



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 336 425**

51 Int. Cl.:

A61K 31/426 (2006.01) **A61P 29/00** (2006.01)
C07D 277/42 (2006.01) **C07D 417/12** (2006.01)
C07D 277/52 (2006.01) **C07D 417/04** (2006.01)
C07D 417/14 (2006.01) **C07D 417/06** (2006.01)
C07D 277/46 (2006.01) **C07D 263/48** (2006.01)
A61K 31/421 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **01943850 .6**

96 Fecha de presentación : **28.06.2001**

97 Número de publicación de la solicitud: **1300401**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **09.04.2003**

54

Título: **Derivados de tiazoles útiles como agentes antiinflamatorios.**

30

Prioridad: **30.06.2000 JP 2000-198074**

45

Fecha de publicación de la mención BOPI:
13.04.2010

45

Fecha de la publicación del folleto de la patente:
13.04.2010

73

Titular/es:
DAINIPPON SUMITOMO PHARMA Co., Ltd.
6-8, Dosho-machi 2-chome
Chuo-ku, Osaka-shi, Osaka-fu, JP

72

Inventor/es: **Fujiwara, Norio;**
Fujita, Hitoshi;
Antoku, Fujio;
Sugasawa, Toshinari y
Kawakami, Hajime

74

Agente: **Ungría López, Javier**

ES 2 336 425 T3

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

DESCRIPCIÓN

Derivados de tiazoles útiles como agentes antiinflamatorios.

5 La presente invención se refiere a un compuesto cíclico de 5 miembros novedoso o una de sus sales, y a su uso clínico. Más concretamente, la presente invención se refiere a un compuesto cíclico de 5 miembros novedoso o una de sus sales, que se une *in vivo* a un sitio de unión específico de L-treo-3-(3,4-dihidroxifenil)-N-[3-(4-fluorofenil)propil] serino-pirrolidinamida, e inhibe la infiltración por leucocitos tales como eosinófilos o linfocitos, por lo que resulta útil en el tratamiento de diferentes inflamaciones, y a una de sus composiciones farmacéuticas.

10 Se ha empleado un método para inducir una respuesta asmática inmediata (RAI) mediante inhalación de un alérgeno en un paciente con asma atópica como modelo experimental para la fatiga respiratoria en el asma bronquial. Es decir, cuando un paciente con asma atópica inhala un alérgeno, el paciente tiene una respuesta asmática (broncoconstricción) después de aproximadamente 20 minutos, y 2 horas adicionales después de eso, el síntoma vuelve al estado original. Luego, manteniendo en observación al paciente que tenía la respuesta asmática inmediata, se ha confirmado que aproximadamente la mitad de los pacientes que tienen respuesta asmática inmediata mostraron de nuevo una broncoconstricción de 6 a 10 horas después de eso, y se denominó respuesta asmática tardía (RAT) (véase, Booji-Noord, H, *et al.*, J. Allergy Clin. Immunol., 48, 344-354, 1971). En la respuesta asmática tardía, la obstrucción bronquial se prolonga durante un largo período, y está acompañada de sobre-expansión pulmonar, pero esta respuesta es fuertemente suprimida por los corticosteroides. A partir de este hecho, se ha advertido que el asma bronquial anterior inducida por un alérgeno es un modelo clínico importante para la fatiga respiratoria dependiente de esteroides de asma bronquial grave. La respuesta asmática inmediata ha sido considerada como alergia de tipo I inducida como resultado de una activación de los mastocitos por anticuerpos IgE, mientras que la respuesta asmática tardía ha sido considerada como una respuesta alérgica inducida por linfocitos T y eosinófilos (inflamación eosinofílica). Se ha aclarado que estas respuestas asmáticas inmediatas y respuestas asmáticas tardías son inducidas también en la rinitis alérgica o las dermatitis atópicas (véase., OKUDAIRA Hirokazu, medicina 34, págs. 200-203 (1997)). Además, se ha informado de eosinofilia broncoalveolar durante las reacciones asmáticas tardías inducidas por alérgeno en un paciente con asma bronquial (véase, De Monchy, J.G., *et al.*, Am. Rev. Respir. Dis., 131, 373-376 (1985)). Del incremento de eosinófilos en la sangre periférica y el esputo de muchos pacientes con asma bronquial, la infiltración masiva de eosinófilos en el tejido pulmonar de un paciente fallecido por asma, y el depósito de proteína básica principal (PBP) en la pared bronquial y el tapón mucoso de los pacientes, que es una proteína tóxica para los tejidos derivada de los eosinófilos, se ha considerado que cierto producto derivado de eosinófilos juega un papel importante en la lesión epitelial bronquial que acompaña a la respuesta asmática tardía (véase, Filley, W.V., *et al.*, Lancet. 2 (8288), 11-6 (1982)).

35 En la actualidad, el concepto de desarrollo de asma bronquial se ha considerado como una enfermedad inflamatoria crónica desde un simple espasmo bronquial reversible, y de acuerdo con este cambio de concepto, también se debería haber cambiado el método para su tratamiento. El Instituto Nacional de la Salud/Instituto Nacional del Corazón, Pulmón y la Sangre de los Estados Unidos (NIH/NHLBI) y la OMS anunciaron una Iniciativa Global para el Asma (GINA) para controlar y prevenir el asma en 1995, y ha constituido una pauta internacional para el tratamiento de un paciente con asma bronquial. Como se ha mencionado antes, hasta hace comparativamente poco, el asma bronquial se ha considerado una alergia de tipo 1 en la que participan anticuerpos IgE, y se ha desarrollado un medicamento para su tratamiento basándose en el papel de los mastocitos en el mecanismo de su patogenia. No obstante, en el momento actual, como se muestra en la opinión del NIH/NHLBI, el asma bronquial se sitúa como una enfermedad inflamatoria de las vías respiratorias, y se considera que el asma bronquial es “una infección bronquial crónica infiltrativa eosinofílica desescamativa del epitelio” como inflamación de las vías respiratorias inducida por células inflamatorias que son principalmente eosinófilos/linfocitos T (véase, Miwa MISAWA, Folia Pharmacologica Japonica, 111, 193-194 (1998)). En la GINA anteriormente mencionada, se han empleado principalmente métodos convencionales en Europa y los Estados Unidos para el tratamiento del asma, y se utilizan corticosteroides inhalados como primera elección. De acuerdo con esta línea directriz, se establece una línea directriz para el tratamiento del asma que tiene corticosteroides inhalados como medicación básica en Japón (véase, bajo la dirección de Sohei MAKINO, Japanese Society of Allergology, Guide Line for Treatment of Allergic Diseases, págs. 3-65, Life Science Medica (1995)).

55 Se considera que los corticosteroides son el único remedio para el asma bronquial grave y la dermatitis atópica, pero exhiben sus potentes efectos así como efectos secundarios tales como hipertensión, diabetes mellitus, obesidad, supresión inmunitaria, cataratas, trastornos mentales, atrofia cutánea, etc. Se han desarrollado corticosteroides inhalados con el fin de reducir tales efectos secundarios generalizados de los esteroides, pero es difícil probar que los corticosteroides administrados mediante inhalación no circulan por todo el organismo, y se teme que no se puedan erradicar los efectos secundarios inherentes de los corticosteroides. Recientemente, se ha informado de efectos secundarios de corticosteroides inhalados en Europa y los Estados Unidos, y la FDA de los Estados Unidos instruye para adjuntar una advertencia sobre el riesgo de los efectos secundarios de los corticosteroides inhalantes para el tratamiento del asma bronquial y los corticosteroides inhalantes nasales para el tratamiento de la rinitis alérgica (Konig, P., Allergol. Int., 49, 1-6 (2000)).

65 Como se ha mencionado antes, la infiltración por eosinófilos en la lesión juega un importante papel en el comienzo y la exacerbación de la respuesta tardía no sólo del asma bronquial sino también de la dermatitis alérgica o la rinitis. No obstante, suprimiendo la infiltración y la activación de los eosinófilos, únicamente los corticosteroides son reme-

ES 2 336 425 T3

5 dios específicos para el tratamiento de las enfermedades alérgicas, por ejemplo, asma bronquial, y en el campo clínico, se ha deseado desarrollar un agente anti-inflamatorio, que pueda ocupar el lugar de los corticosteroides, y tenga menos efectos secundarios y que también se pueda administrar oralmente. Por ejemplo, como prueba para desarrollar un agente para suprimir la inflamación eosinofílica, se han estudiado un anticuerpo neutralizador de interleucina 5 (anticuerpo de neutralización anti-IL-5), que induce la proliferación-diferenciación de las células precursoras eosinofílicas, la prolongación de la supervivencia de los eosinófilos maduros (véase, Garlisi, C.G., *Pulm. Pharmacol. Ther.*, 12, 81-85 (1999)), un inhibidor de bajo peso molecular del Antígeno Muy Tardío de tipo 4 (VLA-4), que es un factor adherente que es específico de eosinófilos (véase, Haworth, D., *et al.*, *Br. J. Pharmacol.*, 126, 1751-1760 (1999)), un antagonista de bajo peso molecular contra CCR3, un receptor de eotaxina, que es una quimiocina que es específica de los eosinófilos e induce la migración de los eosinófilos (véase, Wells, T. N. C., *et al.*, *Inflammation Res.*, 48, 353-62, (1999)), pero no pueden ocupar todavía el lugar de los corticosteroides.

15 Por otra parte, se sabe que la L-treo-3-(3,4-dihidroxifenil)-N-[3-(4-fluorofenil)propil]serino-pirrolidinamida exhibe un efecto inhibidor de la migración de eosinófilos (véanse, Sugasawa, T. y Morooka, S., *Recent Advances in Cellular and Molecular Biology*, 3, 223-227, Peeters Press, Leuven, Bélgica (1992), Sugasawa, T. *et al.*, *J. Biol. Chem.*, 272, 21244-21252 (1997), documento WO 98/26065). El sitio de unión específico in vivo de esta L-treo-3-(3,4-dihidroxifenil)-N-[3-(4-fluorofenil)propil]serinopirrolidinamida es una proteína de membrana de tipo receptor y referida como proteína SMBS (SMBP) (véase, Sugasawa, T. *et al.*, *J. Biol. Chem.*, 267, 21244-21252 (1997), documento WO 98/26065).

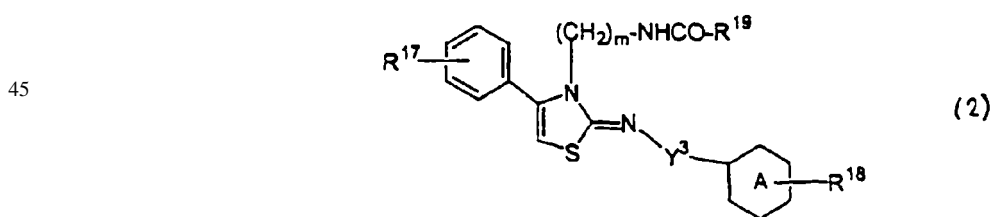
20 Por lo tanto, si la migración de eosinófilos se puede inhibir mediante la unión a esta proteína SMBS, puede ser posible tratar enfermedades alérgicas tales como el asma, etc.

25 Un objeto de la presente invención es proporcionar un compuesto que sea útil como agente para el tratamiento de diferentes inflamaciones inhibiendo la infiltración de leucocitos tales como eosinófilos, linfocitos, etc., y para proporcionar una composición farmacéutica que lo contiene.

30 Los autores de la presente invención han estudiado intensamente con el fin de resolver los problemas anteriores, y han encontrado que SMBS aparece en membranas de pulmón de rata. Combinando este hecho y el informe de que la L-treo-3-(3,4-dihidroxifenil)-N-[3-(4-fluorofenil)propil]serinopirrolidinamida y el yodocianopindorol-[I¹²⁵] se pueden combinar entre sí (véase, Sugasawa, T. *et al.*, *J. Biol. Chem.*, 272, 21244-21252 (1997), documento WO 98/26065), han confeccionado un nuevo método para evaluar la inhibición del comienzo de la respuesta tardía, y sometido a escrutinio diferentes compuestos utilizando dicho método, y finalmente han encontrado que ciertos compuestos cíclicos de 5 miembros se unen a SMBS y suprimen la infiltración de leucocitos tales como eosinófilos, linfocitos, etc., y finalmente han completado la presente invención.

La presente invención se refiere a lo siguiente:

40 [1] Un compuesto cíclico de 5 miembros de fórmula (2):



55 donde el Anillo A es un anillo de benceno o un anillo de piridina,

m es 2 o 3,

Y³ es un enlace directo o un carbonilo,

60 el número de R¹⁷ es 1 o 2, y los R¹⁷ se seleccionan independientemente entre un átomo de halógeno, alcoxi C1-C4, trifluorometoxi, morfolino y metilendioxi,

el número de R¹⁸ es 1 o 2, y los R¹⁸ se seleccionan independientemente entre un átomo de halógeno, alcoxi C1-C4, trifluorometoxi y hidroxilo,

65 R¹⁹ es alquilo C1-C4; alquilo C1-C4 que está sustituido con hidroxilo, alcoxi C1-C4, mono- o di-(alquilo C1-C4)amino, morfolino o carboxilo; alquilamino C₁-C₄; o alquilamino C₁-C₄ que está sustituido con hidroxilo, alcoxi C1-C4, mono- o di-(alquilo C1-C4)amino, morfolino o carboxilo, siempre que cuando Y³ es un enlace

ES 2 336 425 T3

directo, R¹⁹ no es metilo, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, o uno de sus profármacos éster o amida.

[2] El compuesto cíclico de 5 miembros de acuerdo con el apartado [1] anterior, donde el Anillo A es un anillo de benceno, (i) Y³ es un enlace directo y R¹⁹ es alquilamino C1-C4, o (ii) Y³ es carbonilo y R¹⁹ es alquilo C1-C4, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, o uno de sus profármacos éster o amida.

[3] El compuesto cíclico de 5 miembros de acuerdo con el apartado [1] anterior, donde el Anillo A es un anillo de benceno, Y³ es un enlace directo y R¹⁹ es alquilamino C1-C4, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, o uno de sus profármacos éster o amida.

[4] El compuesto cíclico de 5 miembros de acuerdo con el apartado [1] anterior, donde R¹⁷ es morfolino, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, o uno de sus profármacos éster o amida.

[5] El compuesto cíclico de 5 miembros de acuerdo con el apartado [1] anterior, donde el Anillo A es un anillo de benceno, Y³ es un enlace directo, R¹⁹ es alquilamino C1-C4 y R¹⁷ es morfolino, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, o uno de sus profármacos éster o amida.

[6] El compuesto cíclico de 5 miembros de acuerdo con uno cualquiera de los apartados [1] a [5] anteriores, donde R¹⁸ es un átomo de flúor, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, o uno de sus profármacos éster o amida.

[7] Un medicamento, que comprende el compuesto cíclico de 5 miembros mostrado en uno cualquiera de los apartados [1] a [6] anteriores, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, o uno de sus profármacos éster o amida.

[8] Un inhibidor de la infiltración de leucocitos, que comprende el compuesto cíclico de 5 miembros mostrado en uno cualquiera de los apartados [1] a [6] anteriores, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, o uno de sus profármacos éster o amida.

[9] Un agente para el tratamiento de la inflamación, que comprende el compuesto cíclico de 5 miembros mostrado en uno cualquiera de los apartados [1] a [6] anteriores, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, o uno de sus profármacos éster o amida.

[10] Un agente para el tratamiento de la inflamación autoinmunitaria o la inflamación alérgica, que comprende el compuesto cíclico de 5 miembros mostrado en uno cualquiera de los apartados [1] a [6] anteriores, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, o uno de sus profármacos éster o amida.

A lo largo de la presente memoria, el término para cada sustituyente tiene el siguiente significado.

El “alquilo” incluye, por ejemplo, un grupo alquilo C₁-C₆ de cadena lineal o ramificada, tal como metilo, etilo, n-propilo, 2-propilo, n-butilo, 2-butilo, 3-metil-2-propilo, 1,1-dimetiletilo, n-pentilo, n-hexilo, etc.

El sustituyente del “alquilo sustituido” incluye, por ejemplo, un hidroxilo, un átomo de halógeno, un amino, un mono- o di-(alquil)amino, un carboxilo, un alcóxicarbonilo, un alcóxi, un carbamoilo, un mono- o di-(alquil)carbamoilo, un grupo imino cíclico, un alcóxicarboxilo, un hidroxialcóxi, un carboxialcóxi, un alcánóiloxi, un ariloxi, un arilo, un arilcarbonilamino, un arilamino, un arilalquilamino, un alcánóilamino, un alquiltio, un cicloalquilo, un arilalcóxi, un arilalquil(alquil)amino, un arilsulfonilo, un alquilsulfonilo, un carbamoilalcóxi, un mono- o di-(alquil)-carbamoilalcóxi, un arilsulfonilamino, un arilcarbamoilamino, etc. (el alquilo utilizado en la presente memoria puede estar sustituido con un alcóxi, un alcóxicarbonilo, un carboxilo, un dialquilamino, un hidroxilo, y el arilo utilizado en la presente memoria puede estar sustituido con un alquilo, un alcóxi, un átomo de halógeno, o un hidroxilo). El alquilo sustituido puede tener uno o más sustituyentes que son iguales o diferentes. Por ejemplo, el alquilo sustituido puede ser un alquilo que está sustituido con 1 a 3 grupos iguales o diferentes, preferiblemente con 1 a 2 grupos de los sustituyentes anteriores. El sustituyente especialmente preferible para el alquilo sustituido para R⁴ es un hidroxilo, un alcóxi, un mono- o di-(alquil) amino, un morfolino, un carboxilo, un alcóxicarboxilo, un hidroxialcóxi, un carboxialcóxi, etc.

El “alquilo que está sustituido con un átomo de halógeno o hidroxilo” es un alquilo C₁-C₆ de cadena lineal o ramificada que está sustituido con 1 a 3 grupos seleccionados entre un átomo de halógeno tal como flúor, cloro, bromo, yodo, etc., y un hidroxilo, por ejemplo, fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, clorometilo, bromometilo, fluorometilo, 2,2,2-trifluoroetilo, 3-fluoro-1-propilo, 3-fluoro-2-propilo, 4-fluoro-1-butilo, 4-fluoro-2-butilo, 3-fluorometil-2-propilo, 1,1-di(fluorometil)etilo, 5-fluoro-1-pentilo, 6-fluoro-1-hexilo, hidroximetilo, 2-hidroxietilo, 1-hidroxietilo, 2-hidroxil-1-propilo, 2,3-dihidroxil-1-propilo, 4-hidroxil-1-butilo, 5-hidroxil-1-pentilo, 6-hidroxil-1-hexilo, etc.

El “alcóxi” es alcóxi C₁-C₆ de cadena lineal o ramificada, por ejemplo, metoxi, etoxi, n-propoxi, 2-propoxi, n-butoxi, 1,1-dimetiletoxilo, n-pentiloxi, n-hexiloxi, etc.

Los sustituyentes del “alcóxi sustituido” son, por ejemplo, los mismos sustituyentes para el alquilo sustituido.

ES 2 336 425 T3

El “alcoxi sustituido con halógeno” es un alcoxi C_1-C_6 de cadena lineal o ramificada, que está sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno seleccionados entre un átomo de flúor, un átomo de cloro, un átomo de bromo, etc., por ejemplo, fluorometoxi, difluorometoxi, trifluorometoxi, clorometoxi, bromometoxi, 2-fluoroetoxi, 3-fluoropropoxi, 4-fluorobutoxi, etc.

5

El “alquilamino” es, por ejemplo, un amino que está sustituido con alquilo C_1-C_6 de cadena lineal o ramificada, tal como metilamino, etilamino, n-propilamino, 2-propilamino, n-butilamino, 2-butilamino, 1-metilpropilamino, 1,1-dimetiletilamino, n-pentilamino, n-hexilamino, etc.

10 El “dialquilamino” incluye, por ejemplo, un amino que está sustituido con 1 a 2 grupos alquilo C_1-C_6 de cadena lineal o ramificada, tal como dimetilamino, dietilamino, etilmetilamino, di-n-propilamino, di-n-butilamino, etc.

El “átomo de halógeno” es flúor, cloro, bromo, y yodo, y el átomo de halógeno preferible es flúor, cloro, y bromo.

15 El “cicloalquilo” incluye, por ejemplo, un cicloalquilo C_3-C_8 , tal como ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, y ciclooctilo.

El sustituyente del “cicloalquilo sustituido” es, por ejemplo, alquilo, alcoxi, hidroxilo, etc.

20 El “cicloalquilalquilo” incluye, por ejemplo, un alquilo C_1-C_6 de cadena lineal o ramificada que está sustituido con cicloalquilo C_3-C_8 , tal como ciclopropilmetilo, ciclobutilmetilo, ciclopentilmetilo, ciclohexilmetilo, ciclohexilpropilo, etc.

25 El “alcoxicarbonilo” incluye, por ejemplo, un alcoxi(C_1-C_6)carbonilo de cadena lineal o ramificada, tal como metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, n-propoxicarbonilo, 2-propoxicarbonilo, n-butoxicarbonilo, 2-butoxicarbonilo, 1-metilpropoxicarbonilo, 1,1-dimetiletoxicarbonilo, n-pentiloxicarbonilo, n-hexiloxicarbonilo, etc.

El “alcanoilo” incluye, por ejemplo, un alcanoilo C_1-C_7 de cadena lineal o ramificada, tal como formilo, acetilo, propanoilo, butanoilo, pentanoilo, pivaloilo, hexanoilo, heptanoilo, etc.

30

El sustituyente del “alcanoilo sustituido” es, por ejemplo, el sustituyente para el alquilo sustituido, y preferiblemente es un hidroxilo, un alcoxi, un grupo imino cíclico, un carboxilo, un alcocalcoxi, un carboxialcoxi, un alcoxicarbonilo, un alcanoiloxi, un ariloxi, un arilo, un arilcarbonilamino, un arilamino, un amino, un mono- o di-(alquil)amino, un arilalquilamino, un aroilamino, un alcanoilamino, un alquiltio, átomo de halógeno, etc. Los sustituyentes especialmente preferibles son un hidroxilo, un alcoxi, un dialquilamino, un morfolino, un carboxilo, etc. El “alcanoilo sustituido” tiene de 1 a 3 sustituyentes, preferiblemente de 1 a 2 sustituyentes seleccionados entre estos sustituyentes.

35

El “alquilcarbamoilo” incluye, por ejemplo, un alquil(C_1-C_6)carbamoilo sustituido de cadena lineal o ramificada, tal como metilcarbamoilo, etilcarbamoilo, n-propilcarbamoilo, 2-propilcarbamoilo, n-butilcarbamoilo, 2-butilcarbamoilo, 3-metil-2-propilcarbamoilo, 1,1-dimetiletilcarbamoilo, n-pentilcarbamoilo, n-hexilcarbamoilo, etc.

40

El “dialquilcarbamoilo” incluye, por ejemplo, un carbamoilo que está sustituido con 1 a 2 alquilos C_1-C_6 de cadena lineal o ramificada, tal como dimetilcarbamoilo, dietilcarbamoilo, etilmetilcarbamoilo, di-n-propilcarbamoilo, di-n-butilcarbamoilo, etc.

45

El “alquiltio” incluye, por ejemplo, un alquil(C_1-C_6)tio de cadena lineal o ramificada, tal como metiltio, etiltio, n-propiltio, 2-propiltio, n-butiltio, 2-butiltio, 1-metilpropiltio, 1,1-dimetiletiltio, n-pentiltio, n-hexiltio, etc.

El “alquilsulfino” incluye, por ejemplo, un alquil(C_1-C_6)sulfino de cadena lineal o ramificada, tal como metilsulfino, etilsulfino, n-propilsulfino, 2-propilsulfino, n-butilsulfino, 2-butilsulfino, 1-metilpropilsulfino, 1,1-dimetiletilsulfino, n-pentilsulfino, n-hexilsulfino, etc.

50

El “alquilsulfonilo” incluye, por ejemplo, un alquil(C_1-C_6)sulfonilo de cadena lineal o ramificada, tal como metilsulfonilo, etilsulfonilo, n-propilsulfonilo, 2-propilsulfonilo, n-butilsulfonilo, 2-butilsulfonilo, 1-metilpropilsulfonilo, 1,1-dimetiletilsulfonilo, n-pentilsulfonilo, n-hexilsulfonilo, etc.

55

El “alquilsulfamoilo” incluye, por ejemplo, un alquil(C_1-C_6)sulfamoilo de cadena lineal o ramificada, tal como metilsulfamoilo, etilsulfamoilo, n-propilsulfamoilo, 2-propilsulfamoilo, n-butilsulfamoilo, 2-butilsulfamoilo, 1-metilpropilsulfamoilo, 1,1-dimetiletilsulfamoilo, n-pentilsulfamoilo, n-hexilsulfamoilo, etc.

60

El “dialquilsulfamoilo” incluye, por ejemplo, un sulfamoilo que está sustituido con dos grupos alquilo C_1-C_6 de cadena lineal o ramificada, tal como dimetilsulfamoilo, dietilsulfamoilo, etilmetilsulfamoilo, di-n-propilsulfamoilo, di-n-butilsulfamoilo, etc.

El “alquilaminotiocarbonilo” incluye, por ejemplo, un alquil(C_1-C_6)aminotiocarbonilo sustituido de cadena lineal o ramificada, tal como metilaminotiocarbonilo, etilaminotiocarbonilo, n-propilaminotiocarbonilo, n-butilaminotiocarbonilo, n-pentilaminotiocarbonilo, n-hexilaminotiocarbonilo, etc.

65

ES 2 336 425 T3

El “alquileo” incluye, por ejemplo, un grupo alquileo C_1-C_6 de cadena lineal o ramificada, tal como metileno, etileno, trimetileno, tetrametileno, pentametileno, metiletileno, 2-metiltrimetileno, 2,2-dimetiltrimetileno, hexametileno, etc. Los ejemplos adecuados del alquileo para Y^2 es un alquileo C_2-C_6 de cadena lineal o ramificada, y más preferiblemente, un alquileo C_2-C_4 de cadena lineal o ramificada, y preferiblemente adicionalmente etileno o trimetileno.

El sustituyente del “alquileo sustituido” es, por ejemplo, un hidroxilo, un alcoxi, un átomo de halógeno, un amino, un alcanoilamino, etc., y el “alquileo sustituido” puede tener de 1 a 3 sustituyentes, preferiblemente de 1 a 2 sustituyentes seleccionados entre los anteriores. Como ejemplo para el alquileo sustituido, se pueden ilustrar 2-hidroxitrimetileno, etc.

El “alquilenilo” incluye, por ejemplo, un alquilenilo C_3-C_6 de cadena lineal o ramificada, tal como propenileno, butenileno, 2-butenileno, pentenileno, 2-pentenileno, 3-pentenileno, etc.

El “arilo” incluye, por ejemplo, un arilo C_6-C_{10} , tal como fenilo, naftilo, etc., y preferiblemente uno es fenilo.

El “arilo sustituido” incluye, por ejemplo, un arilo sustituido con un alquilo, un alcoxi, un alcoxi sustituido con un halógeno, un hidroxilo, un grupo imino cíclico, un grupo heterocíclico, un átomo de halógeno, un carboxilo, un ciano, un amino, un mono- o di-(alquil)amino, un nitro, un alquilo que está sustituido con un átomo de halógeno o un hidroxilo, un cicloalquilo, un cicloalquilalquilo, un metilendioxi, un etilendioxi, un alcocicarbonilo, un carbamoilo, un mono- o di-(alquil)carbamoilo, un alquiltio, un alquilsulfino, un alquilsulfonilo, un sulfamoilo, un alquilsulfamoilo, un dialquilsulfamoilo, un arilo, o un arilo sustituido con un alquilo, un alcoxi, un átomo de halógeno o un hidroxilo, etc. Los sustituyentes preferibles son un alquilo, un alcoxi, un alcoxi sustituido con halógeno, un hidroxilo, un grupo imino cíclico, un grupo heteromonocíclico, un átomo de halógeno, un alquilo que está sustituido con un átomo de halógeno o hidroxilo, metilendioxi, etc., y los sustituyentes especialmente preferibles son un alquilo, un alcoxi, alcoxi sustituido con halógeno, un hidroxilo, un grupo imino cíclico, un átomo de halógeno, metilendioxi, etc. Los sustituyentes adecuados del grupo arilo sustituido para R^1 , R^2 y R^3 son un alcoxi, un di-(alquil)amino, alcoxi sustituido con halógeno, un grupo imino cíclico, un átomo de halógeno, un alquilo sustituido con un átomo de halógeno o hidroxilo, metilendioxi, etc., y los más preferibles son un alcoxi C_1-C_4 , trifluorometoxi, un morfolino, un átomo de halógeno, metilendioxi, etc. Estos grupos arilo sustituidos pueden tener de 1 a 3 sustituyentes, preferiblemente de 1 a 2 sustituyentes, que son iguales o diferentes.

El “arilo sustituido con un grupo seleccionado entre un alquilo, un alcoxi, un átomo de halógeno y un hidroxilo” incluye un arilo C_6-C_{10} (p. ej., fenilo, naftilo) sustituido con uno o más grupos, preferiblemente de 1 a 3 grupos, más preferiblemente de 1 a 2 grupos, que son iguales o diferentes, y se seleccionan entre un alquilo C_1-C_6 de cadena lineal o ramificada tal como metilo, etilo, n-propilo, 2-propilo, n-butilo, 2-butilo, 1-metilpropilo, 1,1-dimetiletilo, n-pentilo, n-hexilo, etc., un alcoxi C_1-C_6 de cadena lineal o ramificada tal como metoxi, metoxi, propoxi, 2-propoxi, n-butoxi, 1,1-dimetiletoxi, n-pentiloxi, n-hexiloxi, etc., un átomo de halógeno tal como flúor, cloro, bromo, yodo, etc., e hidroxilo. Específicamente, se pueden ilustrar 4-metilfenilo, 2-metilfenilo, 4-(n-propil)fenilo, 4-(2-propil)fenilo, 4-(n-butil)fenilo, 4-metoxifenilo, 3,4-dimetoxifenilo, 3,4,5-trimetoxifenilo, 4-etoxifenilo, 4-(n-propoxi)fenilo, 4-(n-butoxi)fenilo, 4-bromofenilo, 4-fluorofenilo, 3,4-difluorofenilo, 4-clorofenilo, 4-hidroxifenilo, 2-hidroxifenilo, etc.

El “grupo imino cíclico” incluye, por ejemplo, un grupo imino cíclico de 5 o 6 miembros que tiene opcionalmente otro átomo de oxígeno o átomo de nitrógeno como heteroátomo para la formación del anillo, tal como pirrolidino, piperidino, morfolino, etc. El grupo imino cíclico para $-N(R^6)R^7$ puede ser un grupo imino cíclico de 5 o 6 miembros que tiene opcionalmente otro átomo de oxígeno o átomo de nitrógeno como heteroátomo para la formación del anillo que puede estar condensado con un anillo de benceno, por ejemplo, benzopiperidino, benzopirrolidinilo, benzomorfolino, etc.

El “grupo heteromonocíclico” incluye un grupo heterocíclico de 5 o 6 miembros que contiene 1 a 3 heteroátomos seleccionados entre un átomo de nitrógeno, un átomo de oxígeno, y un átomo de azufre, siempre que no estén contenidos simultáneamente un átomo de oxígeno y un átomo de azufre, por ejemplo, un grupo heterocíclico aromático tal como tienilo, furilo, pirrolilo, pirazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, piridilo, pirazinilo, pirimidinilo, piridazinilo, etc. y un grupo heterocíclico no aromático tal como dioxolanilo, piranilo, dioxanilo, etc. El grupo heteromonocíclico es preferiblemente un grupo heterocíclico aromático, especialmente preferiblemente piridilo.

El “grupo heterobicíclico” es un grupo heterocíclico fusionado, donde un grupo heterocíclico de 5 o 6 miembros que contiene de 1 a 3 heteroátomos seleccionados entre un átomo de nitrógeno, un átomo de oxígeno y un átomo de azufre (donde no deben estar contenidos simultáneamente un átomo de oxígeno y un átomo de azufre) y un anillo de benceno están condensados, por ejemplo, benzofurilo, benzotienilo, indolilo, isoindolilo, indazolilo, quinolilo, isoquinolilo, quinazolilo, ftalazinilo, quinoxalinilo, etc.

Los sustituyentes del “grupo heteromonocíclico sustituido” y del “grupo heterobicíclico sustituido” son un alquilo, un alcoxi, un átomo de halógeno, un hidroxilo, etc. El grupo heteromonocíclico sustituido puede tener de 1 a 3 sustituyentes, preferiblemente de 1 a 2 sustituyentes, que son iguales o diferentes.

El “aroiilo” incluye, por ejemplo, un aroiilo C_7-C_{11} , tal como benzoilo, naftoilo, etc.

El "profármaco" significa un compuesto, que se puede hidrolizar en el organismo vivo y convertir en el compuesto cíclico de 5 miembros de la presente invención. El profármaco de la presente invención incluye cualquier compuesto, que se puede preparar mediante cualquier método convencional para preparar un profármaco en este campo. Por ejemplo, cuando el compuesto cíclico de 5 miembros de la presente invención tiene un grupo carboxilo o un grupo amino que es fácilmente hidrolizado en el organismo vivo, un compuesto donde estos grupos son derivados a un grupo éster o un grupo amido es uno de sus profármacos. Cuando el compuesto cíclico de 5 miembros tiene un grupo carboxilo, un compuesto donde dicho grupo carboxilo es convertido en un alquilo tal como metilo, etilo, etc., un alquiloxialquilo tal como metiloximetilo, etiloximetilo, 2-metiloxietilo, 2-metiloxietiloximetilo, etc., un aciloximetilo tal como pivaloilo-ximetilo, acetiloximetilo, ciclohexilacetiloximetilo, 1-metilciclohexilcarboniloximetilo, etc., un alcocarbonilalquilo tal como etiloxicarboniloxi-1-etilo, etc., o un cicloalquiloxicarbonilalquilo tal como ciclohexiloxicarboniloxi-1-etilo, etc. es uno de sus profármacos. Cuando el compuesto cíclico de 5 miembros tiene un grupo amino, un compuesto donde dicho grupo amino es convertido en un grupo acetamida es uno de sus profármacos.

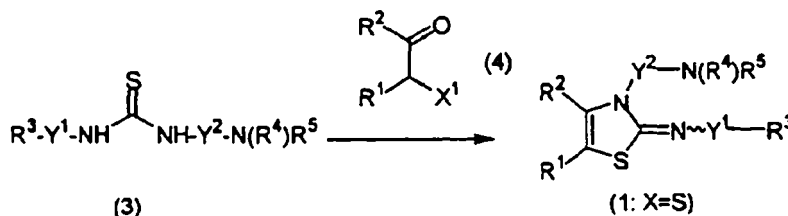
El compuesto cíclico de 5 miembros de fórmula (2) de la presente invención se puede convertir en una de sus sales farmacéuticamente aceptables. Las sales farmacéuticamente aceptables incluyen sales de adición de ácido y sales de adición de base. La sal de adición de ácido puede ser, por ejemplo, una sal con un ácido inorgánico tal como hidroclo- ruro, hidrobromuro, sulfato, etc., una sal con un ácido orgánico tal como citrato, oxalato, malato, tartrato, fumarato, maleato, etc., y la sal de adición de base puede ser, por ejemplo, una sal con una base inorgánica tal como sal de sodio, sal de potasio, etc., y una sal con una base orgánica tal como una sal con meglumina o trishidroximetilaminometano, etc.

Los compuestos dentro del alcance de la presente invención pueden contener ocasionalmente asimetría molecu- lar o un sustituyente que tiene un carbono asimétrico, y pueden tener un isómero óptico. En tales casos, el presente compuesto también incluye cada isómero o una de sus mezclas. El presente compuesto y una de sus sales farmacéuti- camente aceptables pueden estar en forma de uno de sus solvatos tal como un hidrato.

El compuesto cíclico de 5 miembros de fórmula (I) se puede preparar mediante los siguientes Procedimientos o uno de sus métodos modificados.

Procedimiento 1

El compuesto (1) donde X es un átomo de azufre se prepara mediante el siguiente procedimiento.



donde

R¹ es un átomo de hidrógeno, un alquilo sustituido o no sustituido, un arilo sustituido o no sustituido, o un heteromonocíclico sustituido o no sustituido o un grupo heterobícíclico,

R² es un átomo de hidrógeno, un alquilo sustituido o no sustituido, un arilo sustituido o no sustituido, un hetero- monocíclico sustituido o no sustituido o un grupo heterobícíclico, o -CON(R⁶)R⁷,

R⁶ es un átomo de hidrógeno, o un alquilo sustituido o no sustituido, R⁷ es un arilo sustituido o no sustituido, un grupo heteromonocíclico sustituido o no sustituido, o un alquilo sustituido o no sustituido, o N(R⁶)R⁷ puede ser un grupo imino cíclico,

Y¹ es un enlace directo, un alquilenos sustituido o no sustituido, -CO(CH₂)_n-, -SO₂(CH₂)_n-, -CONH(CH₂)_n-, -CSNH (CH₂)_n-, o -COO(CH₂)_n-,

n es un número entero de 0 a 5,

la línea ondulada significa configuración (E) o configuración (Z),

R³ es un átomo de hidrógeno, un arilo sustituido o no sustituido, un grupo heteromonocíclico sustituido o no sustituido, un grupo heterobícíclico sustituido o no sustituido, o un cicloalquilo sustituido o no sustituido,

ES 2 336 425 T3

Y^2 es un alquileo sustituido o no sustituido, o un alquilenilo,

R^4 es un átomo de hidrógeno, un alcanoilo sustituido o no sustituido, un alquilo sustituido o no sustituido, $-COOR^8$, $-SO_2R^9$, $-COR^{10}$, $-CON(R^{11})R^{12}$,

$-CSN(R^{13})R^{14}$, un cicloalquilo, un arilo sustituido o no sustituido, un grupo heteromonocíclico sustituido o no sustituido, $-C(=NH)N(R^{15})R^{16}$,

R^5 es un átomo de hidrógeno, o un alquilo sustituido o no sustituido, o $-N(R^4)R^5$ puede ser un grupo imino cíclico,

R^8 es un alquilo sustituido o no sustituido, un cicloalquilo, un arilo sustituido o no sustituido, o un grupo heteromonocíclico sustituido o no sustituido,

R^9 es un alquilo sustituido o no sustituido, un arilo sustituido o no sustituido, o un grupo heteromonocíclico sustituido o no sustituido,

R^{10} es un cicloalquilo, un arilo sustituido o no sustituido, o un grupo heteromonocíclico sustituido o no sustituido,

R^{11} es un átomo de hidrógeno o un alquilo,

R^{12} es un átomo de hidrógeno, un alquilo sustituido o no sustituido, un cicloalquilo, un arilo sustituido o no sustituido, un arilcarbonilo sustituido o no sustituido, o un grupo heteromonocíclico sustituido o no sustituido, o $-N(R^{11})R^{12}$ puede ser un grupo imino cíclico,

R^{13} es un átomo de hidrógeno o un alquilo,

R^{14} es un átomo de hidrógeno, un alquilo sustituido o no sustituido, un cicloalquilo, un arilo sustituido o no sustituido, un arilcarbonilo sustituido o no sustituido, o un grupo heteromonocíclico sustituido o no sustituido, o $-N(R^{13})R^{14}$ puede ser un grupo imino cíclico,

R^{15} es un átomo de hidrógeno o un alquilo,

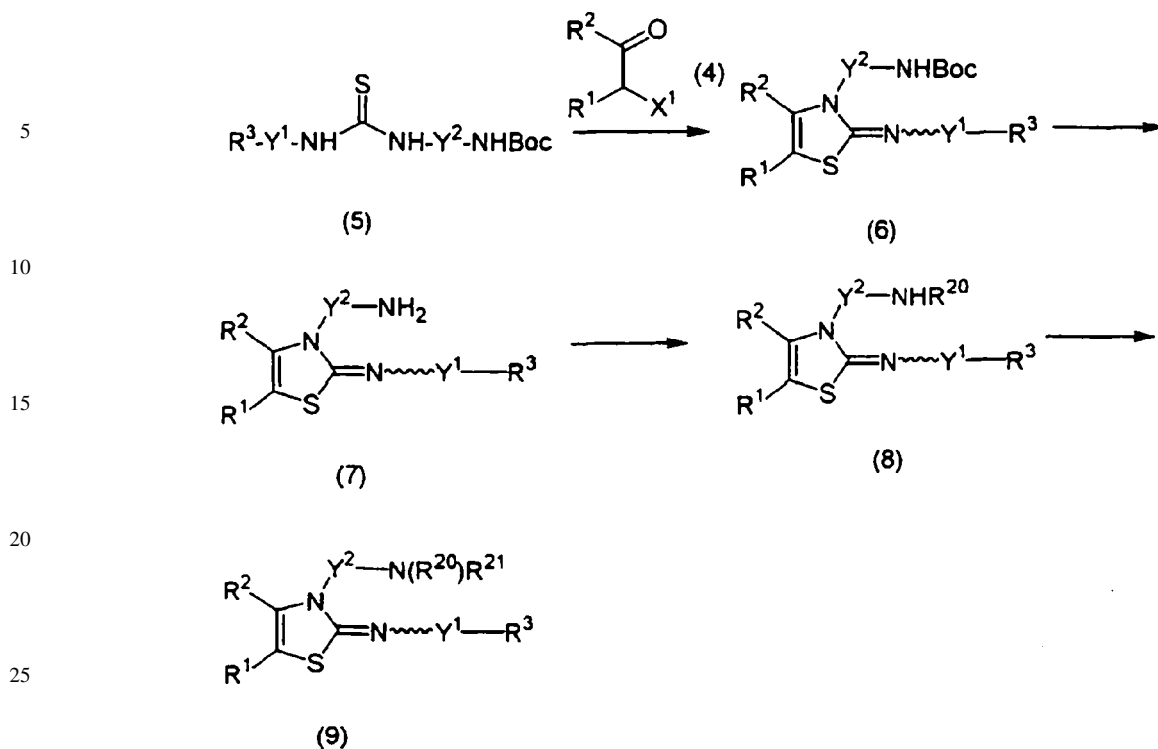
R^{16} es un átomo de hidrógeno o un alquilo sustituido o no sustituido, o $-N(R^{15})R^{16}$ puede ser un grupo imino cíclico,

y X^1 es un átomo de halógeno tal como un átomo de cloro, un átomo de bromo, etc.

El compuesto de tiourea (3) y el compuesto de α -haloacetona (4) se hacen reaccionar en un disolvente en presencia o ausencia de una base para producir el compuesto (1) donde X es un átomo de azufre. Los disolventes pueden ser alcoholes (p. ej., metanol, etanol, 2-propanol, etc.), éteres (p. ej., éter dietílico, tetrahidrofurano (THF), etc.), hidrocarburos halogenados (p. ej., diclorometano, dicloroetano, cloroformo, etc.), disolventes apróticos (p. ej., dimetilformamida, etc.), disolventes aromáticos (p. ej., tolueno, etc.), etc. La base puede ser una amina orgánica tal como trietilamina, piridina, 4-dimetilaminopiridina, etc., o una base inorgánica tal como carbonato potásico, carbonato sódico, etc. La reacción se lleva a cabo a una temperatura de la temperatura ambiente al punto de ebullición del disolvente.

Procedimiento 2

El compuesto (I) donde X es un átomo de azufre se puede preparar también mediante el siguiente Procedimiento. Este procedimiento es eficaz para los casos en los que es necesario un grupo protector en una etapa de introducción de R^4 y R^5 . El grupo protector puede ser cualquier grupo protector convencional para el grupo amino, y más abajo se explica el caso en el que se utiliza 2-metil-2-propiloxicarbonilo como grupo protector.



donde R^1 , R^2 , R^3 , Y^1 , Y^2 y X^1 se definen como antes; R^{20} es un alcanoilo sustituido o no sustituido, un alquilo sustituido o no sustituido, $-COOR^8$, $-SO_2R^9$, $-COR^{10}$,

$-\text{CON}(R^{11})R^{12}$, $-\text{CSN}(R^{13})R^{14}$, un cicloalquilo, un arilo sustituido o no sustituido, un grupo heteromonocíclico sustituido o no sustituido, $-\text{C}(=\text{NH})\text{N}(R^{15})R^{16}$, etc.; R^{21} es un alquilo sustituido o no sustituido, etc.; Boc es 2-metil-2-propiloxycarbonilo; R^8 , R^9 , R^{10} , R^{11} , R^{12} , R^{13} , R^{14} , R^{15} y R^{16} se definen como antes.

El compuesto de tiourea (5) y el compuesto de α -halocetona (4) se hacen reaccionar en un disolvente en presencia o ausencia de una base para producir el compuesto (6). Los disolventes pueden ser alcoholes (p. ej., metanol, etanol, 2-propanol, etc.), éteres (p. ej., éter dietílico, THF, etc.), hidrocarburos halogenados (p. ej., diclorometano, dicloroetano, cloroformo, etc.), disolventes apróticos (p. ej., dimetilformamida, etc.), disolventes aromáticos (p. ej., tolueno, etc.), etc. Las bases pueden ser aminas orgánicas (p. ej., trietilamina, piridina, 4-dimetilaminopiridina, etc.), o bases orgánicas (p. ej., carbonato potásico, carbonato sódico, etc.). La reacción se lleva a cabo a una temperatura de la temperatura ambiente al punto de ebullición del disolvente.

Después, el compuesto (6) se desprotege en presencia de un ácido en un disolvente para producir el compuesto (7). Los ácidos pueden ser ácidos inorgánicos tales como ácido clorhídrico, etc., o ácidos orgánicos tales como ácido trifluoroacético, etc. Los disolventes pueden ser éteres p. ej., éter dietílico, THF, dioxano, etc.), hidrocarburos halogenados (p. ej., diclorometano, dicloroetano, cloroformo, etc.), etc. La reacción se lleva a cabo a una temperatura de 0°C al punto de ebullición del disolvente.

El compuesto (7) se hace reaccionar con un compuesto correspondiente tal como un haluro de alquilo, un éster, un cloruro de ácido, un anhídrido de ácido, un éster de ácido clorofórmico, cloruro de sulfonilo, un éster de ácido sulfónico, isocianato, o isotiocianato, etc. en presencia o ausencia de una base en un disolvente para producir el compuesto (8). Los ejemplos de dicho compuesto son un haluro de alcanoilo sustituido o no sustituido, un haluro de aroilo sustituido o no sustituido, un haluro de alquilo sustituido o no sustituido, un haluro de alquilcarbamoilo, un éster alquílico de ácido halogenofórmico, un haluro de alquilsulfonilo, un haluro de arilsulfonilo sustituido o no sustituido, un anhídrido alquilcarboxílico, un anhídrido arilcarboxílico, un éster alquílico de ácido alquilcarboxílico, un éster alquílico de ácido arilcarboxílico, un isocianato de alquilo, un tioisocianato de alquilo, etc. Los disolventes pueden ser éteres (p. ej., éter dietílico, THF, etc.), hidrocarburos halogenados (p. ej., diclorometano, dicloroetano, cloroformo, etc.), disolventes apróticos (p. ej., dimetilformamida, etc.), o disolventes aromáticos (p. ej., tolueno, etc.). La base incluye aminas orgánicas (p. ej., trietilamina, piridina, 4-dimetilaminopiridina, etc.), bases inorgánicas (p. ej., carbonato potásico, carbonato sódico, etc.). La reacción se lleva a cabo a una temperatura de la temperatura ambiente al punto de ebullición del disolvente.

