol), bis(neopentyl)glicolato-diboro (50 mg, 0,22 mmol) y acetato de potasio (74 mg, 0,33 mmol) en dimetilsulfóxido (2 ml) con nitrógeno durante 5 minutos. Se añadió complejo de cloruro de bis(difenilfosfino)ferroceno-paladio (II) (10 mg, 0,011 mmol) y se selló la mezcla de reacción y se calentó a 80°C durante 16 h.

Etapa 2. 1-Etil-3-[7-(3-fluoro-piridin-2-yl)-5-piridin-3-ylbenzotiazol-2-yl]-urea [ejemplo 91]

Se enfrió la mezcla de reacción de la etapa 1 hasta temperatura ambiente y se trató con 2-cloro-3-fluoro-piridina (15 mg, 0,11 mmol) y carbonato de cesio (53 mg, 0,165 mmol). Se purgó la mezcla de reacción con nitrógeno durante 5 minutos, se trató con tetrakis-trifenilfosfina-paladio (0) (13 mg, 0,011 mmol), se selló y se calentó a 80°C durante 8 h. Se enfrió la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente, se diluyó con diclorometano (50 ml), se lavó con agua (3X10 ml) seguido por salmuera (25 ml) y se secó ($MgSO_4$). Se eliminó el disolvente a vacío y se purificó el residuo mediante cromatografía en sílice ultrarrápida eluyendo con el 5% de metanol en acetato de etilo dando la 1-ethyl-3-[7-(3-fluoro-piridin-2-yl)-5-piridin-3-ylbenzotiazol-2-yl]-urea como un sólido de color blanco (7,5 mg, 17%).

1H -RMN (400 MHz, δ , D_6DMSO): 1,15 (3H, t), 3,26 (2H, m), 6,85 (1H, t. a.), 7,58 (1H, m), 7,65 (1H, m), 8,02 (1H, m), 8,12 (1H, s), 8,23 (2H, m), 8,66 (1H, m), 8,75 (1H, d), 9,05 (1H, s), 10,74 (1H, s. a.).

CL-EM m/z 394[M+H]⁺ Rt=2,47 min.

Los siguientes se prepararon de manera similar:

ID	NOMBRE	DATOS DE CL-EM
Ejemplo 92	1-Etil-3-(5-piridin-3-yl-7-tiazol-2-yl-benzotiazol-2-yl)-urea	m/z 382[M+H] ⁺ Rt=2,49 min.
Ejemplo 93	1-Etil-3-(5-piridin-3-yl-7-pirimidin-2-yl-benzotiazol-2-yl)-urea	m/z 377[M+H] ⁺ Rt=2,29 min.
Ejemplo 94	1-[7-(3-Amino-piridin-2-yl)-5-piridin-3-yl-benzotiazol-2-yl]-3-ethyl-urea	m/z 391 [M+H] ⁺ Rt=2,63 min.
Ejemplo 95	1-[7-(3-Ciano-piridin-2-yl)-5-piridin-3-yl-benzotiazol-2-yl]-3-ethyl-urea	m/z 401[M+H] ⁺ Rt=2,42 min.
Ejemplo 96	1-Etil-3-[7-(5-hidroximetil-piridin-2-yl)-5-piridin-3-yl-benzotiazol-2-yl]-urea	m/z 406[M+H] ⁺ Rt=2,69 min.
Ejemplo 97	1-[7-(5-Aminometil-piridin-2-yl)-5-piridin-3-yl-benzotiazol-2-yl]-3-ethyl-urea	m/z 405[M+H] ⁺ Rt=1,77 min.
Ejemplo 98	6-[2-(3-Etil-ureido)-5-piridin-3-yl-benzotiazol-7-yl]-nicotinamida	m/z 419[M+H] ⁺ Rt=2,06 min.

Ejemplo 99	1-[7-(5-Amino-piridin-2-il)-5-piridin-3-il-benzotiazol-2-il]-3-etyl-urea	m/z 391 [M+H] ⁺ Rt=2,09 min.
Ejemplo 100	1-[7-(4-Amino-piridin-2-il)-5-piridin-3-il-benzotiazol-2-il]-3-etyl-urea	m/z 391 [M+H] ⁺ Rt=1,74 min.
Ejemplo 101	1-Etil-3-(7-pirazin-2-il-5-piridin-3-il-benzotiazol-2-il)-urea	m/z 377 [M+H] ⁺ Rt=2,24 min.
Ejemplo 102	1-[7-(2,4-Dimetil-tiazol-5-il)-5-piridin-3-il-benzotiazol-2-il]-3-etyl-urea	m/z 410 [M+H] ⁺ Rt=2,37 min.
Ejemplo 103	1-[7-(3-Ciano-6-metil-piridin-2-il)-5-piridin-3-il-benzotiazol-2-il]-3-etyl-urea	m/z 415 [M+H] ⁺ Rt=3,10 min.
Ejemplo 104	1-Etil-3-[7-(6-hidroximetil-piridin-2-il)-5-piridin-3-il-benzotiazol-2-il]-urea	m/z 406 [M+H] ⁺ Rt=2,19 min.
Ejemplo 105	1-Etil-3-[7-(6-metoxi-piridazin-3-il)-5-piridin-3-il-benzotiazol-2-il]-urea	m/z 406 [M+H] ⁺ Rt=2,19 min.
Ejemplo 106	1-Etil-3-[7-(4-hidroximetil-tiazol-2-il)-5-piridin-3-il-benzotiazol-2-il]-urea	m/z 412 [M+H] ⁺ Rt=2,23 min.
Ejemplo 107	1-[7-(5-Ciano-piridin-2-il)-5-piridin-3-il-benzotiazol-2-il]-3-etyl-urea	m/z 401 [M+H] ⁺ Rt=3,13 min.
Ejemplo 108	2-[2-(3-Etil-ureido)-5-piridin-3-il-benzotiazol-7-il]-isonicotinamida	m/z 419 [M+H] ⁺ Rt=2,60 min.
Ejemplo 109	1-Etil-3-[7-(3-hidroximetil-piridin-2-il)-5-piridin-3-il-benzotiazol-2-il]-urea	m/z 406 [M+H] ⁺ Rt=2,00 min.
Ejemplo 110	1-[7-(4-Amino-pirimidin-2-il)-5-piridin-3-il-benzotiazol-2-il]-3-etyl-urea	m/z 392 [M+H] ⁺ Rt=1,90 min.
Ejemplo 111	1-Etil-3-[5-piridin-3-il-7-(1 <i>H</i> -pirrolo[2,3-b]piridin-6-il)-benzotiazol-2-il]-urea	m/z 415 [M+H] ⁺ Rt=2,62 min.
Ejemplo 112	1-Etil-3-[7-(4-metoxi-piridin-2-il)-5-piridin-3-il-benzotiazol-2-il]-urea	m/z 406 [M+H] ⁺ Rt=2,41 min.
Ejemplo 113	1-[7-(6-Ciano-piridin-2-il)-5-piridin-3-il-benzotiazol-2-il]-3-etyl-urea	m/z 401 [M+H] ⁺ Rt=3,22 min.
Ejemplo 114	1-[7-(2-Amino-pirimidin-4-il)-5-piridin-3-il-benzotiazol-2-il]-3-etyl-urea	m/z 392 [M+H] ⁺ Rt=1,96 min.
Ejemplo 115	1-Etil-3-[5-piridin-3-il-7-(1 <i>H</i> -pirrolo[2,3-c]piridin-7-il)-benzotiazol-2-il]-urea	m/z 415 [M+H] ⁺ Rt=1,79 min.
Ejemplo 116	1-Etil-3-[5-piridin-3-il-7-(7 <i>H</i> -pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-benzotiazol-2-il]-urea	m/z 416 [M+H] ⁺ Rt=2,22 min.
Ejemplo 117	1-Etil-3-(5'-piridin-3-il-[2,7']bibenzotiazolil-2'-il)-urea	m/z 432 [M+H] ⁺ Rt=3,21 min.
Ejemplo 118	1-Etil-3-[7-(3-metoxi-piridin-2-il)-5-piridin-3-il-benzotiazol-2-il]-urea	m/z 406 [M+H] ⁺ Rt=2,35 min.
Ejemplo 119	1-[7-(4-Ciano-piridin-2-il)-5-piridin-3-il-benzotiazol-2-il]-3-etyl-urea	m/z 401 [M+H] ⁺ Rt=3,15 min.
Ejemplo 120	1-Etil-3-[7-(5-morfolin-4-ilmetil-piridin-2-il)-5-piridin-3-ilbenzotiazol-2-il]-urea	m/z 475 [M+H] ⁺ Rt=2,75 min.
Ejemplo 121	1-Etil-3-[7-(4-hidroximetil-piridin-2-il)-5-piridin-3-ilbenzotiazol-2-il]-urea	m/z 406 [M+H] ⁺ Rt=2,17 min.
Ejemplo 122	1-Etil-3-[7-(6-metoxi-pirimidin-4-il)-5-piridin-3-il-benzotiazol-2-il]-urea	m/z 407 [M+H] ⁺ Rt=2,55 min.
Ejemplo 123	1-[7-(6-Amino-pirazin-2-il)-5-piridin-3-il-benzotiazol-2-il]-3-etyl-urea	m/z 392 [M+H] ⁺ Rt=2,13 min.
Ejemplo 124	1-Etil-3-[7-(4-metoxi-pirimidin-2-il)-5-piridin-3-ilbenzotiazol-2-il]-urea	m/z 407 [M+H] ⁺ Rt=2,53 min.
Ejemplo 125	1-[7-(6-Amino-piridin-2-il)-5-piridin-3-il-benzotiazol-2-il]-3-etyl-urea	m/z 391 [M+H] ⁺ Rt=2,09 min.
Ejemplo 126	1-[7-(3-Cloro-piridin-2-il)-5-piridin-3-il-benzotiazol-2-il]-3-etyl-urea	m/z 410 [M+H] ⁺ Rt=2,53 min.
Ejemplo 127	1-[7-(4-Cloro-piridin-2-il)-5-piridin-3-il-benzotiazol-2-il]-3-etyl-urea	m/z 410 [M+H] ⁺ Rt=2,87 min.
Ejemplo 128	1-Etil-3-[5-piridin-3-il-7-(3-trifluorometil-piridin-2-il)-benzotiazol-2-il]-urea	m/z 444 [M+H] ⁺ Rt=2,58 min.
Ejemplo 129	1-Etil-3-[5-piridin-3-il-7-(5-trifluorometil-piridin-2-il)-benzotiazol-2-il]-urea	m/z 444 [M+H] ⁺ Rt=3,04 min.
Ejemplo 130	1-[7-(5-Cloro-piridin-2-il)-5-piridin-3-il-benzotiazol-2-il]-3-etyl-urea	m/z 410 [M+H] ⁺ Rt=2,87 min.
Ejemplo 131	1-[7-(5-Amino-pirazin-2-il)-5-piridin-3-il-benzotiazol-2-il]-3-etyl-urea	m/z 392 [M+H] ⁺ Rt=2,10 min.
Ejemplo 132	1-[7-(5-Dimetilaminometil-piridin-2-il)-5-piridin-3-ilbenzotiazol-2-il]-3-etyl-urea	m/z 433 [M+H] ⁺ Rt=1,87 min.

Los siguientes se prepararon de manera similar usando N-{5-[7-bromo-2-(3-ethyl-ureido)-benzotiazol-5-il]-piridin-2-il}-acetamida (esquema 1A):

Ejemplo 133	N-{5-[2-(3-Etil-ureido)-7-piridin-2-il-benzotiazol-5-il]-piridin-2-il}-acetamida	m/z 433 [M+H] ⁺ Rt=3,00 min.
Ejemplo 134	N-{5-[2-(3-Etil-ureido)-7-pirazin-2-il-benzotiazol-5-il]-piridin-2-il}-acetamida	m/z 434 [M+H] ⁺ Rt=2,74 min.
Ejemplo 135	N-{5-[7-(5-Amino-piridin-2-il)-2-(3-ethyl-ureido)-benzotiazol-5-il]-piridin-2-il}-acetamida	m/z 448 [M+H] ⁺ Rt=2,48 min.
Ejemplo 136	N-{5-[7-(5-Ciano-piridin-2-il)-2-(3-ethyl-ureido)-benzotiazol-5-il]-piridin-2-il}-acetamida	m/z 458 [M+H] ⁺ Rt=3,09 min.
Ejemplo 137	N-{5-[2-(3-Etil-ureido)-7-(1H-pirrolo[2,3-c]piridin-7-il)-benzotiazol-5-il]-piridin-2-il}-acetamida	m/z 472 [M+H] ⁺ Rt=2,08 min.

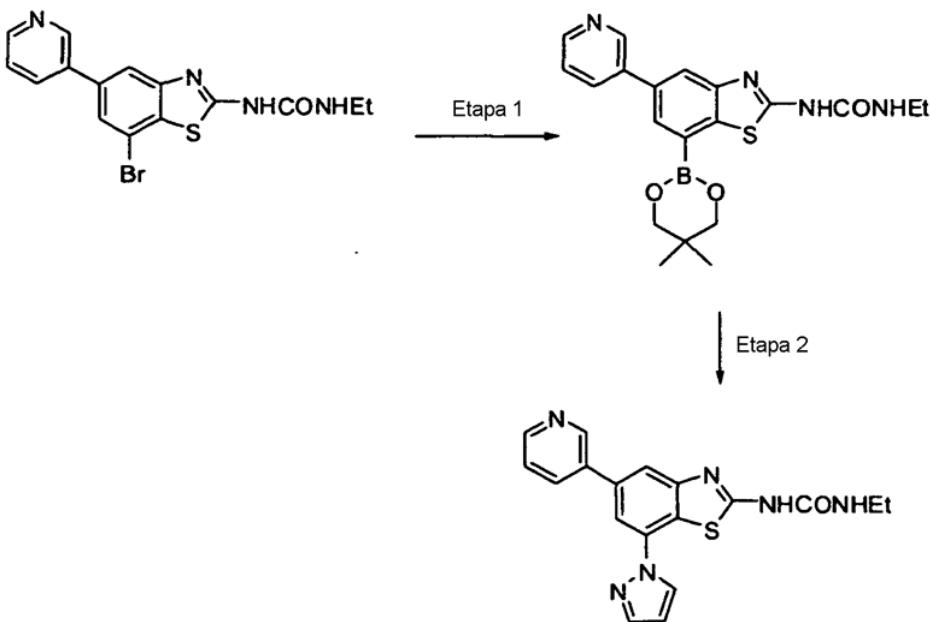
5 Los siguientes se prepararon de manera similar usando 1-[5-(6-amino-piridin-3-il)-7-bromo-benzotiazol-2-il]-3-ethyl-urea (esquema 1 A):

Ejemplo 138	1-[5-(6-Amino-piridin-3-il)-7-piridin-2-il-benzotiazol-2-il]-3-ethyl-urea	m/z 391 [M+H] ⁺ Rt=2,25 min.
-------------	---	---

10 Los siguientes se prepararon de manera similar usando 1-[5-(2-amino-pirimidin-5-il)-7-bromo-benzotiazol-2-il]-3-ethyl-urea (esquema 1):

Ejemplo 139	1-[5-(2-Amino-pirimidin-5-il)-7-pirazin-2-il-benzotiazol-2-il]-3-ethyl-urea	m/z 393 [M+H] ⁺ Rt=2,53 min.
-------------	---	---

Esquema 3C



15 Etapa 1. 1-[7-(5,5-Dimetil-[1,3,2]dioxaborinan-2-il)-5-piridin-3-il-benzotiazol-2-il]-3-ethyl-urea.
 20 Se purgó una mezcla con agitación de 1-(7-bromo-5-(piridin-3-il)benzo[d]thiazol-2-il)-3-ethylurea (100 mg, 0,2652 mmol), bis(neopentyl)glicolato-diboro (120 mg, 0,5303 mmol) y acetato de potasio (78 mg, 0,7957 mmol) en dimetilsulfóxido (4 ml) con nitrógeno durante 5 min., se trató con complejo de cloruro de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno-paladio (II) (22 mg, 0,02653 mmol) y se calentó a 80°C durante 16 h. Tras enfriar hasta temperatura ambiente, se diluyó la mezcla con diclorometano (50 ml), se lavó con agua (3X10 ml), se secó sobre MgSO₄ y se eliminó el disolvente a vacío dando la 1-[7-(5,5-dimetil-[1,3,2]dioxaborinan-2-il)-5-piridin-3-il-benzotiazol-2-il]-3-ethyl-urea bruta que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

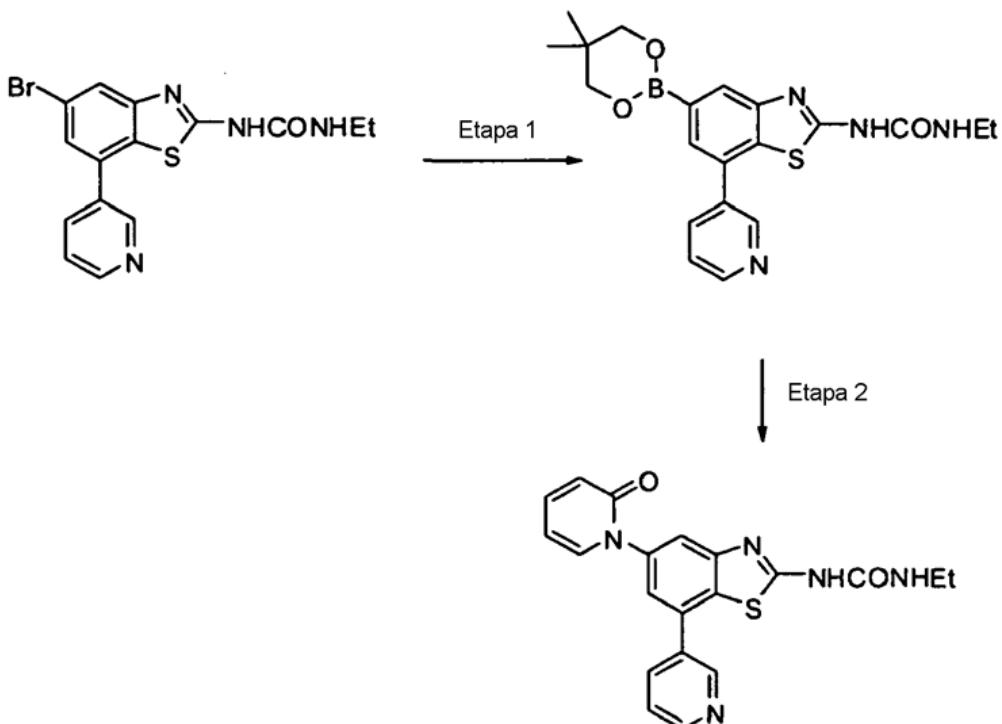
Etapa 2. 1-Etil-3-(7-pirazol-1-il-5-piridin-3-il-benzotiazol-2-il)-urea [ejemplo 140]

Se agitó una mezcla de la 1-[7-(5,5-dimetil-[1,3,2]dioxaborinan-2-il)-5-piridin-3-il-benzotiazol-2-il]-3-etylurea bruta (116 mg, 0,339 mmol), pirazol (25 mg, 0,373 mmol), acetato de cobre (II) (71 mg, 0,39 mmol), trietilamina anhidra (188 mg, 1,865 mmol) y tamices moleculares 4 A en polvo (8 grageas) en diclorometano anhidro en un recipiente abierto a temperatura ambiente durante 2 días. Se filtró la mezcla resultante y se eliminó el disolvente a vacío dando la 1-etyl-3-(7-pirazol-1-il-5-piridin-3-il-benzotiazol-2-il)-urea bruta que se purificó mediante HPLC preparativa. Se obtuvo el producto como un sólido de color blanquecino (8 mg).

¹H-RMN (400 MHz, δ , D₆DMSO): 1,13 (3H, t), 3,23 (2H, m), 6,71 (1H, s), 7,06 (1H, s. a.), 7,58 (1H, t. a.), 7,93 (1H, s), 7,96 (1H, s), 8,08 (1H, s), 8,33 (1H, d), 8,66 (1H, s. a.), 8,98 (1H, s), 9,15 (1H, s. a.), 10,80 (1H, s. a.).

CL-EM m/z 365[M+H]⁺ Rt=2,41 min.

Esquema 3D



Etapa 1. 1-[5-(5,5-Dimetil-[1,3,2]dioxaborinan-2-il)-7-piridin-3-il-benzotiazol-2-il]-3-etyl-urea

Se purgó una mezcla con agitación de 1-(5-bromo-7-piridin-3-il-benzotiazol-2-il)-3-etyl-urea (100 mg, 0,2652 mmol), bis(neopentil)glicolato-diboro (120 mg, 0,5303 mmol) y acetato de potasio (78 mg, 0,7957 mmol) en dimetilsulfóxido (4 ml) con nitrógeno durante 5 min., se trató con complejo de cloruro de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno-paladio (II) (22 mg, 0,02653 mmol) y se calentó a 80°C durante 16 h. Tras enfriar hasta temperatura ambiente, se diluyó la mezcla con diclorometano (50 ml), se lavó con agua (3X10 ml), se secó sobre MgSO₄ y se eliminó el disolvente a vacío dando la 1-[5-(5,5-dimetil-[1,3,2]dioxaborinan-2-il)-7-piridin-3-il-benzotiazol-2-il]-3-etyl-urea bruta que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

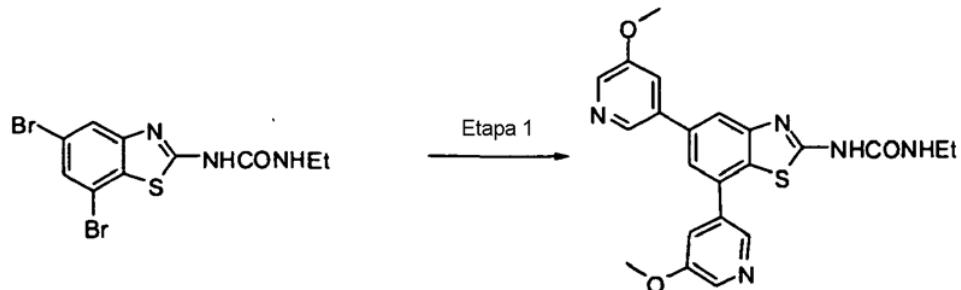
Etapa 2. 1-Etil-3-[5-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-7-piridin-3-il-benzotiazol-2-il]-urea [ejemplo 141]

Se agitó una mezcla de la 1-[5-(5,5-dimetil-[1,3,2]dioxaborinan-2-il)-7-piridin-3-il-benzotiazol-2-il]-3-etylurea bruta, 2-hidroxipiridina (88 mg, 0,292 mmol), acetato de cobre (II) (56 mg, 0,305 mmol), trietilamina anhidra (147 mg, 1,458 mmol) y tamices moleculares 4 A en polvo (6 grageas) en diclorometano anhidro (21 ml) en un recipiente abierto a temperatura ambiente durante 5 días. Se filtró la mezcla resultante y se eliminó el disolvente a vacío dando la 1-etyl-3-[5-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-7-piridin-3-il-benzotiazol-2-il]-urea bruta que se purificó mediante HPLC preparativa. Se obtuvo el producto como un sólido de color marrón (17 mg).

CL-EM m/z 392[M+H]⁺ Rt=2,39 min.

