



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 363 178**

51 Int. Cl.:

C07D 417/04 (2006.01) **C07D 401/04** (2006.01)
C07D 213/75 (2006.01) **C07D 471/04** (2006.01)
C07D 239/42 (2006.01) **C07D 277/48** (2006.01)
C07D 401/14 (2006.01) **C07D 417/14** (2006.01)
A61K 31/427 (2006.01) **A61P 31/04** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **07824782 .2**

96 Fecha de presentación : **03.12.2007**

97 Número de publicación de la solicitud: **2102199**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **23.09.2009**

54 Título: **Compuestos de urea policíclicos antibacterianos.**

30 Prioridad: **04.12.2006 US 868501 P**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
26.07.2011

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
26.07.2011

73 Titular/es: **AstraZeneca AB.**
151 85 Södertälje, SE

72 Inventor/es: **Basarab, Gregory Steven;**
Bist, Shanta;
Manchester, John, Irvin y
Sherer, Brian

74 Agente: **Elzaburu Márquez, Alberto**

ES 2 363 178 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

Compuestos de urea policíclicos antibacterianos

La presente invención se refiere a compuestos que demuestran actividad antibacteriana, a procedimientos para su preparación, a composiciones farmacéuticas que los contienen como el ingrediente activo, a su uso como medicamentos y a su uso en la elaboración de medicamentos para utilizar en el tratamiento de infecciones bacterianas en animales de sangre caliente, como los seres humanos. En particular, la presente invención se refiere a compuestos útiles para el tratamiento de infecciones bacterianas en animales de sangre caliente tales como los seres humanos, más particularmente al uso de estos compuestos en la elaboración de medicamentos para uso en el tratamiento de infecciones bacterianas en animales de sangre caliente tales como los seres humanos.

La comunidad microbiológica internacional continúa expresando una preocupación seria respecto a que la evolución de la resistencia a antibióticos podría resultar en cepas frente a las que serán ineficaces los agentes antibacterianos disponibles actualmente. En general, los patógenos bacterianos pueden clasificarse como patógenos grampositivos o gramnegativos. Se considera generalmente que los compuestos antibióticos con una actividad eficaz tanto frente a patógenos grampositivos como gramnegativos tienen un amplio espectro de actividad. Se considera que los compuestos de la presente invención son eficaces tanto frente a patógenos grampositivos como a determinados gramnegativos.

Los patógenos grampositivos, por ejemplo, estafilococos, enterococos, estreptococos y micobacterias, son particularmente importantes debido al desarrollo de cepas resistentes que son difíciles de tratar y difíciles de erradicar del entorno hospitalario una vez que se han establecido. Los ejemplos de dichas cepas son estafilococos *aureus* resistentes a meticilina (MRSA), estafilococos coagulasa negativos resistentes a meticilina (MRCNS), *Streptococcus pneumoniae* resistentes a penicilina y *Enterococcus faecium* con resistencia múltiple.

El antibiótico clínicamente eficaz que se prefiere para el tratamiento de último recurso de dichos patógenos grampositivos resistentes es la vancomicina. La vancomicina es un glucopéptido y está asociada con diversas toxicidades, incluyendo nefrotoxicidad. Además, y lo más importante, también está apareciendo resistencia antibacteriana a la vancomicina y a otros glucopéptidos. Esta resistencia está incrementando a una velocidad estable, lo que hace a estos agentes cada vez menos eficaces en el tratamiento de patógenos grampositivos. Ahora, también está apareciendo una resistencia incrementada frente a agentes tales como β -lactamas, quinolonas y macrólidos utilizados para el tratamiento de infecciones del tracto respiratorio superior, también causadas por determinadas cepas Gram negativas incluyendo *H.influenzae* y *M.catarrhalis*.

En consecuencia, con el fin de superar la amenaza de propagación de los organismos resistentes a múltiples fármacos, existe una necesidad continua de crear nuevos antibióticos, particularmente aquellos con un nuevo mecanismo de acción y/o que contengan nuevos grupos farmacofóricos.

La ácido desoxirribonucleico (DNA) girasa es un miembro de la familia de tipo II de topoisomerasas que controlan el estado topológico del DNA en las células (Champoux, J. J.; 2001. Ann. Rev. Biochem. 70: 369-413). Las topoisomerasas de tipo II utilizan la energía libre de la hidrólisis de adenosina trifosfato (ATP) para alterar la topología del DNA, introduciendo quiebres bicatenarios temporales en el DNA, catalizando el pasaje de hebras a través del quiebre y resellando el DNA. La DNA girasa es una enzima esencial y conservada en bacterias, y es única entre las topoisomerasas por su capacidad de introducir superhélices negativas en el DNA. La enzima consiste en dos subunidades, codificadas por *gyrA* y *gyrB*, que forman un complejo tetramérico A_2B_2 . La subunidad A de girasa (GyrA) está implicada en la ruptura y el resellado del DNA, y contiene un residuo tirosina conservado que forma el enlace covalente transitorio al DNA durante el pasaje de la hebra. La subunidad B (GyrB) cataliza la hidrólisis de ATP e interactúa con la subunidad A para traducir la energía libre de la hidrólisis al cambio de conformación en la enzima que permite el pasaje de la hebra y el resellado del DNA.

Otra topoisomerasa de tipo II conservada y esencial en bacterias, denominada topoisomerasa IV, es principalmente responsable de separar los cromosomas bacterianos circulares, cruzados enlazados producidos en replicación. Esta enzima está estrechamente relacionada con la DNA girasa y tiene una estructura tetramérica similar formada a partir de subunidades homólogas a Gyr A y a Gyr B. La identidad de secuencia total entre girasa y topoisomerasa IV en diferentes especies bacterianas es alta. Por lo tanto, los compuestos que se dirigen a las topoisomerasas de tipo II bacterianas tienen el potencial de inhibir dos dianas en células, DNA girasa y topoisomerasa IV; como es el caso de los agentes antibacterianos de quinolona (Maxwell, A. 1997, Trends Microbiol. 5: 102-109).

La DNA girasa es un diana bien validado de agentes antibacterianos, incluyendo quinolonas y cumarinas. Las quinolonas (p. ej., ciprofloxacina) son agentes antibacterianos de amplio espectro que inhiben la ruptura de DNA y la actividad de reunión de la enzima, y atrapan la subunidad GyrA que forma complejo de manera covalente con el DNA (Drlica, K. y X. Zhao, 1997, Microbiol. Molec. Biol. Rev. 61: 377-392). Los miembros de esta clase de agentes antibacterianos también inhiben la topoisomerasa IV y, como consecuencia, la diana primaria de estos compuestos varía entre las especies. Si bien las quinolonas son agentes antibacterianos exitosos, la resistencia generada

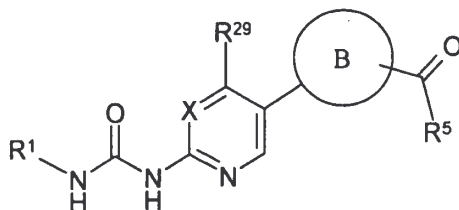
principalmente por mutaciones en la diana (DNA girasa y topoisomerasa IV) se está transformando en un problema cada vez mayor en diversos organismos, incluyendo *S. aureus* y *Streptococcus pneumoniae* (Hooper, D. C., 2002, The Lancet Infectious Diseases 2: 530-538). Además, las quinolonas, como clase química, sufren de efectos colaterales tóxicos, incluyendo artropatía que previene su uso en niños (Lipsky, B. A. y Baker, C. A., 1999, Clin. Infect. Dis. 28: 352-364). Además, el potencial de cardiotoxicidad, según lo pronosticado por prolongación del intervalo QT_c, se ha citado como una preocupación en cuanto a la toxicidad de las quinolonas.

Existen varios inhibidores de DNA girasa elaborados a partir de productos naturales que se conocen y que compiten con ATP para la unión de la subunidad GyrB (Maxwell, A. y Lawson, D.M. 2003, Curr. Topics in Med. Chem. 3: 283-303). Las cumarinas son productos naturales aislados de *Streptomyces spp.*, cuyos ejemplos son novobiocina, clorobiocina y coumermicina A1. Si bien estos compuestos son inhibidores potentes de DNA girasa, su utilidad terapéutica es limitada debido a la toxicidad en las eucariotas y a la mala penetración en las bacterias gramnegativas (Maxwell, A. 1997, Trends Microbiol. 5: 102-109). Otra clase de compuestos elaborada a partir de productos naturales que se dirige a la subunidad GyrB consiste en ciclotialidinas, que se aíslan de *Streptomyces filipensis* (Watanabe, J. et al 1994, J. Antibiot. 47: 32-36). A pesar de la potente actividad contra DNA girasa, la ciclotialidina es un agente antibacteriano deficiente que muestra actividad solamente contra algunas especies eubacterianas (Nakada, N, 1993, Antimicrob. Agents Chemother. 37: 2656-2661).

Los inhibidores sintéticos que se dirigen a la subunidad B de DNA girasa y topoisomerasa IV se conocen en la técnica. Por ejemplo, los compuestos que contienen cumarina se describen en la solicitud de patente número WO 99/35155, los compuestos heteroaromáticos bicíclicos 5,6 se describen en la solicitud de patente WO 02/060879, y los compuestos de pirazol se describen en la solicitud de patente WO 01/52845 (patente estadounidense US6,608,087). AstraZeneca también ha publicado ciertas solicitudes que describen los compuestos antibacterianos: WO2005/026149, WO2006/087544, WO2006/087548, WO2006/087543, WO2006/092599 y WO2006/092608.

Hemos descubierto una nueva clase de compuestos que son útiles para inhibir la DNA girasa y /o la topoisomerasa IV.

De acuerdo con la presente invención, se provee un compuesto de fórmula (XVIII):



(XVIII)

o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en las que:

X es CH o N;

R²⁹ es un arilo de 6 miembros o un heteroarilo de 5 ó 6 miembros, donde el arilo o el heteroarilo está opcionalmente sustituido en uno o más átomos de carbono con uno o más R¹¹; y donde si el heteroarilo comprende un resto -NH-, el hidrógeno puede estar opcionalmente sustituido con un grupo seleccionado de R⁸;

R¹ se selecciona entre alquilo C₁₋₆, alquenoilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆ o cicloalquilo C₃₋₆; donde R¹ puede estar opcionalmente sustituido en carbono con uno o más R⁶;

el anillo B es carbociclilo o heterociclilo; donde si dicho heterociclilo contiene un resto -NH- dicho nitrógeno puede estar opcionalmente sustituido con un grupo seleccionado de R¹⁴;

R⁵ se selecciona entre hidroxilo, alcoxi C₁₋₆, -N(R¹⁵)(R¹⁶) y un heterociclilo unido a nitrógeno; donde dicho alcoxi C₁₋₆ puede estar opcionalmente sustituido en carbono con uno o más R¹⁷; y donde si dicho heterociclilo unido a nitrógeno contiene un resto NH, ese nitrógeno puede estar opcionalmente sustituido con un grupo seleccionado de R¹⁸;

R⁶, R¹¹ y R¹⁷ son sustituyentes en carbono y cada uno se selecciona independientemente entre halo, nitro, ciano, hidroxilo, amino, carboxilo, carbamoilo, mercapto, sulfamoilo, alquilo C₁₋₆, alquenoilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, alcoxi C₁₋₆, alcanoilo C₁₋₆, alcanoiloxi C₁₋₆, N(alquil C₁₋₆)amino, N,N(alquil C₁₋₆)₂amino, alcanoilamino C₁₋₆,

5 $N(\text{alquil } C_{1-6})\text{carbamoilo}$, $N,N(\text{alquil } C_{1-6})_2\text{carbamoilo}$, $\text{alquil } C_{1-6}\text{-S(O)}_a$ donde a es 0 a 2, $\text{alcoxicarbonilo } C_{1-6}$, $\text{alcoxicarbonilamino } C_{1-6}$, $N(\text{alquil } C_{1-6})\text{sulfamoilo}$, $N,N(\text{alquil } C_{1-6})_2\text{sulfamoilo}$, $\text{alquilsulfonilamino } C_{1-6}$, carbociclilo o heterociclilo ; donde R , R^{11} y R^{17} independientemente unos de otros pueden estar opcionalmente sustituidos en carbono con uno o más R^{19} ; y donde si dicho heterociclilo contiene un resto $-\text{NH}-$, dicho nitrógeno puede estar opcionalmente sustituido con un grupo seleccionado de R^{20} ;

R^{15} y R^{16} se seleccionan independientemente entre hidrógeno, alquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} , alcanóilo C_{1-6} , carbociclilo o heterociclilo; donde R^{15} y R^{16} independientemente uno de otro pueden estar opcionalmente sustituidos en carbono con uno o más R^{21} ; y donde si dicho heterociclilo contiene un resto NH , ese nitrógeno puede estar opcionalmente sustituido con un grupo seleccionado de R^{22} ;

10 R^8 , R^{14} , R^{18} , R^{20} y R^{22} se seleccionan independientemente entre alquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-6} , alcanóilo C_{1-6} , $\text{alquilsulfonilo } C_{1-6}$, $\text{alcoxicarbonilo } C_{1-6}$, carbamoilo , $N(\text{alquil } C_{1-6})\text{carbamoilo}$, $N,N(\text{alquil } C_{1-6})\text{carbamoilo}$, bencilo , $\text{benciloxicarbonilo}$, benzoilo y fenilsulfonilo ; donde R^8 , R^{14} , R^{18} , R^{20} y R^{22} independientemente unos de otros pueden estar opcionalmente sustituidos en carbono con uno o más R^{23} ; y

15 R^{19} , R^{21} y R^{23} se seleccionan independientemente entre halo, nitro, ciano, hidroxilo, trifluorometoxi, trifluorometilo, amino, carboxi, carbamoilo , mercapto , sulfamoilo , metilo, etilo, metoxi, etoxi, acetilo, acetoxi, metilamino, etilamino, dimetilamino, dietilamino, $N\text{metilNetilamino}$, acetilamino , $N\text{metilcarbamoilo}$, Netilcarbamoilo , $N,N\text{dimetilcarbamoilo}$, $N,N\text{dietilcarbamoilo}$, $N\text{metilNetilcarbamoilo}$, metiltio, etiltio, metilsulfonilo, etilsulfonilo, mesilo, etilsulfonilo, metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, $N\text{metilsulfamoilo}$, Netilsulfamoilo , $N,N\text{dimetilsulfamoilo}$, $N,N\text{dietilsulfamoilo}$ o $N\text{metilNetilsulfamoilo}$.

20 En esta memoria, el término 'alquilo' incluye grupos alquilo tanto de cadena lineal como ramificada. Por ejemplo, "alquilo C_{1-6} " incluye metilo, etilo, propilo, isopropilo y t -butilo. No obstante, las referencias a grupos alquilo individuales tales como propilo son específicas de la cadena lineal solamente. Se aplica un convenio análogo a otras terminologías genéricas.

25 Como se emplea en esta memoria, la expresión "haloalquilo C_{1-6} " se refiere a un grupo alquilo que tiene entre 1 y 6 átomos de carbono en donde uno o más de los átomos de carbono están sustituidos con un grupo halo. Los grupos haloalquilo representativos incluyen $-\text{CF}_3$, $-\text{CHF}_2$, $-\text{CCl}_3$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Br}$, $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Br})\text{CH}_3$, $-\text{CHICH}_3$, y similares.

Tal como se utiliza en la presente memoria, el término "halo" se refiere a flúor, cloro, bromo y yodo.

30 Cuando los sustituyentes opcionales se eligen de "uno o más" grupos, se debe entender que esta definición incluye todos los sustituyentes que se eligen de uno de los grupos especificados o los sustituyentes que se eligen de dos o más de los grupos especificados.

35 Un "heterociclilo" es un anillo monocíclico o bicíclico saturado, parcialmente saturado o insaturado, que contiene 4 a 12 átomos, de los cuales al menos un átomo se elige de nitrógeno, azufre u oxígeno que, a menos que se indique lo contrario, pueden estar unidos a través de carbono o nitrógeno, donde un grupo $-\text{CH}_2-$ puede estar, opcionalmente, reemplazado por un $-\text{C}(\text{O})-$ y un átomo de azufre del anillo puede ser, opcionalmente, oxidado para formar el óxido u óxidos de S. En un aspecto de la invención, un "heterociclilo" es un anillo monocíclico saturado, parcialmente saturado o insaturado, que contiene 5 ó 6 átomos, de los cuales al menos un átomo se elige de nitrógeno, azufre u oxígeno y, a menos que se indique lo contrario, puede estar unido a través de carbono o nitrógeno, un grupo $-\text{CH}_2-$ puede estar opcionalmente reemplazado por un $-\text{C}(\text{O})-$ y un átomo de azufre de anillo puede estar opcionalmente oxidado para formar los S-óxidos. En otro aspecto de la invención, un "heterociclilo" es un anillo monocíclico insaturado unido a carbono que contiene 5 ó 6 átomos, de los cuales por lo menos uno se selecciona entre nitrógeno, azufre u oxígeno. Los ejemplos y valores adecuados del término "heterociclilo" son morfolino, piperidilo, piridilo, piranilo, pirrolilo, pirazolilo, isotiazolilo, indolilo, quinolilo, tienilo, 1,3-benzodioxolilo, tiadiazolilo, piperazinilo, tiazolidinilo, pirrolidinilo, tiomorfolino, pirrolinilo, homopiperazinilo, 3,5-dioxapiperidinilo, tetrahidropiranilo, imidazolilo, pirimidilo, pirazinilo, piridazinilo, isoxazolilo, N -metilpirrolilo, 4-piridona, quinolin-4(1*H*)-ona, piridin-2(1*H*)-ona, imidazo[1,2-*a*]piridinilo, 1-isoquinolona, 2-pirrolidona, 4-tiazolidona, piridina- N -óxido y quinolina- N -óxido. Otros ejemplos y valores adecuados del término "heterociclilo" son tiazolilo, quinolinilo, benzotiazolilo, pirimidinilo y piridilo. Los ejemplos adecuados de "un heterociclilo unido a nitrógeno" son morfolino, piperazin-1-ilo, piperidin-1-ilo e imidazol-1-ilo.

50 Un "carbociclilo" es un anillo carbonatado mono o bicíclico, saturado, parcialmente saturado o insaturado que contiene de 3-12 átomos; en el que un grupo $-\text{CH}_2-$ puede estar opcionalmente reemplazado por un $-\text{C}(\text{O})-$. En particular, el "carbociclilo" es un anillo monocíclico que contiene 5 o 6 átomos o un anillo bicíclico que contiene 9 o 10 átomos. Los valores adecuados para el "carbociclilo" incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, 1-oxociclopentilo, ciclopentilo, ciclopentenilo, ciclohexilo, ciclohexenilo, fenilo, naftilo, tetralinilo, indanilo o 1-oxoindanilo. Un ejemplo particular de "carbociclilo" es fenilo.

55 Un ejemplo de "alcanóilo C_{1-6} " es acetoxi. Los ejemplos de "alcoxicarbonilo C_{1-6} " son metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, n - y t -butoxicarbonilo. Los ejemplos de "alcoxicarbonilamino C_{1-6} " son metoxicarbonilamino,

5 etoxicarbonilamino, *n*- y *t*-butoxicarbonilamino. Los ejemplos de "alcoxi C₁₋₆" son metoxi, etoxi y propoxi. Ejemplos de "alcanoilamino C₁₋₆" son formamido, acetamido y propionilamino. Los ejemplos de "alquil C₁₋₆-S(O)_a en los que a es 0 a 2" son metiltio, etiltio, metilsulfino, etilsulfino, mesilo y etilsulfonilo. Los ejemplos de alcanoilo C₁₋₆ son acetilo y propionilo. Los ejemplos de "*N*-(alquil C₁₋₆)amino" son metilamino y etilamino. Los ejemplos de "*N,N*-(alquil C₁₋₆)₂amino" son di-*N*-metilamino, di-(*N*-etil)amino y *N*-etil-*N*-metilamino. Los ejemplos de "alquenilo C₂₋₄" son vinilo, alilo y 1-propenilo. Los ejemplos de "alquino C₂₋₄" son etinilo, 1-propinilo y 2-propinilo. Los ejemplos de "*N*-(alquil C₁₋₆)sulfamoilo" son *N*-(metil)sulfamoilo y *N*-(etil)sulfamoilo. Los ejemplos de "*N,N*-(alquil C₁₋₆)sulfamoilo" son *N,N*-(dimetil)sulfamoilo y *N*-(metil)-*N*-(etil)sulfamoilo. Los ejemplos de "*N*-(alquil C₁₋₆)carbamoilo" son metilaminocarbonilo y etilaminocarbonilo. Los ejemplos de "*N,N*-(alquil C₁₋₆)₂carbamoilo" son dimetilaminocarbonilo y metiletilaminocarbonilo. Los ejemplos de "*N*-(alcoxi C₁₋₆)carbamoilo" son metoxiaminocarbonilo e isopropoxiaminocarbonilo. Los ejemplos de "*N*-(alquil C₁₋₆)-*N*-(alcoxi C₁₋₆)carbamoilo" son *N*-metil-*N*-metoxiaminocarbonilo y *N*-metil-*N*-etoxiaminocarbonilo. Los ejemplos de "cicloalquilo C₃₋₆" son ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopropilo y ciclohexilo. Los ejemplos de "*N*-(alquil C₁₋₆)ureido" son *N*'-metilureido y *N*'-isopropilureido. Los ejemplos de "*N',N'*-(alquil C₁₋₆)₂ureido" son *N',N'*-dimetilureido y *N*'-metil-*N'*-isopropilureido. Los ejemplos de "*N*'-(alquil C₁₋₆)hidrazinocarbonilo" son *N*'-metilhidrazinocarbonilo y *N*'-isopropilhidrazinocarbonilo. Los ejemplos de "*N',N'*-(alquil C₁₋₆)₂hidrazinocarbonilo" son *N',N'*-dimetilhidrazinocarbonilo y *N*'-metil-*N'*-isopropilhidrazinocarbonilo. Los ejemplos de "alquilsulfonilamino C₁₋₆" son metilsulfonilamino, isopropilsulfonilamino y *t*-butilsulfonilamino. Los ejemplos de "alquilsulfonilaminocarbonilo C₁₋₆" son metilsulfonilaminocarbonilo, isopropilsulfonilaminocarbonilo y *t*-butilsulfonilaminocarbonilo. Los ejemplos de "alquilsulfonilo C₁₋₆" son metilsulfonilo, isopropilsulfonilo y *t*-butilsulfonilo. Los ejemplos de "cicloalquilo C₃₋₆" son ciclopropilo y ciclohexilo.

10 Un compuesto de fórmula (XVIII), (XIX) o (XX), puede formar sales ácidas o básicas estables y, en dichos casos, la administración de un compuesto como una sal puede ser apropiada, y las sales farmacéuticamente aceptables pueden elaborarse por métodos convencionales tales como los descritos a continuación.

15 Las sales farmacéuticamente aceptables adecuadas incluyen sales de adición de ácidos tal como metanosulfonato, tosilato, α-glicerofosfato, fumarato, hidrocloreuro, citrato, maleato, tartrato y (menos preferentemente) hidrobromuro. También son adecuadas las sales formadas con ácido fosfórico y ácido sulfúrico. En otro aspecto, las sales adecuadas son las sales básicas tales como una sal de metal alcalino, por ejemplo, sodio, una sal de metal alcalinotérreo, por ejemplo, calcio o magnesio, una sal de amina orgánica, por ejemplo, trietilamina, morfina, *N*-metilpiperidina, *N*-etilpiperidina, procaína, dibencilamina, *N,N*-dibenciletilamina, tris-(2-hidroxi)etil)amina, *N*-metil d-glucamina y aminoácidos tales como lisina. Puede haber más de un catión o anión dependiendo del número de funciones cargadas y la valencia de los cationes o aniones. Una sal farmacéuticamente aceptable preferida es la sal de sodio.

20 Sin embargo, para facilitar el aislamiento de la sal durante la preparación, pueden preferirse las sales que son menos solubles en el disolvente elegido tanto sin son aceptables farmacéuticamente o no.

25 Dentro de la presente invención, se sobreentiende que un compuesto de fórmula (XVIII), (XIX) o (XX), o una de sus sales, puede presentar el fenómeno de tautomería y que los dibujos de las fórmulas en esta memoria descriptiva pueden representar solo una de las posibles formas tautómera. Debe entenderse que la invención comprende cualquier forma tautómera que inhiba la DNA girasa y/o topoisomerasa IV y no debe estar limitada a únicamente una cualquiera de las formas tautómeras usadas en los dibujos de las fórmulas. Los dibujos de las fórmulas en esta memoria descriptiva pueden representar únicamente una de las posibles formas tautómeras, y se sobreentiende que la memoria descriptiva incluye todas las posibles formas tautómeras de los compuestos representados y no sólo aquellas formas que ha sido posible representar gráficamente en la presente memoria. Lo mismo aplica a nombres de compuestos.

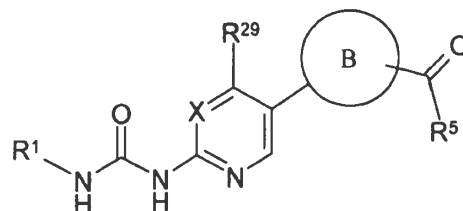
30 Se apreciará por los expertos en la técnica que ciertos compuestos de fórmula (XVIII), (XIX) o (XX) contienen un átomo de carbono y/o azufre asimétricamente sustituidos y, en consecuencia, pueden existir en, y aislarse como, formas ópticamente activas y racémicas. Algunos compuestos pueden presentar polimorfismo. Se sobreentiende que la presente invención incluye cualquier forma racémica, ópticamente activa, polimórfica o estereoisomérica, o mezclas de las mismas, poseyendo dicha forma propiedades útiles en la inhibición de la DNA girasa y/o topoisomerasa IV, siendo bien conocido en la técnica el modo de preparar formas ópticamente activas (por ejemplo, por resolución de la forma racémica, por técnicas de recristalización, por síntesis a partir de materiales de partida ópticamente activos, por síntesis quiral, por resolución enzimática, por biotransformación o por separación cromatográfica usando una fase estacionaria quiral) y el modo de determinar la eficacia para la inhibición de DNA girasa y/o topoisomerasa IV por los ensayos convencionales descritos más adelante.

35 También se sobreentiende que ciertos compuestos de fórmula (XVIII), (XIX) o (XX), y sus sales pueden existir en formas solvatadas así como no solvatadas, tales como por ejemplo, formas hidratadas. Debe entenderse que la invención abarca todas dichas formas solvatadas que inhiben DNA girasa y / o topoisomerasa IV.

A continuación, aparecen valores particulares y adecuados para determinados sustituyentes y grupos a los que se hace referencia en esta especificación. Estos valores pueden utilizarse cuando sea apropiado con cualquiera de las

definiciones y realizaciones descritas anteriormente o más adelante en la presente memoria. Para evitar cualquier duda, cada especie indicada representa un aspecto particular e independiente de esta invención.

En otra realización, los compuestos de la invención se representan mediante la fórmula (XVIII):



(XVIII)

5

o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en las que:

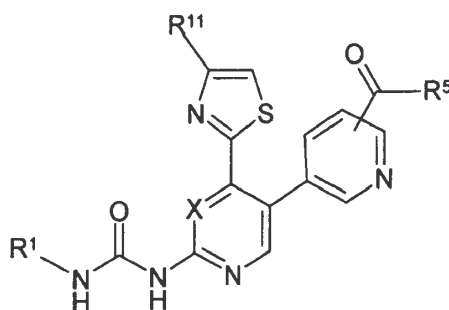
X es CH o N; y

10 R²⁹ es un arilo de 6 miembros o un heteroarilo de 5 o 6 miembros, donde el arilo o el heteroarilo está opcionalmente sustituido en uno o más átomos de carbono con uno o más R¹¹; y donde si el heteroarilo comprende un resto NH, el hidrógeno puede estar opcionalmente sustituido con un grupo seleccionado de R⁸.

En una realización de los compuestos representados por la fórmula (XVIII), el anillo B se selecciona del grupo que consiste en fenilo, piridinilo y tiazolilo.

15 En otra realización de los compuestos representados por la fórmula (XVIII), R²⁹ se selecciona del grupo que consiste en piridinilo, tiazolilo y fenilo, donde el piridinilo, tiazolilo o fenilo puede estar opcionalmente sustituido en uno o más átomos de carbono con uno o más R¹¹.

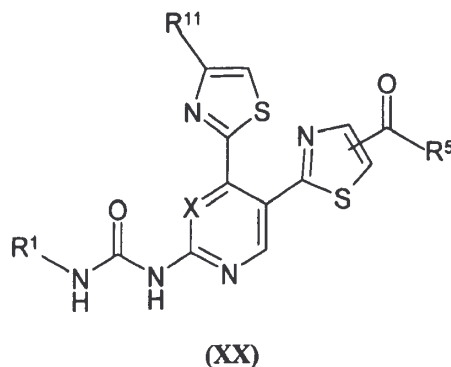
En otra realización, los compuestos de la invención se representan mediante la fórmula (XIX):



(XIX)

20 o su sal farmacéuticamente aceptable, donde R¹, R⁵ y R¹¹ se definen para la fórmula (XVIII), y X se define como en la fórmula (XVIII).

En otra realización, los compuestos de la invención se representan mediante la fórmula (XX):



o su sal farmacéuticamente aceptable, donde R^1 , R^5 y R^{11} se definen para la fórmula (XVIII), y X se define como en la fórmula (XVIII).

- 5 En otra realización de los compuestos representados por la fórmula (XVIII), (XIX) o (XX), R^{11} es un halo, un alquilo C_{1-4} , un haloalquilo C_{1-4} o fenilo.
- En otra realización de los compuestos representados por la fórmula (XVIII), (XIX) o (XX), R^1 es alquilo C_{1-6} .
- En otra realización de los compuestos representados por la fórmula (XVIII), (XIX) o (XX), R^1 es etilo.
- En otra realización de los compuestos representados por la fórmula (XVIII), (XIX) o (XX), R^2 es hidrógeno.
- En otra realización de los compuestos representados por la fórmula (XVIII), el anillo B es piridilo.
- 10 En otra realización de los compuestos representados por la fórmula (XVIII), el anillo B es o heterociclilo; donde si dicho heterociclilo contiene un resto -NH-, ese nitrógeno puede estar opcionalmente sustituido con un grupo seleccionado de R^{14} .
- En otra realización de los compuestos representados por la fórmula (XVIII), el anillo B es piridilo, tiazolilo, benzotiazolilo, fenilo e imidazo[1,2-a]piridinilo.
- 15 En otra realización de los compuestos representados por la fórmula (XVIII), el anillo B es piridilo.
- En otra realización de los compuestos representados por la fórmula (XVIII), el anillo B es tiazolilo.
- En otra realización de los compuestos representados por la fórmula (XVIII), el anillo B es benzotiazolilo.
- En otra realización de los compuestos representados por la fórmula (XVIII), el anillo B es fenilo.
- En otra realización de los compuestos representados por la fórmula (XVIII), el anillo B es imidazo[1,2-a]piridinilo.
- 20 En otra realización de los compuestos representados por la fórmula (XVIII), el anillo B es quinolin-4(1*H*)-ona.
- En otra realización de los compuestos representados por la fórmula (XVIII), el anillo B es piridin-2(1*H*)-ona.
- En una realización de los compuestos representados por la fórmula (XVIII), (XIX) o (XX), R^5 se selecciona entre hidroxilo, $-N(R^{15})(R^{16})$ y un heterociclilo unido a nitrógeno; y donde si dicho heterociclilo unido a nitrógeno contiene un resto -NH-, ese nitrógeno puede estar opcionalmente sustituido con un grupo seleccionado de R^{18} .
- 25 En otra realización de los compuestos representados por la fórmula (XVIII), (XIX) o (XX), R^5 es hidroxilo, amino, un alcoxi C_{1-4} , un *N*-(alquil C_{1-4})amino, un *N,N*-(alquil C_{1-4})amino o un *N*-(cicloalquil C_{3-6})amino, donde el alcoxi C_{1-4} está opcionalmente sustituido en uno o más átomos de carbono con uno o más R^{17} ; y donde el *N*-(alquil C_{1-4})amino, *N,N*-(alquil C_{1-4})amino o *N*-(cicloalquil C_{3-6})amino puede estar opcionalmente sustituido en uno o más átomos de carbono con uno o más R^{21} .
- 30 En otra realización de los compuestos representados por la fórmula (XVIII), (XIX) o (XX), R^5 se selecciona entre hidroxilo, alcoxi C_{1-6} y $-N(R^{15})(R^{16})$; donde R^{15} y R^{16} se seleccionan independientemente entre hidrógeno, alquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} o carbociclilo.
- En otra realización de los compuestos representados por la fórmula (XVIII), (XIX) o (XX), R^5 se selecciona entre hidroxilo, metoxi, etoxi y $-N(R^{15})(R^{16})$; donde R^{15} y R^{16} se seleccionan independientemente entre hidrógeno, metilo, butilo, metoxi o ciclopropilo.
- 35

En otra realización de los compuestos representados por la fórmula (XVIII), (XIX) o (XX), R⁵ se selecciona entre hidroxilo, metoxi, etoxi, metilamino, butilamino, ciclopropilamino y metoxiamino.

Por tanto, en otro aspecto más de la invención se proporciona un compuesto de fórmula (XVIII) (como se ha representado arriba) en donde:

5 R¹ es alquilo C₁₋₆;

El anillo B es piridilo, tiazolilo, benzotiazolilo, fenilo e imidazo[1,2-a]piridinilo;

R⁵ se selecciona entre hidroxilo, alcoxi C₁₋₆ y -N(R¹⁵)(R¹⁶); y

R¹⁵ y R¹⁶ se seleccionan independientemente entre hidrógeno, alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆ o carbocicilo;

10 R²⁹ se selecciona del grupo que consiste en piridinilo, tiazolilo y fenilo, donde el piridinilo, tiazolilo o fenilo puede estar opcionalmente sustituido en uno o más átomos de carbono con uno o más R¹¹; y

R¹¹, en cada aparición, se selecciona independientemente entre halo, alquilo C₁₋₆ o haloalquilo C₁₋₆;

o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

Por tanto, en otro aspecto más de la invención se proporciona un compuesto de fórmula (XVIII) (como se ha representado arriba) en donde:

15 R¹ es etilo;

el anillo B es piridilo, tiazolilo, benzotiazolilo, fenilo e imidazo[1,2-a]piridinilo; y

R⁵ se selecciona entre hidroxilo, metoxi, etoxi, metilamino, butilamino, ciclopropilamino y metoxiamino;

R²⁹ se selecciona del grupo que consiste en piridinilo, tiazolilo y fenilo, donde el piridinilo, tiazolilo o fenilo puede estar opcionalmente sustituido en uno o más átomos de carbono con uno o más R¹¹; y

20 R¹¹, en cada aparición, se selecciona independientemente entre fluoro, trifluorometilo o etilo;

o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

Por tanto, en otro aspecto más de la invención, se proporciona un compuesto de fórmula (XIX) o (XX) (como se ha representado arriba) en donde:

R¹ es alquilo C₁₋₆;

25 R⁵ se selecciona entre hidroxilo, alcoxi C₁₋₆ y -N(R¹⁵)(R¹⁶); y

R¹⁵ y R¹⁶ se seleccionan independientemente entre hidrógeno, alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆ o carbocicilo; y

R¹¹ es halógeno, alquilo C₁₋₆ o haloalquilo C₁₋₆;

o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

30 Por tanto, en otro aspecto más de la invención, se proporciona un compuesto de fórmula (XVIII) o (XX) (como se ha representado arriba) en donde:

R¹ es etilo;

R⁵ se selecciona entre hidroxilo, metoxi, etoxi, metilamino, butilamino, ciclopropilamino y metoxiamino; y

R¹¹, en cada aparición, se selecciona independientemente entre fluoro, trifluorometilo o etilo;

o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

35 Compuestos particulares de la invención son los compuestos de los Ejemplos, cada uno de los cuales proporciona un aspecto más independiente de la invención. En otros aspectos, la presente invención también comprende cualesquiera dos o más compuestos de los Ejemplos.