El compuesto (8) se hace reaccionar adicionalmente con un compuesto de fórmula: $R^{21}-X^2$ (R^{21} se define como antes, y X^2 es un átomo de halógeno tal como un átomo de cloro, un átomo de bromo, etc.) en un disolvente en presencia de una base para producir el compuesto (9). Los disolventes pueden ser éteres (p. ej., éter dietílico, THF,

etc.), hidrocarburos halogenados (p. ej., diclorometano, dicloroetano, cloroformo, etc.), disolventes apróticos (p. ej., dimetilformamida, etc.), disolventes aromáticos (p. ej., tolueno, etc.), etc. La base puede ser una amina orgánica (p. ej., trietilamina, piridina, 4-dimetilaminopiridina, etc.), un carbonato de metal alcalino (p. ej., carbonato potásico, carbonato sódico, etc.), un hidruro de metal alcalino (p. ej., hidruro sódico, hidruro potásico, etc.), isopropilamido de litio, etc. La reacción se lleva a cabo a una temperatura de aproximadamente 0°C al punto de ebullición del disolvente.

En la reacción del compuesto (7) y el compuesto (8), se puede utilizar un ácido carboxílico como reactivo reaccionante. En este caso, se puede utilizar también un agente condensante tal como N,N'-diciclohexil-carbodiimida, 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)-carbodiimida, etc.

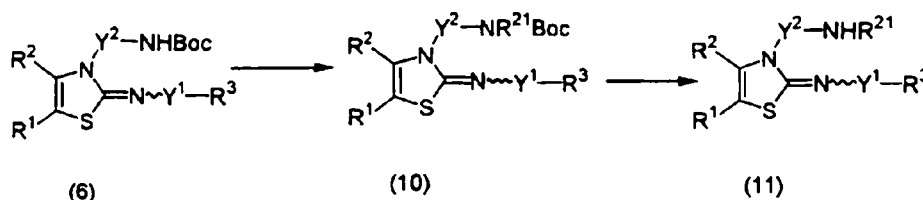
10

Procedimiento 3

15

El compuesto (1) donde X es un átomo de azufre se puede preparar también mediante el siguiente Procedimiento.

20



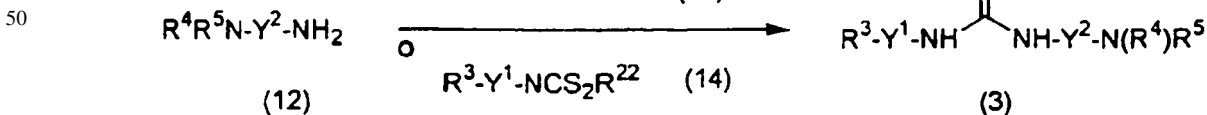
25

donde R¹, R², R³, R²¹, Y¹, Y² y Boc se definen como antes.

El compuesto (6) se hace reaccionar con un compuesto de fórmula: R²¹-X² (R²¹ se define como antes, X² es un átomo de halógeno tal como un átomo de cloro, un átomo de bromo, etc.) en un disolvente en presencia de una base para producir el compuesto (10). Los disolventes pueden ser éteres (p. ej., éter dietílico, THF, etc.), hidrocarburos halogenados (p. ej., diclorometano, dicloroetano, cloroformo, etc.), disolventes apróticos (p. ej., dimetilformamida, etc.), disolventes aromáticos (p. ej., tolueno, etc.), etc. La base incluye un hidruro de metal alcalino tal como hidruro sódico, hidruro potásico, etc., diisopropilamido de litio, etc. La reacción se lleva a cabo a una temperatura de la temperatura ambiente al punto de ebullición del disolvente.

El compuesto (10) se somete a desprotección en un disolvente en presencia de un ácido para producir el compuesto (11). El ácido puede ser un ácido inorgánico tal como ácido clorhídrico, un ácido orgánico tal como ácido trifluoroacético, etc. Los disolventes son, por ejemplo, éteres (p. ej., éter dietílico, THF, dioxano, etc.), hidrocarburos halogenados (p. ej., diclorometano, dicloroetano, cloroformo, etc.). La reacción se lleva a cabo a una temperatura de aproximadamente 0°C al punto de ebullición del disolvente.

Los compuestos de partida utilizados en los Procedimientos 1 a 3 se preparan mediante los siguientes procedimientos.

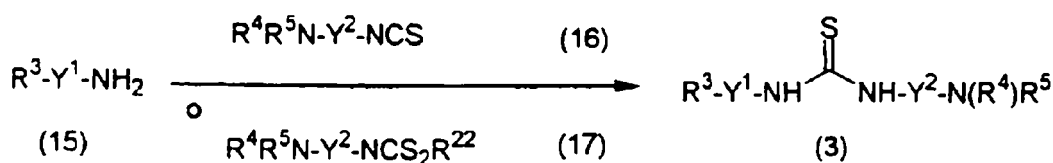


55

donde R³, R⁴, R⁵, Y¹ y Y² se definen como antes, y R²² es un alquilo.

El compuesto amínico (12) y el compuesto isocianato (13) o el éster ácido de ditiocarbamida (14) se hacen reaccionar en un disolvente para producir el compuesto de tiourea (3). Los disolventes pueden ser alcoholes (p. ej., metanol, etanol, 2-propanol, etc.), éteres (p. ej., éter dietílico, THF, etc.), hidrocarburos halogenados (p. ej., diclorometano, dicloroetano, cloroformo, etc.), disolventes apróticos (p. ej., dimetilformamida, etc.), disolventes aromáticos (p. ej., tolueno, etc.). La reacción se lleva a cabo a una temperatura de la temperatura ambiente al punto de ebullición del disolvente.

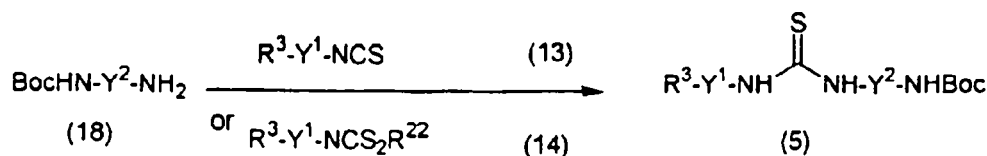
65



donde R³, R⁴, R⁵, R²², Y¹ y Y² se definen como antes.

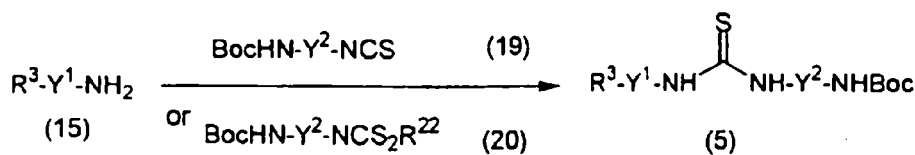
El compuesto amínico (15) y el compuesto isocianato (16) o el éster ácido de ditiocarbamida (17) se hacen reaccionar en un disolvente para producir el compuesto de tiourea (3). Los disolventes pueden ser alcoholes (p. ej., metanol, etanol, 2-propanol, etc.), éteres (p. ej., éter dietílico, THF, etc.), hidrocarburos halogenados (p. ej., diclorometano, dicloroetano, cloroformo, etc.), disolventes apróticos (p. ej., dimetilformamida, etc.), disolventes aromáticos (p. ej., tolueno, etc.), etc. La reacción se lleva a cabo a una temperatura de la temperatura ambiente al punto de ebullición del disolvente.

El compuesto de tiourea (5) que está protegido con 2-metil-2-propiloxycarbonilo, etc. se puede preparar mediante el siguiente procedimiento.



donde R³, R²², Y¹, Y² y Boc se definen como antes.

El compuesto amínico (18) y el compuesto isocianato (13) o el éster ácido de ditiocarbamida (14) se hacen reaccionar en un disolvente para producir el compuesto de tiourea (5). Los disolventes pueden ser alcoholes (p. ej., metanol, etanol, 2-propanol, etc.), éteres (p. ej., éter dietílico, THF, etc.), hidrocarburos halogenados (p. ej., diclorometano, dicloroetano, cloroformo, etc.), disolventes apróticos (p. ej., dimetilformamida, etc.), disolventes aromáticos (p. ej., tolueno, etc.), etc. La reacción se lleva a cabo a una temperatura de la temperatura ambiente al punto de ebullición del disolvente.



donde R³, R²², Y¹, Y² y Boc se definen como antes.

El compuesto amínico (15) y el compuesto isocianato (19) o el éster ácido de ditiocarbamida (20) se hacen reaccionar en un disolvente para producir el compuesto de tiourea (5). Los disolventes pueden ser alcoholes (p. ej., metanol, etanol, 2-propanol, etc.), éteres (p. ej., éter dietílico, THF, etc.), hidrocarburos halogenados (p. ej., diclorometano, dicloroetano, cloroformo, etc.), disolventes apróticos (p. ej., dimetilformamida, etc.), disolventes aromáticos (p. ej., tolueno, etc.), etc. La reacción se lleva a cabo a una temperatura de la temperatura ambiente al punto de ebullición del disolvente.

Los compuestos isotiocianato (13), (16) y (19) son asequibles comercialmente, o se pueden preparar a partir del compuesto amínico correspondiente, por ejemplo, mediante el método descrito en publicaciones tales como Synlett. 1997, 773-774, J. Org. Chem., 1997, 62, 4539-4540, o J. Med. Chem., 1984, 27, 1570-1574. Además, estos compuestos se preparan también a partir del ácido carboxílico correspondiente, por ejemplo, mediante el método descrito en publicaciones tales como Synth. Commun. 1997, 27, 751-756, o Indian, J. Chem., 1998, 1153-1156.

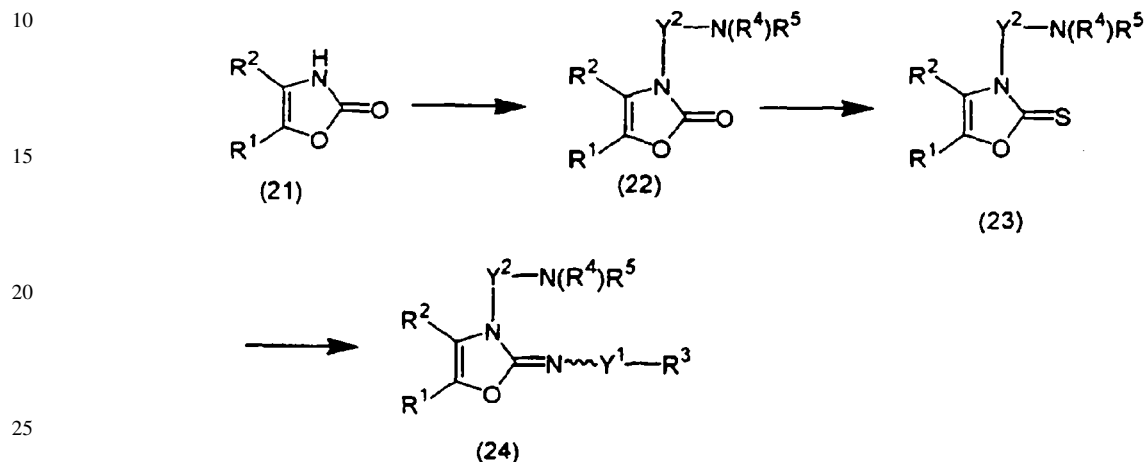
Los compuestos éster ácido de ditiocarbamida (14), (17), y (20) son asequibles comercialmente, o se pueden preparar a partir del compuesto amínico correspondiente, por ejemplo, mediante el método descrito en publicaciones tales como J. Chem. Soc., 1956, 1644-1649 o Syn. Commun., 1984, 537-546.

ES 2 336 425 T3

El compuesto de α -haloacetona (4) es asequible comercialmente o se puede preparar a partir del compuesto cetónico correspondiente, por ejemplo, mediante el método descrito en publicaciones tales como J. Med. Chem., 1987, 1497-1502, Tetrahedron Lett., 1998, 4987-4990, o Acta Chim. Scand., 1986, B40, 700-702.

5 Procedimiento 4

El compuesto (1) donde X es un átomo de oxígeno se prepara mediante el siguiente Procedimiento.



donde R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , Y^1 y Y^2 se definen como antes.

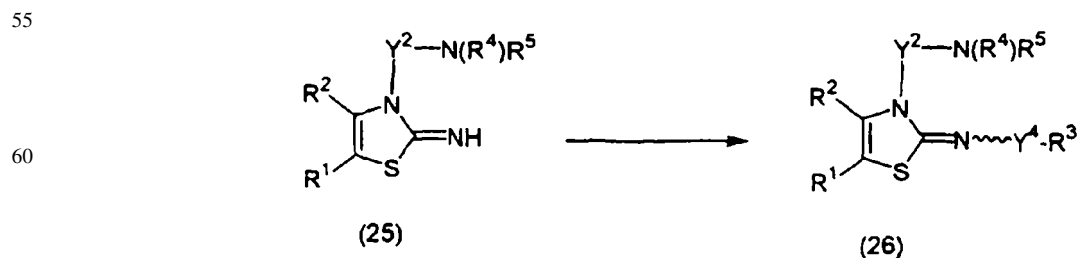
30 El compuesto de fórmula (21) se hace reaccionar con un compuesto de fórmula: $R^4(R^5)N-Y^2-X^3$ (donde R^4 , R^5 , Y^2 se definen como antes, X^3 es un átomo de halógeno tal como un átomo de cloro, un átomo de bromo, etc.) en un disolvente en presencia de una base para producir el compuesto (22). Los disolventes pueden ser éteres (p. ej., éter dietílico, THF, etc.), hidrocarburos halogenados (p. ej., diclorometano, dicloroetano, cloroformo, etc.), disolventes apróticos (p. ej., dimetilformamida, etc.), disolventes aromáticos (p. ej., tolueno, etc.). La base puede ser un hidruro de metal alcalino (p. ej., hidruro sódico, hidruro potásico, etc.), etc. La reacción se lleva a cabo a una temperatura de la temperatura ambiente al punto de ebullición del disolvente.

40 El compuesto (22) se hace reaccionar con un reactivo sulfurante tal como pentafluorato de fósforo, etc. para producir el compuesto (23). Los disolventes pueden ser éteres (p. ej., éter dietílico, THF, etc.), hidrocarburos halogenados (p. ej., diclorometano, dicloroetano, cloroformo, etc.), disolventes apróticos (p. ej., dimetilformamida, etc.), disolventes aromáticos (p. ej., tolueno, etc.). La reacción se lleva a cabo a una temperatura de la temperatura ambiente al punto de ebullición del disolvente.

45 Después, el compuesto (23) se hace reaccionar con un compuesto de fórmula: $R^3-Y^1-NH_2$ (R^3 y Y^1 se definen como antes) en un disolvente para producir el compuesto (24). Los disolventes pueden ser alcoholes (p. ej., metanol, etanol, 2-propanol, etc.), éteres (p. ej., éter dietílico, THF, etc.), hidrocarburos halogenados (p. ej., diclorometano, dicloroetano, cloroformo, etc.), disolventes apróticos (p. ej., dimetilformamida, etc.), disolventes aromáticos (p. ej., tolueno, etc.), etc. La reacción se lleva a cabo a una temperatura de la temperatura ambiente al punto de ebullición del disolvente.

50 Procedimiento 5

El compuesto (1) donde X es un átomo de azufre se prepara mediante el siguiente Procedimiento.

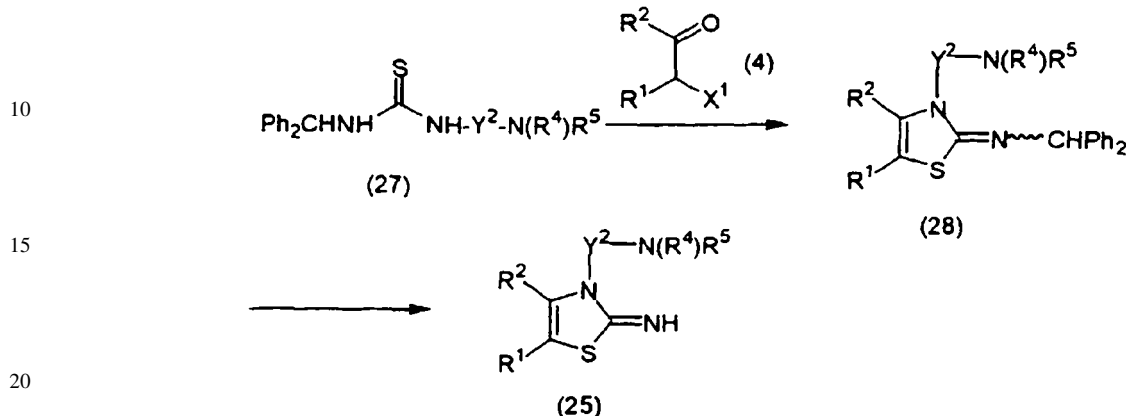


donde R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 y Y^2 se definen como antes; Y^4 es un alquileo sustituido o no sustituido, $-CO(CH_2)_n-$, $-SO_2(CH_2)_n-$, $-CONH(CH_2)_n-$, $-CSNH(CH_2)_n-$, o $-COO(CH_2)_n-$.

ES 2 336 425 T3

El compuesto imina (25) se hace reaccionar con un haluro de alquilo, éster, cloruro de ácido, anhídrido de ácido, éster de ácido clorofórmico, cloruro de sulfonilo, éster de ácido sulfónico, isocianato, o isotiocianato correspondiente, etc. en presencia o ausencia de una base en un disolvente, o con un ácido carboxílico para producir el compuesto (26). La reacción se lleva a cabo de una manera similar a la de la síntesis del compuesto (8).

5



10

15

20

donde R^1 , R^2 , R^4 , R^5 , Y^2 y X^1 se definen como antes.

25

En el Procedimiento anterior, se ilustra el procedimiento para preparar el compuesto (25), utilizando el compuesto de tiourea (27) que está protegido con un grupo difenilmetilo como un grupo protector. De una manera similar a la del Procedimiento I, el compuesto de tiourea protegido (27) y el compuesto de α -haloacetona (4) se hacen reaccionar para producir el compuesto (28). El grupo protector del compuesto (28) se elimina mediante tratamiento con un catalizador ácido en un disolvente para producir el compuesto (25). Los ácidos pueden ser ácidos inorgánicos (p. ej., ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, etc.), ácidos sulfónicos tales como ácido metanosulfónico, etc. Los disolventes pueden ser éteres (p. ej., éter, THF, etc.), alcoholes (p. ej., metanol, etanol, 2-propanol, etc.), ácido acético, y agua. La reacción se lleva a cabo a una temperatura de la temperatura ambiente al punto de ebullición del disolvente.

30

35

Cuando se lleva a cabo el Procedimiento anterior, si fuera necesario, se pueden utilizar técnicas de protección o desprotección. Las técnicas de protección o desprotección se describen en detalle en la publicación de Greene, *et al.*, (T. W. Greene y P. G. M. Wuts, "Protecting Groups in Organic Synthesis", 1991, JOHN WILEY & SONS, INC.).

40

Además, después de formar un compuesto cíclico de 5 miembros, sus grupos funcionales se pueden convertir en otros grupos funcionales. Las reacciones de conversión se pueden llevar a cabo mediante un método convencional utilizado en química orgánica, y estos métodos se describen en los siguientes textos.

45

Jikken Kagaku Koza (en Japonés, es decir, Experimental Chemical Lecture), vol. 19-26 (1992, MARUZEN CO., LTD.)

Seimitsu-Yuki-Gosei (en Japonés, es decir, Fine Organic Synthesis) (1993, Nankodo, Co., Ltd.).

Compendium of Organic Synthetic Methods, Vol. 1-9 (John Wiley & Sons)

50

Comprehensive Organic Synthesis, Vol. 1-9 (1991, Pergamon Press)

Comprehensive Organic Transformations (1989, VCH Publishers)

55

Survey of Organic Syntheses, Vol. 1-2 (1970, 1977, John Wiley & Sons)

60

Específicamente, los grupos éster, los grupos carboxilo, los grupos amido, el grupo hidroxilo, los grupos éter, etc. se pueden transformar entre sí, y los átomos de halógeno se pueden convertir en un grupo amino, y el grupo amino se puede convertir en un grupo urea.

65

El compuesto cíclico de 5 miembros (1) o un intermedio para prepararlo se pueden purificar mediante un método convencional. Cuando el compuesto cíclico de 5 miembros (1) o un intermedio para prepararlo tienen un isómero, tal isómero se puede purificar igualmente, por ejemplo, mediante cromatografía en columna, recristalización, etc. Los disolventes para la recristalización pueden ser alcoholes (p. ej., metanol, etanol, 2-propanol, etc.), éteres (p. ej., éter dietílico, etc.), ésteres (p. ej., acetato de etilo, etc.), hidrocarburos aromáticos (p. ej., tolueno, etc.), cetonas (p. ej., acetona, etc.), hidrocarburos (p. ej., hexano, etc.) o una mezcla de estos disolventes.

Un isómero óptico se puede aislar puro, por ejemplo, mediante resolución óptica. La resolución óptica se lleva a cabo, cuando el presente compuesto o uno de sus intermedios tienen un sustituyente alcalino tal como un grupo amino, etc. tratando el presente compuesto o uno de sus intermedios con un ácido ópticamente activo (p. ej., ácido monocarboxílico tal como ácido mandélico, N-benciloxialanina, ácido láctico, ácido dicarboxílico tal como ácido tartárico, ácido o-diisopropilidientartárico, ácido málico, etc.), un ácido sulfónico tal como ácido canforsulfónico, ácido bromocanforsulfónico) en un disolvente inerte (p. ej., alcoholes tales como metanol, etanol, 2-propanol, etc., éteres tales como éter dietílico, etc., ésteres tales como acetato de etilo, etc., hidrocarburos aromáticos tales como tolueno, etc., acetonitrilo, o una de sus mezclas) para producir una de sus sales. Cuando el presente compuesto o uno de sus intermedios tiene un sustituyente ácido tal como un grupo carboxilo, etc., el presente compuesto o uno de sus intermedios forma una sal con una amina ópticamente activa (p. ej., aminas orgánicas tales como α -fenetilamina, quinina, quinidina, cinchonidina, cinconina, estricnina, etc. La temperatura para formar una sal en el método de resolución opcional anterior puede estar en el intervalo de la temperatura ambiente al punto de ebullición del disolvente que se vaya a utilizar. Con el fin de mejorar la pureza óptica del producto, es deseable subir la temperatura de reacción alrededor del punto de ebullición del disolvente, y antes de recoger las sales precipitadas mediante filtración, enfriar la mezcla de reacción, si fuera necesario, para mejorar el rendimiento. El ácido o la amina ópticamente activos se utilizan en una cantidad de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 2,0 equivalentes, preferiblemente en una cantidad de aproximadamente un equivalente, para 1 equivalente de sustrato. Si fuera necesario, los cristales resultantes se recrystalizan en disolventes inertes tales como alcoholes (p. ej., metanol, etanol, 2-propanol, etc.), éteres (p. ej., éter dietílico, etc.), ésteres (p. ej., acetato de etilo, etc.), hidrocarburos aromáticos (p. ej., tolueno, etc.), acetonitrilo, o una mezcla de estos disolventes para producir una de sus sales ópticas de una mayor pureza. Adicionalmente, si fuera necesario, la sal resultante se trata con un ácido o una base de una manera convencional para producir una base libre.

El compuesto cíclico de 5 miembros (2) de la presente invención o una de sus sales, o uno de sus profármacos éster o amida es útil como medicamento, y especialmente exhibe una actividad inhibidora de la infiltración de leucocitos tales como eosinófilos, linfocitos, etc., y basándose en su actividad farmacológica, es útil como remedio para la inflamación autoinmunitaria, la inflamación alérgica, la inflamación aguda, u otras enfermedades inflamatorias con infiltración celular. La inflamación autoinmunitaria incluye, por ejemplo, reumatismo, esclerosis múltiple, enfermedades inflamatorias del intestino, diabetes mellitus de tipo 1, etc. La inflamación alérgica incluye, por ejemplo, asma bronquial, enfermedades inflamatorias del intestino, rinitis alérgica, dermatitis atópica, urticaria, conjuntivitis alérgica, etc. En el asma bronquial, el presente compuesto cíclico de 5 miembros, etc. es útil especialmente para la respuesta asmática tardía. La inflamación aguda incluye, por ejemplo, las enfermedades pulmonares inflamatorias, etc. Las otras enfermedades inflamatorias incluyen, por ejemplo, síndrome hipereosinofílico, vasculitis eosinofílica, granuloma eosinofílico, rechazo posterior a trasplante, metástasis de tumores, etc. Cuando el presente compuesto se utiliza como agente antiinflamatorio, se puede utilizar combinado con un esteroide, que se utiliza como remedio para las enfermedades inflamatorias, por medio del cual se puede potenciar su efecto terapéutico, y adicionalmente, puede ser posible que se pueda reducir la dosificación de un esteroide que tiene potentes efectos secundarios o no utilizar en absoluto. Cuando el presente compuesto se utiliza como remedio para enfermedades alérgicas, se puede utilizar combinado con un agente antialérgico (p. ej., un agente inhibidor de la liberación de mediadores químicos, un antagonista de histamina, un antagonista de leucotrienos, un antagonista de tromboxano, etc.), y cuando se utiliza como remedio para el asma bronquial, se puede utilizar combinado con un broncodilatador (p. ej., xantinas tales como teofilina, β -estimuladores, etc.), o un agente anticolinérgico. Cuando se utiliza como remedio para enfermedades autoinmunitarias tales como las reumatoideas, se puede utilizar combinado con un agente antiinflamatorio no esteroideo tal como un inhibidor de la ciclooxigenasa (COX), etc.

El compuesto cíclico de 5 miembros de la presente invención, o una de sus sales, o uno de sus profármacos éster o amida, se pueden administrar oralmente o parenteralmente. Cuando se administran oralmente, se administran en una preparación farmacéutica convencional. Cuando se administran parenteralmente, se pueden administrar en forma de una preparación farmacéutica para la administración local, un inyectable, un agente endérmico, etc. La composición farmacéutica para la administración oral o la administración rectal incluye, por ejemplo, cápsulas, comprimidos, píldoras, polvos, sellos, supositorios, líquidos, etc. La preparación inyectable incluye, por ejemplo, soluciones o suspensiones asépticas, etc. La preparación farmacéutica para la administración local incluye, por ejemplo, cremas, pomadas, lociones, preparaciones percutáneas (p. ej., parches convencionales, matrices, etc.).

El presente compuesto se puede formular en una composición farmacéutica utilizando un excipiente o aditivo farmacéutico aceptable mediante un método convencional. El excipiente o diluyente farmacéuticamente aceptable incluye, por ejemplo, portadores, aglutinantes, aromas, tampones, agentes espesantes, agentes colorantes, estabilizadores, emulsionantes, agentes dispersantes, agentes suspensores, conservantes, etc.

El portador o diluyente farmacéuticamente aceptable incluye, por ejemplo, carbonato de magnesio, estearato de magnesio, talco, azúcar, lactosa, pectina, dextrina, almidón, gelatina, tragacanto, metilcelulosa, carboximetilcelulosa sódica, cera de bajo punto de fusión, manteca de cacao, etc.

Las cápsulas se formulan englobando el presente compuesto junto con un portador o diluyente farmacéuticamente aceptable en cápsulas. El presente compuesto se engloba en cápsulas después de mezclar con un portador o diluyente farmacéuticamente aceptable, o sin un portador o diluyente farmacéuticamente aceptable. Los sellos se formulan igualmente.

ES 2 336 425 T3

Los polvos se formulan con una base para polvos farmacéuticamente aceptable. La base incluye, por ejemplo, talco, lactosa, almidón, etc. Las gotas se formulan con una base acuosa o no acuosa y uno o más agentes difusores, agentes suspensores, solubilizantes farmacéuticamente aceptables, etc.

5 Las preparaciones líquidas para inyectables incluyen, por ejemplo, soluciones, suspensiones, emulsiones, etc. tales como soluciones acuosas, soluciones de agua-propilenglicol, etc. Las preparaciones líquidas se pueden formular también en una solución de polietilenglicol o/y propilenglicol que puede contener agua. Las preparaciones líquidas para la administración oral se pueden preparar añadiendo el presente compuesto a agua, y añadiendo a esto adicionalmente agentes colorantes, aromas, estabilizadores, agentes edulcorantes, solubilizantes, agentes espesantes, si fuera necesario. Además, las preparaciones líquidas para la administración oral se pueden preparar también añadiendo el presente compuesto a agua junto con un agente dispersante y añadiendo a esto adicionalmente un agente espesante. El agente espesante incluye, por ejemplo, un goma natural o sintética, resina, metilcelulosa, carboximetilcelulosa sódica, o un agente suspensor convencional farmacéuticamente aceptables, etc.

15 La preparación para la administración local incluye, por ejemplo, las preparaciones líquidas anteriormente mencionadas, y cremas, aerosoles, pulverizaciones, polvos, lociones, pomadas, etc. La preparación para la administración oral se prepara mezclando el presente compuesto con un diluyente o portador farmacéuticamente aceptable convencional. Las pomadas y las cremas se preparan, por ejemplo, añadiendo un agente espesante y/o un agente gelatinizante a una base acuosa u oleosa, y formulándolos. Dicha base incluye, por ejemplo, agua, parafina líquida, aceite vegetal (p. ej., aceite de cacahuete, aceite de ricino, etc.), etc. El agente espesante incluye, por ejemplo, parafina blanda, estearato de aluminio, alcohol cetosteárico, propilenglicol, polietilenglicol, lanolina, lanolina hidrogenada, cera de abejas, etc.

25 La loción se pueden preparar añadiendo uno o más estabilizadores farmacéuticamente aceptables, agentes suspensores, emulsionantes, agentes dispersantes, agentes espesantes, agentes colorantes, aromas, etc. a una base acuosa u oleosa.

La preparación para la administración local contiene adicionalmente, si fuera necesario, agentes antisépticos o inhibidores del crecimiento bacteriano tales como hidroxibenzoato de metilo, hidroxibenzoato de propilo, clorocresol, cloruro de benzalconio, etc.

30 El presente compuesto se puede administrar también nasalmente en forma de una pulverización líquida, polvo o gotas.

35 La dosificación y la frecuencia de administración de los presentes compuestos puede variar de acuerdo con las condiciones, las edades, los pesos de los pacientes y la forma de administración, etc., pero los presentes compuestos se pueden administrar usualmente oralmente a una dosis de aproximadamente 1 a aproximadamente 1000 mg por día en adultos, preferiblemente a una dosis de aproximadamente 2 a aproximadamente 500 mg, especialmente preferiblemente a una dosis de aproximadamente 5 a aproximadamente 100 mg por día en adultos, una vez al día, o dividida en varias unidades de dosificación. Cuando presente compuesto se administra en una preparación inyectable, su dosificación está en el intervalo de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 300 mg, preferiblemente en el intervalo de aproximadamente 1 a aproximadamente 200 mg, una vez al día, o dividida en varias unidades de dosificación.

Ejemplos

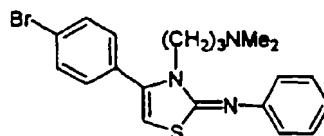
45 La presente invención se ilustra mediante los siguientes Ejemplos, pero no se debe considerar que la limitan.

Ejemplo de Ref. 1

50 *N*-[4-(4-Bromofenil)-3-[3-(dimetilamino)propil]tiazol-2(3H)-ilideno]anilina

50

55



60 Una mezcla de *N*-[3-(dimetilamino)propil]-*N'*-feniltiourea (800 mg) obtenida en el Ejemplo de Referencia 3a como se describe más abajo y 2-bromo-4'-bromoacetofenona (1,09 g) en etanol (30 ml) se calentó con reflujo en atmósfera de nitrógeno. Nueve horas después de eso, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida, y al residuo se le añadió una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico, y la mezcla se extrajo con cloroformo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato sódico, y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (cloroformo : metanol (50:1)), se cristalizó en alcohol isopropílico para producir el compuesto del título (830 mg)

65

p.f.: 110-111°C

ES 2 336 425 T3

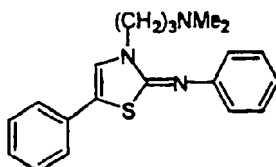
RMN H¹ (CDCl₃): δ 1,79 (2H, m), 2,11 (6H, s), 2,52 (2H, t, J=7,0), 3,92 (2H, t, J=7,0), 5,74 (1H, s), 7,02-7,09 (3H, m), 7,26-7,37 (4H, m), 7,58 (2H, d, J=8,4)

Ejemplo de Ref. 2

5

N-{3-[3-(Dimetilamino)propil]-5-feniltiazol-2(3H)-ilideno}anilina

10



15

Utilizando la *N*-[3-(dimetilamino)propil]-*N'*-feniltiourea (650 mg) obtenida en el Ejemplo de Referencia 3a como se describe más abajo, 2-promo-2-fenilacetoaldehído (600 mg) y *N,N*-dimetilformamida (11 ml), se obtuvo el compuesto del título (497 mg) de una manera similar al Ejemplo de Ref. 1.

20

p.f.: 84-86°C

RMN H¹ (CDCl₃): δ 2,01 (2H, m), 2,26 (6H, s), 2,37 (2H, t, J=6,8), 3,98 (2H, t, J=6,8), 6,97 (1s, s), 7,03-7,38 (10H, m)

25

Ejemplos de Ref. 3 a 7

De una manera similar al Ejemplo de Ref. 1, se hicieron reaccionar diferentes α-bromocetonas y tiourea para producir los compuestos enumerados en la Tabla 1.

30

TABLA 1

35

Ej. Ref.	R ²	Y ¹ -R ³	Y ² -N(R ⁴)R ⁵	rendimiento	p.f. °C
3	fenilo	fenilo	(CH ₂) ₃ NMe ₂	86%	56-58
4	4-metoxifenilo	fenilo	(CH ₂) ₃ NMe ₂	100%	63-65
5	4-bromofenilo	fenilo	(CH ₂) ₂ NMe ₂	58%	126-128
6	4-bromofenilo	2-piridilo	(CH ₂) ₃ NMe ₂	41%	127-128
7	4-bromofenilo	benzoilo	(CH ₂) ₃ NMe ₂	34%	100-102

55

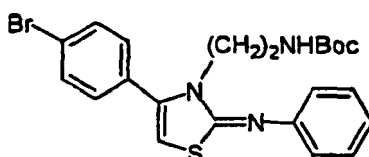
Ejemplo de Ref. 8

N-[3-(2-Aminoetil)-4-(4-bromofenil)thiazol-2(3H)-ilideno]anilina

60

(1) 2-[4-(4-Bromofenil)-2-(fenilimino)thiazol-3(2H)-il]etilcarbamato de *t*-butilo

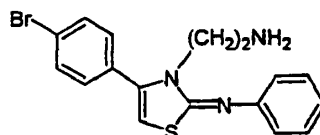
65



ES 2 336 425 T3

Una mezcla de 2-[(anilincarbotioil)amino]-etilcarbamato de t-butilo (1,5 g) obtenido en el Ejemplo de Referencia 1a, 2-bromo-4'-bromoacetofenona (1,55 g), carbonato potásico (772 mg) y N,N-dimetilformamida (38 ml) se calentó a 80°C agitando en atmósfera de nitrógeno. Dos horas después de eso, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida, y al residuo se le añadió una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico, y la mezcla se extrajo con cloroformo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato sódico, y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice [n-hexano : acetato de etilo (9:1)], se cristalizó en alcohol isopropílico para producir el compuesto del título (2,41 g). RMN H¹ (CDCl₃): δ 1,43 (9H, s), 3,38 (2H, m), 3,94 (2H, t, J=5,5), 5,77 (1H, s), 5,91 (1H, m), 7,05-7,12 (3H; m), 7,28-7,38 (4H, m), 7,59 (2H, d, J=8,4)

(2) *N*-[3-(2-Aminoetil)-4-(4-bromofenil)thiazol-2(3H)-ilideno]anilina



Una mezcla de 2-[4-(4-bromofenil)-2-(fenilimino)-thiazol-3(2H)-il]etilcarbamato de t-butilo (1,5 g), ácido trifluoroacético (10 ml) y agua (5 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, y al residuo se le añadió una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico, y la mezcla se extrajo con cloroformo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato sódico, y el disolvente se evaporó. El residuo se cristalizó en n-hexano para producir el compuesto del título (937 mg).

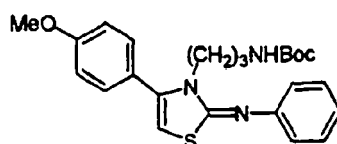
p.f.: 58-61°C

RMN H¹ (CDCl₃): δ 2,93 (2H, t, J=6,6), 3,87 (2H, t, J=6,6), 5,76 (1H, s), 7,04-7,08 (3H, m), 7,26-7,37 (4H, m), 7,59 (2H, d, J=8,4)

Ejemplo de Ref. 9

N-[3-(3-Aminopropil)-4-(4-metoxifenil)thiazol-2(3H)-ilideno]anilina

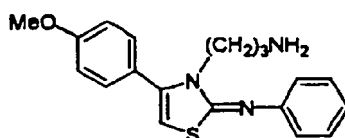
(1) 3-[4-(4-Metoxifenil)-2-(fenilimino)thiazol-3(2H)-il]-propilcarbamato de t-butilo



El 3-[(anilincarbotioil)amino]propilcarbamato de t-butilo (309 mg) obtenido en el Ejemplo de Referencia 4a, 2-bromo-4'-metoxiacetofenona (252 mg), carbonato potásico (339 mg) y etanol (8 ml) se trataron de una manera similar a la del Ejemplo de Ref. 8 (1) para producir el compuesto del título (429 mg).

RMN H¹ (CDCl₃): δ 1,41 (9H, s), 1,64 (2H, m), 3,07 (2H, m), 3,86 (3H, s), 3,95 (2H, t, J=6,6), 5,74 (1H, s), 5,87 (1H, m), 6,97-7,37 (9H, m)

(2) *N*-[3-(3-Aminopropil)-4-(4-metoxifenil)thiazol-2(3H)-ilideno]-anilina



Una mezcla de 3-[4-(4-metoxifenil)-2-(fenilimino)thiazol-3(2H)-il]propilcarbamato de t-butilo (400 mg) y una solución 4N de cloruro de hidrógeno en dioxano (8 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. El disolvente se evaporó a presión reducida, y al residuo se le añadió éter dietílico. La sal insoluble se recogió mediante filtración para producir el compuesto del título (379 mg) en forma de hidrocloreuro.

ES 2 336 425 T3

p.f.: 215-218°C

RMN H¹ (CDCl₃, compuesto amínico libre): 6,170 (2H, m), 2,64 (2H, t, J=6,6), 3,85 (3H, s), 3,94 (2H, t, J=6,6), 5,70 (1H, s), 6,94-7,10 (5H, m), 7,26-7,36 (4H, m)

5

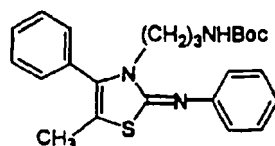
Ejemplo de Ref. 10

N-[3-(3-Aminopropil)-5-metil-4-feniltiazol-2(3H)-ilideno]anilina

10

(1) 3-[5-Metil-4-fenil-2-(fenilimino)tiazol-3(2H)-il]-propilcarbamato de *t*-butilo

15



20

Una mezcla de 3-[(anilincarbotoil)amino]-propilcarbamato de *t*-butilo (300 mg) obtenido en el Ejemplo de Referencia 4a, 2-bromopropiofenona (227 mg) y etanol (8 ml) se calentó con reflujo en atmósfera de nitrógeno. Dos horas después de eso, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida, y al residuo se le añadió una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico, y el residuo se extrajo con cloroformo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato sódico, y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice [n-hexano:acetato de etilo (8:2)] para producir el compuesto del título (389 mg).

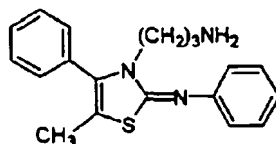
25

RMN H¹ (CDCl₃): δ 1,40 (9H, s), 1,54 (2H, m), 1,91 (3H, s), 3,06 (2H, m), 3,84 (2H, t, J=6,4), 6,04 (1H, m), 7,02-7,49 (10H, m)

30

(2) *N*-[3-(3-Aminopropil)-5-metil-4-feniltiazol-2(3H)-ilideno]-anilina

35



40

45

El 3-[5-metil-4-fenil-2-(fenilimino)tiazol-3(2H)-il]propilcarbamato de *t*-butilo (370 mg) y una solución 4 N de cloruro de hidrógeno en dioxano (4 ml) se trataron de una manera similar a la del Ejemplo de Ref. 9 (2) para producir el compuesto del título (327 mg) en forma de hidrocioruro.

50

p.f.: 240-243°C

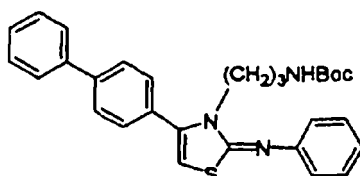
Ejemplo de Ref. 11

N-[3-(3-Aminopropil)-4-(1,1'-bifenil-4-il)tiazol-2(3H)-ilideno]-anilina

55

(1) 3-[4-(1,1'-Bifenil-4-il)-2-(fenilimino)tiazol-3(2H)-il]-propilcarbamato de *t*-butilo

60



65

ES 2 336 425 T3

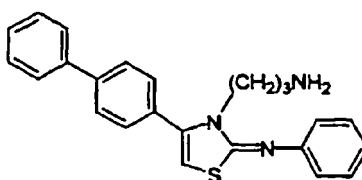
El 3-(anilino-carbotoilamino)propilcarbamato de t-butilo (200 mg) obtenido en el Ejemplo de Referencia 4a, 2-bromo-4'-fenilacetofenona (197 mg) y etanol (4 ml) se trataron de una manera similar al Ejemplo de Ref. 10 (1) para producir el compuesto del título (275 mg).

5 RMN H^1 ($CDCl_3$): δ 1,39 (9H, s), 1,69 (2H, m), 3,11 (2H, m), 4,02 (2H, t, J=6,4), 5,84 (1s, s), 5,87 (1H, m), 7,04-7,18 (3H, m), 7,33-7,48 (7H, m), 7,50-7,70(4H, m)

(2) *N*-[3-(3-Aminopropil)-4-(1,1'-bifenil-4-il)tiazol-2(3H)-ilideno]-anilina

10

15



20

25

Una mezcla de 3-[4-(1,1'-bifenil-4-il)-2-(fenilimino)-tiazol-3(2H)-il]propilcarbamato de t-butilo (233 mg) y una solución 4 N de cloruro de hidrógeno en dioxano (2 ml) se agitó a temperatura ambiente durante una hora. A la mezcla de reacción se le añadió agua, y la mezcla se lavó con éter dietílico. La capa acuosa se alcalinizó con una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico, y la mezcla se extrajo con cloroformo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato sódico, y el disolvente se evaporó a presión reducida para producir el compuesto del título (185 mg).

p.f.: 50-54°C

30

RMN H^1 ($CDCl_3$): δ 1,74 (2H, m), 2,69 (2H, t, J=6,6), 4,02 (2H, t, J=6,6), 5,81 (1H, s), 7,04-7,11 (3H, m), 7,33-7,47 (7H, m), 7,48-7,69 (4H, m)

35

Ejemplos de Ref. 12 a 149

Diferentes α -bromocetonas y tiourea se hicieron reaccionar de una manera similar a los Ejemplos de Ref. 8 a 10 u 11 para producir los compuestos enumerados en las Tablas 2 a 12.