Los siguientes se prepararon de manera similar usando 1-(5-bromo-7-piridin-2-il-benzotiazol-2-il)-3-etyl-urea (esquema 10):

ID	NOMBRE	DATOS DE CL-EM
Ejemplo 142	1-Etil-3-(5-imidazol-1-il-7-piridin-2-il-benzotiazol-2-il)-urea	m/z 365[M+H] ⁺ Rt=2,21 min.

Esquema 4

- 5 Etapa 1. 1-[5,7-Bis-(5-metoxi-piridin-3-il)-benzotiazol-2-il]-3-ethyl-urea [ejemplo 143]

Se purgó una mezcla con agitación de 1-(5,7-dibromo-benzotiazol-2-il)-3-ethyl-urea (100 mg, 0,264 mmol), fosfato de potasio tribásico en polvo (67 mg, 0,317 mmol), cloruro de (1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno)dicloro-paladio (II) (32 mg, 0,0386 mmol), éster pinacólico del ácido 3-metoxi-5-piridinborónico (248 mg, 1,056 mmol) en 1,4-dioxano anhídrico (1,8 ml) y metanol anhídrido (3,6 ml) con nitrógeno durante 5 min. y se calentó a 80°C durante 16 h. Se filtró la mezcla de reacción a través de Celite y se lavó con acetato de etilo. Se evaporó el filtrado a vacío proporcionando la 1-[5,7-bis-(5-metoxi-piridin-3-il)-benzotiazol-2-il]-3-ethyl-urea bruta que se purificó mediante HPLC preparativa dando un sólido de color marrón oscuro (20 mg, 17%).

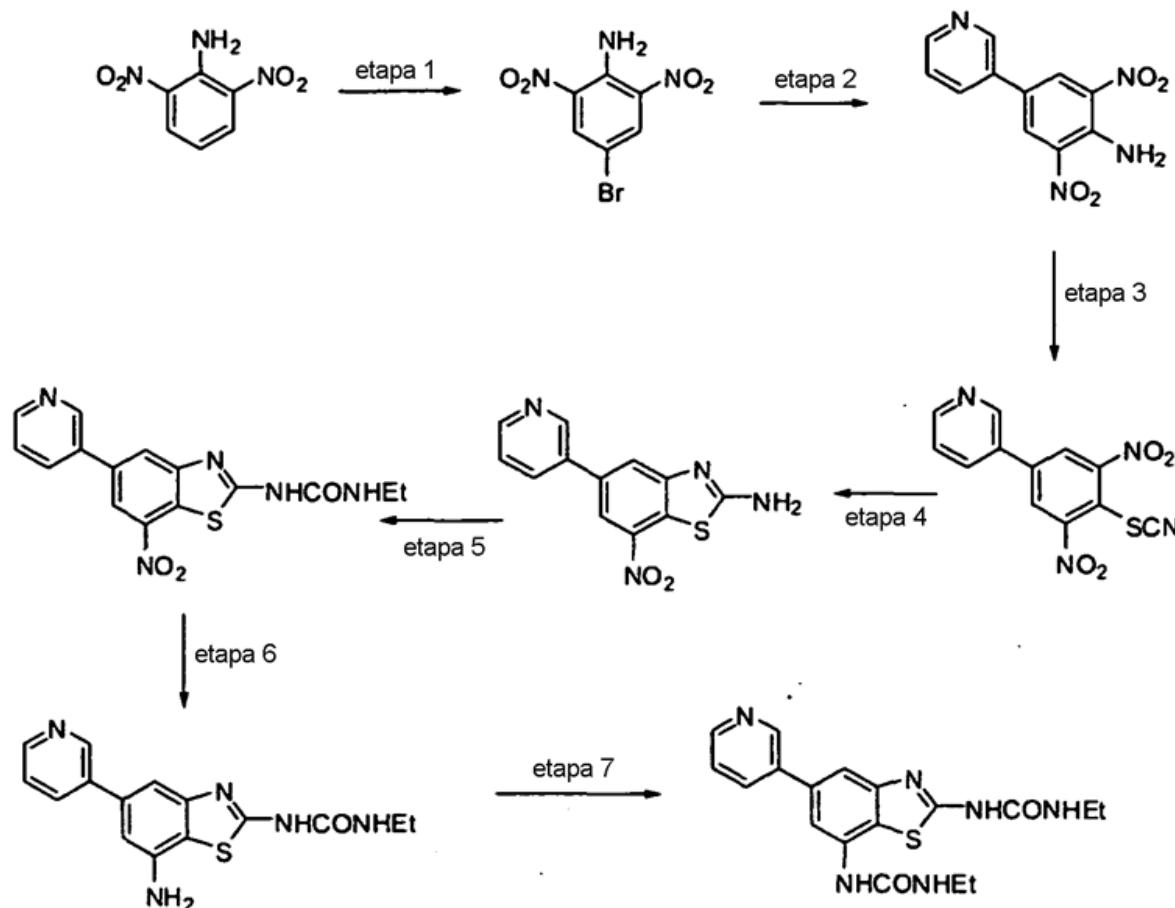
15 ¹H-RMN (400 MHz, δ , D₆DMSO) 1,12 (3H, t), 2,58 (6H, s), 3,22 (2H, m) 7,03 (1H, m), 7,77 (1H, s), 7,80 (1H, s), 7,84 (1H, s), 8,08 (1H, s), 8,25 (1H, s) 8,46 (1H d), 8,46 (1H, d), 8,65 (1H, s), 8,69 (1H, s).

CL-EM m/z 436[M+H]⁺ Rt=2,52 min.

20 Los siguientes se prepararon de manera similar:

ID	NOMBRE	DATOS DE CL-EM
Ejemplo 144	1-[5,7-Bis-(4-hidroximetil-fenil)-benzotiazol-2-il]-3-ethylurea	m/z 434[M+H] ⁺ Rt=2,90 min.
Ejemplo 145	1-[5,7-Bis-(2-amino-pirimidin-5-il)-benzotiazol-2-il]-3-ethyl-urea	m/z 4,08[M+H] ⁺ Rt=2,18 min.
Ejemplo 146	1-[5,7-Bis-(4-morfolin-4-ilmetil-fenil)-benzotiazol-2-il]-3-ethyl-urea	m/z 572[M+H] ⁺ Rt=1,90 min.
Ejemplo 147	1-(5,7-Di-pirimidin-5-il-benzotiazol-2-il)-3-ethyl-urea	m/z 378[M+H] ⁺ Rt=2,47 min.
Ejemplo 148	N-{5-[7-(6-Acetilamino-piridin-3-il)-2-(3-ethyl-ureido)-benzotiazol-5-il]-piridin-2-il}-acetamida	m/z 490[M+H] ⁺ Rt=2,58 min.

Esquema 5



Etapa 1. 4-Bromo-2,6-dinitroanilina.

Se trató una suspensión con agitación de 2,6-dinitroanilina (5 g, 27,3 mmol) en ácido acético glacial (50 ml), gota a gota, con bromo (1,5 ml, 30 mmol) y se calentó a 120°C durante 2 h. Tras enfriar hasta temperatura ambiente, se vertió la mezcla resultante en agua (500 ml). Se recogió el sólido precipitado mediante filtración, se lavó con agua y se secó a vacío dando 4-bromo-2,6-dinitroanilina como un sólido de color amarillo (6,5 g, 91%).

¹H-RMN (400 MHz, δ , CDCl₃): 8,45 (2H, s. a.), 8,65 (2H, s).

Etapa 2. 2,6-Dinitro-4-piridin-3-il-anilina.

Se purgó una disolución con agitación de 4-bromo-2,6-dinitroanilina (3 g, 11,45 mmol) en 1,2-dimetoxietano (83 ml) con nitrógeno durante 15 min. y se trató con disolución acuosa de hidrogenocarbonato de sodio (1 M, 22,8 ml) seguido por ácido piridin-3-borónico (2,1 g, 17,17 mmol) y complejo de cloruro de 1,1-bis-(difenilfosfino)ferrocenopalladio (II) (0,94 g, 1,15 mmol). Se sometió la mezcla resultante a ebullición a reflujo en una atmósfera de nitrógeno durante 18 h. Tras enfriar hasta temperatura ambiente, se diluyó la mezcla oscura con disolución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio (300 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3x250 ml). Esto se secó (MgSO₄) y se eliminó el disolvente a vacío dando un residuo que se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (sílice) eluyendo con del 30% al 100% de acetato de etilo en éter de petróleo 40-60. Se obtuvo la 2,6-dinitro-4-piridin-3-il-anilina como un sólido de color amarillo (1,46 g, 49%).

¹H-RMN (400 MHz, δ , CDCl₃): 7,44 (1H, m), 7,90 (1H, m), 8,56 (2H, s. a.), 8,68 (1H, m), 8,80 (2H, s), 8,87 (1H, d).

Etapa 3. 3-(3,5-Dinitro-4-piridin-3-il-anilino)-1-(2-piridin-3-il-aminocarbonyl)propano.

Se agitó una suspensión de 2,6-dinitro-4-piridin-3-il-anilina (1,24 g, 4,76 mmol) en ácido sulfúrico acuoso (al 50% v/v, 12 ml) a temperatura ambiente durante 1 h antes de enfriarse en un baño de hielo y tratarse a lo largo de 5 min. con una disolución acuosa de nitrito de sodio (al 20% p/v, 2,0 ml). Se agitó la mezcla en frío durante 1,5 h antes de tratarse con una disolución de tiocianato de potasio (0,6 g) en agua (1,4 ml) en una porción. Se agitó la mezcla resultante en frío durante 15 min. y después se añadió a una suspensión de tiocianato de cobre (I) (1,0 g) en agua

(4 ml) mientras se enfriaba en un baño de hielo. Se agitó la mezcla en frío durante 2 h y después se calentó hasta 70°C durante 20 min. Tras enfriar hasta temperatura ambiente, se vertió la mezcla en una disolución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio (200 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3x100 ml) que se lavó con salmuera (200 ml) y se secó ($MgSO_4$). Se eliminó el disolvente a vacío dando un residuo que se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (sílice) eluyendo con del 80% al 100% de acetato de etilo en éter de petróleo 40-60. Se obtuvo la 3-(3,5-dinitro-4-tiocianato-fenil)-piridina como un sólido de color amarillo (1,07 g, 74%).

5 1H -RMN (400 MHz, δ , $CDCl_3$): 7,54 (1H, m), 7,99 (1H, m), 8,49 (2H, s), 8,82 (1H, m), 8,95 (1H, d).

10 Etapa 4. 7-Nitro-5-piridin-3-il-benzotiazol-2-ilamina.

Se trató una disolución de 3-(3,5-dinitro-4-tiocianato-fenil)-piridina (0,66 g, 2,19 mmol) en ácido acético glacial (15 ml) con hierro en polvo (0,61 g, 11,0 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. Se diluyó la mezcla resultante con agua (200 ml) y se hizo alcalina mediante la adición de disolución concentrada de amoníaco. Se 15 recogió el material sólido mediante filtración y se lavó con agua seguido por acetato de etilo. Entonces se extrajo el sólido filtrado con etanol en ebullición (3x200 ml) que se eliminó a vacío dando 7-nitro-5-piridin-3-il-benzotiazol-2-ilamina como un sólido de color amarillo pálido (0,57 g, 95%).

20 CL-EM m/z 273[M+H]⁺ Rt=2,24 min.

25 Etapa 5. 1-Etil-3-(7-nitro-5-piridin-3-il-benzotiazol-2-il)-urea.

Se calentó una mezcla con agitación de 7-nitro-5-piridin-3-il-benzotiazol-2-ilamina (100 mg, 0,3676 mmol), isocianato de etilo (0,18 ml, 1,831 mmol) y diacetato de dibutilestaño (10 gotas) en 1,4-dioxano anhídrico (10 ml) en un recipiente sellado a 100°C durante 16 h. Tras enfriar hasta temperatura ambiente, se recogió el sólido precipitado mediante filtración, se lavó con 1,4-dioxano y se secó a vacío dando 1-ethyl-3-(7-nitro-5-piridin-3-il-benzotiazol-2-il)-urea como un sólido de color amarillo (30 mg, 24%).

30 CL-EM m/z 344[M+H]⁺ Rt=2,59 min.

35 Etapa 6. 1-(7-Amino-5-piridin-3-il-benzotiazol-2-il)-3-ethyl-urea [ejemplo 149]

Se trató una suspensión con agitación de 1-ethyl-3-(7-nitro-5-piridin-3-il-benzotiazol-2-il)-urea (25 mg, 0,0728 mmol) en etanol (0,5 ml) y ácido clorhídrico concentrado (0,5 ml) con cloruro de estaño (II) (69 mg, 0,364 mmol) y se calentó a 80°C durante 5 h. Tras enfriar hasta temperatura ambiente, se diluyó la mezcla con agua (50 ml) y se hizo alcalina (pH 11) mediante la adición de amoníaco concentrado. Se extrajo la 1-(7-amino-5-piridin-3-il-benzotiazol-2-il)-3-ethyl-urea con acetato de etilo (3x50 ml) que se secó ($MgSO_4$) y se eliminó el disolvente a vacío dando un sólido de color blanquecino (37 mg) que se usó sin purificación adicional.

40 1H -RMN (400 MHz, δ , D_6DMSO): 1,14 (3H, t), 3,24 (2H, m), 5,63 (2H, s. a.), 6,79 (1H, t. a.), 6,80 (1H, s), 7,22 (1H, s. a.), 7,50 (1H, m), 8,03 (1H, d), 8,58 (1H, d), 8,86 (1H, s), 10,62 (1H, s. a.).

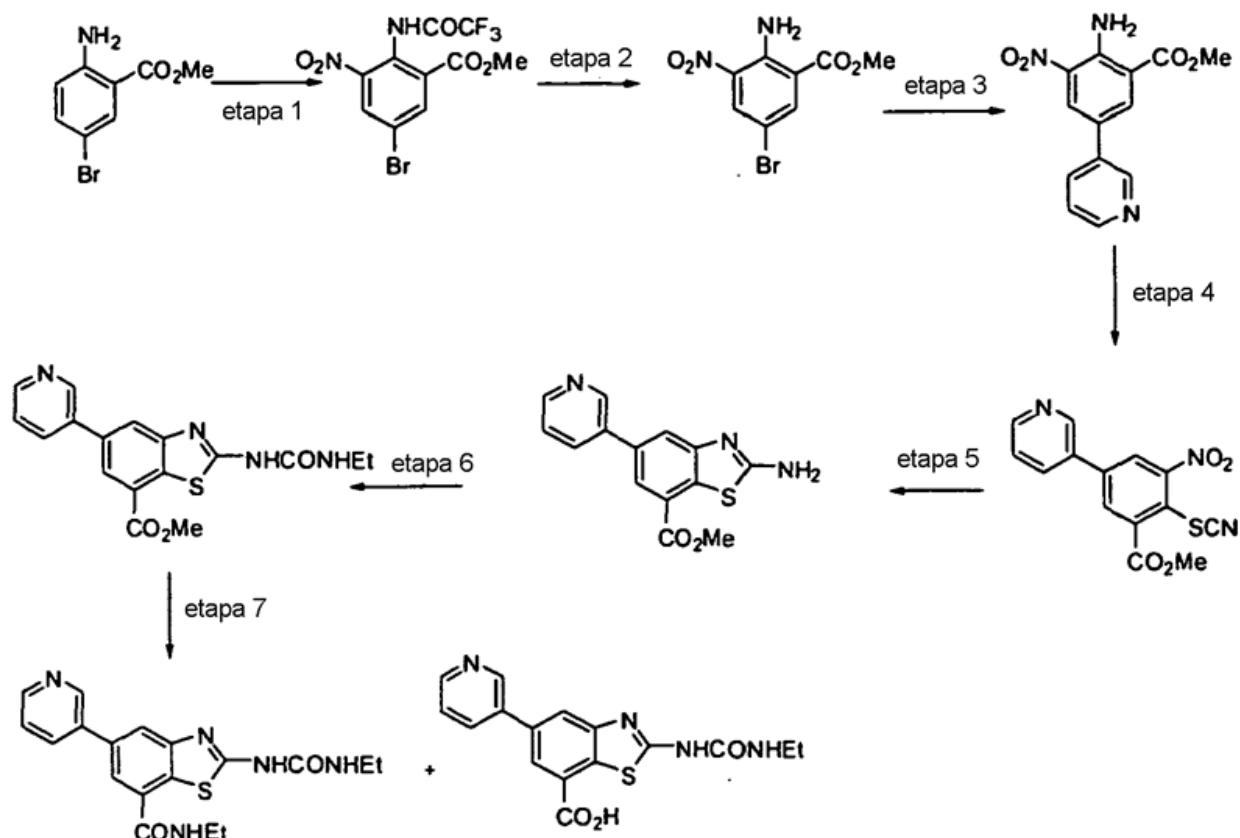
45 Etapa 7. 1-Etil-3-[2-(3-ethyl-ureido)-5-piridin-3-il-benzotiazol-7-il]-urea [ejemplo 150]

Se calentó una mezcla con agitación de 1-(7-amino-5-piridin-3-il-benzotiazol-2-il)-3-ethyl-urea (15 mg, 0,048 mmol), isocianato de etilo (0,03 ml) y diacetato de dibutilestaño (2 gotas) en 1,4-dioxano anhídrico (2 ml) en un recipiente sellado a 100°C durante 16 h. Tras enfriar hasta temperatura ambiente, se aisló la 1-ethyl-3-[2-(3-ethyl-ureido)-5-piridin-3-il-benzotiazol-7-il]-urea mediante HPLC preparativa como un sólido de color blanco (5,4 mg, 29%).

50 1H -RMN (400 MHz, δ , CD_3OD): 1,23 (6H, m), 3,29 (4H, m), 7,56 (1H, m), 7,66 (1H, s), 7,79 (1H, s), 8,16 (1H, d), 8,43 (1H, s. a.), 8,55 (1H, s. a.), 8,87 (1H, s. a.).

CL-EM m/z 385[M+H]⁺ Rt=2,00 min.

Esquema 6



5 Etapa 1. Éster metílico del ácido 5-bromo-3-nitro-2-(2,2,2-trifluoro-acetilamino)-benzoico.

Se enfrió anhídrido trifluoroacético con agitación (120 ml) en un baño de hielo-sal y se trató, a lo largo de 5 min., con 2-amino-5-bromobenzoato de metilo (10 g, 43,5 mmol), manteniendo la temperatura por debajo de 6°C. Cuando se completó la adición, se agitó la suspensión resultante en frío durante 15 min. adicionales, cuando se añadió nitrato de potasio (5,27 g, 52,2 mmol) en una porción. Se dejó llegar la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente y se agitó durante 16 h. Se concentró la mezcla resultante mediante evaporación, se diluyó el residuo con disolución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio (300 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3x250 ml) que se lavó con salmuera (300 ml) y se secó (MgSO_4). Se eliminó el disolvente a vacío dando el producto bruto que se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (sílice) eluyendo con del 10% al 90% de acetato de etilo en éter de petróleo 40-60. Se eluyó un subproducto (éster metílico del ácido 5-bromo-2-(2,2,2-trifluoro-acetilamino)-benzoico) antes que el éster metílico del ácido 5-bromo-3-nitro-2-(2,2,2-trifluoro-acetilamino)-benzoico que se obtuvo como un sólido de color amarillo (11,1 g, 69%).

$^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, δ , CDCl_3): 4,03 (3H, s), 7,26 (1H, s), 8,33 (1H, d), 8,44 (1H, d), 11,23 (1H, s. a.).

20 Etapa 2. Éster metílico del ácido 2-amino-5-bromo-3-nitro-benzoico.

Se trató una suspensión con agitación de éster metílico del ácido 5-bromo-3-nitro-2-(2,2,2-trifluoro-acetilamino)-benzoico (8 g, 21,56 mmol) en metanol (150 ml) con ácido clorhídrico (6 M, 75 ml) y se calentó a 80°C durante 16 h. Tras enfriar hasta temperatura ambiente, se recogió el sólido de color amarillo mediante filtración y se lavó con agua fría y se secó a vacío dando éster metílico del ácido 2-amino-5-bromo-3-nitro-benzoico (5,0 g, 84%).

$^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, δ , CDCl_3): 3,99 (3H, s), 8,33 (1H, d), 8,40 (2H, s. a.), 8,51 (1H, d).

30 Etapa 3. Éster metílico del ácido 2-amino-3-nitro-5-piridin-3-il-benzoico.

Se purgó una disolución con agitación de éster metílico del ácido 2-amino-5-bromo-3-nitro-benzoico (2 g, 7,27 mmol) en 1,2-dimetoxietano (53 ml) con nitrógeno durante 15 min. y se trató con disolución acuosa de hidrogenocarbonato de sodio (1 M, 14,5 ml) seguido por ácido piridin-3-borónico (1,33 g, 10,9 mmol) y complejo de cloruro de 1,1-bis-(difenilfosfino)ferroceno-paladio (II) (0,6 g, 0,733 mmol). Se sometió la mezcla resultante a ebullición a reflujo en una

atmósfera de nitrógeno durante 18 h. Tras enfriar hasta temperatura ambiente, se diluyó la mezcla oscura con disolución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio (300 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3x250 ml). Esto se lavó con salmuera (200 ml), se secó (MgSO_4) y se eliminó el disolvente a vacío dando un residuo que se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (sílice) eluyendo con del 30% al 100% de acetato de etilo en éter de petróleo 40-60. Se obtuvo el éster metílico del ácido 2-amino-3-nitro-5-piridin-3-il-benzoico como un sólido de color amarillo (1,1 g, 56%).

¹H-RMN (400 MHz, δ , CDCl_3): 3,97 (3H, s), 7,39 (1H, m), 7,87 (1H, m), 8,52 (1H, d), 8,55 (2H, s. a.), 8,62 (1H, m), 8,65 (1H, d), 8,84 (1H, m).

10 Etapa 4. Éster metílico del ácido 3-nitro-5-piridin-3-il-2-tiocianato-benzoico.

Se agitó una suspensión de éster metílico del ácido 2-amino-3-nitro-5-piridin-3-il-benzoico (0,92 g, 3,37 mmol) en ácido sulfúrico acuoso (al 50% v/v, 9 ml) a temperatura ambiente durante 1 h antes de enfriarse en un baño de hielo y tratarse a lo largo de 5 min. con una disolución acuosa de nitrito de sodio (al 20% p/v, 1,4 ml). Se agitó la mezcla en frío durante 1,5 h antes de tratarse con una disolución de tiocianato de potasio (0,42 g) en agua (1,0 ml) en una porción. Se agitó la mezcla resultante en frío durante 15 min. y después se añadió a una suspensión de tiocianato de cobre (I) (0,71 g) en agua (2,8 ml) mientras se enfriaba en un baño de hielo. Se agitó la mezcla en frío durante 2 h y después se calentó hasta 70°C durante 20 min. Tras enfriar hasta temperatura ambiente, se vertió la mezcla en una disolución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio (200 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3x 100 ml) que se lavó con salmuera (200 ml) y se secó (MgSO_4). Se eliminó el disolvente a vacío dando un residuo que se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (sílice) eluyendo con del 80% al 100% de acetato de etilo en éter de petróleo 40-60. Se obtuvo el éster metílico del ácido 3-nitro-5-piridin-3-il-2-tiocianato-benzoico como un sólido de color amarillo pálido (0,78 g, 74%).

¹H-RMN (400 MHz, δ , CDCl_3): 4,12 (3H, s), 7,49 (1H, m), 7,96 (1H, m), 8,34 (1H, d), 8,40 (1H, d), 8,76 (1H, m), 8,92 (1H, d).