En una realización de la invención se proveen compuestos de fórmula (XVIII), (XIX) o (XX), en una realización alternativa se proveen sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de fórmula (XVIII), (XIX) o (XX).

40 En otro aspecto, la presente invención provee un procedimiento para preparar un compuesto de fórmula (XVIII), (XIX), o (XX), o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

La formación de una sal farmacéuticamente aceptable está dentro de la pericia del experto en la técnica en química orgánica convencional, usando técnicas estándar.

5 Cuando se requiere una forma ópticamente activa de un compuesto de la invención, puede obtenerse llevando a cabo uno de los procedimientos anteriores utilizando un material de partida ópticamente activo (formado, por ejemplo, por inducción asimétrica en una etapa de reacción adecuada) o por resolución de una forma racémica del compuesto o intermedio utilizando un procedimiento estándar o por separación cromatográfica de los diastereoisómeros (cuando se produzcan). Las técnicas enzimáticas también pueden ser útiles para la preparación de compuestos y/o intermedios ópticamente activos.

10 De manera similar, cuando se requiere un regioisómero puro de un compuesto de la invención, puede obtenerse llevando a cabo uno de los procedimientos anteriores utilizando un regioisómero puro como material de partida o por resolución de una mezcla de los regioisómeros o intermedios utilizando un procedimiento estándar.

Métodos de ensayo de la potencia enzimática

15 Se ensayó la inhibición de la actividad de GyrB ATPasa en los compuestos, usando un ensayo de detección de fosfato basado en molibdato de amonio/verde de malaquita (Lanzetta, P. A., L. J. Alvarez, P. S. Reinach, y O. A. Candia, 1979, 100: 95-97). Los ensayos se realizaron en placas de múltiples pocillos en reacciones de 100 μ l que contenían: tampón TRIS 50 mM pH 7,5, acetato de amonio 75 mM, cloruro de magnesio 5,5 mM, ácido etilendiaminatrácético 0,5 mM, 5% glicerol, 1,4-Ditio-DL-treitol 1 mM, albúmina de suero bovino 200 nM, 16 μ g/ml DNA de esperma de salmón cizallado, *E. coli* GyrA 4 nM, *E. coli* GyrB 4 nM, 250 μ M ATP y compuesto en sulfóxido de dimetilo. Las reacciones se inactivaron con 150 μ l de reactivo de detección de molibdato de amonio/verde de malaquita que contenía hidrocloreto de verde de malaquita 1,2 mM, tetrahidrato de molibdato de amonio 8,5 mM y ácido clorhídrico 1 M. Se leyeron las placas en una lectora de placas de absorbancia a 625 nm y se calcularon los valores de inhibición en porcentajes usando reacciones que contenían dimetilsulfóxido (2%) como 0% inhibición y reacciones que contenían novobiocina (2 μ M) como controles de 100% inhibición. La potencia del compuesto se basó en mediciones CI_{50} determinadas a partir de las reacciones efectuadas en presencia de 10 concentraciones de compuesto diferentes.

20 Se ensayó la inhibición de la actividad de topoisomerasa IV ATPasa en los compuestos como se describió anteriormente para GyrB, excepto que las reacciones de 100 μ l contenían lo siguiente: tampón TRIS 20 mM, pH 8, acetato de amonio 50 mM, cloruro de magnesio 8 mM, 5% glicerol, 1,4-Ditio-DL-treitol 5 mM, 0,005% Brij-35, 5 μ g/ml DNA de esperma de salmón cizallado, *E. coli* ParC 10 nM, *E. coli* ParE 10 nM, 160 μ M ATP y compuesto en sulfóxido de dimetilo. La potencia del compuesto se basó en mediciones CI_{50} determinadas a partir de las reacciones efectuadas en presencia de 10 concentraciones de compuesto diferentes.

Los compuestos de la invención en general tienen valores CI_{50} de <200 μ g/ml en uno o ambos ensayos descritos anteriormente en el presente documento.

35 Se ensayó la inhibición de la actividad de GyrB ATPasa en los compuestos, usando un ensayo de detección de fosfato basado en molibdato de amonio/verde de malaquita (Lanzetta, P. A., L. J. Alvarez, P. S. Reinach, y O. A. Candia, 1979, 100: 95-97). Los ensayos se realizaron en placas de múltiples pocillos en reacciones de 100 μ l que contenían: tampón Hepes 50 mM pH 7,5, acetato de amonio 75 mM, cloruro de magnesio 8,0 mM, ácido etilendiaminatrácético 1,0 mM, 5% glicerol, 1,4-Ditio-DL-treitol 2 mM, albúmina de suero bovino 400 nM, 5 μ g/ml DNA de esperma de salmón cizallado, *E. coli* GyrA 1,25 nM, *E. coli* GyrB 1,25 nM, 500 μ M ATP y compuesto en sulfóxido de dimetilo. Las reacciones se inactivaron con 150 μ l de reactivo de detección de molibdato de amonio/verde de malaquita que contenía hidrocloreto de verde de malaquita 1,2 mM, tetrahidrato de molibdato de amonio 8,5 mM y ácido clorhídrico 1 M. Se leyeron las placas en una lectora de placas de absorbancia a 650 nm y se calcularon los valores de inhibición en porcentajes usando reacciones que contenían dimetilsulfóxido (2%) como 0% inhibición y reacciones que contenían novobiocina (2 μ M) como controles de 100% inhibición. La potencia del compuesto se basó en mediciones CI_{50} determinadas a partir de las reacciones efectuadas en presencia de 10 concentraciones de compuesto diferentes.

La Tabla 1 muestra los valores CI_{50} de *S. aureus* (SAU) GyrB ATPasa para los compuestos representativos de la invención.

50

Tabla 1

Número de Ejemplo	CI ₅₀ (μM)
17	0,266
19	0,846
36	0,0168
39	0,014

La Tabla 2 muestra el porcentaje de inhibición de *S. aureus* (SAU) GyrB ATPasa para los compuestos de la invención a una concentración del compuesto de 12,5 μM, a menos que se indique de otro modo.

5

Tabla 2

Número de Ejemplo	% Inhibición (μM)
1	3,02
2	99,14
3	55,01
4	84,03
5	63,73
6	99,74
7	97,38
8	81,52
9	93,50
10	92,57
11	No disponible
12	92,58
13	98,96
14	99,45*
15	97,89
16	1,28*
17	99,12

ES 2 363 178 T3

Número de Ejemplo	% Inhibición (μM)
18	100,72
19	95,06
20	98,41
21	77,09
22	99,7
23	92,46
24	99,13
25	99,53
26	70,54
27	99,13
28	96,82
29	13,61
30	62,90
31	100,06
32	2,66
33	38,16
34	42,48*
35	96,68*
36	4,84
37	98,86
38	91,81
39	98,99
40	83,74
41	26,89
42	No disponible
43	No disponible

ES 2 363 178 T3

Número de Ejemplo	% Inhibición (μM)
44	No disponible
45	No disponible
46	83,41
47	91,72
48	101,04
49	37,80
50	No disponible
51	62,07
52	No disponible
53	No disponible
54	89,84
55	86,4
56	84,07
57	80,11
58	89,32
59	No disponible
60	No disponible
61	92,85
62	No disponible
63	No disponible
64	92,59
65	No disponible
66	No disponible
67	92,51
68	No disponible
69	88,52

ES 2 363 178 T3

Número de Ejemplo	% Inhibición (μM)
70	88,23
71	92,98
72	80,32
73	No disponible
74	0,95
75	93,47
76	88,19
77	101,46
78	No disponible
79	No disponible
80	No disponible
81	No disponible
82	No disponible
83	86,87
84	No disponible
85	94,93
86	99,88
87	No disponible
88	No disponible
89	86,13
90	19,71
91	100,94
92	101,43
93	99,14
94	98,94
95	100,11

ES 2 363 178 T3

Número de Ejemplo	% Inhibición (μM)
96	95,42
97	101,37
98	99,33
99	102,40
100	99,68
101	98,26
102	98,20
103	96,04
104	89,92
105	94,75
106	93,1
107	83,95
108	100,44
109	99,48
110	100,89
111	100,96
112	99,91
113	101,53
114	105,38
115	99,18
116	98,74
117	101,33
118	101,75
119	102,99
120	No disponible
121	81,82

ES 2 363 178 T3

Número de Ejemplo	% Inhibición (μM)
122	85,75
123	96,24
124	95,06
125	107,06
126	96,24
127	96,99
128	91,47
129	100,02
130	98,67
131	59,98
132	No disponible
133	No disponible
134	7,09
135	0,52
136	60,97
137	86,92
138	94,77
139	96,72
140	76,56
141	99,23
142	0,68
143	99,11
144	38,56
145	100,53
146	64,3
147	94,65

Número de Ejemplo	% Inhibición (μM)
148	94,15
149	97,52
150	100,30
151	97,71
152	69,36
153	71,43
154	99,81
155	82,32
156	42,95
157	101,23
158	92,60
159	95,32
160	95,49
161	101,17
162	100,67
163	97,75
164	88,11
165	No disponible
*Nota: El porcentaje de inhibición se midió a una concentración del compuesto de 5 μM .	

Métodos de ensayo de la susceptibilidad bacteriana

5 Se ensayó la actividad antimicrobiana de los compuestos mediante pruebas de susceptibilidad en medio líquido. Los compuestos se disolvieron en sulfóxido de dimetilo y se ensayaron en 10 diluciones dobles en los ensayos de susceptibilidad. Los organismos utilizados en el ensayo se desarrollaron toda la noche en medio agar adecuado y luego se suspendieron en un medio líquido apropiado para el desarrollo del organismo. La suspensión fue McFarland 0,5 y se preparó otra dilución 1 en 10 en el mismo medio líquido para preparar la suspensión del organismo final en 100 μL . Se incubaron placas en condiciones apropiadas a 37 °C durante 24 horas antes de la lectura. La concentración inhibidora mínima se determinó como la concentración de fármaco más baja capaz de reducir el desarrollo en 80% o más.

10

El ejemplo 26 tuvo una CIM de 2,0 $\mu\text{g/ml}$ contra *Streptococcus pneumoniae*.

Según otra característica de la invención, se provee un compuesto de la fórmula (XVIII), (XIX) o (XX), o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, para uso en un método de tratamiento del cuerpo humano o animal mediante terapia.

5 En una realización, la invención provee un método para tratar una infección bacteriana en un animal, tal como un ser humano, que comprende administrar al animal o ser humano una cantidad eficaz de un compuesto de una cualquiera de las fórmulas (XVIII), (XIX) y (XX), o su sal farmacéuticamente aceptable.

10 Hemos descubierto que los compuestos de la presente invención inhiben la DNA girasa y /o topoisomerasa IV bacteriana, y por lo tanto, son de interés por sus efectos antibacterianos. En un aspecto de la invención, los compuestos de la invención inhiben la DNA girasa bacteriana y son, por consiguiente, de interés por sus efectos antibacterianos. En un aspecto de la invención, los compuestos de la invención inhiben tanto la DNA girasa como la topoisomerasa IV y son, por consiguiente, de interés por sus efectos antibacterianos. Por lo tanto, los compuestos de la invención son útiles para tratar o prevenir infecciones bacterianas.

15 En un aspecto de la invención, una "infección" o "infección bacteriana" se refiere a una infección causada por *Acinetobacter baumannii*. En un aspecto de la invención, una "infección" o "infección bacteriana" se refiere a una infección causada por *Acinetobacter haemolyticus*. En un aspecto de la invención, una "infección" o "infección bacteriana" se refiere a una infección causada por *Acinetobacter junii*. En un aspecto de la invención, una "infección" o "infección bacteriana" se refiere a una infección causada por *Acinetobacter johnsonii*. En un aspecto de la invención, una "infección" o "infección bacteriana" se refiere a una infección causada por *Acinetobacter Iwoffii*. En un aspecto de la invención, una "infección" o "infección bacteriana" se refiere a una infección causada por *Bacteroides bivius*. En un aspecto de la invención, una "infección" o "infección bacteriana" se refiere a una infección causada por *Bacteroides fragilis*. En un aspecto de la invención, una "infección" o "infección bacteriana" se refiere a una infección causada por *Burkholderia cepacia*. En un aspecto de la invención, una "infección" o "infección bacteriana" se refiere a una infección causada por *Campylobacter jejuni*. En un aspecto de la invención, una "infección" o "infección bacteriana" se refiere a una infección causada por *Chlamydia pneumoniae*. En un aspecto de la invención, una "infección" o "infección bacteriana" se refiere a una infección causada por *Chlamydia urealyticus*. En un aspecto de la invención, una "infección" o "infección bacteriana" se refiere a una infección causada por *Chlamydophila pneumoniae*. En un aspecto de la invención, una "infección" o "infección bacteriana" se refiere a una infección causada por *Clostridium difficile*. En un aspecto de la invención, una "infección" o "infección bacteriana" se refiere a una infección causada por *Enterobacter aerogenes*. En un aspecto de la invención, una "infección" o "infección bacteriana" se refiere a una infección causada por *Enterobacter cloacae*. En un aspecto de la invención, una "infección" o "infección bacteriana" se refiere a una infección causada por *Enterococcus faecalis*. En un aspecto de la invención, una "infección" o "infección bacteriana" se refiere a una infección causada por *Enterococcus faecium*. En un aspecto de la invención, una "infección" o "infección bacteriana" se refiere a una infección causada por *Escherichia coli*. En un aspecto de la invención, una "infección" o "infección bacteriana" se refiere a una infección causada por *Gardnerella vaginalis*. En un aspecto de la invención, una "infección" o "infección bacteriana" se refiere a una infección causada por *Haemophilus parainfluenzae*. En un aspecto de la invención, una "infección" o "infección bacteriana" se refiere a una infección causada por *Haemophilus influenzae*. En un aspecto de la invención, una "infección" o "infección bacteriana" se refiere a una infección causada por *Helicobacter pylori*. En un aspecto de la invención, una "infección" o "infección bacteriana" se refiere a una infección causada por *Klebsiella pneumoniae*. En un aspecto de la invención, una "infección" o "infección bacteriana" se refiere a una infección causada por Legionella pneumophila. En un aspecto de la invención, una "infección" o "infección bacteriana" se refiere a una infección causada por *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina. En un aspecto de la invención, una "infección" o "infección bacteriana" se refiere a una infección causada por *Staphylococcus aureus* susceptible a meticilina. En un aspecto de la invención, una "infección" o "infección bacteriana" se refiere a una infección causada por *Moraxella catarrhalis*. En un aspecto de la invención, una "infección" o "infección bacteriana" se refiere a una infección causada por *Morganella morganii*. En un aspecto de la invención, una "infección" o "infección bacteriana" se refiere a una infección causada por *Mycoplasma pneumoniae*. En un aspecto de la invención, una "infección" o "infección bacteriana" se refiere a una infección causada por *Neisseria gonorrhoeae*. En un aspecto de la invención, una "infección" o "infección bacteriana" se refiere a una infección causada por *Streptococcus pneumoniae* resistente a penicilina. En un aspecto de la invención, una "infección" o "infección bacteriana" se refiere a una infección causada por *Streptococcus pneumoniae* susceptible a penicilina. En un aspecto de la invención, una "infección" o "infección bacteriana" se refiere a una infección causada por *Peptostreptococcus magnus*. En un aspecto de la invención, una "infección" o "infección bacteriana" se refiere a una infección causada por *Peptostreptococcus micros*. En un aspecto de la invención, una "infección" o "infección bacteriana" se refiere a una infección causada por *Peptostreptococcus anaerobius*. En un aspecto de la invención, una "infección" o "infección bacteriana" se refiere a una infección causada por *Peptostreptococcus asaccharolyticus*. En un aspecto de la invención, una "infección" o "infección bacteriana" se refiere a una infección causada por *Peptostreptococcus prevotii*. En un aspecto de la invención, una "infección" o "infección bacteriana" se refiere a una infección causada por *Peptostreptococcus tetradius*. En un aspecto de la invención, una "infección" o "infección bacteriana" se refiere a una infección causada por

5 *Peptostreptococcus vaginalis*. En un aspecto de la invención, una "infección" o "infección bacteriana" se refiere a una infección causada por *Proteus mirabilis*. En un aspecto de la invención, una "infección" o "infección bacteriana" se refiere a una infección causada por *Pseudomonas aeruginosa*. En un aspecto de la invención, una "infección" o "infección bacteriana" se refiere a una infección causada por *Staphylococcus aureus* resistente a quinolona. En un aspecto de la invención, una "infección" o "infección bacteriana" se refiere a una infección causada por *Staphylococcus epidermis* resistente a quinolona. En un aspecto de la invención, una "infección" o "infección bacteriana" se refiere a una infección causada por *Salmonella typhi*. En un aspecto de la invención, una "infección" o "infección bacteriana" se refiere a una infección causada por *Salmonella paratyphi*. En un aspecto de la invención, una "infección" o "infección bacteriana" se refiere a una infección causada por *Salmonella enteritidis*. En un aspecto de la invención, una "infección" o "infección bacteriana" se refiere a una infección causada por *Salmonella typhimurium*. En un aspecto de la invención, una "infección" o "infección bacteriana" se refiere a una infección causada por *Serratia marcescens*. En un aspecto de la invención, una "infección" o "infección bacteriana" se refiere a una infección causada por *Staphylococcus aureus*. En un aspecto de la invención, una "infección" o "infección bacteriana" se refiere a una infección causada por *Staphylococcus epidermis*. En un aspecto de la invención, una "infección" o "infección bacteriana" se refiere a una infección causada por *Staphylococcus saprophyticus*. En un aspecto de la invención, una "infección" o "infección bacteriana" se refiere a una infección causada por *Streptococcus agalactiae*. En un aspecto de la invención, una "infección" o "infección bacteriana" se refiere a una infección causada por *Streptococcus pneumoniae*. En un aspecto de la invención, una "infección" o "infección bacteriana" se refiere a una infección causada por *Streptococcus pyogenes*. En un aspecto de la invención, una "infección" o "infección bacteriana" se refiere a una infección causada por *Stenotrophomonas maltophilia*. En un aspecto de la invención, una "infección" o "infección bacteriana" se refiere a una infección causada por *Ureaplasma urealyticum*. En un aspecto de la invención, una "infección" o "infección bacteriana" se refiere a una infección causada por *Enterococcus faecium* resistente a vancomicina.. En un aspecto de la invención, una "infección" o "infección bacteriana" se refiere a una infección causada por *Enterococcus faecalis* resistente a vancomicina.. En un aspecto de la invención, una "infección" o "infección bacteriana" se refiere a una infección causada por *Staphylococcus aureus* resistente a vancomicina. En un aspecto de la invención, una "infección" o "infección bacteriana" se refiere a una infección causada por *Staphylococcus epidermis* resistente a vancomicina. En un aspecto de la invención, una "infección" o "infección bacteriana" se refiere a una infección causada por *Mycobacterium tuberculosis*. En un aspecto de la invención, una "infección" o "infección bacteriana" se refiere a una infección causada por *Clostridium perfringens*. En un aspecto de la invención, una "infección" o "infección bacteriana" se refiere a una infección causada por *Klebsiella oxytoca*. En un aspecto de la invención, una "infección" o "infección bacteriana" se refiere a una infección causada por *Neisseria meningitidis*. En un aspecto de la invención, una "infección" o "infección bacteriana" se refiere a una infección causada por *Fusobacterium* spp. En un aspecto de la invención, una "infección" o "infección bacteriana" se refiere a una infección causada por *Peptococcus* spp. En un aspecto de la invención, una "infección" o "infección bacteriana" se refiere a una infección causada por *Proteus vulgaris*. En un aspecto de la invención, una "infección" o "infección bacteriana" se refiere a una infección causada por *Staphylococcus coagulans* negativo (incluyendo *Staphylococcus lugdunensis*, *Staphylococcus capitis*, *Staphylococcus hominis* y *Staphylococcus saprophyticus*).

40 En un aspecto de la invención, una "infección" o "infección bacteriana" se refiere a una infección causada por *Acinetobacter* spp. En un aspecto de la invención, una "infección" o "infección bacteriana" se refiere a una infección causada por *Bacteroides* spp. En un aspecto de la invención, una "infección" o "infección bacteriana" se refiere a una infección causada por *Burkholderia* spp. En un aspecto de la invención, una "infección" o "infección bacteriana" se refiere a una infección causada por *Campylobacter* spp. En un aspecto de la invención, una "infección" o "infección bacteriana" se refiere a una infección causada por *Chlamydia* spp. En un aspecto de la invención, una "infección" o "infección bacteriana" se refiere a una infección causada por *Chlamyphila* spp. En un aspecto de la invención, una "infección" o "infección bacteriana" se refiere a una infección causada por *Clostridium* spp. En un aspecto de la invención, una "infección" o "infección bacteriana" se refiere a una infección causada por *Enterobacter* spp. En un aspecto de la invención, una "infección" o "infección bacteriana" se refiere a una infección causada por *Enterococcus* spp. En un aspecto de la invención, una "infección" o "infección bacteriana" se refiere a una infección causada por *Escherichia* spp. En un aspecto de la invención, una "infección" o "infección bacteriana" se refiere a una infección causada por *Gardnerella* spp. En un aspecto de la invención, una "infección" o "infección bacteriana" se refiere a una infección causada por *Haemophilus* spp. En un aspecto de la invención, una "infección" o "infección bacteriana" se refiere a una infección causada por *Helicobacter* spp. En un aspecto de la invención, una "infección" o "infección bacteriana" se refiere a una infección causada por *Klebsiella* spp. En un aspecto de la invención, una "infección" o "infección bacteriana" se refiere a una infección causada por *Legionella* spp. En un aspecto de la invención, una "infección" o "infección bacteriana" se refiere a una infección causada por *Moraxella* spp. En un aspecto de la invención, una "infección" o "infección bacteriana" se refiere a una infección causada por *Morganella* spp. En un aspecto de la invención, una "infección" o "infección bacteriana" se refiere a una infección causada por *Mycoplasma* spp. En un aspecto de la invención, una "infección" o "infección bacteriana" se refiere a una infección causada por *Neisseria* spp. En un aspecto de la invención, una "infección" o "infección bacteriana" se refiere a una infección causada por *Peptostreptococcus* spp. En un aspecto de la invención, una "infección" o "infección bacteriana" se refiere a una infección causada por *Proteus* spp. En un aspecto de la invención, una "infección" o "infección bacteriana" se refiere a una infección causada por *Pseudomonas* spp. En un aspecto de la invención, una "infección"

o "infección bacteriana" se refiere a una infección causada por Salmonella spp. En un aspecto de la invención, una "infección" o "infección bacteriana" se refiere a una infección causada por Serratia spp. En un aspecto de la invención, una "infección" o "infección bacteriana" se refiere a una infección causada por Staphylococcus spp. En un aspecto de la invención, una "infección" o "infección bacteriana" se refiere a una infección causada por Streptococcus spp. En un aspecto de la invención, una "infección" o "infección bacteriana" se refiere a una infección causada por Stenotrophomonas spp. En un aspecto de la invención, una "infección" o "infección bacteriana" se refiere a una infección causada por Ureaplasma spp. En un aspecto de la invención, una "infección" o "infección bacteriana" se refiere a una infección causada por aerobios. En un aspecto de la invención, una "infección" o "infección bacteriana" se refiere a una infección causada por anaerobios obligados. En un aspecto de la invención, una "infección" o "infección bacteriana" se refiere a una infección causada por anaerobios facultativos. En un aspecto de la invención, una "infección" o "infección bacteriana" se refiere a una infección causada por bacterias grampositivas. En un aspecto de la invención, una "infección" o "infección bacteriana" se refiere a una infección causada por bacterias gramnegativas. En un aspecto de la invención, una "infección" o "infección bacteriana" se refiere a una infección causada por bacterias gramvariables. En un aspecto de la invención, una "infección" o "infección bacteriana" se refiere a una infección causada por patógenos respiratorios atípicos. En un aspecto de la invención, una "infección" o "infección bacteriana" se refiere a una infección causada por entéricos. En un aspecto de la invención, una "infección" o "infección bacteriana" se refiere a una infección causada por Shigella spp. En un aspecto de la invención, una "infección" o "infección bacteriana" se refiere a una infección causada por Citrobacter.

En un aspecto de la invención, "infección" o "infección bacteriana" se refiere a una infección ginecológica. En un aspecto de la invención, "infección" o "infección bacteriana" se refiere a una infección del aparato respiratorio (RTI). En un aspecto de la invención, "infección" o "infección bacteriana" se refiere a una infección de transmisión sexual. En un aspecto de la invención, "infección" o "infección bacteriana" se refiere a una infección de las vías urinarias. En un aspecto de la invención, "infección" o "infección bacteriana" se refiere a una exacerbación aguda de bronquitis crónica (ACEB). En un aspecto de la invención, "infección" o "infección bacteriana" se refiere a otitis media aguda. En un aspecto de la invención, "infección" o "infección bacteriana" se refiere a sinusitis. En un aspecto de la invención, una "infección" o "infección bacteriana" se refiere a una infección causada por bacterias resistentes a los fármacos. En un aspecto de la invención, "infección" o "infección bacteriana" se refiere a una septicemia asociada a un catéter. En un aspecto de la invención, "infección" o "infección bacteriana" se refiere a chancroide. En un aspecto de la invención, "infección" o "infección bacteriana" se refiere a clamidia. En un aspecto de la invención, "infección" o "infección bacteriana" se refiere a neumonía extrahospitalaria (CAP). En un aspecto de la invención, una "infección" o "infección bacteriana" se refiere a una infección de la piel y estructura de la piel complicada. En un aspecto de la invención, una "infección" o "infección bacteriana" se refiere a una infección de la piel y estructura de la piel no complicada. En un aspecto de la invención, "infección" o "infección bacteriana" se refiere a endocarditis. En un aspecto de la invención, "infección" o "infección bacteriana" se refiere a neutropenia febril. En un aspecto de la invención, "infección" o "infección bacteriana" se refiere cervicitis gonocócica. En un aspecto de la invención, "infección" o "infección bacteriana" se refiere uretritis gonocócica. En un aspecto de la invención, "infección" o "infección bacteriana" se refiere a neumonía intrahospitalaria (HAP). En un aspecto de la invención, "infección" o "infección bacteriana" se refiere a osteomielitis. En un aspecto de la invención, "infección" o "infección bacteriana" se refiere a septicemia. En un aspecto de la invención, "infección" o "infección bacteriana" se refiere a sífilis. En un aspecto de la invención, "infección" o "infección bacteriana" se refiere a neumonía asociada a un ventilador. En un aspecto de la invención, "infección" o "infección bacteriana" se refiere a infecciones intrabdominales. En un aspecto de la invención, "infección" o "infección bacteriana" se refiere a gonorrea. En un aspecto de la invención, "infección" o "infección bacteriana" se refiere a meningitis. En un aspecto de la invención, "infección" o "infección bacteriana" se refiere a tétano. En un aspecto de la invención, "infección" o "infección bacteriana" se refiere a tuberculosis.

En una realización, se espera que los compuestos de la presente invención sean útiles en el tratamiento de infecciones bacterianas que incluyen, aunque sin limitarse a ellas, neumonía extrahospitalaria, neumonía intrahospitalaria, infecciones de la piel y estructura de la piel, exacerbación aguda de bronquitis crónica, sinusitis aguda, otitis media aguda, septicemia asociada a un catéter, neutropenia febril, osteomielitis, endocarditis, infecciones de las vías urinarias e infecciones causadas por bacterias resistentes a los fármacos, como Streptococcus pneumoniae resistente a la penicilina, Staphylococcus aureus resistente a la meticilina, Staphylococcus epidermidis resistente a la meticilina y enterococos resistentes a la vancomicina.

De acuerdo con otra característica de este aspecto de la presente invención se proporciona un método para producir un efecto antibacteriano en un animal de sangre caliente, tal como el hombre, necesitado de dicho tratamiento, que comprende administrar a dicho animal una cantidad eficaz de un compuesto de la presente invención, o de una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

De acuerdo con otra característica de la invención, se provee un método para inhibir DNA girasa y/o topoisomerasa IV bacteriana en un animal de sangre caliente, tal como un ser humano, que necesita dicho tratamiento, que comprende administrar a dicho animal una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula (XVIII), (XIX) o (XX), o una de sus sales farmacéuticamente aceptables como se definió precedentemente.

De acuerdo con otra característica de la invención, se provee un método para tratar una infección bacteriana en un animal de sangre caliente, tal como un ser humano, que necesita dicho tratamiento, que comprende administrar a dicho animal una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula (XVIII), (XIX) o (XX), o una de sus sales farmacéuticamente aceptables como se definió precedentemente.

- 5 De acuerdo con otra característica de la invención, se provee un método para tratar una infección bacteriana seleccionada entre neumonía extrahospitalaria, neumonía intrahospitalaria, infecciones de la piel y la estructura de la piel, exacerbación aguda de bronquitis crónica, sinusitis aguda, otitis media aguda, septicemia asociada a un catéter, neutropenia febril, osteomielitis, endocarditis, infecciones de las vías urinarias e infecciones causadas por bacterias resistentes a los fármacos tales como *Streptococcus pneumoniae* resistente a la penicilina, *Staphylococcus aureus* resistente a la meticilina, *Staphylococcus epidermidis* resistente a la meticilina y enterococos resistentes a la vancomicina en un animal de sangre caliente, como un ser humano, que necesita dicho tratamiento que comprende administrar al mencionado animal una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula (XVIII), (XIX) o (XX), o una de sus sales farmacéuticamente aceptables según lo anteriormente definido.

- 15 Una característica adicional de la presente invención es un compuesto de fórmula (XVIII), (XIX) o (XX), y sus sales farmacéuticamente aceptables para uso como un medicamento. Adecuadamente, el medicamento es un agente antibacteriano.

Así, de acuerdo con un aspecto adicional de la invención, se proporciona el uso de un compuesto de la fórmula (XVIII), (XIX) o (XX), o una de sus sales farmacéuticamente aceptables en la fabricación de un medicamento para uso en la producción de un efecto antibacteriano en un animal de sangre caliente tal como un ser humano.

- 20 Así, de acuerdo con un aspecto adicional de la invención, se proporciona el uso de un compuesto de la fórmula (XVIII), (XIX) o (XX), o una de sus sales farmacéuticamente aceptables en la fabricación de un medicamento para uso en la inhibición de DNA girasa y/o topoisomerasa IV bacteriana en un animal de sangre caliente tal como un ser humano.

- 25 Así, de acuerdo con un aspecto adicional de la invención, se proporciona el uso de un compuesto de la fórmula (XVIII), (XIX) o (XX), o una de sus sales farmacéuticamente aceptables en la fabricación de un medicamento para uso en el tratamiento de una infección bacteriana en un animal de sangre caliente tal como un ser humano.

- 30 Por lo tanto, de acuerdo con otro aspecto de la invención, se provee el uso de un compuesto de fórmula (XVIII), (XIX) o (XX), o una de sus sales farmacéuticamente aceptables en la fabricación de un medicamento para uso en el tratamiento de una infección bacteriana seleccionada entre neumonía extrahospitalaria, neumonía intrahospitalaria, infecciones de la piel y la estructura de la piel, exacerbación aguda de bronquitis crónica, sinusitis aguda, otitis media aguda, septicemia asociada a un catéter, neutropenia febril, osteomielitis, endocarditis, infecciones de las vías urinarias e infecciones causadas por bacterias resistentes a los fármacos tales como *Streptococcus pneumoniae* resistente a la penicilina, *Staphylococcus aureus* resistente a la meticilina, *Staphylococcus epidermidis* resistente a la meticilina y enterococos resistentes a la vancomicina en un animal de sangre caliente, como un ser humano.

- 35 Así, de acuerdo con un aspecto adicional de la invención, se proporciona el uso de un compuesto de la fórmula (XVIII), (XIX) o (XX), o una de sus sales farmacéuticamente aceptables para uso en la producción de un efecto antibacteriano en un animal de sangre caliente tal como un ser humano.

- 40 Así, de acuerdo con un aspecto adicional de la invención, se proporciona el uso de un compuesto de la fórmula (XVIII), (XIX) o (XX), o una de sus sales farmacéuticamente aceptables para uso en la inhibición de DNA girasa y/o topoisomerasa IV bacteriana en un animal de sangre caliente tal como un ser humano.

Así, de acuerdo con un aspecto adicional de la invención, se proporciona el uso de un compuesto de la fórmula (XVIII), (XIX) o (XX), o una de sus sales farmacéuticamente aceptables para uso en el tratamiento de una infección bacteriana en un animal de sangre caliente tal como un ser humano.

- 45 Por lo tanto, de acuerdo con otro aspecto de la invención, se provee un compuesto de fórmula (XVIII), (XIX) o (XX), o una de sus sales farmacéuticamente aceptables para uso en el tratamiento de una infección bacteriana seleccionada entre neumonía extrahospitalaria, neumonía intrahospitalaria, infecciones de la piel y la estructura de la piel, exacerbación aguda de bronquitis crónica, sinusitis aguda, otitis media aguda, septicemia asociada a un catéter, neutropenia febril, osteomielitis, endocarditis, infecciones de las vías urinarias e infecciones causadas por bacterias resistentes a los fármacos tales como *Streptococcus pneumoniae* resistente a la penicilina, *Staphylococcus aureus* resistente a la meticilina, *Staphylococcus epidermidis* resistente a la meticilina y enterococos resistentes a la vancomicina en un animal de sangre caliente, como un ser humano.

- 50 Con el fin de usar un compuesto de fórmula (XVIII), (XIX) o (XX), o su sal farmacéuticamente aceptable (en lo sucesivo en esta sección en relación con la composición farmacéutica "un compuesto de la presente invención") para el tratamiento terapéutico (incluyendo el tratamiento profiláctico) de mamíferos incluidos seres humanos, en

particular para tratar una infección, se formula de acuerdo con la práctica farmacéutica estándar como una composición farmacéutica.

5 Por lo tanto, en otro aspecto, la presente invención provee una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la fórmula (XVIII), (XIX) o (XX), o su sal farmacéuticamente aceptable, y un diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable.

De acuerdo con otro aspecto de la invención, se provee una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (XVIII), (XIX) o (XX), como se definió precedentemente, o su sal farmacéuticamente aceptable, junto con un excipiente o vehículo farmacéuticamente aceptable para uso en la producción de un efecto antibacteriano en un animal de sangre caliente, tal como un ser humano.

10 De acuerdo con otro aspecto de la invención, se provee una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (XVIII), (XIX) o (XX), como se definió precedentemente, o su sal farmacéuticamente aceptable, junto con un excipiente o vehículo farmacéuticamente aceptable para uso en la inhibición de DNA girasa y/o topoisomerasa IV bacteriana en un animal de sangre caliente, tal como un ser humano.

15 De acuerdo con otro aspecto de la invención, se provee una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (XVIII), (XIX) o (XX), como se definió precedentemente, o su sal farmacéuticamente aceptable, junto con un excipiente o vehículo farmacéuticamente aceptable para uso en el tratamiento de una infección bacteriana en un animal de sangre caliente, tal como un ser humano.

20 De acuerdo con otro aspecto de la invención, se provee una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (XVIII), (XIX) o (XX) según se definió anteriormente, o su sal farmacéuticamente aceptable junto con un excipiente o vehículo farmacéuticamente aceptable para uso en el tratamiento de una infección bacteriana seleccionada entre neumonía extrahospitalaria, neumonía intrahospitalaria, infecciones de la piel y la estructura de la piel, exacerbación aguda de bronquitis crónica, sinusitis aguda, otitis media aguda, septicemia asociada a un catéter, neutropenia febril, osteomielitis, endocarditis, infecciones de las vías urinarias e infecciones causadas por bacterias resistentes a los fármacos tales como *Streptococcus pneumoniae* resistente a la penicilina, *Staphylococcus aureus* resistente a la meticilina, *Staphylococcus epidermidis* resistente a la meticilina y enterococos resistentes a la vancomicina en un animal de sangre caliente, como un ser humano.