40

TABLA 2

45

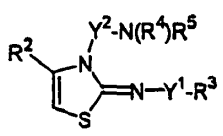
Ej. Ref.	Y^1-R^3	$Y^2-N(R^4)R^5$	rendimiento	p.f. °C
12	fenilo	$(CH_2)_3NH_2$	68% (hidrocloruro)	251- 254
13	2-metoxifenilo	$(CH_2)_3NH_2$	93% (hidrocloruro)	260- 261
14	3-metoxifenilo	$(CH_2)_3NH_2$	86% (hidrocloruro)	228- 231

65

ES 2 336 425 T3

15	4-metoxifenilo	$(\text{CH}_2)_3\text{NH}_2$	97% (hidrocloruro)	252- 254	
5	16	2,5-dimetoxifenilo	$(\text{CH}_2)_3\text{NH}_2$	72% (hidrocloruro)	240- 244
10	17	3,5-dimetoxifenilo	$(\text{CH}_2)_3\text{NH}_2$	60% (hidrocloruro)	226- 228
15	18	2,4-dimetoxifenilo	$(\text{CH}_2)_3\text{NH}_2$	61% (hidrocloruro)	243- 246
20	19	3,4-dimetoxifenilo	$(\text{CH}_2)_3\text{NH}_2$	63% (hidrocloruro)	233- 236
25	20	2-clorofenilo	$(\text{CH}_2)_3\text{NH}_2$	86% (hidrocloruro)	249- 251
30	21	4-clorofenilo	$(\text{CH}_2)_3\text{NH}_2$	69% (hidrocloruro)	255- 258
35	22	4-fluorofenilo	$(\text{CH}_2)_3\text{NH}_2$	67% (hidrocloruro)	250- 252
40	23	2-piridilo	$(\text{CH}_2)_3\text{NH}_2$	35% (hidrocloruro)	208- 211
45	24	3-piridilo	$(\text{CH}_2)_3\text{NH}_2$	73% (hidrocloruro)	208- 210
50	25	4-piridilo	$(\text{CH}_2)_3\text{NH}_2$	30% (hidrocloruro)	212- 216
55	26	fenilo	$\text{CH}_2\text{CH}(\text{OH})-\text{CH}_2\text{NH}_2$	69%	aceite
60	27	fenilo	$(\text{CH}_2)_2\text{CH}-$ $(\text{OH})\text{CH}_2\text{NH}_2$	84%	aceite
65	28	bencilo	$(\text{CH}_2)_3\text{NH}_2$	27% (hidrocloruro)	65-67

TABLA 3

						
Ej. Ref.	R^2	Y^1-R^3	Y^2- $\text{N}(\text{R}^4)\text{R}^5$	rendimiento	p.f. °C	
55	29	2-metoxifenilo	fenilo	$(\text{CH}_2)_2\text{NH}_2$	100% (hidrocloruro)	170- 174
60	30	2-metoxifenilo	fenilo	$(\text{CH}_2)_3\text{NH}_2$	60% (hidrocloruro)	156- 162
65	31	2-metoxifenilo	4-metoxifenilo	$(\text{CH}_2)_3\text{NH}_2$	96% (hidrocloruro)	222- 225
	32	3-metoxifenilo	fenilo	$(\text{CH}_2)_2\text{NH}_2$	(hidrocloruro)	197- 200

ES 2 336 425 T3

33	3-metoxifenilo	fenilo	$(\text{CH}_2)_3\text{NH}_2$	89% (hidrocloruro)	234-237
34	3-metoxifenilo	4-metoxifenilo	$(\text{CH}_2)_3\text{NH}_2$	98% (hidrocloruro)	240-241
35	4-metoxifenilo	fenilo	$(\text{CH}_2)_2\text{NH}_2$	99% (hidrocloruro)	220-222
36	4-metoxifenilo	2-metoxifenilo	$(\text{CH}_2)_3\text{NH}_2$	82% (hidrocloruro)	218-220
37	4-metoxifenilo	3-metoxifenilo	$(\text{CH}_2)_3\text{NH}_2$	80% (hidrocloruro)	223-225
38	4-metoxifenilo	4-metoxifenilo	$(\text{CH}_2)_3\text{NH}_2$	91% (hidrocloruro)	255-257
39	4-metoxifenilo	2,4-dimetoxifenilo		100% (hidrocloruro)	248-250
40	4-metoxifenilo	2,5-dimetoxifenilo	$(\text{CH}_2)_3\text{NH}_2$	89% (hidrocloruro)	249-250
41	4-metoxifenilo	3,4,5-trimetoxifenilo	$(\text{CH}_2)_3\text{NH}_2$	68% (hidrocloruro)	237-238
42	4-metoxifenilo	2-hidroxifenilo	$(\text{CH}_2)_3\text{NH}_2$	53% (hidrocloruro)	154-158

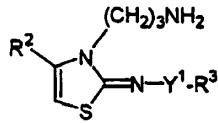
TABLA 4

Ej. Ref.	R ²	Y ¹ -R ³	rendimiento	p.f. °C	
43	4-metoxifenilo	3-hidroxifenilo	86% (hidrocloruro)	170-174	
44	4-metoxifenilo	4-hidroxifenilo	100% (hidrocloruro)	261-262	
45	4-metoxifenilo	3,4-(metilendioxi)fenilo	86% (hidrocloruro)	248-250	
46	4-metoxifenilo	4-fluorofenilo	100% (hidrocloruro)	250-256	
47	4-metoxifenilo	5-metoxi-2-piridilo	100% (hidrocloruro)	83-88	
48	4-metoxifenilo	bencilo	51% (hidrocloruro)	aceite	
49	4-metoxifenilo	fenetilo	18% (hidrocloruro)	205-208	

ES 2 336 425 T3

50	4-metoxifenilo	3-fenilpropilo	8% (hidrocloruro)	aceite
51	4-metoxifenilo	4-piridilmetilo	41% (hidrocloruro)	amorfo
52	4-metoxifenilo	2-(4-piridil)etilo	27% (hidrocloruro)	129- 132
53	4-(metiltio)- fenilo	4-cloro-2,5- dimetoxifenilo	58% (hidrocloruro)	240- 241
54	3,4- dimetoxifenilo	fenilo	100% (hidrocloruro)	256- 258
55	3,4- dimetoxifenilo	3-metoxifenilo	97% (hidrocloruro)	218- 220
56	3,4- dimetoxifenilo	4-metoxifenilo	100% (hidrocloruro)	246- 247
57	3,4- dimetoxifenilo	2,4-dimetoxifenilo	97% (hidrocloruro)	235- 238
58	3,4- dimetoxifenilo	3,4- (metilendioxi) fenilo	69% (hidrocloruro)	243- 245
59	3,4- dimetoxifenilo	4-fluorofenilo	62% (hidrocloruro)	240- 244

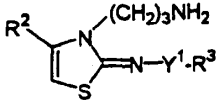
TABLA 5

				
Ej. Ref.	R ²	Y ¹ -R ³	rendimiento	p. f. °C
60	3,4,5-trimetoxifenilo	fenilo	96% (hidrocloruro)	135- 139
61	3,4,5-trimetoxifenilo	4-metoxifenilo	97% (hidrocloruro)	233- 235
62	3,4,5-trimetoxifenilo	2,4-dimetoxifenilo	86% (hidrocloruro)	233- 236
63	3,4,5-trimetoxifenilo	3,4- (metilendioxi) fenilo	87% (hidrocloruro)	230- 233
64	3,4,5-trimetoxifenilo	4-fluorofenilo	76% (hidrocloruro)	232- 233
65	4- (metanosulfonyl) fenilo	fenilo	87% (hidrocloruro)	156- 160
66	3,4- (metilendioxi) fenilo	fenilo	61% (hidrocloruro)	226- 228
67	3,4- (metilendioxi) fenilo	2-metoxifenilo	90% (hidrocloruro)	248- 251

ES 2 336 425 T3

68	3,4-(metilendioxi) fenilo	3-metoxifenilo	100% (hidrocloruro)	247-250
69	3,4-(metilendioxi) fenilo	4-metoxifenilo	37% (hidrocloruro)	256-259

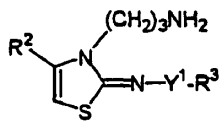
TABLA 6

				
Ej. Ref.	R ²	Y ¹ -R ³	rendimiento	p.f. °C
70	3,4-(metilendioxi) fenilo	2,4-dimetoxifenilo	70% (hidrocloruro)	220-224
71	3,4-(metilendioxi) fenilo	3,4,5-trimetoxifenilo	55% (hidrocloruro)	66-70
72	3,4-(metilendioxi) fenilo	2,3-(metilendioxi) fenilo	74% (hidrocloruro)	230-232
73	3,4-(metilendioxi) fenilo	3,4-(metilendioxi) fenilo	62% (hidrocloruro)	242-245
74	3,4-(metilendioxi) fenilo	2-metoxi-4,5-(metilendioxi) fenilo	100% (hidrocloruro)	248-251
75	3,4-(metilendioxi) fenilo	2-metoxi-4-(trifluorometoxi) fenilo	69% (hidrocloruro)	237-238
76	3,4-(metilendioxi) fenilo	2-(trifluorometoxi) fenilo	98% (hidrocloruro)	233-236
77	3,4-(metilendioxi) fenilo	4-(trifluorometoxi) fenilo	82% (hidrocloruro)	232-234
78	3,4-(metilendioxi) fenilo	4-cloro-2-metoxifenilo	82% (hidrocloruro)	254-256
79	3,4-(metilendioxi) fenilo	4-cloro-2,5-dimetoxifenilo	93% (hidrocloruro)	235-237

ES 2 336 425 T3

TABLA 7

5

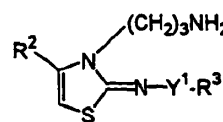


10

Ej. Ref.	R ²	Y ¹ -R ³	rendimiento	p. f. °C	
80	3,4-(metilendioxi) fenilo	2,4-dicloro-6-metoxifenilo	76% (hidrocloruro)	172-176	
15	81	3,4-(metilendioxi) fenilo	4-cloro-2,6-dimetoxifenilo	98% (hidrocloruro)	174-178
20	82	3,4-(metilendioxi) fenilo	4-cloro-2-metoxi-5-	89% (hidrocloruro)	210-213
25	83	3,4-(metilendioxi) fenilo	4-nitro-2-metoxifenilo	70% (hidrocloruro)	226-228
30	84	3,4-(metilendioxi) fenilo	4-metilfenilo	84% (hidrocloruro)	252-253
35	85	3,4-(metilendioxi) fenilo	4-(trifluorometil)-fenilo	56% (hidrocloruro)	209-212
40	86	3,4-(metilendioxi) fenilo	2-bromo-4-(trifluorometoxi)-fenilo	80% (hidrocloruro)	154-159
	87	3,4-(metilendioxi) fenilo	4-bromo-2-(trifluorometoxi) fenilo	12% (hidrocloruro)	244-246
	88	3,4-(metilendioxi) fenilo	4-fluorofenilo	74% (hidrocloruro)	225-226
	89	3,4-(metilendioxi) fenilo	3,4-difluorofenilo	35% (hidrocloruro)	216-218

TABLA 8

45



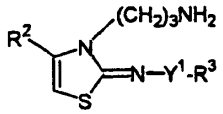
50

Ej. Ref.	R ²	Y ¹ -R ³	rendimiento	p. f. °C	
55	90	3,4-(metilendioxi)-fenilo	2,4-difluorofenilo	45% (hidrocloruro)	244-246
60	91	3,4-(metilendioxi)-fenilo	2,4,6-trifluorofenilo	100% (hidrocloruro)	232-234
65	92	3,4-(metilendioxi)-fenilo	4-fluoro-2-nitrofenilo	72% (hidrocloruro)	225-229

ES 2 336 425 T3

93	3,4-(metilendioxi)-fenilo	2,4-diclorofenilo	91% (hidrocloruro)	166-173
94	3,4-(metilendioxi)-fenilo	5-isoquinolilo	86% (hidrocloruro)	255-259
95	3,4-(metilendioxi)-fenilo	8-quinolilo	78% (hidrocloruro)	182-184
96	4-(trifluorometoxi)-fenilo	2-metoxi-4-(trifluorometoxi) fenilo	82% (hidrocloruro)	137-139
97	4-(trifluorometoxi)-fenilo	2-metoxi-4-nitrofenilo	53% (hidrocloruro)	100-104
98	4-(trifluorometoxi)-fenilo	4-cloro-2,5-dimetoxifenilo	59% (hidrocloruro)	84-88
99	4-(metanosulfonil)-fenilo	4-metoxifenilo	59% (hidrocloruro)	243-245

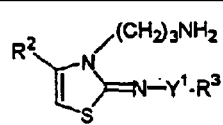
TABLA 9

				
Ej. Ref.	R ²	Y ¹ -R ³	rendimiento	p. f. °C
100	4-fluorofenilo	fenilo	73% (hidrocloruro)	234-237
101	fenilo	4-fluoro-3-metoxifenilo	93% (hidrocloruro)	227-230
102	4-fluorofenilo	4-metoxifenilo	59% (hidrocloruro)	252-254
103	4-fluorofenilo	2,4-dimetoxifenilo	100% (hidrocloruro)	108-112
104	4-fluorofenilo	3,4,5-trimetoxifenilo	90% (hidrocloruro)	amorfo
105	4-fluorofenilo	2-metoxi-4,5-(metilendioxi) fenilo	60% (hidrocloruro)	243-244
106	4-fluorofenilo	4-cloro-2-metoxifenilo	100% (hidrocloruro)	199-202
107	4-fluorofenilo	4-cloro-2-metoxi-5-metilfenilo	51% (hidrocloruro)	228-230

ES 2 336 425 T3

108	4-fluorofenilo	4-cloro-2,5-dimetoxifenilo	86% (hidrocloruro)	221-223
109	4-fluorofenilo	4-nitro-2-metoxifenilo	60% (hidrocloruro)	68-73
110	4-fluorofenilo	2-(trifluorometoxi) fenilo	100% (hidrocloruro)	238-241
111	4-fluorofenilo	4-(trifluorometoxi) fenilo	68% (hidrocloruro)	226-228

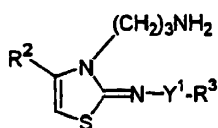
TABLA 10

				
Ej. Ref.	R ²	Y ¹ -R ³	rendimiento	p.f. °C
112	4-fluorofenilo	4-metilfenilo	70% (hidrocloruro)	254-256
113	4-fluorofenilo	4-(trifluorometil) fenilo	15% (hidrocloruro)	218-219
114	4-fluorofenilo	2-fluorofenilo	64% (hidrocloruro)	244-246
115	4-fluorofenilo	3-fluorofenilo	68% (hidrocloruro)	235-237
116	4-fluorofenilo	4-fluorofenilo	57% (hidrocloruro)	241-244
117	4-fluorofenilo	2,4,6-trifluorofenilo	100% (hidrocloruro)	256-259
118	4-fluorofenilo	3,4-difluorofenilo	27% (hidrocloruro)	228-230
119	4-fluorofenilo	2,4-difluorofenilo	81% (hidrocloruro)	235-237
120	4-fluorofenilo	4-fluoro-2-nitrofenilo	61% (hidrocloruro)	184-190
121	4-fluorofenilo	2,4-diclorofenilo	97% (hidrocloruro)	232-234
122	4-fluorofenilo	2-piridilo	91%	aceite
123	4-clorofenilo	fenilo	91% (hidrocloruro)	230-232
124	4-clorofenilo	2-piridilo	89%	82-85
125	4-clorofenilo	5-metoxi-2-piridilo	84%	145-148
126	4-clorofenilo	5-metil-2-piridilo	83%	125-127

ES 2 336 425 T3

TABLA 11

Ej. Ref.	R ²	Y ¹ -R ³	rendimiento	p.f. °C
127	4-clorofenilo	fenetilo	29% (hidrocloruro)	187-189
128	4-clorofenilo	3-fenilpropilo	36%	aceite
129	4-clorofenilo	3-piridilmetilo	47% (hidrocloruro)	86-90
130	4-clorofenilo	4-piridilmetilo	61%	aceite
131	3,4-diclorofenilo	fenilo	70% (hidrocloruro)	195-197
132	4-bromofenilo	fenilo	53% (hidrocloruro)	241-242
133	4-nitrofenilo	fenilo	(hidrocloruro)	222-224
134	4-bromofenilo-	bencenosulfonilo	(hidrocloruro)	125-130
135	4-(metoxicarbonil)-fenilo	fenilo	95% (hidrocloruro)	161-165
136	2-naftil	fenilo	89%	aceite
137	4-hidroxifenilo	fenilo	56% (hidrocloruro)	250-252
138	4-(metiltio) fenilo	fenilo	99% (hidrocloruro)	190-193
139	4-(metiltio)-fenilo	4-metoxifenilo	89% (hidrocloruro)	250-252
140	4-(metiltio) fenilo	2,4-dimetoxifenilo	98% (hidrocloruro)	244-246
141	4-(metiltio) fenilo	2,5-dimetoxifenilo	92% (hidrocloruro)	238-241



ES 2 336 425 T3

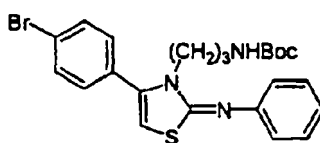
TABLA 12

Ej. Ref.	R ²	Y ¹ -R ³	Y ² -N(R ⁴)R ⁵	rendimiento	p.f. °C
142	3,4-dimetoxifenilo	fenilo	(CH ₂) ₂ NH ₂	100% (hidrocloruro)	231-233
143	3,4-(metileno-dioxi)fenilo	fenilo	(CH ₂) ₂ NH ₂	76% (hidrocloruro)	210-211
144	4-fluorofenil-fenilo	fenilo	(CH ₂) ₂ NH ₂	100% (hidrocloruro)	224-236
145	4-(metano-sulfonyl)fenilo	fenilo	(CH ₂) ₂ NH ₂	84% (hidrocloruro)	220-222
146	4-bromofenilo	fenilo	(CH ₂) ₄ NH ₂	77%	127-129
147	4-bromofenilo	2-piridilo	(CH ₂) ₄ NH ₂	67%	93-95
148	4-bromofenilo	3-piridilo	(CH ₂) ₄ NH ₂	82%	amorfo
149	4-bromofenilo	fenilo	(CH ₂) ₅ NH ₂	95%	aceite

Ejemplo de Ref. 150

N-{4-(4-Bromofenil)-3-[(3-metilamino)propil]tiazol-2(3H)-ilideno}-anilina

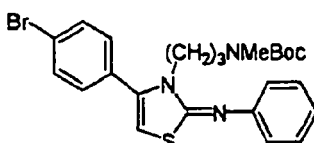
(1) 3-[4-(4-Bromofenil)-2-(fenilimino)tiazol-3(2H)-il]-propilcarbamato *t*-butilo



El 3-(anilincarbotoilamino)propilcarbamato de *t*-butilo (3 g) obtenido en el Ejemplo de Referencia 4a, 2-bromo-4'-bromoacetofenona (2,97 g), carbonato potásico (2,01 g), y *N,N*-dimetilformamida (75 ml) se trataron de una manera similar a la del Ejemplo de Ref. 8 (1) para producir el compuesto del título (2,90 g).

RMN H¹ (CDCl₃): δ 1,41 (9H, s), 1,65 (2H, m), 3,08 (2H, m), 3,93 (2H, t, J=6,6), 5,73 (1H, m), 5,79 (1H, s), 7,14 (3H, m), 7,24-7,37 (4H, m), 7,60 (2H, d, J=8,4)

(2) 3-[4-(4-Bromofenil)-2-(fenilimino)tiazol-3(2H)-il]-propil(metil)carbamato de *t*-butilo



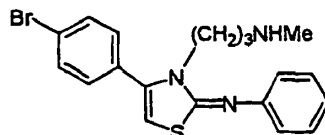
El 3-[4-(4-bromofenil)-2-(fenilimino)tiazol-3(2H)-il]-propilcarbamato de *t*-butilo (250 mg) se disolvió en *N,N*-dimetilformamida (2 ml), y a esto se le añadió hidruro sódico (26 mg, dispersión en aceite al 60%) en atmósfera de

ES 2 336 425 T3

nitrógeno en un baño de hielo, y la mezcla se agitó durante 15 minutos. A la mezcla de reacción se le añadió yoduro de metilo (41 μ l), y la mezcla se templó a temperatura ambiente, y se agitó durante 6 horas. Se añadió agua a la mezcla de reacción, y la mezcla se extrajo con éter dietílico. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato sódico, y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice [n-hexano : acetato de etilo (10:1)] para producir el compuesto del título (249 mg) en forma de un aceite incoloro.

RMN H^1 ($CDCl_3$): δ 1,40 (9H, s), 1,86 (2H, m), 2,72 (3H, s), 3,16 (2H, m), 3,81 (2H, t, J=7,5), 5,76 (1H, s), 7,03-7,08 (3H; m), 7,25 (2H, d, J=8,4), 7,34 (2H, m), 7,59 (2H, d, J=8,4)

(3) *N*-[4-(4-Bromofenil)-3-[3-(metilamino)propil]tiazol-2(3H)-ilideno]anilina



El 3-[4-(4-bromofenil)-2-(fenilimino)tiazol-3(2H)-il]-propil(metil)carbamato *t*-butilo (200 mg) se trató de una manera similar al Ejemplo de Ref. 8 (2) para producir el compuesto del título (149 mg).

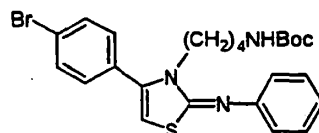
p.f.: 143-148°C

RMN H^1 ($CDCl_3$): δ 1,84 (2H, m), 2,38 (3H, s), 2,61 (2H, t, J=6,8), 3,92 (2H, t, J=6,8), 5,80 (1H, s), 7,05-7,10 (3H, m), 7,26 (2H, d, J=8,4), 7,36 (2H, m), 7,60 (2H, d, J=8,4)

Ejemplo de Ref. 151

N-[4-(4-Bromofenil)-3-[4-(metilamino)butil]tiazol-2(3H)-ilideno]-anilina

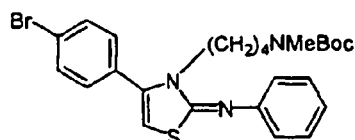
(1) 4-[4-(4-Bromofenil)-2-(fenilimino)tiazol-3(2H)-il]butil-carbamato de *t*-butilo



El 4-(anilino-carbotioilamino)butilcarbamato de *t*-butilo (1,5 g) obtenido en el Ejemplo de Referencia 21a, 2-bromo-4'-bromoacetofeno (1,42 g), carbonato potásico (962 mg) y *N,N*-dimetilformamida (35 ml) se trataron de una manera similar al Ejemplo de Ref. 8 (1) para producir el compuesto del título (2,1 g) en forma amorfa.

RMN H^1 ($CDCl_3$): δ 1,36-1,40 (11H, m), 1,67 (2H, m), 3,09 (2H, m), 3,80 (2H, t, J=7,5), 4,90 (1H, m), 5,75 (1H, s), 7,03-7,09 (3H, m), 7,25 (2H, d, J=8,4), 7,34 (2H, m), 7,59 (2H, d, J=8,4)

(2) 4-[4-(4-Bromofenil)-2-(fenilimino)tiazol-3(2H)-il]butil-(metil)carbamato de *t*-butilo



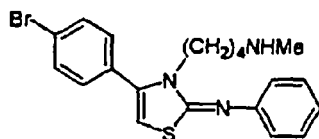
El 4-[4-(4-bromofenil)-2-(fenilimino)tiazol-3(2H)-il]-butilcarbamato de *t*-butilo (250 mg) se trató de una manera similar al Ejemplo de Ref. 150 (2) para producir el compuesto del título (205 mg) en forma de un aceite incoloro.

RMN H^1 ($CDCl_3$): δ 1,29-1,50 (11H, m), 1,59 (2H, m), 2,77 (3H, s), 3,11 (2H, m), 3,84 (2H, t, J=6,8), 5,75 (1H, s), 7,03-7,07 (3H, m), 7,25 (2H, d, J=8,4), 7,35 (2H, m), 7,59 (2H, d, J=8,4)

ES 2 336 425 T3

(3) *N*-[4-(4-Bromofenil)-3-[4-(metilamino)butil]tiazol-2(3H)-ilideno]anilina

5



10

El compuesto (205 mg) obtenido en el apartado (2) anterior se trató de una manera similar al Ejemplo de Ref. 8 (2) para producir el compuesto del título (158 mg).

p.f.: 56-57°C

15

RMN H^1 ($CDCl_3$): δ 1,46 (2H, m), 1,70 (2H, m), 2,37 (3H, s), 2,56 (2H, t, J=7,0), 3,82 (2H, t, J=7,5), 5,76 (1H, s), 7,05-7,09 (3H, m), 7,26 (2H, d, J=8,4), 7,35 (2H, m), 7,59 (2H, d, J=8,4)

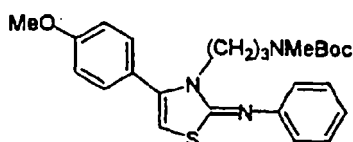
Ejemplo de Ref. 152

20

N-[4-(4-Metoxifenil)-3-[3-(metilamino)propil]tiazol-2(3H)-ilideno]anilina

(1) 3-[4-(4-Metoxifenil)-2-(fenilimino)tiazol-3(2H)-il]propil-(metil)carbamato

25



30

El 3-[4-(4-metoxifenil)-2-(fenilimino)tiazol-3(2H)-il]propilcarbamato de t-butilo (1,4 g) obtenido en el Ejemplo de Ref. 9 (1) se trató de una manera similar al Ejemplo de Ref. 150 (2) para producir el compuesto del título (740 mg) en forma de un aceite incoloro.

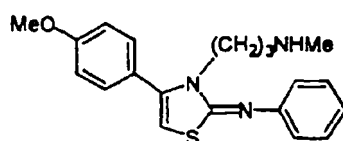
35

RMN H^1 ($CDCl_3$): δ 1,39 (9H, s), 1,86 (2H, m), 2,71 (3H, s), 3,14 (2H, m), 3,82 (2H, t, J=7,5), 3,86 (3H, s), 5,69 (1H, s), 6,96 (2H, d, J=8,8), 7,04-7,09 (3H, m), 7,26-7,37 (4H, m)

40

(2) *N*-[4-(4-Metoxifenil)-3-[3-(metilamino)propil]tiazol-2(3H)-ilideno]anilina

45



50

El compuesto (74 mg) obtenido en el apartado (1) anterior se trató de una manera similar al Ejemplo de Ref. 9 (2) para producir el compuesto del título (750 mg) en forma de hidrocloreuro.

p.f.: 143-146°C

55

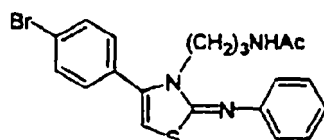
RMN H^1 ($CDCl_3$, compuesto libre): δ 1,77 (2H, m), 2,32 (3H, s), 2,48 (2H, t, J=6,8), 3,86 (3H, s), 3,92 (2H, t, J=7,0), 5,69 (1H, s), 6,96 (2H, d, J=8,8), 7,02-7,09 (3H, m), 7,26-7,37 (4H, m)

Ejemplo de Ref. 153

60

N-[3-[4-(4-Bromofenil)-2-feniliminotiazol-3(2H)-il]propil]-acetamida

65



ES 2 336 425 T3

El hidrocloreto de N-[3-(3-aminopropil)-4-(4-bromofenil)-tiazol-2(3H)-ilideno]-anilina (730 mg) obtenido en el Ejemplo de Ref. 132 y trietilamina (0,77 ml) se disolvieron en N,N-dimetilformamida (5 ml), y a esto se le añadió gota a gota anhídrido acético en un baño de hielo en atmósfera de nitrógeno. La mezcla se agitó a la misma temperatura durante 2 horas, y a esto se le añadió una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico, y después la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato sódico, y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se cristalizó en alcohol isopropílico para producir el compuesto del título (580 mg).

p.f.: 155-157°C

RMN H¹ (CDCl₃): δ 1,66 (2H, m), 1,86 (3H, s), 3,24 (2H, m), 3,90 (2H, t, J=6,4), 5,81 (1H, s), 7,05-7,12 (3H, m), 7,12-7,40 (5H, m), 7,61 (2H, d, J=8,4)

Ejemplos de Ref. 154 a 167

Diferentes compuestos amínicos y anhídrido acético se hicieron reaccionar de una manera similar al Ejemplo de Ref. 153 para producir los compuestos amídicos enumerados en la Tabla 13.

TABLA 13

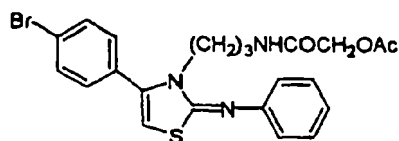
Ej. Ref.	R ²	Y ¹ -R ³	Y ² -N(R ⁴)R ⁵	rendimiento	p. f. °C
154	4-metoxifenilo	fenilo	(CH ₂) ₂ NHAc	88%	97-98
155	4-metoxifenilo	fenilo	(CH ₂) ₃ NHAc	72%	143-145
156	4-metoxifenilo	4-metoxifenilo	(CH ₂) ₃ NHAc	79%	137-138
157	4-metoxifenilo	2,4-dimetoxifenilo	(CH ₂) ₃ NHAc	79%	138-139
158	4-metoxifenilo	2,5-dimetoxifenilo	(CH ₂) ₃ NHAc	100%	aceite
159	4-metoxifenilo	3,4,5-trimetoxifenilo	(CH ₂) ₃ NHAc	84%	138-140
160	4-metoxifenilo	5-metoxi-2-piridil	(CH ₂) ₃ NHAc	50%	144-146
161	3,4-dimetoxifenilo	4-metoxifenilo	(CH ₂) ₃ NHAc	81%	87-90
162	3,4,5-trimetoxifenilo	4-metoxifenilo	(CH ₂) ₃ NHAc	86%	143-145
163	4-metoxifenilo	4-piridilmetil	(CH ₂) ₃ NHAc	28%	118-123
164	3,4-(metilendioxi)-fenilo	2-metoxifenilo	(CH ₂) ₃ NHAc	79%	166-169
165	4-fluorofenilo	2-fluorofenilo	(CH ₂) ₃ NHAc	85%	159-160
166	4-fluorofenilo	3-fluorofenilo	(CH ₂) ₃ NHAc	81%	140-141
167	4-fluorofenilo	4-fluorofenilo	(CH ₂) ₃ NHAc	89%	157-158

ES 2 336 425 T3

Ejemplo de Ref. 168

2-({3-[4-(4-Bromofenil)-2-(fenilimino)-tiazol-3(2H)-il]propil}-amino)-2-oxoacetato de etilo

5



10

El compuesto amínico (1,21 g) obtenido en el Ejemplo de Ref. 132 y trietilamina (800 mg) se suspendieron en tetrahidrofurano (15 ml), y a esto se le añadió gota a gota cloruro de acetoxiacetilo (466 mg) a temperatura ambiente en atmósfera de nitrógeno. La mezcla se agitó a la misma temperatura durante 30 minutos, y a esto se le añadió una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato sódico, y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice [cloroformo : metanol (97:3)] para producir el compuesto del título (1,1 g).

15

20

p.f.: 156-159°C

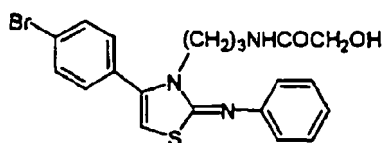
RMN H^1 ($CDCl_3$): δ 1,56 (2H, m), 1,64 (3H, s), 3,35 (2H, m), 3,90 (2H, t, J=6,1), 4,46 (2H, s), 5,79 (1H, s), 7,00-7,10 (3H, m), 7,24 (2H, d, J=8,4), 7,34 (2H, m), 7,58 (2H, d, J=8,4), 8,01 (1H, t, J=5,9)

25

Ejemplo 169

N-{3-[4-(4-Bromofenil)-2-(fenilimino)-tiazol-3(2H)-il]propil}-2-hidroxiacetamida

30



35

Una mezcla del compuesto (1,1 g) obtenido en el Ejemplo de Ref. 168 anterior, una solución acuosa de hidróxido de sodio al 5% (2 ml) y metanol (15 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, y al residuo se le añadió agua, y la mezcla se extrajo con cloroformo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato sódico, y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice [cloroformo : metanol (99:1)] para producir el compuesto del título (923 mg).

40

45

p.f.: 185-186°C

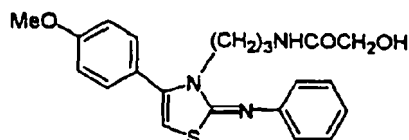
RMN H^1 ($CDCl_3$): δ 1,70 (2H, m), 2,52 (1H, m), 3,32 (2H, m), 3,88-3,95 (4H, m), 5,81 (1H, s), 7,04-7,12 (3H, m), 7,26 (2H, d, J=8,4), 7,34 (2H, m), 7,61 (2H, d, J=8,4), 7,68 (1H, m)

50

Ejemplo 170

2-Hidroxi-N-{3-[4-(4-metoxifenil)-2-(fenilimino)-tiazol-3(2H)-il]propil}acetamida

55



60

El hidrocloreto de N-[3-(3-aminopropil)-4-(4-metoxifenil)-tiazol-2(3H)-ilideno]anilina (1,2 g) obtenido en el Ejemplo de Ref. 9 se trató de una manera similar al Ejemplo de Ref. 168 y al Ejemplo 169 para producir el compuesto del título (1,1 g) en forma de aceite.

65

RMN H^1 ($CDCl_3$): δ 1,69 (2H, m), 2,74 (1H, t, J=5,5), 3,31 (2H, m), 3,87 (3H, s), 3,89-3,94 (4H, m), 5,75 (1H, s), 6,98 (2H, d, J=8,8), 7,05-7,11 (3H, m), 7,26-7,38 (4H, m), 7,74 (1H, m)

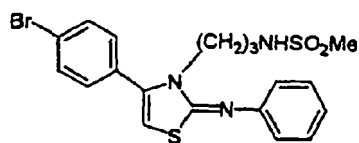
ES 2 336 425 T3

Ejemplo de Ref. 171

N-[3-[4-(4-Bromofenil)-2-feniliminotiazol-3(2H)-il]propil]-metanosulfonamida

5

10



15 El compuesto amínico (1,21 g) obtenido en el Ejemplo de Ref. 132 y trietilamina (800 mg) se suspendieron en tetrahidrofurano (15 ml), y a esto se le añadió gota a gota cloruro de metanosulfonilo (391 mg) a temperatura ambiente en atmósfera de nitrógeno. La mezcla se agitó a la misma temperatura durante 30 minutos, y a esto se le añadió una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico, y después la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato sódico, y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice [cloroformo : metanol (97:3)] para producir el compuesto del título (1,04 g).

20

p.f.: 128-134°C

25 RMN H¹ (CDCl₃): δ 1,69 (2H, m), 2,77 (3H, s), 3,13 (2H, m), 3,96 (2H, t, J=6,0), 5,84 (1H, s), 6,66 (1H, m), 7,06-7,13 (3H, m), 7,24 (2H, d, J=8,2), 7,36 (2H, m), 7,61 (2H, d, J=8,2)

30

Ejemplos de Ref. 172 a 174

35 El compuesto amínico obtenido en el Ejemplo de Ref. 132 o el Ejemplo de Ref. 9 y cloruro de metanosulfonilo o cloruro de p-toluenosulfonilo se hicieron reaccionar de una manera similar al Ejemplo de Ref. 171 para producir los compuestos de sulfonamida enumerados en la Tabla 14.

TABLA 14

35

Ej. Ref.	R ²	Y ² -N(R ⁴)R ⁵	rendimiento	p.f. °C
172	4-metoxifenilo	(CH ₂) ₃ NHSO ₂ Me	43%	179-181
173	4-metoxifenilo	(CH ₂) ₃ NHTs	46%	128-130
174	4-bromofenilo	(CH ₂) ₃ NHTs	95%	137-141
Ts: grupo tosilo				

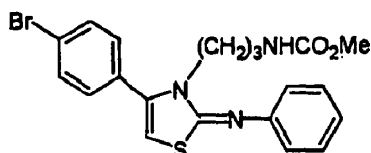
55

Ejemplo de Ref. 175

N-[3-[4-(4-Bromofenil)-2-fenilimino]tiazol-3(2H)-il]propilcarbamato de metilo

60

65



ES 2 336 425 T3

El compuesto amínico (1,21 g) obtenido en el Ejemplo de Ref. 132 y trietilamina (800 mg) se suspendieron en tetrahidrofurano (15 ml), y a esto se le añadió gota a gota cloroformiato de metilo (322 mg) a temperatura ambiente en atmósfera de nitrógeno. La mezcla se agitó a la misma temperatura durante 30 minutos, y a la mezcla de reacción se le añadió una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo.
5 La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato sódico, y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice [cloroformo : metanol (95:5)] para producir el compuesto del título (1,05 g).

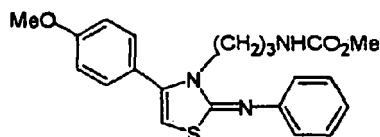
p.f.: 132-134°C

10 RMN H¹ (CDCl₃): δ 1,62 (2H, m), 3,13 (2H, m), 3,60 (3H, s), 3,90 (2H, t, J=6,4), 5,77 (1H, s), 6,02 (1H, m), 7,03-7,10 (3H, m), 7,21-7,37 (4H, m), 7,56 (2H, d, J=8,4)

15 Ejemplo de Ref. 176

3-[4-(4-Metoxifenil)-2-(fenilimino)tiazol-3(2H)-il]propilcarbamato de metilo

20



25

El compuesto amínico (1,2 g) obtenido mediante el método del Ejemplo de Ref. 9 se trató de una manera similar al Ejemplo de Ref. 175 para producir el compuesto del título (698 mg).

p.f.: 106-108°C

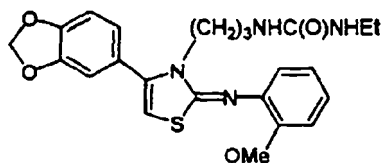
30 RMN H¹ (CDCl₃): δ 1,61 (2H, m), 3,16 (2H, m), 3,61 (3H, s), 3,86 (3H, s), 3,93 (2H, t, J=6,3), 5,73 (1H, s), 6,11 (1H, m), 6,97 (2H, d, J=8,6), 7,04-7,12 (3H, m), 7,26-7,38 (4H, m)

35

Ejemplo 177

40 *N-{3-[2-(2-Metoxifenil)-4-(3,4-metilendioxifenil)iminotiazol-3(2H)-il]propil}-N'-etilurea*

45



50

El compuesto amínico (200 mg) obtenido en el Ejemplo de Ref. 67 y trietilamina (0,13 ml) se disolvieron en N,N-dimetilformamida (4 ml), y a esto se le añadió gota a gota isocianato de etilo (38 μl) en un baño de hielo en atmósfera de nitrógeno. La mezcla se agitó a la misma temperatura durante 1,5 horas, y a esto se le añadió una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato sódico, y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se cristalizó en éter dietílico para producir el compuesto del título (147 mg).

55

60 p.f.: 134-136°C

RMN H¹ (CDCl₃): δ 1,02 (3H, t, J=7,2), 1,54 (2H, m), 3,09-3,16 (4H, m), 3,84 (3H, s), 4,04 (2H, t, J=6,1), 4,29 (1H, m), 5,75 (1H, s), 6,05 (2H, s), 6,44 (1H, m), 6,83-6,86 (3H, m), 6,99-7,26 (4H, m)

65

ES 2 336 425 T3

Ejemplos 178 a 183

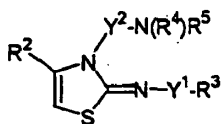
Los compuestos amínicos obtenidos mediante el método del Ejemplo de Ref. 9, Ejemplo de Ref. 79 o Ejemplo de Ref. 108 e isocianato de etilo o isotiocianato de etilo se hicieron reaccionar de una manera similar a la del Ejemplo 177 para producir los compuestos de urea y los compuestos de tiourea enumerados en la Tabla 15.

TABLA 15

10

Ej.	R ²	Y ¹ -R ³	Y ² -N(R ⁴)R ⁵	rendimiento	p. f. °C
178	4-metoxifenilo	fenilo	(CH ₂) ₃ NH-C(O)NHet	83%	126-132
Ref. 179	3,4-(metilendioxi)-fenilo	4-cloro-2,5-dimetoxifenilo	(CH ₂) ₃ NH-	70%	155-160
Ref. 180	4-fluorofenilo	4-cloro-2,5-dimetoxifenilo	(CH ₂) ₃ NHC-(O)NHet	62%	152-156
Ref. 181	4-metoxifenilo	fenilo	(CH ₂) ₃ NHC-	100%	180-183
Ref. 182	3,4-(metilendioxi)fenilo	4-cloro-2,5-dimetoxifenilo	(CH ₂) ₃ NHC-	82%	175-177
Ref. 183	4-fluorofenilo	4-cloro-2,5-dimetoxifenilo	(CH ₂) ₃ NHC-(S)NHet	76%	185-186

15



20

25

30

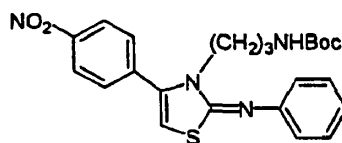
35

40

Ejemplo de Ref. 184

(1) 3-[4-(4-Nitrofenil)-2-(fenilimino)thiazol-3(2H)-il]propilcarbamato de t-butilo

45



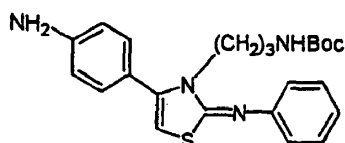
50

Una mezcla de 3-(anilincarbotoilamino)propil-carbamato de t-butilo (6,2 g) obtenido en el Ejemplo de Referencia 4a, 2-bromo-4'-nitroacetofenona (4,9 g) y etanol (50 ml) se calentó con refluxo en atmósfera de nitrógeno. Una hora después de eso, se dejó enfriar la mezcla de reacción, y los cristales precipitados se recogieron mediante filtración para producir el compuesto del título (8,84 g) en forma de hidrobromuro.

55

(2) 3-[4-(4-Aminofenil)-2-(fenilimino)thiazol-3(2H)-il]propilcarbamato de t-Butilo

60



65

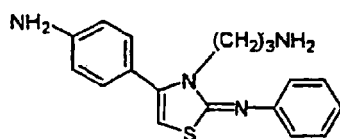
ES 2 336 425 T3

Una mezcla del compuesto (1 g) obtenido en el apartado (1) anterior, paladio sobre carbón activo al 10% (200 mg) y metanol (50 ml) se sometió a hidrogenación a temperatura ambiente a presión atmosférica. Tres horas después de eso, la mezcla de reacción se filtró a través de celite, y el producto filtrado se evaporó a presión reducida. Al residuo se le añadió una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato sódico, y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice [cloroformo : metanol (98:2)] para producir el compuesto del título (640 mg).

RMN H¹ (CDCl₃): δ 1,40 (9H, s), 1,63 (2H, m), 3,06 (2H, m), 3,86 (2H, s ancho), 3,94 (2H, t, J=6,6), 5,70 (1H, s), 5,96 (1H, m), 6,71 (2H, d, J=8,6), 7,02-7,36 (7H, m)

(3) 4-[4-(Aminofenil)-3-(3-aminopropil)-tiazol-2-ilideno]anilina

15



20

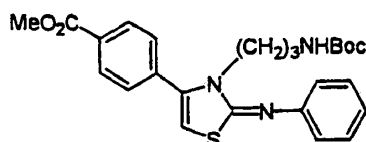
El compuesto (640 mg) obtenido en el apartado (2) anterior se hizo reaccionar de una manera similar a la del Ejemplo de Ref. 9 (2) para producir el compuesto del título (550 mg) en forma de hidrocloreto.

p.f.: 254-257°C

Ejemplo de Ref. 185

(1) 4-{3-[3-(*t*-Butoxicarbonil)amino]propil-2-(fenilimino)-2,3-dihidrotiazol-4-il}benzoato de metilo

35

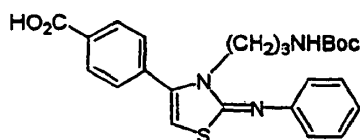


40

El 3-(anilincarbotioilamino)propilcarbamato de *t*-butilo (6,19 g) obtenido en el Ejemplo de Referencia 4a, 2-bromo-4'-(metoxicarbonil)acetofenona (5,14 g) y metanol (51 ml) se trataron de una manera similar al Ejemplo de Ref. 10 (1) para producir el compuesto del título (8,84 g). RMN H¹ (CDCl₃): δ 1,40 (9H, s), 1,62-1,66 (2H, m), 3,08 (2H, m), 3,96-4,00 (5H, m), 5,71 (1H, m), 5,87 (1H, s), 7,05-7,38 (5H, m), 7,47 (2H, d, J=8,3), 8,13 (2H, d, J=8,3)

(2) Ácido 4-{3-[3-(*t*-butoxicarbonil)amino]propil-2-(fenilimino)-2,3-dihidrotiazol-4-il}benzoico

50



55

60

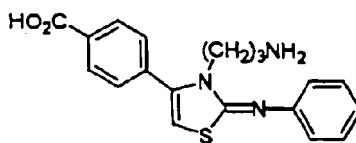
Una mezcla del compuesto (4,68 g) obtenido en el apartado (1) anterior, una solución acuosa de hidróxido de sodio 1 N (15 ml) y metanol (30 ml) se calentó a reflujo durante 2 horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, y al residuo se le añadió una solución acuosa de ácido cítrico al 10%, y el sólido precipitado se recogió mediante filtración para producir el compuesto del título (3,85 g).

65

ES 2 336 425 T3

(3) *Ácido 4-[3-(3-Aminopropil)-2-(fenilimino)-2,3-dihidrotiazol-4-il]-benzoico*

5



10

15 El compuesto (300 mg) obtenido en el apartado (2) anterior se trató de una manera similar al Ejemplo de Ref. 9 (2) para producir, el compuesto del título (250 mg) en forma de hidrocloreuro.

p.f.: 248-252°C

En los siguientes ejemplos, la identificación de la estructura se llevó a cabo mediante RMN y CL/EM.

20

El aparato para CL/EM y sus condiciones son los siguientes.

API 150EX (fabricado por PE SCIEX),

25

Ionización: ESI,

Voltaje: 40eV

Columna: Mightysil RP-18 GP (fabricada por KANTO KAGAKU), Velocidad de flujo: 3,5 ml/min,

30

Longitud de onda para la detección: 220 nm

Condiciones del análisis: (Solución A: solución acuosa de ácido trifluoroacético al 0,05%; Solución B: solución de ácido trifluoroacético al 0,035% en acetonitrilo),

35

Método A:

40

0,0 min (concentración de la Solución B: 10%) → 0,5 min (concentración de la Solución B: 10%) → 4,2 min (concentración de la Solución B: 99%)

Método B:

45

0,0 min (concentración de la Solución B: 40%) → 0,5 min (concentración de la Solución B: 40%) → 4,2 min (concentración de la Solución B: 99%)

50

(Tabla pasa a página siguiente)

55

60

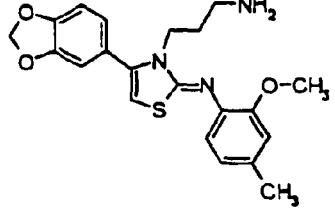
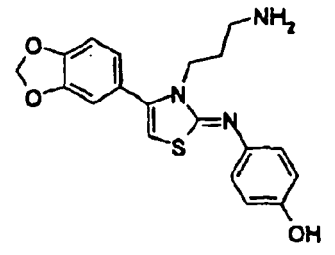
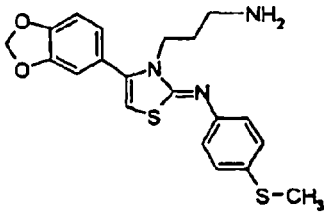
65

ES 2 336 425 T3

Ejemplos de Ref. 186 a 207

Diferentes α -bromocetonas y tiourea se trataron de una manera similar a la del Ejemplo de Ref. 10 o 11 para producir los compuestos enumerados en la Tabla 16.