15 Etapa 5. Éster metílico del ácido 2-amino-5-piridin-3-il-benzotiazol-7-carboxílico.

30 Se trató una disolución de éster metílico del ácido 3-nitro-5-piridin-3-il-2-tiocianato-benzoico (1,1 g, 3,49 mmol) en ácido acético glacial (23 ml) con hierro en polvo (0,97 g, 17,5 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. Se diluyó la mezcla resultante con agua (200 ml) y se hizo alcalina mediante la adición de disolución concentrada de amoniaco. Se filtró la mezcla y se extrajo el filtrado con acetato de etilo (3x200 ml). Se extrajo el sólido filtrado con etanol en ebullición (3x250 ml) y se evaporaron las fracciones orgánicas combinadas hasta sequedad dando éster metílico del ácido 2-amino-5-piridin-3-il-benzotiazol-7-carboxílico como un sólido de color blanquecino (0,46 g, 46%).

35 ¹H-RMN (400 MHz, δ , D_6DMSO): 3,98 (3H, s), 7,55 (1H, m), 7,81 (2H, s. a.), 7,95 (2H, s), 8,18 (1H, m), 8,64 (1H, m), 8,98 (1H, s).

40 Etapa 6. Éster metílico del ácido 2-(3-etil-ureido)-5-piridin-3-il-benzotiazol-7-carboxílico [ejemplo 151]

45 Se calentó una mezcla con agitación de éster metílico del ácido 2-amino-5-piridin-3-il-benzotiazol-7-carboxílico (20 mg, 0,07 mmol), isocianato de etilo (0,03 ml, 0,35 mmol) y diacetato de dibutilestaño (2 gotas) en 1,4-dioxano anhídrido (1,5 ml) mediante irradiación por microondas en un reactor CEM Discover a 125°C durante 1 h. Tras enfriar hasta temperatura ambiente, se aisló el éster metílico del ácido 2-(3-etil-ureido)-5-piridin-3-il-benzotiazol-7-carboxílico mediante HPLC preparativa como un sólido de color blanco (7,4 mg, 30%).

50 ¹H-RMN (400 MHz, δ , $\text{CDCl}_3+\text{CD}_3\text{OD}$): 1,26 (3H, t), 3,38 (2H, m), 4,06 (3H, s), 7,51 (1H, m), 8,06 (1H, d), 8,08 (1H, m), 8,19 (1H, d), 8,59 (1H, m), 8,88 (1H, d).

55 CL-EM m/z 357[M+H]⁺ Rt=2,25 min.

60 Etapa 7. Etilamida del ácido 2-(3-etil-ureido)-5-piridin-3-il-benzotiazol-7-carboxílico [ejemplo 152] y ácido 2-(3-etil-ureido)-5-piridin-3-il-benzotiazol-7-carboxílico.

65 Se calentó una mezcla con agitación de éster metílico del ácido 2-amino-5-piridin-3-il-benzotiazol-7-carboxílico (125 mg, 0,439 mmol), isocianato de etilo (0,21 ml, 2,187 mmol) y diacetato de dibutilestaño (12 gotas) en 1,4-dioxano anhídrido (10 ml) en un recipiente sellado a 100°C durante 16 h. Tras enfriar hasta temperatura ambiente, se eliminó el disolvente a vacío dando éster metílico del ácido 2-(3-etil-ureido)-5-piridin-3-il-benzotiazol-7-carboxílico que se usó sin purificación adicional. Se calentó una mezcla con agitación de éster metílico del ácido 2-(3-etil-ureido)-5-piridin-3-il-benzotiazol-7-carboxílico (78 mg, 0,22 mmol) y disolución acuosa de etilamina (al 70% p/v, 3 ml) mediante irradiación por microondas en un reactor CEM Discover a 100°C durante 1 h. Se purificó la mezcla de reacción mediante HPLC preparativa proporcionando la etilamida del ácido 2-(3-etil-ureido)-5-piridin-3-il-benzotiazol-7-carboxílico como un sólido de color blanco (8,7 mg, 5%).

¹H-RMN (400 MHz, δ , CDCl₃+CD₃OD): 1,28 (6H, m), 3,40 (2H, m), 3,53 (2H, m), 7,51 (1H, m), 7,99 (2H, d), 8,12 (1H, d), 8,35 (1H, d. a.), 8,57 (1H, s. a.), 8,91 (1H, s).

CL-EM m/z 370[M+H]⁺ Rt=2,05 min.

5 También se aisló el ácido 2-(3-ethyl-ureido)-5-piridin-3-il-benzotiazol-7-carboxílico como un sólido de color blanco (2,5 mg, 2%).

CL-EM m/z 343[M+H]⁺ Rt=1,91 min.

10 Esquema 7



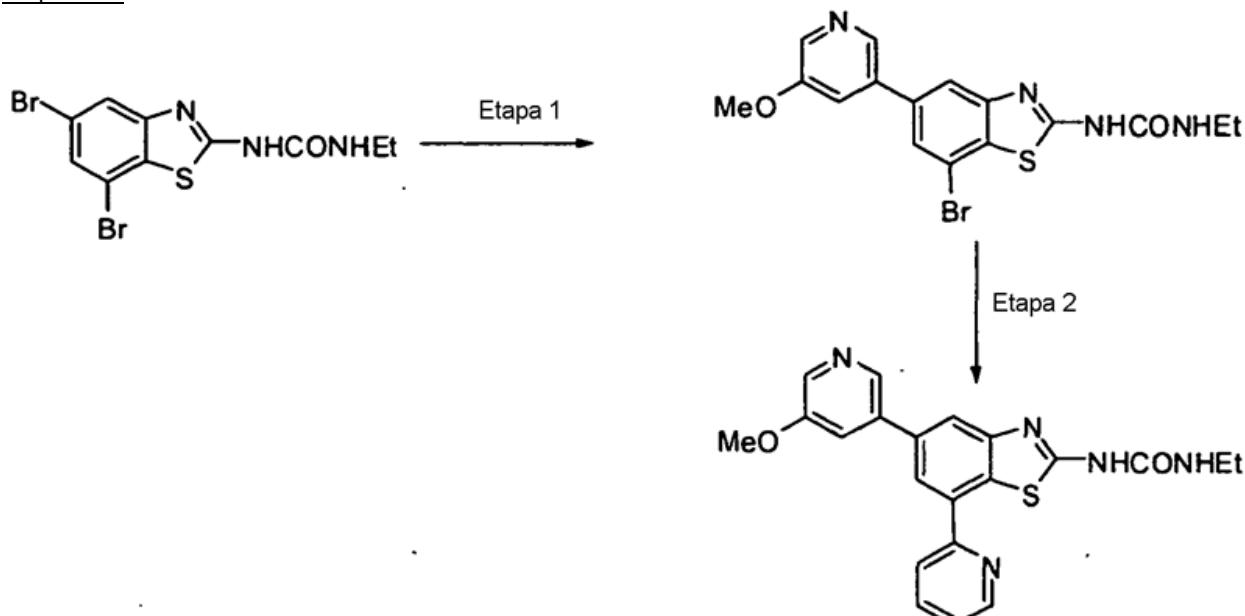
15 1-Etil-3-(7-hidrazinocarbonil-5-piridin-3-il-benzotiazol-2-il)-urea [ejemplo 153]

Se trató una suspensión de éster metílico del ácido 2-(3-ethyl-ureido)-5-piridin-3-il-benzotiazol-7-carboxílico (319 mg, 0,895 mmol) en metanol (10 ml) con hidrato de hidrazina (2 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La HPLC indicó que la mezcla de reacción todavía contenía una cantidad considerable de material de partida de modo que se añadió 1 ml adicional de hidrato de hidrazina y la agitación continuó durante 24 h adicionales. Se diluyó la mezcla resultante con agua (50 ml) y se recogió el sólido mediante filtración. Esto se lavó con agua (25 ml) seguido por etanol (25 ml) y se secó a vacío dando 1-ethyl-3-(7-hidrazinocarbonil-5-piridin-3-il-benzotiazol-2-il)-urea como un sólido de color blanquecino (312 mg, 98%).

25 ¹H-RMN (400 MHz, δ , D₆DMSO): 1,15 (3H, t), 3,26 (2H, m), 4,69 (2H, s. a.), 6,86 (1H, t. a.), 7,57 (1H, m), 8,15 (1H, s), 8,22 (1H, s), 8,29 (1H, d), 8,65 (1H, d), 9,12 (1H, s), 10,24 (1H, s. a.), 10,71 (1H, s. a.).

CL-EM m/z 357[M+H]⁺ Rt=2,22 min.

20 Esquema 9



30 Etapa 1. 1-[7-Bromo-5-(5-metoxi-piridin-3-il)-benzotiazol-2-il]-3-ethyl-urea

35 Se purgó una mezcla con agitación de 1-(5,7-dibromo-benzotiazol-2-il-3-ethyl-urea (300 mg, 0,79 mmol), carbonato de sodio (167 mg, 1,58 mmol), (1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno)dicloro-paladio (II) (45 mg, 0,05 mmol), éster pinacólico

del ácido 3-metoxi-5-piridinborónico (186 mg, 0,79 mmol) en dimetilformamida (8 ml) y agua (2 ml) con nitrógeno durante 5 min. y se calentó a 100°C durante 1 h. Se concentró la mezcla de reacción a vacío, después se repartió entre acetato de etilo y agua. Se secó la fase orgánica ($MgSO_4$), se filtró y se concentró a vacío. Se purificó el material bruto mediante cromatografía en gel de sílice eluyendo con del 0 al 5% de metanol en acetato de etilo dando 1-[7-bromo-5-(5-metoxipiridin-3-il)-benzotiazol-2-il]-3-etil-urea 1 como un sólido de color blanco (49 mg, 15%).

5 1H -RMN (400 MHz, δ , $CDCl_3$) 1,25 (3H, t), 3,39 (2H, q), 3,98 (3H, s), 7,42 (1H, s), 7,50 (1H, m), 7,58 (1H, s), 7,67 (1H, m), 7,80 (1H, s), 8,29 (1H, s) 8,42 (1H, s).

10 CL-EM m/z 407 y 409[M+H]⁺ (^{79}Br y ^{81}Br). Rt = 3,22 min.

Etapa 2. 1-Etil-3-[5-(5-metoxi-piridin-3-il)-7-piridin-2-il-benzotiazol-2-il]-urea [ejemplo 179]

15 A una disolución con agitación de 1-[7-bromo-5-(5-metoxi-piridin-3-il)-benzotiazol-2-il]-3-etil-urea (90 mg, 0,22 mmol) y cloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (II) (10 mg, 0,015 mmol), en tetrahidrofurano (4 ml), se le añadió bromuro de 2-piridil-zinc (3,1 ml, 1,5 mmol, disolución 0,5 M en THF). Se purgó la reacción con nitrógeno, después se calentó a 60°C durante 16 h. Se diluyó la mezcla de reacción con acetato de etilo y se lavó con disolución acuosa saturada de cloruro de amonio seguido por salmuera. Se secó la fase orgánica ($MgSO_4$), se filtró y se concentró a vacío. Se purificó el material bruto mediante HPLC preparativa dando 1-etil-3-[5-(5-metoxi-piridin-3-il)-7-piridin-2-il-benzotiazol-2-il]-urea como un sólido de color blanco (25 mg, 27%).

20 1H -RMN (400 MHz, δ , $CDCl_3$) 1,31 (3H, t), 3,48 (2H, q), 3,90 (3H, s), 7,21 (1H, m), 7,50 (1H, s), 7,80 (1H, m), 8,32 (1H, s), 8,57 (1H, s. a.), 8,60 (1H, s) 10,52 (1H, s. a.).

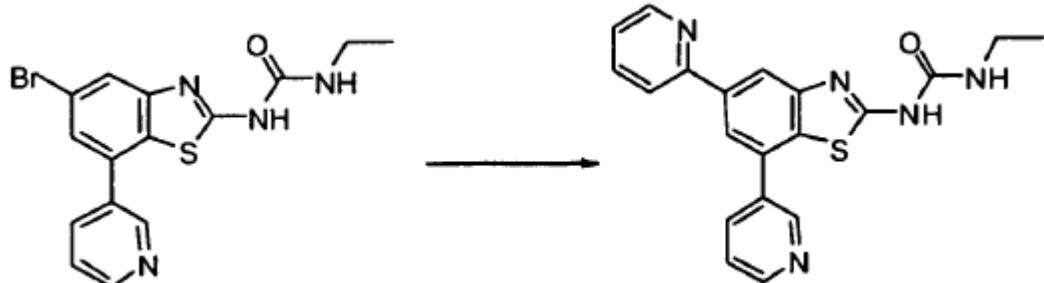
25 CL-EM m/z 406[M+H]⁺. Rt = 2,91 min.

Los siguientes se prepararon de manera similar usando 1-[5-(2-amino-pirimidin-5-il)-7-bromo-benzotiazol-2-il]-3-etil-urea (esquema 1):

ID	NOMBRE	DATOS DE CL-EM
Ejemplo 154	1-[5-(2-Amino-pirimidin-5-il)-7-piridin-2-il-benzotiazol-2-il]-3-etil-urea	m/z 392[M+H] ⁺ Rt=2,74 min.

30

Esquema 9A

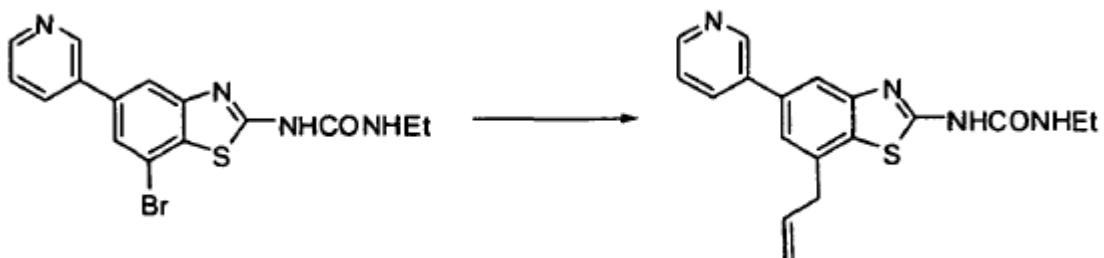


1-Etil-3-(5-piridin-2-il)-7-piridin-3-il-benzotiazol-2-il)-urea [ejemplo 155]

35 A una disolución de 1-(5-bromo-7-piridin-3-il-benzotiazol-2-il)-3-etil-urea (0,20 g, 0,53 mmol) en DMF (5 ml) se le añadió 2-tributilestannil-piridina (0,23 g, 0,53 mmol) bajo atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente. Entonces se desgasificó la mezcla de reacción durante media hora seguido por la adición de tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0) (0,061 g, 0,053 mmol). Entonces se desgasificó de nuevo la mezcla de reacción y se calentó a 120°C durante 8 h bajo atmósfera de nitrógeno. Tras completarse la reacción (monitorización con CCF), se eliminó DMF mediante destilación; se añadió agua a la mezcla de reacción y se extrajo con acetato de etilo. Se secaron las fases orgánicas combinadas sobre Na_2SO_4 anhídrico, y se evaporaron hasta sequedad a presión reducida. Se purificó el residuo bruto sobre gel de sílice (230-400 M) usando EtOAc-hexano (80:20) proporcionando el compuesto del título como un sólido de color blanquecino (0,012 g, 6%).

45

1H -RMN (DMSO-d₆, 400 MHz): δ 1,08 (t, J = 7,20 Hz, 3H), 3,10-3,20 (m, 2H), 6,73 (s, 3H), 7,37-7,40 (m, 1H), 7,60-7,63 (m, 1H), 7,87-7,93 (m, 1H), 8,07 (s, 1H), 8,17-8,21 (m, 1H), 8,38 (s, 1H), 8,69-8,70 (m, 1H), 8,98 (m, 1H) y 10,78 (s. a., 1H). EM: 376,09 (M+H)⁺.

Esquema 9B

1-(7-Alil-5-piridin-3-il-benzotiazol-2-il)-3-etil-urea [ejemplo 156]

5 A una disolución de 1-(7-bromo-5-piridin-3-il-benzotiazol-2-il)-3-etil-urea (0,14 g, 0,37 mmol) en DMF (2 ml) se le añadió tributilalil-estaño (0,15 g, 0,45 mmol) bajo atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente. Entonces se desgasificó la mezcla de reacción durante media hora seguido por la adición de tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0) (0,043 g, 0,0371 mmol). Entonces se desgasificó de nuevo la mezcla de reacción durante media hora y se calentó a 10 120°C durante 20 h bajo atmósfera de nitrógeno. Tras completarse la reacción (monitorización con CCF), se eliminó DMF mediante destilación; se añadió agua a la mezcla de reacción y se extrajo con acetato de etilo (x 3). Se secó la fase orgánica combinada sobre Na_2SO_4 anhidro, y se evaporó hasta sequedad a presión reducida. Se purificó el residuo bruto sobre gel de sílice (230-400 M) usando EtOAc-MeOH (95:5) proporcionando el compuesto del título como un sólido de color blanquecino (0,034 g, 27%).

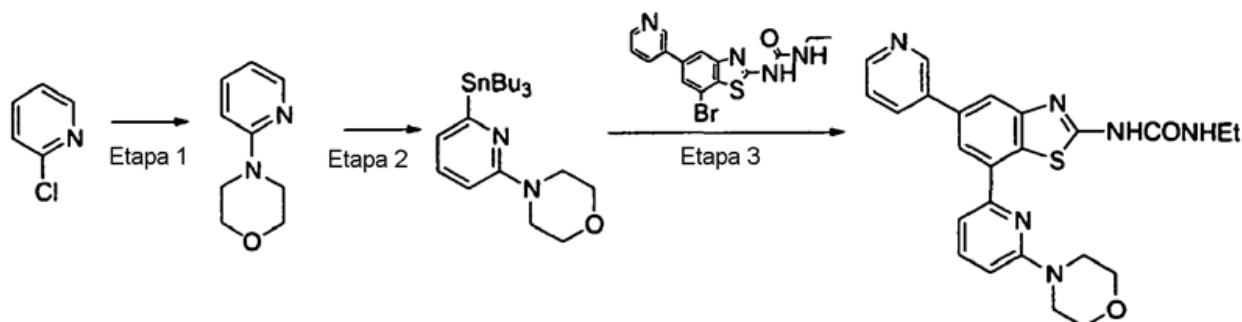
15 $^1\text{H-RMN}$ (DMSO-d_6 , 400 MHz): δ 1,09 (t, $J=7,2$ Hz, 3H), 3,12-3,28 (m, 2H), 3,65 (m, 2H), 5,14-5,23 (m, 2H), 5,97-6,07 (m, 1H), 6,74 (s. a., 1H), 7,43 (s, 1H), 7,47-7,50 (m, 1H), 7,83 (s, 1H), 8,12 (d, $J=7,6$ Hz, 1H), 8,56-8,57 (m, 1H), 8,93-8,94 (m, 1H) y 10,77 (s. a., 1H). EM: 337,13 (M-H).

20 Los siguientes se prepararon de manera similar:

ID	NOMBRE	DATOS DE RMN/CL-EM
Ejemplo 157	1-Etil-3-[7-(2-metoxi-tiazol-4-il)-5-piridin-3-il-benzotiazol-2-il]-urea	$^1\text{H-RMN}$ (DMSO-d_6 , 400 MHz): δ 1,10 (t, $J=7,2$ Hz, 3H), 3,15-3,25 (m, 2H), 4,20 (s, 3H), 6,80 (s. a., 1H), 7,51-7,54 (m, 1H), 7,91-2 (d, $J=5,2$ Hz, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,99 (d, $J=8,4$ Hz, 1H), 8,13 (d, $J=7,8$ Hz, 1H), 8,56-8,57 (m, 1H), 8,94 (s, 1H), 10,79 (s. a., 1H). EM: 410,10 (M-H).
Ejemplo 158	1-Etil-3-(5-piridin-3-il-7-tiazol-4-il-benzotiazol-2-il)-urea	$^1\text{H-RMN}$ (DMSO-d_6 , 400 MHz): δ 1,11 (t, $J=7,60$ Hz, 3H), 3,21 (q, $J=7,20$ Hz, 2H), 6,81 (s. a., 1H), 7,52-7,55 (m, 1H), 7,96 (s, 1H), 8,21 (s, 1H), 8,28 (d, $J = 7,60$ Hz, 1H), 8,61 (m, 1H), 8,65 (s, 1H), 9,09 (s, 1H), 9,38 (s, 1H) y 10,69 (s. a., 1H). EM: 382,25 ($\text{M}+\text{H}^+$).
Ejemplo 159	1-Etil-3-(5-piridin-3-il-7-pirimidin-5-il-benzotiazol-2-il)-urea	$^1\text{H-RMN}$ (DMSO-d_6 , 400 MHz): δ 1,08 (t, $J=7,2$ Hz, 3H), 3,14-3,18 (m, 2H), 6,77 (s. a., 1H), 7,52-7,54 (m, 1H), 7,81 (s, 1H), 8,08 (s, 1H), 8,26-8,28 (m, 1H), 8,60-8,61 (m, 1H), 9,08 (s, 1H), 9,27 (s, 2H), 9,31 (s, 1H) y 10,96 (s. a., 1H). EM: 377,14 ($\text{M}+\text{H}^+$).
Ejemplo 160	1-Etil-3-(7-piridazin-3-il-5-piridin-3-il-benzotiazol-2-il)-urea	$^1\text{H-RMN}$ (DMSO-d_6 , 400 MHz): δ 1,09 (t, $J=7,2$ Hz, 3H), 3,18 (t, $J=6,4$ Hz, 2H), 6,79 (s. a., 1H), 7,53-7,54 (m, 1H), 7,90 (s, 1H), 8,13-8,15 (m, 2H), 8,28-8,30 (m, 1H), 8,62 (s, 1H), 9,10 (s, 1H), 9,42-9,44 (m, 1H), 9,75 (s, 1H) y 11,01 (s. a., 1H). EM: 375,07 (M-H).
Ejemplo 161	1-Etil-3-(5-piridin-3-il-7-tiazol-5-il-benzotiazol-2-il)-urea	$^1\text{H-RMN}$ (DMSO-d_6 , 400 MHz): δ 1,10 (t, $J=7,20$ Hz, 3H), 3,19 (q, $J=7,20$ Hz, 2H), 6,76 (s. a., 1H), 7,51-7,54 (m, 1H), 7,89 (s, 1H), 8,00 (s, 1H), 8,26 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 8,54 (s, 1H), 8,60 (s. a., 1H), 9,05 (s, 1H), 9,28 (s, 1H) y 10,96 (s. a., 1H). EM: 382,11 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Ejemplo 162	1-Etil-3-[7-(1-metil-1H-imidazol-2-il)-5-piridin-3-il-benzotiazol-2-il]-urea	¹ H-RMN (DMSO-d ₆ , 400 MHz): δ 1,08 (t, J= 7,2 Hz, 3H), 3,10-3,13 (m, 2H), 3,24 (s, 3H), 5,80 s. a., 1H), 6,80 (s. a., 1H), 7,26 (s, 1H), 7,48-7,52 (m, 1H), 7,59 (s, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,95 (s, 1H), 8,19-8,21 (d, J=7,2 Hz, 1H), 8,58-8,59 (d, J= 6,4 Hz, 1H) y 9,00 (s, 1H). EM: 379,18 (M+H ⁺).
Ejemplo 163	1-Etil-3-(5-piridin-3-il-7-piridin-2-il-benzotiazol-2-il)-urea	¹ H-RMN (DMSO-d ₆ , 400 MHz): δ 1,11 (t, J= 7,20 Hz, 3H), 3,16-3,24 (m, 2H), 7,01 (s. a., 1H), 7,44-7,47 (m, 1H), 7,52-7,55 (m, 1H), 8,0 (t, J= 7,60 Hz, 1H), 8,04 (s, 1H), 8,30 (m, 2H), 8,51 (d, J= 8,0 Hz, 1H), 8,62 (m, 1H), 8,82 (m, 1H), 9,12 (s, 1H) y 10,78 (s. a., 1H). EM: 376,09 (M+H ⁺).
Ejemplo 164	1-Etil-3-[7-(3-metil-3H-imidazol-4-il)-5-piridin-3-il-benzotiazol-2-il]-urea	¹ H-RMN (DMSO-d ₆ , 400 MHz): δ 1,08 (t, J= 7,20 Hz, 3H), 3,17 (q, J= 6,40 Hz, 2H), 3,71 (s, 3H), 6,74 (s, 1H), 7,27 (s, 1H), 7,49-7,52 (m, 1H), 7,61 (s, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,97 (s, 1H), 8,19-8,22 (m, 1H), 8,60 (m, 1H), 9,01 (s, 1H) & 10,86 (s. a., 1H). EM: 379,24 (M+H ⁺). Pureza mediante HPLC cualitativa (Xbridge C18, 250 x 4,6 mm, 257 nm): 93,82% (R _t = 13,40 min.).
Ejemplo 165	1-Etil-3-(7-oxazol-2-il-5-piridin-3-il-benzotiazol-2-il)-urea	EM: 366,24 (M+H ⁺). Pureza mediante HPLC cualitativa (Xbridge C18, 250 x 4,6 mm, 268 nm): 83,86% (R _t = 13,62 min.).