30 Las composiciones de la invención pueden estar en una forma adecuada para un uso oral (por ejemplo como comprimidos, pastillas para chupar, cápsulas duras o blandas, suspensiones acuosas u oleosas, emulsiones, polvos o gránulos dispersibles, jarabes o elixires), para un uso tópico (por ejemplo como cremas, pomadas, geles o disoluciones o suspensiones acuosas u oleosas), para la administración por inhalación (por ejemplo como un polvo finamente dividido o un aerosol líquido), para la administración por insuflación (por ejemplo como un polvo finamente dividido) o para administración parenteral (por ejemplo como una acuosa u oleosa, estéril, para administración intravenosa, subcutánea, intramuscular o administración intramuscular o como un supositorio para administración rectal).

35 Las composiciones de la invención se pueden obtener por procedimientos convencionales usando excipientes farmacéuticos convencionales, bien conocidos en la técnica. Así, las composiciones destinadas a uso oral pueden contener, por ejemplo, uno o más agentes colorantes, edulcorantes, aromatizantes y/o conservantes.

40 Excipientes farmacéuticamente aceptables, adecuados, para una formulación de comprimidos incluyen, por ejemplo, diluyentes inertes tales como lactosa, carbonato de sodio, fosfato de calcio o carbonato de calcio, agentes de granulación y disgregantes tales como almidón de maíz o ácido algénico; agentes aglutinantes tales como almidón; agentes lubricantes tales como estearato de magnesio, ácido esteárico o talco; agentes conservantes tales como p-hidroxibenzoato de etilo o propilo y antioxidantes, tales como ácido ascórbico. Las formulaciones de comprimidos pueden estar no recubiertas o recubiertas o para modificar su disgregación y la posterior absorción del ingrediente activo en el tubo digestivo o para mejorar su estabilidad y/o aspecto, en cualquier caso, usando agentes de recubrimiento y procedimientos convencionales muy conocidos en la técnica.

Las composiciones para uso oral pueden estar en forma de cápsulas de gelatina duras en las que el ingrediente activo se mezcla con un diluyente inerte sólido, por ejemplo, carbonato de calcio, fosfato de calcio o caolín o como cápsulas de gelatina blandas en las que el ingrediente activo se mezcla con agua o un aceite tal como aceite de cacahuete, parafina líquida o aceite de oliva.

50 Las suspensiones acuosas contienen en general el ingrediente activo en forma de polvo finamente dividido junto con uno o más agentes de suspensión, tales como carboximetilcelulosa de sodio, metilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, alginato de sodio, polivinilpirrolidona, goma de tragacanto y goma arábiga; agentes de dispersión o agentes humectantes tales como lecitina o productos de condensación de un óxido de alquileno con ácidos grasos (por ejemplo estearato de polioxi-etileno) o productos de condensación de óxido de etileno con alcoholes alifáticos de cadena larga, por ejemplo heptadecaetilenoicetanol o productos de condensación de óxido de etileno con ésteres parciales procedentes de ácidos grasos y un hexitol tal como monooleato de polioxi-etileno-

- sorbitol o productos de condensación de óxido de etileno con alcoholes alifáticos de cadena larga, por ejemplo heptadecaetilenoxietanol o productos de condensación de óxido de etileno con ésteres parciales procedentes de ácidos grasos y un hexitol tal como monooleato de polioxietileno-sorbitol o productos de condensación de óxido de etileno con ésteres parciales procedentes de ácidos grasos y anhídridos de hexitol, por ejemplo monooleato de polietileno-sorbitán. Las suspensiones acuosas también pueden contener uno o más conservantes (tales como p-hidroxibenzoato de etilo o propilo, antioxidantes (tales como ácido ascórbico), agentes colorantes, agentes saporíferos y/o agentes edulcorantes (tales como sacarosa, sacarina o aspartamo).
- Se pueden formular suspensiones oleosas suspendiendo el ingrediente activo en un aceite vegetal (tal como aceite de cacahuete, aceite de oliva, aceite de sésamo o aceite de nuez de coco) o en un aceite mineral (tal como parafina líquida). Las suspensiones oleosas también pueden contener un agente espesante tal como cera de abejas, parafina sólida o alcohol cetílico. Se pueden añadir agentes edulcorantes tales como los indicados anteriormente y agentes aromatizantes, para proporcionar una preparación oral apetitosa. Se pueden conservar estas composiciones por la adición de un antioxidante tal como ácido ascórbico.
- Los polvos y gránulos dispersibles, adecuados para la preparación de una suspensión acuosa por adición de agua, contienen generalmente el ingrediente activo junto con un agente dispersante o humectante, agente de suspensión y uno o más conservantes. Se ilustran agentes dispersantes o humectantes y agentes de suspensión adecuados, por los mencionados ya anteriormente. También pueden estar presentes excipientes adicionales tales como agentes edulcorantes, aromatizantes y colorantes.
- Las composiciones farmacéuticas de la invención también pueden estar en forma de emulsiones de aceite en agua. La fase oleosa puede ser un aceite vegetal, tal como aceite de oliva o aceite de cacahuete o un aceite mineral, tal como por ejemplo parafina líquida o una mezcla de cualquiera de éstos. Los agentes emulsionantes adecuados pueden ser, por ejemplo, gomas que se encuentran en la naturaleza tales como goma arábiga o goma de tragacanto, fosfátidos que se encuentran en la naturaleza tales como soja, lecitina, ésteres o ésteres parciales procedentes de ácidos grasos y anhídridos de hexitol (por ejemplo monooleato de sorbitán) y productos de condensación de dichos ésteres parciales con óxido de etileno, tales como monooleato de sorbitán polioxietilénico. Las emulsiones también pueden contener agentes edulcorantes, aromatizantes y conservantes.
- Se pueden formular jarabes y elixires con agentes edulcorantes tales como: glicerol, propilenglicol, sorbitol, aspartamo o sacarosa y también pueden contener un agente demulcente, conservante, aromatizante y/o colorante.
- Las composiciones farmacéuticas también pueden estar en forma de suspensión acuosa u oleosa inyectable, estéril, que se puede formular según procedimientos conocidos usando uno o más de los agentes de dispersión o humectantes y agentes de suspensión apropiados, que se han mencionado anteriormente. Una preparación inyectable, estéril, también puede ser una solución o suspensión inyectable, estéril, en un diluyente o disolvente aceptable por vía parenteral, no tóxico, por ejemplo, una disolución en 1,3-butanodiol.
- Las composiciones para administración por inhalación pueden estar en forma de aerosol presurizado, convencional, dispuesto para dispensar el ingrediente activo o como un aerosol que contiene gotitas de sólido finamente dividido o líquidas. Se pueden usar propulsores de aerosol convencionales tales como hidrocarburos fluorados o hidrocarburos, volátiles y el dispositivo para el aerosol se dispone convenientemente para dispensar una cantidad medida de principio activo.
- Para más información sobre formulación, se remite al lector al Capítulo 25.2 del Volumen 5 de Comprehensive Medicinal Chemistry (Corwin Hansch; Presidente del Consejo Editorial); Pergamon Press 1.990.
- La cantidad de ingrediente activo que se combina con uno o más excipientes para producir una forma de dosificación individual variará necesariamente dependiendo del hospedador tratado y la vía particular de administración. Por ejemplo, una formulación destinada a administración oral a seres humanos contendrá en general, por ejemplo, de 0,5 mg a 2 g de agente activo mezclado con una cantidad apropiada y conveniente de excipientes que puede variar desde aproximadamente 5 a aproximadamente 98 por ciento en peso de la composición total. Las formas de dosificación individuales contendrán en general de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 500 mg de un principio activo. Para más información sobre Vías de Administración y Regímenes de Dosificación se remite al lector al Capítulo 25.3 del Volumen 5 de Comprehensive Medicinal Chemistry (Corwin Hansch; Presidente del Consejo Editorial); Pergamon Press 1.990.
- Los compuestos de la invención descritos en este documento pueden aplicarse como terapia exclusiva o pueden implicar, además de un compuesto de la invención, una o más sustancias y/o tratamientos distintos. Dicho tratamiento conjunto puede conseguirse por medio de la administración simultánea, secuencial o separada de los componentes individuales del tratamiento. Cuando la administración es secuencial o separada, la demora en la administración del segundo componente no debe ser tal que se pierda el efecto beneficioso de la combinación. Las clases y sustancias adecuadas pueden seleccionarse de una o más de las siguientes:

i) otros agentes antibacterianos, por ejemplo, macrólidos, p. ej., eritromicina, azitromicina o claritromicina; quinolonas, p. ej. ciprofloxacina o levofloxacina; β -lactamas, p. ej., penicilinas, p. ej. amoxicilina o piperacilina; cefalosporinas, p. ej. ceftriaxona o ceftazidima; carbapenems, p. ej. meropenem o imipenem etc; aminoglucósidos, p. ej. gentamicina o tobramicina; u oxazolidinonas; y/o

5 ii) agentes anti-infectivos, por ejemplo, un triazol antifúngico, p. ej. o anfotericina; y/o

iii) agentes terapéuticos de proteínas biológicas, por ejemplo anticuerpos, citocinas, productos de proteínas que incrementan la actividad bactericida/permeabilidad (BPI); y/o

iv) inhibidores de la bomba de eflujo.

10 Por lo tanto, en otro aspecto de la invención, se provee un compuesto de fórmula (XVIII), (XIX) o (XX), o su sal farmacéuticamente aceptable, y un agente quimioterapéutico seleccionado entre:

i) uno o más agentes antibacterianos adicionales; y/o

ii) uno o más agentes anti-infectivos; y/o

iii) agentes terapéuticos de proteínas biológicas, por ejemplo anticuerpos, citocinas, productos de proteínas que incrementan la actividad bactericida/permeabilidad (BPI); y/o

15 iv) uno o más inhibidores de la bomba de eflujo.

En otra realización, la invención se refiere a un método para tratar una infección bacteriana en un animal, tal como un ser humano, que comprende administrar al animal una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula (XVIII), (XIX) y (XX), o su sal farmacéuticamente aceptable, y un agente quimioterapéutico seleccionado entre:

i) uno o más agentes antibacterianos adicionales; y/o

20 ii) uno o más agentes anti-infectivos; y/o

iii) agentes terapéuticos de proteínas biológicas, por ejemplo anticuerpos, citocinas, productos de proteínas que incrementan la actividad bactericida/permeabilidad (BPI); y/o

iv) uno o más inhibidores de la bomba de eflujo.

25 Como se observó anteriormente, el tamaño de la dosis requerida para el tratamiento terapéutico o profiláctico de una patología particular variará necesariamente dependiendo del hospedante tratado, la ruta de administración, la gravedad de la enfermedad y de si se administra o no un agente quimioterapéutico adicional en combinación con un compuesto de la invención. Preferiblemente, se emplea una dosis diaria en el intervalo de 1-50 mg/kg. No obstante, la dosis diaria variará necesariamente dependiendo del hospedante tratado, la ruta particular de administración, la gravedad de la enfermedad, y de si se administra o no un agente quimioterapéutico adicional junto con un compuesto de la invención. Por consiguiente, la dosificación óptima puede determinarla el médico que está tratando a un paciente particular.

30 Como se observó precedentemente, una realización de la presente invención se refiere a tratar o prevenir enfermedades causadas por infecciones bacterianas, donde las bacterias comprenden una enzima GyrB ATPasa o topoisomerasa IV ATPasa. "Tratar a un sujeto con una enfermedad causada por una infección bacteriana" incluye lograr, parcial o esencialmente, uno o más de lo siguiente: reducir o aliviar la progresión, gravedad y/o duración de la infección, detener la propagación de una infección, aliviar o mejorar un síntoma clínico o indicador asociado con la infección (como los componentes en tejido o en suero) y prevenir la reaparición de la infección.

35 Como se emplea en la presente invención, la expresión "prevenir una infección bacteriana" se refiere a la reducción del riesgo de adquirir la infección, o la reducción o inhibición de la recurrencia de la infección. En una realización preferida, un compuesto de la invención se administra como medida preventiva a un paciente, preferiblemente un ser humano, antes de realizar un procedimiento quirúrgico al paciente para prevenir la infección.

40 Como se emplea en esta memoria, la expresión "cantidad eficaz" se refiere a una cantidad de un compuesto de la presente invención para tratar o prevenir una infección bacteriana en una cantidad suficiente como para prevenir el inicio de una infección, reducir o aliviar la gravedad, duración o progresión de una infección, prevenir el avance de una infección, causar la regresión de una infección, prevenir la recurrencia, el desarrollo, inicio o progresión de un síntoma asociado con una infección, o potenciar o mejorar el efecto(s) profiláctico o terapéutico de otra terapia.

45 Además de su uso en medicina terapéutica, los compuestos de fórmula (XVIII), (XIX) o (XX) y sus sales farmacéuticamente aceptables también son útiles como herramientas farmacológicas en el desarrollo y normalización de sistemas de ensayo *in vitro* e *in vivo* para la evaluación de los efectos de inhibidores de DNA

girasa y/o topoisomerasa IV en animales de laboratorio tales como: gatos, perros, conejos, monos, ratas y ratones, como parte de la búsqueda de nuevos agentes terapéuticos.

5 En lo anterior, también se aplican otras, las características de composición farmacéutica, proceso, método, utilización y las características de fabricación del medicamento, las realizaciones alternativas y particulares de los compuestos de la invención descritos en la presente memoria.

Ejemplos

La invención se ilustra ahora pero no se limita por los Ejemplos siguientes en los que, a no ser que se indique otra cosa:

10 (i) las evaporaciones se llevaron a cabo por evaporación giratoria en vacío y los procedimientos del estudio se llevaron a cabo después de eliminar los sólidos residuales por filtración;

(ii) las operaciones en general se llevaron a cabo a temperatura ambiente, que está típicamente en el intervalo 18-26°C y sin la exclusión de aire, a no ser que se indique otra cosa, o a no ser que el experto en la técnica trabaje bajo una atmósfera inerte;

15 (iii) se utilizó cromatografía en columna (por el procedimiento flash) para purificar los compuestos y se llevó a cabo en sílice Merck Kieselgel (Art. 9385) a no ser que se indique otra cosa;

(iv) los rendimientos se proporcionan sólo para ilustrar y no son necesariamente los máximos que se pueden conseguir;

20 la estructura de los productos finales de la invención en general se confirmó por técnicas de RMN y espectros de masas; Se citan los espectros de resonancia magnética de protones y en general se determinaron en DMSO-d₆, a menos que se indique lo contrario, usando un espectrómetro Bruker DRX-300 operando a una fuerza de campo de 300 MHz. los desplazamientos químicos se muestran en partes por millón campo abajo del tetrametisilano como estándar interno (escala δ) y las multiplicidades de pico se muestran así: s, singlete; d, doblete; AB o dd, doblete de dobletes; dt, doblete de tripletes; dm, doblete de multipletes; t, triplete, m, multiplete; a, ancho; los datos espectrales de masas de bombardeo por átomo rápido (FAB) en general se obtuvieron usando un espectrómetro Platform (provisto por Micromass) operando en electropulverización y, si correspondía, se recogieron los datos de iones positivos o los datos de iones negativos o usando Agilent 1100 serie LC/MSD equipado con Sedex 75ELSD, operando en modo de ionización química de presión atmosférica y, si correspondía, se recogieron los datos de iones positivos o los datos de iones negativos; los espectros de masa se barrieron con una energía electrónica de 70 electronvoltios en el modo de ionización química (CI, por sus siglas en inglés) usando una sonda de exposición directa; en el caso de que se indique, la ionización se efectuó por impacto de electrones (IE), bombardeo con átomos rápidos (FAB) o electronebulización (ESP); se dan los valores para m/z; de manera general, sólo se muestran los iones que indican la masa principal

25

30

35 (vi) cada intermedio se purificó hasta el estándar requerido para la etapa posterior y se caracterizó con un detalle suficiente para confirmar que la estructura asignada era la correcta; la pureza se evaluó por cromatografía líquida de alta presión, cromatografía en capa fina o RMN, y la identidad se determinó por espectroscopía infrarroja (IR), espectroscopía de masas o espectroscopía de RMN, según fue apropiado;

(vii) pueden utilizarse las abreviaturas siguientes:

EDC 1-Etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida

DIEA es diisopropil etilamina;

40 HOBT es 1-Hidroxibenzotriazol;

DMF es N,N-dimetilformamida;

SM es material de partida;

DMSO es sulfóxido de dimetilo;

CDCl₃ es cloroformo deuterado;

45 MS es espectroscopía de masa;

EtOAc es acetato de etilo;

MeOH es metanol;

TFA es ácido trifluoroacético;

TFAA es anhídrido trifluoroacético;

HATU es N-óxido hexafluorofosfato de N-[(dimetilamino)-1H,2,3-triazolo[4,5-b]piridin-1-ilmetilén]-N-metilmetanaminio;

5 EtOH es etanol;

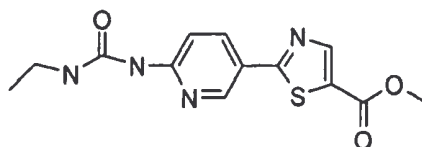
DCM es diclorometano; y

(viii) las temperaturas se indican en °C.

Ciertos compuestos mencionados a continuación no yacen dentro de las reivindicaciones y, por lo tanto, no se consideran parte de la invención actualmente reivindicada.

10 Ejemplo 1

2-(6-[[Etilamino]carbonil]amino}piridin-3-il)-1,3-tiazol-5-carboxilato de metilo

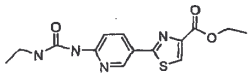
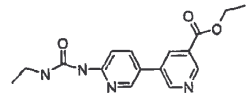


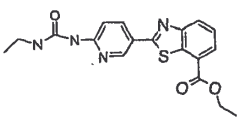
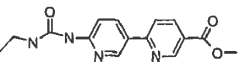
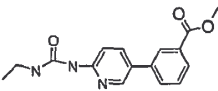
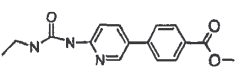
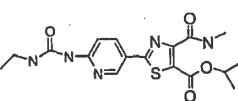
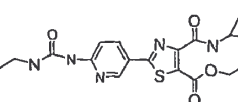
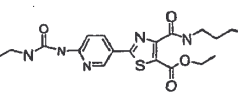
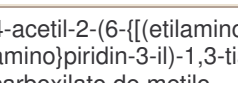
15 N-Etil-N'-[5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2-il]urea (Intermedio 1, 0,20 g, 0,69 mmol), 2-bromo-1,3-tiazol-5-carboxilato de metilo (0,152 g, 0,69 mmol), tetraquis trifenil fosfina paladio (0,08 g, 0,069 mmol) y carbonato de cesio (0,245 mg, 0,754 mmol) se introdujeron en un vial de microondas y se desgasearon con argón. Luego se añadió dioxano:agua (4:1, 3 ml) y se introdujo en microondas a 110 °C durante media hora. La mezcla de reacción se repartió entre agua y EtOAc, y se separaron las capas. La capa orgánica se lavó con una solución saturada de bicarbonato de sodio, agua y salmuera, y se secó sobre sulfato de magnesio. El disolvente se eliminó y el residuo se purificó por cromatografía instantánea, eluyendo con MeOH al 2% en DCM hasta MeOH al 3 % en DCM. MS (ESP): 307 (M+H⁺) para C₁₃H₁₄N₄O₃S; RMN: 1,09 (t, 3H), 3,16-3,22 (m, 2H), 3,86 (s, 3H), 7,60 (d, 1H), 7,79 (t, 1H), 8,27 (dd, 1H), 8,49 (s, 1H), 8,83 (s, 1H), 9,56 (s, 1H).

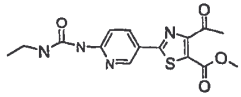
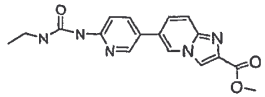
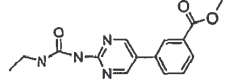
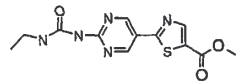
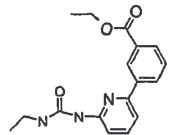
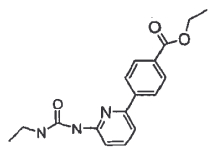
20 Ejemplos 2-16

Ejemplos 2-16

Los siguientes compuestos se prepararon por un método análogo al Ejemplo 1.

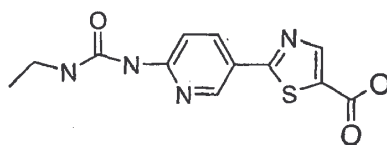
Ej.	Compuesto	DATOS	MP
2	2-(6-[[etilamino]carbonil] amino}piridin-3-il)-1,3-tiazol-4-carboxilato de etilo 	<u>MS (ESP)</u> : 321 (M+H ⁺) para C ₁₄ H ₁₆ N ₄ O ₃ S; RMN: 1,09 (t, 3H), 1,31 (t, 3H), 3,14-3,22 (m, 2H), 4,32 (q, 2H), 7,60 (d, 1H), 7,80 (s ancho, 1H), 8,21 (dd, 1H), 8,54 (s, 1H), 8,77 (s, 1H), 9,52 (s, 1H)	Intermedio 1 y etil 2-bromo-1,3-tiazol-4-carboxilato de etilo
3	6'-[[etilamino]carbonil] amino}-3,3'-bipiridina-5-carboxilato de etilo 	<u>MS (ES)</u> : 315 (M+H ⁺) para C ₁₆ H ₁₈ N ₄ O ₃ ; RMN: 1,09 (t, 3H), 1,35 (t, 3H), 3,14-3,25 (m, 2H), 4,37 (q, 2H), 7,53 (d, 1H), 7,96 (t, 1H), 8,15 (dd, 1H), 8,47 (s, 1H), 8,64 (s, 1H), 9,04 (s, 1H), 9,13 (s, 1H), 9,37 (s, 1H)	Intermedio 1 y 5-bromonicotinato de etilo
4	2-(6-[[etilamino]carbonil] amino}piridin-3-il)-1,3-benzotiazol-7-carboxilato de etilo	<u>MS (ES)</u> : 371 (M+H ⁺) para C ₁₈ H ₁₈ N ₄ O ₃ S; RMN: 1,10 (t, 3H), 1,40 (t, 3H), 3,20 (m, 2H), 4,44 (q, 2H), 7,68 (q, 2H), 7,82 (t, 1H), 8,10 (dd, 1H), 8,30 (d, 1H), 8,39 (dd, 1H), 8,94 (d, 1H)	Intermedio 1 y 2-bromo-1,3-benzotiazol-7-carboxilato de etilo (US5770758)

Ej.	Compuesto	DATOS	MP
		9,59 (s, 1H)	
5	6'-[[[(etilamino)carbonil] amino]-2,3'-bipiridina-5-carboxilato de metilo 	MS (ES): 301 (M+H ⁺) para C ₁₅ H ₁₆ N ₄ O ₃ ; RMN: 1,10 (t, 3H), 3,14-3,22 (m, 2H), 3,92 (s, 3H), 7,52 (d, 1H), 7,75 (dd, 1H), 7,98 (sancho, 1H), 8,28 (s, 1H), 8,39 (dd, 1H), 8,83 (d, 1H), 8,93 (s, 1H), 9,42 (s, 1H)	Intermedio 1 y 6-bromonicotinato de metilo
6	3-(6-[[[(etilamino)carbonil] amino]piridin-3-il]benzoato de metilo 	de MS (ES): 300 (M+H ⁺) para C ₁₆ H ₁₇ N ₃ O ₃ ; RMN: 1,09 (t, 3H), 3,15-3,24 (m, 2H), 3,88 (s, 3H), 7,49 (d, 1H), 7,61 (t, 1H), 7,92-8,03 (m, 3H), 8,05 (dd, 1H), 8,16 (s, 1H), 8,53 (d, 1H), 9,32 (s, 1H)	Intermedio 1 y 3-bromobenzoato de metilo
7	4-(6-[[[(etilamino)carbonil] amino]piridin-3-il]benzoato de metilo 	de MS (ES): 300 (M+H ⁺) para C ₁₆ H ₁₇ N ₃ O ₃ ; RMN: 1,09 (t, 3H), 3,15-3,21 (m, 2H), 3,86 (s, 3H), 7,50 (d, 1H), 7,83 (d, 2H), 7,96 (t, 1H), 8,01 (m, 2H), 8,09 (dd, 1H), 8,59 (d, 1H), 9,34 (s, 1H)	Intermedio 1 y 4-bromobenzoato de metilo
8	2-(6-[[[(etilamino)carbonil] amino]piridin-3-il]-4-[[[metilamino)carbonil]-1,3-tiazol-5-carboxilato de metilo 	MS (ESP): 392 (M+H ⁺) para C ₁₇ H ₂₁ N ₅ O ₄ S; RMN: 1,08 (t, 3H), 1,27 (d, 6H), 2,76 (d, 3H), 3,14-3,22 (m, 2H), 5,04-5,11 (m, 1H), 7,62 (d, 1H), 7,73 (t, 1H), 8,26 (dd, 1H), 8,54-8,56 (m, 1H), 8,82 (d, 1H), 9,58 (s, 1H)	Intermedio 1 e Intermedio 10
9	4-[[[ciclopropilamino)carbonil]-2-(6-[[[(etilamino)carbonil] amino]piridin-3-il]-1,3-tiazol-5-carboxilato de etilo 	MS (ESP): 404 (M+H ⁺) para C ₁₈ H ₂₁ N ₅ O ₄ S; RMN: 0,50-0,52 (m, 2H), 0,69-0,71 (m, 2H), 1,08 (t, 3H), 1,27 (t, 3H), 2,78-2,82 (m, 1H), 3,18-3,22 (m, 2H), 4,27 (q, 2H), 7,62 (d, 1H), 7,74 (t, 1H), 8,27 (dd, 1H), 8,65 (d, 1H), 8,82 (s, 1H), 9,58 (s, 1H)	Intermedio 1 e Intermedio 4
10	4-[[[butilamino)carbonil]-2-(6-[[[(etilamino)carbonil] amino]piridin-3-il]-1,3-tiazol-5-carboxilato de etilo 	MS (ESP): 420 (M+H ⁺) para C ₁₉ H ₂₅ N ₅ O ₄ S; RMN: 0,90 (t, 3H), 1,09 (t, 3H), 1,26 (t, 3H), 1,29-1,39 (m, 2H), 1,48-1,53 (m, 2H), 3,16-3,22 (m, 4H), 4,27 (q, 2H), 7,62 (d, 1H), 7,74 (s, 1H), 8,27 (dd, 1H), 8,59 (t, 1H), 8,83 (s, 1H), 9,58 (s, 1H)	Intermedio 1 e Intermedio 5
11	4-acetil-2-(6-[[[(etilamino)carbonil] amino]piridin-3-il]-1,3-tiazol-5-carboxilato de metilo 	MS (ESP): 349 (M+H ⁺) para C ₁₅ H ₁₆ N ₄ O ₄ S	Intermedio 1 e Intermedio 15

Ej.	Compuesto	DATOS	MP
	carboxilato de metilo 		
12	6-(6-[[[(etilamino)carbonil] amino]piridin-3-il]imidazo[1,2-a]piridina-2-carboxilato de metilo 	MS (ESP): 340 (M+H ⁺) para C ₁₇ H ₁₇ N ₅ O ₃ ; RMN: 1,09 (t, 3H), 3,16-3,22 (m, 2H), 3,84 (s, 3H), 7,53 (d, 1H), 7,71 (s, 2H), 7,90 (s, 1H), 8,03 (dd, 1H), 8,50 (s, 1H), 8,54 (s, 1H), 8,91 (s, 1H), 9,33 (s, 1H)	Intermedio 1 y 6-bromoimidazo[1,2-a]piridina-2-carboxilato de metilo
13	3-(2-[[[(etilamino)carbonil] amino]pirimidin-5-il]benzoato de metilo 	MS (ES): 301 (M+H ⁺) para C ₁₅ H ₁₆ N ₄ O ₃ ; RMN: 1,12 (t, 3H), 3,22-3,30 (m, 2H), 3,88 (s, 3H), 7,65 (t, 1H), 7,97-8,02 (m, 2H), 8,23 (s, 1H), 8,94 (s, 2H), 8,98 (t, 1H), 9,92 (s, 1H)	Intermedio 2 y 3-bromobenzoato de metilo
14	2-(2-[[[(etilamino)carbonil] amino]pirimidin-5-il]-1,3-tiazol-5-carboxilato de metilo 	MS (ESP): 308 (M+H ⁺) para C ₁₂ H ₁₃ N ₅ O ₃ S; RMN: 1,12 (t, 3H), 3,24-3,29 (m, 2H), 3,87 (s, 3H), 8,55 (s, 1H), 8,89 (t, 1H), 9,14 (s, 2H), 10,27 (s, 1H)	Intermedio 2 y 2-bromo-1,3-tiazol-5-carboxilato de metilo
15	3-(6-[[[(etilamino)carbonil] amino]piridin-2-il]benzoato de etilo 	MS (ESP): 314 (M+H ⁺) para C ₁₇ H ₁₉ N ₃ O ₃ ; RMN: 1,13 (t, 3H), 1,34 (t, 3H), 3,16-3,23 (m, 2H), 4,35 (q, 2H), 7,39 (d, 1H), 7,54 (d, 1H), 7,65 (t, 1H), 7,79 (t, 1H), 8,01 (d, 1H), 8,16 (s ancho, 1H), 8,22 (d, 1H), 8,53 (s, 1H), 9,35 (s, 1H)	Intermedio 3 y ácido [3-(etoxicarbonil)fenil]borónico
16	4-(6-[[[(etilamino)carbonil] amino]piridin-2-il]benzoato de etilo 	MS (ESP): 314 (M+H ⁺) para C ₁₇ H ₁₉ N ₃ O ₃ ; RMN: 1,12 (t, 3H), 1,34 (t, 3H), 3,18-3,24 (m, 2H), 4,33 (q, 2H), 7,42 (d, 1H), 7,56 (d, 1H), 7,80 (t, 1H), 8,05-8,12 (m, 5H), 9,34 (s, 1H)	Intermedio 3 y [ácido 4-(etoxicarbonil)fenil]borónico

Ejemplo 17

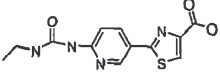
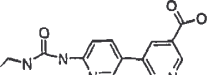
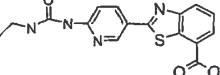
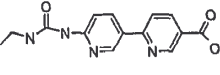
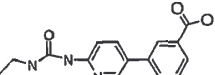
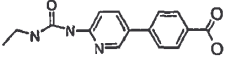
Ácido 2-(6-[[[(etilamino)carbonil]amino]piridin-3-il]-1,3-tiazol-5-carboxílico

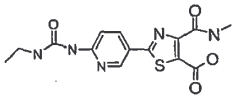
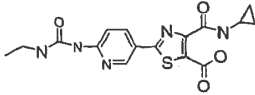
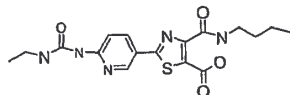
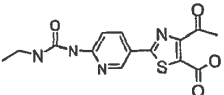
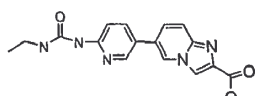
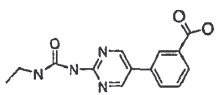
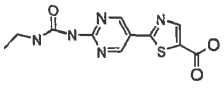


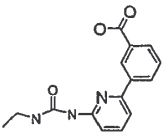
5 Se introdujo 2-(6-[[[(etilamino)carbonil]amino]piridin-3-il]-1,3-tiazol-5-carboxilato de metilo (Ejemplo 1, 0,185 g, 0.60 mmol) en MeOH (6 ml) y se añadió LiOH 2N (1 ml). La mezcla resultante se agitó a 45 °C durante dos horas. El disolvente se eliminó y la capa acuosa se diluyó con agua y se acidificó con HCl 1N. El producto precipitado se recogió por filtración, se lavó con agua y se secó (0,17 g). MS (ESP): 293 (M+H⁺) para C₁₂H₁₂N₄O₃S; RMN: 1,09 (t, 3H), 3,16-3,22 (m, 2H), 7,60 (d, 1H), 7,81 (t, 1H), 8,26 (dd, 1H), 8,38 (s, 1H), 8,81 (s, 1H), 9,54 (s, 1H), 13,54 (s ancho, 1H).

Ejemplos 18-33

Los siguientes compuestos se prepararon por un método análogo al Ejemplo 17.