TABLA 16 (Núm. 1)

Ej. Ref. Núm.	Estructura	EM exacto	m/z	Método para el análisis	Tiempo de Retención (min)
186		397	398	A	2,97
187		369	370	A	2,55
188		399	400	A	3,04

ES 2 336 425 T3

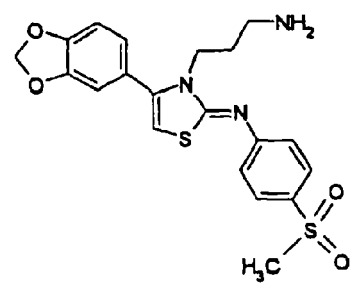
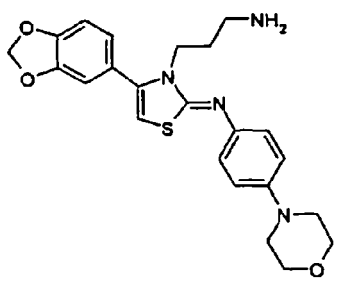
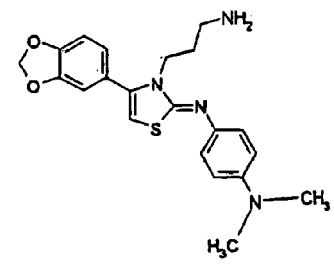
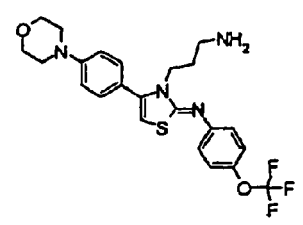
Ej. Ref. Núm.	Estructura	EM exacto	m/z	Método para el análisis	Tiempo de Retención (min)
189		431	432	A	3,04
190		438	439	A	2,79

TABLA 16 (Núm. 2)

Ej. Ref. Núm.	Estructura	EM exacto	Análisis m/z	Método para el análisis	Tiempo de Retención (min)
191		396	397	A	2,70
192		478	479	A	3,35

ES 2 336 425 T3

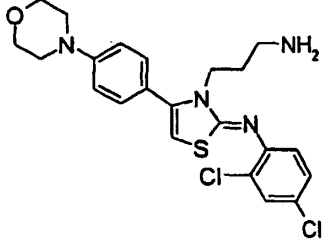
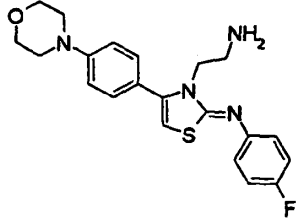
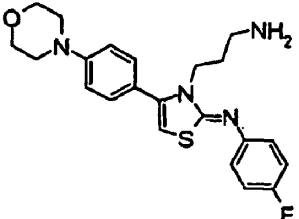
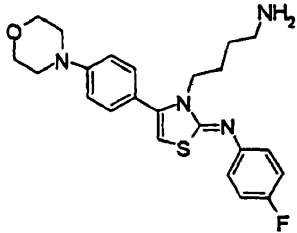
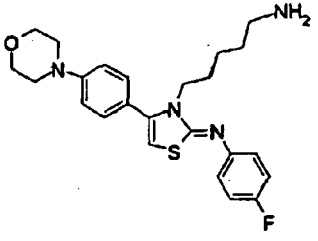
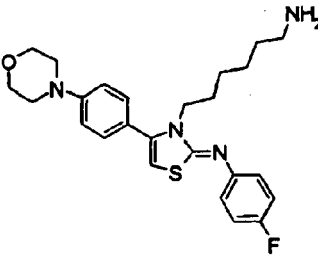
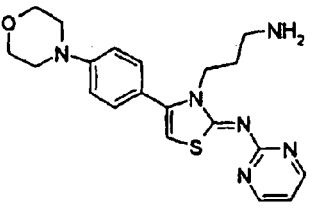
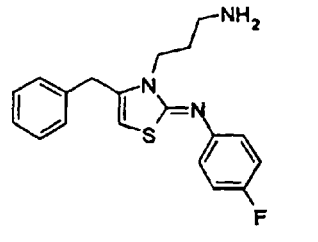
Ej. Ref. Núm.	Estructura	EM exacto	Análisis m/z	Método para el análisis	Tiempo de Retención (min)
193		462	463	A	3,70
194		398	399	A	3,08
195		412	413	A	2,88

TABLA 16 (Núm. 3)

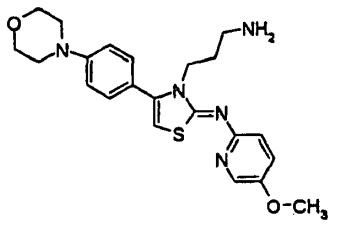
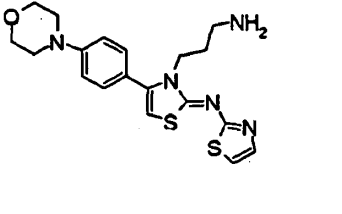
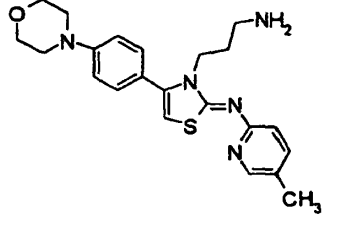
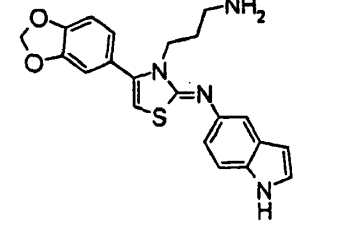
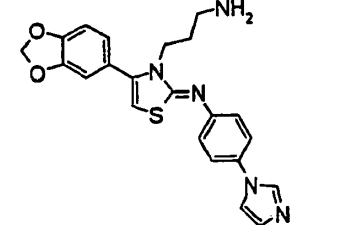
Ej. Ref. Núm.	Estructura	EM exacto	m/z	Método para el análisis	Tiempo de Retención (min)
196		426	427	A	2,90

ES 2 336 425 T3

Ej. Ref. Núm.	Estructura	EM exacto	m/z	Método para el análisis	Tiempo de Retención (min)
197		440	441	A	2,94
198		454	455	A	3,02
199		396	397	A	3,16
200		341	342	A	2,96

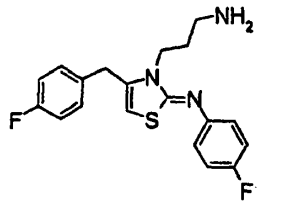
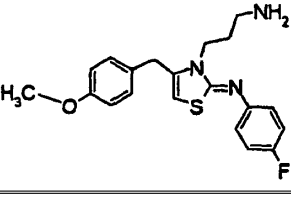
ES 2 336 425 T3

TABLA 16 (Núm. 4)

Ej. Ref. Núm.	Estructura	EM exacto	m/z	Método para el análisis	Tiempo de Retención (min)
201		425	426	A	2,90
202		401	402	A	2,68
203		409	410	A	2,84
204		392	393	A	2,87
205		419	420	A	2,49

ES 2 336 425 T3

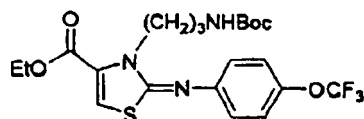
TABLA 16 (Núm. 5)

Ej. Ref. Núm.	Estructura	EM exacto	m/z	Método para el análisis	Tiempo de Retención (min)
206		359	360	A	3,04
207		371	372	A	3,01

Ejemplo de Ref. 208

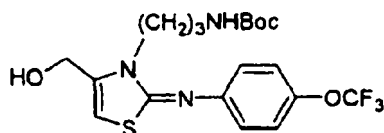
N-[3-(3-Aminopropil)-4-[(benciloxi)metil]tiazol-2(3*H*)-ilideno]-4-(trifluorometoxi)anilina

(1) 3-{3-[(*tert*-Butoxicarbonil)amino]propil}-2-{[4-(trifluorometoxi)fenil]imino}-2,3-dihidrotiazol-4-carboxilato de etilo



El 3-[[4-(trifluorometoxi)anilino]carbotioil]amino}-propilcarbamato de *t*-Butilo (10,0 g) obtenido en el Ejemplo de Referencia 40a, 2-bromopiruvato de etilo (3,29 ml) y etanol (50 ml) se trataron de una manera similar al Ejemplo de Ref. 10 (1), y se purificaron mediante cromatografía en columna de gel de sílice [n-hexano : acetato de etilo (5: 1)] para producir el compuesto del título (7,71 g) en forma de un sólido de color blanco.

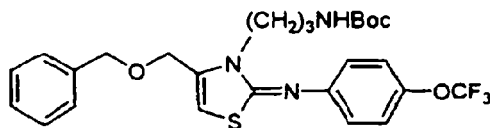
(2) 3-[4-(Hidroximetil)-2-{[4-(trifluorometoxi)fenil]-imino}tiazol-3(2*H*)-il]propilcarbamato de *tert*-Butilo



Se suspendió hidruro de litio y aluminio (1,0 g) en tetrahidrofurano (200 ml), y a esto se le añadió gota a gota una solución del compuesto (3,0 g) obtenido en el apartado (2) anterior en tetrahidrofurano (100 ml) en un baño de hielo en atmósfera de nitrógeno. Una hora después de eso, se añadió agua a la mezcla de reacción, y el exceso de hidruro de litio y aluminio se descompuso, y a esto se le añadió una solución acuosa 10 N de hidróxido de sodio. La suspensión resultante se secó sobre sulfato sódico, y el producto filtrado se evaporó a presión reducida para producir el compuesto del título (2,61 g).

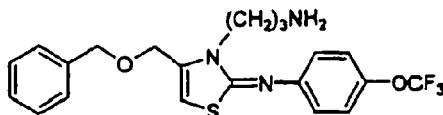
ES 2 336 425 T3

(3) 3-[4-[(Benciloxi)metil]-2-[[4-(trifluorometoxi)fenil]-imino]tiazol-3(2H)-il]propilcarbamato de terc-Butilo



El compuesto (313 mg) obtenido en el apartado (2) anterior se disolvió en N,N-dimetilformamida (3 ml), y a esto se le añadió hidruro sódico (56 mg, dispersión en aceite al 60%) en un baño de hielo en atmósfera de nitrógeno, y la mezcla se agitó durante 30 minutos. A la mezcla de reacción se le añadió bromuro de bencilo (179 mg), y la mezcla se templó a temperatura ambiente, y después se agitó durante una hora. La mezcla de reacción se vertió en una solución acuosa de ácido cítrico al 10% enfriando con hielo, y la mezcla se extrajo con cloroformo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato sódico, y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice [n-hexano : acetato de etilo (5:1)] para producir el compuesto del título (137 mg) en forma de aceite.

(4) N-[3-(3-Aminopropil)-4-[(benciloxi)metil]tiazol-2(3H)-ilideno]-4-(trifluorometoxi)anilina

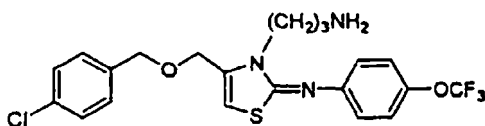


El compuesto (137 mg) obtenido en el apartado (3) anterior se trató de una manera similar a la del Ejemplo de Ref. 9 (2) para producir el compuesto del título (133 mg) en forma de hidrocloreto.

CL/EM: 438 (MH⁺), Tiempo de Retención; 3,52 min (Condición A)

Ejemplo de Ref. 209

N-[3-(3-Aminopropil)-4-[[4-(4-clorobencil)oxi]metil]tiazol-2(3H)-ilideno]-4-(trifluorometoxi)anilina



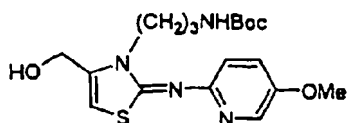
El compuesto (313 mg) obtenido en el Ejemplo de Ref. 208 (2) y bromuro de 4-clorobencilo (216 mg) se trataron de una manera similar al Ejemplo de Ref. 208 (3), (4) para producir el compuesto del título (152 mg) en forma de hidrocloreto.

CL/EM: m/z= 472 (MH⁺), Tiempo de Retención: 3,72 min (Condición A)

Ejemplo de Ref. 210

N-[3-(3-Aminopropil)-4-[(benciloxi)metil]tiazol-2(3H)-ilideno]-5-metoxi-2-piridinamina

(1) 3-[4-(Hidroximetil)-2-[[5-metoxi-2-piridil]imino]-tiazol-3(2H)-il]propilcarbamato de terc-butilo

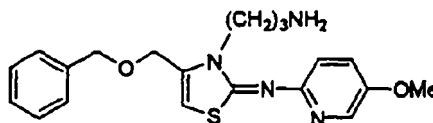


El 3-[[5-Metoxi-2-piridilaminocarbotoil]amino]-propil-carbamato t-butilo (10,0 g) obtenido en el Ejemplo de Referencia 62a se trató de una manera similar al Ejemplo de Ref. 208 (1), (2) para producir el compuesto del título (4 g) en forma de un sólido de color amarillo pálido.

ES 2 336 425 T3

(2) *N*-[3-(3-Aminopropil)-4-[(benciloxi)metil]tiazol-2(3)-ilideno]-5-metoxi-2-piridinamina

5



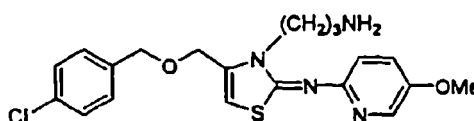
10 El compuesto (283 mg) obtenido en el apartado (1) anterior se trató de una manera similar al Ejemplo de Ref. 208 (3), (4) para producir el compuesto del título (128 mg) en forma de hidrocloreuro.

CL/EM: $m/z = 385$ (MH^+), Tiempo de Retención: 2,99 min (Condición A)

15 Ejemplo de Ref. 211

N-[3-(3-Aminopropil)-4-[[4-clorobencil)oxi]metil]tiazol-2(3H)-ilideno]-5-metoxi-2-piridinamina

20



25

El compuesto (276 mg) obtenido en el Ejemplo de Ref. 210 (1) se trató de una manera similar al Ejemplo de Ref. 208 (3), (4) para producir el compuesto del título (92 mg) en forma de hidrocloreuro.

CL/EM: $m/z = 419$ (MH^+), Tiempo de Retención: 3,21 min (Condición A)

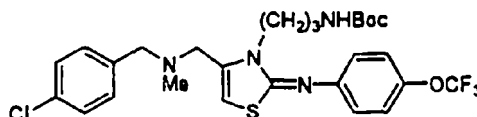
30

Ejemplo de Ref. 212

N-[3-(3-Aminopropil)-4-[[4-clorobencil)(metil)amino]metil]tiazol-2(3H)-ilideno]-4-(trifluorometoxi)anilina

35 (1) 3-[4-[[4-clorobencil)(metil)amino]metil]-2-[[4-(trifluorometoxi)fenil]imino]tiazol-3(2H)-il]propilcarbamato de *tert*-butilo

40



45

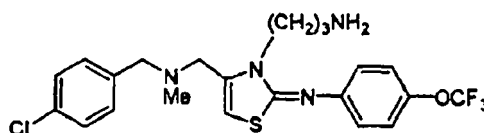
El compuesto (300 mg) obtenido en el Ejemplo de Ref. 208 (2) y trietilamina (10 mg) se disolvieron en tetrahydrofurano (30 ml), y a esto se le añadió gota a gota cloruro de metanosulfonilo (115 mg) enfriando con hielo. La mezcla se agitó a la misma temperatura durante 1,5 hora, y se añadió adicionalmente *N*-metil-4-clorobencilamina (1,04 g), y la mezcla se agitó adicionalmente durante una hora. Se añadió agua a la mezcla de reacción, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato sódico, y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice [*n*-hexano : acetato de etilo (2:1)] para producir el compuesto del título (83 mg) en forma de aceite.

50

(2) *N*-[3-(3-Aminopropil)-4-[[4-clorobencil)(metil)amino]metil]-tiazol-2(3H)-ilideno]-4-(trifluorometoxi)anilina

55

60



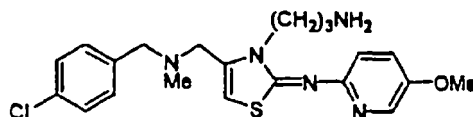
65 El compuesto (80 mg) obtenido en el apartado (1) anterior se trató de una manera similar al Ejemplo de Ref. 9 (2) para producir el compuesto del título (83 mg) en forma de hidrocloreuro.

CL/EM: $m/z = 485$ (MH^+), Tiempo de Retención: 3,43 min (Condición A)

ES 2 336 425 T3

Ejemplo de Ref. 213

N-[3-(3-Aminopropil)-4-[(4-clorobencil)(metil)amino]metil]tiazol-2(3H)-ilideno]-5-metoxi-2-piridinamina

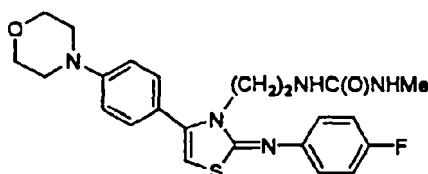


El compuesto (200 mg) obtenido en el Ejemplo de Ref. 210 (1) se trató de una manera similar al Ejemplo de Ref. 212 para producir el compuesto del título (145 mg) en forma de hidrocloreuro.

CL/EM: $m/z = 432$ (MH^+), Tiempo de Retención: 2,83 min (Condición A)

Ejemplo 214

N-Metil-*N'*-[2-[2-[(4-fluorofenil)imino]-4-[4-(morfolino)fenil]-tiazol-3(2H)-il]etil]urea



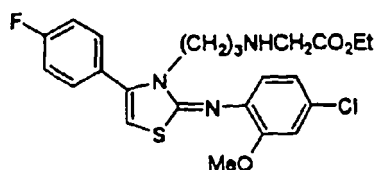
El compuesto amínico (25 g, hidrocloreuro) obtenido en el Ejemplo de Ref. 194, isocianato de metilo (3,1 g) y trietilamina (50 ml) se hicieron reaccionar de una manera similar a la del Ejemplo 177, se cristalizaron en metanol para producir el compuesto del título (12,93 g).

p.f.: 191-194°C

RMN H^1 ($CDCl_3$): δ 2,66 (3H, d, $J=4,7$), 3,24 (4H, t, $J=4,8$), 3,43 (2H, m), 3,86-3,89 (6H, m), 5,10-5,60 (2H, m), 5,73 (1H, s), 6,95 (2H, d, $J=8,8$), 7,03-7,05 (4H, m), 7,27 (2H, dd, $J=1,9$, $J=8,2$).

Ejemplo de Ref. 215

N-[3-[2-[(4-Cloro-2-metoxifenil)imino]-4-(4-fluorofenil)-tiazol-3(2H)-il]propil]glicinato de etilo



El compuesto (25 g, compuesto amínico libre) obtenido en el Ejemplo de Ref. 106, y trietilamina (9,78 ml) se disolvieron en tetrahidrofurano (250 ml), y a esto se le añadió gota a gota una solución de bromoacetato de etilo (7,21 ml) en tetrahidrofurano (60 ml) enfriando con hielo a lo largo de un período de 40 minutos. Después, la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche, y a esto se le añadió agua, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato sódico, y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice [cloroformo : metanol (30:1)] para producir el compuesto del título (24,7 g) en forma de aceite.

RMN H^1 ($CDCl_3$): δ 1,23 (3H, t, $J=7,2$), 1,77 (2H, m), 2,54 (2H, t, $J=6,8$), 3,26 (2H, s), 3,83 (3H, s), 3,94 (2H, t, $J=7,2$), 4,13 (2H, q, $J=7,2$), 5,75 (1H, s), 6,90-6,98 (3H, m), 7,14 (2H, dd, $J=8,4$, $J=8,6$), 7,37 (2H, dd, $J=5,3$, $J=8,6$)

CL/EM: $m/z = 478$ (MH^+), Tiempo de Retención: 3,61 min (Condición A)

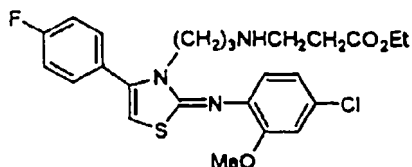
ES 2 336 425 T3

Ejemplo de Ref. 216

N-{3-[2-[(4-Cloro-2-metoxifenilimino)]-4-(4-fluoro-fenil)-tiazol-3(2H)-il]propil}-β-alaninato de etilo

5

10



20

El compuesto (1,74 g, compuesto amínico libre) obtenido en el Ejemplo de Ref. 106 se disolvió en etanol (10 ml), y a esto se le añadió una solución de acrilato de etilo (0,48 ml) en etanol (30 ml) enfriando con hielo a lo largo de un período de 15 minutos. Después, la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche, y se añadió agua a la mezcla de reacción, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato sódico, y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice [cloroformo : metanol (30:1)] para producir el compuesto del título (1,87 g) en forma de aceite.

15

25

RMN H^1 ($CDCl_3$): δ 1,23 (3H, t, J=7,2), 1,77 (2H, m), 2,40 (2H, t, J=6,8), 2,57 (2H, t, J=6,8), 2,77 (2H, t, J=6,8), 3,83 (3H, s), 3,93 (2H, t, J=7,2), 4,09 (2H, q, J=7,2), 5,76 (1H, s), 6,90-6,97 (3H, m), 7,14 (2H, dd, J=8,6, J=8,6), 7,36 (2H, dd, J=5,3, J=8,6).

CL/EM: $m/z = 492$ (MH^+), Tiempo de Retención: 3,60 min (Condición A)

Ejemplo de Ref. 217

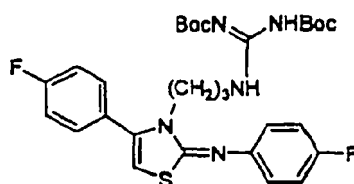
30

N-{3-[4-(4-Fluorofenil)-2-[(4-fluorofenil)imino]tiazol-3(2H)-il]-propil}guanidina

(1) *N,N'*-di-*tert*-Butoxicarbonil-*N'*-{3-[4-(4-fluorofenil)-2-[(4-fluorofenil)imino]tiazol-3(2H)-il]propil}guanidina

35

40



45

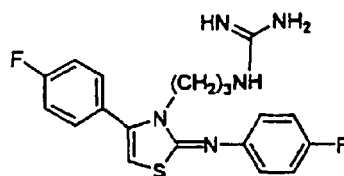
El compuesto (837 mg, compuesto amínico libre) obtenido en el Ejemplo de Ref. 116 se disolvió en etanol (10 ml), y a esto se le añadió 1,3-bis(*tert*-butoxicarbonil)-2-metilisotiurea (639 mg) a temperatura ambiente en atmósfera de nitrógeno, y la mezcla se agitó durante 7 horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice [n-hexano : acetato de etilo (5:1)] para producir el compuesto del título (1,12 g).

50

(2) *N*-{3-[4-(4-Fluorofenil)-2-[(4-fluorofenil)imino]tiazol-3(2H)-il]-propil}guanidina

55

60



El compuesto (1,12 g) obtenido en el apartado (1) anterior se trató de una manera similar al Ejemplo de Ref. 9 (2) para producir el compuesto del título (905 mg) en forma de hidrocloreuro.

65

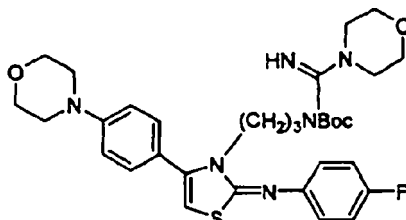
CL/EM: $m/z = 388$ (MH^+), Tiempo de Retención: 2,81 min (Condición A)

ES 2 336 425 T3

Ejemplo de Ref. 218

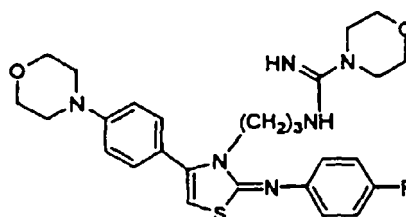
N-{3-[2-[(4-Fluorofenil)imino]-4-[4-(morfolino)fenil]tiazol-3(2H)-il]propil}-4-morfolinocarboximidoamida

5 (1) 3-[2-[(4-Fluorofenil)imino]-4-[4-(morfolino)fenil]-tiazol-3(2H)-il]propil[imino(morfolino)metil]carbamato de *terc*-butilo



10 El compuesto (522 mg, hidrocloreto) obtenido en el Ejemplo de Ref. 195 se suspendió en tetrahidrofurano (30 ml), y a esto se le añadió 1-(1H-1,2,3-benzotriazol-1-il)-1-morfolinometanoimina (1,16 g), que se sintetizó mediante el método de Katritzky, A.R. (véase, J. Org. Chem., 2000, 65, 8080-8082) a temperatura ambiente en atmósfera de nitrógeno, y la mezcla se agitó durante la noche. A la mezcla de reacción se le añadió una solución acuosa al 10% de carbonato sódico, y la mezcla se extrajo con cloroformo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato sódico, y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se disolvió en tetrahidrofurano (30 ml), y a esto se le añadió dicarbonato de di-*t*-butilo (240 mg) a temperatura ambiente en atmósfera de nitrógeno, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 6 horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice [cloroformo : metanol (95:5)] para producir el compuesto del título (540 mg) en forma amorfa.

20 (2) *N*-{3-[2-[(4-Fluorofenil)imino]-4-[4-(morfolino)fenil]tiazol-3(2H)-il]propil}-4-morfolinocarboximidoamida

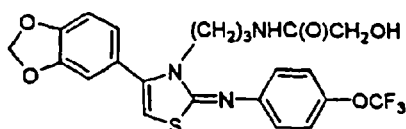


30 El compuesto (535 mg) obtenido en el apartado (1) anterior se trató de una manera similar al Ejemplo de Ref. 9 (2) para producir el compuesto del título (467 mg) en forma de hidrocloreto.

CL/EM: $m/z = 525$ (MH^+), Tiempo de Retención: 2,98 min (Condición A)

45 Ejemplo 219

N-{3-[4-(1,3-benzodioxol-5-il)-2-[[4-(trifluorometoxi)fenil]imino]-tiazol-3(2H)-il]propil}-2-hidroxiacetamida



50 A una mezcla del compuesto (600 mg, compuesto amínico libre) obtenido en el Ejemplo de Ref. 77, ácido 2-hidroxiacético (156 mg), monohidrato de 1-hidroxibenzotriazol (315 mg) y *N,N*-dimetilformamida (10 ml) se le añadió hidrocloreto 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (394 mg), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. A la mezcla de reacción se le añadió agua, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato sódico, y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se cristalizó en alcohol isopropílico para producir el compuesto del título (458 mg).

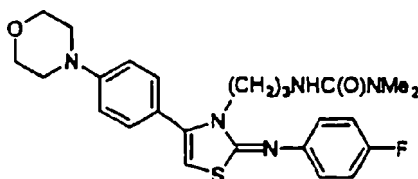
60 RMN H^1 (DMSO- d_6): δ 1,67 (2H, m), 3,00 (2H, m), 3,71 (2H, d, $J=5,7$), 3,81 (2H, t, $J=7,9$), 5,41 (1H, t, $J=5,7$), 6,11 (2H, s), 6,18 (1H, s), 6,93 (1H, d, $J=8,1$), 7,01-7,11 (4H, m), 7,30 (2H, d, $J=8,4$), 7,71 (1H, m)

CL/EM: $m/z = 496$ (MH^+), Tiempo de Retención: 3,49 min (Condición A)

ES 2 336 425 T3

Ejemplo 220

N'-{3-[2-[(4-Fluorofenil)imino]-4-[4-(morfolino)fenil]tiazol-3(2H)-il]propil}-N,N-dimetilurea

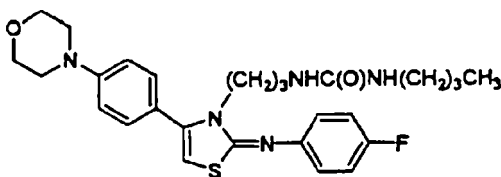


El compuesto del título se sintetizó mediante una técnica de química combinatoria. Esto es, a una solución del compuesto obtenido en el Ejemplo de Ref. 195 (compuesto amínico libre) en tetrahidrofurano (45,3 μ moles/ml) (1 ml) se le añadieron una solución de trietilamina en tetrahidrofurano (118 μ moles/ml) (500 μ l) y una solución de cloruro de N,N-dimetilcarbamoilo en tetrahidrofurano (58,9 μ moles/ml) (1 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 6 horas. A la mezcla de reacción se le añadió resina Tris-Amine (fabricada por Argonaut) (aproximadamente 10 mg) y resina de isocianato (fabricada por Argonaut) (aproximadamente 20 mg), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se filtró, y la torta del filtro se lavó dos veces con cloroformo (1 ml), y el producto filtrado se lavó con una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico (2 ml), y después se lavó adicionalmente dos veces con agua (2 ml). La capa orgánica se hizo pasar a través de un filtro que contenía sulfato de magnesio, y el filtro se lavó dos veces con cloroformo (1 ml), y el producto filtrado se concentró para producir el compuesto del título (18 mg).

CL/EM: $m/z = 484$ (MH^+), Tiempo de Retención: 3,29 min (Condición A)

Ejemplo 221

N-butil-N'-{3-[2-[(4-fluorofenil)imino]-4-[4-(morfolino)fenil]-tiazol-3(2H)-il]propil}urea

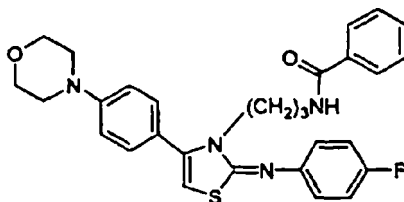


El compuesto del título se sintetizó mediante una técnica de química combinatoria. Esto es, a una solución del compuesto (compuesto amínico libre) obtenido en el Ejemplo de Ref. 195 en tetrahidrofurano (45,3 μ moles/ml) (1 ml) se le añadió una solución de isocianato de n-butilo en tetrahidrofurano (58,9 μ moles/ml) (1 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 6 horas. A la mezcla de reacción se le añadieron resina Tris-Amine (fabricada por Argonaut) (aproximadamente 10 mg) y resina de isocianato (fabricada por Argonaut) (aproximadamente 20 mg), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se filtró, y la torta del filtro se lavó dos veces con cloroformo (1 ml), y el producto filtrado se lavó con una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico (2 ml), después se lavó dos veces con agua (2 ml). La capa orgánica se hizo pasar a través del filtro que contenía sulfato de magnesio, y el filtro se lavó dos veces con cloroformo (1 ml), y el producto filtrado se concentró para producir el compuesto del título (22 mg).

CL/EM: $m/z = 512$ (MH^+), Tiempo de Retención: 3,649 min (Condición A)

Ejemplo de Ref. 222

N-{3-[2-[(4-Fluorofenil)imino]-4-[4-(morfolino)fenil]tiazol-3(2H)-il]propil}benzamida



El compuesto del título se sintetizó mediante una técnica de química combinatoria. Esto es, a una solución del compuesto (compuesto amínico libre) obtenido en el Ejemplo de Ref. 195 en tetrahidrofurano (45,3 μ moles/ml) (1 ml) se le añadieron una solución de ácido benzoico en tetrahidrofurano (58,9 μ moles/ml) (1 ml), una solución de monohidrato de 1-hidroxibenzotriazol en tetrahidrofurano (118 μ moles/ml) (500 μ l), y una suspensión de hidrocloreuro de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)-carbodiimida en tetrahidrofurano (118 μ moles/ml) (500 μ l), y la mezcla se agitó a

ES 2 336 425 T3

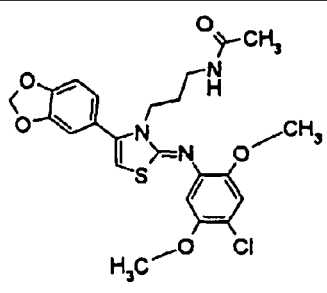
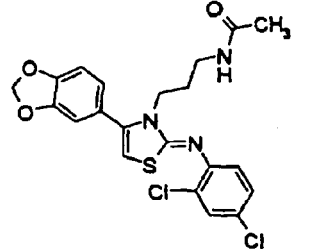
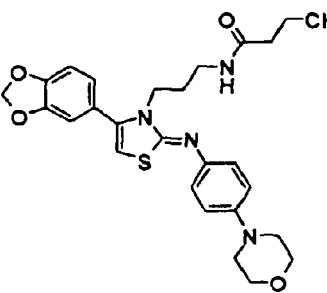
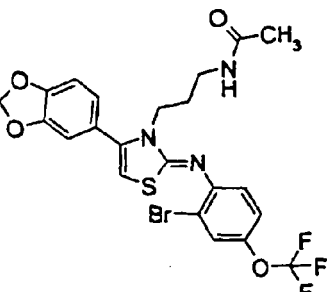
temperatura ambiente durante la noche. A la mezcla de reacción se le añadió cloroformo (2,5 ml), y la mezcla se lavó con una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico (2 ml), después se lavó dos veces con agua (2 ml). La capa orgánica se hizo pasar a través del filtro que contenía sulfato de magnesio, y el filtro se lavó dos veces con cloroformo (1 ml), y el producto filtrado se concentró para producir el compuesto del título (23 mg).

CL/EM: $m/z = 517$ (MH^+), Tiempo de Retención: 3,55 min (Condición A)

Ejemplos 223 a 312

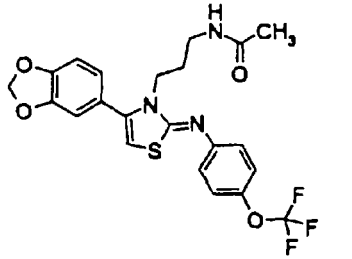
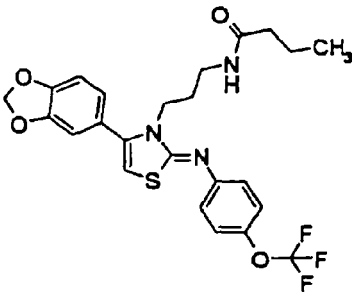
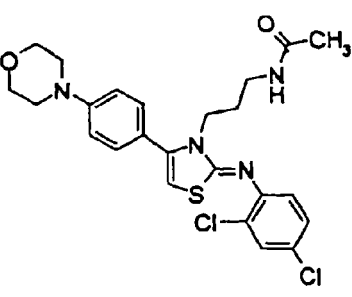
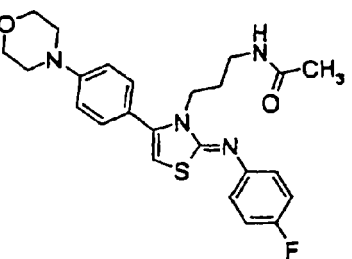
Los compuestos amínicos correspondientes se trataron para producir los siguientes compuestos enumerados en la Tabla 17.

TABLA 17 (Núm. 1)

Núm. Ej.	Estructura	EM exacto	m/z	Método para el análisis	Tiempo de Retención (min)	Ej. Ref.
Ref. 223		489	490	A	3,40	153
Ref. 224		463	464	A	4,02	153
Ref. 225		508	509	A	3,31	168
Ref. 226		558	559	B	2,73	153

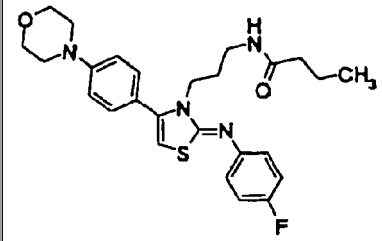
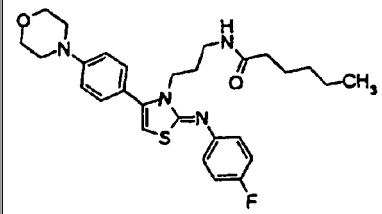
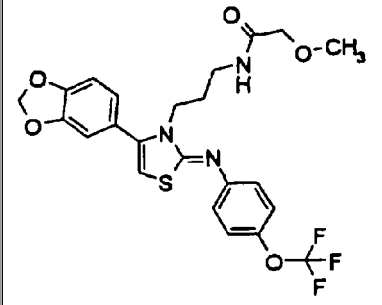
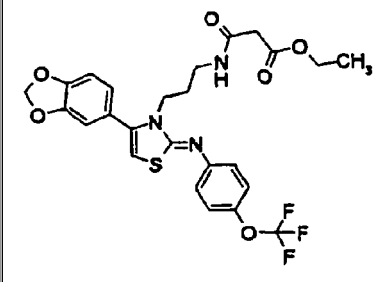
ES 2 336 425 T3

TABLA 17 (Núm. 2)

Ej. Núm.	Estructura	EM exacto	m/z	Método para el análisis	Tiempo de Retención (min)	Ej. Ref.
Ref. 227		479	480	A	3,56	153
228		507	508	A	3,83	168
Ref. 229		504	505	A	3,91	153
Ref. 230		454	455	A	3,18	222

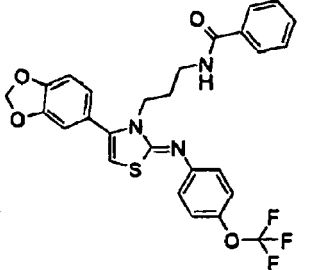
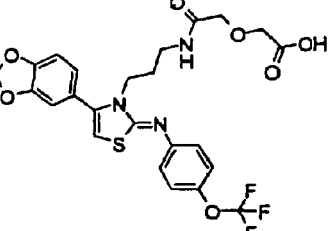
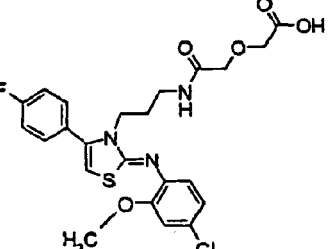
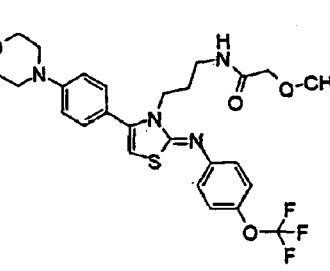
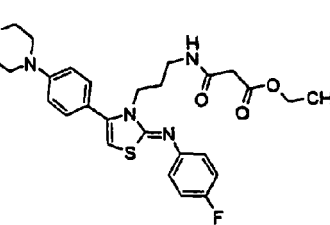
ES 2 336 425 T3

TABLA 17 (Núm. 3)

Ej. Núm.	Estructura	MS	m/z	Método para el análisis	Tiempo de Retención (min)	Ej. Ref.
231		482	483	A	3,52	222
Ref. 232		510	511	A	3,75	222
233		509	510	A	3,70	168
234		551	552	A	3,82	168

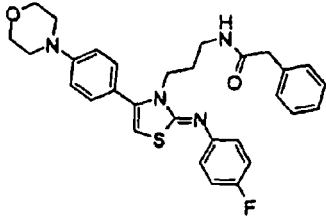
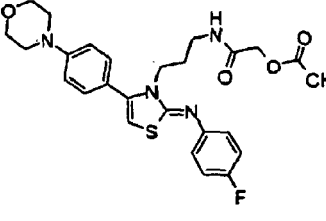
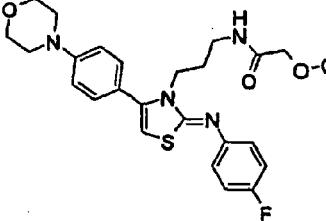
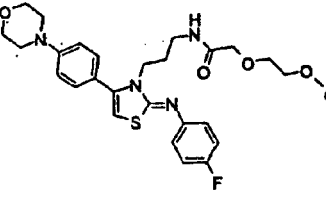
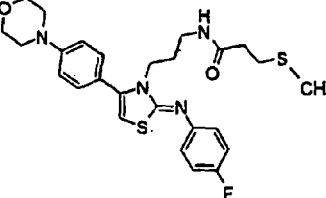
ES 2 336 425 T3

TABLA 17 (Núm. 4)

Ej. Núm.	Estructura	EM exacto	m/z	Método para el análisis	Tiempo de Retención (min)	Ej. Ref.
Ref. 235		541	542	A	3,95	168
Ref. 236		553	554	A	3,54	153
Ref. 237		507	508	A	3,34	153
238		550	551	A	3,67	168
239		526	527	A	3,41	220

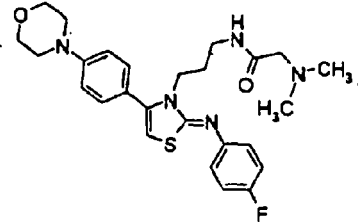
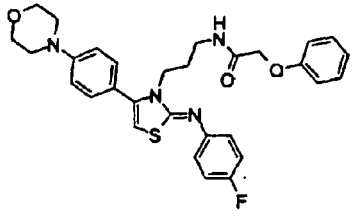
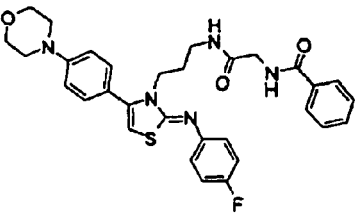
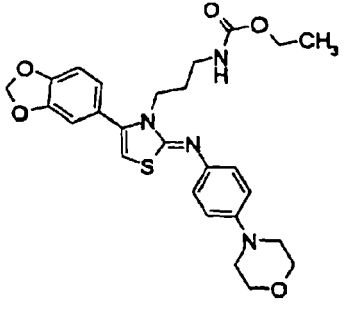
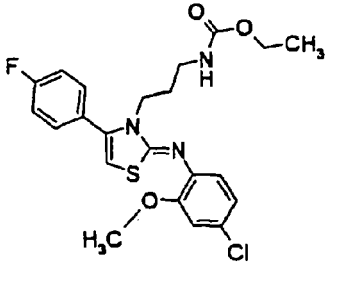
ES 2 336 425 T3

TABLA 17 (Núm. 5)

Ej. Núm.	Estructura	EM exacto	m/z	Método para el análisis	Tiempo de Retención (min)	Ej. Ref.
5 10 15 Ref. 240		530	531	A	3,66	220
20 25 Ref. 241		512	513	A	3,30	220
30 35 242		484	485	A	3,27	222
40 45 50 Ref. 243		528	529	A	3,30	222
55 60 Ref. 244		514	515	A	3,51	222

ES 2 336 425 T3

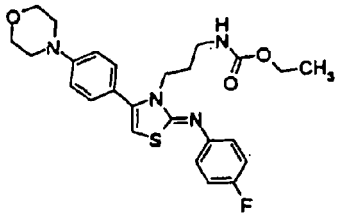
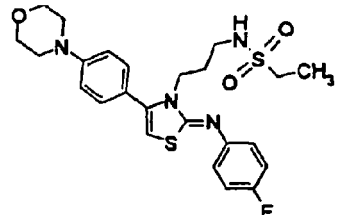
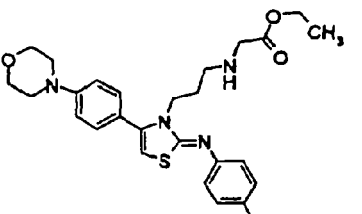
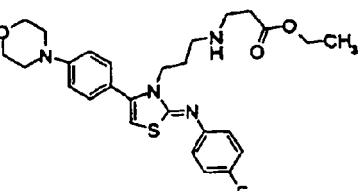
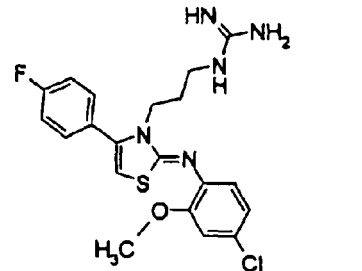
TABLA 17 (Núm. 6)

Ej. Núm.	Estructura	EM exacto	m/z	Método para el análisis	Tiempo de Retención (min)	Ej. Ref.
245		497	498	A	2,95	222
Ref. 246		546	547	A	3,68	222
Ref. 247		573	574	A	3,46	222
Ref. 248		510	511	A	3,40	175
Ref. 249		463	464	A	3,75	175

65

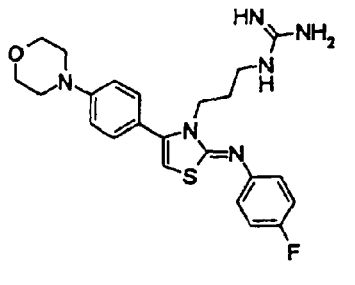
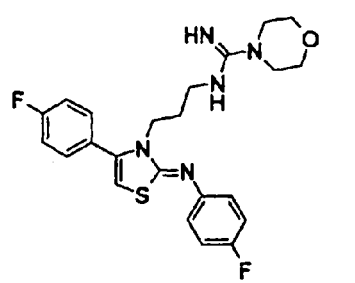
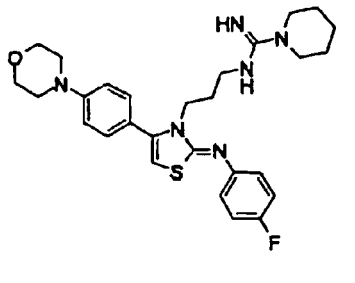
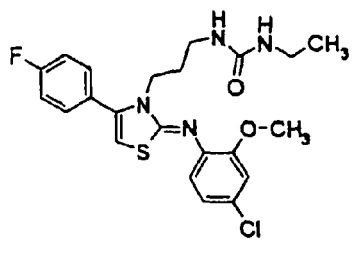
ES 2 336 425 T3

TABLA 17 (Núm. 7)

Ej. Núm.	Estructura	EM exacto	m/z	Método para el análisis	Tiempo de Retención (min)	Ej. Ref.
Ref. 250		484	485	A	3,52	220
Ref. 251		504	505	A	3,38	220
Ref. 252		498	499	A	3,14	215
Ref. 253		512	513	A	3,16	216
Ref. 254		433	434	A	3,10	217

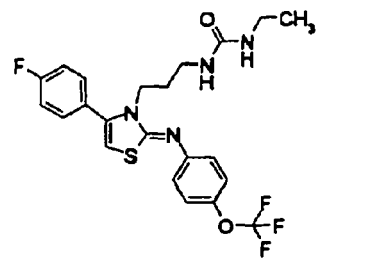
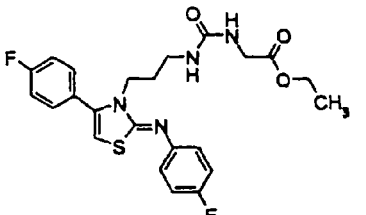
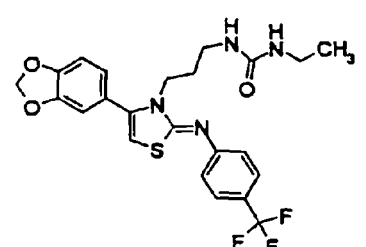
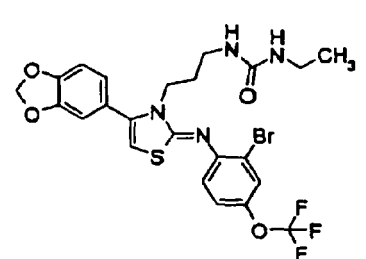
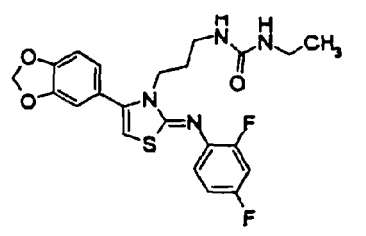
ES 2 336 425 T3

TABLA 17 (Núm. 8)

Ej. Núm.	Estructura	EM exacto	m/z	Método para el análisis	Tiempo de Retención (min)	Ej. Ref.
Ref. 255		454	455	A	2,90	217
Ref. 256		457	458	A	2,94	218
Ref. 257		522	523	A	3,13	218
258		462	463	A	3,49	177

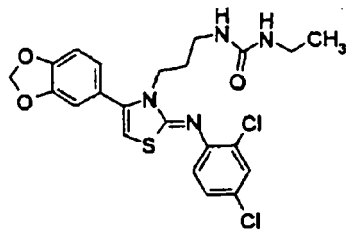
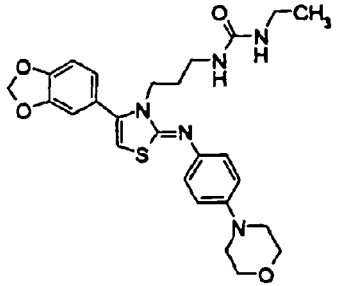
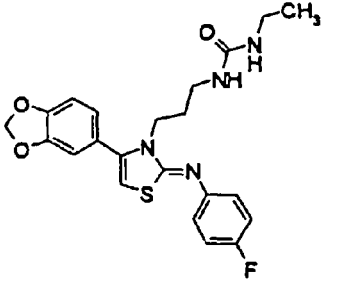
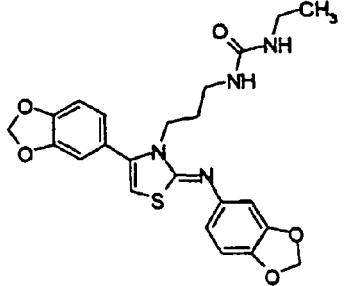
ES 2 336 425 T3

TABLA 17 (Núm. 9)

Ej. Núm.	Estructura	EM exacto	m/z	Método para el análisis	Tiempo de Retención (min)	Ej. Ref.
259		482	483	A	3,69	177
260		474	475	A	3,39	177
Ref. 261		492	493	A	3,74	177
262		586	587	B	2,81	177
263		460	461	A	3,42	177

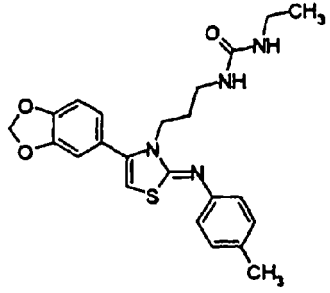
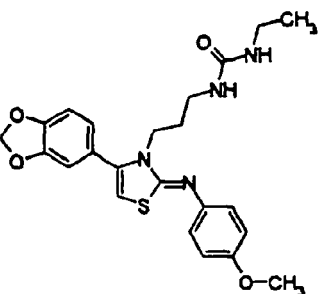
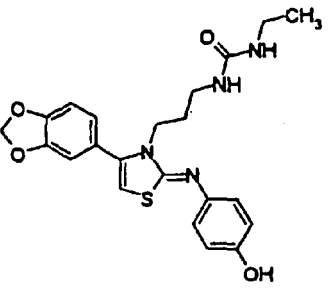
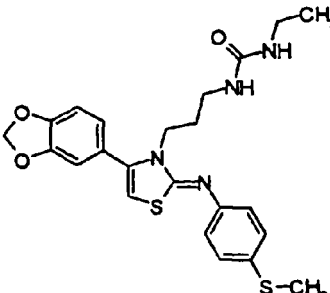
ES 2 336 425 T3

TABLA 17 (Núm. 10)

Núm.	Ej. Estructura	EM exacto	m/z	Método para el análisis	Tiempo de Retención (min)	Ej. Ref.
264		492	493	A	4,02	177
Ref. 265		509	510	A	3,21	177
266		442	443	A	3,26	177
Ref. 267		468	469	A	3,24	177