Esquema 9C



5 Etapa 1. 4-Piridin-2-il-morfolina

Se desgasificó una mezcla de 2-cloropiridina (1,0 g, 8,78 mmol), morfolina (1,14 g, 13,18 mmol), NaOtBu (1,27 g, 13,18 mmol), Pd(OAc)₂ (0,098 g, 0,44 mmol) y BINAP (0,12 g, 0,18 mmol) en tolueno (10 ml) durante 20 minutos. Se sometió la mezcla de reacción a refljo a 120°C durante 16 h. Tras completarse la reacción (monitorización con CCF) se eliminó tolueno mediante destilación, se añadió agua a la masa de reacción y se extrajo con acetato de etilo (3x30 ml). Se secaron las fases orgánicas combinadas sobre Na₂SO₄ anhídrico y se evaporaron hasta sequedad. Se purificó el residuo bruto sobre gel de sílice (60-120 M) usando EtOAc-hexano (5:95) proporcionando el compuesto como un aceite de color amarillo (1,10 g, 76%).

15 ¹H-RMN (DMSO-d₆, 400 MHz): δ 3,48-3,50 (m, 4H), 3,81-3,83 (m, 4H), 6,62-6,67 (m, 2H), 7,47-7,52 (m, 1H), 8,20 (d, J= 8,80 Hz, 1H). EM: 165,15 (M+H)⁺.

Etapa 2. 4-(6-Tributilestannanil-piridin-2-il)-morfolina

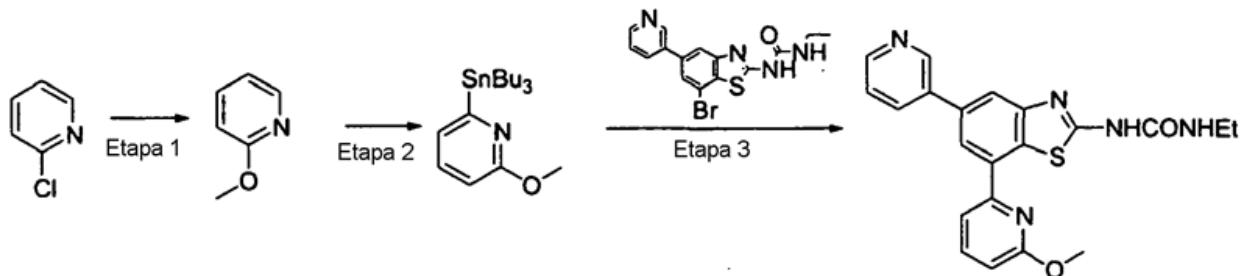
20 A una disolución de 2-dimetilaminoetanol (0,46 ml, 4,56 mmol) en hexano (7,0 ml, calidad para HPLC) enfriada a -5°C se le añadió gota a gota n-BuLi (1,60 M, 5,70 ml, 9,12 mmol) bajo atmósfera de nitrógeno. Tras 30 min. a 0°C, se añadió 4-piridin-2-il-morfolina (0,25 g, 1,52 mmol) en hexano (2,0 ml) gota a gota. Tras agitar la mezcla de reacción durante 1 h a 0-5°C, se enfrió el medio de reacción hasta -78°C seguido por una adición gota a gota de cloruro de tributilestaño (1,03 ml, 3,70 mmol). Se agitó la mezcla de reacción resultante a -78°C durante 30 min. y después se dejó agitar a 0-5°C durante 2 h. Entonces se dejó llegar la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente. Tras completarse la reacción (monitorización con CCF), se enfrió la masa de reacción hasta 0°C y se añadió agua lentamente. Se extrajo la fase acuosa con dietil éter (3x20 ml). Se secaron las fases orgánicas combinadas sobre Na₂SO₄ anhídrico y se evaporaron hasta sequedad. Se purificó el residuo bruto sobre gel de sílice (230-400 M) usando EtOAc-hexano (2:98) proporcionando el compuesto como un aceite de color amarillo (0,050 g, 7,20%).

EM: 455 (M+H)⁺.

Etapa 3. 1-Etil-3-[7-(6-morfolin-4-il-piridin-2-il)-5-piridin-3-il-benzotiazol-2-il]-urea [ejemplo 166]

- 5 A una disolución de 1-(7-yodo-5-piridin-3-il-benzotiazol-2-il)-3-etil-urea (0,15 g, 0,35 mmol) en DMF (5 ml) se le añadió 4-(6-tributilestannanil-piridin-2-il)-morfolina (0,30 g, 0,70 mmol) bajo atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente. Entonces se desgasificó la mezcla de reacción durante media hora seguido por la adición de tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) (0,020 g, 0,018 mmol). Entonces se desgasificó de nuevo la mezcla de reacción durante media hora y se calentó a 120°C durante 15 h bajo atmósfera de nitrógeno. Tras completarse la reacción (monitorización con CCF), se eliminó DMF mediante destilación; se añadió agua a la mezcla de reacción y se extrajo con acetato de etilo. Se secaron las fases orgánicas combinadas sobre Na₂SO₄ anhídrico y se evaporaron hasta sequedad a presión reducida. Se purificó el residuo bruto mediante HPLC prep. consiguiendo el compuesto del título (0,01 g, 6,0%) como un sólido de color blanco.
- 10
- 15 ¹H-RMN (DMSO-d₆, 400 MHz): δ 1,09 (t, J = 7,20 Hz, 3H), 3,21 (m, 2H), 3,70-3,71 (m, 4H), 3,78-3,79 (m, 4H), 6,89-6,91 (m, 1H), 7,07 (s. a., 1H), 7,50-7,54 (m, 1H), 7,68-7,77 (m, 2H), 7,98 (s, 1H), 8,15 (s, 1H), 8,26-8,28 (m, 1H), 8,59 (m, 1H), 9,08 (s, 1H) y 10,64 (s. a., 1H). EM: 461,24 (M+H)⁺.
- 20 Pureza mediante HPLC cualitativa (Xbridge C18, 250 x 4,6 mm, 260 nm): 90,43% (R_t = 14,25 min.).

Esquema 9D



25 Etapa 1. 2-Metoxi-piridina

- Se calentó una mezcla de 2-cloropiridina (5,0 g, 44,0 mmol) y KOMe (3,10 g, 44,0 mmol) en MeOH (50,0 ml) en una bomba de acero a 180°C durante 48 h. Tras completarse la reacción (monitorización con CCF), se eliminó MeOH mediante destilación y se purificó el residuo sobre gel de sílice (60-120 M, el 2% de EtOAc-hexano) consiguiendo el compuesto del título (0,60 g, 12%).

¹H-RMN (CDCl₃, 400 MHz): δ 3,93 (s, 3H), 6,75 (8,80 Hz, 1H), 6,84-6,87 (m, 1H), 7,53-7,58 (m, 1H) y 8,15-8,17 (m, 1H).

35 Etapa 2. 2-Metoxi-6-tributilestannanil-piridina

- A una disolución de 2-dimetilaminoetanol (3,50 ml, 16,36 mmol) en hexano (20,0 ml, calidad para HPLC) enfriada a -5°C se le añadió gota a gota n-BuLi (3,60 M, 9,0 ml, 32,40 mmol) bajo atmósfera de nitrógeno. Tras 30 min. a 0°C, se añadió 2-metoxi-piridina (0,60 g, 5,45 mmol) en hexano (20,0 ml) gota a gota. Tras agitar la mezcla de reacción durante 1 h a 0-5°C, se enfrió el medio de reacción hasta -78°C seguido por una adición gota a gota de cloruro de tributilestaño (3,70 ml, 13,62 mmol). Se agitó la mezcla de reacción resultante a -78°C durante 30 min. y después se dejó agitar a 0-5°C durante 30 min. Entonces se dejó llegar la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente. Tras completarse la reacción (monitorización con CCF), se enfrió la masa de reacción hasta 0°C y se añadió agua lentamente. Se extrajo la fase acuosa con dietil éter (3x 50 ml). Se secaron las fases orgánicas combinadas sobre Na₂SO₄ anhídrico, y se evaporaron hasta sequedad. Se llevó el residuo bruto (1,80 g, 72%) a la siguiente etapa sin purificación adicional.

Etapa 3. 1-Etil-3-[7-(6-metoxi-piridin-2-il)-5-piridin-3-il-benzotiazol-2-il]-urea [ejemplo 167]

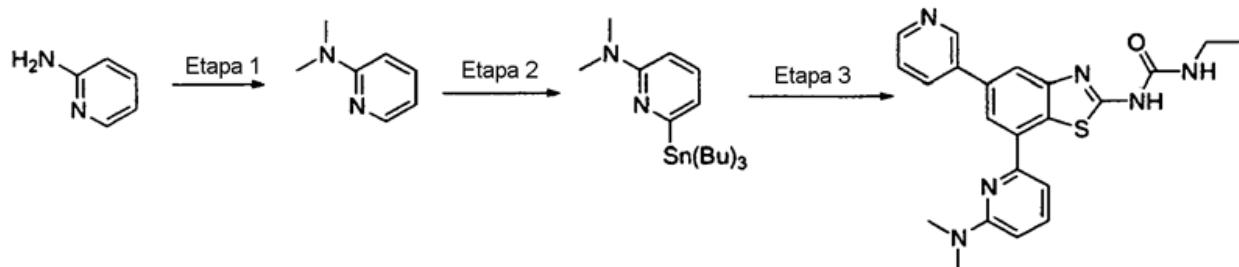
- 50 A una disolución de 1-(7-bromo-5-piridin-3-il-benzotiazol-2-il)-3-etil-urea (0,50 g, 1,32 mmol) en DMF (5,0 ml) se le añadió 2-metoxi-6-tributilestannanil-piridina (1,05 g, 2,65 mmol) bajo atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente. Entonces se desgasificó la mezcla de reacción durante media hora seguido por la adición de tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0) (0,23 g, 0,20 mmol). Entonces se desgasificó de nuevo la mezcla de reacción durante media hora y se calentó a 120°C durante 6 h bajo atmósfera de nitrógeno. Tras completarse la reacción (monitorización con CCF), se eliminó DMF mediante destilación; se añadió agua a la mezcla de reacción y se extrajo con acetato de etilo. Se secaron las fases orgánicas combinadas sobre Na₂SO₄ anhídrico y se evaporaron hasta

sequedad a presión reducida. Se purificó el residuo bruto mediante HPLC prep. consiguiendo el compuesto del título como un sólido de color blanco (0,06 g, 11%). P.F. 300,10°C.

5 ^1H -RMN (DMSO-d₆, 400 MHz): δ 1,10 (t, J = 7,20 Hz, 3H), 3,21 (q, J = 7,20 Hz, 2H), 4,17 (s, 3H), 6,81 (s. a., 1H), 6,89 (d, J = 8,40 Hz, 1H), 7,52-7,55 (m, 1H), 7,92 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 8,03 (s, 1H), 8,07 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 8,26 (s, 1H), 8,30 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 8,61 (m, 1H), 9,10 (s, 1H) y 10,65 (s. a., 1H). EM: 406,18 (M+H)⁺.

Pureza mediante HPLC cualitativa (Xbridge C18, 250 x 4,6 mm, 261 nm): 94,90% (R_t = 14,73 min.).

10 Esquema 9E



Etapa 1. Dimetil-piridin-2-il-amina

15 A una disolución helada de 2-aminopiridina (5,0 g, 53,12 mmol) en acetonitrilo (150,0 ml) se le añadieron secuencialmente agua (33,0 ml) seguido por formaldehído (disolución ac. al 37%, 50,0 ml) y cianoborohidruro de sodio (10,0 g, 159,13 mmol). Se agitó la mezcla de reacción resultante a 0°C durante 10 min. seguido por una adición gota a gota de ácido acético (12,0 ml). Entonces se dejó calentar la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 15 h. Tras completarse la reacción (monitorización con CCF), se evaporó el disolvente y se trató el residuo con NaOH acuoso (2 N, 50,0 ml) y se extrajo con hexano (3 x 50,0 ml). Se lavaron las fases orgánicas combinadas con salmuera, se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron. Se purificó el residuo sobre gel de sílice (100-200 M, el 2% de EtOAc-hexano) consiguiendo el compuesto deseado (3,50 g, 55%).

20

25 ^1H -RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ 2,99 (s, 6H), 6,52-6,55 (m, 1H), 6,61 (d, J = 8,80 Hz, 1H), 7,44-7,49 (m, 1H) y 8,07 (m, 1H). EM: 123,10 (M+H)⁺.

Etapa 2. Dimetil-(6-tributilestannanil-piridin-2-il)-amina

30 A una disolución de 2-dimetilaminoetanol (0,65 ml, 9,60 mmol) en hexano (10,0 ml, calidad para HPLC) enfriada a -5°C se le añadió gota a gota n-BuLi (1,60 M, 11,38 ml, 18,20 mmol) bajo atmósfera de nitrógeno. Tras 30 min. a 0°C, se añadió dimetil-piridin-2-il-amina (0,40 g, 3,20 mmol) en hexano (5,0 ml) gota a gota. Tras agitar la mezcla de reacción durante 1 h a 0-5°C, se enfrió el medio de reacción hasta -78°C seguido por una adición gota a gota de cloruro de tributilestaño (1,55 ml, 8,0 mmol). Se agitó la mezcla de reacción resultante a -78°C durante 30 min. y después se dejó agitar a 0-5°C durante 1 h. Entonces se dejó calentar la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 16 h. Tras completarse la reacción (monitorización con CCF), se enfrió la masa de reacción hasta 0°C y se añadió agua lentamente. Se extrajo la fase acuosa con dietil éter (3x 20 ml). Se secaron las fases orgánicas combinadas sobre Na₂SO₄ anhídrico y se evaporaron hasta sequedad. Se llevó el residuo bruto a la siguiente etapa sin purificación adicional.

35

40 EM: 413,22.

Etapa 3. 1-[7-(6-Dimetilamino-piridin-2-il)-5-piridin-3-il-benzotiazol-2-il]-3-etil-urea [ejemplo 168]

45 A una disolución de 1-(7-bromo-5-piridin-3-il-benzotiazol-2-il)-3-etil-urea (0,125 g, 0,33 mmol) en DMF (5 ml) se le añadió dimetil-(6-tributilestannanil-piridin-2-il)-amina (0,14 g, 0,33 mmol) bajo atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente. Entonces se desgasificó la mezcla de reacción durante media hora seguido por la adición de dicloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (II) (0,023 g, 0,033 mmol). Entonces se desgasificó de nuevo la mezcla de reacción durante media hora y se calentó a 100°C durante 15 h bajo atmósfera de nitrógeno. Tras completarse la reacción (monitorización con CCF), se eliminó DMF mediante destilación; se añadió agua a la mezcla de reacción y se extrajo con acetato de etilo. Se secaron las fases orgánicas combinadas sobre Na₂SO₄ anhídrico y se evaporaron hasta sequedad a presión reducida. Se purificó el residuo bruto mediante HPLC prep. consiguiendo el compuesto del título (0,006 g, 5,0%) como un sólido de color blanquecino.

50

55 ^1H -RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ 1,10 (t, J = 6,80 Hz, 3H), 3,19 (m, 2H), 3,23 (s, 6H), 6,84 (d, J = 8,40 Hz, 1H), 6,97 (s. a., 1H), 7,51 (m, 1H), 7,58 (d, J = 7,20 Hz, 1H), 7,67 (t, J = 7,60 Hz, 1H), 7,98 (s, 1H), 8,13 (s, 1H), 8,27 (m, 1H), 8,60 (m, 1H), 9,07 (s, 1H) y 11,03 (s. a., 1H). EM: 419,24 (M+H)⁺.

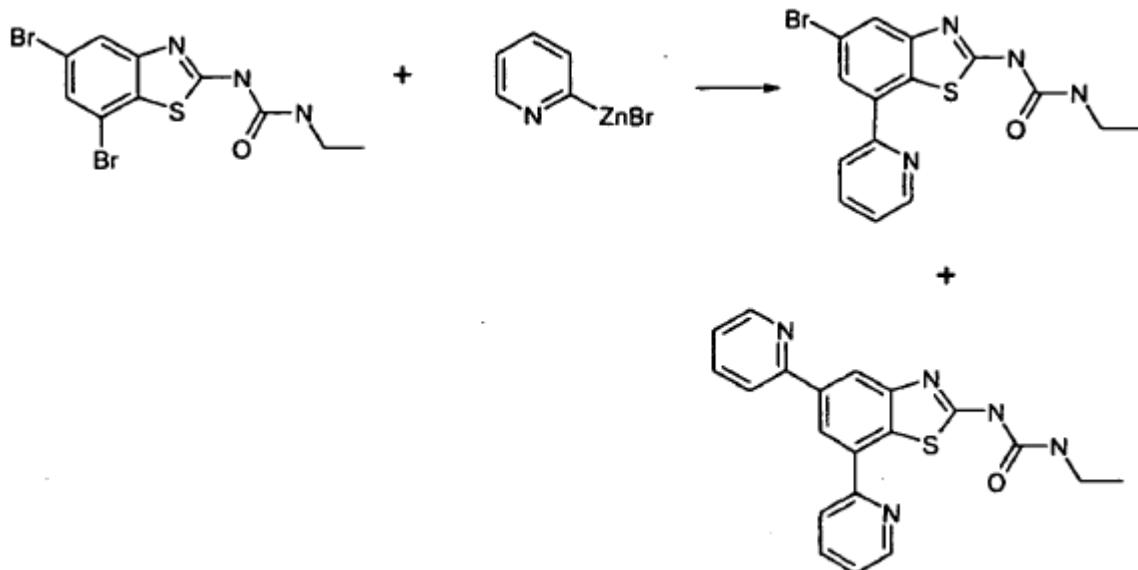
HPLC: (Xbridge C18, 250 x 4,6 mm, 259 nm): 92,51% (Rt= 14,81 min.).

Los siguientes también se prepararon mediante el mismo método a partir de la etapa 2.

ID	NOMBRE	DATOS DE ^1H -RMN/EM
Ejemplo 169	1-[7-(4-Dimetilamino-piridin-2-il)-5-piridin-3-il-benzotiazol-2-il]-3-etyl-urea	^1H -RMN (400 MHz, DMSO- d_6): δ 1,10 (t, J = 6,80 Hz, 3H), 3,18 (s, 6H), 3,21 (m, 2H), 6,86 (m, 1H), 7,07 (s, 1H), 7,46 (m, 1H), 7,55 (m, 1H), 8,02 (m, 1H), 8,26 (m, 1H), 8,33 (m, 1H), 8,62 (m, 1H), 8,80 (m, 1H), 9,10 (s, 1H) y 10,60 (s. a., 1H). EM: 419,24 (M+H) $^+$. HPLC: (Xbridge C18, 250 x 4,6 mm, 265 nm): 59,82% (Rt= 12,20 min.).

5

Esquema 10



1-(5-Bromo-7-piridin-2-il-benzotiazol-2-il)-3-etyl-urea.

10 Se trató una mezcla con agitación de la 1-(5,7-dibromo-benzotiazol-2-il)-3-etyl-urea (2,62 g, 0,00687 mol) y diclorobis(trifenilfosfina)-paladio (0,48 g 0,000687 mol), bajo nitrógeno, en una porción, mediante una jeringa, con disolución de bromuro de 2-piridil-zinc (disolución 0,5 M en THF, 7,66 g, 0,0344 mol). Se calentó la mezcla de reacción, con agitación, a 55°C durante 18 horas, se dejó enfriar y se vertió en 500 ml de agua que contenía ~5 ml de ácido clorhídrico conc. Se agitó la suspensión y se separó el sólido mediante filtración, se lavó con agua, seguido por 20 ml de una mezcla de DCM/metanol 1:1 dando la 1-(5-bromo-7-piridin-2-il-benzotiazol-2-il)-3-etyl-urea bruta (1,43 g). Esto se purificó mediante cromatografía en sílice "ultrarrápida" usando del 0 al 100% de hexano/acetato de etilo seguido por del 0 al 100% de metanol en acetato de etilo para eluir el producto requerido como un sólido de color beis (1,1 g).

15 20 ^1H -RMN (400 MHz, δ , D₆DMSO): 1,13 (3H, t), 3,23 (2H, m), 6,83 (1H, t), 7,50 (1H, m), 7,91 (1H, s), 8,02 (1H, t), 8,20 (1H, s), 8,36 (1H, d), 8,84 (1H, dd), 10,76 (1H, s. a.).

25 CL-EM m/z 377[M+H] $^+$ Rt=3,82 min.

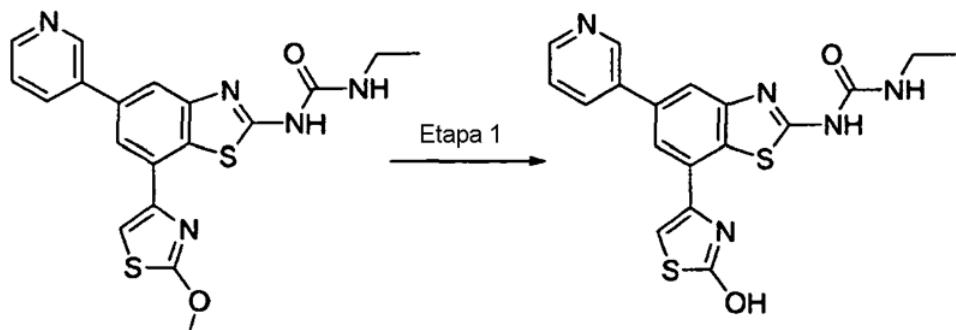
25 1-(4,6-Dipiridin-2-ilo benzotiazol-2-il)-3-etylurea [ejemplo 170]

30 También se aisló durante la purificación una muestra de 1-(4,6-dipiridin-2-ilo benzotiazol-2-il)-3-etylurea como un sólido de color blanquecino.