Ej.	Compuesto	DATOS	MP
18	ácido 2-(6-[[[(etilamino)carbonil]amino]piridin-3-il]-1,3-tiazol-4-carboxílico	 <u>MS (ESP)</u> : 293 (M+H ⁺) para C ₁₂ H ₁₂ N ₄ O ₃ S; RMN: 1,09 (t, 3H), 3,14-3,23 (m, 2H), 7,59 (d, 1H), 7,80 (t, 1H), 8,21 (dd, 1H), 8,46 (s, 1H), 8,77 (s, 1H), 9,51 (s, 1H), 13,13 (s ancho, 1H)	Ejemplo 2
19	ácido 6'-[[[(etilamino)carbonil]amino]-3,3'-bipiridina-5-carboxílico	 <u>MS (ES)</u> : 287 (M+H ⁺) para C ₁₄ H ₁₄ N ₄ O ₃ ; RMN: 1,09 (t, 3H), 3,15-3,23 (m, 2H), 7,53 (d, 1H), 7,95 (t, 1H), 8,14 (dd, 1H), 8,45 (t, 1H), 8,63 (s, 1H), 9,02 (s, 1H), 9,11 (s, 1H), 9,35 (s, 1H), 13,51 (s ancho, 1H)	Ejemplo 3
20	ácido 2-(6-[[[(etilamino)carbonil]amino]piridin-3-il]-1,3-benzotiazol-7-carboxílico	 <u>MS (ES)</u> : 343 (M+H ⁺) para C ₁₆ H ₁₄ N ₄ O ₃ S; RMN: 1,09 (t, 3H), 3,18-3,23 (m, 2H), 7,48 (t, 1H), 7,58 (d, 1H), 7,87-7,91 (m, 2H), 7,80 (d, 1H), 8,31 (dd, 1H), 8,86 (d, 1H), 9,52 (s, 1H)	Ejemplo 4
21	ácido 6'-[[[(etilamino)carbonil]amino]-2,3'-bipiridina-5-carboxílico	 <u>MS (ES)</u> : 287 (M+H ⁺) para C ₁₄ H ₁₄ N ₄ O ₃ ; RMN: 1,10 (t, 3H), 3,15-3,24 (m, 2H), 7,52 (d, 1H), 7,73 (d, 1H), 7,99 (s ancho, 1H), 8,27 (s, 1H), 8,39 (dd, 1H), 8,81 (d, 1H), 8,93 (d, 1H), 9,41 (s, 1H)	Ejemplo 5
22	ácido 3-(6-[[[(etilamino)carbonil]amino]piridin-3-il]benzoico	 <u>MS (ES)</u> : 286 (M+H ⁺) para C ₁₅ H ₁₅ N ₃ O ₃ ; RMN: 1,09 (t, 3H), 3,16-3,22 (m, 2H), 7,48-7,56 (m, 2H), 7,84-7,91 (m, 2H), 8,02-8,05 (m, 2H), 8,15 (s, 1H), 8,53 (s, 1H), 9,33 (s, 1H)	Ejemplo 6
23	ácido 4-(6-[[[(etilamino)carbonil]amino]piridin-3-il]benzoico	 <u>MS (ES)</u> : 286 (M+H ⁺) para C ₁₅ H ₁₅ N ₃ O ₃ ; RMN: 1,09 (t, 3H), 3,15-3,21 (m, 2H), 3,86 (s, 3H), 7,50 (d, 1H), 7,80 (d, 2H), 7,98 (t, 1H), 7,99 (d, 2H), 8,07 (dd, 1H), 8,59 (d, 1H), 9,33 (s, 1H), 12,98 (s ancho, 1H)	Ejemplo 7
24	ácido 2-(6-[[[(etilamino)carbonil]amino]piridin-3-il]-4-[[[(metilamino)carbonil]-1,3-tiazol-5-carboxílico	<u>MS (ESP)</u> : 350 (M+H ⁺) para C ₁₄ H ₁₅ N ₅ O ₄ S; RMN: 1,08 (t, 3H), 2,92 (d, 3H), 3,13-3,21 (m, 2H), 7,64 (d, 1H), 7,70 (t, 1H), 8,36 (dd, 1H), 8,98 (d, 1H), 9,61 (s, 1H), 9,78 (s, 1H)	Ejemplo 8

Ej.	Compuesto	DATOS	MP
			
25	ácido 4-[(ciclopropilamino)carbonil]-2-(6-[[etilamino]carbonil]amino)piridin-3-il)-1,3-tiazol-5-carboxílico	<u>MS (ESP):</u> 376 (M+H ⁺) para C ₁₆ H ₁₇ N ₅ O ₄ S; <u>RMN:</u> 0,60-0,79 (m, 4H), 1,09 (t, 3H), 2,90-2,92 (m, 1H), 3,14-3,20 (m, 2H), 7,59 (d, 1H), 7,78 (s, 1H), 8,31 (d, 1H), 8,91 (s, 1H), 9,56 (s, 1H)	Ejemplo 9
			
26	4-[(Butilamino)carbonil]-2-(6-[[etilamino]carbonil]amino; ácido piridin-3-il)-1,3-tiazol-5-carboxílico	<u>MS (ESP):</u> 392 (M+H ⁺) para C ₁₇ H ₂₁ N ₅ O ₄ S; <u>RMN:</u> 0,91 (t, 3H), 1,09 (t, 3H), 1,30-1,38 (m, 2H), 1,55-1,62 (m, 2H), 3,16-3,23 (m, 2H), 3,36-3,42 (m, 2H), 7,64 (d, 1H), 7,73 (s ancho, 1H), 8,38 (dd, 1H), 8,38 (dd, 1H), 9,01 (d, 1H), 9,61 (s, 1H), 9,82 (s ancho, 1H)	Ejemplo 10
			
27	ácido 4-acetil-2-(6-[[etilamino]carbonil]amino)piridin-3-il)-1,3-tiazol-5-carboxílico	<u>MS (ESP):</u> 335 (M+H ⁺) para C ₁₄ H ₁₄ N ₄ O ₄ S; <u>RMN:</u> 1,09 (t, 3H), 2,61 (s, 3H), 3,15-3,23 (m, 2H), 7,62 (d, 1H), 7,76 (s ancho, 1H), 8,25 (dd, 1H), 8,82 (d, 1H), 9,58 (s, 1H)	Ejemplo 11
			
28	ácido 6-(6-[[etilamino]carbonil]amino)piridin-3-il)imidazo[1,2-a]piridina-2-carboxílico	<u>MS (ESP):</u> 326 (M+H ⁺) para C ₁₆ H ₁₅ N ₅ O ₃ ; <u>RMN:</u> 1,09 (t, 3H), 3,16-3,22 (m, 2H), 7,53 (d, 1H), 7,69 (s, 2H), 7,90 (s ancho, 1H), 8,123 (d, 1H), 8,42 (s, 1H), 8,53 (s, 1H), 8,91 (s, 1H), 9,33 (s, 1H)	Ejemplo 12
			
29	ácido 3-(2-[[etilamino]carbonil]amino)pirimidin-5-il)benzoico	<u>MS (ES):</u> 287 (M+H ⁺) para C ₁₄ H ₁₄ N ₄ O ₃ ; <u>RMN:</u> 1,12 (t, 3H), 3,20-3,28 (m, 2H), 7,62 (t, 1H), 7,97 (d, 2H), 8,21 (s, 1H), 8,94 (s, 2H), 8,99 (t, 1H), 9:92 (s, 1H), 13,14 9s, 1H)	Ejemplo 13
			
30	ácido 2-(2-[[etilamino]carbonil]amino)pirimidin-5-il)-1,3-tiazol-5-carboxílico	<u>MS (ESP):</u> 294 (M+H ⁺) para C ₁₁ H ₁₁ N ₅ O ₃ S; <u>RMN:</u> 1,12 (t, 3H), 3,24-3,29 (m, 2H), 8,43 (s, 1H), 8,90 (s, 1H), 9,13 (s, 2H), 10,24 (s, 1H), 13,70 (s, 1H)	Ejemplo 14
			
31	ácido 3-(6-[[etilamino]carbonil]amino)piridin-2-il)benzoico	<u>MS (ESP):</u> 286 (M+H ⁺) para C ₁₅ H ₁₅ N ₃ O ₃ ; <u>RMN:</u> 1,12 (t, 3H), 3,16-3,22 (m, 2H), 7,39 (d, 1H), 7,54 (d, 1H), 7,62 (t, 1H), 7,78 (t, 1H), 7,99 (d, 1H), 8,11 (s ancho, 1H). 8.19 (d. 1H). 8.56 (s. 1H). 9.33 (s. 1H). 13.01 (s	Ejemplo 15

Ej.	Compuesto	DATOS	MP
		ancho, 1H)	
32	ácido 4-(6-(((etilamino)carbonil]amino)piridin-2-il)benzoico	<u>MS (ESP):</u> 286 (M+H ⁺) para C ₁₅ H ₁₅ N ₃ O ₃ ; <u>RMN:</u> 1,12 (t, 3H), 3,18-3,24 (m, 2H), 7,41 (d, 1H), 7,56 (d, 1H), 7,80 (t, 1H), 8,03-8,09 (m, 5H), 9,33 (s, 1H), 13,08 (s ancho, 1H)	Ejemplo 16
33	ácido 4-(2-(((etilamino)carbonil]amino)-1,3-tiazol-4-il)benzoico	<u>MS (ESP):</u> 292 (M+H ⁺) para C ₁₃ H ₁₃ N ₃ O ₃ S; <u>RMN:</u> 1,06 (t, 3H), 3,12-3,18 (m, 2H), 6,48 (s, 1H), 7,63 (s, 1H), 7,96 (s, 4H), 10,65 (s, 1H), 12,90 (s, 1H)	Ejemplo 41

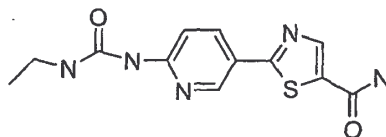
Ejemplos 34-36

Los siguientes compuestos se prepararon por el procedimiento del Intermedio 18.

Ej.	Compuesto	DATOS	MP
34	2-(6-(((Etilamino)carbonil]amino)piridin-3-il)-N-metoxi-1,3-tiazol-5-carboxamida	<u>MS (ESP):</u> 322 (M+H ⁺) para C ₁₃ H ₁₅ N ₅ O ₃ S; <u>RMN:</u> 1,09 (t, 3H), 3,16-3,22 (m, 2H), 3,72 (s, 3H), 7,58 (d, 1H), 7,82 (s ancho, 1H), 8,23 (dd, 1H), 8,30 (s ancho, 1H), 8,79 (s, 1H), 9,53 (s, 1H), 12,01 (s, 1H)	Ejemplo 17 e hidrocloreto de N-metoxiamina
35	N ⁴ -Ciclopropil-2-(6-(((etilamino)carbonil]amino)piridin-3-il)-N ⁵ -metoxi-1,3-tiazol-4,5-dicarboxamida	<u>MS (ESP):</u> 405 (M+H ⁺) para C ₁₇ H ₂₀ N ₆ O ₄ S; <u>RMN:</u> 0,74-0,79 (m, 4H), 1,08 (t, 3H), 2,91-2,93 (m, 1H), 3,14-3,24 (m, 2H), 3,76 (s, 3H), 7,60 (d, 1H), 7,76 (s ancho, 1H), 8,37 (dd, 1H), 9,00 (s, 1H), 9,14 (s, 1H), 9,57 (s, 1H), 13,83 (s, 1H)	Ejemplo 25 e hidrocloreto de N-metoxiamina
36	N ⁴ -Butil-2-(6-1(((etilamino)carbonil]amino)piridin-3-il)-N ⁵ -metoxi-1,3-tiazol-4,5-dicarboxamida	<u>MS (ESP):</u> 421 (M+H ⁺) para C ₁₈ H ₂₄ N ₆ O ₄ S; <u>RMN:</u> 0,91 (t, 3H), 1,09 (t, 3H), 1,30-1,37 (m, 2H), 1,52-1,59 (m, 2H), 3,16-3,23 (m, 2H), 3,28-3,41 (m, 2H), 3,75 (s, 3H), 7,62 (d, 1H), 7,76 (t, 1H), 8,36 (dd, 1H), 8,99 (d, 1H), 8,34 (t, 1H), 9,58 (s, 1H), 13,97 (s, 1H)	Ejemplo 26 e hidrocloreto de N-metoxiamina

Ejemplo 37

2-(6-[[Etilamino]carbonil]amino)piridin-3-il)-1,3-tiazol-5-carboxamida



5 Se disolvió 2-(6-[[Etilamino]carbonil]amino)piridin-3-il)-N-(1-metil-1-feniletíl)-1,3-tiazol-5-carboxamida (Intermedio 18, 53 mg, 0,129 mmol) en TFA (1 ml) y la solución se agitó durante una noche. Se eliminó el TFA a presión reducida, y el bruto se repartió entre bicarbonato de sodio acuoso y EtOAc. Las capas orgánica se separaron y la capa orgánica se lavó con agua y salmuera. Durante el proceso de tratamiento, el producto precipitado se recogió por filtración. Se lavó con agua y EtOAc y se secó (0,020 g). MS (ESP): 292 (M+H⁺) para C₁₂H₁₃N₅O₂S; RMN: 1,09 (t, 3H), 3,16-3,22 (m, 2H), 7,56 (d, 1H), 7,65 (s ancho, 1H), 7,83 (s ancho, 1H), 8,15-8,23 (m, 2H), 8,40 (s, 1H), 8,77 (s, 1H), 9,51 (s, 1H).

10

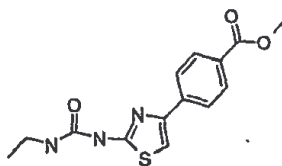
Ejemplos 38-40

Los siguientes compuestos se prepararon por un método análogo al Ejemplo 37.

Ej.	Compuesto	DATOS	MP
38	N ⁴ -Ciclopropil-2-(6-[[Etilamino]carbonil]amino)piridin-3-il)-1,3-tiazol-4,5-dicarboxamida	<u>MS (ESP)</u> : 375 (M+H ⁺) para C ₁₆ H ₁₈ N ₆ O ₃ S; <u>RMN</u> : 0,73-0,79 (m, 4H), 1,09 (t, 3H), 2,89-2,93 (m, 1H), 3,15-3,24 (m, 2H), 7,59 (d, 1H), 7,80 (t, 1H), 8,07 (s, 1H), 8,36 (dd, 1H), 8,98 (d, 1H), 9,06 (s, 1H), 9,55 (s, 1H), 10,53 (s, 1H)	Intermedio 19
39	N ⁴ -Butil-2-(6-[[Etilamino]carbonil]amino)piridin-3-il)-1,3-tiazol-4,5-dicarboxamida	<u>MS (ESP)</u> : 391 (M+H ⁺) para C ₁₇ H ₂₂ N ₆ O ₃ S; <u>RMN</u> : 0,91 (t, 3H), 1,09 (t, 3H), 1,30-1,37 (m, 2H), 1,52-1,58 (m, 2H), 3,16-3,23 (m, 2H), 3,28-3,41 (m, 2H), 7,60 (d, 1H), 7,79 (t, 1H), 8,05 (s ancho, 1H), 8,35 (dd, 1H), 8,97 (s, 1H), 9,22 (s ancho, 1H), 9,56 (s ancho, 1H), 10,63 (s, 1H)	Intermedio 20
40	2-(6-[[Etilamino]carbonil]amino)piridina-3-il)-1,3-benzotiazol-7-carboxamida	<u>MS (ES)</u> : 342 (M+H ⁺) para C ₁₆ H ₁₅ N ₅ O ₂ S; <u>RMN</u> : 1,10 (t, 3H), 3,16-3,23 (m, 2H), 7,60-7,66 (m, 2H), 7,82 (s ancho, 2H), 8,08 (d, 1H), 8,17 (d, 1H), 8,38 (dd, 1H), 8,41 (s, 1H), 8,92 (d, 1H), 9,56 (s, 1H)	Intermedio 21

Ejemplo 41

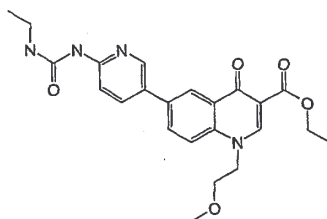
15 4-(2-[[Etilamino]carbonil]amino)-1,3-tiazol-4-il)benzoato de metilo



- 5 A una solución de 4-(2-amino-1,3-tiazol-4-il)benzoato de metilo (Intermedio 11; 150 mg, 0,64 mmol) en NMP (3 ml), se le añadió isocianato de etilo (90 μ l, 1,14 mmol). La solución se calentó a 110 °C durante una hora en un microondas. El bruto se repartió entre agua y EtOAc. La capa orgánica se lavó con solución de NaHCO₃, agua y salmuera. Se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía instantánea (MeOH al 2% en DCM) para dar el producto deseado (79 mg). MS (ESP): 306 (M+H⁺) para C₁₄H₁₅N₃O₃S; RMN: 1,06 (t, 3H), 3,12-3,16 (m, 2H), 3,85 (s, 3H), 6,48 (s, 1H), 7,66 (s, 1H), 7,98 (s, 4H), 10,65 (s, 1H).

Ejemplo 42

6-(6-(3-Etilureido)piridin-3-il)-1-(2-metoxietil)-4-oxo-1,4-dihidroquinolina-3-carboxilato de etilo

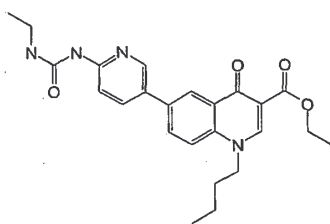


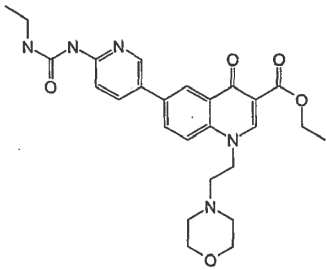
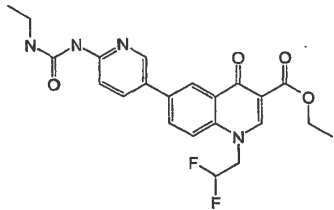
- 10 Una mezcla de *N*-etil-*N'*-(5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2-il)urea (Intermedio 1, 80 mg, 0,27 mmol), 6-yodo-1-(2-metoxietil)-4-oxo-1,4-dihidroquinolina-3-carboxilato de etilo (WO2006010733, 100 mg, 0,25 mmol), carbonato de cesio (90 mg, 0,27 mmol) y Tetraquisfenilfosfina paladio (28,9 mg, 0,02 mmol) en dioxano (4 ml) y agua (1 ml) se desgaseó con nitrógeno durante 30 minutos. Se calentó luego la mezcla de reacción en un microondas, durante 1 h a 110°C. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se filtró, luego se dispuso en alto vacío para eliminar el disolvente residual (59 mg). MS (ESP): 439 (M+H⁺) para C₂₃H₂₆N₄O₅; RMN: 9,34 (s, 1H), 8,61 (m, 2H), 8,45 (m, 1H), 8,10 (m, 1H), 8,09 (m, 2H), 7,54 (m, 1H), 4,62 (m, 2H), 4,25 (m, 2H), 3,71 (m, 2H), 3,57 (s, 3H), 3,21 (m, 2H), 1,30 (t, *J* = 7 Hz, 3H), 1,11 (t, *J* = 8 Hz, 3H).

Ejemplos 43-45

- 20 Los siguientes Ejemplos se sintetizaron de acuerdo con el procedimiento descrito para el Ejemplo 42, usando los materiales de partida descritos a continuación.

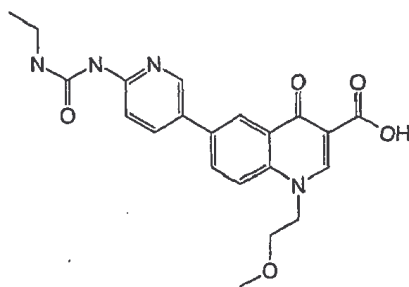
Ej.	Compuesto	DATOS	MP
43	1-butil-6-(6-(3-etilureido)piridin-3-il)-4-oxo-1,4-dihidroquinolina-3-carboxilato de etilo	<u>MS (ES)</u> : 437 (M+H ⁺) para C ₂₄ H ₂₈ N ₄ O ₄ ; <u>RMN</u> : 0,92 (t, <i>J</i> = 5 Hz, 3H), 1,11 (t, <i>J</i> = 7 Hz, 3H), 1,30-1,45 (m, 5H), 1,76 (m, 2H), 3,21 (m, 2H), 4,23 (m, 2H), 4,42 (m, 2H), 7,52 (m, 1H), 7,90 (m, 1H), 8,04 (m, 1H), 8,11 (m, 2H), 8,44 (m, 1H), 8,60 (s, 1H), 8,69 (s, 1H), 9,34 (s, 1H).	Intermedio 1 e Intermedio 22



Ej.	Compuesto	DATOS	MP
44	6-(6-(3-etilureido)piridin-3-il)-1-(2-morfolinoetil)-4-oxo-1,4-dihidroquinolina-3-carboxilato de etilo	 <u>MS (ES):</u> 494 (M+H ⁺) para C ₂₆ H ₃₁ N ₅ O ₅ ; <u>RMN:</u> 1,11 (t, J= 7 Hz, 3H), 1,30 (t, J= 7 Hz, 3H), 2,47 (m, 4H), 2,66 (m, 2H), 3,24 (m, 2H), 3,52 (m, 4H), 4,23 (m, 2H), 4,50 (m, 2H), 7,40 (s, 1H), 7,54 (m, 1H), 7,95 (m, 1H), 8,12 (m, 2H), 8,45 (m, 1H), 8,60 (m, 2H), 9,34 (s, 1H).	Intermedio 1 e Intermedio 24
45	1-(2,2-difluoroetil)-6-(6-(3-etilureido)piridin-3-il)-4-oxo-1,4-dihidroquinolina-3-carboxilato de etilo	 <u>MS (ES):</u> 445 (M+H ⁺) para C ₂₂ H ₂₂ F ₂ N ₄ O ₄ ; <u>RMN:</u> 1,11 (t, J= 8 Hz, 3H), 1,30 (t, J= 8 Hz, 3H), 3,21 (m, 2H), 4,27 (m, 2H), 5,03 (m, 2H), 6,54 (t, J= 20 Hz, 1H), 7,54 (m, 1H), 8,02 (m, 2H), 8,14 (m, 1H), 8,45 (m, 1H), 8,70 (s, 1H), 9,35 (s, 1H).	Intermedio 1 e Intermedio 25

Ejemplo 46

Ácido 6-(6-(3-etilureido)piridin-3-il)-1-(2-metoxietil)-4-oxo-1,4-dihidroquinolina-3-carboxílico



- 5 Una suspensión de 6-(6-(3-etilureido)piridin-3-il)-1-(2-metoxietil)-4-oxo-1,4-dihidroquinolina-3-carboxilato de etilo (Ejemplo 42, 59 mg, 0,13 mmol) e hidróxido de sodio 0,202 ml, 0,40 mmol) en tetrahidrofurano (1 ml) se calentó hasta 60 °C. Después de 2h, la reacción todavía no se había completado. Se añadió etanol (2 ml) y la reacción se calentó durante otra hora, luego se enfrió hasta temperatura ambiente y se concentró a presión reducida. El sólido resultante se disolvió en agua y se acidificó hasta pH 4 con HCl al 10%. El sólido que se formó se recogió por
- 10 filtración y se dispuso en alto vacío para eliminar el agua residual. MS (ESP): 411 (M+H⁺) para C₂₁H₂₂N₄O₅; RMN: 1,11 (t, J= 6 Hz, 3H), 3,20 (m, 2H), 3,23 (s, 3H), 3,74 (m, 2H), 4,83 (m, 2H), 7,50 (m, 1H), 8,01 (s ancho, 1H), 8,21 (m, 1H), 8,31 (m, 1H), 8,58 (m, 1H), 8,69 (m, 1H), 8,94 (s, 1H), 9,38 (s, 1H), 15,20 (s, 1H).

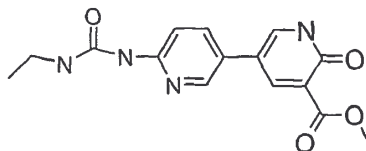
Ejemplos 47-49

- 15 Los siguientes compuestos se sintetizaron de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 46, usando el material de partida indicado.

Ej.	Compuesto	DATOS	MP
47	ácido 1-butil-6-(6-(3-etilureido)piridin-3-il)-4-oxo-1,4-dihidroquinolina-3-carboxílico	MS (ES): 409 (M+H ⁺) para C ₂₂ H ₂₄ N ₄ O ₄ ; RMN: 0,83 (m, 3H), 1,11 (m, 3H), 1,27 (m, 2H), 1,41 (m, 2H), 3,20 (m, 2H), 3,65 (m, 2H), 7,52 (m, 2H), 8,05 (m, 3H), 8,57 (m, 1H), 9,33 (s, 1H), 13,43 (s, 1H).	Ejemplo 43
48	ácido 6-(6-(3-etilureido)piridin-3-il)-1-(2-morfolinoetil)-4-oxo-1,4-dihidroquinolina-3-carboxílico	MS (ES): 466 (M+H ⁺) para C ₂₄ H ₂₇ N ₅ O ₅ ; RMN: 1,11 (t, J= 7 Hz, 3H), 3,21 (m, 4H), 3,67 (m, 2H), 3,79 (m, 2H), 4,02 (m, 2H), 5,05 (m, 2H), 7,56 (m, 1H), 8,04 (m, 1H), 8,20 (m, 1H), 8,32 (m, 2H), 8,59 (s, 1H), 8,69 (s, 1H), 9,15 (s, 1H), 9,43 (s, 1H).	Ejemplo 44
49	ácido 1-(2,2-difluoroetil)-6-(6-(3-etilureido)piridin-3-il)-4-oxo-1,4-dihidroquinolina-3-carboxílico	MS (ES): 417 (M+H ⁺) para C ₂₀ H ₁₈ F ₂ N ₄ O ₄ ; RMN: 1,11 (t, J = 7 Hz, 3H), 3,21 (m, 2H), 4,07 (m, 2H), 6,16 (m, J = 20 Hz, 1H), 7,56 (m, 2H), 8,10 (m, 2H), 8,17 (m, 1H), 8,58 (m, 1H), 9,34 (s, 1H).	Ejemplo 45

Ejemplo 50

5-(6-(3-Etilureido)piridin-3-il)-2-oxo-1,2-dihidropiridina-3-carboxilato de metilo



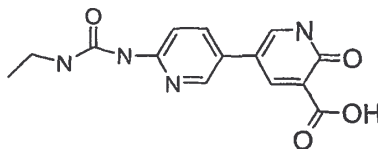
- 5 Una solución de *N*-etil-*N'*-(5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2-il)urea (Intermedios 1, 200 mg, 0,69 mmol), 5-yodo-2-oxo-1,2-dihidro-3-piridinacarboxilato de metilo (174 mg, 0,62 mmol), Tetraquispaladio (72,2 mg, 0,06 mmol) y carbonato de cesio (224 mg, 0,69 mmol) en dioxano (4 ml) y agua (1.000 ml) se calentó a 100 °C en microondas durante 1 h. La mezcla de reacción se filtró con Celite y se lavó con metanol. La solución resultante se concentró a presión reducida para dar un sólido amarillo. El sólido se trituró con acetona, después se recogió por filtración y se añadió a acetona caliente/agua. La solución se enfrió hasta temperatura ambiente y el sólido formado

10

se recogió por filtración y se dispuso en alto vacío para eliminar el disolvente residual (58 mg). MS (ESP): 317 (M+H⁺) para C₁₅H₁₆N₄O₄.

Ejemplo 51

Ácido 5-(6-(3-etilureido)piridin-3-il)-2-oxo-1,2-dihidropiridina-3-carboxílico



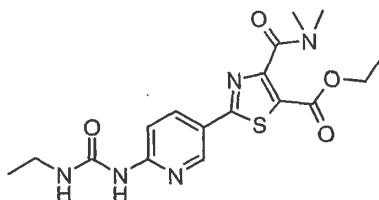
5

A una solución de 5-(6-(3-etilureido)piridin-3-il)-2-oxo-1,2-dihidropiridina-3-carboxilato de metilo (Ejemplo 50, 58 mg, 0,18 mmol) en metanol (1 ml) se le añadió hidróxido sódico (0,275 ml, 0,55 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente, luego se concentró a presión reducida, se diluyó con agua y se acidificó hasta pH 4 con HCl al 10%. La suspensión resultante se enfrió hasta 0 °C y el sólido formado se recogió, se dispuso luego en un liofilizador para eliminar el disolvente residual. MS (ES): 303 (M+H⁺) para C₁₄H₁₄N₄O₄.

10

Ejemplo 52

4-Dimetilcarbamoil-2-[6-(3-etil-ureido)-piridin-3-il]-tiazol-5-carboxilato de etilo



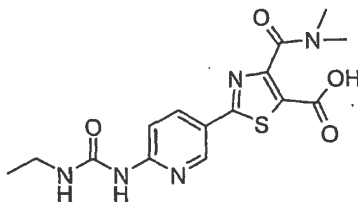
15

20

En un vial de microondas de 10 ml, éster etílico de ácido 2-cloro-4-dimetilcarbamoil-tiazol-5-carboxílico (Intermedio 26, 0,1 g, 0,37 mmol), *N*-etil-*N*-[5-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-piridin-2-il]-urea (Intermedio 1, 0,11 g, 0,37 mmol), carbonato de cesio (0,12 g, 0,37 mmol), Tetraquis (trifenil fosfina) paladio (0) (0,044 g, 0,037 mmol) en 4 ml de 4:1 dioxano: se desgaseó H₂O durante 30 min, después se calentó a 100 °C durante 30 min. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo (25 ml), luego se lavó con agua (10 ml). La capa orgánica se secó y se concentró para producir el residuo bruto, que se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para proporcionar 0,049 g (36,5%) del compuesto del título en forma de un sólido amarillo pálido. MS (APCI): 357(M+H⁺) para C₁₇H₂₁N₅O₄S; RMN: δ 1,25 (t, 3H), δ 1,38 (t, 3H), δ 2,91 (s, 3H), δ 3,18 (s, 3H), δ 3,42 (q, 2H), δ 4,36 (q, 2H), δ 6,92 (d, 1H), δ 8,14 (d, 1H), δ 8,78 (d, 1H).

Ejemplo 53

Ácido 4-(dimetilamino)carbonil]-2-(6-[(etilamino)carbonil]amino)piridin-3-il)-1,3-tiazol-5-carboxílico



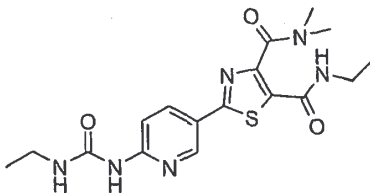
25

30

A una solución agitada de 4-dimetilcarbamoil-2-[6-(3-etil-ureido)-piridin-3-il]-tiazol-5-carboxilato de etilo (Ejemplo 52, 0,7 g, 1,78 mmol) en metanol (15 ml) se le añadió hidróxido de litio 2 N (8 ml). La mezcla se calentó hasta 50°C durante la noche. Después de completar la reacción, la mezcla de reacción se concentró a sequedad. Se añadió agua y se ajustó el pH a 2 empleando ácido clorhídrico 2N. El sólido así precipitado se filtró y se secó al vacío para dar 0,2 g (35,48%) del compuesto del título en forma de un sólido pardo pálido. MS (APCI): 364 (M+H⁺) para C₁₆H₁₆N₄O₄S; RMN: δ 1.1 (t, 3H), δ 2.8 (s, 3H), δ 3.07 (s, 3H), δ 7.62 (d, 1H), δ 7.75 (s ancho, 1H), δ 8.25 (d, 1H), δ 8.82 (s, 1H), δ 9.55 (s ancho, 1H).

Ejemplo 54

N^5 -Etil-2-(6-[[etilamino]carbonil]amino)piridin-3-il)- N^4,N^4 -dimetil-1,3-tiazol-4,5-dicarboxamida

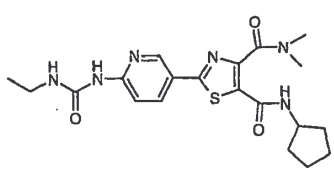


- 5 A una solución agitada de ácido 4-[[dimetilamino]carbonil]-2-(6-[[etilamino]carbonil]amino)piridin-3-il)-1,3-tiazol-5-carboxílico (Ejemplo 53, 0,12 g, 3,3 mmol) en dimetilformamida seca (2 ml), se le añadieron HOBt (0,101 g, 6,6 mmol), N-metilmorfolina (0,108 ml, 9,9 mmol), hidrócloruro de EDC (0,126 g, 6,6 mmol), etilamina (2 M en tetrahidrofurano, 0,13 ml, 3,3 mmol) a 0 °C y se agitó durante una noche a temperatura ambiente. Después de completar la reacción, la mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo (20 ml) y se lavó con agua (1 x 20 ml), ácido clorhídrico 2 N (1 x 20 ml) y solución de bicarbonato sódico (1 x 20 ml). La capa orgánica se secó, se concentró a presión reducida, y el residuo se trituró con acetonitrilo (1 ml). El sólido obtenido se filtró y se secó dando 0,018 g (20% del compuesto del título como un sólido blanco). MS (APCI): 391(M+H⁺) para C₁₈H₂₃N₅O₃S; RMN: δ 1,06 (t, 3H), 2,86 (s, 3H), 2,99 (s, 3H), 3,17 (q, 4H), 7,60 (d, 1H), 7,76 (s ancho, 1H), 8,22 (dd, 1H), 8,72 (br t, 1H), 8,78 (s, 1H), 9,52 (s ancho, 1H).

Ejemplos 55-58

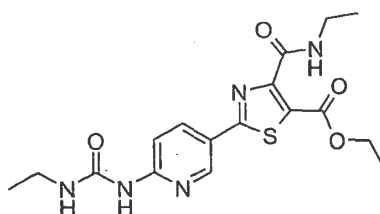
- 15 Los siguientes compuestos se sintetizaron de acuerdo con el procedimiento descrito para el Ejemplo 54, usando los materiales de partida indicados.

Ej.	Compuesto	DATOS	MP
55	4-dimetilamida 5-propilamida de ácido 2-[6-(3-etil-ureido)-piridin-3-il]-tiazol-4,5-dicarboxílico	<u>MS (ES)</u> : 405 (M+H ⁺) para C ₁₈ H ₂₄ N ₆ O ₃ S; <u>RMN</u> : 0,89 (t, 3H), 1,1 (t, 3H), 1,49 (qq, 2H), 2,9 (s, 3H), 3,04 (s, 3H), 3,2 (q, 4H), 7,62 (d, 1H), 7,76 (s ancho, 1H), 8,22 (dd, 1H), 8,74 (s ancho, 1H), 8,79 (d, 1H), 9,52 (s ancho, 1H).	Ejemplo 53 y propilamina
56	4-dimetilamida 5-isopropilamida de ácido 2-[6-(3-etil-ureido)-piridin-3-il]-tiazol-4,5-dicarboxílico	<u>MS (ES)</u> : 405 (M+H ⁺) para C ₁₈ H ₂₄ N ₆ O ₃ S; <u>RMN</u> : 1,10 (t, 3H), 1,14 (d, 6H), 2,95 (s, 3H), 3,05 (s, 3H), 3,2 (q, 2H), 3,97 (m, 1H), 7,62 (d, 1H), 7,75 (s ancho, 1H), 8,22 (dd, 1H), 8,67 (d, 1H), 8,78(d, 1H), 9,52 (s ancho, 1H).	Ejemplo 53 e isopropil-amina
57	bis-dimetilamida de ácido 2-[6-(3-etil-ureido)-piridin-3-il]-tiazol-4,5-dicarboxílico	<u>MS (ES)</u> : 391 (M+H ⁺) para C ₁₇ H ₂₂ N ₆ O ₃ S; <u>RMN</u> : 1,27 (t, 3H), 3,09 (s, 3H), 3,119 (s, 3H), 3,17 (s, 3H), 3,21 (s, 3H), 3,43 (q, 2H), 6,92 (d, 1H), 8,21 (dd, 1H), 8,46 (br t 1H), 8,73 (s, 1H), 9,15 (s ancho, 1H)	Ejemplo 53 y dimetilamina
58	5-iclopentilamida 4-dimetilamida de ácido 2-[6-(3-etil-ureido)-niridin-3-il]-tiazol-4,5-	<u>MS (ES)</u> : 431 (M+H ⁺) para C ₂₀ H ₂₆ N ₆ O ₃ S; <u>RMN</u> : 1.24 (t. 3H). 1.59 (m. 6H). 1.98 (α. 2H). 3.09 (s.	Ejemplo 53 y ciclonetilamina

Ej.	Compuesto	DATOS	MP
	dicarboxílico 	3H), 3,15 (s, 3H), 3,42 (q, 2H), 4,25 (m, 1H), 6,85 (d, 1H), 8,08 (dd, 1H), 8,43 (br t, 1H), 8,72 (s, 1H), 9,03 (dd, 1H), 9,12 (s ancho, 1H).	ciclopentilamina

Ejemplo 59

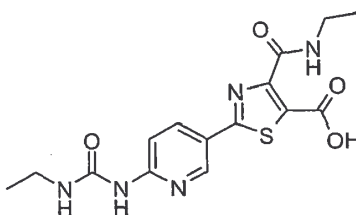
4-Etilcarbamoil-2-[6-(3-etil-ureido-piridin-3-il)-tiazol-5-carboxilato de etilo



- 5 A una solución agitada de ácido 2-cloro-5-(etoxi carbonil)-1,3 -tiazol-4-carboxílico (Intermedio 7, 1,0 g, 4,2 mM) en diclorometano seco (20 ml) se le añadió cloruro de oxalilo (0,729 ml, 8,4 mM) y 2 gotas de dimetilformamida seca. La mezcla de reacción se mantuvo a reflujo hasta 45 °C durante 1 ½ h, luego se enfrió hasta temperatura ambiente y se evaporó hasta sequedad a presión reducida. El residuo resultante se disolvió en diclorometano seco (20 ml) y se enfrió hasta 0°C. A la mezcla de reacción anterior, se le añadió 2,6-lutidina (0,44 ml, 3,7 mM) seguida de la adición de etilamina (solución 2M en tetrahidrofurano, 3,5 ml, 3,7 mM). La mezcla de reacción se concentró hasta sequedad y el residuo se disolvió en acetato de etilo (2 x 50 ml). La capa orgánica se lavó con ácido clorhídrico 1 N (1 x 50 ml), se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró al vacío para proporcionar 2-cloro-4-etilcarbamoil-tiazol-5-carboxilato de etilo (1,05 g (83%)) en forma de un jarabe espeso, que se tomó en la etapa siguiente como tal.
- 10
- 15 En un vial de microondas de 10 ml, 2-cloro-4-etilcarbamoil-tiazol-5-carboxilato de etilo (0,49 g, 1,86 mM), *N*-etil-*N'*-[5-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-piridin-2-il]-urea (Intermedio 1, 0,544 g, 1,86 mM), carbonato de cesio (0,607 g, 1,86 mM), Tetraquis(trifenilfosfina) paladio (0) (0,209 g, 0,18 mM) en 15 ml de 4:1 dioxano: se desgaseó H₂O durante 30 min y se calentó a 100 °C durante 30 min. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se diluyó con acetato de etilo (25 ml). La capa orgánica se lavó con agua (10 ml), se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a presión reducida para proveer el residuo bruto, que se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar 0,210 g (13,5%) del compuesto del título en forma de un sólido. MS (APCI): 391(M+H⁺) para C₁₇H₂₁N₅O₄S; RMN: 1,29 (t, 9H), 3,44 (q, 2H), 3,53 (q, 2H), 4,42 (q, 2H), 6,92 (d, 1H), δ 7,85 (s ancho, 1H), δ 8,18 (dd, 1H), δ 8,53 (s ancho, 1H), δ 9,085 (s ancho, 1H), δ 9,085 (s ancho, 1H).
- 20

Ejemplo 60

Ácido 4-etilcarbamoil-2-[6-(3-etil-ureido)-piridin-3-il]-tiazol-5-carboxílico

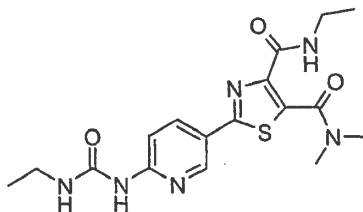


25

- 5 A una solución agitada de 4-etilcarbamoil-2-[6-(3-etil-ureido)-piridin-3-il]-tiazol-5-carboxilato de etilo (Ejemplo 59, 0,210 mg, 0,538 mM) en metanol (4 ml) se le añadió hidróxido de litio 2 N (2 ml). La mezcla de reacción se calentó hasta 50 °C durante una noche, después se enfrió hasta temperatura ambiente y se concentró hasta sequedad. Se añadió agua y se ajustó el pH a 2 empleando ácido clorhídrico 2N. El sólido así precipitado se filtró y se secó al vacío para dar 0,13 g (66,6%) del compuesto del título en forma de un sólido. RMN: 1,11 (t, 3H), 1,23 (t, 3H), 3,19 (q, 4H), 7,71 (d, 1H), 7,81 (s ancho, 1H), 8,41 (d, 1H), 9,01 (s, 1H), 9,66 (s, 1H), 9,83 (s ancho, 1H).