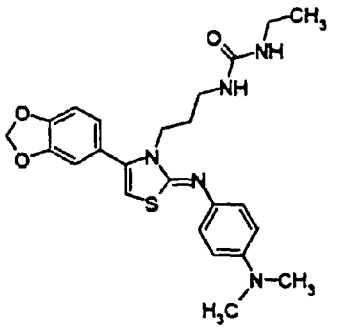
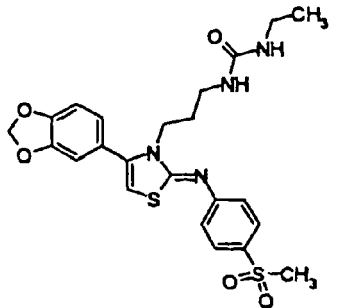
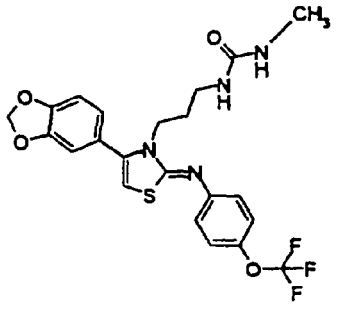
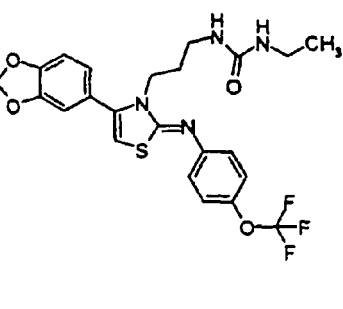
ES 2 336 425 T3

TABLA 17 (Núm. 11)

Ej. Núm.	Estructura	EM exacto	m/z	Método para el análisis	Tiempo de Retención (min)	Ej. Ref.
268		438	439	A	3,39	177
269		454	455	A	3,27	177
270		440	441	A	3,00	177
Ref. 271		470	471	A	3,46	177

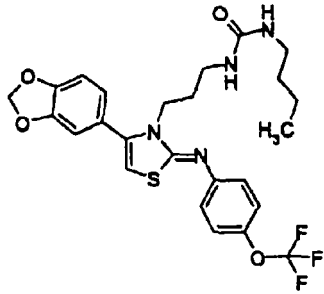
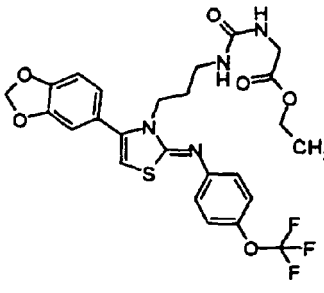
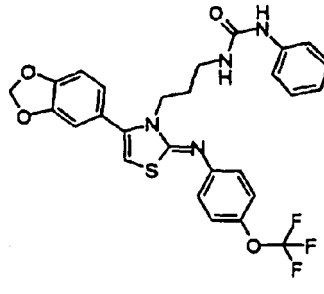
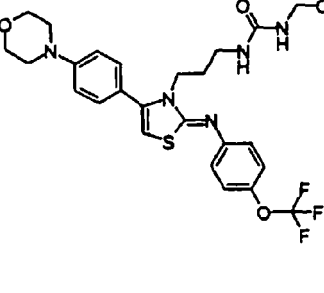
ES 2 336 425 T3

TABLA 17 (Núm. 12)

Ej. Núm.	Estructura	EM exacto	m/z	Método para el análisis	Tiempo de Retención (min)	Ej. Ref.
Ref. 272		467	468	A	3,04	177
Ref. 273		502	503	A	3,14	177
274		494	495	A	3,56	177
275		508	509	A	3,69	177

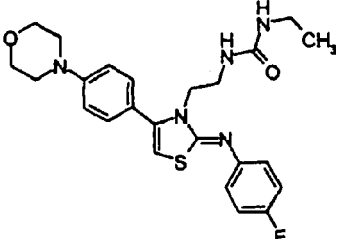
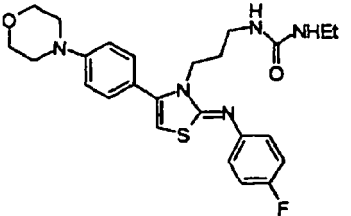
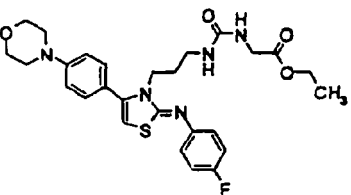
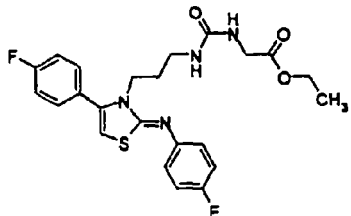
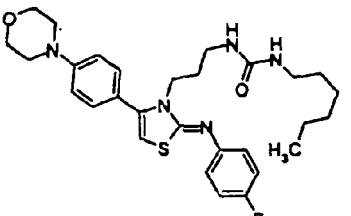
ES 2 336 425 T3

TABLA 17 (Núm. 13)

Ej. Núm.	Estructura	EM exacto	m/z	Método para el análisis	Tiempo de Retención (min)	Ej. Ref.
276		536	537	A	3,96	177
277		566	567	A	3,76	177
Ref. 278		556	557	A	3,98	177
279		549	550	A	3,69	177

ES 2 336 425 T3

TABLA 17 (Núm. 14)

Ej. Núm.	Estructura	EM exacto	m/z	Método para el análisis	Tiempo de Retención (min)	Ej. Ref.
280		469	470	A	3,33	177
281		483	484	A	3,29	177
282		541	542	A	3,40	177
283		474	475	A	3,39	177
Ref. 284		539	540	A	3,98	221

5

10

15

20

25

30

35

40

45

50

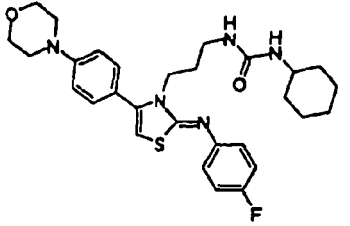
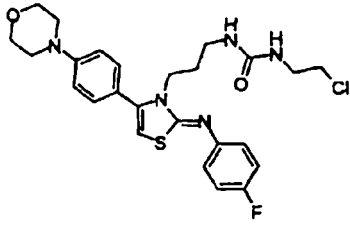
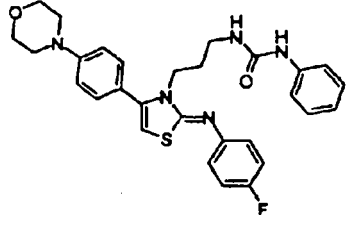
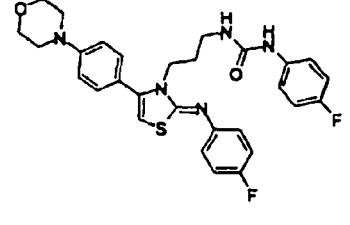
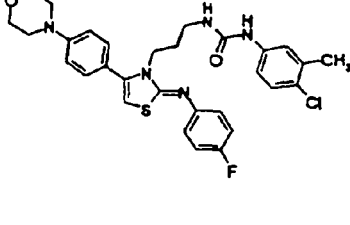
55

60

65

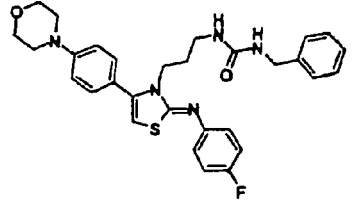
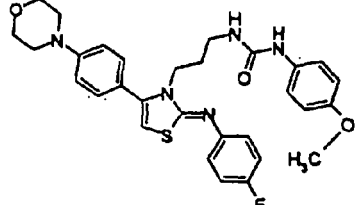
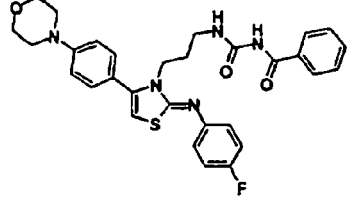
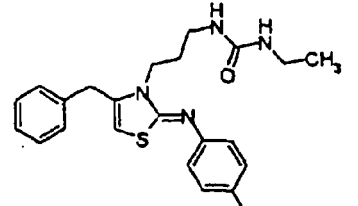
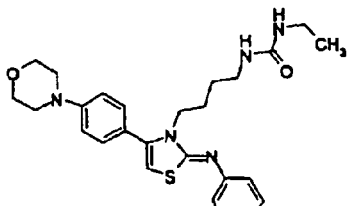
ES 2 336 425 T3

TABLA 17 (Núm. 15)

Ej. Núm.	Estructura	EM exacto	m/z	Método para el análisis	Tiempo de Retención (min)	Ej. Ref.
Ref. 285		537	538	A	3,79	221
Ref. 286		517	518	A	3,47	221
Ref. 287		531	532	A	3,68	221
Ref. 288		549	550	A	3,73	221
Ref. 289		579	580	A	3,99	221

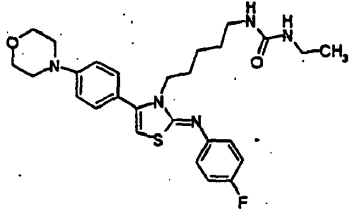
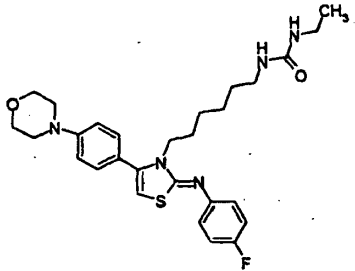
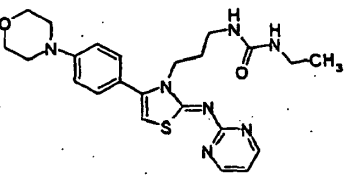
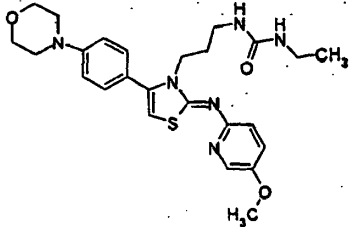
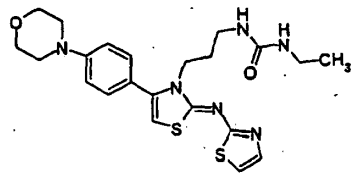
ES 2 336 425 T3

TABLA 17 (Núm. 16)

Ej. Núm.	Estructura	EM exacto	m/z	Método para el análisis	Tiempo de Retención (min)	Ej. Ref.
Ref. 290		545	546	A	3,70	221
Ref. 291		561	562	A	3,60	221
Ref. 292		559	560	A	3,62	221
Ref. 293		412	413	A	3,40	221
Ref. 294		497	498	A	3,42	221

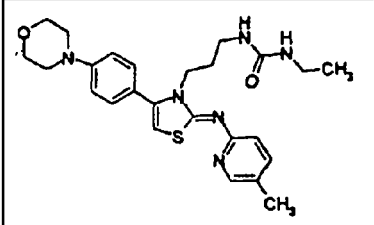
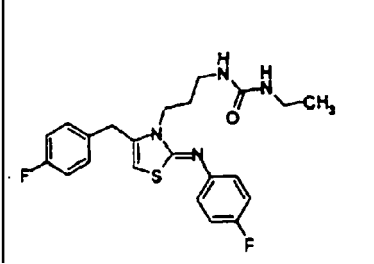
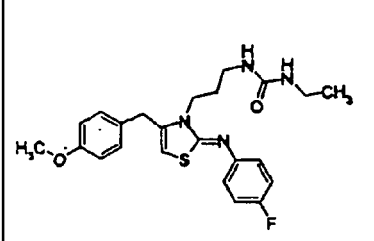
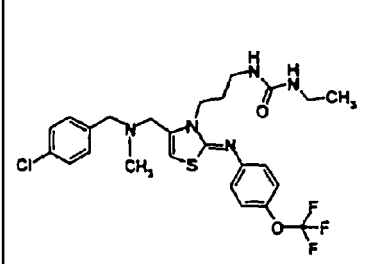
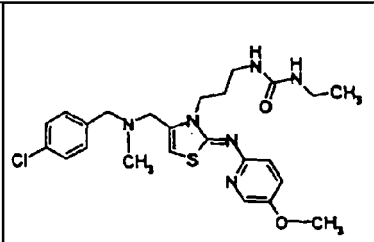
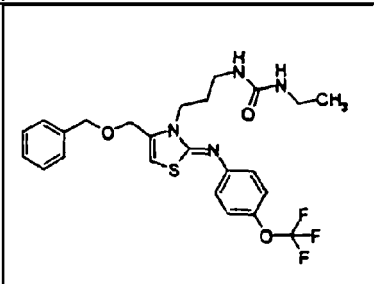
ES 2 336 425 T3

TABLA 17 (Núm. 17)

Ej. Núm.	Estructura	EM exacto	m/z	Método para el análisis	Tiempo de Retención (min)	Ej. Ref.
Ref. 295		511	512	A	3,38	221
Ref. 296		525	526	A	3,45	221
Ref. 297		467	468	A	3,13	221
298		496	497	A	3,40	221
Ref. 299		472	473	A	3,08	221

ES 2 336 425 T3

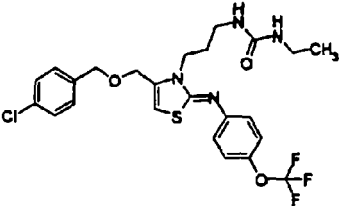
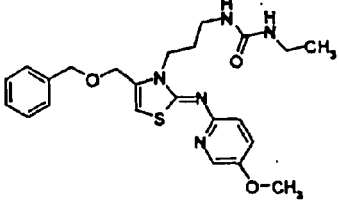
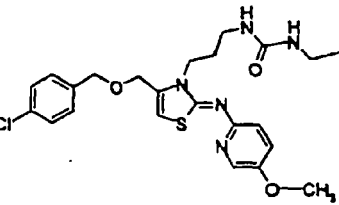
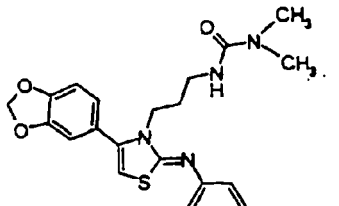
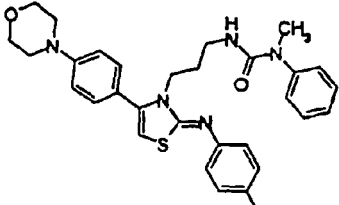
TABLA 17 (Núm. 18)

Ej. Núm.	Estructura	EM exacto	m/z	Método para el análisis	Tiempo de Retención (min)	Ej. Ref.
300		480	481	A	3,37	221
Ref. 301		430	431	A	3,43	221
Ref. 302		442	443	A	3,43	221
Ref. 303		555	556	A	3,80	221
Ref. 304		502	503	A	3,25	221
Ref. 305		508	509	A	3,85	221

65

ES 2 336 425 T3

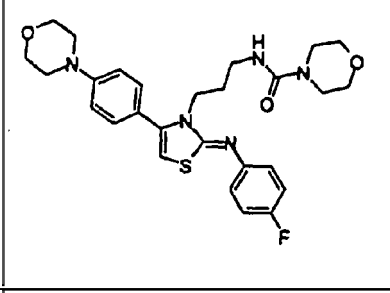
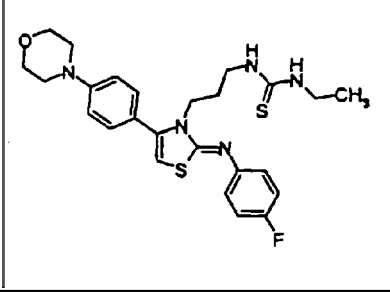
TABLA 17 (Núm. 19)

Ej. Núm.	Estructura	EM exacto	m/z	Método para el análisis	Tiempo de Retención (min)	Ej. Ref.
Ref. 306		542	543	A	3,99	221
Ref. 307		455	456	A	3,54	221
Ref. 308		489	490	A	3,74	221
309		508	509	A	3,64	175
Ref. 310		545	546	A	3,58	220

65

ES 2 336 425 T3

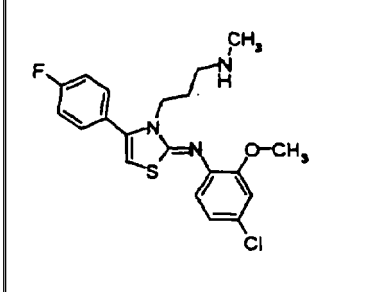
TABLA 17 (Núm. 20)

Ej. Núm.	Estructura	EM exacto	m/z	Método para el análisis	Tiempo de Retención (min)	Ej. Ref.
Ref. 311		525	526	A	3,27	220
Ref. 312		499	500	A	3,46	221

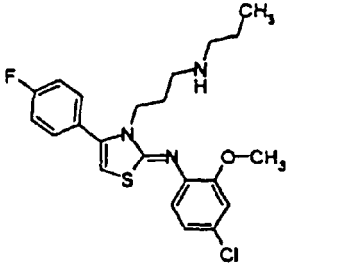
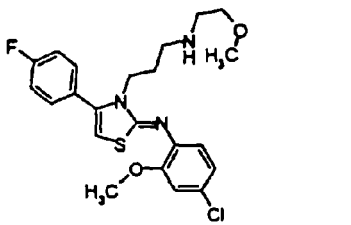
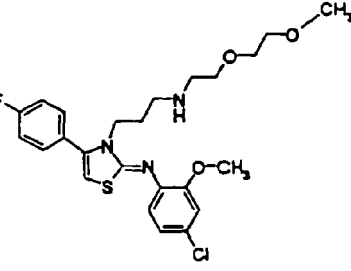
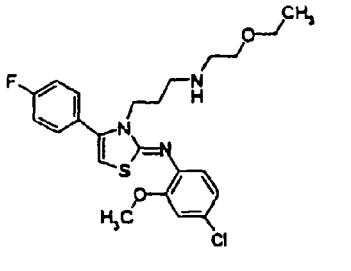
Ejemplos de Ref. 313 a 319

Los compuestos amínicos correspondientes protegidos con Boc se trataron de una manera similar a la del Ejemplo de Ref. 150 para producir los compuestos enumerados en la Tabla 18.

TABLA 18 (Núm. 1)

Ej. Ref. Núm.	Estructura	EM exacto	m/z	Método para el análisis	Tiempo de Retención (min)
313		405	406	A	3,24

ES 2 336 425 T3

Ej. Ref. Núm.	Estructura	EM exacto	m/z	Método para el análisis	Tiempo de Retención (min)
314		433	434	A	3,49
315		449	450	A	3,41
316		493	494	A	3,42
317		463	464	A	3,55

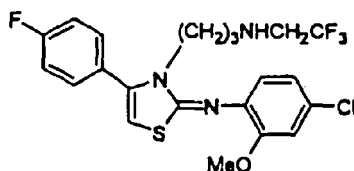
ES 2 336 425 T3

TABLA 18 (Núm. 2)

Ej. Ref. Núm.	Estructura	EM exacto	m/z	Método para el análisis	Tiempo de Retención (min)
318		455	456	A	3,07
319		470	471	A	3,02

Ejemplo de Ref. 320

4-Cloro-N-[4-(4-fluorofenil)-3-{3-[(2,2,2-trifluoroetil)amino]propil}-tiazol-2(3H)-ilideno]-2-metoxianilina



A una mezcla del compuesto (1,0 g, compuesto amínico libre) obtenido en el Ejemplo de Ref. 106, trietilamina (0,72 ml) y tetrahidrofurano (5 ml) se le añadió trifluorometanosulfonato de 2,2,2-trifluoroetilo (592 mg), y la mezcla se sometió a reflujo en atmósfera de nitrógeno durante 2 horas. A la mezcla de reacción se le añadió agua, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato sódico, y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice [n-hexano : acetato de etilo (85:15)] para producir el compuesto del título (800 mg) en forma de aceite.

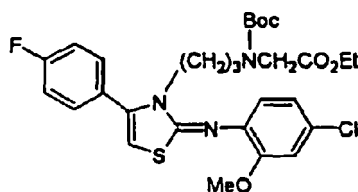
RMN ^1H (CDCl_3): 6,172 (2H, m), 2,64 (2H, t, J=6,6), 3,04 (2H, q, J=9,5), 3,82 (3H, s), 3,95 (2H, t, J=6,8), 5,77 (1H, s), 6,90-6,98 (3H, m), 7,15 (2H, dd, J=8,8, J=8,6), 7,36 (2H, dd, J=5,3, J=8,8).

CL/EM: m/z = 474 (MH^+), Tiempo de Retención: 3,68 min (Condición A)

Ejemplos de Ref. 321

2-({3-[2-[(4-cloro-2-metoxifenil)imino]-4-(4-fluorofenil)tiazol-3(2H)-il]propil}amino)etanol

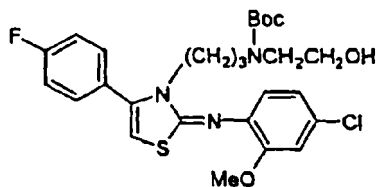
(1) N-(terc-Butoxicarbonil)-N-{3-[2-[(4-cloro-2-metoxifenil)imino]-4-(4-fluorofenil)tiazol-3(2H)-il]propil}glicinato de etilo



ES 2 336 425 T3

A una solución del compuesto (24,6 g) obtenido en el Ejemplo de Ref. 215 en tetrahidrofurano (150 ml) se le añadió dicarbonato de di-*t*-butilo (11,26 g), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para producir el compuesto del título (27,7 g) en forma de aceite.

5 (2) 3-[2-[(4-Cloro-2-metoxifenil)imino]-4-(4-fluorofenil)tiazol-3(2H)-il]propil(2-hidroxietil)carbamato de *terc*-butilo

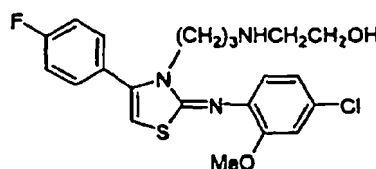


10

15 A una solución del compuesto (3 g) obtenido en el apartado (1) anterior en tetrahidrofurano (20 ml) se le añadió borohidruro de litio (170 mg), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. A la mezcla de reacción se le añadió agua, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato sódico, y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice [n-hexano : acetato de etilo (1:1)] para producir el compuesto del título (2,14 g) en forma amorfa.

20

(3) 2-({3-[2-[(4-Cloro-2-metoxifenil)imino]-4-(4-fluorofenil)tiazol-3(2H)-il]propil}amino)etanol



25

30

El compuesto (850 mg) obtenido en el apartado (2) anterior se trató de una manera similar al Ejemplo de Ref. 9 (2) para producir el compuesto del título (758 mg) en forma de hidrocloreuro.

35 RMN H^1 (DMSO- d_6): δ 2,02 (2H, m), 2,89 (4H, m), 3,63 (2H, t, J=5,3), 3,89 (3H, s), 4,20 (2H, m), 6,93 (1H, s), 7,16 (1H, dd, J=2,2, J=8,4), 7,35-7,44 (4H, m), 7,67 (2H, dd, J=8,6, J=5,3), 9,10 (2H, s ancho).

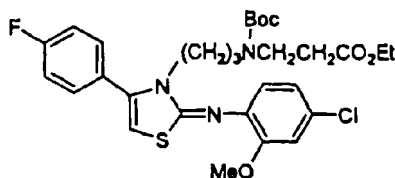
CL/EM: m/z = 436 (MH⁺), Tiempo de Retención: 3,18 min (Condición A)

40

Ejemplo de Ref. 322

3-({3-[2-[(4-Cloro-2-metoxifenil)imino]-4-(4-fluorofenil)tiazol-3(2H)-il]propil}amino)-1-propanol

45 (1) *N*-(*terc*-Butoxicarbonil)-*N*-{3-[2-[(4-cloro-2-metoxifenil)-imino]-4-(4-fluorofenil)tiazol-3(2H)-il]propil}- β -alاناتo de etilo



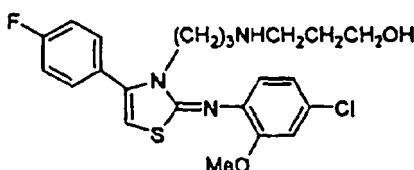
50

55

El compuesto amínico (1,87 g) obtenido en el Ejemplo de Ref. 216 se trató de una manera similar al Ejemplo de Ref. 321 (1) para producir el compuesto del título (2,16 g) en forma de aceite.

(2) 3-({3-[2-[(4-Cloro-2-metoxifenil)imino]-4-(4-fluorofenil)-tiazol-3(2H)-il]propil}amino)-1-propanol

60



65

ES 2 336 425 T3

El compuesto (1,3 g) obtenido en el apartado (1) anterior se trató de una manera similar al Ejemplo de Ref. 321 (2), (3) para producir el compuesto del título (889 mg) en forma de hidrocloreuro.

CL/EM: m/z = 450 (MH⁺), Tiempo de Retención: 3,21 min (Condición A)

5

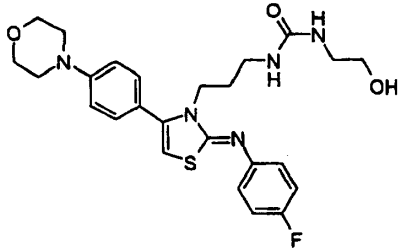
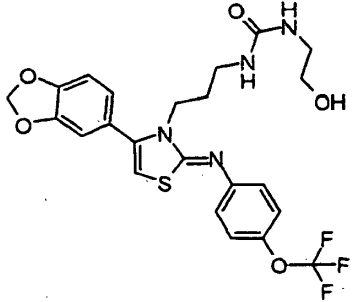
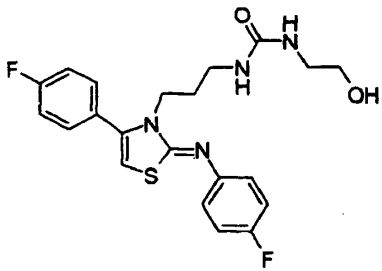
Ejemplos 323 a 326

Los compuestos éster correspondientes se trataron de una manera similar al Ejemplo de Ref. 321 (2) para producir los compuestos enumerados en la Tabla 19.

10

TABLA 19

15

Núm. Ej.	Estructura	EM exacto	m/z	Método para el análisis	Tiempo de Retención (min)
323		499	500	A	3,10
324		524	525	A	3,45
325		432	433	A	3,01

65

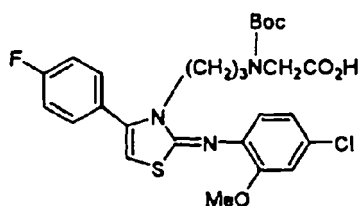
ES 2 336 425 T3

Núm. Ej.	Estructura	EM exacto	m/z	Método para el análisis	Tiempo de Retención (min)
326		509	510	A	3,46

Ejemplo de Ref. 327

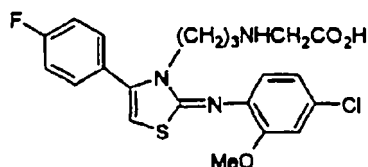
N-(3-[2-[(4-Cloro-2-metoxifenil)imino]-4-(4-fluorofenil)thiazol-3(2H)-il]propil)glicina

(1) *N*-(*tert*-Butoxicarbonil)-*N*-{3-[2-[(4-cloro-2-metoxifenil)imino]-4-(4-fluorofenil)thiazol-3(2H)-il]propil}glicina



A una solución del compuesto (3 g) obtenido en el Ejemplo de Ref. 321 (1) en etanol (5 ml) se le añadió gota a gota una solución acuosa 4N de hidróxido de sodio (5 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. A la mezcla de reacción se le añadió agua, y la mezcla se aciduló con una solución acuosa de ácido cítrico al 10%, y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato sódico, y el disolvente se evaporó a presión reducida para producir el compuesto del título (2,92 g) en forma de espuma.

(2) *N*-{3-[2-[(4-Cloro-2-metoxifenil)imino]-4-(4-fluorofenil)-thiazol-3(2H)-il]propil}glicina



El compuesto (665 mg) obtenido en el apartado (1) anterior se trató de una manera similar al Ejemplo de Ref. 9 (2) para producir el compuesto del título (577 mg) en forma de hidrocloreuro.

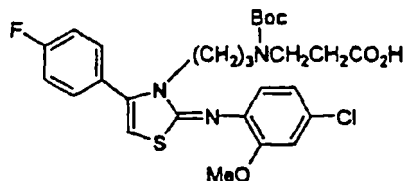
CL/EM: m/z = 450 (MH⁺), Tiempo de Retención: 3,20 min (Condición A).

ES 2 336 425 T3

Ejemplo de Ref. 328

N-{3-[2-[(4-Cloro-2-metoxifenil)imino]-4-(4-fluorofenil)tiazol-3(2H)-il]propil}-β-alanina

5 (1) *N*-(*tert*-Butoxicarbonil)-*N*-{3-[2-[(4-cloro-2-metoxifenil)imino]-4-(4-fluorofenil)tiazol-3(2H)-il]propil}-β-alanina

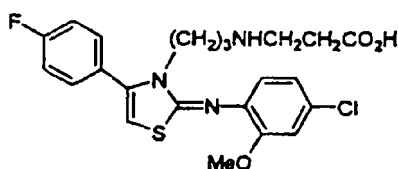


15

El compuesto éster (850 mg) obtenido en el Ejemplo de Ref. 322 (1) se trató de una manera similar al Ejemplo de Ref. 327 (1) para producir el compuesto del título (715 mg) en forma de espuma.

20

(2) *N*-{3-[2-[(4-Cloro-2-metoxifenil)imino]-4-(4-fluorofenil)-tiazol-3(2H)-il]propil}-β-alanina



25

30

El compuesto (700 mg) obtenido en el apartado (1) anterior se trató de una manera similar al Ejemplo de Ref. 9 (2) para producir el compuesto del título (588 mg) en forma de hidrocloreuro.

CL/EM: $m/z = 464$ (MH^+), Tiempo de Retención: 3,26 min (Condición A).

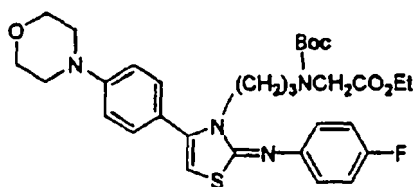
35

Ejemplo de Ref. 329

N-{3-[2-[(4-Fluorofenil)imino]-4-[4-(morfolino)fenil]tiazol-3(2H)-il]propil}glicina

40

(1) *N*-(*tert*-Butoxicarbonil)-*N*-{3-[2-[(4-fluorofenil)imino]-4-[4-(morfolino)fenil]tiazol-3(2H)-il]propil}glicinato de etilo



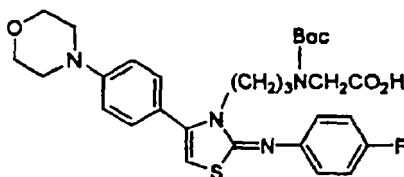
45

50

El compuesto amínico (3,3 g) obtenido en el Ejemplo de Ref. 252 se trató de una manera similar al Ejemplo de Ref. 321 (1) para producir el compuesto del título (4,1 g) en forma de aceite.

55

(2) *N*-(*tert*-Butoxicarbonil)-*N*-{3-[2-[(4-fluorofenil)imino]-4-[4-(morfolino)fenil]-1,3-tiazol-3(2H)-il]propil}glicina



60

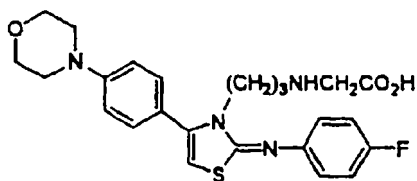
65

El compuesto (4,1 g) obtenido en el apartado (1) anterior se trataron de una manera similar al Ejemplo de Ref. 327 (1) para producir el compuesto del título (3,0 g) en forma de espuma.

ES 2 336 425 T3

(3) *N*-{3-[2-[(4-Fluorofenil)imino]-4-[4-(morfolino)fenil]tiazol-3(2H)-il]propil}glicina

5



10

El compuesto (30 mg) obtenido en el apartado (2) anterior se trató de una manera similar al Ejemplo de Ref. 9 (2) para producir el compuesto del título (31 mg) en forma de hidrocloreuro.

15

CL/EM: $m/z = 471$ (MH^+), Tiempo de Retención: 2,92 min (Condición A)

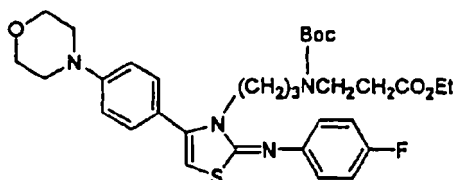
Ejemplo de Ref. 330

20

N-{3-[2-[(4-Fluorofenil)imino]-4-[4-(morfolino)fenil]-1,3-tiazol-3(2H)-il]propil}- β -alanina

(1) *N*-(*tert*-Butoxicarbonil)-*N*-{3-[2-[(4-fluorofenil)imino]-4-[4-(morfolino)fenil]tiazol-3(2H)-il]propil}- β -alaninato de etilo

25



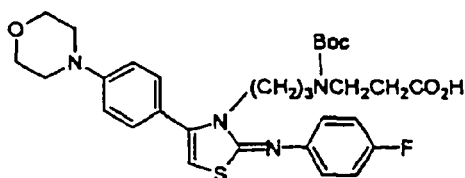
30

El compuesto amínico (900 mg) obtenido en el Ejemplo de Ref. 253 se trató de una manera similar al Ejemplo de Ref. 321 (1) para producir el compuesto del título (1,08 g) en forma de aceite.

35

(2) *N*-(*tert*-Butoxicarbonil)-*N*-{3-[2-[(4-fluorofenil)imino]-4-[4-(morfolino)fenil]tiazol-3(2H)-il]propil}- β -alanina

40



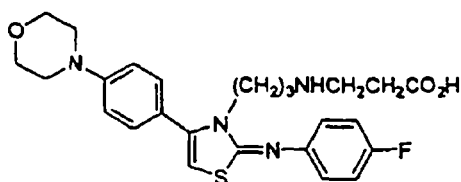
45

El compuesto (1,08 g) obtenido en el apartado (1) anterior se trató de una manera similar al Ejemplo de Ref. 327 (1) para producir el compuesto del título (800 mg) en forma de espuma.

50

(3) *N*-{3-[2-[(4-Fluorofenil)imino]-4-[4-(morfolino)fenil]-1,3-tiazol-3(2H)-il]propil}- β -alanina

55



60

El compuesto (300 mg) obtenido en el apartado (2) anterior se trató de una manera similar al Ejemplo de Ref. 9 (2) para producir el compuesto del título (310 mg) en forma de hidrocloreuro.

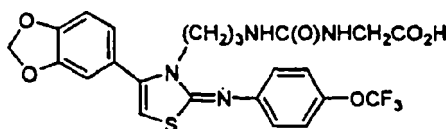
65

CL/EM: $m/z = 485$ (MH^+), Tiempo de Retención: 3,13 min (Condición A)

ES 2 336 425 T3

Ejemplo 331

N-[(3-[4-(1,3-Benzodioxol-5-il)-2-[[4-(trifluorometoxi)fenil]imino]tiazol-3(2H)-il]propil]amino)carbonil]glicina

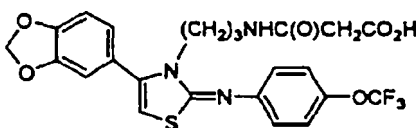


El compuesto (800 mg) obtenido en el Ejemplo 277 se trató de una manera similar al Ejemplo de Ref. 327 (1), se cristalizó en acetato de etilo para producir el compuesto del título (726 mg).

CL/EM: $m/z = 539$ (MH^+), Tiempo de Retención: 3,50 min (Condición A)

Ejemplo 332

Ácido 3-((3-[4-(1,3-benzodioxol-5-il)-2-[[4-(trifluorometoxi)fenil]imino]tiazol-3(2H)-il]propil]amino)-3-oxopropoico



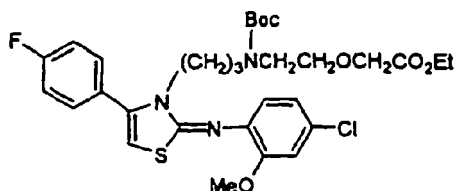
El compuesto (800 mg) obtenido en el Ejemplo 234 se trató de una manera similar al Ejemplo de Ref. 327 (1), se cristalizó en acetato de etilo para producir el compuesto del título (726 mg).

CL/EM: $m/z = 524$ (MH^+), Tiempo de Retención: 3,55 min (Condición A)

Ejemplo de Ref. 333

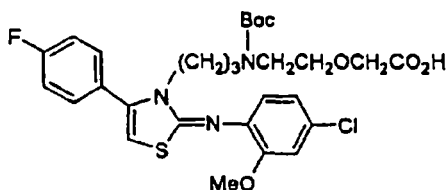
Ácido [2-((3-[2-[(4-cloro-2-metoxifenil)imino]-4-(4-fluorofenil)tiazol-3(2H)-il]propil]amino)etoxi]acético

(1) *[2-((terc-butoxicarbonil){3-[2-[(4-cloro-2-metoxifenil)-imino]-4-(4-fluorofenil)tiazol-3(2H)-il]propil]amino)etoxi]acetato de etilo*



El compuesto (1,1 g) obtenido en el Ejemplo de Ref. 321 (2) se disolvió en tetrahidrofurano (20 ml), y a esto se le añadió en porciones hidruro sódico (410 mg, dispersión en aceite al 60%) en varias porciones en atmósfera de nitrógeno en un baño de hielo, y la mezcla se agitó durante 30 minutos. A la mezcla de reacción se le añadió bromoacetato de etilo (0,45 ml), y la mezcla se templó a temperatura ambiente, y después se agitó durante 6 horas. La mezcla de reacción se vertió en una solución acuosa de ácido cítrico al 5% enfriando con hielo, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato sódico, y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice [n-hexano : acetato de etilo (8:2)] para producir el compuesto del título (980 mg) en forma de un aceite incoloro.

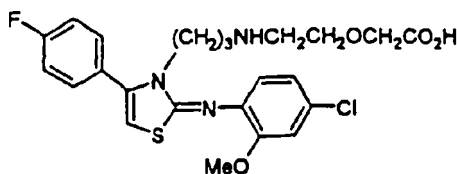
(2) *Ácido [2-((terc-butoxicarbonil){3-[2-[(4-cloro-2-metoxifenil)imino]-4-(4-fluorofenil)tiazol-3(2H)-il]propil]amino)etoxi]acético*



El compuesto (950 mg) obtenido en el apartado (1) anterior se trató de una manera similar a la del Ejemplo de Ref. 327 (1) para producir el compuesto del título (762 mg) en forma de espuma.

ES 2 336 425 T3

(3) *Ácido [2-((3-[2-[(4-cloro-2-metoxifenil)imino]-4-(4-fluorofenil)-tiazol-3(2H)-il]propil)amino)etoxi]acético*



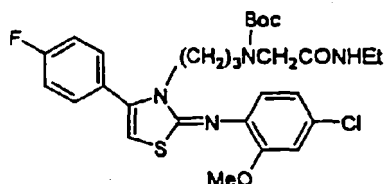
El compuesto (750 mg) obtenido en el apartado (2) anterior se trató de una manera similar al Ejemplo de Ref. 9 (2) para producir el compuesto del título (579 mg) en forma de hidrocloreuro.

CL/EM: $m/z = 494$ (MH^+), Tiempo de Retención: 3,27 min (Condición A)

Ejemplo de Ref. 334

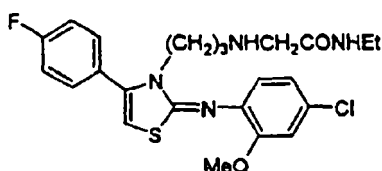
N²-{3-[2-[(4-cloro-2-metoxifenil)imino]-4-(4-fluorofenil)tiazol-3(2H)-il]propil}-N¹-etilglicinamida

(1) *N²-(terc-Butoxicarbonil)-N²-{3-[2-[(4-cloro-2-metoxifenil)-imino]-4-(4-fluorofenil)tiazol-3(2H)-il]propil}-N¹-etilglicinamida*



A una mezcla del compuesto ácido carboxílico (1,0 g) obtenido en el Ejemplo de Ref. 327 (1), hidrocloreuro de etilamina (297 mg), monohidrato de 1-hidroxibenzotriazol (418 mg), hidrocloreuro de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)-carbodiimida (394 mg) y N,N-dimetilformamida (7 ml) se le añadió gota a gota N,N-diisopropiletilamina (1,27 ml), y la mezcla se agitó durante la noche. A la mezcla de reacción se le añadió agua, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato sódico, y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice [n-hexano : acetato de etilo (1:1)] para producir el compuesto del título (929 mg) en forma de espuma.

(2) *N²-{3-[2-[(4-cloro-2-metoxifenil)imino]-4-(4-fluorofenil)-tiazol-3(2H)-il]propil}-N¹-etilglicinamida*

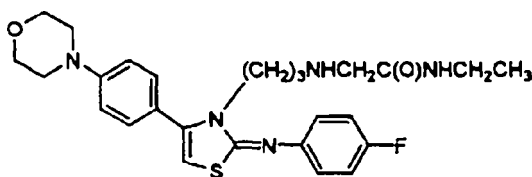


El compuesto (900 mg) obtenido en el apartado (1) anterior se trató de una manera similar al Ejemplo de Ref. 9 (2) para producir el compuesto del título (850 mg) en forma de hidrocloreuro.

CL/EM: $m/z = 477$ (MH^+), Tiempo de Retención: 3,36 min (Condición A)

Ejemplo de Ref. 335

N¹-etil-N²-{3-[2-[(4-fluorofenil)imino]-4-[4-(morfolino)fenil]-tiazol-3(2H)-il]propil}glicinamida



El compuesto del título se sintetizó mediante una técnica de química combinatoria. Esto es, a una solución del compuesto obtenido en el Ejemplo Ref. 329 (2) en diclorometano (43,8 μ moles/ml) (1 ml) se le añadieron una solución de hidrocloreuro de etilamina en N,N-dimetilformamida (35,0 μ moles/ml) (1 ml), una solución de diisopropiletilamina (35,0 μ moles/ml) (1 ml) y una suspensión de resina de carbodiimida en diclorometano (79,2 mg/ml, fabricada por Argonaut) (1 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se filtró, y

ES 2 336 425 T3

la torta del filtro se lavó dos veces con diclorometano (1 ml), y el producto filtrado se lavó con una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico (2 ml), y después se lavó dos veces con agua (2 ml). La capa orgánica se hizo pasar a través de un filtro que contenía sulfato de magnesio, y el filtro se lavó dos veces con diclorometano (1 ml), y el producto filtrado se concentró. Al residuo se le añadió ácido trifluoroacético al 90% (2 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas, y se concentró. El residuo se disolvió en diclorometano (2 ml), y a esto se le añadió una cantidad en exceso de resina de intercambio iónico (Dowex 1-X8, tipo OH), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción se filtró, y la torta del filtro se lavó dos veces con diclorometano (1 ml), y el producto filtrado se concentró para producir el compuesto del título (6 mg).

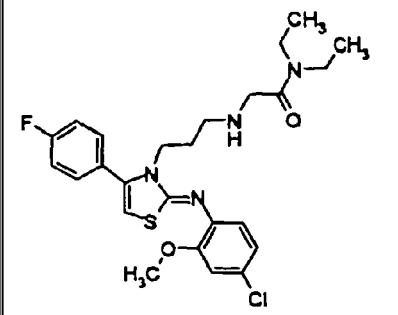
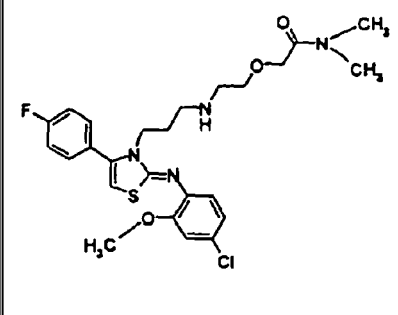
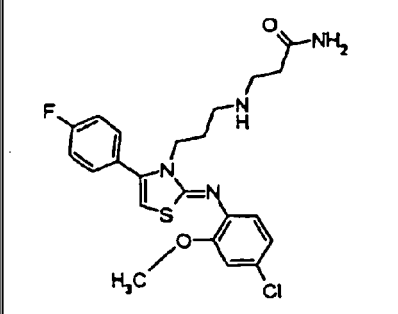
10 CL/EM: $m/z = 498$ (MH^+), Tiempo de Retención: 3,01 min (Condición A)

Ejemplos de Ref. 336 a 347

15 Los compuestos ácido carboxílico correspondientes y diferentes aminas se hicieron reaccionar de una manera similar a la del Ejemplo de Ref. 334 o Ejemplo de Ref. 335 para producir los compuestos enumerados en la Tabla 20.

TABLA 20 (Núm. 1)

20

Ej. Ref. Núm.	Estructura	EM exacto	m/z	Método para el análisis	Tiempo de Retención (min)
25 30 35 Ref. 336		504	505	A	3,59
40 45 50 Ref. 337		520	521	A	3,33
55 60 65 Ref. 338		462	463	A	3,14

ES 2 336 425 T3

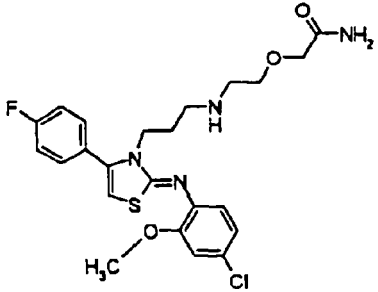
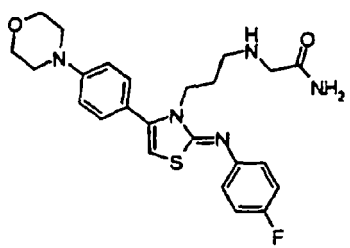
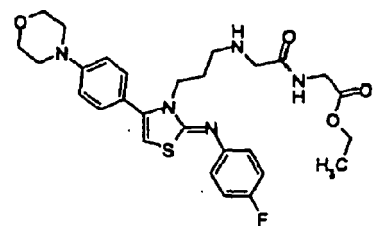
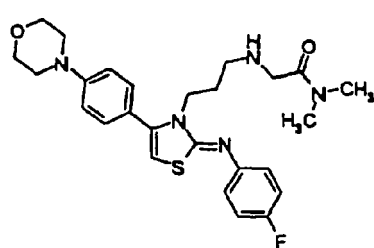
Ej. Ref. Núm.	Estructura	EM exacto	m/z	Método para el análisis	Tiempo de Retención (min)
Ref. 339		492	493	A	3,18

TABLA 20 (Núm. 2)

Ej. Ref. Núm.	Estructura	EM exacto	m/z	Método para el análisis	Tiempo de Retención (min)
340		469	470	A	2,89
341		555	556	A	3,11
342		497	498	A	2,98

ES 2 336 425 T3

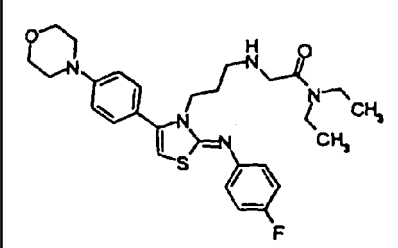
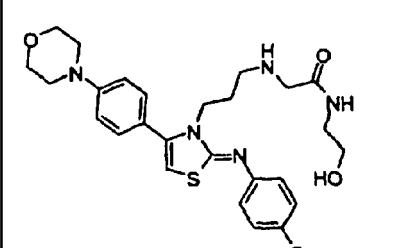
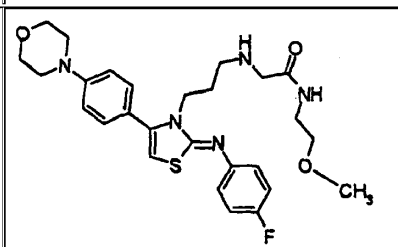
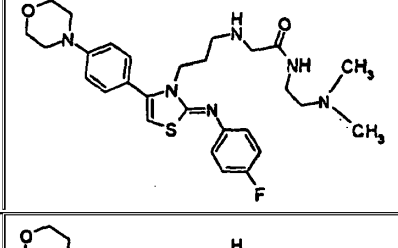
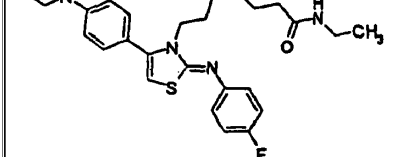
Ej. Ref. Núm.	Estructura	EM exacto	m/z	Método para el análisis	Tiempo de Retención (min)
343		525	526	A	3,18
344		513	514	A	2,90

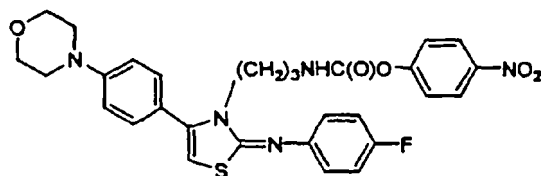
TABLA 20 (Núm. 3)

Ej. Ref. Núm.	Estructura	EM exacto	m/z	Método para el análisis	Tiempo de Retención (min)
345		527	528	A	2,99
346		540	541	A	2,83
347		511	512	A	3,02

ES 2 336 425 T3

Ejemplo de Ref. 348

3-[2-[(4-Fluorofenil)imino]-4-[4-(morfolino)fenil]-tiazol-3(2H)-il]propilcarbamato de 4-nitrofenilo

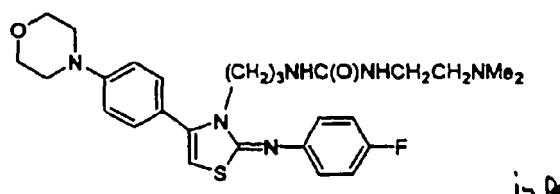


El compuesto (3,0 g, hidrocloreto) obtenido en el Ejemplo de Ref. 195 se suspendió en tetrahidrofurano (36 ml), y a esto se le añadió gota a gota diisopropiletilamina (5 ml) en un baño de hielo en atmósfera de nitrógeno, y la mezcla se agitó durante 30 minutos. A la mezcla de reacción se le añadió cloroformiato de 4-nitrofenilo (1,19 g), y la mezcla se agitó durante 3,5 horas. A la mezcla de reacción se le añadió una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato sódico, y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se cristalizó en una mezcla de n-hexano y acetato de etilo para producir el compuesto del título (2,57 g).