30 35 ^1H -RMN (400 MHz, δ , D₆DMSO): 1,16 (3H, t), 3,26 (2H, m), 6,88 (1H, t), 7,44 (1H, m), 7,50 (1H, m), 7,97 (1H, m), 8,06 (1H, m), 8,29 (1H, d), 8,46 (2H, d), 8,71 (1H, s), 8,77 (1H, d), 8,65 (1H, d), 10,70 (1H, s).

35 CL-EM m/z 376[M+H] $^+$ Rt=2,90 min.

Sin ejemplo 171

Esquema 13A

5

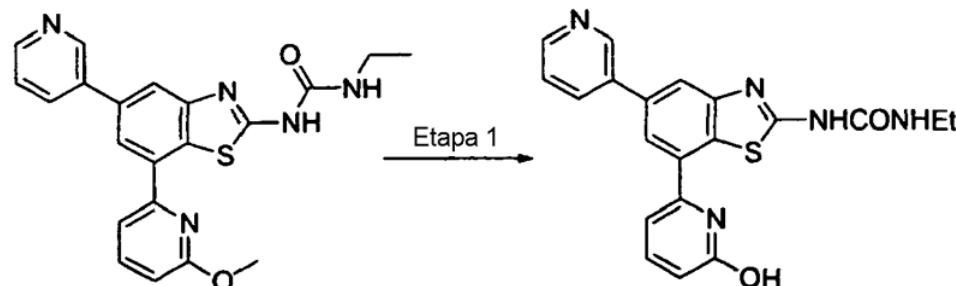
1-Etil-3-[7-(2-hidroxi-tiazol-4-il)-5-piridin-3-il-benzotiazol-2-il]-urea [ejemplo 172]

A una disolución de 1-ethyl-3-[7-(2-methoxy-thiazol-4-il)-5-piridin-3-il-benzotiazol-2-il]-urea (0,05 g, 0,12 mmol) en DCM seco (5 ml) se le añadió BBr_3 (0,20 ml) bajo atmósfera de nitrógeno a 0°C. Entonces se calentó la mezcla de reacción a 50°C durante 24 h bajo atmósfera de nitrógeno. Tras completarse la reacción (monitorización con CCF), se enfrió la mezcla de reacción hasta 0°C y después se extinguío con agua helada seguido por extracción con DCM. Se secaron las fases orgánicas combinadas sobre Na_2SO_4 anhídrico y se evaporaron hasta sequedad a presión reducida. Se purificó el residuo bruto sobre gel de sílice (230-400 M) usando DCM-MeOH (96:4) proporcionando el compuesto del título como un sólido de color verdoso claro (3,5 mg, 7%).

15

$^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, DMSO-d_6): δ 1,10 (t, $J=7,20$ Hz, 3H), 3,21 (q, $J=7,20$ Hz, 2H), 6,77 (s. a., 1H), 6,87 (s, 1H), 7,51-7,56 (m, 1H), 7,79 (s, 1H), 8,01 (s, 1H), 8,26 (d, $J=8,0$ Hz, 1H), 8,62 (s. a., 1H), 9,09 (s, 1H), 10,95 (s, 1H) y 11,99 (s, 1H). EM: 398,07 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

20 Pureza mediante HPLC cualitativa (Xbridge C18, 250 x 4,6 mm, 263 nm): 88,40% (R_t = 13,21 min.).

Esquema 13B

25

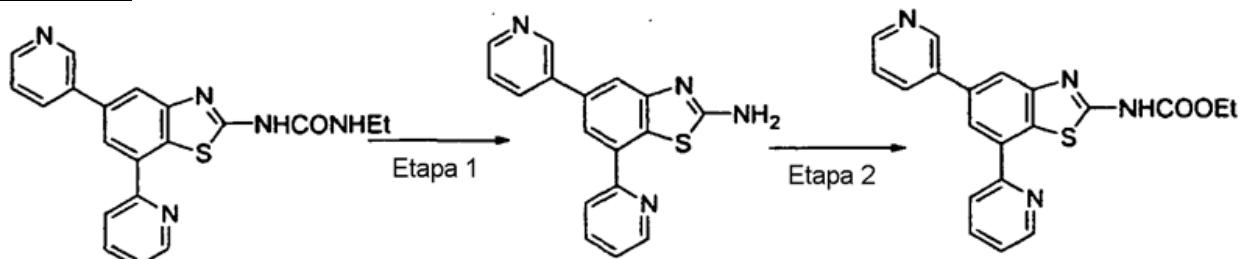
1-Etil-3-[7-(6-hidroxi-piridin-2-il)-5-piridin-3-il-benzotiazol-2-il]-urea [ejemplo 173]

A una disolución de 1-ethyl-3-[7-(6-methoxy-piridin-2-il)-5-piridin-3-il-benzotiazol-2-il]-urea (0,04 g, 0,098 mmol) en DCM seco se le añadió BBr_3 (0,50 ml) bajo atmósfera de nitrógeno a 0°C. Entonces se calentó la mezcla de reacción a 50°C durante 6 h bajo atmósfera de nitrógeno. Dado que no se consumió el material de partida (monitorización con CCF), se añadió tolueno (5 ml) en la mezcla de reacción y se calentó a 120°C durante 16 h. Tras completarse la reacción (monitorización con CCF), se enfrió la mezcla de reacción hasta 0°C y se extinguío con agua helada. Se eliminó tolueno mediante destilación, se añadió agua y se extrajo con DCM. Se secaron las fases orgánicas combinadas sobre Na_2SO_4 anhídrico y se evaporaron hasta sequedad a presión reducida. Se purificó el residuo bruto sobre gel de sílice (100-200 M) usando DCM-MeOH (96:4) proporcionando el compuesto del título como un sólido de color blanquecino (2,5 mg, 6%).

40

$^1\text{H-RMN}$ (DMSO-d_6 , 400 MHz): δ 1,10 (t, $J=7,20$ Hz, 3H), 3,19 (q, $J=7,20$ Hz, 2H), 6,60 (s. a., 1H), 7,0-7,06 (m, 1H), 7,52-7,54 (m, 1H), 7,62-7,72 (m, 2H), 8,0 (m, 2H), 8,28 (d, $J=7,60$ Hz, 1H), 8,60 (m, 1H), 9,08 (s, 1H) y 10,91-11,02 (s. a., 2H). EM: 392,23 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

Pureza mediante HPLC cualitativa (Xbridge C18, 250 x 4,6 mm, 261 nm): 95,09% (R_t = 11,74 min.).

Esquema 14**Gyr_JL1_01**

Etapa 1. 5-Piridin-3-il-7-piridin-2-il-benzotiazol-2-ilamina

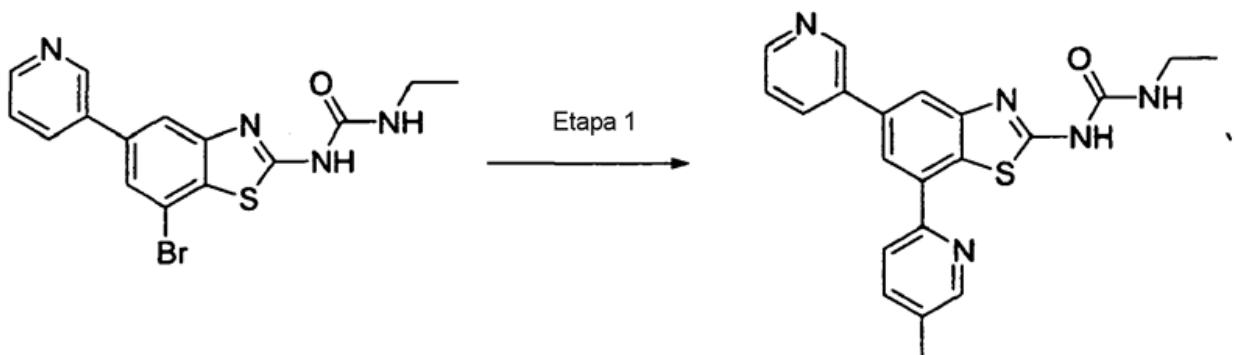
Se calentó 1-etil-3-(5-piridin-3-il-7-piridin-2-il-benzotiazol-2-il)-urea (0,19 g, 0,53 mmol) en DMF (10 ml) a 120°C durante 10 h en un recipiente a presión. Tras completarse la reacción (monitorización con CCF), se eliminó DMF mediante destilación, se añadió agua y se extrajo con acetato de etilo. Se usó el sólido bruto (0,14 g, 90%) como tal para la siguiente etapa.

Etapa 2. Éster etílico del ácido (5-piridin-3-il-7-piridin-2-il-benzotiazol-2-il)-carbámico [ejemplo 174]

A una disolución de 5-piridin-3-il-7-piridin-2-il-benzotiazol-2-ilamina (0,10 g, 0,33 mmol) en tolueno (5 ml) se le añadió trietilamina (0,10 ml, 0,07 mmol) a temperatura ambiente. Se calentó la mezcla de reacción hasta 40°C seguido por la adición de cloroformiato de etilo (0,17 g, 0,16 mmol). Se agitó la mezcla de reacción resultante bajo atmósfera de nitrógeno a 70°C durante 16 h. Tras completarse la reacción (monitorización con CCF) se evaporó tolueno a presión reducida. Se lavó el residuo sólido bruto con agua y se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice (230-400 M) usando acetato de etilo:hexano (60:40) proporcionando el compuesto del título como un sólido de color blanco (0,046 g, 38%). P.F. 235°C.

¹H-RMN (DMSO-d₆, 400 MHz): δ 1,31 (t, J=7,20 Hz, 3H), 4,25-4,30 (m, 2H), 7,45-7,48 (m, 1H), 7,53-7,56 (m, 1H), 8,02 (t, J= 7,60 Hz, 1H), 8,11 (s, 1H), 8,33 (d, J= 8,0 Hz, 1H), 8,39 (s, 1H, J=8,0 Hz), 8,56 (d, J= 8,0 Hz, 1H); 8,63 (d, J= 4,80 Hz, 1H), 8,84 (m, 1H), 9,13 (s, 1H) y 11,97 (s. a., 1H). EM: 377,16 (M+H⁺).

Pureza mediante HPLC cualitativa (Xbridge C18, 250 x 4,6 mm, 260 nm): 96,88% (R_t = 14,77 min.).

Esquema 16

Etapa 1. 1-Etil-3-[7-(5-metil-piridin-2-il)-5-piridin-3-il-benzotiazol-2-il]-urea [ejemplo 175]

A una disolución de 1-(7-bromo-5-piridin-3-il-benzotiazol-2-il)-3-etil-urea (0,25 g, 0,66 mmol) en DMF anhídrico (5,0 ml) se le añadió K₂CO₃ (0,28 g, 1,99 mmol) y se purgó la disolución resultante con nitrógeno durante 15 min. Se añadió complejo con diclorometano de [1,1'-bis(difenilfosfino)-ferroceno]dicloropaladio (II) (0,054 g, 0,066 mmol) a la mezcla de reacción, se purgó de nuevo con nitrógeno durante otros 15 min. seguido por la adición de bromuro de 5-metil-2-piridil-zinc (3,32 ml, 1,66 mmol). Se agitó la mezcla de reacción resultante a 100°C durante 15 h seguido por eliminación de DMF a vacío. Se añadió agua y se extrajo con EtOAc (3 x 20 ml). Se lavaron las fases orgánicas combinadas con salmuera, se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron. Se purificó el residuo mediante HPLC prep. consiguiendo el producto deseado (0,011 g, 4%) como un sólido de color blanquecino.

ES 2 403 005 T3

¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ 1,13 (t, J= 6,80 Hz, 3H), 2,40 (s, 3H), 3,21 (m, 2H), 6,93 (s. a., 1H), 7,53 (m, 1H), 7,83 (m, 1H), 8,01 (s, 1H), 8,27-8,31 (m, 2H), 8,41 (d, J= 8,40 Hz, 1H), 8,61-8,65 (m, 2H), 9,11 (s. a., 1H) y 10,71 (s. a., 1H). EM: 390,19 (M+H)⁺. P.F. 231,0°C

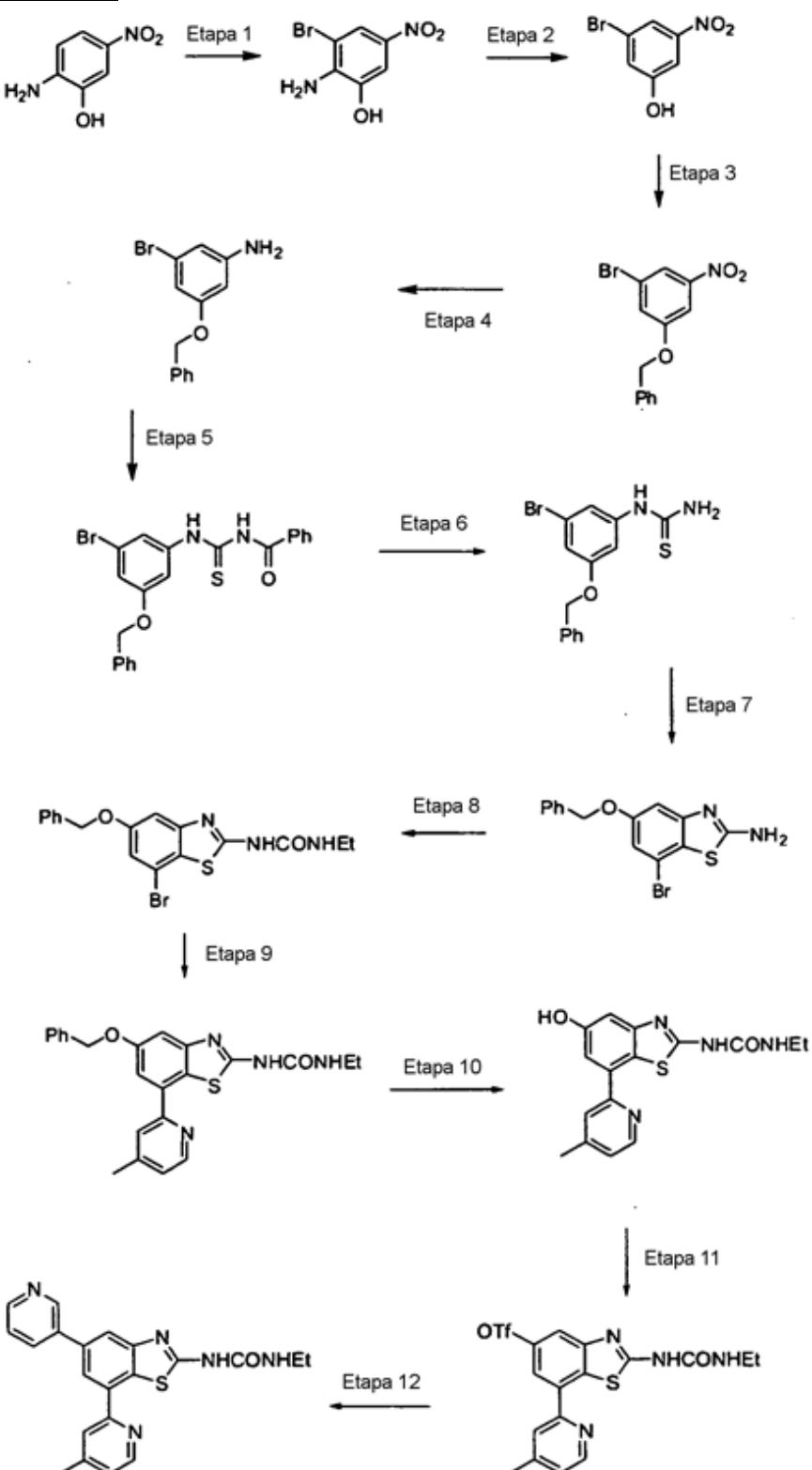
- 5 Pureza mediante HPLC cualitativa (Xbridge C18, 250 x 4,6 mm, 265 nm): 98,58 (R_t = 14,41 min.).

Los siguientes se prepararon de manera similar:

ID de Prolysis	NOMBRE	DATOS DE RMN/EM/HPLC
Ejemplo 176	1-Etil-3-[7-(4-metil-piridin-2-il)-5-piridin-3-il-benzotiazol-2-il]-urea	¹ H-RMN (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 1,13 (t, J= 7,20 Hz, 3H), 2,46 (s, 3H), 3,21 (m, 2H), 6,89 (s. a., 1H), 7,29 (d, J= 5,20 Hz, 1H), 7,53 (m, 1H), 8,03 (s, 1H), 8,30-8,32 (m, 2H), 8,38 (s, 1H), 8,61 (m, 1H), 8,66 (d, J= 4,80 Hz, 1H), 9,13 (s, 1H) y 10,64 (s. a., 1H). EM: 390,21 (M+H) ⁺ . HPLC: (DHSC-18 (250 x 4,6 mm, 262 nm): 90,42% (R _t = 19,01 min.).
Ejemplo 177	1-Etil-3-[7-(6-metil-piridin-2-il)-5-piridin-3-il-benzotiazol-2-il]-urea	¹ H-RMN (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 1,13 (t, J= 7,20 Hz, 3H), 2,66 (s, 3H), 3,30 (m, 2H), 6,88 (s. a., 1H), 7,32 (d, J= 7,60 Hz, 1H), 7,54 (m, 2H), 7,88 (t, J= 7,60 Hz, 1H), 8,02 (s, 1H), 8,29-8,31 (m, 2), 8,61 (m, 1H), 9,11 (s, 1H), 10,58 (s. a., 1H). EM: 390,29 (M+H) ⁺ . HPLC: (Xbridge C18, 250 x 4,6 mm, 262 nm): 85,29% (R _t = 14,31 min.).

- 10 Sin ejemplo 178

Esquema 18



Etapa 1. 2-Amino-3-bromo-5-nitro-fenol

5

A una disolución helada de 2-amino-5-nitro fenol (40,0 g, 259,52 mmol) en DCM (1,0 l) se le añadió bromo (13,38 ml, 259,52 mmol) gota a gota. Se agitó la mezcla de reacción resultante a temperatura ambiente durante 45 min. Tras completarse la reacción (monitorización con CCF), se añadió agua y se extrajo con EtOAc (3 x 1,0 l). Se secaron las fases orgánicas combinadas sobre Na_2SO_4 anhídrico y se concentraron a presión reducida. Se llevó el producto bruto (55,0 g, 92%) a la siguiente etapa sin purificación adicional.

10

¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ 6,06 (s, 2H), 7,48 (s, 1H), 7,85 (s, 1H) y 10,68 (s, 1H).

Etapa 2. 3-Bromo-5-nitro-fenol

5 A una disolución helada de 2-amino-3-bromo-5-nitro-fenol (6,50 g, 27,89 mmol) en EtOH (150,0 ml) se le añadió H₂SO₄ concentrado (9,40 ml, 177,13 mmol) en porciones. Después se calentó la mezcla de reacción hasta 50°C seguido por una adición en porciones de NaNO₂ (6,19 g, 89,82 mmol). Se sometió la disolución resultante a reflujo a 80°C durante 2 h. Después se diluyó la mezcla de reacción con agua y se extrajo con EtOAc (3 x 150,0 ml). Se secaron las fases orgánicas combinadas sobre Na₂SO₄ anhídrico y se concentraron a presión reducida. Se purificó el producto bruto sobre gel de sílice (100-200 M, el 10% de EtOAc-hexano) consiguiendo el producto deseado (5,0 g, 82%).

10 ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ 7,37 (s, 1H), 7,53 (s, 1H), 7,77 (s, 1H) y 10,91 (s, 1H).

15 Etapa 3. 3-Benciloxi-5-bromo-nitrobenceno

20 A una disolución helada de 3-bromo-5-nitro-fenol (21,0 g, 96,33 mmol) en acetona (420,0 ml) se le añadió K₂CO₃ (40,0 g, 289,41 mmol) seguido por adición de bromuro de bencilo (17,20 ml, 144,40 mmol). Se agitó la mezcla de reacción resultante a temperatura ambiente durante 2 h. Después se diluyó la mezcla de reacción con agua y se extrajo con EtOAc (3 x 250,0 ml). Se secaron las fases orgánicas combinadas sobre Na₂SO₄ anhídrico y se concentraron a presión reducida. Se purificó el producto bruto sobre gel de sílice (100-200 M, el 5% de EtOAc-hexano) consiguiendo el producto deseado (27,0 g, 91%).

25 ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ 5,13 (s, 2H), 7,35-7,45 (m, 6H), 7,75 (s, 1H) y 7,98 (s, 1H).

Etapa 4. 3-Benciloxi-5-bromo-fenilamina

30 A una disolución de 3-benciloxi-5-bromo-nitrobenceno (27,0 g, 87,60 mmol) en THF (800,0 ml) se le añadió SnCl₂·2H₂O (99,0 g, 438,30 mmol) y se calentó la mezcla de reacción resultante hasta reflujo a 65°C durante 2 h. Después se enfrió la masa de reacción hasta 0-5°C y se basificó con una disolución saturada de NaHCO₃ a pH 8 y después se extrajo con EtOAc (3 x 1,0 l). Se secaron las fases orgánicas combinadas sobre Na₂SO₄ anhídrico y se concentraron a presión reducida. Se llevó el residuo así obtenido (23,60 g, 95%) a la siguiente etapa sin purificación adicional.

35 ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 3,70 (s. a., 2H), 5,03 (s, 2H), 6,25 (s, 1H), 6,46 (s, 1H), 6,65 (s, 1H) y 7,33-7,52 (m, 5H).

40 EM: 278,04 (M+H)⁺.

Etapa 5. 1-Benzoil-3-(3-benciloxi-5-bromo-fenil)-tiourea

45 A una disolución de 3-benciloxi-5-bromo-fenilamina (23,50 g, 84,40 mmol) en acetona (550,0 ml) se le añadió isotiocianato de benzoílo (18,50 ml, 93,13 mmol) y se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 30 min. Tras completarse la reacción (monitorización con CCF), se evaporó el disolvente y se lavó el residuo así obtenido con hexano consiguiendo el producto deseado (33,0 g, 89%).

50 ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 5,05 (s, 2H), 7,05 (m, 1H), 7,38-7,50 (m, 6H), 7,52-7,55 (m, 3H), 7,57-7,67 (m, 1H), 7,90 (d, J= 7,60 Hz, 2H), 9,05 (s. a., 1H) y 12,67 (s. a., 1H).

55 Etapa 6. (3-Benciloxi-5-bromo-fenil)-tiourea

55 A una disolución helada de 1-benzoil-3-(3-benciloxi-5-bromo-fenil)-tiourea (33,0 g, 74,70 mmol) en THF (500,0 ml) se le añadió una disolución de NaOH (15,0 g, 375,0 mmol) en H₂O (180,0 ml). Se agitó la mezcla de reacción resultante a 65°C durante 15 h. Después se enfrió la masa de reacción hasta temperatura ambiente, se añadió agua y se extrajo con EtOAc (3 x 1,0 l). Se lavaron las fases orgánicas combinadas con agua, se secaron sobre Na₂SO₄ anhídrico y se concentraron a presión reducida consiguiendo el compuesto deseado (23,50 g, 94%) que se llevó a la siguiente etapa sin purificación adicional.