Ejemplo 61

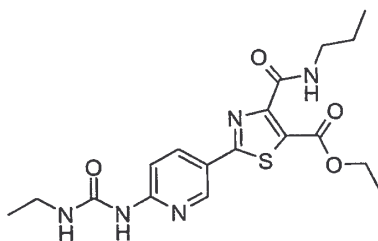
5-Dimetilamida de ácido 4-etilamida-2-[6-(3-etil-ureido)-piridin-3-il]-tiazol-4,5-dicarboxílico



- 10 A una solución agitada de ácido 4-etilcarbamoil-2-[6-(3-etil-ureido)-piridin-3-il]-tiazol-5-carboxílico (Ejemplo 60, 0,12 g, 0,358 mM) en dimetilformamida seca (2 ml), se le añadieron HOBT (0,109 g, 0,716 mM), N-metilmorfolina (0,118 ml, 1,074 mM), EDC ácido clorhídrico (0,137 g, 0,716 mM), N, N-dimetilamina (2 M en tetrahydrofurano, 0,358 mM) a 0 °C y se agitó durante una noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo (20 ml) y se lavó con agua (1 x 20 ml), ácido clorhídrico 2 N (1 x 20 ml) y solución de bicarbonato sódico (1 x 20 ml). La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio, se concentró a presión reducida, y el residuo resultante se trituró con acetonitrilo (1 ml). El sólido obtenido se recogió por filtración y se secó en un horno de vacío para dar 0,014 g (11,6%) del compuesto del título en forma de un sólido. MS (APCI): 389(M+H⁺) para C₁₇H₂₂N₆O₃S; RMN: 1,27 (3, 6H), 2,99 (s, 3H), 3,18 (s, 3H), 3,45 (m, 4H), 6,87 (d, 1H), 7,33 (s ancho, 1H), 8,08 (d, 1H), 8,11 (s ancho, 1H), 8,74 (s, 1H), 9,08 (s ancho, 1H).

20 Ejemplo 62

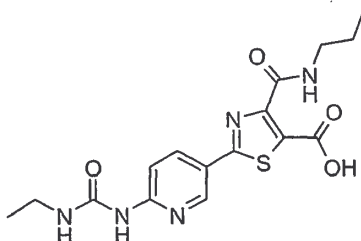
2-[6-(3-Etil-ureido)-piridin-3-il]-4-propilcarbamoil-tiazol-5-carboxilato de etilo



- 25 En un vial de microondas de 10 ml, 2-cloro-4-propilcarbamoil-tiazol-5-carboxilato de etilo (Intermedio 27, 1,4 g, 5,4 mM), N-etil-N-[5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2)dioxaborolan-2-il]-piridin-2-il]-urea (Intermedio 1, 1,57 g, 5,4 mM), carbonato de cesio (1,75 g, 5,4 mM), Tetraquis (trifenilfosfina) paladio (0) (0,62 g, 0,54 mM) en 15 ml de 4:1 dioxano: se desgasó H₂O durante 30 min y se calentó a 100 °C durante 30 min. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo (25 ml), luego se lavó con agua (10 ml). La capa orgánica se secó y se concentró para producir el residuo bruto, que se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para proporcionar 0,33 g (16,12%) del compuesto del título en forma de un sólido. MS (APCI): 404 (M+H⁺) para C₁₈H₂₃N₅O₄S; RMN: 1,01 (t, 3H), 1,26 (t, 3H), 1,42 (t, 3H), 1,68 (q, 2H), 3,45 (q, 4H), 4,42 (q, 2H), 6,78 (d, 1H), 7,4 (s ancho, 1H), 7,91 (d, 1H), 8,10 (dd, 1H), 8,8 (s, 1H), 9,09 (s ancho, 1H).

Ejemplo 63

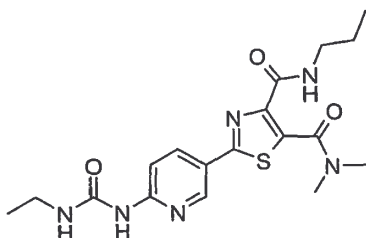
Ácido 2-[6-(3-etil-ureido)-piridin-3-il]-4-propilcarbamoil-tiazol-5-carboxílico



5 A una solución agitada de 2-[6-(3-etil-ureido)-piridin-3-il]-4-propilcarbamoil-tiazol-5-carboxilato de etilo (Ejemplo 62, 0,33 g, 0,8 mM) en metanol (15 ml) se le añadió hidróxido de litio 2 N (4 ml). La mezcla se calentó hasta 50 °C durante una noche, después se concentró hasta sequedad. Se añadió ácido clorhídrico 2N al concentrado, y el sólido precipitado se filtró y se secó al vacío para proporcionar 0,259 g (72%) del compuesto del título en forma de un sólido. RMN: 0,92 (t, 3H), 1,10 (t, 3H), 1,63 (m, 2H), 3,20 (q, 2H), 3,36 (q, 2H), 7,67 (d, 1H), 7,68 (s ancho, 1H), 8,39 (dd, 1H), 9,02 (s, 1H), 9,62 (s ancho, 1H), 9,78 (s ancho, 1H).

Ejemplo 64

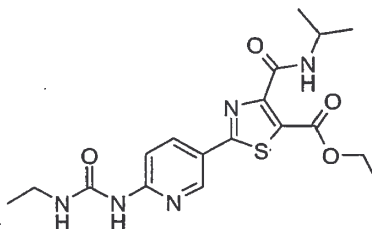
5-dimetilamida 4-propilamida de ácido 2-[6-(3-etil-ureido)-piridin-3-il]-tiazol-4,5-dicarboxílico



10 A una solución agitada de ácido 2-[6-(3-etil-ureido)-piridin-3-il]-4-propilcarbamoil-tiazol-5-carboxílico (Ejemplo 63, 0,12 g, 0,31 mM) en dimetilformamida seca (2 ml), se le añadieron HOBT (0,097 g, 0,63 mM), N-metilmorfolina (0,104 ml, 0,95 mM), EDC ácido clorhídrico (0,12 g, 0,63 mM) y N,N-dimetilamina (2 M en tetrahidrofurano) (0,159 g, 0,31 mM) a 0 °C y se agitó durante una noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo (20 ml), luego se lavó con agua (1 x 20 ml), ácido clorhídrico 2 N (1 x 20 ml) y solución de bicarbonato sódico (1 x 20 ml). La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a presión reducida. El residuo se trituró con acetonitrilo (1 ml) para obtener un sólido que se recogió por filtración, luego se secó para proporcionar 0,013 g (15%) del compuesto del título en forma de un sólido. MS (APCI): 405 (M+H) para C₁₈H₂₄N₆O₃S; RMN: 0,88 (t, 3H), 1,10 (t, 3H), 1,54 (q, 2H), 2,83 (s, 3H), 2,99 (s, 3H), 3,22 (m, 4H), 7,63 (d, 1H), 7,70 (s ancho, 1H), 8,29 (dd, 1H), 8,59 (tt, 1H), 8,88 (d, 1H), 9,51 (s ancho, 1H).

Ejemplo 65

2-[6-(3-Etil-ureido)-piridin-3-il]-4-isopropilcarbamoil-tiazol-5-carboxilato de etilo

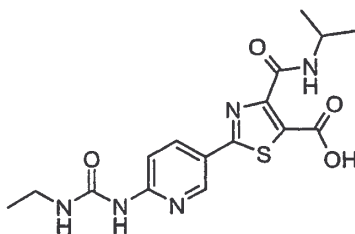


25 En un vial de microondas de 10 ml, 2-cloro-4-isopropilcarbamoil-tiazol-5-carboxilato de etilo (Intermedio 28,1,1 g, 3,97 mmol), N-etil-N-[5-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-piridin-2-il]-urea (Intermedio 1, 1,15 g, 3,97 mmol), carbonato de cesio (1,29 g, 3,97 mmol), Tetraquis (trifenilfosfina) paladio (0) (0,458 g, 0,397 mmol) en 15 ml de 4:1 dioxano: se desgasó H₂O durante 30 min, después se calentó a 100 °C durante 30 min. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo (25 ml), luego se lavó con agua (10 ml). La capa orgánica se secó, luego se concentró a presión reducida para producir un residuo bruto que se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para proporcionar 0,195 g (17,72%) del compuesto del título en forma de un sólido. MS (APCI): 406 (M+H) para

$C_{18}H_{23}N_5O_4S$; RMN: 1,13 (t, 3H), δ 1,16 (d, 6H), 1,28 (t, 3H), δ 3,2 (q, 2H), 4,04 (m, 1H), 4,29 (q, 2H), 7,63 (d, 1H), 7,70 (s ancho, 1H), 8,27 (dd, 1H), δ 8,45 (d, 1H), 8,83 (d, 1H), 9,56 (s, 1H).

Ejemplo 66

Ácido 2-[6-(3-etil-ureido-piridin-3-il)-4-isopropilcarbamoil-tiazol-5-carboxílico



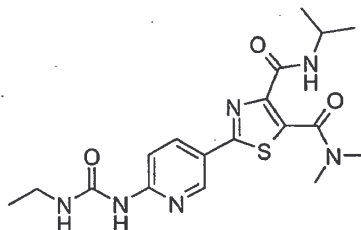
5

A una solución agitada de 2-[6-(3-etil-ureido)-piridin-3-il]-4-isopropilcarbamoil-tiazol-5-carboxilato de etilo (Ejemplo 65, 0,195 g, 0,48 mmol) en metanol (7 ml) se le añadió hidróxido de litio 2 N (2 ml). La mezcla se calentó hasta 50 °C durante una noche, luego se concentró hasta sequedad, se añadió agua y se ajustó el pH hasta pH 2 con ácido clorhídrico 2N. El sólido precipitado se filtró y se secó al vacío para dar 0,15 g (76,2%) del compuesto del título en forma de un sólido. RMN: 1,11 (t, 3H), 1,28 (d, 6H), 3,22 (q, 2H), 4,20 (m, 1H), 7,62 (d, 1H), 7,7 (r s ancho, 1H), δ 8,42 (dd, 1H), 8,57 (d, 1H), δ 9,03 (s, 1H).

10

Ejemplo 67

5-Dimetilamida de ácido 4-etilamida-2-[6-(3-etil-ureido)-piridin-3-il]-tiazol-4,5-dicarboxílico

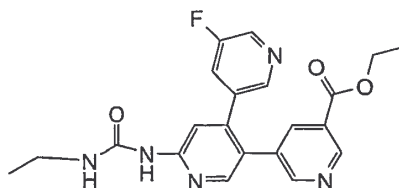


A una solución agitada de ácido 2-[6-(3-etil-ureido)-piridin-3-il]-4-isopropilcarbamoil-tiazol-5-carboxílico (Ejemplo 66, 0,15 g, 0,39 mM) en dimetilformamida seca (2 ml), se le añadieron HOBt (0,121 g, 0,79 mmol), N-metilmorfolina (0,131 ml, 0,79 mmol), hidrocloreuro de EDC (0,152 g, 0,79 mM) y N,N-dimetilamina (2 M en tetrahidrofurano) (0,198 ml, 0,39 mmol) a 0 °C y se agitó durante una noche a temperatura ambiente. Después de completar la reacción, la mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo (20 ml), luego se lavó con agua (1 x 20 ml), ácido clorhídrico 2 N (1 x 20 ml) y solución de bicarbonato sódico (1 x 20 ml). La capa orgánica se secó, se concentró, y el residuo se trituró con acetonitrilo (1 ml) para proporcionar 0,073 g (45,3%) del compuesto del título en forma de un sólido. MS (APCI): 405 (M+H⁺) para $C_{18}H_{24}N_6O_3S$; RMN: 1,1 (t, 3H), 1,20 (d, 6H), 2,84 (s, 3H), 2,99 (s, 3H), 3,19 (q, 2H), 4,08 (m, 1H), 7,62 (d, 1H), 7,76 (s ancho, 1H), 8,25 (dd, 1H), 8,91 (d, 1H), 9,519 (s ancho, 1H).

20

Ejemplo 68

6'-{[(Etilamino)carbonil]amino}-5"-fluoro-3,3':4',3"-terpiridina-5-carboxilato de etilo

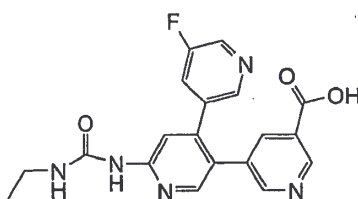


25

- 5 Se añadieron *N*-(5'-bromo-5-fluoro-3,4'-bipiridin-2'-il)-*N*-etilurea (Intermedio 30, 0,34 g, 1,00 mmol), 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)nicotinato de etilo (Oakwood Products, Inc., Cat. # 021607) (0,306 g, 1,10 mmol), tetraquis trifenil fosfina paladio (0,058 g, 0,05 mmol) y carbonato de cesio (0,359 g, 1,10 mmol) a un vial para microondas, y se desgasó con nitrógeno. Se añadió una solución de 1,4-dioxano:agua (4:1, 10 ml) a la solución, y la mezcla de reacción se calentó hasta 100 °C durante 30 minutos. La mezcla de reacción se repartió entre agua y acetato de etilo, y la capa orgánica se lavó con solución saturada de bicarbonato sódico, agua y salmuera, luego se secó sobre sulfato de magnesio. El disolvente se eliminó y el residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con (0-100% EtOAc/hexanos) para dar el compuesto del título en forma de un sólido blanco (190mg). MS (ESP): 410 (MH⁺) para C₂₁H₂₀FN₅O₃;
- 10 RMN: 1,24 (t, 3 H) 1,37 (t, 3 H) 3,34 - 3,51 (m, 2 H) 4,38 (q, 2 H) 7,08 (s, 1 H) 7,16 - 7,23 (m, 1 H) 8,06 (t, 1 H) 8,20 (s, 1 H) 8,26 (s, 1 H) 8,43 (dd, 2 H) 9,11 (d, 1 H) 9,16 (s, 1 H) 9,96 (s, 1 H).

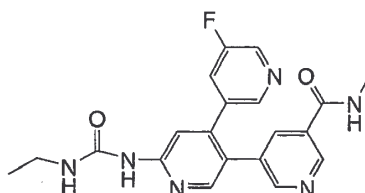
Ejemplo 69

Ácido 6'-[[etilamino]carbonil]amino]-5"-fluoro-3,3':4',3"-terpiridina-5-carboxílico



- 15 6'-[[etilamino]carbonil]amino]-5"-fluoro-3,3':4',3"-terpiridina-5-carboxilato de etilo (Ejemplo 68, 0,19 g, 0,46 mmol) se añadió a un matraz de 25 ml de fondo redondo con THF (3 ml) para dar una suspensión blanca. Se añadió hidróxido de litio (1,160 ml, 1,16 mmol) a la mezcla, y la solución se agitó a 45°C durante 2 h. El disolvente se eliminó a presión reducida, y el residuo resultante se diluyó con agua y se ajustó hasta pH~4 por HCl 2N. El precipitado que se formó se recogió por filtración, se lavó con agua y se secó para dar el compuesto del título en forma de un sólido blanco (154 mg). MS (ESP): 382 (MH⁺) para C₁₉H₁₆FN₅O₃; RMN: 1,08 (t, 3H), 3,13 - 3,24 (m, 2H), 7,63 (s, 1H) 7,64-7,68 (m, 1H) 7,69 - 7,77 (m, 1 H), 7,93 (t, 1H), 8,19 (t, 1H), 8,36 (s, 1 H), 8,45 (d, 1H), 8,55 (d, 1H), 8,90 (d, 1 H), 9,45 (s, 1H).

Ejemplo 70

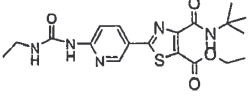
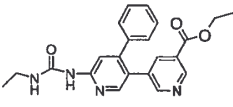
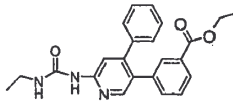
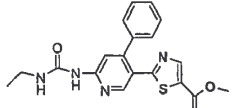
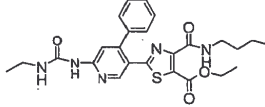
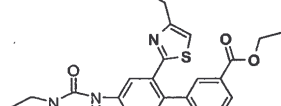
6'-[[etilamino]carbonil]amino]-5"-fluoro-*N*-metil-3,3':4',3"-terpiridina-5-carboxamida

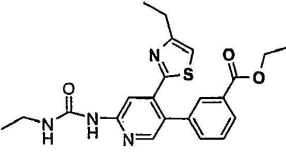
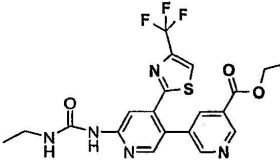
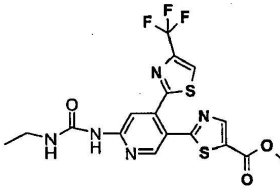
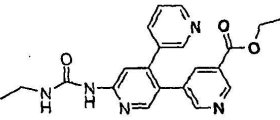
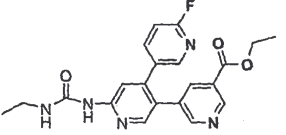
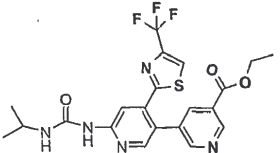
- 25 En un matraz de 25 ml con fondo redondo se introdujeron ácido 6'-[[etilamino]carbonil]amino]-5"-fluoro-3,3':4',3"-terpiridina-5-carboxílico (Ejemplo 69, 0,1 g, 0,26 mmol), HATU (0,130 g, 0,34 mmol) y DIEA (0,137 ml, 0,79 mmol) en DMF (2 ml) para dar una solución anaranjada. Se añadió metilamina (0,262 ml, 0,52 mmol) después de 15 min. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 h, luego se repartió entre agua y acetato de etilo, y se separaron las capas. La capa orgánica se lavó con solución saturada de bicarbonato de sodio, agua y salmuera, y se secó sobre sulfato de magnesio. El disolvente se eliminó y el residuo resultante se lavó con acetonitrilo para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (20 mg). MS (ESP): 395 (MH⁺) para C₂₀H₁₉FN₆O₂; RMN: 1,09 (t, 3H), 2,77 (d, 3H), 3,13 - 3,25 (m, 2H), 7,60 - 7,72 (m, 3H), 8,01 (t, 1H), 8,19 (t, 1H), 8,34 (d, 1H), 8,37 (s, 1H), 8,56 (d, 1H), 8,62 (d, 1H), 8,84 (d, 1H), 9,45 (s, 1H).
- 30

Ejemplos 71-89

Los siguientes compuestos se elaboraron por un método análogo al Ejemplo 1, a partir de los materiales de partida mencionados.

Ej.	Compuesto	Estructura	DATOS	MP
71	2-(6-[[etilamino]carbonil]amino)piridin-3-il)-4-[1-(2-metoxietil)-1H-imidazol-2-il]-1,3-tiazol-5-carboxilato de metilo		MS (ESP): 431(M+1) para $C_{18}H_{22}N_6O_4$ RMN: 1,09 (t, 3H); 3,15 (s, 3H), 3,16-3,22 (m, 2 H); 3,55 (t, 2H); 3,75 (s, 3H); 4,14 (t, 2H); 7,02 (s, 1H); 7,36 (s, 1 H); 7,63 (d, 1H); 7,79 (t, 1H); 8,29 (dd, 1H); 8,87 (d, 1H); 9,60 (s, 1H),	Intermedio 1 e Intermedio 54
72	2-(6-[[etilamino]carbonil]amino)piridin-3-il)-4-(1-metil-1H-1,2,4-triazol-5-il)-1,3-tiazol-5-carboxilato de metilo		MS (ES) MH^+ : 388 para $C_{16}H_{17}N_7O_3S$; RMN: 1,09 (t, 3H); 3,16-3,22 (m, 2 H); 3,78 (s, 3H); 3,81 (s, 3H); 7,64 (d, 1H); 7,75 (t, 1H); 8,10 (s, 1 H); 8,31 (dd, 1H); 8,89 (d, 1H); 9,60 (s, 1H),	Intermedio 1 e Intermedio 58
73	2-(6-[[etilamino]carbonil]amino)piridin-3-il)-4-[[2-(metoxietil)amino]carbonil]-1,3-tiazol-5-carboxilato de etilo		MS (ES) MH^+ : 422 para $C_{18}H_{23}N_5O_5S$;	Intermedio 1 y 2-cloro-4-[[2-(metoxietil)amino]carbonil]-1,3-tiazol-5-carboxilato de etilo (WO200608 43)
74	2-(6-[[etilamino]carbonil]amino)piridin-3-il)-4-[[1(1S)-2-metoxi-1-metiletil]amino]carbonil)-1,3-tiazol-5-carboxilato de etilo		MS (ES) MH^+ : 436 para $C_{19}H_{25}N_5O_5S$; RMN: 1,09 (t, 3H); 1,23 (d, 3H) 3,15-3,22 (m, 2H); 3,28 (s, 3H); 3,37-3,45 (m, 3 H); 3,50-3,56 (m, 1H), 4,28-4,36 (m, 1H); 7,64 (d, 1H); 7,76 (t, 1H); 8,39 (dd, 1H); 9,03 (d, 1H); 9,38 (d, 1H); 9,62 (s, 1H),	Intermedio 1 y 2-cloro-4-[[1(1S)-2-metoxi-1-metiletil]amino]carbonil)-1,3-tiazol-5-carboxilato de etilo (WO20060875 43)
75	2-(6-[[etilamino]carbonil]amino)piridin-3-il)-4-(1-metil-1H-imidazol-2-il)-1,3-tiazol-5-carboxilato de metilo		MS (ES) MH^+ : 387 para $C_{17}H_{18}N_6O_3S$; 1H -RMN (DMSO- d_6) δ : 1,09 (t, 3H); 3,15-3,24 (m, 2H); 3,62 (s, 3H); 3,76 (s, 3 H), 7,02 (s, 1H); 7,32 (s, 1H); 7,61 (d, 1H); 7,78 (t, 1H); 8,28 (dd, 1H); 8,86 (d, 1H); 9,59 (s, 1H),	Intermedio 1 e Intermedio 61

Ej.	Compuesto	Estructura	DATOS	MP
76	4-[(<i>tert</i> -butilamino)carbonil]-2-(6-[[etilamino]carbonil]amino)piridin-3-il)-1,3-tiazol-5-carboxilato de etilo		MS (ES) MH ⁺ : 420 para C ₁₉ H ₂₅ N ₅ O ₄ S; RMN: 1,09 (t, 3H); 1,28 (t, 3H); 1,36 (s, 9H); 3,14-3,22 (m, 2H); 4,29 (c, 2H); 7,62 (d, 1H); 7,75 (t, 1H); 8,21 (s, 1H); 8,27 (dd, 1H); 8,82 (d, 1H) 9,58 (s, 1H),	Intermedio 1 e Intermedio 63
77	6'-[[etilamino]carbonil]amino]-4'-fenil-3,3'-bipiridina-5-carboxilato de etilo		MS (ESP): 391 (M+1) para C ₂₂ H ₂₂ N ₄ O ₃ ; RMN: 1,09 (t, 3H); 1,27 (t, 3H); 3,18- 3,22 (m, 2H); 4,27 (c, 2H); 7,12-7,15 (m, 2H); 7,32-7,34 (m, 3H); 7,54 (s, 1H); 7,85 (s a, 1H) ; 7,95 (s, 1H); 8,33 (s, 1H); 8,50 (d, 1H); 8,91 (d, 1H); 9,41 (s, 1H)	Intermedio 35 y 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)nicotinato de etilo
78	3-(6-[[etilamino]carbonil]amino)-4-fenilpiridin-3-il)benzoato de etilo		MS (ESP): 390 (M+1) para C ₂₃ H ₂₃ N ₃ O ₃	Intermedio 35 y ácido [3-(etoxicarbonil)fenil]borónico
79	2-(6-[[etilamino]carbonil]amino)-4-fenilpiridin-3-il)-1,3-tiazol-5-carboxilato de etilo		MS (ESP): 383 (M+1) para C ₁₉ H ₁₈ N ₄ O ₃ S	Intermedio 52 y 2-bromo-1,3-tiazol-5-carboxilato de metilo
80	4-[[butilamino]carbonil]-2-(6-[[etilamino]carbonil]amino)-4-fenilpiridin-3-il)-1,3-tiazol-5-carboxilato de etilo		MS (ESP): 496 (M+1) para C ₂₅ H ₂₉ N ₅ O ₄ S; RMN: 0,90 (t, 3H); 1,09 (t, 3H); 1,28 (t, 3H); 1,30-1,34 (m, 2 H); 1,44-1,52 (m, 2H); 3,18-3,22 (m, 4 H); 4,17 (c, 2H); 7,30-7,38 (m, 2H); 7,53-7,56 (m, 4H); 7,72 (s, 1H); 8,51 (s a, 1H) ; 8,93 (s, 1H); 9,63 (s, 1H),	Intermedio 52 e Intermedio 5
81	6'-[[etilamino]carbonil]amino)-4'-(4-etil-1,3-tiazol-2-il)-3,3'-bipiridina-5-carboxilato de etilo		MS (ES) MH ⁺ : 425 para C ₂₂ H ₂₃ N ₅ O ₃ S; RMN: 1,05 (t, 3H); 1,11 (t, 3H); 1,31 (t, 3H); 2,62 (c, 2H); 3,18- 3,24 (m, 2H); 4,34 (c, 2H); 7,41 (s, 1H); 7,70 (s a, 1H) ; 8,13 (d, 2H); 8,30 (s, 1H); 8,70 (s, 1H); 9,07 (s, 1H); 9,48 (s, 1H)	Intermedio 44 y 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)nicotinato de etilo

Ej.	Compuesto	Estructura	DATOS	MP
82	3-[6-[[etilamino]carbonil]amino]-4-(4-etil-1,3-tiazol-2-il)piridin-3-il]benzoato de etilo		MS (ESP): 424 (M+1) para C ₂₂ H ₂₄ N ₄ O ₃ S	Intermedio 44 y ácido [3-(etoxicarbonil)fenil]borónico
83	6'-[[etilamino]carbonil]amino-4'-[4-(trifluorometil)-1,3-tiazol-2-il]-3,3'-bipiridina-5-carboxilato de etilo		MS (ES) MH ⁺ : 466 para C ₂₀ H ₁₈ F ₃ N ₅ O ₃ S; RMN: 1,11 (t, 3H); 1,31 (t, 3H); 3,18-3,24 (m, 2H); 4,34 (c, 2H); 7,57 (s, 1H); 8,16-8,18 (m, 1H); 8,21 (s, 1H); 8,39 (s, 1H); 8,58 (s, 1H); 8,75 (d, 1H); 9,10 (s, 1H); 9,52 (s, 1H)	Intermedio 38 y 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)nicotinato de etilo
84	2-{6-[[etilamino]carbonil]amino}-4-[4-(trifluorometil)-1,3-tiazol-2-il]piridin-3-il}-1,3-tiazol-5-carboxilato de metilo		MS (ES) MH ⁺ : 458 para C ₁₇ H ₁₄ F ₃ N ₅ O ₃ S ₂	Intermedio 51 y 2-bromo-1,3-tiazol-5-carboxilato de metilo
85	6'-[[etilamino]carbonil]amino-3,3':4',3''-terpiridina-5-carboxilato de etilo		MS (ESP): 392 (M+1) para C ₂₁ H ₂₁ N ₅ O ₃ ; ¹ H-RMN (DMSO-d ₆) δ: 1,09 (t, 3H); 1,27 (t, 3H); 3,14-3,24 (m, 2H); 4,28 (c, 2H); 7,35-7,39 (m, 1H); 7,60 (s, 2H); 7,80 (s, 1H); 7,97 (s, 1H); 8,35 (s, 1H); 8,37 (s, 1H); 8,52 (d, 2H); 8,94 (s, 1H); 9,45 (s, 1H)	Intermedio 34 y 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)nicotinato de etilo
86	6'-[[etilamino]carbonil]amino-6''-fluoro-3,3':4',3''-terpiridina-5-carboxilato de etilo		MS (ESP): 410 (M+1) para C ₂₁ H ₂₀ FN ₅ O ₃ ; ¹ H-RMN (DMSO-d ₆) δ: 1,11 (t, 3H); 1,29 (t, 3H); 3,15-3,24 (m, 2H); 4,31 (q, 2H); 7,19 (dd, 1H); 7,63 (s, 1H); 7,77-7,83 (m, 2H); 7,99 (s, 1H); 8,08 (d, 1H); 8,39 (s, 1H); 8,57 (d, 1H); 8,96 (s, 1H); 9,46 (s, 1H)	Intermedio 31 y 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)nicotinato de etilo
87	6'-[[isopropilamino]carbonil]amino-4'-[4-(trifluorometil)-1,3-tiazol-2-il]-3,3'-bipiridina-5-carboxilato de etilo		MS (ES) MH ⁺ : 480 para C ₂₁ H ₂₀ F ₃ N ₅ O ₃ S;	Intermedio 36 y 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)nicotinato de etilo

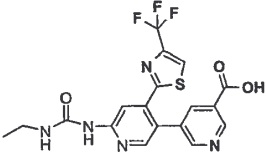
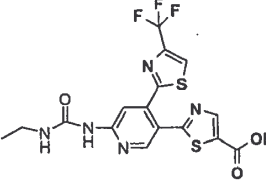
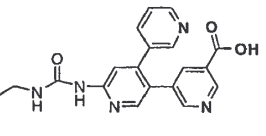
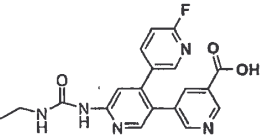
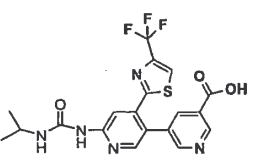
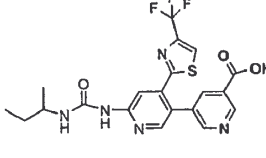
Ej.	Compuesto	Estructura	DATOS	MP
88	6'-[[<i>(sec</i> -butilamino)carbonil]amino]-4'-[4-(trifluorometil)-1,3-tiazol-2-il]-3,3'-bipiridina-5-carboxilato de etilo		MS (ES) MH ⁺ : 494 para C ₂₂ H ₂₂ F ₃ N ₅ O ₃ S	Intermedio 47 y 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)nicotinato de etilo

Ejemplos 89-106

Los siguientes compuestos se elaboraron por un método análogo al Ejemplo 17, a partir de los materiales de partida indicados.