RMN H^1 ($CDCl_3$): δ 1,72 (2H, m), 3,23-3,30 (6H, m), 3,88 (4H, t, $J=4,9$), 3,99 (2H, t, $J=6,2$), 5,78 (1H, s), 6,96 (2H, d, $J=8,8$), 7,02-7,10 (4H, m), 7,22-7,29 (5H, m), 8,21 (2H, dd, $J=7,1$, $J=2,0$).

Ejemplo 349

N-[2-(Dimetilamino)etil]-N'-{3-[2-[(4-fluorofenil)imino]-4-[4-(morfolino)fenil]tiazol-3(2H)-il]propil}urea



El compuesto (108 mg) obtenido en el Ejemplo de Ref. 348 se disolvió en diclorometano (3 ml), y a esto se le añadió N,N-dimetiletildiamina (33 mg) a temperatura ambiente en atmósfera de nitrógeno, y la mezcla se agitó durante una hora. A la mezcla de reacción se le añadió una solución acuosa de hidróxido de sodio al 1%, y la mezcla se extrajo con cloroformo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato sódico, y el disolvente se evaporó a presión reducida para producir el compuesto del título (84 mg) en forma de un sólido de color amarillo pálido.

RMN H^1 ($CDCl_3$): δ 1,66 (2H, m), 2,13 (6H, s), 2,22 (2H, t, $J=7,2$), 3,09-3,19 (4H, m), 3,24 (4H, t, $J=4,8$), 3,87-3,94 (6H, m), 4,68 (1H, t, $J=4,9$), 5,71 (1H, s), 5,94 (1H, m), 6,94 (2H, d, $J=8,8$), 6,98-7,06 (4H, m), 7,26 (2H, dd, $J=7,0$, $J=1,9$).

CL/EM: $m/z = 527$ (MH^+), Tiempo de Retención: 2,94 min (Condición A)

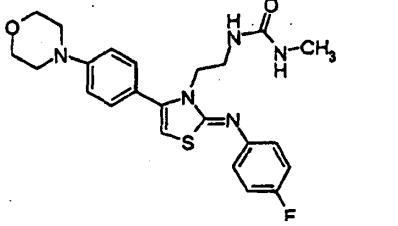
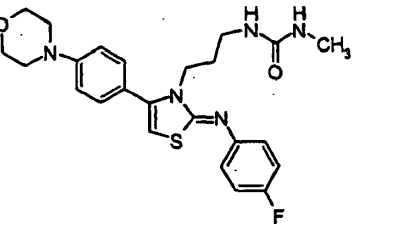
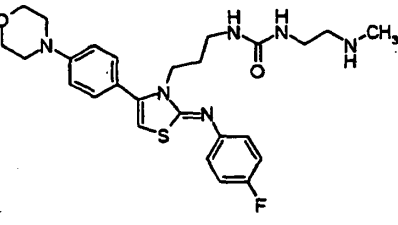
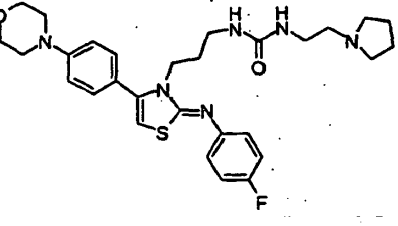
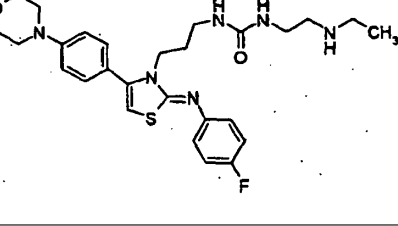
ES 2 336 425 T3

Ejemplos 350 a 355

Los compuestos enumerados en la Tabla 21 se obtuvieron de una manera similar a la del Ejemplo de Ref. 348, y el Ejemplo 349.

5

TABLA 21 (Núm. 1)

Ej. Núm.	Estructura	EM exacto	m/z	Método para el análisis	Tiempo de Retención (min)
350		455	456	A	3,17
351		469	470	A	3,16
352		512	513	A	2,92
Ref. 353		552	553	A	2,96
354		526	527	A	2,99

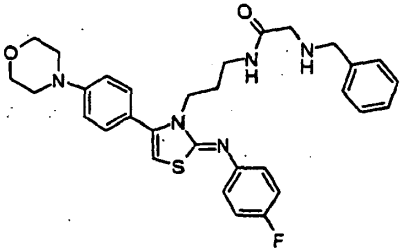
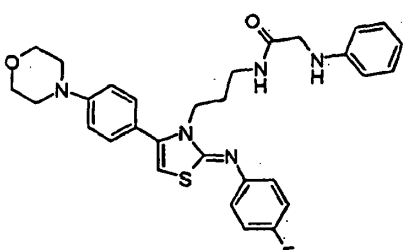
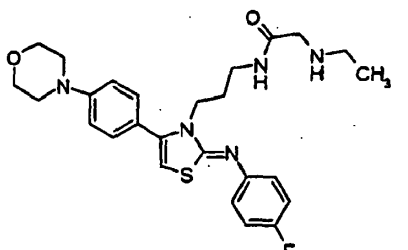
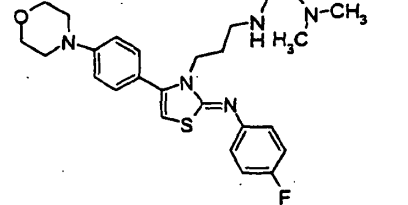
65

ES 2 336 425 T3

Ejemplos 358 a 361

El compuesto obtenido en el Ejemplo de Ref. 356 y diferentes aminas se hicieron reaccionar de una manera similar a la del Ejemplo de Ref. 357 para producir los compuestos enumerados en la Tabla 22.

TABLA 22

Ej. Núm.	Estructura	EM exacto	m/z	Método para el análisis	Tiempo de Retención (min)
Ref. 358		559	560	A	3,14
Ref. 359		545	546	A	3,63
360		497	498	A	2,92
361		497	498	A	2,92

ES 2 336 425 T3

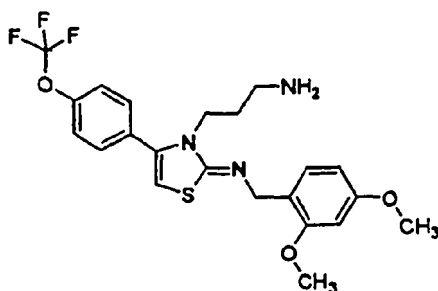
Ejemplo de Ref. 362

3-[2-[(2,4-Dimetoxibencil)imino]-4-[4-(trifluorometoxi)fenil]-1,3-tiazol-3(2H)-il]-1-propanamina

5

10

15



20

25

Una solución de tiourea (3,40 g) obtenida en el Ejemplo de Referencia 90a y bromuro de 4-(trifluorometoxi) fenacilo (2,76 g) en etanol (90 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 22 horas, y el disolvente se evaporó a presión reducida, y a esto se le añadió una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato sódico, y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice [n-hexano : acetato de etilo (4:1)] para producir un compuesto ciclado (1,32 g). Al compuesto ciclado resultante (1,20 g) se le añadió una solución 4 N de cloruro de hidrógeno en dioxano (12 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 0,5 horas. Se añadió éter a la mezcla, y los precipitados se recogieron mediante filtración para producir el compuesto del título (0,87 g) en forma de hidrocloreto.

30

RMN H^1 (DMSO- d_6): δ 1,86 (2H, m), 2,74 (2H, m), 3,78 (3H, s), 3,87 (3H, s), 4,15 (2H, t, J=7,2), 4,52 (2H, d, J=5,0), 6,57 (1H, dd, J=2,4, J=8,4), 6,64 (1H, d, J=2,4), 7,09 (1H, s), 7,36 (1H, d, J=8,4), 7,55 (2H, d, J=8,6), 7,71 (2H, d, J=8,6), 8,96 (3H, s ancho), 11,13 (1H, m).

CL/EM: m/z = 468 (MH⁺), Tiempo de Retención: 3,18 min (Condición A)

35

(Tabla pasa a página siguiente)

40

45

50

55

60

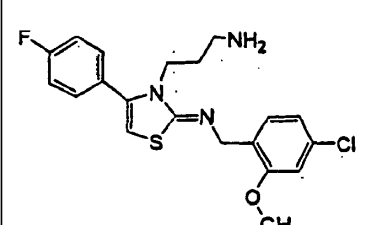
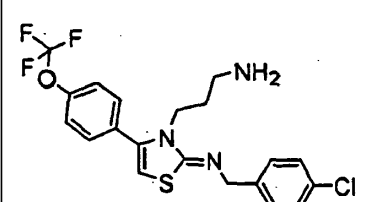
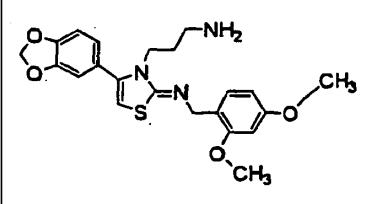
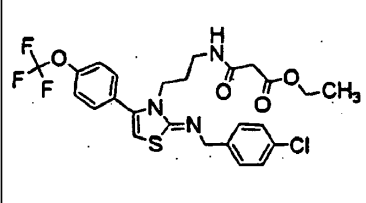
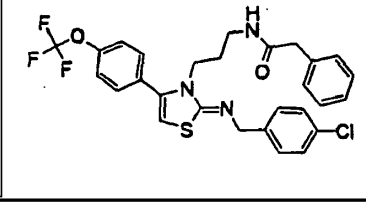
65

ES 2 336 425 T3

Ejemplos de Ref. 363 a 372

Los compuestos enumerados en la Tabla 23 se obtuvieron de una manera similar a la del Ejemplo de Ref. 362 o 373.

TABLA 23 (Núm. 1)

Ej. Ref. Núm.	Estructura	EM exacto	m/z	Método para el análisis	Tiempo de Retención (min)	Ej. Ref.
363		405	406	A	3,05	362
364		441	442	A	3,25	362
365		427	428	A	2,94	362
366		555	556	A	3,92	373
367		559	560	A	4,08	373

ES 2 336 425 T3

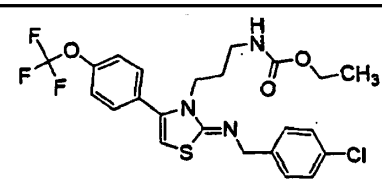
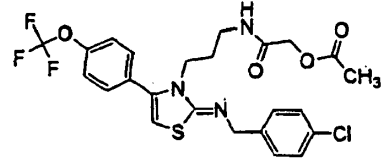
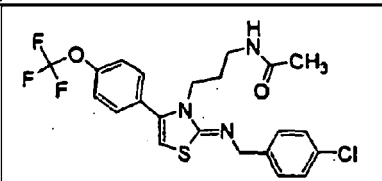
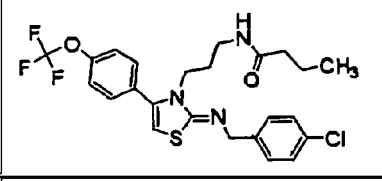
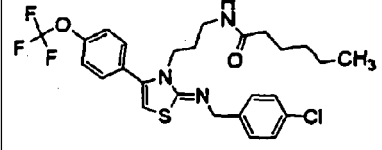
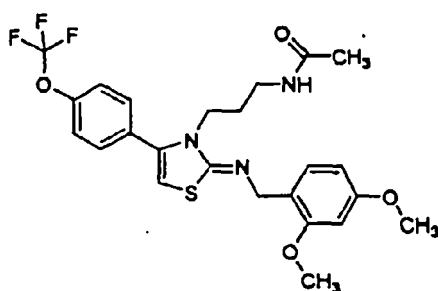
Ej. Ref. Núm.	Estructura	EM exacto	m/z	Método para el análisis	Tiempo de Retención (min)	Ej. Ref.
368		513	514	A	3,97	373
369		541	542	A	3,78	373

TABLA 23 (Núm. 2)

Ej. Ref. Núm.	Estructura	EM exacto	m/z	Método para el análisis	Tiempo de Retención (min)	Ej. Ref.
370		483	484	A	3,68	373
371		511	512	A	3,91	373
372		539	540	A	4,19	373

Ejemplo de Ref. 373

N-{3-[2-[(2,4-dimetoxibencil)imino]-4-[4-(trifluorometoxi)fenil]-1,3-tiazol-3(2H)-il]propil}acetamida



ES 2 336 425 T3

A una mezcla del compuesto (250 mg, hidrocloreuro) obtenido en el Ejemplo 362, trietilamina (0,22 ml) y tetrahidrofurano (3 ml) se le añadió anhídrido acético (48 μ l) enfriando con hielo, y la mezcla se agitó durante 2 horas. A la mezcla de reacción se le añadió agua, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato sódico, y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice [metanol 2%-cloroformo] para producir el compuesto del título (230 mg).

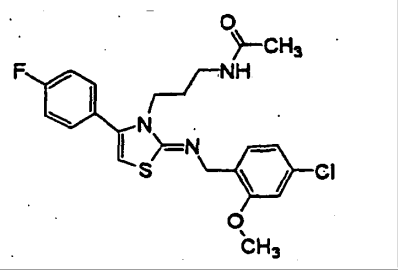
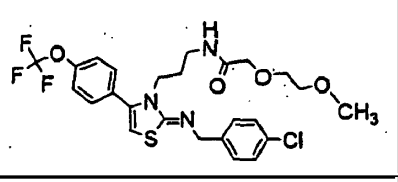
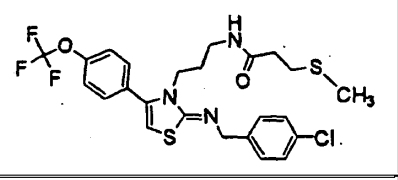
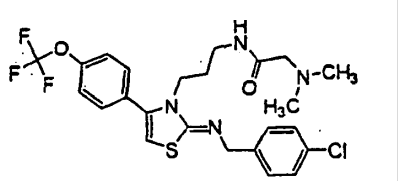
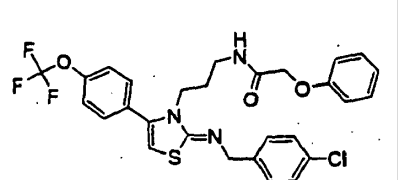
RMN H^1 ($CDCl_3$): δ 1,48 (2H, m), 1,53 (3H, s), 3,12 (2H, m), 3,78-3,83 (8H, m), 4,21 (2H, s), 5,84 (1H, s), 6,46-6,48 (2H, m), 7,27-7,40 (6H, m).

CL/EM: $m/z = 510$ (MH^+), Tiempo de Retención: 3,59 min (Condición A)

Ejemplos de Ref. 374 a 381

Los compuestos enumerados en la Tabla 24 se obtuvieron de una manera similar a la del Ejemplo de Ref. 373 o 382.

TABLA 24

Ej. Ref. Núm.	Estructura	EM exacto	m/z	Método para el análisis	Tiempo de Retención (min)	Ej. Ref.
374		447	448	A	3,44	373
375		557	558	A	3,8	382
376		543	544	A	3,92	382
377		526	527	A	3,29	382
378		575	576	A	3,96	382

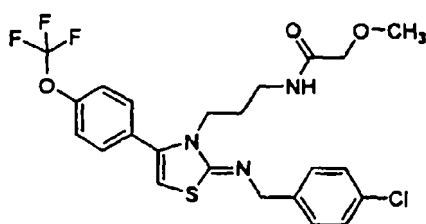
ES 2 336 425 T3

TABLA 24 (Núm. 2)

Ej. Ref. Núm.	Estructura	EM exacto	m/z	Método para el análisis	Tiempo de Retención (min)	Ej. Ref.
379		602	603	A	3,93	382
380		545	546	A	4,03	382
381		477	478	A	3,54	373

Ejemplo de Ref. 382

N-{3-[2-[(4-Chlorobenzil)imino]-4-[4-(trifluorometoxi)fenil]-1,3-tiazol-3(2H)-il]propil}-2-metoxiacetamida



El compuesto del título se sintetizó mediante una técnica de química combinatoria. Esto es, a una solución del compuesto obtenido en el Ejemplo de Ref. 364 (compuesto amínico libre) en tetrahidrofurano (45,3 μ moles/ml) (1 ml) se le añadió una solución de metoxi acetato en tetrahidrofurano (58,9 μ moles/ml) (1 ml), una solución de monohidrato de 1-hidroxibenzotriazol en tetrahidrofurano (118 μ moles/ml) (500 μ l) y una suspensión de hidrocloreuro de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)-carbodiimida en tetrahidrofurano (118 μ moles/ml) (500 μ l), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. A la mezcla de reacción se le añadió cloroformo (2,5 ml), y la mezcla se lavó con una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico (2 ml), y después se lavó adicionalmente dos veces con agua (2 ml). La capa orgánica se hizo pasar a través de un filtro que contenía sulfato de magnesio, y el filtro se lavó dos veces con cloroformo (1 ml), y el producto filtrado se concentró para producir el compuesto del título.

CL/EM: m/z = 514 (MH⁺), Tiempo de Retención: 3,76 min (Condición A)

ES 2 336 425 T3

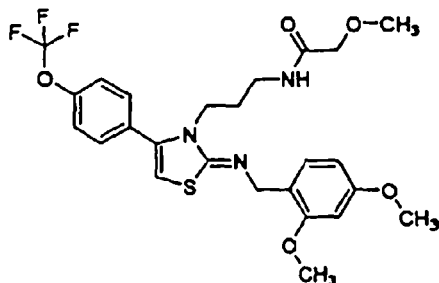
Ejemplo de Ref. 383

N-{3-[2-[(2,4-Dimetoxibencil)imino]-4-[4-(trifluorometoxi)fenil]-1,3-tiazol-3(2H)-il]propil}-2-metoxiacetamida

5

10

15



20

El compuesto (960 mg, hidrocloreto) obtenido en el Ejemplo de Ref. 362 y cloruro de 2-metoxiacetilo (0,2 ml) se trataron de una manera similar al Ejemplo de Ref. 373 para producir el compuesto del título (260 mg).

25

RMN H^1 ($CDCl_3$): δ 1,64 (2H, m), 3,16-3,26 (5H, m), 3,70 (2H, s), 3,76-3,89 (8H, m), 4,29 (2H, s), 5,79 (1H, s), 6,46-6,50 (2H, m), 7,26-7,33 (4H, m), 7,39 (1H, d, $J=8,8$), 7,48 (1H, m).

CL/EM: $m/z = 540$ (MH^+), Tiempo de Retención: 3,69 min (Condición A)

30

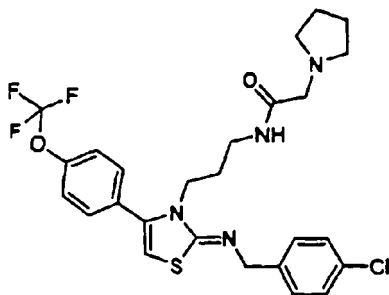
Ejemplo de Ref. 384

N-{3-[2-[(4-Clorobencil)imino]-4-[4-(trifluorometoxi)fenil]-1,3-tiazol-3(2H)-il]propil}-2-(1-pirrolidinil)acetamida

35

40

45



50

A una mezcla del compuesto (100 mg, hidrocloreto) obtenido en el Ejemplo de Ref. 364, trietilamina (108 μ l) y tetrahidrofurano (2 ml) se le añadió cloruro de 2-bromoacetilo (30 mg) enfriando con hielo, y la mezcla se agitó durante una hora. A la mezcla de reacción se le añadió agua, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato sódico, y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice [n-hexano : acetato de etilo (1:1)] para producir un intermedio de reacción (82 mg). A una mezcla del intermedio de reacción obtenido (80 mg), trietilamina (20 μ l) y tetrahidrofurano (5 ml) se le añadió pirrolidina (0,119 ml), y la mezcla se agitó durante una hora. Se añadió agua a la mezcla de reacción, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato sódico, y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice [metanol al 3% en cloroformo], y el producto se sometió a cloruro de hidrógeno para producir el compuesto del título (56 mg) en forma de hidrocloreto.

60

CL/EM: $m/z = 553$ (MH^+), Tiempo de Retención: 3,33 min (Condición A)

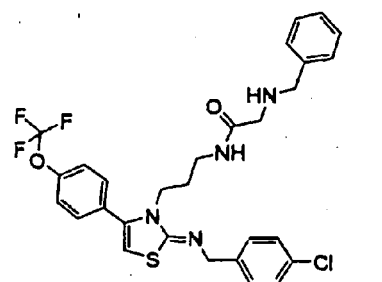
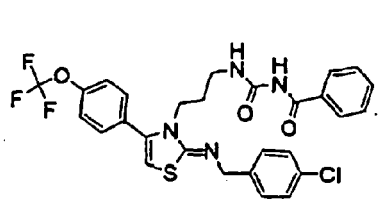
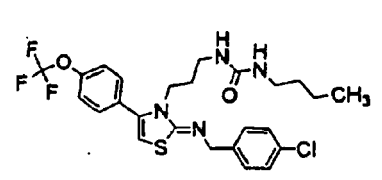
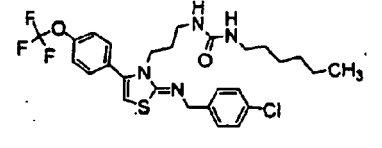
65

ES 2 336 425 T3

Ejemplos de Ref. 385 a 401

Los compuestos enumerados en la Tabla 25 se obtuvieron de una manera similar a la del Ejemplo de Ref. 384 o 402.

TABLA 25 (Núm. 1)

Ej. Ref. Núm.	Estructura	EM exacto	m/z	Método para el análisis	Tiempo de Retención (min)	Ej. Ref.
385		588	589	A	3,48	384
386		588	589	A	4,11	402
387		540	541	A	4,06	402
388		568	569	B	2,94	402

ES 2 336 425 T3

Ej. Ref. Núm.	Estructura	EM exacto	m/z	Método para el análisis	Tiempo de Retención (min)	Ej. Ref.
389		566	567	A	4,18	402
390		546	547	A	3,95	402
391		570	571	A	3,88	402

TABLA 25 (Núm. 2)

Ej. Ref. Núm.	Estructura	EM exacto	m/z	Método para el análisis	Tiempo de Retención (min)	Ej. Ref.
392		560	561	A	4,09	402
393		578	579	A	4,13	402
394		608	609	B	3,06	402

ES 2 336 425 T3

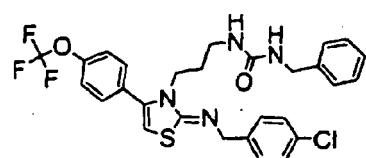
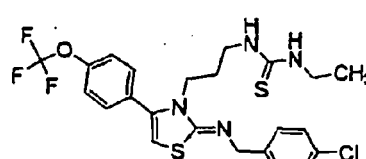
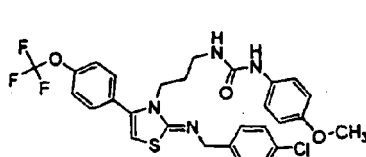
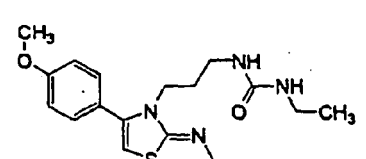
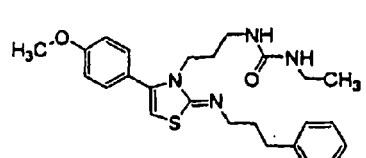
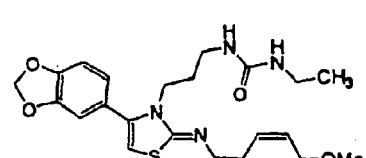
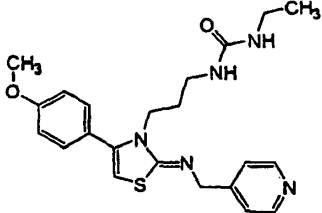
Ej. Ref. Núm.	Estructura	EM exacto	m/z	Método para el análisis	Tiempo de Retención (min)	Ej. Ref.
395		574	575	A	4,1	402
396		528	529	A	3,93	402
397		590	591	A	4,01	402
398		439	440	A	2,46	402

TABLA 25 (Núm. 3)

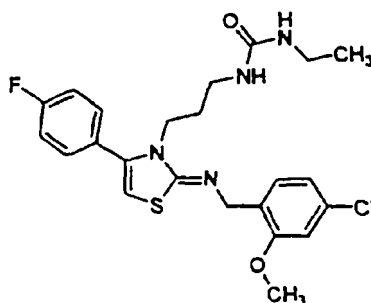
Ej. Ref. Núm.	Estructura	EM exacto	m/z	Método para el análisis	Tiempo de Retención (min)	Ej. Ref.
399		452	453	A	3,59	402
400		499	500	A	3,41	402

ES 2 336 425 T3

Ej. Ref. Núm.	Estructura	EM exacto	m/z	Método para el análisis	Tiempo de Retención (min)	Ej. Ref.
401		425	426	A	2,20	402

Ejemplo de Ref. 402

N-{3-[2-[(4-Cloro-2-metoxibencil)imino]-4-(4-fluorofenil)-1,3-tiazol-3(2H)-il]propil}-*N'*-etilurea



A una solución del compuesto (800 mg, amina libre) obtenido en el Ejemplo de Ref. 363 en tetrahidrofurano (5 ml) se le añadió isocianato de etilo (0,16 ml), y la mezcla se agitó durante 2 horas. El disolvente se evaporó a presión reducida, y al residuo se le añadió alcohol isopropílico, y los precipitados se recogieron mediante filtración para producir el compuesto del título (453 mg).

RMN H^1 ($CDCl_3$): δ 0,94 (3H, t, $J=7,2$), 1,43 (2H, m), 2,93-3,06 (4H, m), 3,33(1H, m), 3,81 (2H, t, $J=6,2$), 3,85 (3H, s), 4,18 (2H, s), 5,82 (1H, s), 6,06 (1H, m), 6,91 (1H, s), 6,97 (1H, d, $J=8,1$), 7,13 (2H, dd, $J=8,6$, $J=8,4$), 7,33 (2H, dd, $J=8,6$, $J=5,3$), 7,44 (1H, d, $J=8,1$).

CL/EM: $m/z = 477$ (MH^+), Tiempo de Retención: 3,60 min (Condición A)

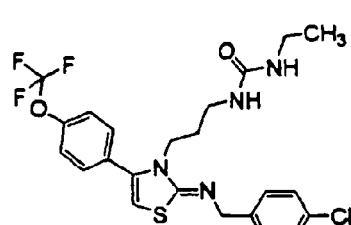
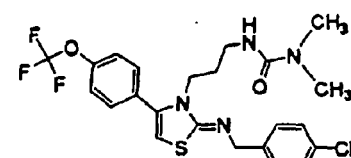
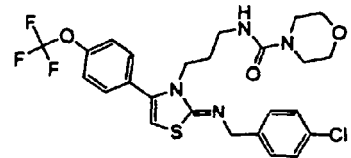
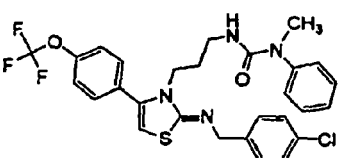
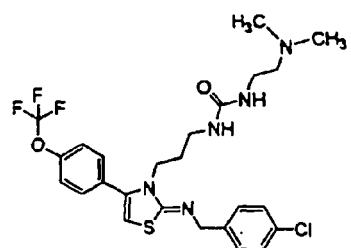
(Tabla pasa a página siguiente)

ES 2 336 425 T3

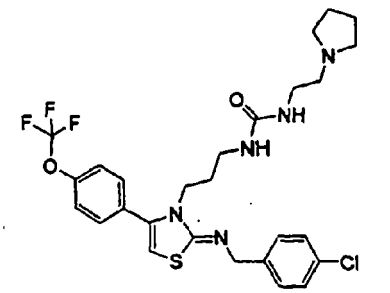
Ejemplos de Ref. 403 a 408

Los compuestos enumerados en la Tabla 26 se obtuvieron de una manera similar a la del Ejemplo de Ref. 373, 402 o 409.

TABLA 26

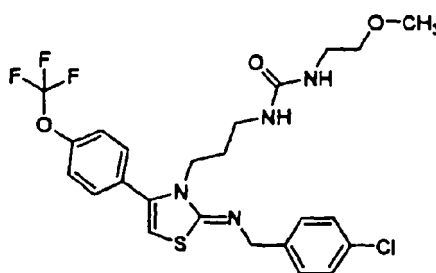
Ej. Ref. Núm.	Estructura	EM exacto	m/z	Método para el análisis	Tiempo de Retención (min)	Ej. Ref.
403		513	514	A	3,79	402
404		513	514	A	3,79	373
405		554	555	A	3,73	373
406		574	575	A	4,12	373
407		555	556	A	3,29	409

ES 2 336 425 T3

Ej. Ref. Núm.	Estructura	EM exacto	m/z	Método para el análisis	Tiempo de Retención (min)	Ej. Ref.
5 10 15 408		581	582	A	3,33	409

Ejemplo de Ref. 409

N-{3-[2-[(4-Chlorobencil)imino]-4-[4-(trifluorometoxi)fenil]-1,3-tiazol-3(2H)-il]propil]-*N'*-(2-metoxietil)urea

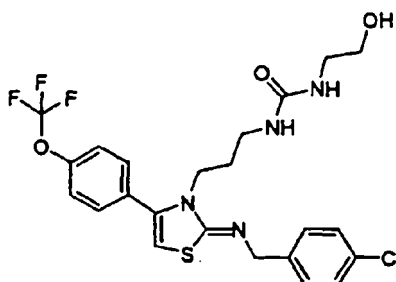


A una mezcla del compuesto (1,54 g, hidrocloreuro) obtenido en el Ejemplo de Ref. 364, diisopropiletilamina (1,94 g) y tetrahidrofurano (30 ml) se le añadió cloroformiato de 4-nitrofenilo (1,21 g) enfriando con hielo, y la mezcla se agitó durante 2 horas. A la mezcla de reacción se le añadió una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato sódico, y el disolvente se evaporó a presión reducida para producir un intermedio de reacción (1,73 g). A una solución del intermedio de reacción resultante (100 mg) en diclorometano (5 ml) se le añadió 2-metoxietilamina (25 mg), y la mezcla se agitó durante 2 horas. A la mezcla de reacción se le añadió a una solución acuosa de hidróxido de sodio al 5%, y la mezcla se extrajo con diclorometano. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato sódico, y el disolvente se evaporó a presión reducida. Al residuo se le añadió una mezcla de n-hexano y acetato de etilo (1:1), y los precipitados se recogieron mediante filtración para producir el compuesto del título (60 mg).

CL/EM: m/z = 543 (MH⁺), Tiempo de Retención: 3,73 min (Condición A)

Ejemplo de Ref. 410

{3-[2-[(4-Chlorobencil)imino]-4-[4-(trifluorometoxi)fenil]-1,3-tiazol-3(2H)-il]propil}-(2-hidroxietil)urea



ES 2 336 425 T3

El compuesto del título se obtuvo de una manera similar a la del Ejemplo de Ref. 409.

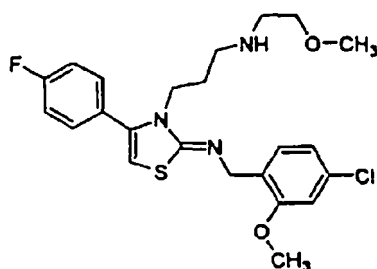
CL/EM: $m/z = 529$ (MH^+), Tiempo de Retención: 3,56 min (Condición A)

5

Ejemplo de Ref. 411

3-[2-[(4-Cloro-2-metoxibencil)imino]-4-(4-fluorofenil)-1,3-tiazol-3(2H)-il]-(2-metoxietil)-1-propanamina

10



15

20

25

El compuesto obtenido en el Ejemplo de Ref. 363 se protegió con Boc mediante un método convencional, y una mezcla del producto resultante (1,00 g), hidruro sódico (0,24 g) y dimetilformamida (5 ml) se agitó durante 0,5 horas, y a esto se le añadió bromuro de 2-metoxietilo, y la mezcla se agitó durante 6 horas. A la mezcla de reacción se le añadió una solución acuosa de ácido cítrico al 10%, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato sódico, y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice [cloroformo : acetato de etilo (4:1)], y a esto se le añadió una solución 4 N de cloruro de hidrógeno en dioxano (2 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. El disolvente se evaporó a presión reducida, y al residuo se le añadió amoníaco acuoso, y la mezcla se extrajo con cloroformo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato sódico, y el disolvente se evaporó a presión reducida para producir el compuesto del título (185 mg).

30

35

RMN H^1 ($CDCl_3$): δ 1,73 (2H, m), 2,49 (2H, t, $J=6,8$), 2,61 (2H, t, $J=5,1$), 3,28 (3H, s), 3,35 (2H, t, $J=5,1$), 3,82-3,86 (5H, m), 4,26 (2H, s), 5,75 (1H, s), 6,85 (1H, d, $J=1,8$), 6,93 (1H, dd, $J=1,8$, $J=8,1$), 7,12 (2H, dd, $J=8,6$, $J=8,4$), 7,35 (2H, dd, $J=8,6$, $J=5,3$), 7,46 (1H, d, $J=8,1$).

40

CL/EM: $m/z = 465$ (MH^+), Tiempo de Retención: 3,13 min (Condición A)

45

(Tabla pasa a página siguiente)

50

55

60

65

ES 2 336 425 T3

Ejemplos de Ref. 412 a 416

Los compuestos enumerados en la Tabla 27 se obtuvieron de una manera similar al Ejemplo de Ref. 411.

5

TABLA 27

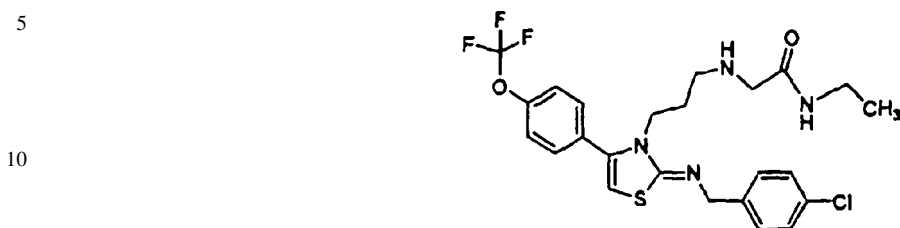
Ej. Ref. Núm.	Estructura	EM exacto	m/z	Método para el análisis	Tiempo de Retención (min)	Ej. Ref.
15 412		525	526	A	3,27	411
25 413		549	550	A	3,73	411
35 414		499				411
45 415		527	528	A	3,42	411
55 416		541	542	A	3,46	411

65

ES 2 336 425 T3

Ejemplo de Ref. 417

*N*²-{3-[2-[(4-Clorobencil)imino]-4-[4-(trifluorometoxi)fenil]-1,3-tiazol-3(2H)-il]propil}-*N*¹-etilglicinamida



15 El compuesto del título se sintetizó mediante una técnica de química combinatoria. Esto es, el compuesto obtenido en el Ejemplo de Ref. 427 se protegió con Boc mediante un método convencional, y a una solución del producto resultante en diclorometano (43,8 μ moles/ml) se le añadieron una solución de hidrócloruro de etilamina en *N,N*-dimetilformamida (35,0 μ moles/ml) (1 ml), una solución de diisopropiltilamina en diclorometano (35,0 μ moles/ml) (1 ml) y una suspensión de resina de carbodiimida en diclorometano (79,2 mg/ml, fabricada por Argonaut) (1 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se filtró, y la torta del filtro se lavó dos veces con diclorometano (1 ml), y el producto filtrado se lavó dos veces con una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico (2 ml), después se lavó dos veces con agua (2 ml). La capa orgánica se hizo pasar a través de un filtro que contenía sulfato de magnesio, y el filtro se lavó dos veces con diclorometano (1 ml), y el producto filtrado se concentró. Al residuo se le añadió ácido trifluoroacético al 90% (2 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas, y la mezcla se concentró. El residuo se disolvió en diclorometano (2 ml), y a esto se le añadió una cantidad en exceso de resina de intercambio iónico (Dowex 1-X8, tipo OH), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una hora. La mezcla de reacción se filtró, y la torta del filtro se lavó dos veces con diclorometano (1 ml), y el producto filtrado se concentró para producir el compuesto del título.

25
30 CL/EM: $m/z = 527$ (MH^+), Tiempo de Retención: 3,34 min (Condición A)

Ejemplos de Ref. 418 a 426

35 Los compuestos enumerados en la Tabla 28 se obtuvieron de una manera similar a la del Ejemplo de Ref. 417 o 427.

TABLA 28 (Núm. 1)

Ej. Ref. Núm.	Estructura	EM exacto	m/z	Método para el análisis	Tiempo de Retención (min)	Ej. Ref.
418		498	499	A	3,25	417
419		584	585	A	3,40	417
420		556	557	A	3,25	427
421		526	527	A	3,33	417

ES 2 336 425 T3

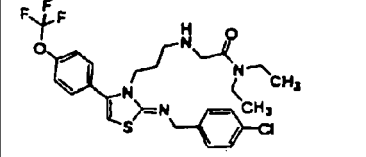
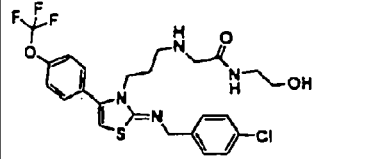
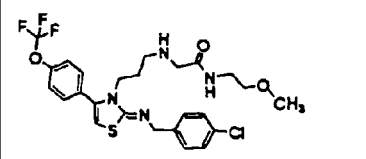
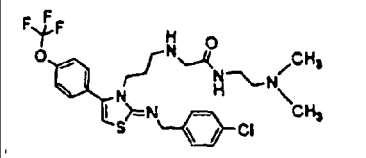
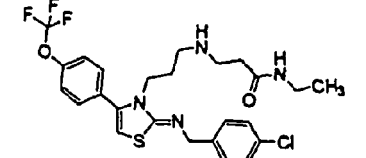
Ej. Ref. Núm.	Estructura	EM exacto	m/z	Método para el análisis	Tiempo de Retención (min)	Ej. Ref.
422		554	555	A	3,44	417
423		542	543	A	3,23	417
424		556	557	A	3,30	417
425		569	570	A	3,12	417

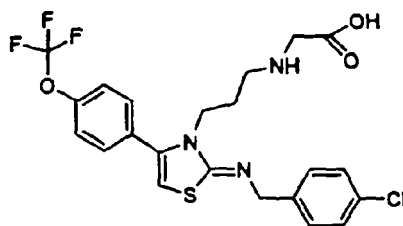
TABLA 28 (Núm. 2)

Ej. Ref. Núm.	Estructura	EM exacto	m/z	Método para el análisis	Tiempo de Retención (min)	Ej. Ref.
426		540	541	A	3,35	417

ES 2 336 425 T3

Ejemplo de Ref. 427

N-{3-[2-[(4-Clorobencil)imino]-4-[4-(trifluorometoxi)fenil]-1,3-tiazol-3(2H)-il]propil}glicina



5

10

15

20

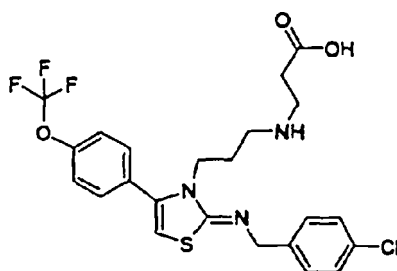
El compuesto obtenido en el Ejemplo de Ref. 415 se protegió con Boc mediante un método convencional, y una mezcla del compuesto resultante (1,23 g), una solución acuosa 2N de hidróxido de sodio (6 ml), y etanol (6 ml) se agitó durante 2 horas, y el disolvente se evaporó a presión reducida. Al residuo se le añadió una solución acuosa de ácido cítrico al 10%, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato sódico, y el disolvente se evaporó a presión reducida. Al residuo se le añadió una solución 4 N de cloruro de hidrógeno en dioxano (2 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. A la mezcla se le añadió éter, y los precipitados se recogieron mediante filtración para producir el compuesto del título (148 mg) en forma de hidrocloreuro.

CL/EM: $m/z = 500$ (MH^+), Tiempo de Retención: 3,31 min (Condición A)

25

Ejemplo de Ref. 428

El siguiente compuesto se obtuvo de una manera similar a la del Ejemplo de Ref. 427.



30

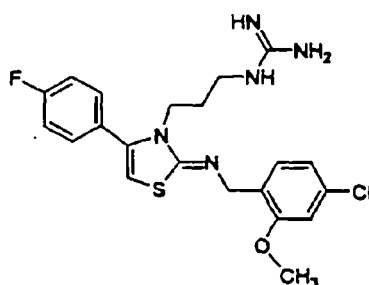
35

40

CL/EM: $m/z = 514$ (MH^+), Tiempo de Retención: 3,30 min (Condición A)

Ejemplo de Ref. 429

N'-{3-[2-[(4-Cloro-2-metoxibencil)imino]-4-(4-fluorofenil)-1,3-tiazol-3(2H)-il]propil}guanidina



50

55

60

65

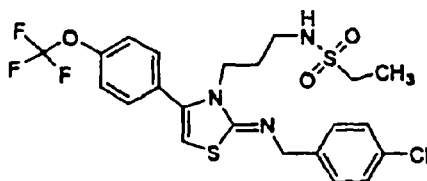
Una mezcla del compuesto (800 mg, amina libre) obtenido en el Ejemplo de Ref. 363, 1,3-bis(terc-butoxicarbonil)-2-metilisotiurea (576 mg) y tetrahidrofurano (5 ml) se sometió a reflujo durante 3 horas, y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice [n-hexano : acetato de etilo (4:1)] para producir un intermedio de reacción (529 mg). Al intermedio de reacción resultante (1000 mg) se le añadió una solución 4 N de ácido clorhídrico en dioxano (20 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas, y el disolvente se evaporó a presión reducida. Al residuo se le añadió amoníaco acuoso, y la mezcla se extrajo con cloroformo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato sódico, y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice [10% metanol en cloroformo] para producir el compuesto del título (278 mg).

CL/EM: $m/z = 448$ (MH^+), Tiempo de Retención: 3,08 min (Condición A)

ES 2 336 425 T3

Ejemplo de Ref. 430

N'-{3-[2-[(4-Clorobencil)imino]-4-[4-(trifluorometoxi)fenil]-1,3-tiazol-3(2H)-il]propil}etanosulfonamida



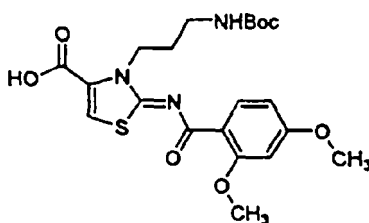
El compuesto del título se sintetizó mediante una técnica de química combinatoria. Esto es, a una solución del compuesto (compuesto amínico libre) obtenido en el Ejemplo de Ref. 364 en tetrahidrofurano (45,3 μ moles/ml) (1 ml) se le añadieron una solución de trietilamina en tetrahidrofurano (118 μ moles/ml) (500 μ l) y una solución de cloruro de etanosulfonilo en tetrahidrofurano (58,9 μ moles/ml) (1 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 6 horas. A la mezcla de reacción se le añadió resina Tris-Amine (fabricada por Argonaut) (aproximadamente 10 mg) y resina de isocianato (fabricada por Argonaut) (aproximadamente 20 mg), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se filtró, y la torta del filtro se lavó dos veces con cloroformo (1 ml), y el producto filtrado se lavó con una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico (2 ml), y después se lavó adicionalmente dos veces con agua (2 ml). La capa orgánica se hizo pasar a través de un filtro que contenía sulfato de magnesio, y el filtro se lavó dos veces con cloroformo (1 ml), y el producto filtrado se concentró para producir el compuesto del título.

CL/EM: $m/z = 534$ (MH^+), Tiempo de Retención: 3,88 min (Condición A)

Ejemplo de Ref. 431

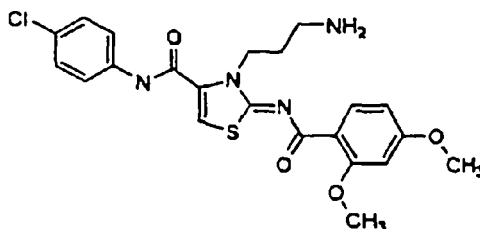
3-(3-Aminopropil)-*N*-(4-clorofenil)-2-[(2,4-dimetoxibenzoil)imino]-2,3-dihidro-1,3-tiazol-4-carboxamida

(1) Ácido 3-{3-[(*tert*-butoxicarbonil)amino]propil}-2-[(2,4-dimetoxifenil)-imino]-2,3-dihidro-1,3-tiazol-4-carboxílico



Una mezcla de la tiourea (5,00 g) obtenida en el Ejemplo de Referencia 71a, 2-bromopiruvato de etilo (1,74 ml) y etanol (130 ml) se calentó agitando a 60°C, y se sometió adicionalmente a protección con Boc mediante un método convencional. El compuesto éter resultante (2,46 g) se sometió a hidrólisis mediante un método convencional para producir el compuesto del título.