60 ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 5,10 (s, 2H), 6,97 (s, 1H), 7,14 (s, 1H), 7,29 (s, 1H), 7,32-7,44 (m, 7H) y 9,78 (s. a., 1H).

65 EM: 337,04 (M+H)⁺.

Etapa 7. 5-Benciloxi-7-bromo-benzotiazol-2-ilamina

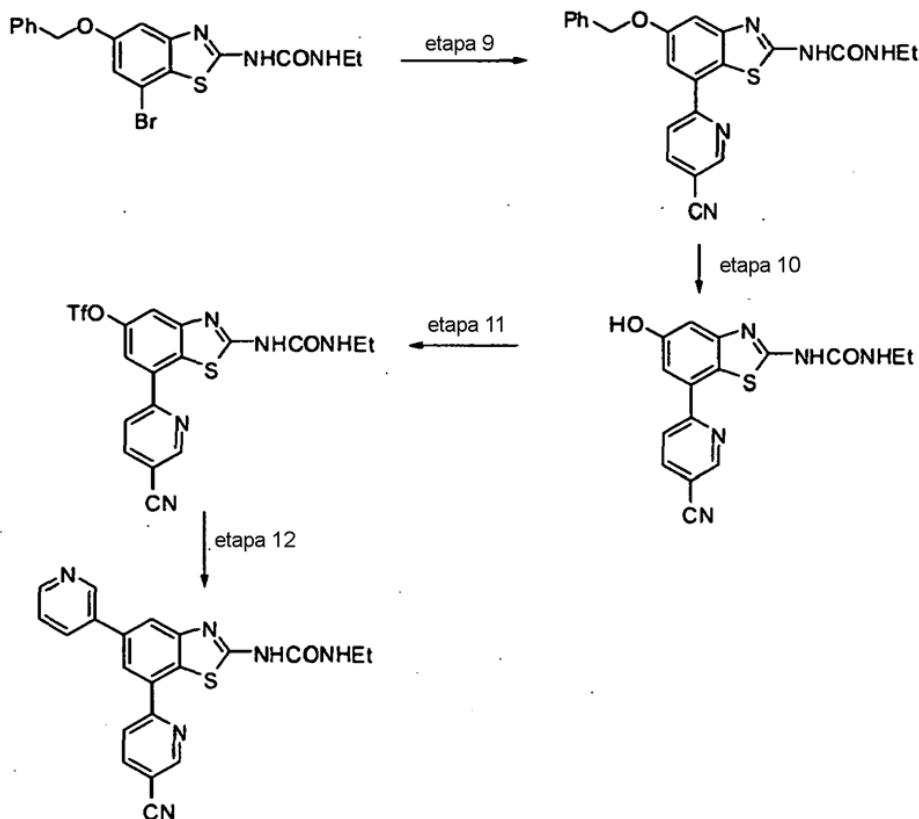
- Se enfrió una disolución de (3-benciloxi-5-bromo-fenil)-tiourea (2,0 g, 5,93 mmol) en CHCl_3 (80,0 ml) hasta -60°C seguido por una adición gota a gota de una disolución de bromo (0,30 ml, 5,93 mmol) en CHCl_3 (20,0 ml). Se agitó la mezcla de reacción resultante a temperatura ambiente durante 15 minutos seguido por reflujo a 70°C durante 1 h.
- 5 Despues se enfrió la masa de reacción y se basificó con una disolución acuosa al 25% de amoníaco a pH 8-9 y después se extrajo con EtOAc (3 x 150,0 ml). Se secaron las fases orgánicas combinadas sobre Na_2SO_4 anhídrico y se concentraron a presión reducida. Se purificó el residuo bruto sobre gel de sílice (60-120 M, el 40% de EtOAc-hexano) consiguiendo el compuesto deseado (1,35 g, 68%).
- 10 $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, DMSO-d₆): δ 5,12 (s, 2H), 6,93 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 6,98 d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,30-7,45 (m, 5H) y 7,70 (s. a., 2H).
- EM: 335,0 (M+H)⁺.
- 15 Etapa 8. 1-(5-Benciloxi-7-bromo-benzotiazol-2-il)-3-etyl-urea
- A una disolución de 5-benciloxi-7-bromo-benzotiazol-2-ilamina (1,35 g, 4,02 mmol) en dioxano (50,0 ml) se le añadió isocianato de etilo (1,90 ml, 24,22 mmol) y se calentó la mezcla de reacción resultante hasta 80°C durante 15 h. Despues se evaporó el disolvente y se agitó el residuo en agua a 85°C durante 5-6 h. Despues se filtró la disolución y se lavó el sólido así obtenido con agua caliente y hexano consiguiendo el producto deseado (1,50 g, 92%) como un sólido de color blanquecino. P.F. 294,2°C.
- 20 $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, DMSO-d₆): δ 1,08 (t, J = 7,20 Hz, 3H), 3,21 (m, 2H), 5,24 (s, 2H), 6,71 (s. a., 1H), 7,15 (s, 1H), 7,21 (s, 1H), 7,26-7,47 (m, 5H) y 10,83 (s. a., 1H).
- 25 EM: 406,0 (M+H)⁺.
- Etapa 9. 1-[5-Benciloxi-7-(4-metil-piridin-2-il)-benzotiazol-2-il]-3-etyl-urea
- 30 Se purgó una mezcla de 1-[5-benciloxi-7-bromo-benzotiazol-2-il]-3-etyl-urea (406 mg, 1,0 mmol), bis(neopentil)glicolato-diboro (452 mg, 2,0 mmol) y acetato de potasio (294 mg, 3,0 mmol) en dimetilsulfóxido (7 ml) con nitrógeno durante 5 minutos. Se añadió complejo de cloruro de bis(difenilfosfino)ferroceno-paladio (II) (82 mg, 0,1 mmol), se selló la mezcla de reacción y se calentó a 80°C durante 16 h.
- 35 Se enfrió la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente. Se añadió 2-bromo-4-metilpiridina (258 mg, 1,5 mmol) seguido por disolución acuosa de carbonato de cesio (3,7 M, 0,405 ml, 1,5 mmol). Se purgó la mezcla de reacción con nitrógeno durante 5 minutos, se trató con tetrakis(trifenilfosfina)-paladio (0) (115 mg, 0,1 mmol), se selló y se calentó a 80°C durante 8 h. Se enfrió la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente, se diluyó con acetato de etilo (150 ml), se lavó con agua (3X20 ml) seguido por salmuera (25 ml) y se secó (MgSO_4). Se eliminó el disolvente a vacío y se purificó el residuo mediante cromatografía en sílice ultrarrápida eluyendo con acetato de etilo:éter de petróleo 1:1 dando 1-[5-benciloxi-7-(4-metil-piridin-2-il)-benzotiazol-2-il]-3-etyl-urea como un sólido de color blanquecino (290 mg, 69%).
- 40 CL-EM m/z 419[M+H]⁺ Rt=4,11 min.
- 45 Etapa 10. 1-Etil-3-[5-hidroxi-7-(4-metil-piridin-2-il)-benzotiazol-2-il]-urea.
- 50 Se trató una disolución con agitación de 1-[5-benciloxi-7-(4-metil-piridin-2-il)-benzotiazol-2-il]-3-etyl-urea (100 mg, 0,239 mmol) en diclorometano anhídrico (2 ml) con ácido metanosulfónico (0,25 ml) y se mantuvo a temperatura ambiente durante 2 h. Despues se eliminó el diclorometano mediante evaporación y se trató el residuo con agua (3 ml). Se extrajo la mezcla resultante con acetato de etilo (3x20 ml) y se basificó la parte acuosa con hidrogenocarbonato de sodio. Se extrajo la mezcla resultante con acetato de etilo (3x30 ml), se secó (MgSO_4) y se eliminó el disolvente a vacío dando la 1-ethyl-3-[5-hidroxi-7-(4-metil-piridin-2-il)-benzotiazol-2-il]-urea bruta (38 mg, 46%) como un sólido de color blanquecino que se usó sin purificación adicional.
- 55 CL-EM m/z 329[M+H]⁺ Rt=2,86 min.
- Etapa 11. Éster 2-(3-etyl-ureido)-7-(4-metil-piridin-2-il)-benzotiazol-5-ílico del ácido trifluoro-metanosulfónico.
- 60 Se trató una suspensión con agitación de la 1-ethyl-3-[5-hidroxi-7-(4-metil-piridin-2-il)-benzotiazol-2-il]-urea bruta (38 mg, 0,116 mmol) en diclorometano anhídrico (3 ml) con piridina anhídrica (31 mg, 0,394 mmol). Se enfrió la disolución resultante en un baño de hielo y se trató con anhídrido trifluorometanosulfónico (111 mg, 0,394 mmol). Tras agitar a temperatura ambiente durante 2 h, se diluyó la disolución con diclorometano (75 ml), se lavó con agua (4x25 ml), se secó (MgSO_4) y se eliminó el disolvente dando el éster 2-(3-etyl-ureido)-7-(4-metil-piridin-2-il)-benzotiazol-5-ílico del ácido trifluoro-metanosulfónico bruto (44 mg, 100%) que se usó sin purificación adicional.

Etapa 12. 1-Etil-3-[7-(4-metil-piridin-2-il)-5-piridin-3-il-benzotiazol-2-il]-urea [ejemplo 176]

Se purgó una mezcla con agitación del éster 2-(3-ethyl-ureido)-7-(4-metil-piridin-2-il)-benzotiazol-5-ílico del ácido trifluoro-metanosulfónico bruto (44 mg, 0,096 mmol), ácido 3-piridinborónico (13 mg, 0,106 mmol), fosfato de potasio tribásico en polvo (25 mg, 0,115 mmol), 1,4-dioxano anhidro (0,7 ml) y metanol anhidro (1,2 ml) con nitrógeno durante 15 min. Se añadió complejo de cloruro de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno-paladio (II) (12 mg, 0,0144 mmol) y se calentó la mezcla a 80°C durante 16 h bajo una atmósfera de nitrógeno. Tras enfriar hasta temperatura ambiente, se filtró la mezcla a través de Celite y se lavó con metanol. Se evaporó el filtrado a vacío dando la 1-ethyl-3-[7-(4-metil-piridin-2-il)-5-piridin-3-il-benzotiazol-2-il]-urea bruta.

CL-EM m/z 390[M+H]⁺ Rt=2,63 min.

Esquema 18b



Las etapas 1 a 8 son como el esquema 18.

Etapa 9. 1-[5-Benciloxi-7-(5-ciano-piridin-2-il)-benzotiazol-2-il]-3-ethyl-urea

Se purgó una mezcla de 1-[5-benciloxi-7-bromo-benzotiazol-2-il]-3-ethyl-urea (406 mg, 1,0 mmol), bis(neopentil)glicolato-diboro (452 mg, 2,0 mmol) y acetato de potasio (294 mg, 3,0 mmol) en dimetilsulfóxido (7 ml) con nitrógeno durante 5 minutos. Se añadió complejo de cloruro de bis(difenilfosfino)ferroceno-paladio (II) (82 mg, 0,1 mmol), se selló la mezcla de reacción y se calentó a 80°C durante 16 h. Se enfrió la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente. Se añadió 2-cloro-4-cianopiridina (208 mg, 1,5 mmol) seguido por disolución acuosa de carbonato de cesio (3,7 M, 0,405 ml, 1,5 mmol). Se purgó la mezcla de reacción con nitrógeno durante 5 minutos, se trató con tetrakis(trifenilfosfina)-paladio (0) (115 mg, 0,1 mmol), se selló y se calentó a 80°C durante 8 h. Se enfrió la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente, se diluyó con acetato de etilo (150 ml), se lavó con agua (3X20 ml) seguido por salmuera (25 ml) y se secó ($MgSO_4$). Se eliminó el disolvente a vacío y se purificó el residuo mediante cromatografía en sílice ultrarrápida eluyendo con acetato de etilo:éter de petróleo 1:1 dando 1-[5-benciloxi-7-(5-ciano-piridin-2-il)-benzotiazol-2-il]-3-ethyl-urea como un sólido de color amarillo pálido (140 mg, 32%).

CL-EM m/z 430[M+H]⁺ Rt=3,92 min.

Etapa 10. 1-[7-(5-Ciano-piridin-2-il)-5-hidroxi-benzotiazol-2-il]-3-ethyl-urea.

Se trató una disolución con agitación de 1-[5-benciloxi-7-(5-ciano-piridin-2-il)-benzotiazol-2-il]-3-ethyl-urea (110 mg, 0,26 mmol) en diclorometano anhidro (3 ml) con ácido metanosulfónico (1 ml) y se mantuvo a temperatura ambiente

durante 2 h. Se diluyó la fase orgánica con acetato de etilo, después se lavó con agua (3x30 ml), se secó (MgSO_4) y se eliminó el disolvente a vacío dando la 1-[7-(5-ciano-piridin-2-il)-5-hidroxi-benzotiazol-2-il]-3-etil-urea bruta (80 mg, 90%) como un sólido de color blanquecino que se usó sin purificación adicional.

5 CL-EM m/z 340[M+H]⁺ Rt=2,96 min.

Etapa 11. Éster 7-(5-ciano-piridin-2-il)-2-(3-etil-ureido)-benzotiazol-5-ílico del ácido trifluoro-metanosulfónico

10 Se trató una suspensión con agitación de la 1-[7-(5-ciano-piridin-2-il)-5-hidroxi-benzotiazol-2-il]-3-etil-urea bruta (80 mg, 0,23 mmol) en dimetilformamida anhidra (3 ml) con N-fenil-bis(trifluorometanosulfonimida) (99 mg, 0,276 mmol) y trietilamina anhidra (32 μl , 0,23 mmol). Tras agitar a temperatura ambiente durante 2 h, se diluyó la disolución con acetato de etilo (100 ml), se lavó con agua (3x30 ml), se secó (MgSO_4) y se eliminó el disolvente dando el éster 7-(5-ciano-piridin-2-il)-2-(3-etil-ureido)-benzotiazol-5-ílico del ácido trifluoro-metanosulfónico bruto (108 mg, 100%) que se usó sin purificación adicional.

15 Etapa 12. 1-[7-(5-Ciano-piridin-2-il)-5-piridin-3-il-benzotiazol-2-il]-3-etil-urea [ejemplo 107]

20 Se purgó una mezcla con agitación del éster 7-(5-ciano-piridin-2-il)-2-(3-etil-ureido)-benzotiazol-5-ílico del ácido trifluoro-metanosulfónico bruto (108 mg, 0,23 mmol), ácido 3-piridinborónico (56 mg, 0,46 mmol), carbonato de cesio acuoso (0,155 ml, 0,57 mmol, 3,7 M), dimetilformamida (2,4 ml) y agua (0,4 ml) con nitrógeno durante 15 min., se trató con tetrakistrifenilfosfina-paladio (0) (27 mg, 0,023 mmol), se selló y se calentó a 80°C durante 8 h. Tras enfriar hasta temperatura ambiente, se filtró la mezcla a través de Celite y se lavó con metanol. Se evaporó el filtrado a vacío dando la 1-[7-(5-ciano-piridin-2-il)-5-piridin-3-il-benzotiazol-2-il]-3-etil-urea bruta como un sólido de color marrón.

25 CL-EM m/z 401 [M+H]⁺ Rt=2,61 min.

Métodos analíticos usados en las síntesis anteriores

30 A continuación se describen los métodos analíticos y preparativos típicos usados:

30 Condiciones de CL-EM ácidas convencionales (3cm_mode_formic)

Configuración de HPLC analítica

35 Disolventes: - Acetonitrilo (calidad para UV lejano) con el 0,1% (V/V) de ácido fórmico

Agua (alta pureza mediante una unidad Elga UHQ) con el 0,1% de ácido fórmico

40 Columna: - Phenomenex Luna 5 μ C18 (2), 30 x 4,6 mm.

40 Velocidad de flujo: - 2 ml/min.

45 Gradiante: - A: agua / fórmico B: MeCN/fórmico

Tiempo	A%	B%
0,00	80	20
2,50	0,00	100
3,50	0,00	100
3,60	80	20
4,50	80	20

45 Detección UV mediante HP o Waters DAD

50 Inicio de rango (nm) 210 Fin de rango (nm) 400 Intervalo de rango (nm) 4,0

50 Otros perfiles de longitud de onda se extraen de los datos de DAD.

55 Detección de EM: o bien plataforma de Micromass o bien ZQ, ambos instrumentos de CL-EM de un único cuadrupolo.

55 El divisor de flujo proporciona aproximadamente 300 $\mu\text{l}/\text{min}$. al espectrómetro de masas.

55 Rango de barrido para los datos de EM (m/z)

55 Inicio (m/z) 100

60 Fin (m/z) 650 ó 1000 cuando se requiere

Con conmutación +ve/-ve

5 La ionización es o bien mediante electrospray o bien mediante APCI dependiendo de los tipos de compuesto (el instrumento ZQ tiene una opción de ESCI que puede proporcionar datos tanto de ESI como de APCI a partir de una única ejecución).

Las temperaturas y tensiones de ESI típicas son:

10 Fuente 120-150°C 3,5 KV capilar 25 V cono

Las temperaturas y tensiones de APCI típicas son:

15 Fuente 140-160°C 17 uA corona 25 V cono Desolvatación (plataforma) 350°C

15 Condiciones de purificación mediante HPLC.

Condiciones convencionales de Trilution - (muestras con tiempo de retención analítico de 0 a 2 min., ácidas).

20 Configuración de HPLC preparativa 1

Disolventes: - Acetonitrilo con el 0,1% de ácido fórmico (calidad para UV lejano)

25 Agua con el 0,1% de ácido fórmico

25 Columna: - Waters Sunfire C18, 100 x 19 mm. (Más cartucho protector)

Velocidad de flujo: - 10 ml/min.

30 Gradiente: - A: agua / fórmico B: MeCN / fórmico

Tiempo	A%	B%
0,00	95	5
10	80	20
22	0	100
25	0	100
26	95	5
33	95	5

Inyecciones típicas de 100-600 ul (10-50 mg/ml).

35 Detección UV mediante detector de longitud de onda doble Gilson

Longitudes de onda de recogida y "observación" seleccionadas a partir de los resultados de DAD de CL-EM.

40 Condiciones convencionales de Trilution - (muestras con tiempo de retención analítico de 2 a 3 min., ácidas).

40 Configuración de HPLC preparativa 2

Disolventes: - Acetonitrilo con el 0,1% de ácido fórmico (calidad para UV lejano)

45 Agua con el 0,1% de ácido fórmico

Columna: - Waters Sunfire C18, 100 x 19 mm. (Más cartucho protector)

50 Velocidad de flujo: - 10 ml/min.

50 Gradiente: - A: agua / fórmico B: MeCN / fórmico

Tiempo	A%	B%
0,00	95	5
6	90	10
18	0	100
23	0	100
23,5	95	5
30	95	5

Inyecciones típicas de 100-600 μ l (10-50 mg/ml) en disolvente compatible.

Detección UV mediante detector de longitud de onda doble Gilson.

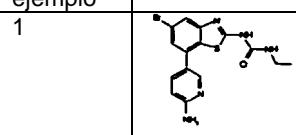
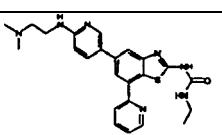
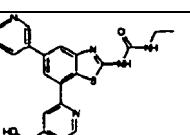
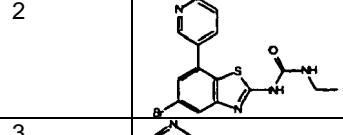
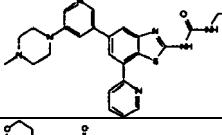
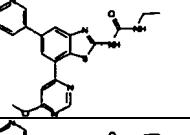
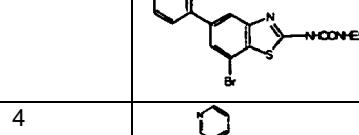
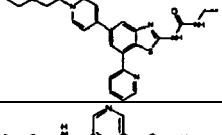
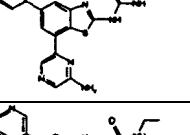
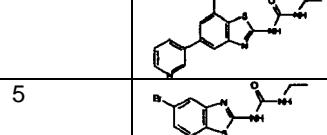
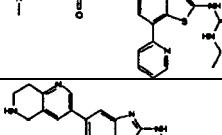
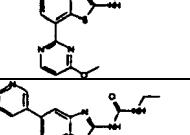
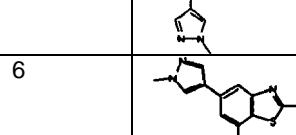
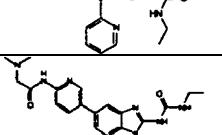
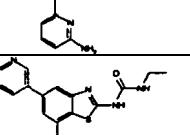
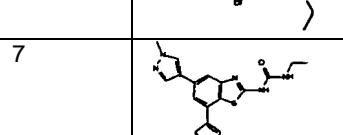
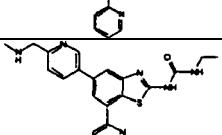
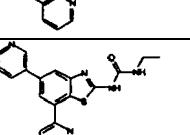
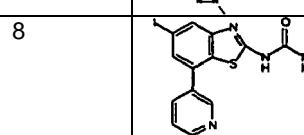
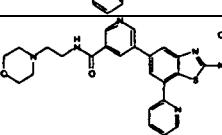
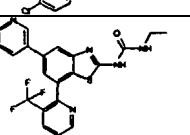
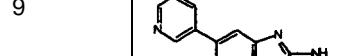
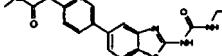
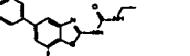
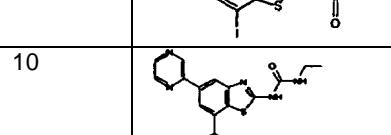
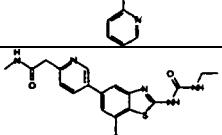
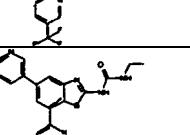
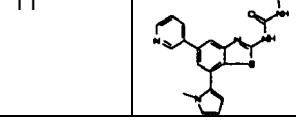
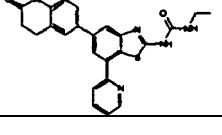
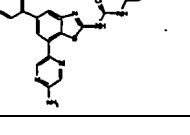
5

Longitudes de onda de recogida y “observación” seleccionadas a partir de los resultados de DAD de CL-EM.