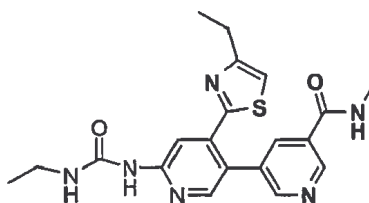
Ej.	Compuesto	Estructura	DATOS	MP
89	ácido 2-(6-[[<i>(etilamino)</i> carbonil]amino]piridin-3-il)-4-[1-(2-metoxietil)-1 <i>H</i> -imidazol-2-il]-1,3-tiazol-5-carboxílico		MS (ESP): 417 (M+1) para C ₁₈ H ₂₀ N ₆ O ₄ S; RMN: 1,09 (t, 3H); 3,15-3,23 (m, 2H); 3,23 (s, 3H); 3,80 (t, 2H); 4,93 (t, 2H); 7,48 (s, 1H); 7,63 (t, 2H); 7,83 (s a, 1H); 8,29 (dd, 1H); 8,86 (s, 1H); 9,58 (s, 1H);	Ejemplo 71 y LiOH 2N
90	ácido 2-(6-[[<i>(etilamino)</i> carbonil]amino]piridin-3-il)-4-(1-metil-1 <i>H</i> -1,2,4-triazol-5-il)-1,3-tiazol-5-carboxílico		MS (ES) MH ⁺ : 372 para C ₁₅ H ₁₅ N ₇ O ₃ S; RMN: 1,09 (t, 3H); 3,15-3,24 (m, 2H); 4,05 (s, 3H); 7,56 (d, 1H); 7,79 (t, 1H); 8,26 (s, 1H); 8,32 (dd, 1H); 8,89 (d, 1H); 9,59 (s, 1H)	Ejemplo 72 y LiOH 2N
91	ácido 2-(6-[[<i>(etilamino)</i> carbonil]amino]piridin-3-il)-4-[[<i>(2</i> -metoxietil)amino]carbonil]-1,3-tiazol-5-carboxílico		MS (ES) MH ⁺ : 394 para C ₁₆ H ₁₉ N ₅ O ₅ S; RMN: 1,08 (t, 3H); 3,14-3,23 (m, 2H); 3,27 (s, 3H); 3,53-3,56 (m, 4H); 7,63 (d, 1H); 7,71 (t, 1H); 8,37 (dd, 1H); 9,00 (d, 1H); 9,60 (s, 1H); 9,78 (s ancho, 1H)	Ejemplo 73 y LiOH 2N
92	ácido 2-(6-[[<i>(etilamino)</i> carbonil]amino]piridin-3-il)-4-[[<i>(1S)</i> -2-metoxi-1-metiletil]amino]carbonil)-1,3-tiazol-5-carboxílico		MS (ES) MH ⁺ : 408 para C ₁₇ H ₂₁ N ₅ O ₅ S; RMN: 1,09 (t, 3H); 1,22 (d, 3H); 3,14-3,22 (m, 2H); 3,27 (s, 3H); 3,37-3,45 (m, 3H); 3,50-3,56 (m, 1H); 4,29-4,36 (m, 1H); 7,64 (d, 1H); 7,76 (t, 1H); 8,39 (dd, 1H); 9,03 (d, 1H); 9,38 (d, 1H); 9,62 (s, 1H),	Ejemplo 74 y LiOH 2N
93	ácido 2-(6-[[<i>(etilamino)</i> carbonil]amino]piridin-3-il)-4-(1-metil-1 <i>H</i> -imidazol-2-il)-1,3-tiazol-5-carboxílico		MS (ES) MH ⁺ : 373 para C ₁₆ H ₁₆ N ₆ O ₃ S; RMN: 1,09 (t, 3H); 3,14-3,24 (m, 2H); 4,22 (s, 3H); 7,51 (s, 1H); 7,62 (d, 1H); 7,67 (s, 1H); 7,86 (t, 1H); 8,33 (dd, 1H); 8,90 (d, 1H); 9,58 (s, 1H),	Ejemplo 75 y LiOH 2N

Ej,	Compuesto	Estructura	DATOS	MP
94	ácido 4-[(<i>terc</i> -Butilamino)carbonil]-2-(6-[[etilamino]carbonil]amino)piridin-3-il)-1,3-tiazol-5-carboxílico		MS (ES) MH ⁺ : 392 para C ₁₇ H ₂₁ N ₅ O ₄ S; RMN: 1,09 (t, 3H); 1,45 (s, 9H); 3,14-3,22 (m, 2H); 7,62 (d, 1H); 7,78 (t, 1H); 8,38 (dd, 1H); 8,66 (s, 1H); 8,99 (d, 1H) 9,60 (s, 1H),	Ejemplo 76 y LiOH 2N
95	ácido 6'-[[etilamino]carbonil]amino)-4'-fenil-3,3'-bipiridina-5-carboxílico		MS (ESP): 363 (M+1) para C ₂₀ H ₁₈ N ₄ O ₃ ; RMN: 1,09 (t, 3H); 3,14- 3,22 (m, 2H); 7,11-7,15 (m, 2H); 7,32-7,34 (m, 3H); 7,53 (s, 1H); 7,90 (s ancho, 1H); 7,92(s, 1H); 8,30 (s, 1H); 8,44 (d, 1H); 8,87 (s, 1H); 9,40 (s, 1H)	Ejemplo 77 y LiOH
96	ácido 3-(6-[[etilamino]carbonil]amino)-4-fenilpiridin-3-il)benzoico		MS (ESP): 362 (M+1) para C ₂₁ H ₁₉ N ₃ O ₃ S; RMN: 1,09 (t, 3H); 3,14-3,22 (m, 2H); 7,09-7,13 (m, 2H); 7,28-7,38 (m, 5H); 7,49 (s, 1H); 7,66 (s, 1H); 7,78 (sd, 1H); 7,95 (s ancho, -1H); 8,2 (s, 1H); 9,35 (s, 1H),	Ejemplo 78 y LiOH 2N
97	ácido 2-(6-[[etilamino]carbonil]amino)-4-fenilpiridin-3-il)-1,3-tiazol-5-carboxílico		MS (ESP): 367 (M+1) para C ₁₈ H ₁₆ N ₄ O ₃ S; RMN: 1,08 (t, 3H); 3,14-3,20 (m, 2 H); 7,28- 7,31(m, 2 H); 7,45-7,52 (m, 4H); 7,69 (s, 1H); 8,27 (s, 1H); 8,85 (s, 1H); 9,55 (s, 1H); 13,46 (s, 1H),	Ejemplo 79 y LiOH 2N
98	ácido 4-[(butilamino)carbonil]-2-(6-[[etilamino]carbonil]amino)-4-fenilpiridin-3-il)-1,3-tiazol-5-carboxílico		MS (ESP): 496 (M+1) para C ₂₆ H ₂₉ N ₅ O ₄ S; RMN: 0,90 (t, 3H); 1,08 (t, 3H); 1,31-1,35 (m, 2 H); 1,54-1,58 (m, 2H); 3,16-3,23 (m, 4 H); 7,32-7,37 (m, 2H); 7,47 (s, 1H); 7,55-7,62 (m, 3H); 7,72 (s, 1H); 9,30 (s a, 1H) ; 9,64 (s, 1H); 9,76 (s, 1H),	Ejemplo 80 y LiOH 2N
99	ácido 6'-[[etilamino]carbonil]amino)-4'-(4-etil-1,3-tiazol-2-il)-3,3'-bipiridina-5-carboxílico		MS (ES) MH ⁺ : 397 para C ₁₉ H ₁₉ N ₅ O ₃ S; RMN: 1,05 (t, 3H); 1,11 (t, 3H); 2,62 (c, 2H); 3,18-3,24 (m, 2H); 7,40 (s, 1H); 7,67 (s ancho, 1H); 8,11 (d, 2H); 8,30 (s, 1H); 8,68 (s, 1H); 9,05 (s, 1H); 9,45 (s, 1H); 13,46 (s, 1H),	Ejemplo 81 y LiOH 2N
100	ácido 3-[6-[[etilamino]carbonil]amino)-4-(4-etil-1,3-tiazol-2-il)piridin-3-il]ácido benzoico		MS (ESP): 397 (M+1) para C ₂₀ H ₂₀ N ₄ O ₃ S; RMN: 1,11 (t, 3H); 1,31 (t, 3H); 2,54 (c, 2H); 3,18-3,24 (m, 2H); 7,34 (s, 1H); 7,46-7,52 (m, 2H); 7,78 (s, 2H); 7,94 (d, 1H); 8,13 (s, 2H); 8,20 (s, 1H); 9,39 (s, 1H)	Ejemplo 82 y LiOH 2N

Ej,	Compuesto	Estructura	DATOS	MP
101	ácido 6'-{[(etilamino)carbonil]amino}-4'-[4-(trifluorometil)-1,3-tiazol-2-il]-3,3'-bipiridina-5-carboxílico		MS (ES) MH ⁺ : 437 para C ₁₈ H ₁₄ F ₃ N ₅ O ₃ S; RMN: 1,11 (t, 3H); 3,18-3,24 (m, 2H); 7,57 (s, 1H); 8,15-8,18 (m, 1H); 8,22 (s, 1H); 8,37 (s, 1H); 8,57 (s, 1H); 8,72 (s, 1H); 9,08 (s, 1H); 9,51 (s, 1H); 13,53 (s, 1H)	Ejemplo 83 y LiOH 2N
102	ácido 2-{6-[[etilamino)carbonil]amino]-4-[4-(trifluorometil)-1,3-tiazol-2-il]piridin-3-il]-1,3-tiazol-5-carboxílico		MS (ES) MH ⁺ : 444 para C ₁₆ H ₁₂ F ₃ N ₅ O ₃ S ₂ ; RMN: 1,09 (t, 3H); 3,16-3,24 (m, 2H); 7,50 (s, 1H); 8,09 (s, 1H); 8,25 (s, 1H); 8,68 (d, 2H); 9,67 (s, 1H)	Ejemplo 84 y LiOH 2N
103	ácido 6'-{[(etilamino)carbonil]amino}-3,3':4',3"-terpiridina-5-carboxílico		MS (ESP): 364 (M+1) para C ₁₉ H ₁₇ N ₅ O ₃ ; RMN: 1,09 (t, 3H); 3,14-3,24 (m, 2H); 7,35-7,39 (m, 1H); 7,57 (d, 1H); 7,66 (s, 1H); 7,94-7,95 (m, 2H); 8,31-8,33 (m, 3H); 8,51 (d, 1H); 8,88 (d, 1H); 9,54 (s, 1H)	Ejemplo 85 y LiOH 2N
104	ácido 6'-{[(etilamino)carbonil]amino}-3,3':4',3"-terpiridina-5-carboxílico		MS (ESP): 382 (M+1) para C ₁₉ H ₁₆ FN ₅ O ₃ ; RMN: 1,11 (t, 3H); 1,29 (t, 3H); 3,15-3,24 (m, 2H); 4,31 (q, 2H); 7,19 (dd, 1H); 7,63 (s, 1H); 7,77-7,83 (m, 2H); 7,99 (s, 1H); 8,08 (d, 1H); 8,39 (s, 1H); 8,57 (d, 1H); 8,96 (s, 1H); 9,46 (s, 1H)	Ejemplo 86 y LiOH 2N
105	ácido 6'-{[(isopropilamino)carbonil]amino}-4'-[4-(trifluorometil)-1,3-tiazol-2-il]-3,3'-bipiridina-5-carboxílico		MS (ES) MH ⁺ : 452 para C ₁₉ H ₁₆ F ₃ N ₅ O ₃ S; RMN: 1,14 (d, 6H); 3,79-3,81 (m, 1H); 7,53 (s, 1H); 8,04 (s, 1H); 8,28 (s, 2H); 8,40 (s, 1H); 8,51 (s, 1H); 8,99 (d, 1H); 9,39 (s, 1H)	Ejemplo 87 y LiOH 2N
106	ácido 6'-{[(sec-butilamino)carbonil]amino}-4'-[4-(trifluorometil)-1,3-tiazol-2-il]-3,3'-bipiridina-5-carboxílico		MS (ES) MH ⁺ : 466 para C ₂₀ H ₁₈ F ₃ N ₅ O ₃ S; RMN: 0,89 (t, 3H); 1,11 (d, 3H); 1,40-1,49 (m, 2H); 3,58-3,81 (m, 1H); 7,43 (d, 1H); 8,00-8,17 (m, 1H); 8,23 (s, 1H); 8,35 (s, 1H); 8,55 (s, 1H); 8,67 (s, 1H); 9,06 (d, 1H); 9,37 (s, 1H)	Ejemplo 88 y LiOH 2N

Ejemplo 107

6'-{[(Etilamino)carbonil]amino}-4'-[4-etil-1,3-tiazol-2-il]-N-metil-3,3'-bipiridina-5-carboxamida



- 5 Se añadieron trietilamina (30,6 mg, 0,30 mmol) y metanamina (0,075 ml, 0,15 mmol), (solución 2M en metanol) a una solución de ácido 4'-(4-etiltiazol-2-il)-6'-(3-etilureido)-3,3'-bipiridina-5-carboxílico (Ejemplo 99, 60 mg, 0,15 mmol) en DMF (1,5 ml). La solución se agitó durante 10 minutos y luego se añadió hexafluorofosfato de 2-(3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-3-il)-1,1,3,3-tetrametilisouronio(V) (57,4 mg, 0,15 mmol). La solución amarilla ligera resultante se agitó a temperatura ambiente durante una hora. Se retiró una pequeña alícuota y se analizó por LCMS.
- 10 Ya que la reacción no se había completado, se añadió un equivalente más de solución de metilamina y HATU. El análisis y la adición de metilamina y HATU se repitieron 3-4 veces, no obstante, la reacción no se completó. Se diluyó luego con agua y se extrajo con acetato de etilo 2-3 veces. El extracto se lavó con agua (3 veces), salmuera y se secó sobre sulfato de magnesio, luego se concentró para dar el compuesto del título en forma de un sólido blanquecino, que se trituró y liofilizó para eliminar el exceso de disolvente (15 mg). MS (ES) MH^+ : 411 para $C_{20}H_{22}N_6O_2S$; RMN: 1,08 (t, 3H); 1,11 (t, 3H); 2,64 (c, 2H); 2,79 (d, 3H); 3,17- 3,22 (m, 2H); 7,40 (s, 1H); 7,66 (s, 1H); 8,12 (d, 1H); 8,16 (s, 1H); 8,28 (s, 1H); 8,55 (s, 1H); 8,68 (s, 1H); 8,99 (d, 1H); 9,02 (s, 1H); 9,44 (s, 1H).

Ejemplos 108-130

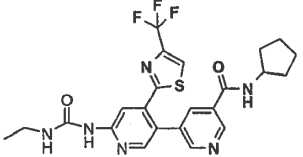
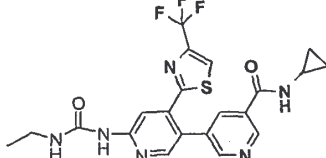
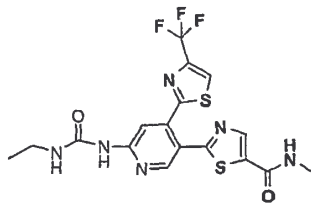
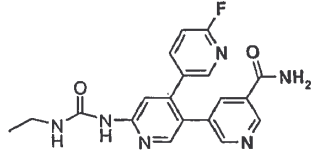
Los siguientes compuestos se elaboraron por un método análogo al Ejemplo 107, a partir del material indicado.

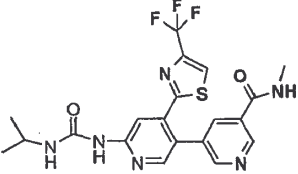
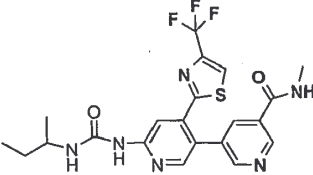
Ej.	Compuesto	Estructura	DATOS	MP
108	<i>N</i> ⁴ -Butil-2-(6- {[(etilamino)carbonil]amino} piridin- 3-il)- <i>N</i> ⁵ -metil-1,3-tiazol-4,5- dicarboxamida		<u>MS (ESP)</u> : 405 (M+1) para C ₁₈ H ₂₄ N ₆ O ₃ S;RMN: 0,91 (s, 3H); 1,09 (s, 3H);1,29-1,36 (m, 2H); 1,53-1,57 (m, 2H); 2,84 (d, 3 H); 7,58 (d, 1H), 7,77 (s ancho, 1H); 8,35 (d, 1H); 8,99 (s, 1H); 9,25 (s ancho, 1H); 9,55 (s, 1H); 11,26 (s, 1H),	Ejemplo 26 y metilamina (solución 2M en THF)
109	<i>N</i> ⁴ -Butil-2-(6- {[(etilamino)carbonil]amino} piridin- 3-il)- <i>N</i> ⁵ , <i>N</i> ⁵ -dimetil-1,3-tiazol-4,5- dicarboxamida		MS (ES) MH ⁺ : 419 para C ₁₉ H ₂₆ N ₆ O ₃ S; RMN: 0,89 (s, 3H); 1,09 (s, 3H);1,27-1,36 (m, 2H); 1,46-1,54 (m, 2H); 2,82 (s, 3 H); 2,98 (s, 3H); 3,16-3,25 (m, 4 H); 7,62 (d, 1H), 7,74 (s ancho, 1H); 8,28 (dd, 1H); 8,61 (t, 1H); 8,88 (d, 1H); 9,54 (s, 1H),	Ejemplo 26 y dimetilamina (solución 2M en THF)
110	<i>N</i> ⁴ -(<i>terc</i> -Butil)-2-(6- {[(etilamino)carbonil]amino} piridin- 3-il)- <i>N</i> ⁵ , <i>N</i> ⁵ -dimetil-1,3-tiazol-4,5- dicarboxamida		MS (ES) MH ⁺ : 419 para C ₁₉ H ₂₆ N ₆ O ₃ S; RMN: 1,09 (s, 3H); 1,39 (s, 9 H); 2,83 (s, 3H); 2,99 (s, 3H); 3,16- 3,22 (m, 2H); 7,58 (d, 1H); 7,71 (s, 1H); 7,85 (s ancho, 1H); 8,29 (dd, 1H); 8,87 (d, 1H); 9,56 (s, 1H),	Ejemplo 94 y dimetilamina (solución 2M en THF)
111	<i>N</i> ⁴ -(<i>terc</i> -Butil)-2-(6- {[(etilamino)carbonil]amino} piridin- 3-il)-1,3-tiazol-4,5-dicarboxamida		MS (ES) MH ⁺ : 391 para C ₁₇ H ₂₂ N ₆ O ₃ S; RMN: 1,09 (s, 3H); 1,43 (s, 9 H); 3,16-3,22 (m, 2H); 7,58 (d, 1H), 7,85 (s ancho, 1H); 8,07 (d, 1H); 8,29 (s, 1H), 8,33 (dd, 1 H); 8,92 (d, 1H); 9,56 (s, 1H); 10,44 (d, 1H),	Ejemplo 94, cumil amina seguida de TFA

Ej.	Compuesto	Estructura	DATOS	MP
112	2-(6-[[[(Etilamino)carbonil]amino]piridin-3-il]- <i>N,N</i> -dimetil-4-(1-metil-1 <i>H</i> -imidazol-2-il)-1,3-tiazol-5-carboxamida		MS (ES) MH ⁺ : 400 para C ₁₈ H ₂₁ N ₇ O ₂ S; RMN: 1,09 (t, 3H); 2,69 (s, 3H); 2,94 (s, 3H); 3,17-3,22 (m, 2H); 3,98 (s, 3H); 7,00 (s, 1H); 7,30 (s, 1H); 7,59 (d, 1H); 7,86 (t, 1H); 8,27 (dd, 1H); 8,83 (d, 1H); 9,53 (s, 1H),	Ejemplo 93 y dimetilamina (solución 2M en THF)
113	2-(6-[[[(Etilamino)carbonil]amino]piridin-3-il]- <i>N,N</i> -dimetil-4-(1-metil-1 <i>H</i> -1,2,4-triazol-5-il)-1,3-tiazol-5-carboxamida		MS (ES) MH ⁺ : 401 para C ₁₇ H ₂₀ N ₈ O ₂ S; RMN: 1,09 (t, 3H); 2,77 (s, 3H); 2,99 (s, 3H); 3,17-3,22 (m, 2H); 4,24 (s, 3H); 7,64 (d, 1H); 7,84 (t, 1H); 8,04 (s, 1H); 8,30 (dd, 1H); 8,88 (d, 1H); 9,56 (s, 1H)	Ejemplo 90 y dimetilamina (solución 2M en THF)
114	6'-[[[(Etilamino)carbonil]amino] -4'-fenil-3,3'-bipiridina-5-carboxamida		MS (ESP): 362 (M+1) para C ₂₀ H ₁₉ N ₅ O ₂ ¹ H- RMN (DMSO-d ₆) δ: 1,11 (t, 3H); 3,18-3,22 (m, 2H); 7,13-7,16 (m, 3H); 7,32-7,35 (m, 3H); 7,55 (s, 1H); 7,60 (s, 1H); 7,88 (s a, 1H); 8,05 (s, 1H); 8,15 (s, 1H); 8,30 (d, 1H); 8,32 (d, 1H); 8,85 (s, 1H); 9,42 (s, 1H)	Ejemplo 95 y cumilamina seguida de TFA
115	2-(6-[[[(Etilamino)carbonil]amino]piridin-3-il]- <i>N</i> ^t -metil-1,3-tiazol-4,5-dicarboxamida		MS (ESP): 349 (M+1) para C ₁₄ H ₁₆ N ₆ O ₃ S; RMN: 1,09 (t, 3H); 2,85 (d, 3H); 3,16-3,22 (m, 2H); 7,61 (d, 1H); 7,75 (s, 1H); 8,05 (s, 1H); 8,34 (dd, 1H); 8,96 (s, 1H); 9,19 (d, 1H); 9,56 (s, 1H); 10,64 (s, 1H),	Ejemplo 24 y cumilamina seguida de TFA
116	2-(6-[[[(Etilamino)carbonil]amino]piridin-3-il]- <i>N</i> ^t -(2-metoxietil)-1,3-tiazol-4,5-dicarboxamida		MS (ES) MH ⁺ : 393 para C ₁₆ H ₂₀ N ₆ O ₄ S; RMN: 1,09 (t, 3H); 3,16-3,23 (m, 2H); 3,27 (s, 3 H); 3,50 (s, 4H); 7,69 (d, 1H); 7,77 (s, 1H); 8,07 (s, 1H); 8,34 (dd, 1H); 8,97 (d, 1H); 9,20 (s, 1H); 9,56 (s, 1H); 10,56 (s, 1H)	Ejemplo 91 y cumilamina seguida de TFA

Ej.	Compuesto	Estructura	DATOS	MP
117	2-(6-[[[Etilamino]carbonil]amino]piridin-3-il)- <i>N</i> ⁴ -[(1 <i>S</i>)-2-metoxi-1-metiletil]-1,3-tiazol-4,5-dicarboxamida		MS (ES) MH ⁺ : 407 para C ₁₇ H ₂₂ N ₆ O ₄ S; RMN: 1,09 (t, 3H); 1,19 (d, 3H) 3,15-3,22 (m, 2H); 3,28 (s, 3H); 3,37-3,45 (m, 1 H); 3,49-3,54 (m, 1H), 4,21-4,31 (m, 1H); 7,60 (d, 1H); 7,83 (t, 1H); 8,07 (d, 1H); 8,36 (dd, 1H); 8,85 (d, 1H); 9,00 (d, 1H); 9,57 (s, 1H); 10,55 (d, 1H),	Ejemplo 92 y cumilamina seguida de TFA
118	2-(6-[[[Etilamino]carbonil]amino]piridin-3-il)- <i>N</i> ⁴ -[(1 <i>S</i>)-2-metoxi-1-metiletil]- <i>N</i> ^β , <i>N</i> ^β -dimetil-1,3-tiazol-4,5-dicarboxamida		MS (ES) MH ⁺ : 435 para C ₁₉ H ₂₆ N ₆ O ₄ S; RMN: 1,09 (t, 3H); 1,15 (d, 3H); 2,83 (s, 3H); 2,98 (s, 3H); 3,18-3,22 (m, 2H); 3,26 (s, 3H); 3,30-3,34 (m, 1 H); 3,42-3,46 (m, 1H), 4,16-4,19 (m, 1H); 7,61 (d, 1H); 7,78 (s, 1H); 8,28 (t, 2H); 8,90 (s, 1H); 9,56 (s, 1H)	Ejemplo 92 y dimetilamina (solución 2M en THF)
119	6'-[[[Etilamino] carbonil]amino }-4'-(4-etil-1,3-tiazol-2-il)-3,3'-bipiridina-5-carboxamida		MS (ES) MH ⁺ : 397 para C ₁₉ H ₂₀ N ₆ O ₂ S; RMN: 1,08 (t, 3H); 1,11 (t, 3H); 2,64 (c, 2H); 3,17- 3,22 (m, 2H); 7,40 (s, 1H); 7,64 (s, 1H); 7,65 (s a, 1H) ; 8,15 (s, 2H); 8,29 (s, 1H); 8,55 (s, 1H); 9,02 (s, 1H); 9,44 (s, 1H)	Ejemplo 99 y cumilamina seguida de TFA
120	6'-[[[Etilamino] carbonil]amino }-4'-(4-etil-1,3-tiazol-2-il)- <i>N</i> -metil-3,3'-bipiridina-5-carboxamida		MS (ES) MH ⁺ : 411 para C ₂₀ H ₂₂ N ₆ O ₂ S; RMN: 1,08 (t, 3H); 1,11 (t, 3H); 2,64 (c, 2H); 2,79 (d, 3H); 3,17- 3,22 (m, 2H); 7,40 (s, 1H); 7,66 (s, 1H); 8,12 (d, 1H); 8,16 (s, 1H); 8,28 (s, 1H); 8,55 (s, 1H); 8,68 (s, 1H); 8,99 (d, 1H); 9,02 (s, 1H); 9,44 (s, 1H)	Ejemplo 99 y solución 2M de N-metilamina en THF

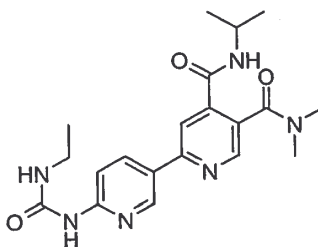
Ej.	Compuesto	Estructura	DATOS	MP
121	6'-{[(Etilamino)carbonil]amino} -4'-[4-(trifluorometil)-1,3-tiazol-2-il]-3,3'-bipiridina-5-carboxamida		MS (ES) MH ⁺ : 437 para C ₁₈ H ₁₅ F ₃ N ₆ O ₂ S; RMN: 1,09 (t, 3H); 3,18- 3,24 (m, 2H); 7,45 (s a, 1H); 7,65 (s, 1H); 8,16 (s, 1H); 8,18 (s, 1H); 8,24 (s, 1H); 8,35 (s, 1H); 8,55 (d, 1H); 8,60 (d, 1H); 9,05 (s, 1H); 9,49 (s, 1H)	Ejemplo 101 y cumilamina seguida de TFA
122	6'-{[(Etilamino)carbonil]amino} -N-metil-4'-[4-(trifluorometil)-1,3-tiazol-2-il]-3,3'-bipiridina-5-carboxamida		MS (ES) MH ⁺ : 451 para C ₁₉ H ₁₇ F ₃ N ₆ O ₂ S; RMN: 1,09 (t, 3H); 2,78 (d, 3H); 3,16-3,22 (m, 2H); 7,50 (s ancho, 1H); 8,15 (d, 1H); 8,24 (s, 1H); 8,34 (s, 1H); 8,55 (s, 1H); 8,59 (d, 1H); 8,65 (d, 1H); 9,01 (s, 1H); 9,48 (s, 1H)	Ejemplo 101 y metilamina (solución 2M en THF)
123	N-(<i>terc-Butil</i>)-6'-{[(etilamino)carbonil]amino} -4'-[4-(trifluorometil)-1,3-tiazol-2-il]-3,3'-bipiridina-5-carboxamida		MS (ES) MH ⁺ : 492 para C ₂₂ H ₂₃ F ₃ N ₆ O ₂ S; RMN: 1,09 (t, 3H); 1,37 (s, 9H); 3,12-3,22 (m, 2H); 7,55 (s a, 1H); 7,99 (s, 1H); 8,17 (t, 1H); 8,23 (s, 1H); 8,36 (s, 1H); 8,52-8,58 (m, 2H); 8,97 (d, 1H); 9,48 (s, 1H)	Ejemplo 101 y <i>terc</i> -butil amina
124	6'-{[(Etilamino)carbonil]amino} -N-[(1 <i>S</i>)-2-metoxi-1-metiletil]-4'-[4-(trifluorometil)-1,3-tiazol-2-il]-3,3'-bipiridina-5-carboxamida		MS (ES) MH ⁺ : 509 para C ₂₂ H ₂₃ F ₃ N ₆ O ₃ S; RMN: 1,09 (t, 3H); 1,11 (d, 3H); 3,15-3,21 (m, 2H); 3,24 (s, 3H); 3,25-3,30 (m, 1H); 3,34-3,41 (m, 1H); 4,14-4,27 (m, 1H); 7,59 (s a, 1H); 8,15-8,20 (m, 1H); 8,23 (s, 1H); 8,36 (s, 1H); 8,43-8,45 (m, 1H); 8,55 (s, 1H); 9,01 (d, 1H); 9,48 (s, 1H)	Ejemplo 101 y [(1 <i>S</i>)-2-metoxi-1-metiletil]amina

Ej.	Compuesto	Estructura	DATOS	MP
125	<i>N</i> -Ciclopentil-6'- {[(etilamino)carbonil]amino} -4'-[4-(trifluorometil)-1,3-tiazol-2-il]-3,3'-bipiridina-5-carboxamida		MS (ES) MH ⁺ : 505 para C ₂₃ H ₂₃ F ₃ N ₆ O ₃ S; RMN: 1,09 (t, 3H); 1,39-1,61 (m, 4 H); 1,60-1,77 (m, 2H); 1,79-1,95 (m, 2H); 3,16- 3,26 (m, 2H); 4,18-4,26 (m, 1H); 7,54 (t, 1H); 8,14-8,21 (m, 1H); 8,24 (s, 1H); 8,36 (s, 1H); 8,47 (d, 1H); 8,56 (dd, 1H); 9,01 (d, 1H); 9,49 (s, 1H)	Ejemplo 101 y ciclopentano-amina
126	<i>N</i> -Ciclopropil-6'- {[(etilamino)carbonil]amino} -4'-[4-(trifluorometil)-1,3-tiazol-2-il]-3,3'-bipiridina-5-carboxamida		MS (ES) MH ⁺ : 477 para C ₂₁ H ₁₉ F ₃ N ₆ O ₂ S; RMN: 0,49-0,61 (m, 2H); 0,64-0,82 (m, 2H); 1,09 (t, 3H); 2,77-2,97 (m, 1H); 3,17-3,24 (m, 2H); 7,53 (t, 1H); 8,14 (m, 1H); 8,23 (s, 1H); 8,34 (s, 1H); 8,54-8,59 (m, 2H); 8,64 (d, 1H); 8,99 (d, 1H); 9,48 (s, 1H)	Ejemplo 101 y ciclopropilamina
127	2-{6-[(Etilamino)carbonil]amino} -4-[4-(trifluorometil)-1,3-tiazol-2-il]piridin-3-il]- <i>N</i> -metil-1,3-tiazol-5-carboxamida		MS (ES) MH ⁺ : 457 para C ₁₇ H ₁₅ F ₃ N ₆ O ₂ S ₂ ; RMN: 1,09 (t, 3H); 2,76 (d, 3H); 3,17-3,24 (m, 2H); 7,48 (t, 1H); 8,08 (s, 1H); 8,32 (s, 1H); 8,65 (s, 1H); 8,68 (s, 1H); 8,70 (s, 1H); 9,64(s, 1H)	Ejemplo 102 y metilamina (solución 2M en THF)
128	6'-{[(Etilamino)carbonil]amino} -6"-fluoro-3,3':4',3"-terpiridina-5-carboxamida		MS (ESP): 381 (M+1) para C ₁₉ H ₁₇ FN ₆ O ₂ ; ¹ H-RMN (DMSO-d ₆) δ: 1,09 (t, 3H); 3,18-3,22 (m, 2H); 7,12 (dd, 1H); 7,57 (s, 2H); 7,65-7,73 (m, 2H); 7,96-7,99 (m, 2H); 8,07 (s, 1H); 8,30 (s, 1H); 8,32 (d, 1H); 8,83 (d, 1H); 9,39 (s, 1H)	Ejemplo 104 y cumilamina seguida de TFA

Ej.	Compuesto	Estructura	DATOS	MP
129	6'- {[(Isopropilamino)carbonil]amino}- N-metil-4'-[4-(trifluorometil)-1,3- tiazol-2-il]-3,3'-bipiridina-5- carboxamida		MS (ES) MH ⁺ : 465 para C ₂₀ H ₁₉ F ₃ N ₆ O ₂ S; RMN: 1,17 (d, 6H); 2,79 (d, 3H); 3,80-3,84 (m, 1H); 7,40 (d, 1H); 8,16 (d, 1H); 8,27 (s, 1H); 8,35 (s, 1H); 8,56 (s, 1H); 8,59 (d, 1H); 8,68 (d, 1H); 9,01 (s, 1H); 9,36 (s, 1H)	Ejemplo 105 y metilamina (solución 2M en THF)
130	6'-{[(Sec- butilamino)carbonil]amino}-N-metil- 4'-[4-(trifluorometil)-1,3-tiazol-2-il]- 3,3'-bipiridina-5-carboxamida		MS (ES) MH ⁺ : 479 para C ₂₁ H ₂₁ F ₃ N ₆ O ₂ S; RMN: 0,90 (t, 3H); 1,12 (d, 3H); 1,46-1,52 (m, 2H); 2,80 (d, 3H); 3,66- 3,73 (m, 2H); 7,42 (d, 1H); 8,16 (d, 1H); 8,28 (s, 1H); 8,36 (s, 1H); 8,56 (d, 1H); 8,68 (d, 1H); 9,03 (d, 1H); 9,39 (s, 1H)	Ejemplo 106 y metilamina (solución 2M en THF)

Ejemplo 131

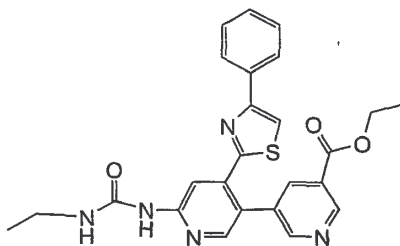
5-Dimetil amida 4-isopropilamida de ácido 6'-(3-etil-ureido)-[2,3']bipiridinil-4,5-dicarboxílico



- 5 En un recipiente para microondas de 80 ml, se introdujeron N-etil-N'-[5-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-
piridin-2-il]-urea (Intermedio 1, 0,6 g, 2,23 moles), 3-dimetilamida 4-isopropilamida de ácido 6-cloro-piridina-3,4-
dicarboxílico (Intermedio 64, 0,65 g, 2,23 moles) y carbonato de cesio (0,724 g, 2,23 mM), Pd(PPh₃)₄ (0,257 g, 0,223
moles) en dioxano : agua (4:1) (15 ml) y se desgaseó durante 30 min. La mezcla de reacción se calentó hasta 100
10 °C durante 30 min mediante calor de microondas. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo (30 ml) y
agua (30 ml), y las capas orgánica y acuosa se separaron. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (2 x 25 ml)
y los extractos se añadieron a la capa orgánica, luego se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a presión
reducida. La purificación por cromatografía en columna (sílice, metanol al 4% en diclorometano) proporcionó un
residuo sólido. El residuo se agitó en acetato de etilo (5 ml) durante 20 min, luego se filtró para obtener 0,098 g
15 (11,04%) del compuesto del título en forma de un sólido blanco. MS (ESP): 398 (MH⁺) para C₂₀H₂₆N₆O₃; RMN: 1,11
(t, 3H), 1,17 (d, 6H), 2,8 (s, 3H), 2,97 (s, 3H), 3,21 (q, 2H), 4,02 (m, 1H), 7,56 (d, 1H), 7,96 (s ancho, 1H), 8,069 (s,
1H), 8,410 (d, 1H), 8,49 (s, 1H), 8,54 (s, 1H), 8,97 (s, 1H), 9,40 (s, 1H).

Ejemplo 131

6'-[[[etilaminocarbonil]amino]-4'-(4-fenil-1,3-tiazol-2-il)-3,3'-bipiridina-5-carboxilato de etilo



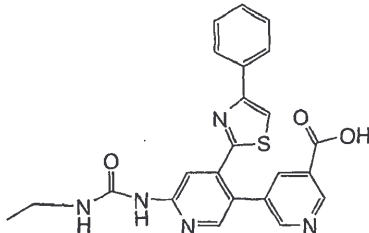
5 Se combinaron N-[5-bromo-4-(4-fenil-1,3-tiazol-2-il)piridin-2-il]-N'-etilurea (Intermedio 69, 0,17 g, 0,42 mmol), 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)nicotinato de etilo (0,14 g, 0,51 mmol), tetraquis trifenil fosfina paladio (0,024 g, 0,02 mmol) y carbonato de cesio (0,165 g, 0,51 mmol) en un vial de microondas, y se desgaseó con nitrógeno. Se añadió 1,4-dioxano:agua (4:1, 2,5 ml) a la mezcla, y la mezcla de reacción se calentó hasta 100 °C durante 60 minutos. La mezcla de reacción se repartió entre agua y acetato de etilo y las fases se separaron. La

10 capa orgánica se lavó con NaHCO₃ saturado, agua y salmuera, después se secó sobre sulfato de magnesio. La capa orgánica se concentró para formar un precipitado, y los sólidos resultantes se filtraron y luego se lavaron con acetonitrilo seguido de cloroformo para proporcionar 200 mg del compuesto del título en forma de un sólido blanquecino.

15 LC/MS (ES⁺)[(M+H)⁺]: 474 para C₂₅H₂₃N₅O₃S. ¹H RMN (300 MHz, CHCl₃): 1,28 (t, 3 H), 1,39 (t, 3 H), 3,44-3,49 (m, 2 H), 4,41 (q, 2 H), 7,31 - 7,39 (m, 2 H), 7,52 (s, 1H), 7,62 (d, 2H), 8,17 (s, 1 H), 8,28 (t, 1 H), 8,32 (t, 1 H), 8,4 (s, 1H), 8,71 (d, 1 H), 8,73 (d, 1 H), 9,23 (d, 1 H), 9,27 (s, 1 H).

Ejemplo 132

Ácido 6'-[[[etilamino]carbonil]amino]-4'-(4-fenil-1,3-tiazol-2-il)-3,3'-bipiridina-5-carboxílico

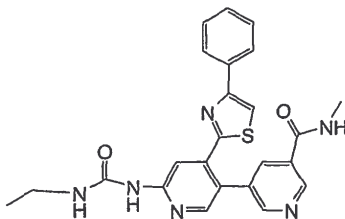


20 En un matraz de 25 ml con fondo redondo se suspendió 6'-[[[etilamino]carbonil]amino]-4'-(4-fenil-1,3-tiazol-2-il)-3,3'-bipiridina-5-carboxilato de etilo (Ejemplo 131, 0,20 g, 0,42 mmol) en THF (3 ml). Se añadió LiOH 1N (1,20 ml, 1,21 mmol) y la solución se agitó a temperatura ambiente durante la noche. El disolvente se eliminó y el residuo resultante se diluyó con agua. El pH se ajustó hasta 4 (papel pH) con HCl 2N. Se formaron sólidos blancos. Se trituraron con acetonitrilo durante 30 minutos y después se filtraron, se lavaron con acetonitrilo y se secaron al vacío para dar 58 mg del compuesto del título.