(2) *3*-(3-Aminopropil)-*N*-(4-clorofenil)-2-[(2,4-dimetoxibenzoil)imino]-2,3-dihidro-1,3-tiazol-4-carboxamida



El compuesto del título se sintetizó mediante una técnica de química combinatoria. Esto es, a una solución del compuesto obtenido en el apartado (1) anterior en diclorometano (45,8 μ moles/ml) se le añadieron una solución de 4-clorofenilamina en diclorometano (35,0 μ moles/ml) (1 ml), una solución de diisopropiletilamina en diclorometano (35,0 μ moles/ml) (1 ml), y una suspensión de resina de carbodiimida en diclorometano (79,2 mg/ml, fabricada por Argonaut) (1 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se filtró, y la torta del filtro se lavó dos veces con diclorometano (1 ml), y el producto filtrado se lavó con una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico (2 ml), y después se lavó adicionalmente dos veces con agua (2 ml). La capa orgánica se hizo pasar a través de un filtro que contenía sulfato de magnesio, y el filtro se lavó dos veces con cloroformo (1 ml), y el producto filtrado se concentró. Al residuo se le añadió ácido trifluoroacético al 90% (2 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas, y después la mezcla se concentró para producir el compuesto del título en forma de fluoroacetato.

ES 2 336 425 T3

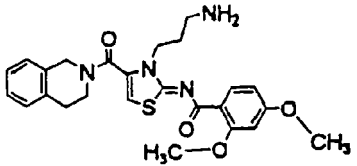
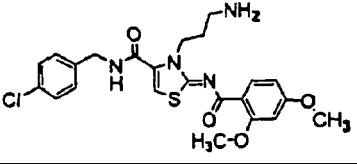
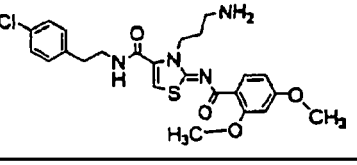
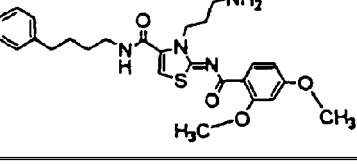
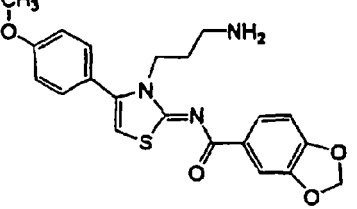
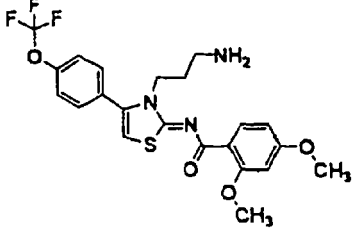
CL/EM: m/z = 475 (MH⁺), Tiempo de Retención: 3,40 min (Condición A)

Ejemplos 432 a 445

5 Los compuestos enumerados en la Tabla 29 se obtuvieron de una manera similar a la del Ejemplo de Ref. 431, 362 o 373.

TABLA 29 (Núm. 1)

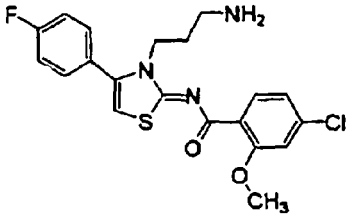
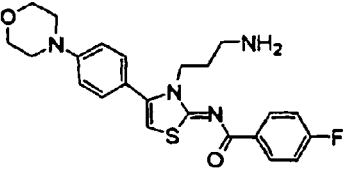
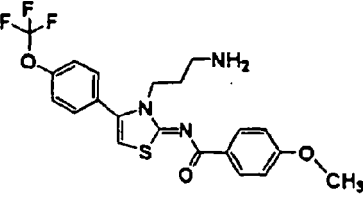
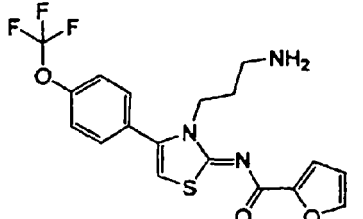
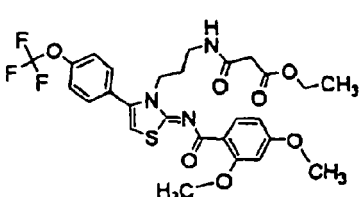
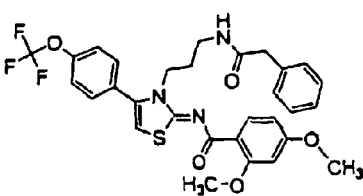
10

Ej. Núm.	Estructura	EM exacto	m/z	Método para el análisis	Tiempo de Retención (min)	Ej. Ref. Ref.
Ref. 432		481	482	A	3,31	431
Ref. 433		488	489	A	3,37	431
Ref. 434		502	503	A	3,45	431
Ref. 435		497	498	A	3,56	431
Ref. 436		411	412	A	3,36	362
Ref. 437		481	482	A	3,52	362

65

ES 2 336 425 T3

TABLA 29 (Núm. 2)

Ej. Núm.	Estructura	EM exacto	m/z	Método para el análisis	Tiempo de Retención (min)	Ej. Ref.
Ref. 438		419	420	A	3,36	362
Ref. 439		441	442	A	3,36	362
Ref. 440		451	452	A	3,66	362
Ref. 441		411	412	A	3,43	362
442		595	596	A	4,04	373
Ref. 443		599	600	B	2,6	373

65

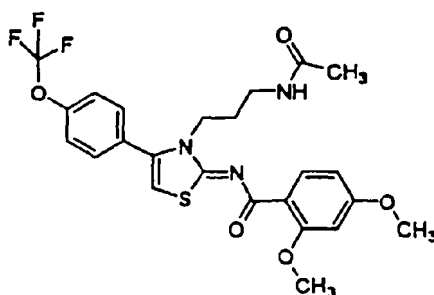
ES 2 336 425 T3

TABLA 29 (Núm. 3)

Ej. Núm.	Estructura	EM exacto	m/z	Método para el análisis	Tiempo de Retención (min)	Ej. Ref.
Ref. 444		553	554	A	4,15	373
Ref. 445		581	582	A	3,85	373

Ejemplo 446

N-[3-[3-(Acetamino)propil]-4-[4-(trifluorometoxi)fenil]-1,3-tiazol-2(3H)-ilideno]-2,4-dimetoxibenzamida



Una mezcla de tiourea (1,00 g) obtenida en el Ejemplo de Referencia 80a, 2-bromo-4'-(trifluorometoxi)acetofenona (0,87 g) e isopropanol (10 ml) se agitó a 70°C durante una hora, y la mezcla se dejó enfriar, y el sólido resultante (1,32 g) se recogió mediante filtración. Al sólido resultante (3,00 g) se le añadió una solución al 25% de ácido bromhídrico en ácido acético (9 ml), y la mezcla se agitó durante 4 horas. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se diluyó con acetona, y el sólido resultante (1,88 g) se recogió mediante filtración. Una mezcla del sólido obtenido de este modo (1,00 g), trietilamina (0,70 ml), cloruro de 2,4-dimetoxibenzoilo (0,50 g) y tetrahidrofurano (7 ml) se agitó enfriando con hielo durante 0,5 horas. A la mezcla se le añadió agua, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato sódico, y el disolvente se evaporó a presión reducida, y después el residuo se cristalizó en tolueno para producir el compuesto del título (0,93 g).

p.f.: 131-132°C

RMN ^1H (CDCl_3): δ 1,61-1,65 (5H, m), 3,07 (2H, m), 3,86 (3H, s), 3,93 (3H, s), 4,33 (2H, t, J=6,2), 6,54-6,57 (3H, m), 6,79 (1H, m), 7,35 (2H, d, J=8,1), 7,43-7,46 (2H, m), 8,11 (1H, dd, J=7,0, J=2,0).

CL/EM: m/z = 524 (MH^+), Tiempo de Retención: 3,72 min (Condición A)

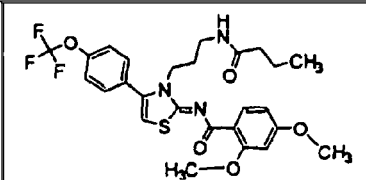
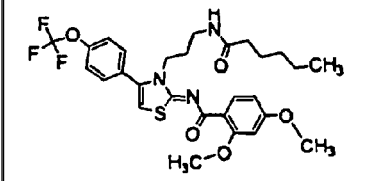
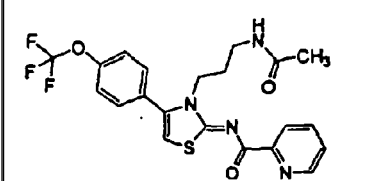
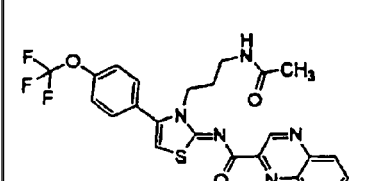
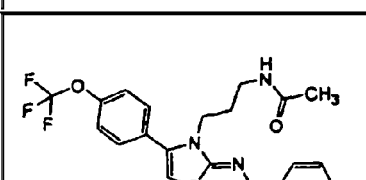
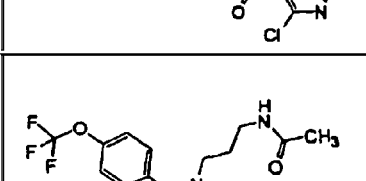
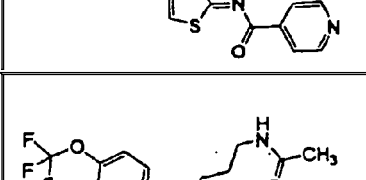
ES 2 336 425 T3

Ejemplos 447 a 472

Los compuestos enumerados en la Tabla 30 se obtuvieron de una manera similar a la del Ejemplo de Ref. 373, o 431 y Ejemplo 446.

5

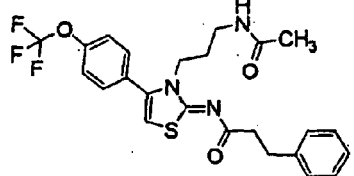
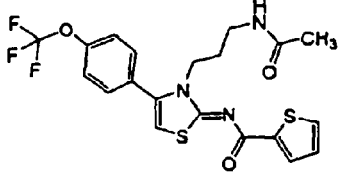
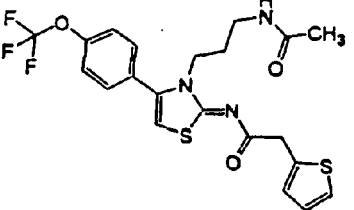
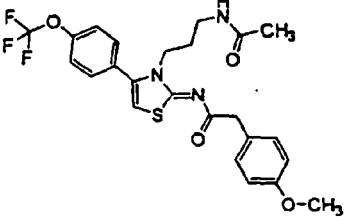
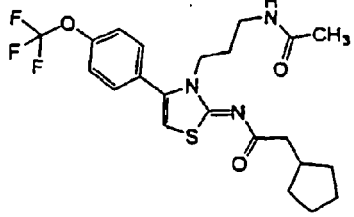
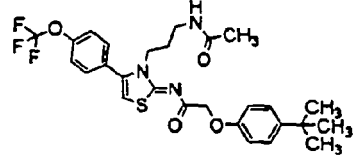
TABLA 30 (Núm. 1)

Ej. Núm.	Estructura	EM exacto	m/z	Método para el análisis	Tiempo de Retención (min)	Ej. Ref.
15 447		551	552	A	4	373
20 Ref. 448		579	580	B	2,85	373
30 449		464	465	A	3,32	446
35 Ref. 450		515	516	A	4,01	446
45 451		498	499	A	4,00	446
55 452		463	465	A	3,36	446
60 453		462	464	B	2,64	446

65

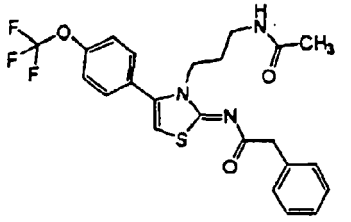
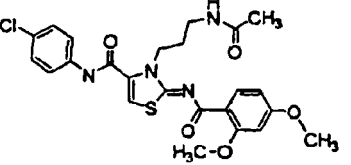
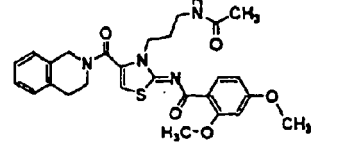
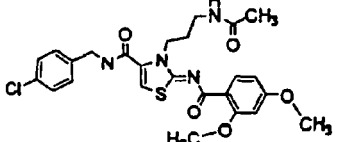
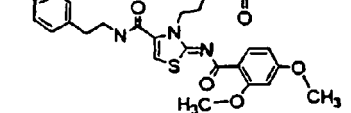
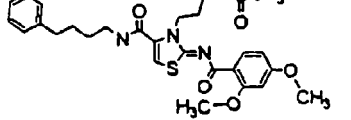
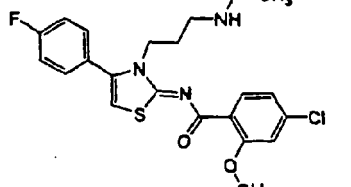
ES 2 336 425 T3

TABLA 30 (Núm. 2)

Ej. Núm.	Estructura	EM exacto	m/z	Método para el análisis	Tiempo de Retención (min)	Ej. Ref.
Ref. 454		491	492	A	4,09	446
Ref. 455		469	470	B	2,35	446
Ref. 456		483	484	B	2,06	446
Ref. 457		507	508	A	4,05	446
Ref. 458		469	470	A	4,02	446
Ref. 459		549	550	B	3,75	446

ES 2 336 425 T3

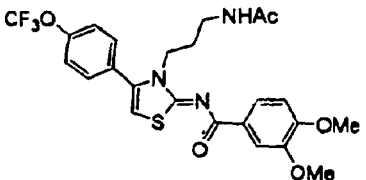
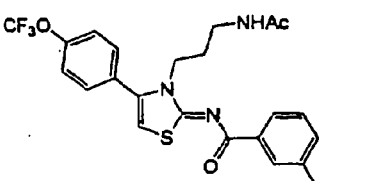
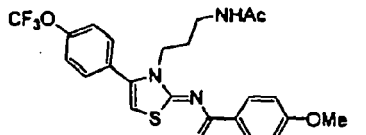
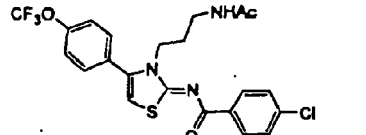
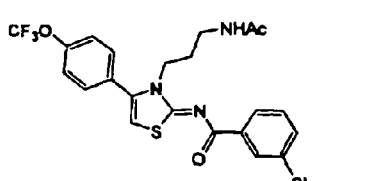
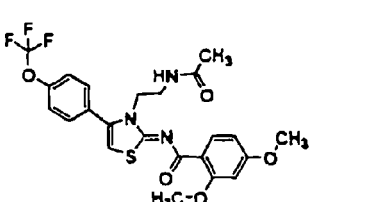
TABLA 30 (Núm. 3)

Ej. Núm.	Estructura	EM exacto	m/z	Método para el análisis	Tiempo de Retención (min)	Ej. Ref.
5 10 15 Ref. 460		477	478	A	4,09	446
20 25 Ref. 461		516	517	A	3,84	431
30 Ref. 462		522	523	A	3,61	431
35 40 Ref. 463		530	531	A	3,73	431
45 Ref. 464		544	545	A	3,8	431
50 Ref. 465		538	540	A	3,89	431
55 60 466		461	462	A	3,83	373

65

ES 2 336 425 T3

TABLA 30 (Núm. 4)

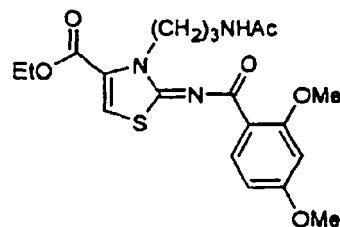
Ej. Núm.	Estructura	EM exacto	m/z	Método para el análisis	Tiempo de Retención (min)	Ej. Ref.
467		523	524	A	4,16	446
468		493	494	B	2,78	446
469		493	494	B	2,67	446
470		497	498	B	3,34	446
471		497	498	B	3,36	446
472		509	510	A	3,77	373

Ejemplo de Ref. 473

N-[3-[3-(Acetilamino)propil]-4-((4-metilfenil)sulfonylamino)metil]tiazol-2(3*H*)-ilideno]-2,4-dimetoxibenzamida

5 (1) 3-[3-(Acetilamino)propil]-2-[(2,4-dimetoxibenzoil)imino]-2,3-dihidrotiazol-4-carboxilato de etilo

10

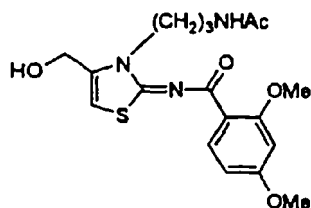


15

20 Una mezcla de la tiourea (24,64 g) obtenida en el Ejemplo de Referencia 93a, bromopiruvato de etilo (10 ml) y etanol (700 ml) se calentó agitando a 70°C en atmósfera de nitrógeno. Cinco horas después de eso, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida, y el residuo se cristalizó en acetato de etilo para producir el compuesto del título (29,36 g) en forma de hidrobromuro.

25 (2) *N*-[3-[3-(Acetilamino)propil]-4-(hidroximetil)tiazol-2(3*H*)-ilideno]-2,4-dimetoxibenzamida

30



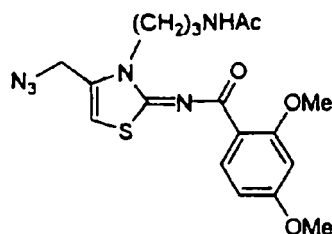
35

40 A una solución del compuesto éster (10 g) que se preparó convirtiendo el hidrobromuro obtenido en el apartado (1) anterior en un compuesto libre en tetrahidrofurano (300 ml) se le añadió borohidruro de litio (2,0 g), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche en atmósfera de nitrógeno. A la mezcla de reacción se le añadió una solución acuosa de ácido cítrico al 10% enfriando con hielo, y el borohidruro de litio en exceso se descompuso, y la mezcla se extrajo con cloroformo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato sódico, y el disolvente se evaporó a presión reducida para producir el compuesto del título (8,3 g).

45

(3) *N*-[3-[3-(Acetilamino)propil]-4-(azidometil)tiazol-2(3*H*)-ilideno]-2,4-dimetoxibenzamida

50



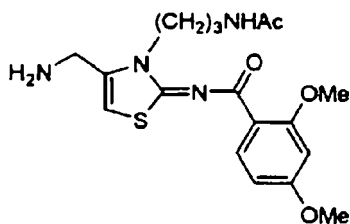
55

60

65 El compuesto (3,45 g) obtenido en el apartado (2) anterior y trietilamina (976 mg) se disolvieron en DMF (35 ml), y a esto se le añadió gota a gota cloruro de metanosulfonilo (0,75 ml) enfriando con hielo. La mezcla se agitó a la misma temperatura durante 2 horas, y a esto se le añadió azida sódica (627 mg), y la mezcla se agitó adicionalmente durante 2 horas. Se añadió agua a la mezcla de reacción, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato sódico, y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice [cloroformo : metanol (98:2)] para producir el compuesto del título (3,48 g) en forma de aceite.

ES 2 336 425 T3

(4) *N*-[3-[3-(Acetilamino)propil]-4-(aminoetil)thiazol-2(3*H*)-ilideno]-2,4-dimetoxibenzamida



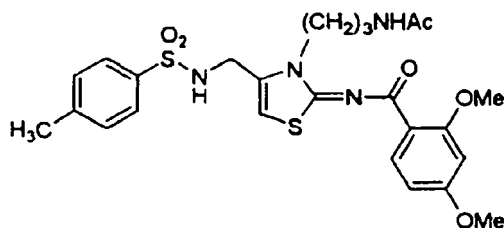
15

20

A una solución del compuesto (2,3 g) obtenido en el apartado (3) anterior en etanol (46 ml) se le añadió un catalizador de paladio sobre carbono al 10% (230 mg), y la mezcla se sometió a hidrogenación a presión atmosférica. Cuatro horas después de eso, la mezcla de reacción se filtró a través de celite, y el producto filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en una solución acuosa de ácido cítrico al 10%, y la mezcla se lavó con cloroformo. La capa acuosa se alcalinizó con amoníaco acuoso, y la mezcla se extrajo con cloroformo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato sódico, y el disolvente se evaporó a presión reducida para producir el compuesto del título (3,48 g) en forma de aceite.

25

(5) *N*-[3-[3-(Acetilamino)propil]-4-((4-metilfenil)sulfonylamino)metil]thiazol-2(3*H*)-ilideno]-2,4-dimetoxibenzamida



40

45

El compuesto (200 mg) obtenido en el apartado (4) anterior y trietilamina (100 mg) se disolvieron en tetrahydrofurano (5 ml), y a esto se le añadió cloruro de *p*-toluenosulfonilo (117 mg) a temperatura ambiente en atmósfera de nitrógeno. Dos horas después de eso, a la mezcla de reacción se le añadió una solución acuosa de ácido cítrico al 10%, y la mezcla se extrajo con cloroformo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato sódico, y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice [cloroformo: metanol (97:32)] para producir el compuesto del título (240 mg) en forma amorfa.

CL/EM: $m/z = 547$ (MH^+), Tiempo de Retención: 3,43 min (Condición A)

50

(Tabla pasa a página siguiente)

55

60

65

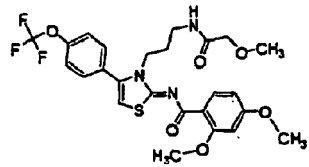
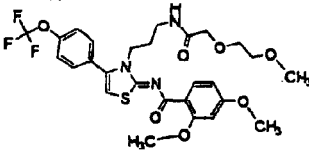
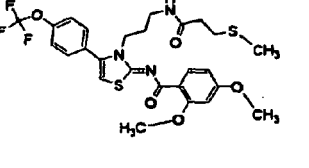
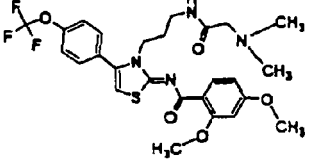
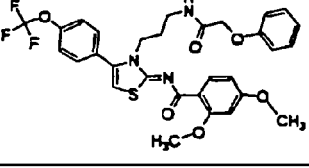
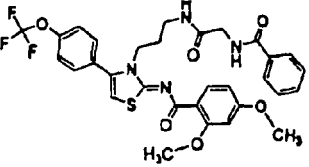
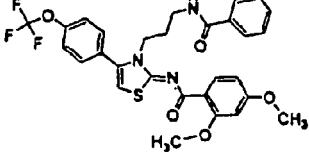
ES 2 336 425 T3

Ejemplos 474 a 542

Los compuestos enumerados en la Tabla 31 se obtuvieron de una manera similar al Ejemplo de Ref. 321, 373, 382, 402, 409, 411, 427, 417, 429, 430 o el Ejemplo 446.

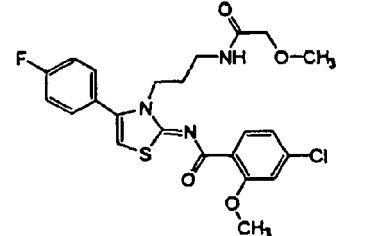
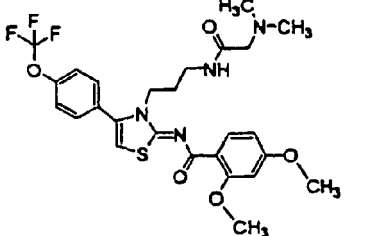
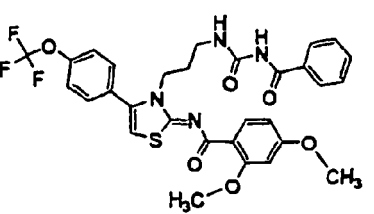
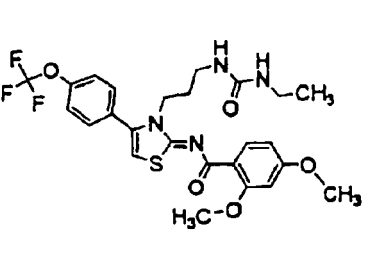
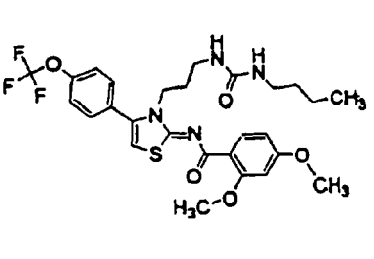
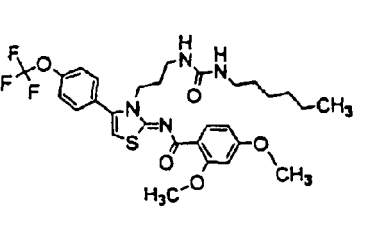
5

TABLA 31 (Núm. 1)

Ej. Núm.	Estructura	EM exacto	m/z	Método para el análisis	Tiempo de Retención (min)	Ej. Ref.
15 474		553	554	A	3,84	382
25 Ref. 475		597	598	A	3,85	382
35 Ref. 476		583	584	A	4,03	382
45 477		566	567	A	3,43	382
55 Ref. 478		615	616	B	2,78	382
65 Ref. 479		642	643	A	3,96	382
65 Ref. 480		585	586	A	4,17	382

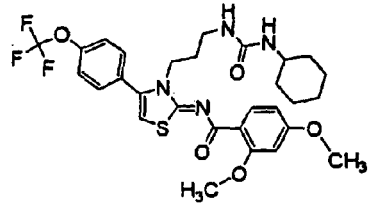
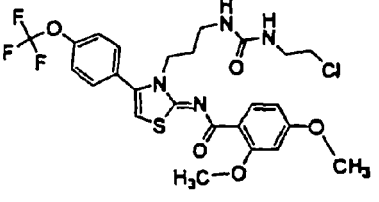
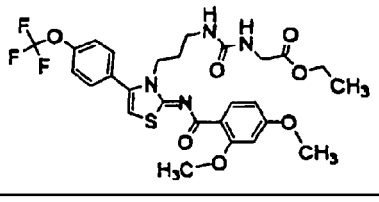
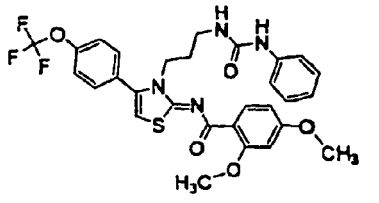
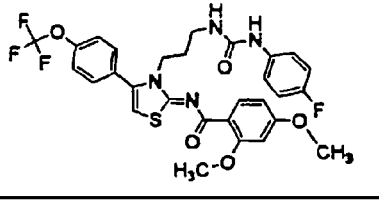
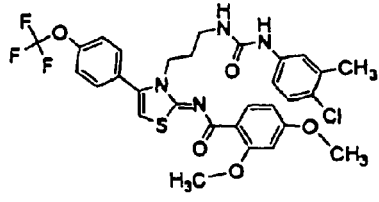
ES 2 336 425 T3

TABLA 31 (Núm. 2)

Ej. Núm.	Estructura	EM exacto	m/z	Método para el análisis	Tiempo de Retención (min)	Ej. Ref.
481		492	493	A	3,99	373
482		566	567	A	3,39	382
Ref. 483		628	629	A	4,18	402
484		552	553	A	3,75	402
485		580	581	A	4,05	402
Ref. 486		608	609	B	2,85	402

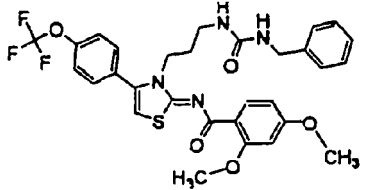
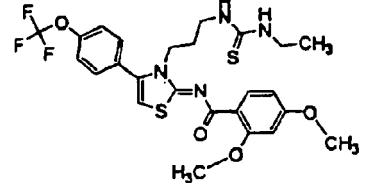
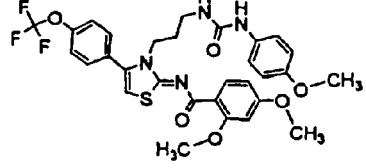
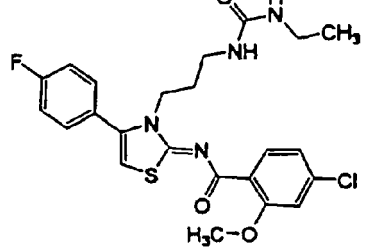
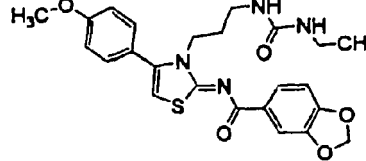
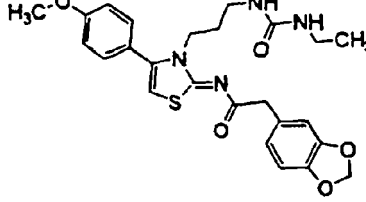
ES 2 336 425 T3

TABLA 31 (Núm. 3)

Ej. Núm.	Estructura	EM exacto	m/z	Método para el análisis (min)	Tiempo de Retención	Ej. Ref.
Ref. 487		606	607	B	2,49	402
Ref. 488		586	587	A	3,89	402
489		610	611	A	3,84	402
Ref. 490		600	601	A	4,16	402
Ref. 491		618	619	A	4,16	402
Ref. 492		648	649	B	3,14	402

ES 2 336 425 T3

TABLA 31 (Núm. 4)

Ej. Núm.	Estructura	EM exacto	m/z	Método para el análisis	Tiempo de Retención (min)	Ej. Ref.
Ref. 493		614	615	A	4,11	402
Ref. 494		568	569	A	4,05	402
Ref. 495		630	631	A	4,05	402
496		490	491	A	3,86	402
Ref. 497		482	483	A	4,00	402
Ref. 498		496	497	A	3,63	402

65

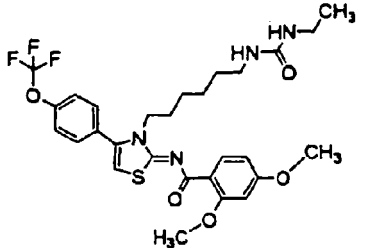
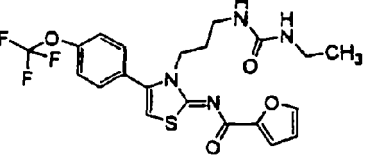
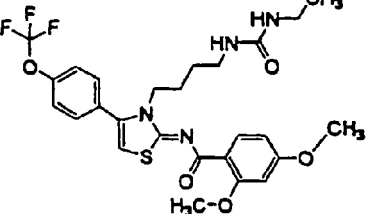
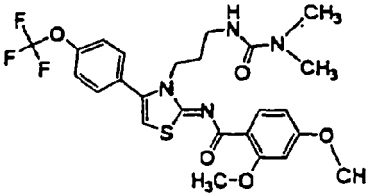
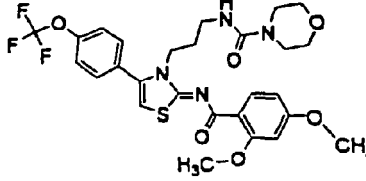
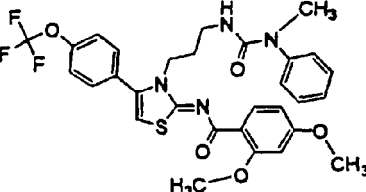
ES 2 336 425 T3

TABLA 31 (Núm. 5)

Ej. Núm.	Estructura	EM exacto	m/z	Método para el análisis	Tiempo de Retención (min)	Ej. Ref.
Ref. 499		510	511	A	4,13	402
500		511	512	A	4,01	402
Ref. 501		500	501	A	3,53	402
502		522	523	B	2,87	402
503		538	539	A	3,76	402
Ref. 504		580	581	A	3,84	402

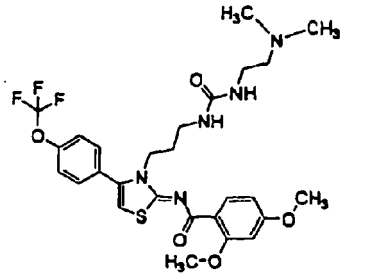
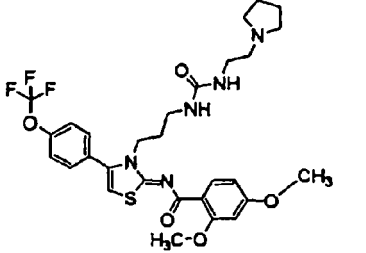
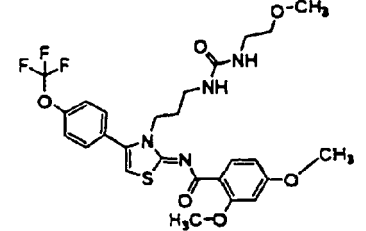
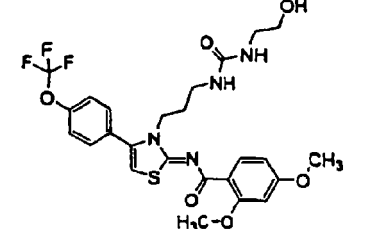
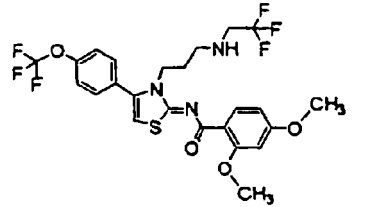
ES 2 336 425 T3

TABLA 31 (Núm. 6)

Ej. Núm.	Estructura	EM exacto	m/z	Método para el análisis	Tiempo de Retención (min)	Ej. Ref.
5 10 15 Ref. 505		594	595	A	3,91	402
20 25 Ref. 506		482	483	A	4,10	402
30 35 Ref. 507		566	567	A	3,78	402
40 45 508		552	553	A	3,72	373
50 55 Ref. 509		594	595	A	3,71	373
60 65 Ref. 510		614	615	A	4,14	373

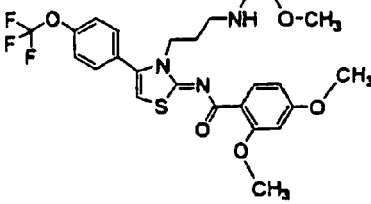
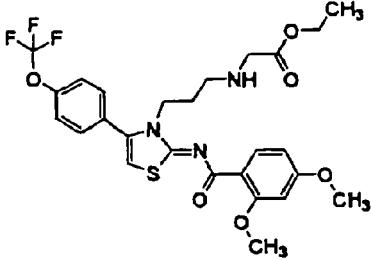
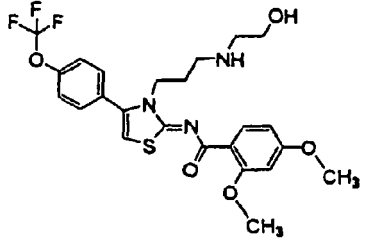
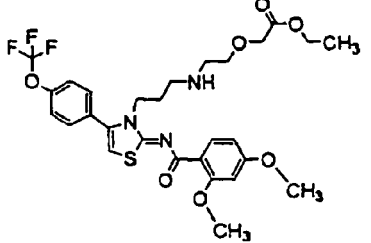
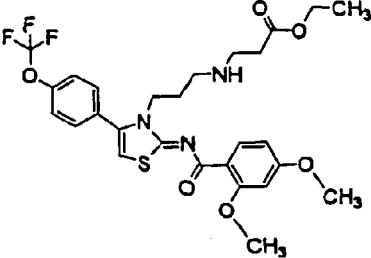
ES 2 336 425 T3

TABLA 31 (Núm. 7)

Núm.	Ej. Estructura	EM exacto	m/z	Método para el análisis	Tiempo de Retención (min)	Ej. Ref.
511		595	596	A	3,29	409
Ref. 512		621	622	A	3,35	409
513		582	583	A	3,70	409
514		569	570	A	3,50	409
Ref. 515		563	564	A	3,87	411

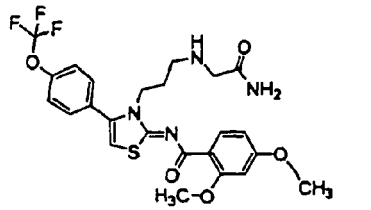
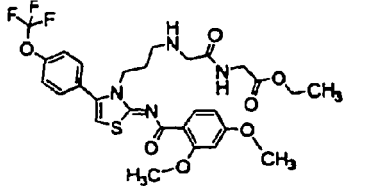
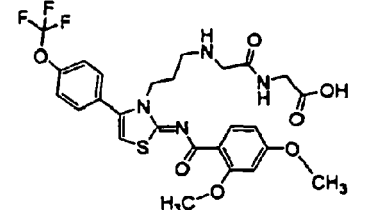
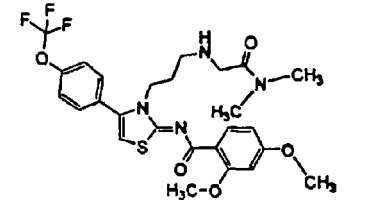
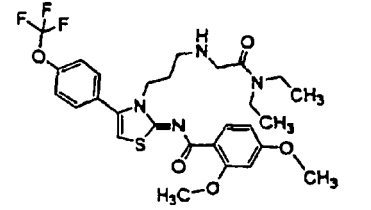
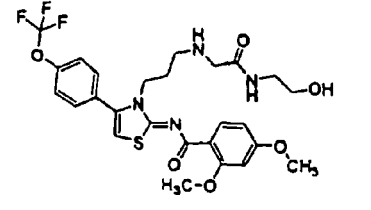
ES 2 336 425 T3

TABLA 31 (Núm. 8)

Ej. Núm.	Estructura	EM exacto	m/z	Método para el análisis	Tiempo de Retención (min)	Ej. Ref.
Ref. 516		539	540	A	3,63	411
Ref. 517		567	568	A	3,75	411
Ref. 518		525	526	A	3,48	321
Ref. 519		611	612	A	3,83	411
Ref. 520		581	582	A	3,80	411

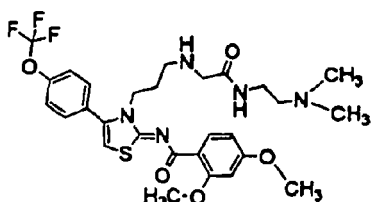
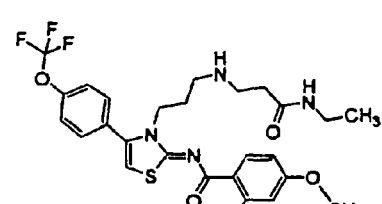
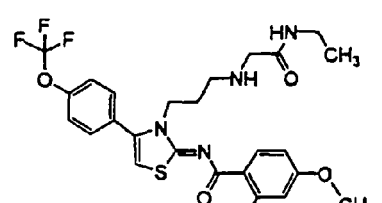
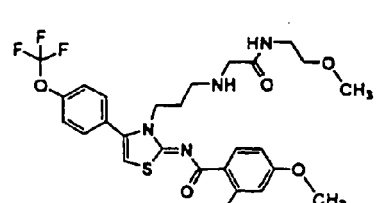
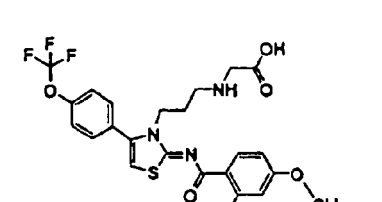
ES 2 336 425 T3

TABLA 31 (Núm. 9)

Ej. Núm.	Estructura	EM exacto	m/z	Método para el análisis	Tiempo de Retención (min)	Ej. Ref.
Ref. 521		538	539	A	3,47	417
Ref. 522		624	625	A	3,71	417
Ref. 523		596	597	A	3,51	427
Ref. 524		566	567	A	3,62	417
Ref. 525		594	595	A	3,79	417
Ref. 526		582	583	A	3,46	417

ES 2 336 425 T3

TABLA 31 (Núm. 10)

Ej. Núm.	Estructura	EM exacto	m/z	Método para el análisis	Tiempo de Retención (min)	Ej. Ref.
5 Ref. 527		609	610	A	3,26	417
10 Ref. 528		580	581	A	3,62	417
15 Ref. 529		566	597	A	3,58	417
20 Ref. 530		596	597	A	3,55	417
25 Ref. 531		539	540	A	3,52	427

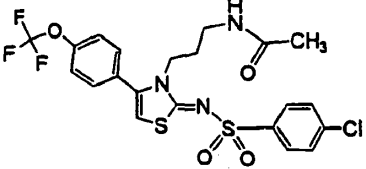
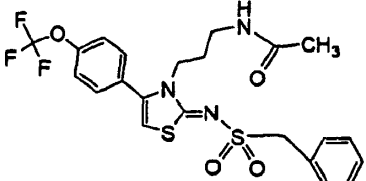
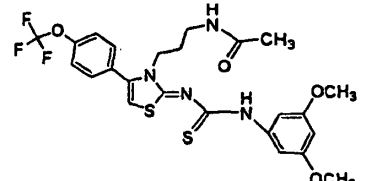
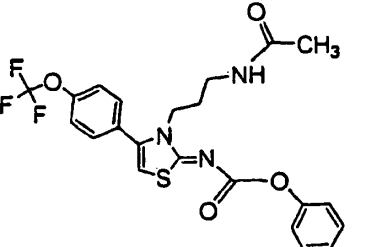
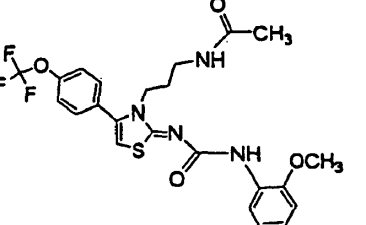
ES 2 336 425 T3

TABLA 31 (Núm. 11)

Ej. Núm.	Estructura	EM exacto	m/z	Método para el análisis	Tiempo de Retención (min)	Ej. Ref.
5 10 15		583	584	A	3,55	427
20 25		553	554	A	3,56	427
30 35		523	524	A	3,39	429
40 45		591	592	A	3,70	429
50		573	574	A	4,09	430
55 60		529	530	A	4,15	446

ES 2 336 425 T3

TABLA 31 (Núm. 12)

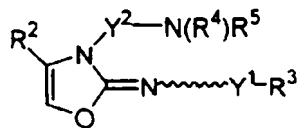
Ej. Núm.	Estructura	EM exacto	m/z	Método para el análisis	Tiempo de Retención (min)	Ej. Ref.
5 10 15 Ref. 538		533	534	B	2,75	446
20 Ref. 539		513	514	B	2,09	446
25 30 Ref. 540		554	555	B	3,21	446
35 40 Ref. 541		479	480	B	2,71	446
45 50 55 Ref. 542		508	509	B	2,63	446

60 Se confirmó que los compuestos obtenidos en el Ejemplo de Ref. 157 y 480 fueron compuestos (Z) mediante análisis estructural de rayos X.

65

ES 2 336 425 T3

Los Ejemplos de referencia del compuesto (1) donde X es un átomo de oxígeno se indican más abajo.



R ²	Y ¹ -R ³	Y ² -N(R ⁴)R ⁵
4-bromofenilo	fenilo	(CH ₂) ₃ NMe ₂
4-metoxifenilo	fenilo	(CH ₂) ₃ NMe ₂
4-bromofenilo	fenilo	(CH ₂) ₂ NH ₂
4-bromofenilo	fenilo	(CH ₂) ₃ NH ₂
4-metoxifenilo	fenilo	(CH ₂) ₃ NH ₂
4-metoxifenilo	4-fluorofenilo	(CH ₂) ₃ NH ₂
4-metoxifenilo	2,4-dimetoxifenilo	(CH ₂) ₃ NH ₂
3,4-(metilendioxi)fenilo	4-fluorofenilo	(CH ₂) ₃ NH ₂
3,4-(metilendioxi)fenilo	4-metoxifenilo	(CH ₂) ₃ NH ₂
3,4-(metilendioxi)fenilo	2,4-dimetoxifenilo	(CH ₂) ₃ NH ₂
4-(trifluorometoxi)-fenilo	4-metoxifenilo	(CH ₂) ₃ NH ₂
4-(trifluorometoxi)-fenilo	2,4-dimetoxifenilo	(CH ₂) ₃ NH ₂
4-(trifluorometoxi)-fenilo	4-cloro-2-metoxifenilo	(CH ₂) ₃ NH ₂
4-morfolinofenilo	4-fluorofenilo	(CH ₂) ₂ NH ₂
4-morfolinofenilo	4-fluorofenilo	(CH ₂) ₃ NH ₂
4-metoxifenilo	4-fluorofenilo	(CH ₂) ₃ NHAc

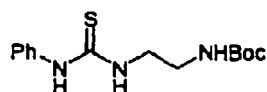
ES 2 336 425 T3

	R ²	Y ¹ -R ³	Y ² -N(R ⁴)R ⁵
5	3,4- (metilendioxi) fenilo	4-fluorofenilo	(CH ₂) ₃ NHAc
10	3,4- (metilendioxi) fenilo	4-metoxifenilo	(CH ₂) ₃ NHAc
15	3,4- (metilendioxi) fenilo	2,4-dimetoxifenilo	(CH ₂) ₃ NHAc
20	4-(trifluorometoxi)- fenilo	4-metoxifenilo	(CH ₂) ₃ NHAc
25	4-(trifluorometoxi)- fenilo	2,4-dimetoxifenilo	(CH ₂) ₃ NHAc
30	4-(trifluorometoxi)- fenilo	4-cloro-2- metoxifenilo	(CH ₂) ₃ NHAc
35	4-(trifluorometoxi)- fenilo	4-metoxifenilo	(CH ₂) ₃ NHCONHEt
40	4-(trifluorometoxi)- fenilo	4-metoxifenilo	(CH ₂) ₃ NHCONHMe
45	4-(trifluorometoxi)- fenilo	4-cloro-2- metoxifenilo	(CH ₂) ₃ NHCONHEt
50	4-morfolinofenilo	4-fluorofenilo	(CH ₂) ₂ NHAc
	4-morfolinofenilo	4-fluorofenilo	(CH ₂) ₃ NHAc
	4-morfolinofenilo	4-fluorofenilo	(CH ₂) ₂ NHCONHEt
	4-morfolinofenilo	4-fluorofenilo	(CH ₂) ₃ NHCONHEt
	4-morfolinofenilo	2-piridil	(CH ₂) ₃ NHCONHEt

55 Ejemplo de Referencia 1a

2-[(Anilincarbotoil)amino]etilcarbamato de t-butilo

60



65

A una solución de 2-aminoetilcarbamato de 5-butilo (1,76 ml) en etanol (22 ml) se le añadió gota a gota isotiocianato de fenilo (1,5 g), y la mezcla se calentó a 75°C durante una hora. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida se cristalizó en n-hexano para producir el compuesto del título (3,25 g).

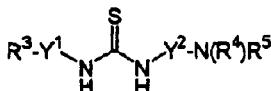
ES 2 336 425 T3

RMN ^1H (CDCl_3): δ 1,35 (9H, s), 3,33 (2H, m), 3,75 (2H, m), 4,89 (1H, m), 6,86 (1H, m), 7,21-7,46 (5H, m), 7,72 (1H, s ancho)

Ejemplos de Referencia 2a a 24a

Los compuestos de tiourea enumerados en la Tabla 32 se obtuvieron de una manera similar a la del Ejemplo de Referencia 1a haciendo reaccionar diferentes isotiocianatos y compuestos amínicos.