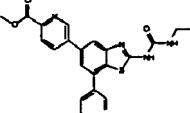
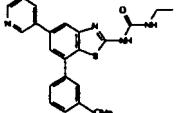
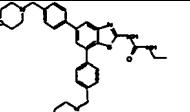
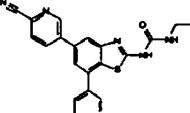
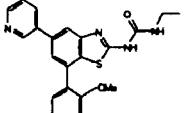
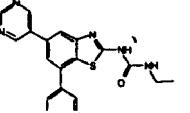
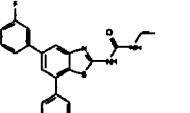
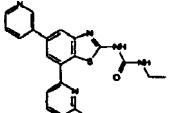
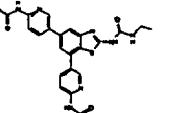
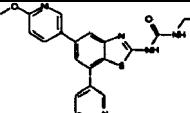
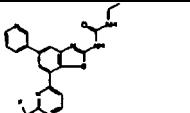
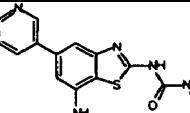
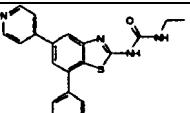
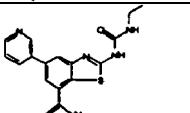
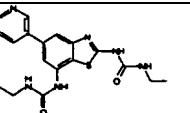
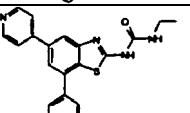
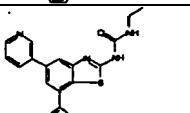
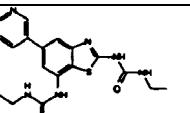
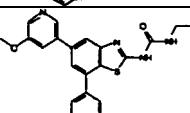
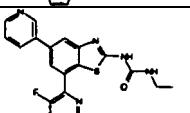
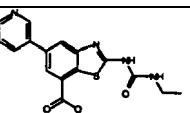
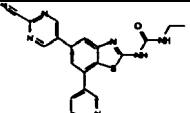
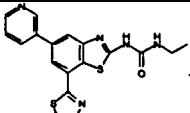
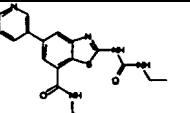
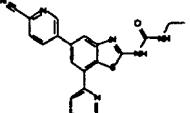
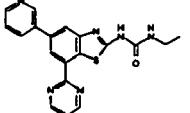
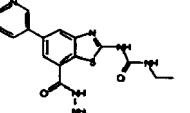
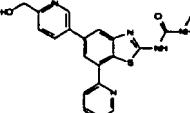
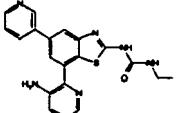
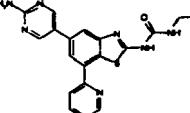
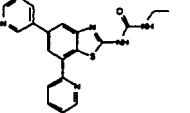
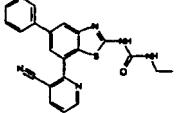
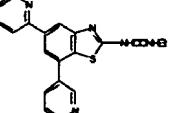
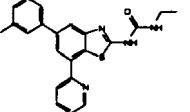
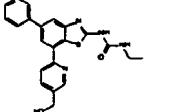
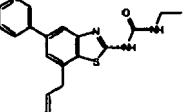
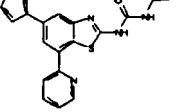
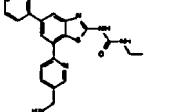
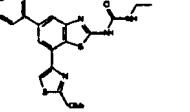
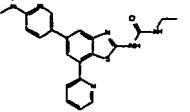
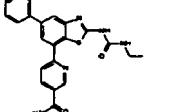
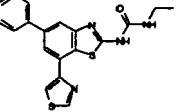
RMN.

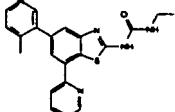
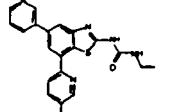
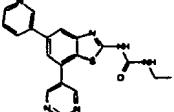
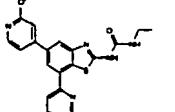
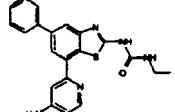
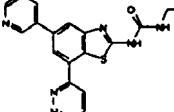
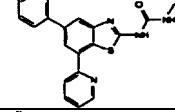
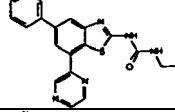
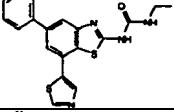
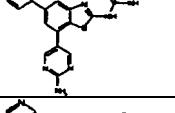
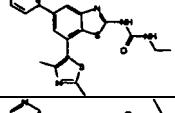
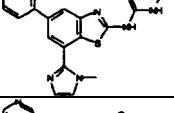
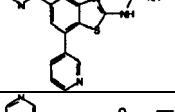
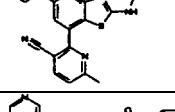
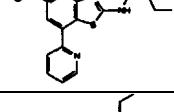
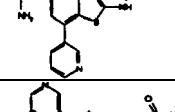
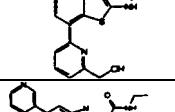
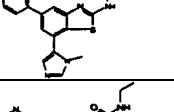
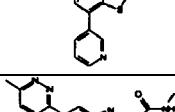
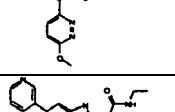
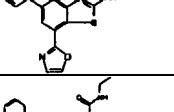
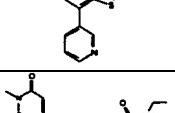
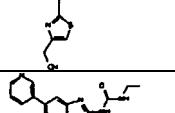
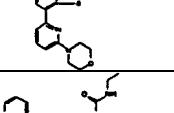
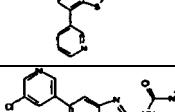
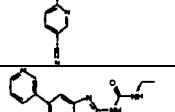
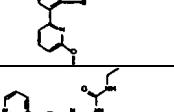
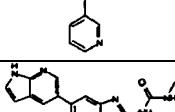
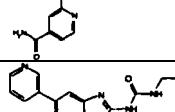
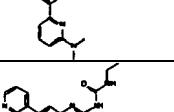
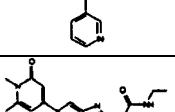
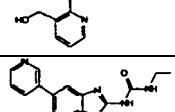
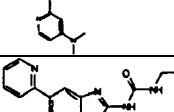
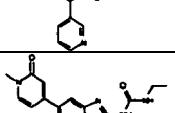
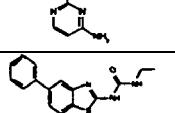
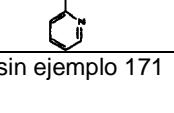
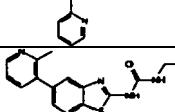
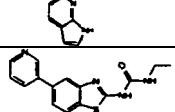
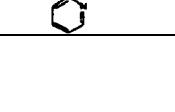
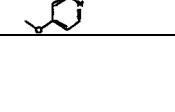
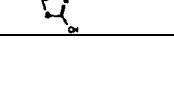
10 Se registraron espectros de ^1H -RMN en una máquina de RMN a 400 MHz.

Tabla 1. Estructuras de los ejemplos descritos en el presente documento

Número de ejemplo	Estructura	Número de ejemplo	Estructura	Número de ejemplo	Estructura
1		61		121	
2		62		122	
3		63		123	
4		64		124	
5		65		125	
6		66		126	
7		67		127	
8		68		128	
9		69		129	
10		70		130	
11		71		131	

12		72		132	
13		73		133	
14		74		134	
15		75		135	
16		76		136	
17		77		137	
18		78		138	
19		79		139	
20		80		140	
21		81		141	
22		82		142	
23		83		143	
24		84		144	
25		85		145	

26		86		146	
27		87		147	
28		88		148	
29		89		149	
30		90		150	
30		90		150	
31		91		151	
32		92		152	
33		93		153	
34		94		154	
35		95		155	
36		96		156	
37		97		157	
38		98		158	

39		99		159	
40		100		160	
41		101		161	
42		102		162	
43		103		163	
44		104		164	
45		105		165	
46		106		166	
47		107		167	
48		108		168	
49		109		169	
50		110		170	
51		111		171	sin ejemplo 171
52		112		172	

53		113		173	
54		114		174	
55		115		175	
56		116		176	
57		117		177	
58		118		178	sin ejemplo 178
59		119		179	
60		120			

Datos biológicos

Pruebas de la concentración inhibitoria mínima (CIM)

5 Se sometieron a prueba compuestos de esta invención para determinar la actividad antimicrobiana mediante pruebas de susceptibilidad en medios líquidos o sólidos. Se determinaron las CIM para compuestos frente a cada cepa mediante el método de microdilución en caldo o dilución en agar según las directrices del Clinical Laboratories and Standards Institute, anteriormente el National Committee for Clinical Laboratory Standards (Clinical Laboratories and Standards Institute. Methods for Dilution Antimicrobial Susceptibility Tests for Bacteria That Grow Aerobically, Approved Standard; séptima edición. Documento M7-A7. CLSI, Wayne, Pa, 2006; Clinical Laboratories and Standards Institute. Methods for Antimicrobial Susceptibility Testing of Anaerobic Bacteria; Approved Standard; sexta edición. Documento M11-A6. CLSI, Wayne, Pa, 2004). Se midieron las CIM frente a *Chlamydia trachomatis* y *Chlamydophila pneumoniae* usando la técnica de incorporación en cultivo tisular por microtitulación con demostración de inclusiones mediante tinción por inmunofluorescencia.

10 Se encontró que compuestos de la presente invención tenían actividad antimicrobiana en los ensayos de CIM descritos anteriormente.

20 Ensayo de ATPasa girasa

25 La girasa convierte ATP en ADP y fosfato inorgánico. El fosfato liberado puede detectarse mediante la adición de disolución de verde malaquita y medirse mediante monitorización del aumento de absorbancia a 600 nm.

El ensayo de ATPasa se lleva a cabo en un tampón que contiene enzima girasa 4,8 µg/ml (complejo A₂B₂ de *Escherichia coli*), ADNmc 0,08 µg/ml, Tris 35 mM pH 7,5, KCl 24 mM, MgCl₂ 2 mM, el 6,5% de glicerol, DTT 2 mM, espermidina 1,8 mM, BSA 0,5 mg/ml y disolución al 5% de DMSO que contiene el inhibidor. Se inicia la reacción añadiendo ATP hasta una concentración final de 1 mM y dejando incubar a 30°C durante 60 minutos. Se detiene la

reacción añadiendo 200 μ l de disolución de verde malaquita (el 0,034% de verde malaquita, molibdato de amonio 10 mM, HCl 1 M, el 3,4% de etanol, el 0,01% de Tween 20). Se deja desarrollarse el color durante 5 minutos y se mide la absorbancia a 600 nm mediante espectrofotometría. Se determinan los valores de CI_{50} a partir de las lecturas de absorbancia usando controles sin compuesto y sin enzima.

- 5 Se encontró que todos los compuestos de ejemplo anteriores de la presente invención inhibían el ensayo de ATPasa girasa descrito anteriormente, con concentraciones inhibitorias al 50% (CI_{50}) inferiores a 0,75 micromolar.
- 10 Todos los ejemplos inhibieron el crecimiento de bacterias. La tabla 2 muestra el valor de CIM para cada ejemplo frente a *Enterococcus faecalis* ATCC 29212 en el ensayo de CIM descrito anteriormente. Los ejemplos con actividad "C" demuestran CIM de 2-16 μ g/ml. Los ejemplos con actividad "B" demuestran CIM de 0,25-1 μ g/ml. Los ejemplos con actividad "A" demuestran CIM de <0,25 μ g/ml.

Tabla 2. CIM frente a *Enterococcus faecalis*

Número de ejemplo	Actividad						
1	C	46	C	91	A	136	A
2	C	47	B	92	A	137	B
3	B	48	B	93	B	138	A
4	B	49	B	94	C	139	A
5	C	50	B	95	A	140	B
6	B	51	A	96	A	141	C
7	B	52	B	97	B	142	A
8	C	53	A	98	B	143	B
9	B	54	B	99	A	144	B
10	A	55	B	100	A	145	C
11	B	56	B	101	A	146	C
12	C	57	B	102	B	147	C
13	B	58	A	103	A	148	B
14	B	59	A	104	A	149	C
15	B	60	B	105	B	150	C
16	C	61	B	106	B	151	B
17	B	62	B	107	A	152	C
18	C	63	B	108	B	153	C
19	B	64	C	109	C	154	A
20	B	65	B	110	A	155	C
21	C	66	B	111	A	156	B
22	B	67	B	112	A	157	B
23	C	68	B	113	A	158	B
24	B	69	A	114	A	159	B
25	B	70	A	115	A	160	C
26	B	71	A	116	A	161	A
27	A	72	B	117	A	162	C
28	B	73	C	118	A	163	A
29	B	74	C	119	A	164	C
30	B	75	B	120	B	165	B
31	B	76	B	121	A	166	B
32	C	77	B	122	A	167	A
33	A	78	B	123	A	168	B
34	A	79	B	124	A	169	B
35	A	80	B	125	A	170	B
36	A	81	C	126	A	Sin 171	
37	B	82	B	127	A	172	C
38	B	83	B	128	B	173	C
39	B	84	B	129	B	174	A
40	B	85	B	130	A	175	A
41	A	86	B	131	A	176	A
42	B	87	B	132	C	177	A
43	B	88	A	133	A	Sin 178	
44	C	89	A	134	A	179	A
45	B	90	B	135	B		

También se sometieron a prueba algunos de los compuestos de ejemplo para determinar la actividad frente a otras especies bacterianas. Por ejemplo, la tabla 3 muestra las CIM del ejemplo 163 frente a diversas especies bacterianas. La actividad "C" demuestra una CIM de 2-16 µg/ml. La actividad "B" demuestra una CIM de 0,25-1 µg/ml. La actividad "A" demuestra una CIM de <0,25 µg/ml.

5

Tabla 3. CIM frente a diversas bacterias

Especie	ID de aislado	Actividad
<i>Bacteroides fragilis</i>	ATCC 25285	C
<i>Chlamydia trachomatis</i>	T71214	B
<i>Chlamydophila pneumoniae</i>	IOL207	A
<i>Clostridium difficile</i>	NQS 84	B
<i>Clostridium perfringens</i>	IV306001	B
<i>Enterococcus faecalis</i> (VRE)	ATCC 51299	A
<i>Enterococcus faecium</i> (VRE)	ATCC 700221	A
<i>Enterococcus faecium</i> (VSE)	ATCC 19434	B
<i>Escherichia coli</i>	N43	C
<i>Haemophilus influenzae</i>	ATCC 49247	C
<i>Helicobacter pylori</i>	DJF 11	A
<i>Lactococcus lactis</i>	ATCC 11454	A
<i>Legionella pneumophila</i>	LP NCTC 11192	B
<i>Listeria monocytogenes</i>	TCC 19115	A
<i>Moraxella catarrhalis</i>	ATCC 25240	A
<i>Mycoplasma hominis</i>	MH NCTC 10111	B
<i>Mycoplasma hominis</i>	MH 10	B
<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	MP9	B
<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	MP NCTC 10119	B
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	NG ATCC 49226	B
<i>Propionibacterium acnes</i>	ATCC 11821	A
<i>Staphilococcus aureus</i>	ATCC 29213	B
<i>Staphilococcus aureus</i>	VRS1	A
<i>Staphilococcus aureus</i>	VRS2	A
<i>Staphilococcus aureus</i>	VRS3	A
<i>Staphilococcus epidermidis</i>	ATCC 12228	A
<i>Staphilococcus haemolyticus</i>	ATCC 29970	A
<i>Streptococcus mutans</i>	ATCC 35668	A
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	ATCC 700671	A
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	SP 051430	A
<i>Streptococcus pneumoniae</i> (FQR)	SP 26054	A
<i>Streptococcus pneumoniae</i> (FQR)	SP 25058	A
<i>Streptococcus pneumoniae</i> (MacR)	SP 051431	A
<i>Streptococcus pyogenes</i>	ATCC 51339	B

También se sometieron a prueba algunos de los compuestos de ejemplo para determinar la actividad en un modelo de infección de septicemia por *Staphilococcus aureus* en ratón. Por ejemplo, la tabla 4 muestra la supervivencia en el día 7 de ratones infectados tratados según se indica con una o dos dosis intraperitoneales de cada uno de los compuestos de los ejemplos 4, 91 y 163 a 1 hora o a 1 y 6 horas tras la inoculación intraperitoneal con una dosis letal de *Staphilococcus aureus*.

10

Tabla 4. Supervivencia murina

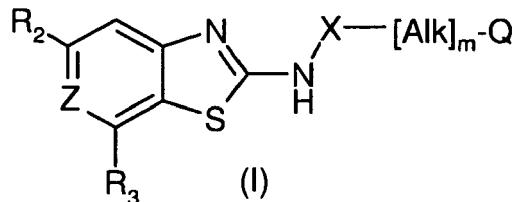
Ejemplo	Dosis	Supervivencia en porcentaje
Control de vehículo	n/a	0
Ejemplo 4	2 x 100 mg/kg	100
Ejemplo 163	2 x 30 mg/kg	100
Ejemplo 91	2 x 30 mg/kg	100
Ejemplo 163	1 x 30 mg/kg	100
Ejemplo 163	1 x 10 mg/kg	60

15

REIVINDICACIONES

1. Compuesto de fórmula (I), o una sal, hidrato, solvato o N-óxido del mismo, para su uso en el tratamiento de infección bacteriana:

5



en la que:

10

m es 0 ó 1;

Q es hidrógeno o ciclopropilo;

15

Alk es un radical alquinileno, alquenileno o alquileno C₁-C₆ divalente, opcionalmente sustituido, que puede contener un enlace éter (-O-), tioéter (-S-) o amino (-NR)-, en el que R es hidrógeno, -CN o alquilo C₁-C₃;

20

X es -C(=O)NR₆-, -S(O)NR₆-, -C(=O)O- o -S(=O)O- en los que R₆ es hidrógeno, alquinilo C₂-C₆, alquenilo C₂-C₆, alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido, -Cic, o -(alquil C₁-C₃)-Cic en los que Cic es carbocílico o heterocílico monocíclico opcionalmente sustituido que tiene 3-7 átomos de anillo;

25

Z es N o CH, o CF;

30

R₂ es un grupo Q¹-[Alk¹]_q-Q²-, en el que

35

q es 0 ó 1;

Alk¹ es un radical alquinileno C₂-C₆ o alquenileno C₂-C₆ o alquileno C₁-C₆ de cadena lineal o ramificado, divalente, opcionalmente sustituido, que puede contener o terminar en un enlace éter (-O-), tioéter (-S-) o amino (-NR)-;

40

Q² es un radical carbocílico o heterocílico monocíclico, divalente, opcionalmente sustituido que tiene 5 ó 6 átomos de anillo o un radical carbocílico o heterocílico bicíclico, divalente, opcionalmente sustituido que tiene 9 ó 10 átomos de anillo;

45

Q¹ es hidrógeno, un sustituyente opcional o un radical carbocílico o heterocílico opcionalmente sustituido que tiene 3-7 átomos de anillo;

R₃ es un grupo Q⁴-[Alk²]_p-[Q³]_q- distinto de hidrógeno en el que

50

p y q son independientemente 0 ó 1;

Alk² es radical alquinileno C₂-C₆ o alquenileno C₂-C₆ o alquileno C₁-C₆ divalente, opcionalmente sustituido;

55

Q³ es un radical carbocílico o heterocílico monocíclico, divalente, opcionalmente sustituido que tiene 5 ó 6 átomos de anillo o un radical carbocílico o heterocílico bicíclico, divalente, opcionalmente sustituido que tiene 9 ó 10 átomos de anillo;

Q⁴ es hidrógeno, un sustituyente opcional, o anillo carbocílico o heterocílico opcionalmente sustituido que tiene 3-7 átomos de anillo;

60

y en el que el término "un sustituyente opcional" significa un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en alquilo (C₁-C₆), alquenilo (C₂-C₆), alquinilo (C₂-C₆), alcoxilo (C₁-C₆), hidroxilo, hidroxi-alquilo (C₁-C₆), alcoxi (C₁-C₃)-alquilo (C₁-C₃), mercapto, mercaptoalquilo (C₁-C₆), alquiltio (C₁-C₆), halo, alquilo (C₁-C₃) completa o parcialmente fluorado, alcoxilo (C₁-C₃) o alquiltio (C₁-C₃), nitrilo, nitrilo (-CN), oxo (=O), fenilo, fenil-alquilo (C₁-C₃), fenoxilo, heteroarilo monocíclico, heteroaril-alquilo (C₁-C₃), o heteroariloxilo con 5 ó 6 átomos de anillo, cicloalquilo que tiene de 3 a 6 átomos de carbono de anillo, -COOR^A, -COR^A, -OCOR^A, -SO₂R^A, -CONR^AR^B, -CONHNH₂, -SO₂NR^AR^B, -NR^AR^B, - NHNH₂, -OCONR^AR^B, -NR^BCOR^A, -NR^BCOOR^A, -NR^BSO₂OR^A o -NR^ACONR^AR^B en los que R^A y R^B son independientemente hidrógeno o un grupo alquilo (C₁-C₆), hidroxi-alquilo (C₁-C₆) o alcoxi (C₁-C₃)-alquilo (C₁-C₃) o, en el caso en el que R^A y R^B están unidos al mismo átomo de N, R^A y

5 R^B tomados junto con ese nitrógeno pueden formar un anillo de amino cíclico; y en los que el sustituyente es fenilo, fenil-alquilo (C_1-C_3), fenoxilo o heteroarilo monocíclico, heteroaril-alquilo (C_1-C_3) o heteroariloxilo con 5 ó 6 átomos de anillo, el anillo de fenilo o heteroarilo de los mismos puede estar en sí mismo sustituido con cualquiera de los sustituyentes anteriores excepto por fenilo, fenil-alquilo (C_1-C_3), fenoxilo, heteroarilo, heteroaril-alquilo (C_1-C_3) o heteroariloxilo;

y en el que el término “opcionalmente sustituido” significa sustituido con hasta cuatro sustituyentes compatibles, cada uno de los cuales es independientemente un sustituyente opcional tal como se definió anteriormente.