25 LC/MS (ES⁺)[(M+H)⁺]: 446 para C₂₃H₁₉N₅O₃S. ¹H RMN (300 MHz, d₆-DMSO): 1,10 (t, 3H), 3,21 (m, 2H), 7,32-7,40 (m, 3H), 7,65 (t, 1H), 7,70 (s, 1 H), 7,72 (s, 1H), 8,22 (s, 1H), 8,23-8,26 (m, 2H), 8,31 (s, 1H), 8,73 (d, 1H), 9,08 (d, 1H), 9,45 (s, 1H).

Ejemplo 133

6'-[[[etilamino]carbonil]amino]-N-metil-4'-(4-fenil-1,3-tiazol-2-il)-3,3'-bipiridina-5-carboxamida



30

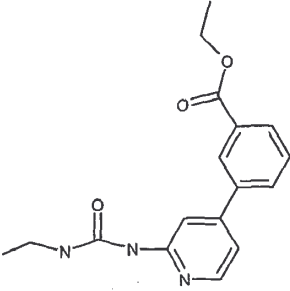
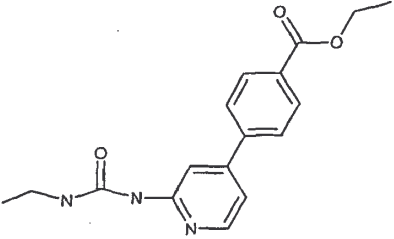
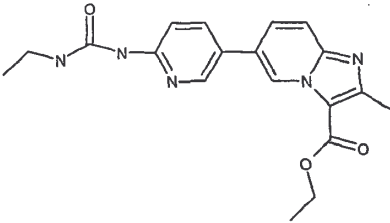
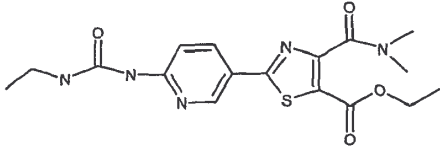
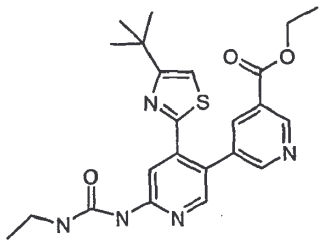
5 Hexafluorofosfato de 2-(3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-3-il)-1,1,3,3-tetrametilouronio (V) (73,7 mg, 0,19 mmol), DIEA (78,6 mg, 0,45 mmol) y metilamina (solución 2M en THF, 0,15 ml, 0,30 mmol) se añadieron a una solución de ácido 6'-[[etilamino]carbonil]amino-4'-(4-fenil-1,3-tiazol-2-il)-3,3'-bipiridina-5-carboxílico (Ejemplo 132, 66,4 mg, 0,15 mmol) en DMF (1,5 ml). La solución amarilla ligera resultante se agitó a temperatura ambiente durante tres horas. La mezcla de reacción se repartió entre agua y acetato de etilo y las capas se separaron. La capa orgánica se lavó con NaHCO₃ saturado, agua y salmuera, después se secó sobre sulfato de magnesio. El disolvente se eliminó y el residuo resultante se lavó con acetonitrilo y se filtró para dar 33 mg del compuesto del título.

10 LC/MS (ES⁺)[(M+H)⁺]: 459 para C₂₄H₂₂N₆O₂S. ¹H RMN (300 MHz, d₆-DMSO): 1,12 (t, 3H), 2,80 (d, 3 H), 3,22 (m, 2H), 7,34- 7,43 (m, 3H), 7,70 (t, 1H), 7,75 (m, 2H), 8,23 (m, 2H), 8,32 (d, 2H), 8,63 (d, 1H), 8,74 (m, 1H), 9,04 (d, 1H), 9,52 (s, 1H).

Ejemplos 134-141

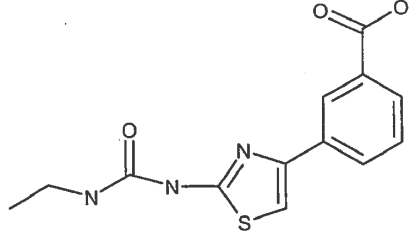
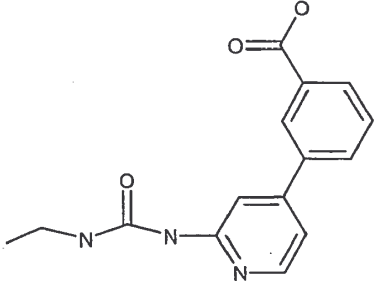
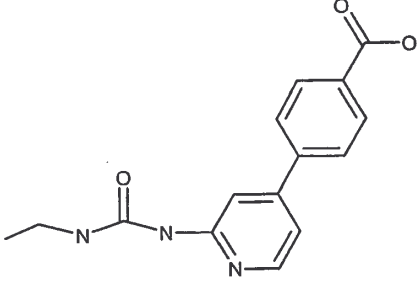
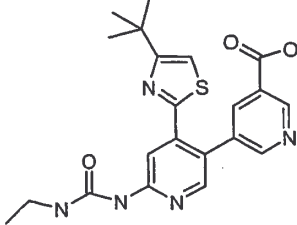
Los siguientes compuestos se prepararon por un método análogo al Ejemplo 1.

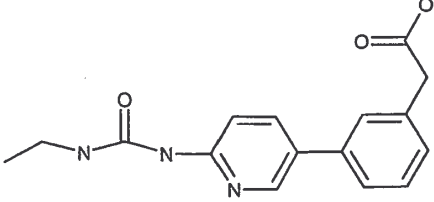
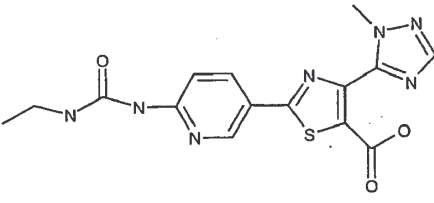
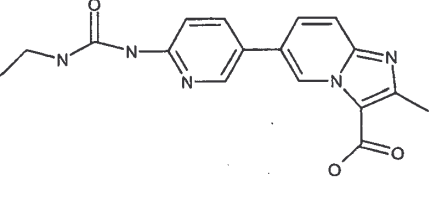
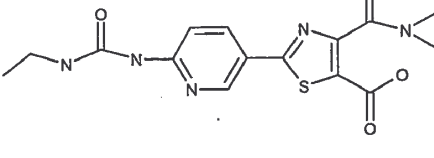
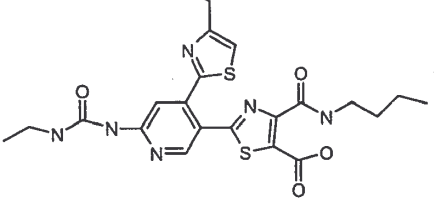
Ej.	Compuesto	Estructura
134	3-(2-[[etilamino]carbonil]amino)-1,3-tiazol-4-il)benzoato de metilo	
135	2-(2-[[etilamino]carbonil]amino) pirimidin-5-il)-1,3-benzotiazol-7-carboxilato de etilo	
136	5-(6-[[etilamino]carbonil]amino) piridin-3-il)imidazo[1,2-a]piridina-2-carboxilato de etilo	

Ej.	Compuesto	Estructura
137	3-(2-[[etilamino]carbonil]amino) piridin-4-il)benzoato de etilo	
138	4-(2-[[etilamino]carbonil] amino) piridin-4-il)benzoato de etilo	
139	6-(6-[[etilamino]carbonil]amino) piridin-3-il)-2-metilimidazo[1,2-a]piridina-3-carboxilato de etilo	
140	4-[(dimetilamino)carbonil]-2-(6-[[etilamino]carbonil]amino) piridin-3-il)-1,3-tiazol-5-carboxilato de etilo	
141	4'-(4-terc-butil-1,3-tiazol-2-il)-6'-[[etilamino]carbonil]amino-3,3'-bipiridina-5-carboxilato de etilo	

Ejemplos 142-150

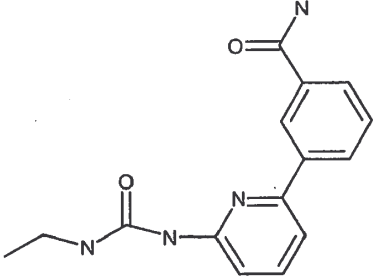
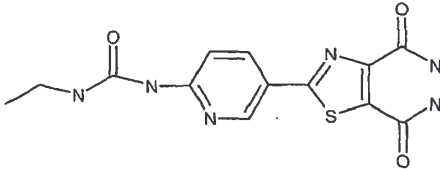
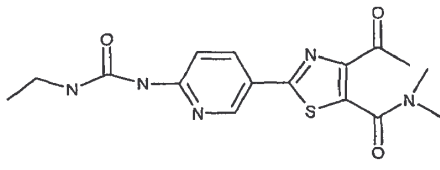
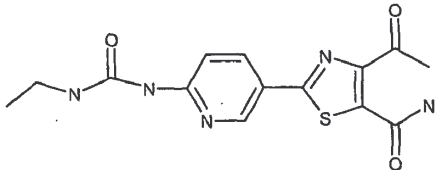
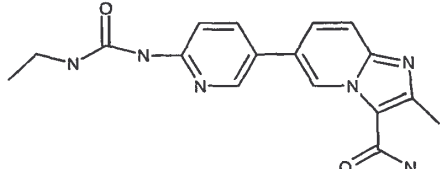
Los siguientes compuestos se prepararon por un método análogo al Ejemplo 17.

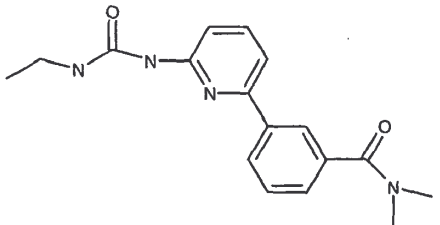
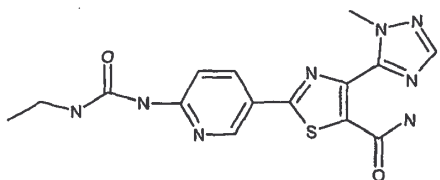
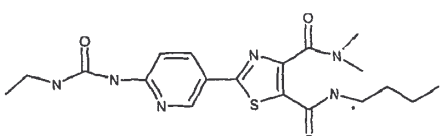
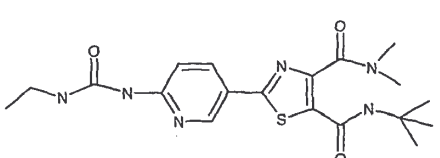
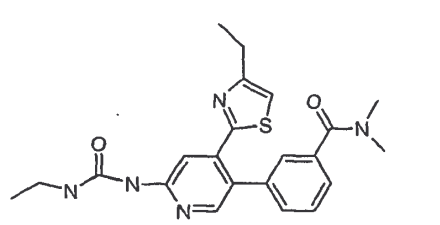
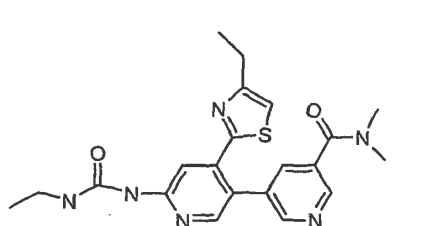
Ej.	Compuesto	Estructura
142	ácido 3-(2-[[etilamino]carbonil]amino)-1,3-tiazol-4-il)benzoico	
143	ácido 3-(2-[[etilamino]carbonil]amino) piridin-4-il)benzoico	
144	ácido 4-(2-[[etilamino]carbonil]amino) piridin-4-il)benzoico	
145	ácido 4'-(4-terc-butil-1,3-tiazol-2-il)-6'-[[etilamino]carbonil]amino)-3,3'-bipiridina-5-carboxílico	

Ej.	Compuesto	Estructura
146	ácido [3-(6-{{(etilamino)carbonil}amino} piridin-3-il)fenil]acético	
147	ácido 2-(6-{{(etilamino)carbonil}amino} piridin-3-il)-4-(1-metil-1H-1,2,4-triazol-5-il)-1,3-tiazol-5-carboxílico	
148	ácido 6-(6-{{(etilamino)carbonil}amino} piridin-3-il)-2-metilimidazo[1,2-a]piridina-3-carboxílico	
149	ácido 4-{{(dimetilamino)carbonil}-2-(6-{{(etilamino)carbonil}amino} piridin-3-il)-1,3-tiazol-5-carboxílico	
150	ácido 4-{{(butilamino)carbonil}-2-[6-{{(etilamino)carbonil}amino}-4-(4-etil-1,3-tiazol-2-il)piridin-3-il]-1,3-tiazol-5-carboxílico	

Ejemplos 151-165

Los siguientes compuestos se prepararon por un método análogo al Ejemplo 37.

Ej.	Compuesto	Estructura
151	3-(6-[[etilamino]carbonil]amino) piridin-2-il)benzamida	
152	2-(6-[[etilamino]carbonil]amino) piridin-3-il)-1,3-tiazol-4,5-dicarboxamida	
153	4-acetil-2-(6-[[etilamino]carbonil]amino) piridin-3-il)-N,N-dimetil-1,3-tiazol-5-carboxamida	
154	4-acetil-2-(6-[[etilamino]carbonil]amino)piridin-3-il)-1,3-tiazol-5-carboxamida	
155	6-(6-[[etilamino]carbonil]amino) piridin-3-il)-2-metilimidazo[1,2-a]piridina-3-carboxamida	

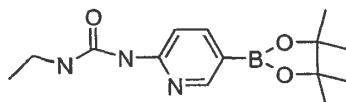
Ej.	Compuesto	Estructura
156	3-(6-[[etilamino]carbonil]amino) piridin-2-il)-N,N-dimetilbenzamida	
157	2-(6-[[etilamino]carbonil]amino) piridin-3-il)-4-(1-metil-1H-1,2,4-triazol-5-il)-1,3-tiazol-5-carboxamida	
158	N ⁵ -butil-2-(6-[[etilamino]carbonil]amino)piridin-3-il)-N ⁴ ,N ⁴ -dimetil-1,3-tiazol-4,5-dicarboxamida	
159	N ⁵ -(terc-butil)-2-(6-[[etilamino]carbonil]amino) piridin-3-il)-N ⁴ ,N ⁴ -dimetil-1,3-tiazol-4,5-dicarboxamida	
160	3-[6-[[etilamino]carbonil]amino]-4-(4-etil-1,3-tiazol-2-il)piridin-3-il]-N,N-dimetilbenzamida	
161	6'- [[etilamino]carbonil]amino)-4'-(4-etil-1,3-tiazol-2-il)-N,N-dimetil-3,3'-bipiridina-5-carboxamida	

Ej.	Compuesto	Estructura
162	N ⁴ -butil-2-[6-[[etilamino]carbonil]amino]-4-(4-etil-1,3-tiazol-2-il)piridin-3-il]-N ⁵ ,N ⁵ -dimetil-1,3-tiazol-4,5-dicarboxamida	
163	N-butil-2-(6-[[etilamino]carbonil]amino)-4-fenilpiridin-3-il)-1,3-tiazol-4-carboxamida	
164	4'-(4-terc-butil-1,3-tiazol-2-il)-6'-[[etilamino]carbonil] amino)-N-metil-3,3'-bipiridina-5-carboxamida	
165	6'-[[etilamino]carbonil]amino)-N ⁴ -isopropil-N ⁵ ,N ⁵ -dimetil-2,3'-bipiridina-4,5-dicarboxamida	

Preparación de los materiales de partida

Intermedio 1

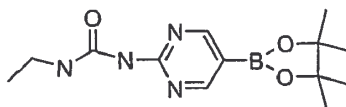
N-Etil-N-[5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2-il]urea



- 5 A una solución de 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2-amina (1g, 4,5 mmol) en cloroformo (5 ml), se le añadió isocianato de etilo (0,33 ml, 4,5 mmol). La mezcla resultante se introdujo en microondas a 110 °C durante una hora y se concentró para dar 1g de producto (sólido blanco). MS (ESP): 292 (M+H⁺) para C₁₄H₂₂BN₃O₃; RMN (CDC₃): 1,22 (t, 3H), 1,32 (s, 12H), 3,41 (m, 2H), 6,82 (d, 1H), 7,90 (dd, 1H), 8,52 (s, 1H), 8,62 (s, 1H), 9,40 (s, 1H).

Producto intermedio 2

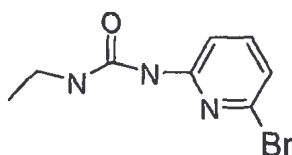
- 10 N-Etil-N-[5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirimidin-2-il]urea



El compuesto del título se sintetizó por un método análogo a la síntesis del Intermedio 1, comenzando con 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirimidin-2-amina e isocianato de etilo. RMN (CDCl₃): 1,23 (t, 3H), 1,32 (s, 12H), 3,41 (m, 2H), 7,95 (s, 1H), 8,76 (s, 2H), 9,10 (s, 1H).

5 Intermedio 3

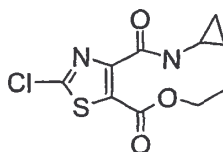
N-(6-Bromopiridin-2-il)-*N*-etilurea



10 El compuesto del título se sintetizó por un método análogo a la síntesis del Intermedio 1, comenzando con 6-bromopiridin-2-amina e isocianato de etilo. Se purificó el residuo bruto por cromatografía instantánea (EtOAc/hexanos como eluyente). MS (ESP): 245 (M+H⁺) para C₈H₁₀BrN₃O; RMN: 1,08 (t, 3H), 3,16 (m, 2H), 7,26 (d, 1H), 7,64 (s, 1H), 7,75 (s, 1H), 8,08 (d, 1H), 9,29 (s, 1H).

Intermedio 4

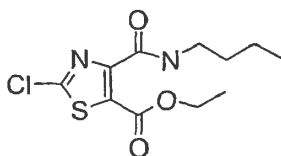
2-Cloro-4-[(ciclopropilamino)carbonil]-1,3-tiazol-5-carboxilato de etilo



15 A una solución, a 0 °C, de 2-cloro-4-(clorocarbonil)-1,3-tiazol-5-carboxilato de etilo (254 mg, 1 mmol, Intermedio 6) en DCM (1 ml), se le añadió 2,6-lutidina (116 µL, 1 mmol) seguida de la adición de ciclopropilamina (69,5 µL, 1 mmol). La solución se calentó lentamente hasta la temperatura ambiente y luego se agitó durante una hora. El disolvente se eliminó y el producto bruto se repartió entre agua y EtOAc. Las capas se separaron y la capa orgánica se lavó con HCl 1 N, solución saturada de NaHCO₃, agua y salmuera. Se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró hasta obtener el producto (266 mg, sólido blanquecino). MS (ESP): 275 (M+H⁺) para C₁₀H₁₁N₂O₃S; RMN (CDCl₃): 0,60-0,65 (m, 2H), 0,82-0,88 (m, 2H), 1,37 (t, 3H), 2,91-2,94 (m, 1H), 4,38 (q, 2H), 7,84 (s, 1H).

Intermedio 5

4-[(Butilamino)carbonil]-2-cloro-1,3-tiazol-5-carboxilato de etilo

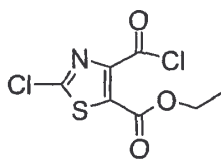


25 El compuesto del título se sintetizó por un método análogo a la síntesis del Intermedio 4, comenzando con el Intermedio 6 y n-butilamina. MS (ESP): 291 (M+H⁺) para C₁₁H₁₅N₂O₃S; RMN (CDCl₃): 0,93 (s, 3H), 1,37 (t, 3H), 1,34-1,43 (m, 2H), 1,54-1,64 (m, 2H), 3,43 (q, 2H), 4,39 (q, 2H), 7,75 (s, 1H).

Intermedio 6

2-Cloro-4-(clorocarbonil)-1,3-tiazol-5-carboxilato de etilo

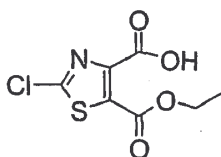
30



Se disolvió ácido 2-cloro-5-(etoxicarbonil)-1,3-tiazol-4-carboxílico (Intermedio 7, 1 g, 4,24 mmol) en cloruro de tionilo (5 ml) y se mantuvo a reflujo durante dos horas. Después se concentró para dar el producto deseado (aceite pardo ligero, 1 g). RMN (CDCl₃): 1,37 (t, 3H), 4,39 (q, 2H).

5 Intermedio 7

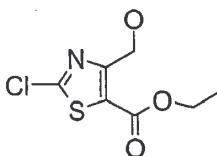
Ácido 2-cloro-5-(etoxicarbonil)-1,3-tiazol-4-carboxílico



- 10 A una solución de 2-cloro-4-(hidroximetil)-1,3-tiazol-5-carboxilato de etilo (Intermedio 8, 2,5g, 11mmol) en acetona, a 0°C, se le añadió lentamente una solución de trióxido de cromo (2,26g, 22mmol) en ácido sulfúrico concentrado al 20% en agua (20mL). Después de agitar a temperatura ambiente durante 2 horas, se añadió isopropanol (ml) para inactivar el trióxido de cromo sin reaccionar. La reacción se diluyó con agua y se eliminó la acetona. La repartición con cloruro de metileno (x3), el secado con MgSO₄ y la concentración proporcionaron un sólido blanco (2,3g, 90%). MS (ES): 236 (M+H⁺) para C₇H₆ClNO₄S; RMN: 1,26 (t, 3H), 4,31 (q, 2H), 13,99-14,15 (m, 1H).

Intermedio 8

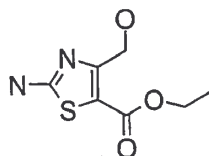
- 15 2-Cloro-4-(hidroximetil)-1,3-tiazol-5-carboxilato de etilo



- 20 Se añadió lentamente *t*-butilnitrito (1,8 ml (14 mmol)) a una mezcla de 2,9 g (9,2 mmol) de 2-amino-4-(hidroximetil)-1,3-tiazol-5-carboxilato de etilo (Intermedio 9) y 1,95 g (14 mmol) de CuCl₂ en CH₃CN. Después de agitar a temperatura ambiente durante 2 h, se eliminó el disolvente y el residuo se recogió en EtOAc, y luego se lavó 2 veces con HCl 1N y una vez con salmuera. El secado (MgSO₄) y la eliminación del disolvente proporcionaron 2,95 g de producto en forma de un aceite. RMN (CDCl₃): 0,1 (s, 6H), 0,9 (s, 9H), 1,35 (t, 3H), 4,3 (q, 2H), 5,0 (s, 2H).

Intermedio 9

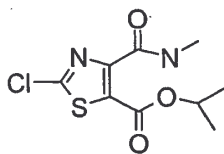
2-Amino-4-(hidroximetil)-1,3-tiazol-5-carboxilato de etilo



- 25 Una solución de 5,0 g (37 mmol) de 3-clorofuran-2,4(3*H*,5*H*)-diona y 3,3 g (43 mmol) de tiourea en 50 ml de EtOH se calentó a reflujo durante 4 h. El disolvente se eliminó y el residuo se disolvió en agua con adición de HCl 1N. La solución acuosa se basificó con Na₂CO₃ acuoso. Los sólidos espesos que se formaron se filtraron, se enjuagaron con agua y se secaron al vacío. RMN: 1,2 (t, 3H), 4,2 (q, 2H), 4,6 (s, 2H), 4,9 (s ancho, 1H), 7,8 (s, 2H).

Intermedio 10

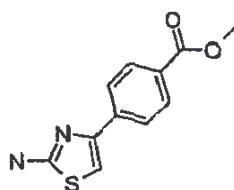
- 30 2-Cloro-4-[(metilamino)carbonil]-1,3-tiazol-5-carboxilato de isopropilo



- 5 El compuesto del título se sintetizó por un método análogo a la síntesis del Intermedio 4. Se trató ácido 2-cloro-5-(isopropoxycarbonyl)-1,3-tiazol-4-carboxílico (Intermedio 12) con cloruro de tionilo para proveer 2-cloro-4-(clorocarbonyl)-1,3-tiazol-5-carboxilato de isopropilo, que se combinó con metilamina (2N en THF) para dar el Intermedio 10. MS (ES): 285 (M+H⁺) para C₉H₁₁C₁N₂O₃ S; RMN: 1,25 (d, 6H), 2,75 (d, 3H), 5,1 (septeto, 1H), 8,6 (m, 1H).

Intermedio 11

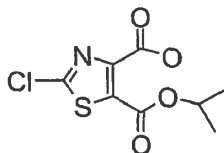
4-(2-Amino-1,3-tiazol-4-il)benzoato de metilo



- 10 Se recogieron 4-(bromoacetil)benzoato de metilo (300 mg, 1,17 mmol) y tiourea 110 mg, 1,40 mmol) en MeOH (5 ml) y se mantuvieron a reflujo durante 2 horas. El producto precipitado se recogió por filtración, se lavó con MeOH y se secó (260 g). MS (ESP): 235 (M+H⁺) para C₁₁H₁₀N₂O₂S; RMN: 3,87 (s, 3H), 7,38 (s, 1H), 7,90 (d, 2H), 8,01 (d, 2H).

Intermedio 12

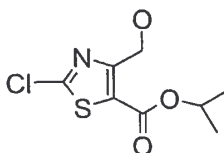
Ácido 2-cloro-5-(isopropoxycarbonyl)-1,3-tiazol-4-carboxílico



- 15 Se enfriaron una solución de 3 ml de H₂SO₄ y 12 ml de agua en un baño de agua enfriada con hielo y se añadieron 2,3 g (23 mmol) de CrO₃ en porciones. La solución se añadió gota a gota a una solución enfriada (baño de agua con hielo) de 2,74 g (11,6 mmol) de 2-cloro-4-(hidroximetil)-1,3-tiazol-5-carboxilato de isopropilo (Intermedio 13) en acetona (50 ml). La mezcla resultante se agitó durante 4 horas con calentamiento hasta temperatura ambiente. Se añadió isopropanol (2 ml) y se siguió agitando durante 15 min. La solución se diluyó con agua, se saturó con NaCl y se extrajo 3 veces con EtOAc. El EtOAc se lavó con salmuera, se secó (MgSO₄) y se concentró para dar 2,86g de un aceite. RMN: 1,3 (d, 6H), 5,1 (m, 1H), 14,1 (s, 1H).
- 20

Intermedio 13

2-Cloro-4-(hidroximetil)-1,3-tiazol-5-carboxilato de isopropilo

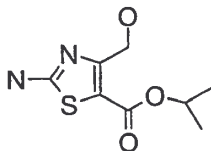


- 25 Se añadió lentamente *t*-butilnitrito (3,1 ml, 23,5 mmol) a una mezcla de 3,4 g (16 mmol) de 2-amino-4-(hidroximetil)-1,3-tiazol-5-carboxilato de isopropilo (Intermedio 14) y 3,2 g (24 mmol) de CuCl₂ en 50 ml de CH₃CN a temperatura ambiente. Después de agitar durante 2 horas, la reacción se inactivó con NaHSO₃ acuoso y se diluyó con HCl 1N y se extrajo con EtOAc. El extracto se lavó con HCl 1N, salmuera y se secó sobre sulfato de magnesio. Luego el disolvente se eliminó para dar un aceite que se purificó por cromatografía instantánea (DCM al 100% con elución en
- 30

gradiente hasta EtOAc al 20% en DCM) para dar el producto deseado (2,75 g, oil). RMN: 1,3 (d, 6H), 4,75 (d, 2H), 5,1 (septeto, 1H), 5,4 (t, 1H).

Intermedio 14

2-Amino-4-(hidroximetil)-1,3-tiazol-5-carboxilato de isopropilo

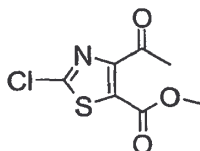


5

Una solución de 5 g (37 mmol) de 3-clorofuran-2,4(3*H*,5*H*)-diona y 3,7 g (49 mmol) de tiourea en 30 ml de isopropanol se calentó a reflujo durante una noche. El disolvente se eliminó y el residuo se disolvió en agua. La solución se trató con Na₂CO₃ acuoso, precipitando sólidos. Los sólidos se filtraron, se lavaron con agua y se secaron al vacío. RMN: 1,2 (d, 6H), 4,55 (d, 2H), 4,9 (t, 1H), 5,0 (m, 1H), 7,7 (s, 2H).

10 Intermedio 15

4-Acetil-2-cloro-1,3-tiazol-5-carboxilato de metilo

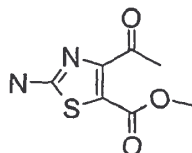


15

Se añadió lentamente *t*-butilnitrito (1,12 ml, 9,45 mmol) a una mezcla de 4-acetil-2-amino-1,3-tiazol-5-carboxilato de metilo (1,65 g, 6,69 mmol) (Intermedio 16) y CuCl₂ (1,28 g, 9,45 mmol) en CH₃CN. Después de agitar a temperatura ambiente durante 2 h, se eliminó el disolvente, y el residuo se recogió en EtOAc, que se lavó 2 veces con HCl 1N y una vez con salmuera. El secado (MgSO₄) y la eliminación del disolvente proporcionaron 2,95 g de producto en forma de un aceite (1,21 g). RMN (CDCl₃): 2,6 (s, 3H), 3,9 (s, 3H),

Intermedio 16

4-Acetil-2-amino-1,3-tiazol-5-carboxilato de metilo



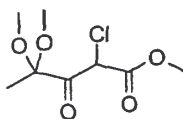
20

Una solución de 4,37 g (19 mmol) de 2-cloro-4,4-dimetoxi-3-oxopentanoato de metilo (Intermedio 17) y 1,8 g (24 mmol) de tiourea en 50 ml de EtOH se calentó a reflujo durante 3 h. El disolvente se eliminó y el residuo se disolvió en 1:1 acetona-HCl 5N, y la solución se calentó a reflujo durante 4 h. Se eliminó la acetona y el residuo acuoso se neutralizó con NaOH al 50% y luego se basificó con Na₂CO₃ acuoso. Los sólidos precipitados se filtraron, se lavaron con agua y se secaron al vacío. RMN: 2,4 (s, 3H), 3,7 (s, 3H), 8,0 (s, 2H),

25

Intermedio 17

2-Cloro-4,4-dimetoxi-3-oxopentanoato de metilo



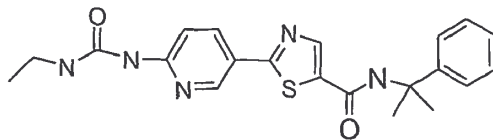
30

Se añadió lentamente SO₂Cl₂ (2,2 ml, 27 mmol) a una solución de 5,0 g (26 mmol) de 4,4-dimetoxi-3-oxopentanoato de metilo en 30 ml de DCM enfriado en un baño de agua con hielo. La solución se calentó hasta temperatura ambiente y se agitó durante 1 h. El disolvente se eliminó y el residuo se recogió en EtOAc, que se lavó con agua y

salmuera. El secado ($MgSO_4$) y la eliminación del disolvente proporcionaron 6,1 g de un aceite. RMN ($CDCl_3$): 1,5 (s, 3H), 3.25 (2s, 6H), 4,8 (s, 3H), 5,3 (s, 1H).

Intermedio 18

2-(6-[[Etilamino]carbonil]amino)piridin-3-il)-N-(1-metil-1-feniletíl)-1,3-tiazol-5-carboxamida



5

Se añadió HATU (0,078 mg, 0,225 mmol) a una solución de ácido 2-(6-[[etilamino]carbonil]amino)piridin-3-il)-1,3-tiazol-5-carboxílico (Ejemplo 17, 60 mg, 0,205 mmol), Et_3N (84 μL , 0,41 mmol) y cumilamina (28 mg, 0,205 mmol) en 3 ml de DMF. Después de agitar a temperatura ambiente durante dos horas, la mezcla se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc. El producto precipitado durante el tratamiento se recogió por filtración, se lavó con agua y EtOAc y se secó (20 mg). MS (ESP): 410 ($M+H^+$) para $C_{21}H_{23}N_5O_2S$.

10

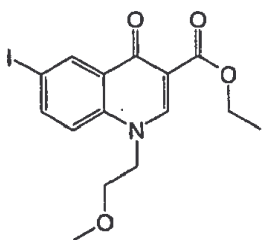
Intermedios 19-21

Los siguientes compuestos se prepararon por un método análogo al Intermedio 18.

Int.	Compuesto	DATOS	MP
19	N^4 -Ciclopropil-2-(6-[[etilamino]carbonil]amino)piridin-3-il)- N^5 -(1-metil-1-feniletíl)-1,3-tiazol-4,5-dicarboxamida	<u>MS (ESP)</u> : 493 ($M+H^+$) para $C_{25}H_{28}N_6O_3S$	Ejemplo 25
20	N^4 -Butil-2-(6-[[etilamino]carbonil]amino)piridin-3-il)- N^5 -(1-metil-1-feniletíl)-1,3-tiazol-4,5-dicarboxamida	<u>MS (ESP)</u> : 509 ($M+H^+$) para $C_{26}H_{32}N_6O_3S$	Ejemplo 26
21	2-(6-[[Etilamino]carbonil]amino)piridin-3-il)-N-(1-metil-1-feniletíl)-1,3-benzotiazol-7-carboxamida	<u>MS (ES)</u> : 460 ($M+H^+$) para $C_{25}H_{25}N_5O_2S$	Ejemplo 20

Intermedio 22

1-Butil-6-yodo-4-oxo-1,4-dihidroquinolina-3-carboxilato de etilo

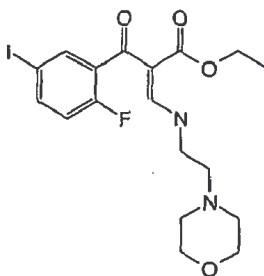


15

Una suspensión de 3-(dimetilamino)-2-(2-fluoro-5-yodobenzoil)acrilato de (Z)-etilo (W02006/010733, 415 mg, 1,06 mmol) en etanol (6 ml), a temperatura ambiente, se trató con N-butilamina (0,115 ml, 1,17 mmol). La mezcla de reacción se agitó hasta que se formó una solución amarilla, luego se concentró a presión reducida después de 1 h. Se añadieron carbonato de potasio (220 mg, 1,59 mmol) y DMF (4 ml) al concentrado, y la mezcla de reacción se calentó hasta 70 °C durante 3 h, se enfrió hasta temperatura ambiente y se dejó reposar durante una noche. Al día siguiente, la mezcla de reacción se vertió en agua, y el sólido que se había formado se recogió por filtración, se lavó con agua, se disolvió en cloruro de metileno y se concentró a presión reducida para dar el compuesto del título, que se dispuso en alto vacío para eliminar el disolvente residual. MS (ESP): 400 (M+H⁺) para C₁₆H₁₈INO₃; RMN: 0,90 (t, J= 7 Hz, 3H), 1,28 (t, J= 6 Hz, 3H), 1,33 (m, 2H), 1,71 (m, 2H), 4,22 (q, J= 7 Hz, 2H), 4,35 (m, 2H), 7,64 (m, 1H), 8,05 (m, 1H), 8,50 (m, 1H), 8,70 (s, 1H).

Intermedio 23

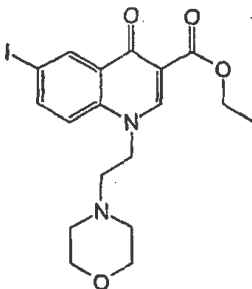
2-(2-Fluoro-5-yodobenzoil)-3-(2-morfolinoetilamino)acrilato de etilo



Una suspensión de 3-(dimetilamino)-2-(2-fluoro-5-yodobenzoil)acrilato de etilo (WO2006/010733, 294 mg, 0,75 mmol) en etanol (2,500 ml) y éter dietílico (5 ml) se enfrió a 0 °C y se añadió gota a gota 4-(2-aminoetil)morfolina (103 mg, 0,79 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 3 h, luego se concentró a presión reducida para dar el producto deseado (358 mg). MS (ESP): 477 (M+H⁺) para CH₁₈FIN₂O₄.