TABLA 32

		
Ej. Ref.	$\text{Y}^1\text{-R}^3$	$\text{Y}^2\text{-N(R}^4\text{)R}^5$
2a	fenilo	$(\text{CH}_2)_2\text{NMMe}_2$
3a	fenilo	$(\text{CH}_2)_3\text{NMe}_2$
4a	fenilo	$(\text{CH}_2)_3\text{NHBoc}$
5a	2-metoxifenilo	$(\text{CH}_2)_3\text{NHBoc}$
6a	3-metoxifenilo	$(\text{CH}_2)_3\text{NHBoc}$
7a	4-metoxifenilo	$(\text{CH}_2)_3\text{NHBoc}$
8a	2,4-dimetoxifenilo	$(\text{CH}_2)_3\text{NHBoc}$
9a	2,5-dimetoxifenilo	$(\text{CH}_2)_3\text{NHBoc}$
10a	3,4-dimetoxifenilo	$(\text{CH}_2)_3\text{NHBoc}$
11a	3,5-dimetoxifenilo	$(\text{CH}_2)_3\text{NHBoc}$
12a	2-clorofenilo	$(\text{CH}_2)_3\text{NHBoc}$
15a	4-clorofenilo	$(\text{CH}_2)_3\text{NHBoc}$
16a	4-fluorofenilo	$(\text{CH}_2)_3\text{NHBoc}$
17a	3-piridilo	$(\text{CH}_2)_3\text{NHBoc}$
18a	3-piridilo	$(\text{CH}_2)_4\text{NHBoc}$
19a	benzoilo	$(\text{CH}_2)_3\text{NMe}_2$
20a	bencilo	$(\text{CH}_2)_3\text{NHBoc}$
21a	fenil $(\text{CH}_2)_4\text{NHBoc}$	
22a	fenilo	$(\text{CH}_2)_5\text{NHBoc-}$
23a	fenilo	$\text{CH}_2\text{CH(OH)CH}_2\text{NHBoc}$
24a	fenilo	$(\text{CH}_2)_2\text{CH(OH)CH}_2\text{NHBoc}$

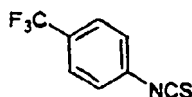
ES 2 336 425 T3

Ejemplo de Referencia 25a

3-([4-(Trifluorometil)anilino]carbotioil)amino)-propilcarbamato de t-butilo

5 (1) Isotiocianato de 4-(trifluorometil)fenilo

10



15

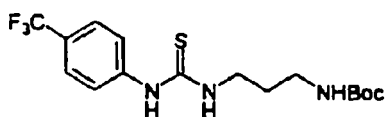
4-(Trifluorometil)anilina (1,34 g), tiosfogeno (0,73 ml), hidrogenocarbonato de sodio (5,1 g), cloroformo (70 ml) y agua (140 ml) se trataron mediante el método descrito en las publicaciones (Burke, T. R., Jr.; Bajwa, B. S.; Jacobson, A. E.; Rice, K. C.; Streaty, R. A.; Klee, W. A. J. Med. Chem., 1984, 27, 1570-1574) para producir el compuesto del título (1,62 g).

20

RMN H^1 ($CDCl_3$): δ 7,33 (2H, d, J=8,4), 7,62 (2H, d, J=8,4)

(2) 3-([4-(Trifluorometil)anilino]carbotioil)amino)-propilcarbamato de t-butilo

25



30

El isotiocianato de 4-(trifluorometil)fenilo (1,62 g) y 3-(aminopropil)carbamato de t-butilo (1,39 g) se hicieron reaccionar de una manera similar a la del Ejemplo de Referencia 1 para dar el compuesto del título (2,33 g) en forma de un aceite de color amarillo.

35

RMN H^1 ($CDCl_3$): δ 1,35 (9H, s), 1,74 (2H, m), 3,11 (2H, m), 3,70 (2H, m), 4,69 (1H, m), 7,38 (2H, d, J=8,4), 7,56-7,68 (4H, m)

40

Ejemplos de Referencia 26 a 32

De una manera similar a la del Ejemplo de Referencia 25a, se hicieron reaccionar diferentes anilinas y tiosfogeno para producir isotiocianatos, que se hicieron reaccionar con 3-(aminopropil)carbamato de t-butilo para producir los compuestos de tiourea enumerados en la Tabla 33.

45

TABLA 33

50

Ej. Ref.	Y ¹ -R ³
26a	2-fluorofenilo
27a	3-fluorofenilo
28a	4-fluoro-2-nitrofenilo

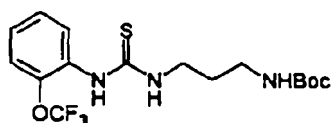
65

ES 2 336 425 T3

29a	2-metoxi-2-nitrofenilo
30a	2-bromo-4-(trifluorometoxi) fenilo
31a	4-bromo-2-(trifluorometoxi) fenilo
32a	3,4-(metilendioxi) fenilo

Ejemplo de Referencia 33a

3-({[2-(Trifluorometoxi)anilino]carbotoil}amino)-propilcarbamato de t-butilo

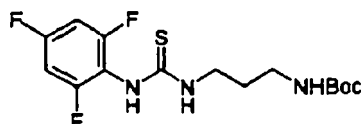


A una solución de 2-(trifluorometoxi)anilina (1,8 g) y trietilamina (2,9 ml) en tetrahidrofurano (10 ml) se le añadió gota a gota tiosfosgeno (0,8 ml) en atmósfera de nitrógeno en un baño de hielo. Después, la mezcla se templó a temperatura ambiente, y se agitó durante 2 horas. A la mezcla de reacción se le añadió 3-(aminopropil)carbamato de t-butilo (1,39 g), y la mezcla se agitó adicionalmente durante 2 horas. A la mezcla de reacción se le añadió agua, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato sódico, y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (cloroformo) para producir el compuesto del título (2,9 g) en forma de un aceite de color pardo.

RMN H^1 ($CDCl_3$): δ 1,36 (9H, s), 1,72 (2H, m), 3,11 (2H, m), 3,70 (2H, m), 4,78 (1H, t, J=6,4), 7,27-7,54 (6H, m)

Ejemplo de Referencia 34a

3-({[2,4,6-Trifluoroanilino]carbotoil}amino)-propilcarbamato de t-Butilo

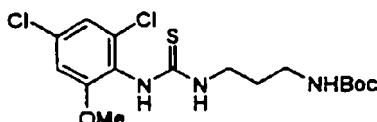


La 2,4,6-Trifluoroanilina (1,5 g) se trató de una manera similar a la del Ejemplo de Referencia 33a para producir el compuesto del título (1,1 g).

RMN H^1 ($CDCl_3$): δ 1,36 (9H, s), 1,59 (2H, m), 2,91 (2H, m), 3,40 (2H, m), 6,83 (1H, m), 7,24 (2H, t, J=9,0), 7,90 (1H, s ancho), 8,90 (1H, s ancho)

Ejemplo de Referencia 35a

3-({[2,4-Dicloro-6-metoxianilino]carbotoil}amino)-propil-carbamato de t-butilo



La 2,4-dicloro-6-metoxianilina (1,0 g) se trató de una manera similar a la del Ejemplo de Referencia 33a para producir el compuesto del título (997 mg).

RMN H^1 ($CDCl_3$): δ 1,33 (9H, s), 1,67 (2H, m), 3,10 (2H, m), 3,65 (2H, m), 3,84 (3H, s), 4,71 (1H, m), 6,88 (1H, d, J=2,2), 6,97 (1H, s ancho), 7,06 (1H, m), 7,11 (1H, d, J=2,2)

ES 2 336 425 T3

Ejemplo de Referencia 36a

(1) 3-Isotiocianato propilcarbamato de t-Butilo

5



10

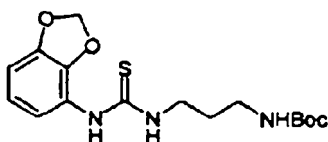
El 3-aminopropilcarbamato de t-butilo (17,4 g), trietilamina (1,4 ml), disulfuro de carbono (30,2 ml) y tetrahydrofurano (100 ml) se trataron mediante el método descrito en la literatura (Li, G. Tajima; H., Ohtani, T. J. Org. Chem., 1997, 62, 4539-4540) para producir el compuesto del título (15,2 g).

15

RMN H¹ (CDCl₃): δ 1,45 (9H, s), 1,89 (2H, m), 3,25 (2H, m), 3,60 (2H, t, J=6,6), 4,64 (1H, s ancho)

(2) {[2,3-Metilendioxfenilamino]carbotoil]amino}-propilcarbamato de t-butilo

20



25

Una mezcla de 2,3-metilendioxfenilamina (698 mg) obtenida mediante el método descrito por Neville, *et al.*, (Neville, C. F. *et al.*, J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1, 1991, 259-262), 3-isotiocianatopropil-carbamato de t-butilo (1,1 g) y dioxano (10 ml) se calentó con reflujo en atmósfera de nitrógeno. Cuatro horas después de eso, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida. El residuo se cristalizó en éter dietílico-n-hexano para producir el compuesto del título (803 mg).

30

RMN H¹ (CDCl₃): δ 1,37 (9H, s), 1,73 (2H, m), 3,14 (2H, m), 3,71 (2H, m), 4,79 (1H, m), 6,03 (2H, s), 6,71-6,88 (3H, m), 7,12 (1H, m), 7,35 (1H, s ancho)

35

40

(Tabla pasa a página siguiente)

45

50

55

60

65

ES 2 336 425 T3

Ejemplos de Referencia 37a a 57a

De una manera similar a la del Ejemplo de Referencia 36(2)a, se hicieron reaccionar diferentes anilinas y 3-isotiocianatopropilcarbamato de t-butilo para producir los compuestos de tiourea enumerados en la Tabla 34.

TABLA 34

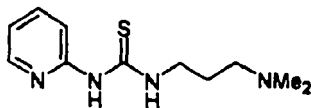
Ej. Ref.	Y ¹ -R ³
37a	2-hidroxifenilo
38a	3-hidroxifenilo
39a	4-hidroxifenilo
40a	4-(trifluorometoxi) fenilo
41a	2-metoxi-4,5-(metilendioxi) fenilo
42a	2,4-diclorofenilo
43a	2,4-difluorofenilo
44a	3,4-difluorofenilo
45a	4-metilfenilo
46a	4-cloro-2-metoxifenilo
47a	4-cloro-2,5-dimetoxifenilo
48a	4-cloro-2-metoxi-5-metilfenilo
49a	2-metoxi-4-(trifluorometoxi) fenilo
50a	4-cloro-2,6-dimetoxifenilo
51a	fenetilo
52a	3-fenilpropilo
53a	3-piridilmetilo
54a	4-piridilmetilo
55a	8-quinolilo
56a	5-isoquinolilo
57a	bencenosulfonilo

ES 2 336 425 T3

Ejemplo de Referencia 58a

N-[3-(Dimetilamino)propil]-*N'*-(2-piridil)tiourea

5



10

Una mezcla de 2-piridilditiocarbamato de etilo (600 mg), 3-(dimetilamino)propilamina (0,38 ml) y etanol (6 ml) se calentó con reflujo en atmósfera de nitrógeno. Una hora y media después de eso, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida para producir el compuesto del título (786 mg) en forma de un aceite bruto.

15

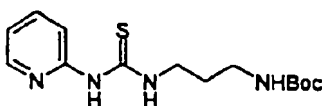
RMN H^1 ($CDCl_3$): δ 1,89 (2H, m), 2,23 (6H, s), 2,40 (2H, t, $J=7,0$), 3,76 (2H, m), 6,73 (2H, d, $J=8,3$), 6,96 (1H, m), 7,64 (1H, m), 8,18 (1H, m), 8,44 (1H, s ancho), 11,72 (1H, s ancho)

20

Ejemplo de Referencia 59a

3-[[2-(Piridilamino)carbotoil]amino]propilcarbamato de *t*-Butilo

25



30

De una manera similar a la del Ejemplo de Referencia 58a, 2-piridilditiocarbamato de etilo (1,98 g) y 3-amino-propilcarbamato de *t*-butilo (1,74 g) se hicieron reaccionar se cristalizó en *n*-hexano-éter dietílico para producir el compuesto del título (2,78 g).

35

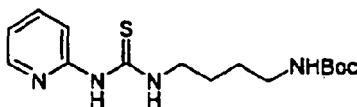
RMN H^1 ($CDCl_3$): δ 1,45 (9H, s), 1,89 (2H, m), 3,25 (2H, m), 3,84 (2H, m), 5,04 (1H, s ancho), 6,75 (1H, d, $J=8,2$), 6,97 (1H, m), 7,65 (1H, m), 8,21 (1H, m), 8,54 (1H, s ancho), 11,81 (1H, s ancho)

40

Ejemplo de Referencia 60a

4-[[2-(Piridilamino)carbotoil]amino]butilcarbamato de *t*-butilo

45



50

El 2-Piridilditiocarbamato de etilo (500 mg) y 4-aminobutilcarbamato de *t*-butilo (474 mg) se hicieron reaccionar de una manera similar a la del Ejemplo de Referencia 58a, se cristalizó en *n*-hexano-éter dietílico para producir el compuesto del título (2,78 g).

55

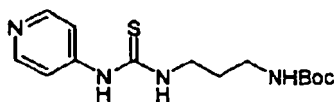
RMN H^1 ($CDCl_3$): δ 1,44 (9H, s), 1,59-1,80 (4H, m), 3,20 (2H, m), 3,76 (2H, m), 4,63 (1H, s ancho), 6,73 (1H, d, $J=8,4$), 6,96 (1H, m), 7,65 (1H, m), 8,19 (1H, m), 8,43 (1H, s ancho), 11,72 (1H, s ancho)

60

Ejemplo de Referencia 61a

3-[[4-(Piridilamino)carbotoil]amino]propilcarbamato de *t*-butilo

65



ES 2 336 425 T3

El 4-piridilditiocarbamato de metilo (350 mg) obtenido mediante el método descrito en la publicación de Hansen, *et al.* (Hansen, E. T.; Peterson, H. J. *Synthetic Commun.*, 1984, 14, 537-546) y 3-aminopropilcarbamato de t-butilo (364 mg) se hicieron reaccionar de una manera similar a la del Ejemplo de Referencia 58a para producir el compuesto del título (2,78 g).

5

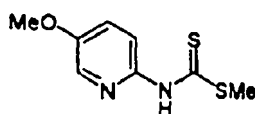
RMN H^1 ($CDCl_3$): δ 1,42 (9H, s), 1,78 (2H, m), 3,18 (2H, m), 3,75 (2H, m), 4,83 (1H, s ancho), 7,30 (2H, d, $J=4,8$), 7,97 (1H, s ancho), 8,52 (2H, d, $J=4,8$)

10 Ejemplo de Referencia 62a

3-(((5-Metoxi-2-piridil)amino)carbatiol)amino)-propilcarbamato de t-Butilo

(1) *5-Metoxi-2-piridilditiocarbamato de metilo*

15



20

25 A una solución de 2-amino-5-metoxipiridina (1,26 g) obtenida mediante el método descrito en la publicación de Lombardino (Lombardino, J. G. *J. Med. Chem.*, 1981, 24, 39-42) y trietilamina (1,48 ml) en tetrahidrofurano (5 ml) se le añadió gota a gota disulfuro de carbono (0,61 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche, y a esto se le añadió éter dietílico, y el sólido de color amarillo resultante se recogió mediante filtración. A una suspensión del sólido resultante (1,7 g) en metanol (6 ml) se le añadió gota a gota yoduro de metilo (0,35 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente. Los cristales resultantes se recogieron mediante filtración para producir el compuesto del título (993 mg).

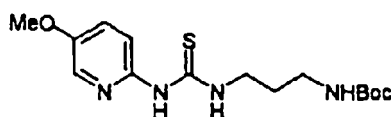
30

RMN H^1 ($CDCl_3$): δ 2,68 (3H, s), 3,87 (3H, s), 7,28 (1H, dd, $J=8,2$, $J=3,1$), 8,08 (1H, d, $J=3,1$), 8,44 (1H, m), 9,69 (1H, s ancho)

35

(2) *3-(((5-Metoxi-2-piridil)amino)carbatiol)amino)-propilcarbamato de t-butilo*

40



45

El 5-metoxi-2-piridilditiocarbamato de metilo (950 mg) y 3-aminopropilcarbamato de t-butilo (772 mg) se trataron de una manera similar a la del Ejemplo de Referencia 58a, se cristalizaron en n-hexano-etanol para producir el compuesto del título (1,51 g).

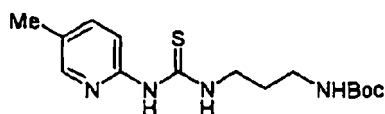
50

RMN H^1 ($CDCl_3$): δ 1,45 (9H, s), 1,88 (2H, m), 3,24 (2H, m), 3,79-3,85 (5H, m), 5,05 (1H, s ancho), 6,68 (1H, d, $J=8,8$), 7,26 (1H, dd, $J=8,8$, $J=2,8$), 7,88 (1H, d, $J=2,8$), 8,27 (1H, s ancho), 11,53 (1H, s ancho)

55 Ejemplo de Referencia 63a

3-(((5-Metil-2-piridil)amino)carbatiol)amino)-propilcarbamato de t-butilo

60



65

ES 2 336 425 T3

La 5-metil-2-aminopiridina (4 g) se trató de una manera similar a la del Ejemplo de Referencia 62a para producir el compuesto del título (1,47 g).

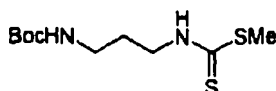
RMN H¹ (CDCl₃): δ 1,45 (9H, s), 1,88 (2H, m), 2,28 (3H, s), 3,24 (2H, m), 3,82 (2H, m), 5,05 (1H, s ancho), 6,64 (1H, s ancho), 7,48 (1H, d, J=7,3), 8,01 (1H, s), 8,27 (1H, m), 11,70 (1H, s ancho)

Ejemplo de Referencia 64a

10 3-[[3,4,5-Trimetoxianilino]carbotoil]amino}-propilcarbamato de t-butilo

(1) 3-[[Metilsulfanil]carbotoil]amino}-propilcarbamato de t-butilo

15



20

A una solución de 3-aminopropilcarbamato de t-butilo (6 g) y trietilamina (5,03 ml) en tetrahidrofurano (10 ml) se le añadió gota a gota disulfuro de carbono (2,07 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2,5 horas. A la mezcla de reacción se le añadió gota a gota yoduro de metilo (2,14 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 0,5 horas. A la mezcla de reacción se le añadió una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato sódico, y el disolvente se evaporó a presión reducida para producir el compuesto del título (1,1 g) en forma de un aceite bruto.

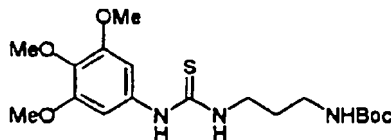
25

RMN H¹ (CDCl₃): δ 1,45 (9H, s), 1,78 (2H, m), 2,63 (3H, s), 3,21 (2H, m), 3,83 (2H, m), 4,80 (1H, s ancho), 8,30 (1H, s ancho)

30

(2) 3-[[3,4,5-Trimetoxianilino]carbotoil]amino}-propilcarbamato de t-butilo

35



40

Una mezcla de 3-[[metilsulfamoil]carbotionil]-amino}-propilcarbamato de t-butilo (3 g), 3,4,5-trimetoxianilina (2,07 g) y xileno (20 ml) se calentó con reflujo en atmósfera de nitrógeno. Nueve horas después de eso, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida, y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de sílice [cloroformo : acetato de etilo (19:1)] para producir el compuesto del título (1,46 g) en forma amorfa.

45

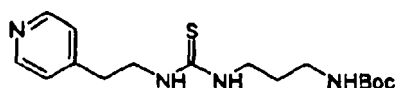
RMN H¹ (CDCl₃): δ 1,37 (9H, s), 1,73 (2H, m), 3,12 (2H, m), 3,69 (2H, m), 3,84 (3H, s), 3,85 (6H, s), 4,79 (1H, s ancho), 6,48 (2H,s), 7,09 (1H, s ancho), 7,62 (1H, s ancho)

50

Ejemplo de Referencia 65a

3-[[2-(4-Piridil)etil]amino]carbotoil]amino}-propilcarbamato de t-butilo

55



60

El 3-[[metilsulfamoil]carbotionil]amino}-propilcarbamato de t-butilo (1 g), 4-(2-aminoetil)piridina (462 mg) y etanol (10 ml) se hicieron reaccionar de una manera similar a la del Ejemplo de Referencia 64a para producir el compuesto del título (977 mg).

65

RMN H¹ (CDCl₃): δ 1,42 (9H, s), 1,70 (2H, m), 3,92 (2H, m), 3,17 (2H, m), 3,61-3,76 (4H, m), 5,03 (1H, m), 6,61 (1H, m), 7,18 (2H, d, J=5,6), 7,19 (1H, m), 8,43 (2H, d, J=5,6)

ES 2 336 425 T3

Ejemplos de Referencia 66a a 80a, y 93a

Se hicieron reaccionar diferentes isotiocianatos y compuestos amínicos de una manera similar a la del Ejemplo de Referencia 1a para producir los compuestos de tiourea enumerados en la Tabla 35.

TABLA 35

Ej. Ref.	R^3-Y^1	$Y^2-N(R^4)R^5$
66a	4-fluorofenilo	$(CH_2)_2NHBoc$
66a	4-fluorofenilo	$(CH_2)_2NHBoc$
67a	4-fluorofenilo	$(CH_2)_4NHBoc$
68a	4-fluorofenilo	$(CH_2)_5NHBoc$
69a	4-fluorofenilo	$(CH_2)_6NHBoc$
70a	2,4-dimetoxibenzoilo	$(CH_2)_2NHBoc$
71a	2,4-dimetoxibenzoilo	$(CH_2)_3NHHoc$
72a	2,4-dimetoxibenzoilo	$(CH_2)_4NHBoc$
73a	2,4-dimetoxibenzoilo	$(CH_2)_5NHBoc$
74a	2,4-dimetoxibenzoilo	$(CH_2)_6NHBoc$
75a	3,4-(metilendioxi)benzoilo	$(CH_2)_3NHBoc$
76a	2-furoilo	$(CH_2)_3NHBoc$
77a	4-cloro-2-metoxibenzoilo	$(CH_2)_3NHBoc$
78a	4-fluorobenzoilo	$(CH_2)_3NHBoc$
79a	4-metoxibenzoilo	$(CH_2)_3NHBoc$
80a	difenilmetilo	$(CH_2)_3NHAc$
93a	2,4-dimetoxibenzoilo	$(CH_2)_3NHAc$

ES 2 336 425 T3

Ejemplos de Referencia 81a-92a

Diferentes compuestos amínicos y 3-isotiocianatopropilcarbamato de t-butilo se hicieron reaccionar de una manera similar a la del Ejemplo de Referencia 36a (2) para producir los compuestos de tiourea enumerados en la Tabla 36.

TABLA 36

Ej. Ref.	R^3-Y^1	$Y^2-N(R^4)R^5$
81a	2-metoxi-4-metilfenilo	$(CH_2)_3NHBOC$
82a	4-(metiltio)fenilo	$(CH_2)_3NHBOC$
83a	4-(metanosulfonil)fenilo	$(CH_2)_3NHBOC$
84a	4-(morfolino)fenilo	$(CH_2)_3NHBOC$
85a	4-(dimetilamino)fenilo	$(CH_2)_3NHBOC$
86a	2-pirimidinilo	$(CH_2)_3NHBOC$
87a	2-tiazolilo	$(CH_2)_3NHBOC$
88a	5-indolilo	$(CH_2)_3NHBOC$
89a	4-(2-imidazolil)fenilo	$(CH_2)_3NHBOC$
90a	2,4-dimetoxibencilo	$(CH_2)_3NHBOC$
91a	4-clorobencilo	$(CH_2)_3NHBOC$
92a	4-cloro-2-metoxibencilo	$(CH_2)_3NHBOC$

Experimentos farmacológicos

Experimento 1

Prueba de evaluación sobre la unión al receptor del compuesto en membranas pulmonares de rata:

Este experimento se llevó a cabo de acuerdo con el métodos descrito por Sugawara *et al.*, (Sugawara, T. *et al.*, J. Biol. Chem., 272, 21244-21252(1997)).

Preparación de membranas pulmonares de rata

El conducto de aire y los vasos sanguíneos se retiraron del pulmón extirpado de ratas macho SD (7 semanas de edad cuando se utilizaron, adquiridas de Charles River Japan, Inc.), y el pulmón se desmenuzó, y se lavó con tampón tris-salino (Tris-HCl 10 mM, cloruro sódico 154 mM, pH 7,4) enfriado con hielo. El pulmón se homogeneizó mediante PHYSCOTRON (velocidad máxima: 1 minuto) en un tampón para homogenización (tampón tris-salino que contenía etilendiaminetetraacetato (EDTA) 1 mM, fluoruro de 4-(2-aminoetil)-bencenosulfonilo (AEBSF) 1 mM, 5 μ g/ml de aprotinina, 5 μ g/ml de leupeptina) enfriando con hielo. La mezcla se centrifugó a baja velocidad (1500 x g, 20 minutos, 4°C), y el sobrenadante se supercentrifugó (100000 x g, 20 minutos, 4°C). Los sedimentos obtenidos de este modo se suspendieron en tampón tris-salino, y se mantuvieron a -80°C. La concentración de proteína se midió mediante Protein Assay Kit fabricado por Bio-Rad utilizando seralbúmina bovina (BSA) como patrón.

ES 2 336 425 T3

Análisis de Unión al Ligando

A cada pocillo de una placa (adquirida de IWAKI GLASS CO., LTD.) de análisis de 96 pocillos de fondo redondo no adsorbente de proteína se le añadió tampón tris-salino (200 μ l) que contenía yodocianopindolol-[I¹²⁵] 1 nM (adquirido de Amersham), serotonina 10 μ M, dl-propranolol 20 μ M, fentoramina 10 μ M, ácido ascórbico 1,1 mM y 100 μ g de membranas pulmonares, y la mezcla se mezcló bien pipeteando, y la placa se incubó a 37°C durante 30 minutos. Los compuestos de ensayo se disolvieron en dimetilsulfóxido al 100%, y se añadieron a la placa en una cantidad de 2 μ l (concentración final de DMSO: 1%). Con el fin de obtener la unión no específica, se añadió L-treo-3-(3,4-dihidroxifenil)-N-[3-(4-fluorofenil)propil]-serinopirrolidinamida a una concentración final 100 μ M en lugar del compuesto de ensayo. Durante este período, se añadió polietilenimina al 0,3% (PEI)/tampón tris-salino (100 μ l) a una placa de cribado múltiple (B-glassfiber de 96 pocillos, Millipore Núm. Cat. MAFB NOB 10) y la placa se incubó durante más de 30 minutos. La placa se lavó mediante filtración a vacío (añadiendo tampón tris-salino enfriado con hielo (200 μ l) y después filtración a vacío), y la solución de reacción de la placa de análisis de 96 pocillos se lavó mediante filtración a vacío sobre la placa de cribado múltiple cuatro veces. El papel de filtro B-glassfiber del fondo de la placa de cribado múltiple se troqueló, y se midió la cantidad de rayos γ del yodocianopindolol-[I¹²⁵] atrapada en el papel de filtro como cantidad de unión. La cantidad de unión en presencia de DMSO (concentración final: 1%) se consideró la unión total, y la unión en presencia de L-treo-3-(3,4-dihidroxifenil)-N-[3-(4-fluorofenil)-propil]serinopirrolidinamida se consideró la unión no específica. El valor que se calcula restando la unión no específica de la unión total es la unión específica. La actividad de unión del compuesto se puede calcular mediante la siguiente ecuación, y expresar como una razón de inhibición de la unión específica del yodocianopindolol-[I¹²⁵] a SMBS en membranas pulmonares de rata.

$$\text{Actividad de Unión del compuesto de Ensayo (\%)} = \left\{ 1 - \frac{\text{Unión en presencia del compuesto de ensayo} - \text{Unión no específica}}{\text{Cantidad de unión total} - \text{Unión no específica}} \right\} \times 100$$

(Tabla pasa a página siguiente)

ES 2 336 425 T3

Los resultados se mostraron de la Tabla 37 a la Tabla 39.

TABLA 37

5

10

15

20

25

30

35

40

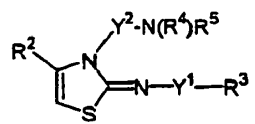
45

50

55

60

65

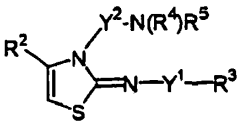


Actividad de Unión de los compuestos de los Ejemplos de Ref. (concentración a utilizar: 30 µM)				
Ej. Ref.	R ²	Y ¹ -R ³ (30	Y ² -N(R ⁴)R ⁵	Actividad de Unión µM)
1	4-bromofenilo	fenilo	(CH ₂) ₃ NMe ₂	61,3
9	4-metoxifenilo	fenilo	(CH ₂) ₃ NH ₂	79,0
11	4-fenilfenilo	fenilo	(CH ₂) ₃ NH ₂	98,1
12	fenilo	fenilo	(CH ₂) ₃ NH ₂	73,5
15	fenilo	4-metoxifenilo	(CH ₂) ₃ NH ₂	79,6
18	fenilo	2,4-dimetoxifenilo	(CH ₂) ₃ NH ₂	95,2
21	fenilo	4-clorofenilo	(CH ₂) ₃ NH ₂	71,0
23	fenilo	2-piridilo	(CH ₂) ₃ NH ₂	43,4
27	fenilo	fenilo	(CH ₂) ₂ CH- (OH)CH ₂ NH ₂	38,7
28	fenilo	bencilo	(CH ₂) ₃ NH ₂	91,9
35	4-metoxifenilo	fenilo	(CH ₂) ₂ NH ₂	90,3
38	4-metoxifenilo	4-metoxifenilo	(CH ₂) ₃ NH ₂	110,3
44	4-metoxifenilo	4-hidroxifenilo	(CH ₂) ₃ NH ₂	75,4
45	4-metoxifenilo	3,4-metilen- dioxifenilo	(CH ₂) ₃ NH ₂	102,7
47	4-metoxifenilo	5-metoxi-2- piridilo	(CH ₂) ₃ NH ₂	100,5
49	4-metoxifenilo	fenetilo	(CH ₂) ₃ NH ₂	101,9

ES 2 336 425 T3

TABLA 38

5



10

Actividad de Unión de los compuestos de los Ejemplos de Ref.
(concentración a utilizar: 30 µM)

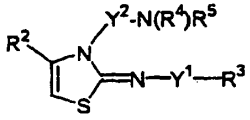
Ej. Ref.	R²	Y¹-R³	Y²-N(R⁴)R⁵	Actividad de Unión (30 µM)	
15	52	4-metoxifenilo	2-(4-piridiletilo)	(CH₂)₃NH₂	74,9
20	54	3,4-dimetoxifenilo	fenilo		47,7
25	65	4-(metanosulfonil)-fenilo	fenilo	(CH₂)₃NH₂	38,3
30	69	3,4-(metilendioxi)-fenilo	4-metoxifenilo	(CH₂)₃NH₂	102,7
35	76	3,4-(metilendioxi)-fenilo	2-(trifluorometoxi)fenilo	(CH₂)₃NH₂	58,4
40	78	3,4-(metilendioxi)-fenilo	4-cloro-2-metoxifenilo	(CH₂)₃NH₂	116,9
45	102	4-fluorofenilo	4-metoxifenilo	(CH₂)₃NH₂	84,1
50	106	4-fluorofenilo	4-cloro-2-metoxifenilo	(CH₂)₃NH₂	114,4
55	109	4-fluorofenilo	4-nitro-2-metoxifenilo	(CH₂)₃NH₂	107,2
60	113	4-fluorofenilo	4-(trifluorometil)fenilo	(CH₂)₃NH₂	85,6
	116	4-fluorofenilo	4-fluorofenilo	(CH₂)₃NH₂	94,0
	124	4-clorofenilo	2-piridilo	(CH₂)₃NH₂	67,6
	134	4-bromofenilo	bencenosulfonilo	(CH₂)₃NH₂	69,2
	135	4-(metoxicarbonil)-fenilo	fenilo	(CH₂)₃NH₂	80,1

65

ES 2 336 425 T3

TABLA 39

5



10

Actividad de Unión de los compuestos de los Ejemplos (concentración a utilizar: 30 µM)

15

Ex,	R ²	Y ¹ -R ³	Y ² -N(R ⁴)R ⁵	Actividad de Unión (30 µM)
Ref. 137	4-hidroxifenilo	fenilo	(CH ₂) ₃ NH ₂	63,1
138 Ref. 138	4-(metiltio)fenilo	fenilo	(CH ₂) ₃ NH ₂	91,3
Ref. 145	4-(metanosulfonyl)-fenilo	fenilo	(CH ₂) ₃ NH ₂	55,5
Ref. 152	4-metoxifenilo	fenilo	(CH ₂) ₃ NHMe	76,5
Ref. 153	4-bromofenilo	fenilo	(CH ₂) ₃ NHAc	89,7
154	4-metoxifenilo	fenilo	(CH ₂) ₂ NHAc	6,0
Ref. 156	4-metoxifenilo	4-metoxifenilo	(CH ₂) ₃ NHAc	84,7
Ref. 164	3,4-(metilendioxi)-fenilo	2-metoxifenilo	(CH ₂) ₃ NHAc	61,4
Ref. 167	4-fluorofenilo	4-fluorofenilo	(CH ₂) ₃ NHAc	58,2
169	4-bromofenilo	fenilo	(CH ₂) ₃ NH-COCH ₂ OH	58,6
Ref. 172	4-metoxifenilo	fenilo	(CH ₂) ₃ NH-SO ₂ Me	15,3

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65

ES 2 336 425 T3

5	Ref. 173	4-metoxifenilo	fenilo	(CH ₂) ₃ NHTs	55,7
	Ref. 176	4-metoxifenilo	fenilo	(CH ₂) ₃ NH- C(O)OMe	75,2
10	178	4-metoxifenilo	fenilo	(CH ₂) ₃ NH- C(O)NHet	82,2
15	Ref. 181	4-metoxifenilo	fenilo	(CH ₂) ₃ NHC- (S)NHet	106,0
20	Ref. 185	4-carboxifenilo	fenilo	(CH ₂) ₃ NH ₂	13,9

Experimento 2

25 *Evaluación del compuesto en el modelo asmático tardío en cobayas*

En ensayo de evaluación se llevó a cabo utilizando el compuesto obtenido en el Ejemplo de Ref. 1.

30 Se alimentaron previamente cobayas macho Hartley (adquiridas de Japan SLC) durante aproximadamente 1 semana después de adquirirlas, y se expusieron a una solución de ovalbúmina (OA) al 2% (p/v) en solución salina en una caja de plástico (4 animales/caja) durante 5 minutos y se les hizo inhalarla utilizando un nebulizador ultrasónico (OMRON NE-U12, condiciones: cantidad de atomización máxima y flujo de aire máximo) para la sensibilización (Día 0). Los animales se sometieron a los mismos procedimientos el 7° día. El 14° y el 15° días, se hizo que cada animal
35 inhalara OA al 2% durante 5 minutos para la exposición al antígeno. Una hora antes de la exposición al antígeno, se administró intraperitonealmente maleato de pirilamina (agente antihistamínico; disuelto en solución salina, 10 mg/2 ml/kg) a cada animal. Un compuesto de ensayo se suspendió en metilcelulosa al 0,5% (MC), y se administró intraperitonealmente dos veces a cada animal 2 horas antes, y 6 horas después de la exposición al antígeno a una dosis de
40 100 mg/5 ml/kg. Al grupo de control, se le administró MC al 0,5% de la misma manera en lugar de un compuesto de ensayo.

La medición y el análisis de la función respiratoria se llevaron a cabo mediante un método modificado del método de Hutson *et al.*, (véase, Penny A. Hutson *et al.*, Am Rev Respir Dis 1988 137, 548-557). Antes de la exposición al antígeno (antes de la administración del fármaco) y 5 minutos, y 3, 17 y 20 horas después de la exposición al antígeno,
45 se midió la función respiratoria de cada animal, y se registró el patrón de onda utilizando Maclab Chart v 3.4 (AD instruments), y el análisis de la función respiratoria se llevó a cabo más adelante utilizando el mismo. Se calculó la conductancia específica de las vías respiratorias (sGaw), y se evaluó el grado de mejora de la función respiratoria utilizándola como índice. Los resultados se muestran en la Tabla 40.

50 **TABLA 40**

	Velocidad de cambio de sGaw	
	5 minutos	20 horas
Grupo de Control	-45,1 ± 5,8%	-36,7 ± 4,6%
60 Compuesto del Ejemplo de Ref. 1	-33,8 ± 6,8%	-14,2 ± 15,0%

65 Como se muestra en la Tabla 40, en el grupo de control, se observó un descenso significativo de sGaw 5 minutos después de la exposición al antígeno (respuesta asmática inmediata: RAI), y a las 17 y 20 horas de la exposición al antígeno, se observó el descenso significativo de sGaw (respuesta asmática tardía: RAT).

ES 2 336 425 T3

El compuesto de ensayo mostró una tendencia a la inhibición de la RAI que fue inducida inmediatamente después de la exposición al antígeno. En el valor a las 20 hr en las que se indujo la RAT, el compuesto de ensayo también mostró la tendencia a la inhibición de la RAT (la velocidad de cambio de sGaw fue $-36,7 \pm 4,6\%$ en el grupo de Control, y $-4,2 \pm 15,0\%$ en el grupo tratado con compuesto de ensayo, y por tanto, la velocidad de inhibición fue de aproximadamente 60%).

Experimento 3

10 Evaluación del compuesto en la infiltración de leucocitos en las vías respiratorias en modelos de cobaya:

De la misma manera que en el Experimento 2, se llevaron a cabo la sensibilización, la exposición al antígeno, y la administración de maleato de pirilamina y un medicamento.

15 La recuperación del fluido de lavado broncoalveolar (BALF) se llevó a cabo 24 horas después de la exposición al antígeno. Es decir, los animales se anestesiaron mediante la administración intraperitoneal de pentobarbital (50 mg/ml) a una dosis de 0,5 ml por animal, y los animales se sometieron a una operación abdominal después de ser suficientemente anestesiados. Se cortó la aorta abdominal perineal y los animales se sacrificaron mediante venisección. Se realizó una incisión en el diafragma y también se realizó una incisión en el cuello para exponer la tráquea. Después de cortar la tráquea, se insertó allí una cánula, y se inyectó solución salina (5 ml) enfriada con hielo utilizando una jeringa de 5 ml. Después, se repitieron la inyección y la succión tres veces utilizando la misma solución para la recuperación. El líquido se recogió y se filtró a través de una malla de acero inoxidable, y se recogió en un tubo sobre el hielo. Estos procedimientos se repitieron dos veces, y el líquido recuperado se recogió en el mismo tubo (los casos en los que el volumen de líquido no fue mayor de 7 ml no se emplearon como datos).

25 Después de la recuperación, se midió a ojo el volumen de líquido que se iba a recuperar, y el líquido se centrifugó a 1500 rpm a 4°C durante 3 minutos, y se descartó el sobrenadante. El residuo se sometió a hemólisis en condiciones hipotónicas. La mezcla se centrifugó a 1500 rpm a 4°C durante 3 minutos, y se descartó el sobrenadante. Las células recogidas de este modo se suspendieron en una solución salina tamponada con fosfórico (PBS (-)) (1 ml) que contenía BSA al 0,5%. El número total de células se contó en esta suspensión mediante un contador de leucocitos automático. Después de la medición, se realizó una preparación en un portaobjetos utilizando Cytospin, que se tiñó adicionalmente con un Diff Quick Staining Kit. El portaobjetos del frotis se observó con un microscopio óptico, y se contó el número de eosinófilos, neutrófilos, macrófagos y linfocitos en 300 células. Los resultados se muestran en la Tabla 41.

35

TABLA 41

	Número total de células ($\times 10^5$)	Número de eosinófilos ($\times 10^5$)	Número de linfocitos ($\times 10^5$)
40 Grupo tratado con solución salina	53,6 \pm 4,6	7,3 \pm 3,2	1,3 \pm 0,3
45 Control	102,1 \pm 19,1	38,1 \pm 13,1	3,6 \pm 1,1
50 Compuesto del Ejemplo de Ref. 1	62,1 \pm 8,6	13,8 \pm 5,1	2,0 \pm 0,6

60 Como se muestra en la Tabla 41, en cuanto al número total de células, hubo un incremento significativo en el grupo de control en comparación con el grupo tratado con solución salina. Para este grupo de control, el número total de células en el grupo tratado con el compuesto de ensayo se redujo en 82%.

65 En cuanto al número de eosinófilos, hubo un incremento significativo en el grupo de control en comparación con el grupo tratado con solución salina. Para este grupo de control, el número de eosinófilos en el grupo tratado con el compuesto de ensayo se redujo en 79%.

ES 2 336 425 T3

En cuanto al número de linfocitos, hubo un incremento significativo en el grupo de control en comparación el grupo tratado con solución salina. Para este grupo de control, el número de linfocitos en el grupo tratado con el compuesto de ensayo se redujo en 70%.

5 Experimento 4

De la misma manera que en el Experimento 1, el análisis de unión al receptor se llevó a cabo sobre los presentes compuestos utilizando las membranas pulmonares de rata. Los resultados se muestran en las Tablas 42-45.

10

TABLA 42

15

Actividad de unión de los compuestos de los Ejemplos (concentración que se va a someter a ensayo: 30 μ M)	
Ej. Núm.	Actividad de Unión (30 μ M)
214	99
Ref. 215	109
Ref. 216	112
220	101
221	79
Ref. 222	86
239	50
245	96
Ref. 246	80
Ref. 250	98
Ref. 251	61
Ref. 257	110
280	99
Ref. 284	77
Ref. 285	35
Ref. 288	34
Ref. 290	98

60

65

ES 2 336 425 T3

Actividad de unión de los compuestos de los Ejemplos
(concentración que se va a someter a ensayo: 30 μM)

Ej. Núm.	Actividad de Unión (30 μM)
Ref. 291	68
Ref. 295	18
Ref. 297	75
298	101

TABLA 43

Actividad de unión de los compuestos de los Ejemplos
(concentración que se va a someter a ensayo: 30 μM)

Ej. Núm.	Actividad de Unión (30 μM)
Ref. 299	93
Ref. 302	27
Ref. 303	23
Ref. 305	13
Ref. 307	48
309	100
Ref. 311	95
Ref. 312	112
Ref. 315	115
Ref. 316	102
Ref. 329	76
Ref. 335	101
Ref. 342	56
343	107
Ref. 344	101

ES 2 336 425 T3

Actividad de unión de los compuestos de los Ejemplos (concentración que se va a someter a ensayo: 30 μ M)	
Ej. Núm.	Actividad de Unión (30 μ M)
349	100
355	89
Ref. 357	86
Ref. 359	82
361	88
Ref. 362	117
Ref. 373	90
Ref. 383	84
Ref. 384	107
Ref. 402	79
Ref. 409	89
Ref. 411	118
Ref. 417	113

TABLA 44

Actividad de unión de los compuestos de los Ejemplos (concentración que se va a someter a ensayo: 30 μ M)	
Ej. Núm.	Actividad de Unión (30 μ M)
Ref. 427	100
Ref. 429	103
Ref. 430	89
Ref. 368	100
Ref. 390	120
Ref. 393	80

ES 2 336 425 T3

Actividad de unión de los compuestos de los Ejemplos (concentración que se va a someter a ensayo: 30 μ M)	
Ej. Núm.	Actividad de Unión (30 μ M)
Ref. 396	114
Ref. 398	37
Ref. 404	109
Ref. 405	115
Ref. 408	121
Ref. 413	96
Ref. 423	113
Ref. 428	103
Ref. 431	95
446	97
Ref. 473	33
Ref. 432	42
Ref. 435	93
Ref. 437	106
Ref. 441	61
Ref. 444	99
447	89
Ref. 448	77
449	71
452	84
Ref. 454	38
Ref. 458	87

ES 2 336 425 T3

TABLA 45

5 Actividad de unión de los compuestos de los Ejemplos (concentración que se va a someter a ensayo: 30 μ M)		
Ej. Núm.	Actividad de Unión (30 μ M)	
10 Ref. 461	42	
Ref. 463	10	
15 482	85	
484	97	
20 Ref. 494	65	
496	80	
25 508	102	
Ref. 509	103	
30 Ref. 520	99	
Ref. 521	74	
35 Ref. 523	73	
Ref. 531	32	
40 Ref. 534	87	
Ref. 535	108	
45 Ref. 536	67	

Aplicabilidad industrial

50 El compuesto cíclico de 5 miembros de la presente invención, o una de sus sales, o uno de sus profármacos inhiben la infiltración de leucocitos tales como eosinófilos, linfocitos, etc., por lo cual es útil en el tratamiento de diferentes inflamaciones.

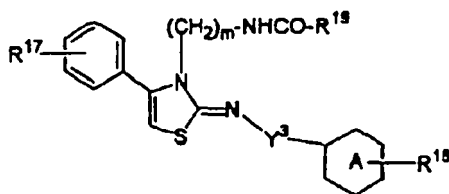
55

60

65

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto cíclico de 5 miembros de fórmula:



donde el Anillo A es un anillo de benceno o un anillo de piridina,

m es 2 o 3,

Y³ es un enlace directo o un carbonilo,

el número de R¹⁷ es 1 o 2, y los R¹⁷ se seleccionan independientemente entre un átomo de halógeno, un alcoxi C1-C4, un trifluorometoxi, un morfolino y un metilendioxi,

el número de R¹⁸ es 1 o 2, y los R¹⁸ se seleccionan independientemente entre un átomo de halógeno, un alcoxi C1-C4, un trifluorometoxi y un hidroxilo,

R¹⁹ es alquilo C1-C4; alquilo C1-C4 que está sustituido con un hidroxilo, un alcoxi C1-C4, un mono- o di-(alquil C1-C4)amino, un morfolino o un carboxi; un alquil(C₁-C₄)amino; o un alquil(C₁-C₄)amino que está sustituido con un hidroxilo, un alcoxi C1-C4, un mono- o di-(alquil C1-C4)amino, un morfolino o un carboxi,

siempre que cuando Y³ sea un enlace directo, R¹⁹ no es metilo,

o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, o uno de sus profármacos éster o amida.

2. El compuesto cíclico de 5 miembros de acuerdo con la reivindicación 1, donde el Anillo A es un anillo de benceno, (i) Y³ es un enlace directo y R¹⁹ es alquilamino C1-C4, o (ii) Y³ es carbonilo y R¹⁹ es alquilo C1-C4, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, o uno de sus profármacos éster o amida.

3. El compuesto cíclico de 5 miembros de acuerdo con la reivindicación 1, donde el Anillo A es un anillo de benceno, Y³ es un enlace directo y R¹⁹ es alquilamino C1-C4, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, o uno de sus profármacos éster o amida.

4. El compuesto cíclico de 5 miembros de acuerdo con la reivindicación 1, donde R¹⁷ es morfolino, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, o uno de sus profármacos éster o amida.

5. El compuesto cíclico de 5 miembros de acuerdo con la reivindicación 1, donde el Anillo A es un anillo de benceno, Y³ es un enlace directo, R¹⁹ es alquilamino C1-C4 y R¹⁷ es morfolino, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, o uno de sus profármacos éster o amida.

6. El compuesto cíclico de 5 miembros de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, donde R¹⁸ es un átomo de flúor, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, o uno de sus profármacos éster o amida.

7. Un medicamento, que comprende el compuesto cíclico de 5 miembros mostrado en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, o uno de sus profármacos éster o amida.

8. Un inhibidor de la infiltración de leucocitos, que comprende el compuesto cíclico de 5 miembros mostrado en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, o uno de sus profármacos éster o amida.

9. Un agente para el tratamiento de la inflamación, que comprende el compuesto cíclico de 5 miembros mostrado en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, o uno de sus profármacos éster o amida.

10. Un agente para el tratamiento de la inflamación autoinmunitaria o la inflamación alérgica, que comprende el compuesto cíclico de 5 miembros mostrado en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, o uno de sus profármacos éster o amida.