- 10 2. Compuesto para su uso según la reivindicación 1, en el que, en dicho compuesto, Z es CH .
3. Compuesto para su uso según la reivindicación 1 o la reivindicación 2, en el que, en dicho compuesto, m es 1, Q es hidrógeno, Alk es $-CH_2CH_2-$ y X es $-C(O)NH-$.
- 15 4. Compuesto para su uso según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que, en el sustituyente R_2 de dicho compuesto, Q^2 es un anillo de piridina, pirimidina, pirazina o piridin-2-ona opcionalmente sustituido.
- 20 5. Compuesto para su uso según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que, en el sustituyente R_2 de dicho compuesto, Alk^1 está presente y es un radical alquileno C_1-C_3 divalente opcionalmente sustituido, que incluye opcionalmente un enlace $-NH-$ o termina opcionalmente en un enlace $-NH-$ con Q^2 .
- 25 6. Compuesto para su uso según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que, en el sustituyente R_3 de dicho compuesto, q es 1, Q^4 es hidrógeno y p es 0.
- 30 7. Compuesto para su uso según la reivindicación 6, en el que, en el sustituyente R_3 de dicho compuesto, Q^3 es un anillo de piridina opcionalmente sustituido, un anillo de pirimidina opcionalmente sustituido o un anillo de pirazina opcionalmente sustituido.
- 35 8. Compuesto de fórmula (I) según la reivindicación 1, o una sal, hidrato, solvato o N-óxido del mismo, en el que, en el sustituyente R_3 , q es 1.
9. Compuesto según la reivindicación 8, en el que Z es CH .
- 40 10. Compuesto según la reivindicación 8 o la reivindicación 9, en el que m es 1 y Q es hidrógeno, Alk es $-CH_2CH_2-$ y X es $-C(O)NH-$.
- 45 11. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 8 a 10, en el que Q^2 es un anillo de piridina, pirimidina o pirazina opcionalmente sustituido o un anillo de piridin-2-ona opcionalmente sustituido.
12. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 8 a 11, en el que Alk^1 está presente y es un radical alquileno C_1-C_3 divalente opcionalmente sustituido, que incluye opcionalmente un enlace $-NH-$, o termina opcionalmente en un enlace $-NH-$ con Q^2 .
13. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 8 a 12, en el que Q^4 es hidrógeno y p es 0.
- 45 14. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 8 a 13, en el que Q^3 es un anillo de piridina opcionalmente sustituido, un anillo de pirimidina opcionalmente sustituido o un anillo de pirazina opcionalmente sustituido.
- 50 15. Compuesto según la reivindicación 8, seleccionado del grupo que consiste en:
- 1-(5,7-di-piridin-3-il-benzotiazol-2-il)-3-etil-urea;
- 1-[5,7-bis-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-benzotiazol-2-il]-3-etil-urea;
- 55 1-(5,7-di-pirazin-2-il-benzotiazol-2-il)-3-etil-urea;
- 1-etil-3-[7-(1-metil-1H-pirrol-2-il)-5-piridin-3-il-benzotiazol-2-il]-urea;
- 1-etil-3-(5-pirazol-1-il-7-piridin-3-il-benzotiazol-2-il)-urea;
- 60 1-etil-3-(7-piridin-3-il-5-pirimidin-5-il-benzotiazol-2-il)-urea;
- 1-[5-(2-amino-pirimidin-5-il)-7-piridin-3-il-benzotiazol-2-il]-3-etil-urea;
- 65 1-etil-3-[5-(2-metoxi-pirimidin-5-il)-7-piridin-3-il-benzotiazol-2-il]-urea;

1-ethyl-3-[5-(6-hidroxi-piridin-3-il)-7-piridin-3-il-benzotiazol-2-il]-urea;
 1-[5-(6-amino-piridin-3-il)-7-piridin-3-il-benzotiazol-2-il]-3-ethyl-urea;
 5 1-ethyl-3-[5-(4-hidroximetil-fenil)-7-piridin-3-il-benzotiazol-2-il]-urea;
 1-ethyl-3-[5-(6-hidroximetil-piridin-3-il)-7-piridin-3-il-benzotiazol-2-il]-urea;
 10 N-(5-[2-(3-ethyl-ureido)-7-piridin-3-il-benzotiazol-5-il]-piridin-2-il)-acetamida;
 1-ethyl-3-[5-(4-morfolin-4-ilmetil-fenil)-7-piridin-3-il-benzotiazol-2-il]-urea;
 15 1-ethyl-3-(5-imidazo[1,2-a]piridin-6-il-7-piridin-3-il-benzotiazol-2-il)-urea;
 1-ethyl-3-[5-[6-(4-metil-piperazin-1-il)-piridin-3-il]-7-piridin-3-il-benzotiazol-2-il]-urea;
 1-[5-(5-ciano-piridin-3-il)-7-piridin-3-il-benzotiazol-2-il]-3-ethyl-urea;
 20 1-[5-(2-dimetilamino-pirimidin-5-il)-7-piridin-3-il-benzotiazol-2-il]-3-ethyl-urea;
 éster metílico del ácido 5-[2-(3-ethyl-ureido)-7-piridin-3-il-benzotiazol-5-il]-piridin-2-carboxílico;
 1-ethyl-3-[5-(6-ciano-piridin-3-il)-7-piridin-3-il-benzotiazol-2-il]-3-ethyl-urea;
 25 1-ethyl-3-[5-(3-fluoro-fenil)-7-piridin-3-il-benzotiazol-2-il]-urea;
 1-ethyl-3-[5-(6-metoxi-piridin-3-il)-7-piridin-3-il-benzotiazol-2-il]-urea;
 30 1-ethyl-3-(5-piridin-4-il-7-piridin-3-il-benzotiazol-2-il)-urea;
 1-ethyl-3-[5-(5-metoxi-piridin-3-il)-7-piridin-3-il-benzotiazol-2-il]-urea;
 1-[5-(2-ciano-pirimidin-5-il)-7-piridin-3-il-benzotiazol-2-il]-3-ethyl-urea;
 35 1-[5-(6-ciano-piridin-3-il)-7-piridin-2-il-benzotiazol-2-il]-3-ethyl-urea;
 1-ethyl-3-[5-(6-hidroximetil-piridin-3-il)-7-piridin-2-il-benzotiazol-2-il]-urea;
 40 1-ethyl-3-(7-piridin-2-il-5-pirimidin-5-il-benzotiazol-2-il)-urea;
 1-ethyl-3-[5-(5-metil-piridin-3-il)-7-piridin-2-il-benzotiazol-2-il]-urea;
 1-ethyl-3-(5-furan-3-il-7-piridin-2-il-benzotiazol-2-il)-urea;
 45 1-[5-(6-dimetilamino-piridin-3-il)-7-piridin-2-il-benzotiazol-2-il]-3-ethyl-urea;
 1-ethyl-3-[5-(4-metil-piridin-3-il)-7-piridin-2-il-benzotiazol-2-il]-urea;
 50 1-ethyl-3-[5-(2-metoxi-piridin-4-il)-7-piridin-2-il-benzotiazol-2-il]-urea;
 1-ethyl-3-[5-(6-metil-piridin-3-il)-7-piridin-2-il-benzotiazol-2-il]-urea;
 1-[7-(2-amino-pirimidin-5-il)-5-piridin-3-il-benzotiazol-2-il]-3-ethyl-urea;
 55 1-ethyl-3-(5-pirazin-2-il-7-piridin-3-il-benzotiazol-2-il)-urea;
 1-[5-(4-amino-piridin-3-il)-7-piridin-3-il-benzotiazol-2-il]-3-ethyl-urea;
 60 1-[5-(6-amino-pirazin-2-il)-7-piridin-3-il-benzotiazol-2-il]-3-ethyl-urea;
 1-ethyl-3-[5-(6-metil-piridazin-3-il)-7-piridin-3-il-benzotiazol-2-il]-urea;
 1-ethyl-3-[5-(1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-4-il)-7-piridin-3-il-benzotiazol-2-il]-urea;
 65 1-[5-(5-cloro-piridin-3-il)-7-piridin-3-il-benzotiazol-2-il]-3-ethyl-urea;

1-ethyl-3-[7-piridin-3-il-5-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)-benzotiazol-2-il]-urea;
 1-[5-(1,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-4-il)-7-piridin-3-il-benzotiazol-2-il]-3-ethyl-urea;
 5 1-ethyl-3-[5-(1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-4-il)-7-piridin-2-il-benzotiazol-2-il]-urea;
 1-ethyl-3-[5-(2-metil-piridin-3-il)-7-piridin-2-il-benzotiazol-2-il]-urea;
 10 1-[5-(6-amino-pirazin-2-il)-7-piridin-2-il-benzotiazol-2-il]-3-ethyl-urea;
 1-ethyl-3-[5-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-pirido[2,3-b][1,4]oxazin-7-il)-7-piridin-2-il-benzotiazol-2-il]-urea;
 15 2-terc-butilamino-N-{5-[2-(3-ethyl-ureido)-7-piridin-2-il-benzotiazol-5-il]-piridin-2-il}-acetamida;
 1-ethyl-3-[5-(2-hidroxi-piridin-4-il)-7-piridin-2-il-benzotiazol-2-il]-urea;
 20 1-ethyl-3-{5-[1-(2-hidroxi-ethyl)-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-4-il]-7-piridin-2-il-benzotiazol-2-il}-urea;
 1-ethyl-3-{5-[6-(2-hidroxi-ethyl)-piridin-3-il]-7-piridin-2-il-benzotiazol-2-il}-urea; (58)
 25 1-ethyl-3-[5-(6-morfolin-4-ilmetil-piridin-3-il)-7-piridin-2-il-benzotiazol-2-il]-urea;
 1-[5-(6-{[bis-(2-metoxi-ethyl)-amino]-metil}-piridin-3-il)-7-piridin-2-il-benzotiazol-2-il]-3-ethyl-urea;
 30 1-{5-[6-(2-dimetilamino-ethylamino)-piridin-3-il]-7-piridin-2-il-benzotiazol-2-il}-3-ethyl-urea;
 1-ethyl-3-{5-[5-(4-metil-piperazin-1-il)-piridin-3-il]-7-piridin-2-il-benzotiazol-2-il}-urea;
 35 1-ethyl-3-{5-[1-(2-morfolin-4-il-ethyl)-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-4-il]-7-piridin-2-il-benzotiazol-2-il}-urea;
 N-(2-dimetilamino-ethyl)-5-[2-(3-ethyl-ureido)-7-piridin-2-il-benzotiazol-5-il]-nicotinamida;
 40 1-ethyl-3-[7-piridin-2-il-5-(5,6,7,8-tetrahidro-[1,6]naftiridin-3-il)-benzotiazol-2-il]-urea;
 2-dimetilamino-N-{5-[2-(3-ethyl-ureido)-7-piridin-2-il-benzotiazol-5-il]-piridin-2-il}-acetamida;
 45 1-ethyl-3-[5-(6-metilaminometil-piridin-3-il)-7-piridin-2-il-benzotiazol-2-il]-urea;
 5-[2-(3-ethyl-ureido)-7-piridin-2-il-benzotiazol-5-il]-N-(2-morfolin-4-il-ethyl)-nicotinamida;
 éster metílico del ácido {5-[2-(3-ethyl-ureido)-7-piridin-2-il-benzotiazol-5-il]-piridin-2-il}-acético;
 50 2-{5-[2-(3-ethyl-ureido)-7-piridin-2-il-benzotiazol-5-il]-piridin-2-il}-N-metilacetamida;
 1-ethyl-3-[5-(7-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-[1,8]naftiridin-3-il)-7-piridin-2-il-benzotiazol-2-il]-urea;
 1-{5-[1-(2-dimetilamino-ethyl)-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-4-il]-7-piridin-2-il-benzotiazol-2-il}-3-ethyl-urea;
 55 1-[7-(2-amino-pirimidin-5-il)-5-pirazin-2-il-benzotiazol-2-il]-3-ethyl-urea;
 1-[7-(2-amino-pirimidin-5-il)-5-piridin-2-il-benzotiazol-2-il]-3-ethyl-urea;
 1-ethyl-3-[7-(2-fluoro-fenil)-5-piridin-3-il-benzotiazol-2-il]-urea;
 55 1-ethyl-3-[7-(2-fluoro-piridin-3-il)-5-piridin-3-il-benzotiazol-2-il]-urea;
 1-ethyl-3-(5-piridin-3-il-7-tiofen-3-il-benzotiazol-2-il)-urea;
 60 1-ethyl-3-(7-fenil-5-piridin-3-il-benzotiazol-2-il)-urea;
 1-(7-ciclopropil-5-piridin-3-il-benzotiazol-2-il)-3-ethyl-urea;
 1-ethyl-3-[7-(1H-pirazol-4-il)-5-piridin-3-il-benzotiazol-2-il]-urea;
 65 1-ethyl-3-{7-[1-(2-morfolin-4-il-ethyl)-1H-pirazol-4-il]-5-piridin-3-il-benzotiazol-2-il}-urea;

1-ethyl-3-[7-(1H-pyrazol-3-il)-5-pyridin-3-il-benzotiazol-2-il]-urea;
1-ethyl-3-[7-(1-methyl-1H-pyrazol-4-il)-5-pyridin-3-il-benzotiazol-2-il]-urea;
5 1-ethyl-3-[7-(4-methoxy-phenyl)-5-pyridin-3-il-benzotiazol-2-il]-urea;
1-ethyl-3-[7-(2-methoxy-pyridin-3-il)-5-pyridin-3-il-benzotiazol-2-il]-urea;
10 1-ethyl-3-[7-(3-methoxy-phenyl)-5-pyridin-3-il-benzotiazol-2-il]-urea;
1-ethyl-3-[7-(2-methoxy-phenyl)-5-pyridin-3-il-benzotiazol-2-il]-urea;
15 1-[7-(6-chloro-pyridin-2-il)-5-pyridin-3-il-benzotiazol-2-il]-3-ethyl-urea;
1-ethyl-3-[5-pyridin-3-il-7-(6-trifluoromethyl-pyridin-2-il)-benzotiazol-2-il]-urea;
20 1-ethyl-3-[5-pyridin-3-il-7-(1H-pyrrol-2-il)-benzotiazol-2-il]-urea;
1-ethyl-3-[7-(3-fluoro-pyridin-2-il)-5-pyridin-3-il-benzotiazol-2-il]-urea;
25 1-ethyl-3-(5-pyridin-3-il-7-pyrimidin-2-il-benzotiazol-2-il)-urea;
1-[7-(3-amino-pyridin-2-il)-5-pyridin-3-il-benzotiazol-2-il]-3-ethyl-urea;
1-[7-(3-cyano-pyridin-2-il)-5-pyridin-3-il-benzotiazol-2-il]-3-ethyl-urea;
30 1-ethyl-3-[7-(5-hydroxymethyl-pyridin-2-il)-5-pyridin-3-il-benzotiazol-2-il]-urea;
1-[7-(5-aminomethyl-pyridin-2-il)-5-pyridin-3-il-benzotiazol-2-il]-3-ethyl-urea;
6-[2-(3-ethyl-ureido)-5-pyridin-3-il-benzotiazol-7-il]-nicotinamide;
35 1-[7-(5-amino-pyridin-2-il)-5-pyridin-3-il-benzotiazol-2-il]-3-ethyl-urea;
1-[7-(4-amino-pyridin-2-il)-5-pyridin-3-il-benzotiazol-2-il]-3-ethyl-urea;
40 1-ethyl-3-(7-pyrazin-2-il-5-pyridin-3-il-benzotiazol-2-il)-urea;
1-[7-(2,4-dimethyl-1,3-dioxolane-2-il)-5-pyridin-3-il-benzotiazol-2-il]-3-ethyl-urea;
1-[7-(3-cyano-6-methyl-pyridin-2-il)-5-pyridin-3-il-benzotiazol-2-il]-3-ethyl-urea;
45 1-ethyl-3-[7-(6-hydroxymethyl-pyridin-2-il)-5-pyridin-3-il-benzotiazol-2-il]-urea;
1-ethyl-3-[7-(6-methoxy-pyridazine-3-il)-5-pyridin-3-il-benzotiazol-2-il]-urea;
50 1-ethyl-3-[7-(4-hydroxymethyl-1,3-dioxolane-2-il)-5-pyridin-3-il-benzotiazol-2-il]-urea;
1-[7-(5-cyano-pyridin-2-il)-5-pyridin-3-il-benzotiazol-2-il]-3-ethyl-urea;
2-[2-(3-ethyl-ureido)-5-pyridin-3-il-benzotiazol-7-il]-isonicotinamide;
55 1-ethyl-3-[7-(3-hydroxymethyl-pyridin-2-il)-5-pyridin-3-il-benzotiazol-2-il]-urea;
1-[7-(4-amino-pyrimidin-2-il)-5-pyridin-3-il-benzotiazol-2-il]-3-ethyl-urea;
60 1-ethyl-3-[5-pyridin-3-il-7-(1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-6-il)-benzotiazol-2-il]-urea;
1-ethyl-3-[7-(4-methoxy-pyridin-2-il)-5-pyridin-3-il-benzotiazol-2-il]-urea;
1-[7-(6-cyano-pyridin-2-il)-5-pyridin-3-il-benzotiazol-2-il]-3-ethyl-urea;
65 1-[7-(2-amino-pyrimidin-4-il)-5-pyridin-3-il-benzotiazol-2-il]-3-ethyl-urea;

1-etyl-3-[5-piridin-3-il-7-(1H-pirrolo[2,3-c]piridin-7-il)-benzotiazol-2-il]-urea;
1-etyl-3-[5-piridin-3-il-7-(7H-pirrolo[2,3-c]pirimidin-4-il)-benzotiazol-2-il]-urea;
5 1-etyl-3-(5'-piridin-3-il-[2,7']bibenzotiazolil-2'-il)-urea;
1-etyl-3-[7-(3-metoxi-piridin-2-il)-5-piridin-3-il-benzotiazol-2-il]-urea;
10 1-[7-(4-ciano-piridin-2-il)-5-piridin-3-il-benzotiazol-2-il]-3-etyl-urea;
1-etyl-3-[7-(5-morfolin-4-ilmetil-piridin-2-il)-5-piridin-3-il-benzotiazol-2-il]-urea;
15 1-etyl-3-[7-(4-hidroximetil-piridin-2-il)-5-piridin-3-il-benzotiazol-2-il]-urea;
1-etyl-3-[7-(6-metoxi-pirimidin-4-il)-5-piridin-3-il-benzotiazol-2-il]-urea;
20 1-[7-(6-amino-pirazin-2-il)-5-piridin-3-il-benzotiazol-2-il]-3-etyl-urea;
1-etyl-3-[7-(4-metoxi-pirimidin-2-il)-5-piridin-3-il-benzotiazol-2-il]-urea;
25 1-[7-(6-amino-piridin-2-il)-5-piridin-3-il-benzotiazol-2-il]-3-etyl-urea;
1-etyl-3-[7-(3-cloro-piridin-2-il)-5-piridin-3-il-benzotiazol-2-il]-3-etyl-urea;
30 1-[7-(4-cloro-piridin-2-il)-5-piridin-3-il-benzotiazol-2-il]-3-etyl-urea;
1-etyl-3-[5-piridin-3-il-7-(3-trifluorometil-piridin-2-il)-benzotiazol-2-il]-urea;
1-etyl-3-[5-piridin-3-il-7-(5-trifluorometil-piridin-2-il)-benzotiazol-2-il]-urea;
35 1-[7-(5-cloro-piridin-2-il)-5-piridin-3-il-benzotiazol-2-il]-3-etyl-urea;
1-etyl-3-[7-(5-amino-pirazin-2-il)-5-piridin-3-il-benzotiazol-2-il]-3-etyl-urea;
40 N-(5-[2-(3-etyl-ureido)-7-piridin-2-il-benzotiazol-5-il]-piridin-2-il)-acetamida;
N-(5-[2-(3-etyl-ureido)-7-pirazin-2-il-benzotiazol-5-il]-piridin-2-il)-acetamida;
N-(5-[7-(5-amino-piridin-2-il)-2-(3-etyl-ureido)-benzotiazol-5-il]-piridin-2-il)-acetamida;
45 N-(5-[7-(5-ciano-piridin-2-il)-2-(3-etyl-ureido)-benzotiazol-5-il]-piridin-2-il)-acetamida;
N-(5-[2-(3-etyl-ureido)-7-(1H-pirrolo[2,3-c]piridin-7-il)-benzotiazol-5-il]-piridin-2-il)-acetamida;
1-etyl-3-[5-(6-amino-piridin-3-il)-7-piridin-2-il-benzotiazol-2-il]-3-etyl-urea;
50 1-[5-(2-amino-pirimidin-5-il)-7-pirazin-2-il-benzotiazol-2-il]-3-etyl-urea;
1-etyl-3-(7-pirazol-1-il-5-piridin-3-il-benzotiazol-2-il)-urea;
1-etyl-3-[5-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-7-piridin-3-il-benzotiazol-2-il]-urea;
55 1-etyl-3-(5-imidazol-1-il-7-piridin-2-il-benzotiazol-2-il)-urea;
1-[5,7-bis-(5-metoxi-piridin-3-il)-benzotiazol-2-il]-3-etyl-urea;
60 1-[5,7-bis-(4-hidroximetil-fenil)-benzotiazol-2-il]-3-etyl-urea;
1-[5,7-bis-(2-amino-pirimidin-5-il)-benzotiazol-2-il]-3-etyl-urea;
1-[5,7-bis-(4-morfolin-4-ilmetil-fenil)-benzotiazol-2-il]-3-etyl-urea;
65 1-(5,7-di-pirimidin-5-il-benzotiazol-2-il)-3-etyl-urea;

- N-(5-[7-(6-acetilamino-piridin-3-il)-2-(3-ethyl-ureido)-benzotiazol-5-il]-piridin-2-il)-acetamida;
- 1-(7-amino-5-piridin-3-il-benzotiazol-2-il)-3-ethyl-urea;
- 5 1-ethyl-3-[2-(3-ethyl-ureido)-5-piridin-3-il-benzotiazol-7-il]-urea;
- éster metílico del ácido 2-(3-ethyl-ureido)-5-piridin-3-il-benzotiazol-7-carboxílico [ejemplo 151]
- 10 etilamida del ácido 2-(3-ethyl-ureido)-5-piridin-3-il-benzotiazol-7-carboxílico;
- 10 1-ethyl-3-(7-hidrazinocarbonil-5-piridin-3-il-benzotiazol-2-il)-urea;
- 15 1-ethyl-3-[5-(5-metoxi-piridin-3-il)-7-piridin-2-il-benzotiazol-2-il]-urea;
- 15 1-[5-(2-amino-pirimidin-5-il)-7-piridin-2-il-benzotiazol-2-il]-3-ethyl-urea;
- 1-ethyl-3-(7-allyl-5-piridin-3-il-benzotiazol-2-il)-3-ethyl-urea;
- 20 1-ethyl-3-[7-(2-metoxi-tiazol-4-il)-5-piridin-3-il-benzotiazol-2-il]-urea;
- 1-ethyl-3-(5-piridin-3-il-7-tiazol-4-il-benzotiazol-2-il)-urea;
- 1-ethyl-3-(5-piridin-3-il-7-pirimidin-5-il-benzotiazol-2-il)-urea;
- 25 1-ethyl-3-(7-pyridazin-3-il-5-piridin-3-il-benzotiazol-2-il)-urea;
- 1-ethyl-3-(5-piridin-3-il-7-tiazol-5-il-benzotiazol-2-il)-urea;
- 30 1-ethyl-3-[7-(1-methyl-1H-imidazol-2-il)-5-piridin-3-il-benzotiazol-2-il]-urea;
- 1-ethyl-3-(5-piridin-3-il-7-piridin-2-il-benzotiazol-2-il)-urea;
- 1-ethyl-3-[7-(3-methyl-3H-imidazol-4-il)-5-piridin-3-il-benzotiazol-2-il]-urea;
- 35 1-ethyl-3-(7-oxazol-2-il-5-piridin-3-il-benzotiazol-2-il)-urea;
- 1-ethyl-3-[7-(6-morpholin-4-il-piridin-2-il)-5-piridin-3-il-benzotiazol-2-il]-urea;
- 40 1-ethyl-3-[7-(6-methoxy-piridin-2-il)-5-piridin-3-il-benzotiazol-2-il]-urea;
- 1-[7-(6-dimethylamino-piridin-2-il)-5-piridin-3-il-benzotiazol-2-il]-3-ethyl-urea;
- 1-[7-(4-dimethylamino-piridin-2-il)-5-piridin-3-il-benzotiazol-2-il]-3-ethyl-urea;
- 45 1-(4,6-dipiridin-2-il-benzotiazol-2-il)-3-ethylurea;
- 1-ethyl-3-[7-(2-hydroxy-tiazol-4-il)-5-piridin-3-il-benzotiazol-2-il]-urea;
- 50 1-ethyl-3-[7-(6-hydroxy-piridin-2-il)-5-piridin-3-il-benzotiazol-2-il]-urea;
- éster etílico del ácido (5-piridin-3-il-7-piridin-2-il-benzotiazol-2-il)-carbámico;
- 55 1-ethyl-3-[7-(5-methyl-piridin-2-il)-5-piridin-3-il-benzotiazol-2-il]-urea;
- 1-ethyl-3-[7-(4-methyl-piridin-2-il)-5-piridin-3-il-benzotiazol-2-il]-urea;
- 1-ethyl-3-[7-(6-methyl-piridin-2-il)-5-piridin-3-il-benzotiazol-2-il]-urea;
- 60 y sales, hidratos, solvatos y N-óxidos de los mismos.
16. Composición farmacéutica que comprende un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 8 a 15, junto con un portador farmacéuticamente aceptable.