Intermedio 24

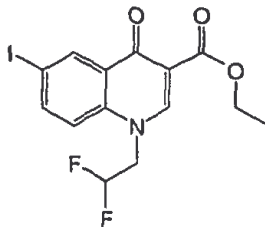
6-Yodo-1-(2-morfolinoetil)-4-oxo-1,4-dihidroquinolina-3-carboxilato de etilo



Una solución de 2-(2-fluoro-5-yodobenzoil)-3-(2-morfolinoetilamino)acrilato de etilo (Intermedio 23, 358 mg, 0,75 mmol) y carbonato de potasio (208 mg, 1,50 mmol) en DMF (7 ml) se calentó hasta 100 °C durante 4 h. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, se filtró y se concentró a presión reducida. El sólido formado se dispuso en alto vacío durante una noche (328 mg) para dar el producto deseado. MS (ESP): 457 (M+H⁺) para C₁₈H₂₁IN₂O₄; RMN: 1,28 (t, J= 7 Hz, 3H), 2,43 (m, 4H), 2,61 (m, 2H), 3,50 (m, 4H), 4,22 (q, J= 7 Hz, 2H), 4,46 (m, 2H), 7,67 (d, J= 9 Hz, 1H), 8,05 (m, 1H), 8,50 (s, 1H), 8,63 (s, 1H).

Intermedio 25

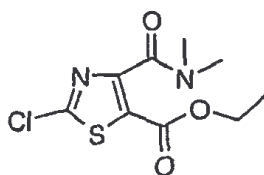
1-(2,2-Difluoroetil)-6-yodo-4-oxo-1,4-dihidroquinolina-3-carboxilato de etilo



- 5 Una suspensión de 3-(dimetilamino)-2-(2-fluoro-5-yodobenzoil)acrilato de etilo (335 mg, 0,86 mmol) y 2,2-difluoroetilamina (76 mg, 0,94 mmol) en etanol (3 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y se disolvió en DMF (3 ml). Se añadió carbonato de potasio (178 mg, 1,28 mmol) a la mezcla de reacción y la reacción se calentó hasta 70 °C durante 3 h, luego se enfrió hasta temperatura ambiente y se vertió en agua. El compuesto del título formó un precipitado que se recogió por filtración y se dispuso en un liofilizador durante una noche para eliminar el agua residual. MS (ESP): 408 (M+H⁺) para C₁₄H₁₂F₂INO₃; RMN: 1,29 (t, J= 7 Hz, 3H), 4,25 (q, J= 7 Hz, 2H), 4,96 (m, 2H), 6,50 (t, J=20 Hz, 1H), 7,73 (m, 1H), 8,08 (m, 1H), 8,50 (m, 1H), 8,70 (s, 1H).

Intermedio 26

2-Cloro-4-dimetilcarbamoil-tiazol-5-carboxilato de etilo

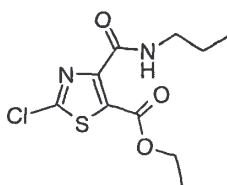


- 15 A una solución agitada de ácido 2-cloro-5 (etoxi carbonil)-1,3 -tiazol-4-carboxílico (Intermedio 7, 2 g, 8,01 mmol) en diclorometano seco (20 ml) se le añadió cloruro de oxalilo (1,37 ml, 16,02 mmol) y 2 gotas de dimetilformamida seca. La mezcla de reacción se calentó a 45°C durante 90 minutos. Después de completar la reacción, la mezcla de reacción se evaporó hasta sequedad a presión reducida. El residuo se disolvió en diclorometano seco (20 ml) y se enfrió hasta 0 °C, luego se añadió 2,6-lutidina (0,97 ml, 8,4 mmol) seguida de la adición de N,N-dimetilamina (solución 2 M en tetrahidrofurano, 4,19 ml, 8,4 mmol). Después de completar la reacción, la mezcla de reacción se concentró hasta sequedad y el residuo se extrajo con acetato de etilo (2 x 50 ml). Se lavó la capa orgánica con ácido clorhídrico 1 N, agua y salmuera (1 x 50 ml), y se concentró después de secar sobre sulfato de sodio anhidro para dar 1,6 g (72,7%) del compuesto del título en forma de un jarabe espeso.

MS (APCI): 263 (M+H⁺) para C₉H₁₁ClN₂O₃S; RMN: δ 1,34 (t, 3H), δ 2,89 (s, 3H), δ 3,13 (s, 3H), δ 4,33 (q, 2H)

Intermedio 27

2-Cloro-4-propilcarbamoil-tiazol-5-carboxilato de etilo



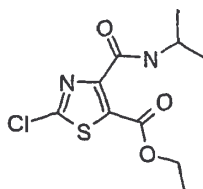
- 30 A una solución agitada de ácido 2-cloro-5 (etoxicarbonil)-1,3-tiazol-4-carboxílico (Intermedio 7, 1,0 g, 4,23 mM) en diclorometano seco (20 ml) se le añadió cloruro de oxalilo (0,729 ml, 8,4 mM) y 2 gotas de dimetilformamida seca. La mezcla de reacción se mantuvo a reflujo 45 °C durante 1 ½ h. Tras completar la reacción (que se vigiló convirtiendo una pequeña muestra en éster metílico mediante el contacto con metanol), la mezcla de reacción se evaporó hasta sequedad a presión reducida. El residuo se disolvió en diclorometano seco (20 ml) y se enfrió hasta 0 °C, luego se añadió 2,6-lutidina (0,485 ml, 4,23 mM) seguida de la adición de propilamina (0,348 ml, 4,23 mM). Después de

completar la reacción, la mezcla de reacción se concentró hasta sequedad y el residuo se extrajo con acetato de etilo (2 x 50 ml). Se lavó la capa orgánica con ácido clorhídrico 1 N, agua y salmuera (1 x 50 ml), luego se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró al vacío para dar 1,10 g (94%) del compuesto del título en forma de un jarabe espeso. MS (APCI): 271 (M+H⁺) para C₁₀H₁₃ClN₂O₃S; RMN: 0,92 (t, 3H), δ 1,38 (t, 3H), δ 1,63 (m, 2H), δ 3,40 (q, 2H), 4,40 (q, 2H), 7,9 (s ancho, 1H).

5

Intermedio 28

2-Cloro-4-isopropilcarbamoil-tiazol-5-carboxilato de etilo



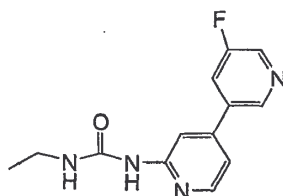
A una solución agitada de ácido 2-cloro-5 (etoxicarbonil)-1,3-tiazol-4-carboxílico (Intermedio 7, 1,0 g, 4,2 mmol) en diclorometano seco (20 ml) se le añadió cloruro de oxalilo (0,73 ml, 8,4 mmol) y 2 gotas de dimetilformamida seca. La mezcla de reacción se mantuvo a reflujo a 45°C durante 1 ½ hora. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se evaporó hasta sequedad a presión reducida. El residuo se disolvió en diclorometano seco (20 ml) y se enfrió hasta 0 °C, luego se añadió 2,6-lutidina (0,493 ml, 4,237 mmol) seguida de la adición de isopropilamina (0,360 ml, 4,237 mmol). Después de completar la reacción, la mezcla de reacción se concentró hasta sequedad y el residuo se extrajo con acetato de etilo (2 x 50 ml). Se lavó la capa orgánica con ácido clorhídrico 1 N, agua y salmuera (1 x 50 ml), luego se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró al vacío para dar 1,13 g (96%) del compuesto del título en forma de un jarabe espeso. RMN: 1,26 (d, 6H), 1,38 (t, 3H), 4,24 (m, 1H), 4,40 (q, 2H), 7,51 (s ancho, 1H).

10

15

Intermedio 29

20 *N*-etil-*N'*-(5-fluoro-3,4'-bipiridin-2'-il)urea



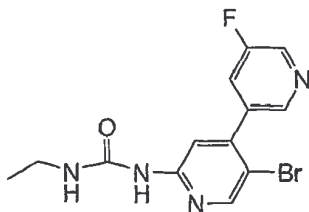
Se introdujeron *N*-(4-bromopiridin-2-il)-*N*-etilurea (Intermedio 33, 0,50 g, 2,05mmol), 2-fluoro-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina (0,318 g, 2,25 mmol), tetraquis trifenil fosfina paladio (0,118 g, 0,10 mmol) y carbonato de cesio (0,667 g, 2,05 mmol) en un vial de microondas, y se desgaseó con nitrógeno. Se añadió dioxano:agua (4:1, 5 ml) al vial, y la mezcla de reacción se calentó hasta 100 °C durante 30 minutos mediante microondas. La mezcla de reacción se repartió entre agua y acetato de etilo y las capas se separaron. La capa orgánica se lavó con solución saturada de bicarbonato de sodio, agua y salmuera, y se secó sobre sulfato de magnesio. El disolvente se eliminó y el residuo se lavó con acetonitrilo para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (386 mg). MS (ESP): 261 (M+H⁺) para C₁₃H₁₃FN₄O; RMN: 1,09 (t, 3 H), 3,19 (q, 2 H), 7,33 (dd, 1 H), 7,74 (d, 1 H), 7,94 (t, 1 H), 8,02 - 8,11 (m, 1 H), 8,29 (d, 1 H), 8,69 (d, 1 H), 8,76 (t, 1 H), 9,26 (s, 1 H).

25

30

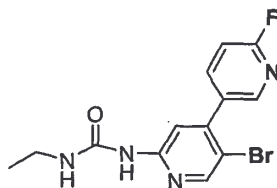
35

Intermedio 30

N-(5'-bromo-5-fluoro-3,4'-bipiridin-2'-il)-*N*-etilurea

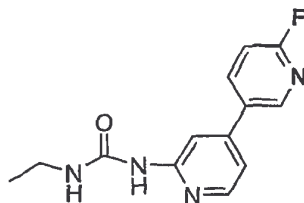
- 5 A una solución de *N*-etil-*N*-(5-fluoro-3,4'-bipiridin-2'-il)urea (Intermedio 29, 386 mg, 1,48 mmol) en DMF (7 ml), se le añadió *N*-bromosuccinamida (396 mg, 2,22 mmol). La solución se calentó a 80°C y se agitó a esta temperatura durante 8 horas. La mezcla de reacción fue dividida entre acetato de etilo y agua. Las capas se separaron y la capa orgánica se lavó con solución al 5% de tiosulfato sódico, agua y salmuera. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a presión reducida. El sólido resultante se lavó con acetonitrilo y se secó para dar el compuesto del título en forma de un sólido blanquecino (340 mg). MS (ESP): 340 (M+H⁺) para C₁₃H₁₂BrFN₄O; RMN: 1,06 (t, 3 H), 3,14 (q, 2 H), 7,35 (t, 1H), 7,69 (s, 1 H), 7,91 - 7,97 (m, 1 H), 8,48 (s, 1 H), 8,51 (t, 1 H), 8,71 (d, 1 H), 9,37 (s, 1 H).

Intermedio 31

N-(5'-Bromo-6-fluoro-3,4'-bipiridin-2'-il)-*N*-etilurea

- 15 A una solución de *N*-etil-*N*-(6-fluoro-3,4'-bipiridin-2-il)urea (Intermedio 32, 360 mg, 1,38 mmol) en DMF (7 ml), se le añadió *N*-bromosuccinamida (246 mg, 1,38 mmol). La solución resultante se calentó a 80°C y se agitó a esta temperatura durante 2 horas. La reacción después se dividió entre acetato de etilo y agua. Las capas se separaron, y la capa orgánica se lavó con solución al 5 % de tiosulfato sódico, agua y salmuera, luego se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró. El sólido obtenido se lavó con acetonitrilo y se secó para dar el compuesto del título en forma de un sólido blanquecino (390 mg). MS (ESP): 340 (M+1) para C₁₃H₁₂FN₄O; RMN: 1,07 (t, 3H); 3,12-3,18 (m, 2H); 7,36-7,40 (m, 2H); 7,68 (s, 1H); 8,15 (t, 1H); 8,34 (d, 1H); 8,47 (s, 1H); 9,36 (s, 1H).

Intermedio 32

N-Etil-*N*-(6-fluoro-3,4'-bipiridin-2'-il)urea

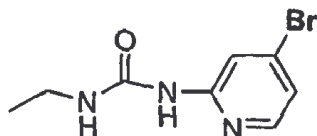
- 25 *N*-(4-bromopiridin-2-il)-*N*-etilurea (Intermedio 33, 0.40 g, 1,64mmol), 2-fluoro-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina (1,057 g, 4,92 mmol), tetraquis trifenil fosfina paladio (0,189 g, 0,16 mmol) y carbonato de cesio (1,16 g, 4,92 mmol) se introdujeron en un vial de microondas y se desgasearon con nitrógeno. Se añadió una solución dioxano:agua (4:1, 10 ml) al vial, y la mezcla se introdujo en microondas a 110 °C durante media hora. El paladio se separó por filtración, y la reacción se repartió entre agua y acetato de etilo. Las capas se separaron, y la capa orgánica se lavó con solución saturada de bicarbonato sódico, agua y salmuera, luego se secó sobre sulfato de

magnesio y se concentró. El residuo obtenido se lavó con acetonitrilo para dar el compuesto del título como un sólido blanco (360 mg).

MS (ESP): 261 (M+1) para $C_{13}H_{13}N_4O$

Intermedio 33

5 *N*-(4-Bromopiridin-2-il)-*N*-etilurea



10 A una mezcla de 4-bromopiridin-2-amina (2 g, 11,56 mmol) en cloroformo (10 ml), se le añadió isocianatoetano (0,913 ml, 11,56 mmol) , y la mezcla de reacción resultante se calentó a 110 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y se trituró con acetonitrilo, luego se recogió por filtración para dar el compuesto del título en forma de un sólido blanco (2,15 g).

MS (ESP): 243 (M+1) para $C_8H_{10}BrN_3O$

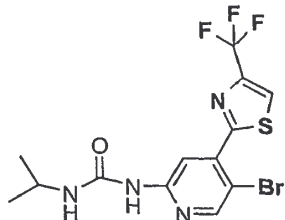
¹H-RMN (DMSO-d₆) δ: 1,08 (t, 3H); 3,12-3,18 (m, 2H); 7,16 (dd, 1H); 7,65 (s ancho, 1H); 7,74 (s, 1H); 8,07 (d, 1H); 9,29 (s, 1H)

Intermedios 34-36

15 Los Intermedios 34-36 se sintetizaron como se describe para el Intermedio 31 a partir de los materiales de partida indicados.

Int.	Compuesto	DATOS	MP
34	<i>N</i> -(5'-Bromo-3,4'-bipiridin-2'-il)- <i>N</i> -etilurea	<u>MS (ESP)</u> : 322 (M+1) para $C_{13}H_{13}BrN_4O$	Intermedio 37
35	<i>N</i> -(5-Bromo-4-fenilpiridin-2-il)- <i>N</i> -etilurea	<u>MS (ESP)</u> : 321 (M+1) para $C_{14}H_{14}BrN_3O$; RMN (CDCl ₃): 1,21 (t, 3H); 3,33-3,42 (m, 2H); 6,90 (s, 1H); 7,25 (s, 1H); 7,42-7,46 (m, 5 H); 8,34 (s, 1H); 8,84 (s, 1H)	Intermedio 38

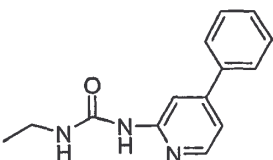
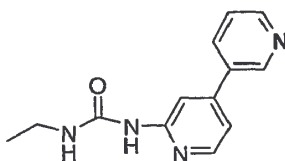
Int.	Compuesto	DATOS	MP
36	<i>N</i> -{5-Bromo-4-[4-(trifluorometil)-1,3-tiazol-2-il]piridin-2-il} - <i>N</i> -isopropilurea	<u>MS (ESP)</u> : 410 (M+1) para C ₁₃ H ₁₂ BrF ₃ N ₄ OS	Intermedio 40 y TFAA y TFA



Intermedios 37-38

Los Intermedios 37-38 se sintetizaron como se describe para el Intermedio 32, usando los materiales de partida indicados.

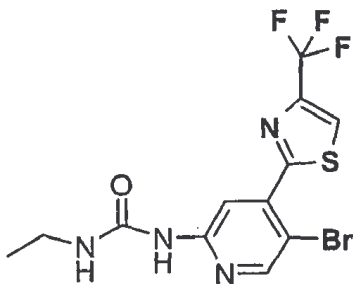
Int.	Compuesto	DATOS	MP
37	<i>N</i> -3,4'-Bipiridin-2'-il- <i>N</i> -etilurea	<u>MS (ESP)</u> : 243 (M+1) para C ₁₃ H ₁₄ N ₄ O	Intermedio 34 y 3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina
38	<i>N</i> -Etil- <i>N</i> -(4-fenilpiridin-2-il)urea	<u>MS (ESP)</u> : 242 (M+1) para C ₁₄ H ₁₅ N ₃ O	Intermedio 34 y ácido fenilborónico



5

Intermedio 39

N-{5-Bromo-4-[4-(trifluorometil)-1,3-tiazol-2-il]piridin-2-il}-*N*-etilurea



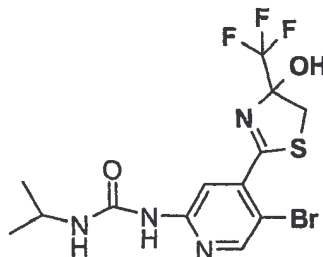
10 A una mezcla de 1-(5-bromo-4-(4-hidroxi-4-(trifluorometil)-1,3-dihidrotiazol-2-il)piridin-2-il)-3-etilurea (Intermedio 41, 2,2 g, 5,32 mmol) en DCM (30 ml), se le añadió TFAA (1,128 ml, 7,99 mmol) seguido de TEA (1,113 ml, 7,99 mmol).

- 5 La mezcla de reacción se dejó agitar durante una noche a temperatura ambiente, luego se añadieron otros 150 uL de TEA y TFAA, y la mezcla de reacción se agitó durante 3 h adicionales. La reacción se concentró a presión reducida, y el residuo se repartió entre agua y acetato de etilo. Las capas se separaron, y la capa orgánica se lavó con solución de bicarbonato sódico, agua y salmuera, luego se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró a presión reducida. El sólido amarillo ligero obtenido se purificó por fase normal (MeOH al 1% en diclorometano hasta MeOH al 3% en diclorometano) para dar 520 mg del producto. MS (ESP): 396 (M+1) para $C_{12}H_{10}BrN_3O$; RMN: 1,07 (t, 3H); 3,11-3,17 (m, 2H); 7,24 (t, 1H); 8,35 (s, 1H); 8,50 (s, 1H); 8,77 (s, 1H); 9,34 (s, 1H)

Intermedio 40

1-(5-Bromo-4-(4-hidroxi-4-(trifluorometil)-4,5-dihidrotiazol-2-il)piridin-2-il)-3-isopropilurea

10

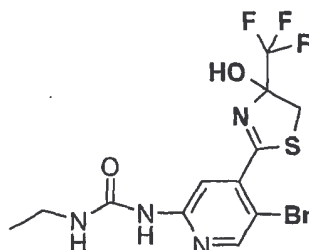


El intermedio 40 se sintetizó por un método análogo a la síntesis del Intermedio 39 con el Intermedio 45 y tratando con 3-bromo-1,1,1-trifluoropropan-2-ona en acetonitrilo.

MS (ESP): 410 (M+1) para $C_{13}H_{12}BrF_3N_4OS$

Intermedio 41

- 15 1-(5-Bromo-4-(4-hidroxi-4-(trifluorometil)-4,5-dihidrotiazol-2-il)piridin-2-il)-3-etilurea



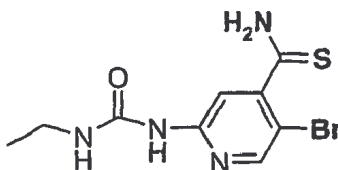
20

Se añadió 3-bromo-1,1,1-trifluoropropan-2-ona (2,260 ml, 21,77 mmol) a una mezcla de 5-bromo-2-(3-etilureido)piridina-4-carbotioamida (Intermedio 42, 1,1 g, 3,63 mmol) en acetonitrilo (25 ml), y la mezcla de reacción se calentó a 80 °C durante 4 h. Después de producir una solución clara dentro de una hora, la solución se concentró a presión reducida y el residuo resultante se repartió entre agua y acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio, luego se concentró a presión reducida para dar un sólido amarillo ligero que se purificó por cromatografía en columna de fase normal (sílice, MeOH al 2% en diclorometano hasta MeOH al 5% en diclorometano) para dar el compuesto del título como un sólido blanco (470 mg). MS (ESP): 414 (M+1) para $C_{12}H_{12}BrF_3N_4O_2S$; RMN: 1,06 (t, 3H); 3,12-3,18 (m, 2H); 3,60 (dd, 1H); 3,90 (dd, 1H); 7,13 (s a, 1H); 7,98 (s, 1H); 8,47 (s, 1H); 9,41 (s, 1H).

25

Intermedio 42

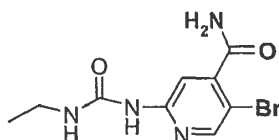
5-Bromo-2-(3-etilureido)piridina-4-carbotioamida



A una mezcla de 5-bromo-2-(3-etilureido)isonicotinamida (Intermedio 43, 1,25 g, 4,35 mmol) en THF (20 ml), se le añadió reactivo de Lawesson (1,761 g, 4,35 mmol). La mezcla de reacción luego se calentó a 70°C durante una noche. El sólido formado se recogió por filtración y se lavó con THF para proveer 1 g del producto deseado. MS (ESP): 304 (M+1) para C₁₉H₁₁BrN₄OS

5 Intermedio 43

5-Bromo-2-(3-etilureido)isonicotinamida

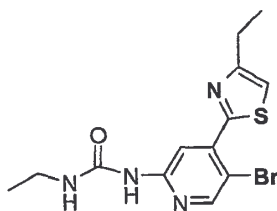


10 Se añadió isocianatoetano (1,122 ml, 14,28 mmol) a una mezcla de 2-amino-5-bromoisonicotinato de metilo (3 g, 12,98 mmol) y cloroformo (12 ml) en un vial de microondas, y la mezcla resultante se calentó a 110 °C durante 3 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, y se añadieron 50 ml de amoníaco 7N en MeOH. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante una noche y se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se lavó con acetonitrilo para dar el compuesto del título como un sólido blanco (3,5 mg).

MS (ESP): 287 (M+1) para C₁₉H₁₁BrN₄O₂

Intermedio 44

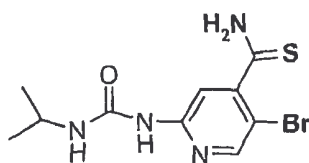
15 N-[5-Bromo-4-(4-etil-1,3-tiazol-2-il)piridin-2-il]-N-etilurea



20 A una mezcla de 5-bromo-2-(3-etilureido)piridina-4-carbotioamida (Intermedio 42, 1 g, 3,30 mmol) en etanol (25 ml), se le añadió 1-bromobutan-2-ona (0,337 ml, 3,30 mmol), y la mezcla de reacción se calentó hasta 80 ° durante 4 h, después se enfrió hasta temperatura ambiente, se concentró a presión reducida, y el sólido resultante se lavó con acetonitrilo para dar el compuesto del título en forma de un sólido blanquecino (431 mg). MS (ESP): 356(M+1) para C₁₃H₁₅BrN₄OS; RMN: 1,09 (t, 3H); 1,29 (t, 3H); 2,84 (c, 2H); 3,15-3,20 (m, 2H); 7,34 (s ancho, 1H); 7,66 (s, 1H); 8,38 (s, 1H); 8,50 (s, 1H); 9,36 (s, 1H).

Intermedio 45

5-Bromo-2-(3-isopropilureido)piridina-4-carbotioamida



25

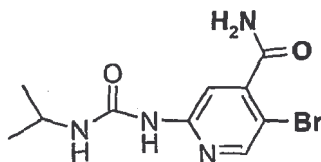
El compuesto del título se sintetizó por un método análogo a la síntesis del Intermedio 42, comenzando con el Intermedio 46 y reactivo de Lawesson en THF.

MS (ESP): 318 (M+1) para C₁₀H₁₃BrN₄OS

30

Intermedio 46

5-Bromo-2-(3-etilureido)isonicotinamida

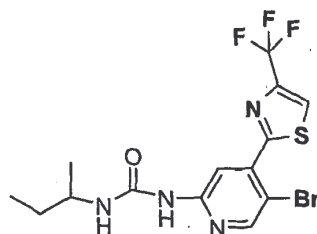


5 El compuesto se sintetizó por un método análogo a la síntesis del Intermedio 43, comenzando por 2-amino-5-bromoisonicotinato de metilo y 2-isocianatopropano y solución de amoníaco (7N, MeOH).

MS (ESP): 303 (M+1) para $C_{10}H_{13}BrN_4O_2$

Intermedio 47

N-{5-Bromo-4-[4-(trifluorometil,3-tiazol-2-il)]piridin-2-il}-N-(sec-butil)urea

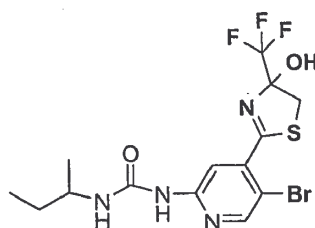


10 El compuesto de arriba se sintetizó por un método análogo a la síntesis del Intermedio 31, comenzando con el Intermedio 48 y tratando con TFAA y TEA.

MS (ESP): 424 (M+1) para $C_{14}H_{14}BrF_3N_4OS$

Intermedio 48

1-(5-Bromo-4-(4-hidroxi-4-trifluorometil)-4,5-dihidrotiazol-2-il)piridin-2-il)-3-sec-butilurea

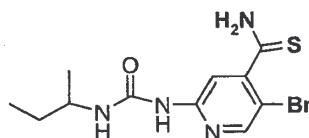


15 El compuesto del título se sintetizó por un método análogo a la síntesis del Intermedio 39, comenzando por el Intermedio 49 y 3-bromo-1,1,1-trifluoropropan-2-ona en acetonitrilo.

MS (ESP): 442 (M+1) para $C_{14}H_{16}BrN_4O_2S$

Intermedio 49

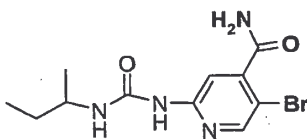
20 5-Bromo-2-(3-sec-butilureido)piridina-4-carbotioamida



El compuesto del título se sintetizó por un método análogo a la síntesis del Intermedio 42, comenzando con el Intermedio 50 y reactivo de Lawesson en THF. MS (ESP): 332 (M+1) para $C_{11}H_{15}BrN_4OS$

Intermedio 50

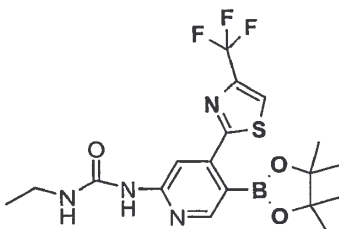
5-Bromo-2-(3-sec-butilureido)isonicotinamida



- 5 El compuesto se sintetizó por un método análogo a la síntesis del Intermedio 43, comenzando por 2-amino-5-bromoisonicotinato de metilo y 2-isocianatobutano y solución de amoníaco (7N, MeOH). MS (ESP): 303 (M+1) para $C_{10}H_{13}BrN_4O_2$

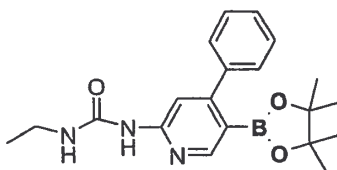
Intermedio 51

1-Etil-3-(5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-4-(4-trifluorometil)tiazol-2-il)piridin-2-il)urea



- 10 1-(5-bromo-4-(4-(trifluorometil)tiazol-2-il)piridin-2-il)-3-etilurea (200 mg, 0,51 mmol), 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolano) (386 mg, 1,52 mmol), carbonato de potasio (149 mg, 1,52 mmol) y dicloruro de 1,1'-Bis(difenilfosfino)ferroceno-paladio (20,72 mg, 0,03 mmol) se mezclaron en un vial de microondas y se desgasearon con argón. Se añadió DMSO (4 ml) y la solución se calentó a 90°C durante 5 horas (baño de aceite).
 15 La reacción se dividió entre acetato de etilo y agua. Las capas se separaron, y la capa orgánica se reextrajo tres veces con acetato de etilo. La capa orgánica se combinó con los extractos, luego se lavó con agua y salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró para dar un sólido pardo ligero que fue una mezcla del compuesto del título (35%), ácido {6-[[etilamino]carbonil]amino}-4-[4-(trifluorometil)-1,3-tiazol-2-il]piridin-3-il}borónico (25 %) y *N*-etil-*N*-[4-[4-(trifluorometil)-1,3-tiazol-2-il]piridin-2-il]urea (25 %), que se usó sin purificación adicional. MS (ESP): 443 (M+1) para $C_{18}H_{22}BF_3N_4O_3$

20 Intermedio 52

N-Etil-*N*-[4-fenil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2-il]urea

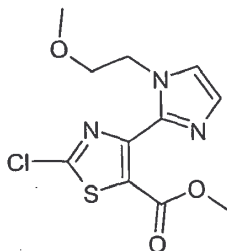
El compuesto se sintetizó por un método análogo a la síntesis del Intermedio 51, comenzando por el Intermedio 35. El producto obtenido fue una mezcla que se usó sin purificación adicional. MS (ESP): 368 (M+1) para $C_{20}H_{26}BN_3O_3$

25

30

Intermedio 54

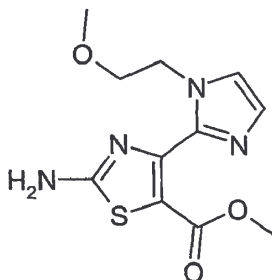
2-Cloro-4-[1-(2-metoxietil)-1H-imidazol-2-il]-1,3-tiazol-5-carboxilato de metilo



5 2-Amino-4-[1-(2-metoxietil)-1H-imidazol-2-il]-1,3-tiazol-5-carboxilato de metilo (Intermedio 55; 0,55 g, 2,2 mmol) se suspendió en ácido acético glacial (20 ml) y HCl concentrado (30 ml). Se enfrió la solución a 0°C y se añadió gota a gota una solución de nitrito de sodio en agua (15 ml). Después de agitar a 0 °C durante 10 min, la reacción se entibió lentamente hasta temperatura ambiente y se agitó durante una hora. La reacción se siguió por LCMS y una vez completa se añadió gota a gota una solución de urea (0,25 g) en agua (10 ml). Después de agitar a temperatura ambiente durante 30 min, se eliminó el disolvente a presión reducida. El residuo se repartió entre NaHCO₃ sat. (ac.) y EtOAc. La extracción con EtOAc (x 3), el secado con MgSO₄ y la concentración produjeron un aceite anaranjado que se usó sin purificación adicional (0,20 g). MS (ES) (M+H)⁺: 302 para C₁₁H₁₂C₁N₃O₃S; RMN: 3,34 (s, 3H), 3,62 (m, 2H), 3,81 (s, 3H), 4,22 (m, 2H), 7,24 (s, 2H).

Intermedio 55

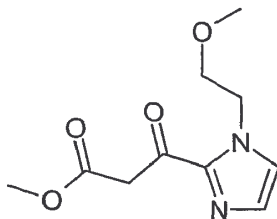
2-Amino-4-[1-(2-metoxietil)-1H-imidazol-2-il]-1,3-tiazol-5-carboxilato de metilo



15 Se añadió *N*-yodosuccinimida (9,3 g, 41 mmol) a una mezcla de 7,52 g (41 mmol) de 3-[1-(2-metoxietil)-1H-imidazol-2-il]-3-oxopropanoato de metilo (Intermedio 56) y 7,5 g de resina Amberlyst-15 en 400 ml de EtOAc seguido de agitación durante una hora a temperatura ambiente. La resina se separó por filtración y se enjuagó con EtOAc. El disolvente se eliminó del filtrado y el residuo se recogió en éter dietílico. El material Insoluble se separó por filtración y se enjuagó con más éter. El disolvente se eliminó del filtrado y el residuo se disolvió en 200 ml de MeOH antes de añadir 4,7 g (62 mmol) de tiourea. La mezcla se calentó a reflujo durante 1 hora. Después el disolvente se eliminó y el residuo se recogió en Na₂CO₃ acuoso. Se recogió el material Insoluble por filtración y se enjuagó bien con agua. Los sólidos se secaron al vacío proporcionando 4,51 g del compuesto del título: MS (ES) (M+H)⁺: 283 para C₁₁H₁₄N₄O₃S; RMN: 3,22 (s, 3H), 3,61 (m, 2H), 3,69 (s, 3H), 4,32 (m, 2H), 7,91 (s, 2H), 8,41 (s, 2H).

Intermedio 56

3-[1-(2-Metoxietil)-1H-imidazol-2-il]-3-oxopropanoato de metilo



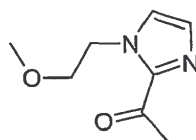
30 Se añadió en porciones NaH (7,84 g, 196 mmol de una dispersión al 60% en aceite) a una solución de 6,18 g (Intermedio 57, 34,5 mmol) de 1-[1-(2-metoxietil)-1H-imidazol-2-il]etanona en 100 ml de dimetilcarbonato. La mezcla se calentó hasta 90 °C durante 2 horas, formando una suspensión espesa. Después de enfriar hasta temperatura

ambiente, la mezcla se transfirió lentamente a HCl 1N sobre hielo. La mezcla se llevó hasta pH aproximadamente 7 con NaHCO₃, luego se saturó con NaCl y se extrajo 4 veces con EtOAc. Se secó el EtOAc sobre MgSO₄, luego se concentró para dar un aceite que se cromatógrafió sobre gel de sílice (DCM al 100% seguido por elución en gradiente hasta EtOAc al 50% en DCM) para dar el compuesto del título. MS (ES) (M+H)⁺: 227 para C₁₀H₁₄N₂O₄; RMN: 3,18 (s, 3H), 3,61 (m, 5H), 4,07 (s, 2H), 4,52 (m, 2H), 7,24 (s, 1H), 7,61 (s, 1H).

5

Intermedio 57

1-[1-(2-Metoxietil)-1H-imidazol-2-il]etanona



10

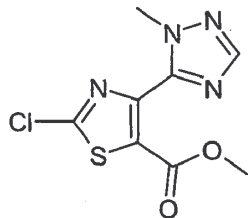
Una solución de 30 ml (75 mmol) de n-butil-litio 2,5 M en hexanos se añadió lentamente a una solución de 8,48 g (61,3 mmol) de 1-(2-metoxietil)-1H-imidazol (WO 2003055876 A1) en 200 ml de THF enfriado en un baño de hielo seco-acetona. Después de agitar 1h, se añadieron rápidamente 8 ml (75 mmol) de N-metoxi-N-metilacetamida, y la solución se dejó entibiar hasta temperatura ambiente durante 30 min. Después de inactivar con NH₄Cl acuoso, la mezcla se diluyó con agua y se extrajo dos veces con EtOAc. Las capas de EtOAc combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO₄ anhidro y se concentraron para dar un aceite que se cromatógrafió sobre gel de sílice (DCM al 100% seguido de elución en gradiente hasta EtOAc al 50% en DCM). El compuesto del título (8,5 g) se obtuvo como un aceite móvil. MS (ES) (M+H)⁺: 169 para C₈H₁₂CN₂O₂; RMN: 2,69 (s, 3H), 3,34 (s, 3H), 3,71 (m, 2H), 4,61 (m, 2H), 7,12 (s, 1H), 7,26 (s, 1H).

15

Intermedio 58

El siguiente compuesto se sintetizó de acuerdo con el procedimiento descrito para el Intermedio 54

Int.	Compuesto	DATOS	MP
58	2-cloro-4-(1-metil-1H-1,2,4-triazol-5-il)-1,3-tiazol-5-carboxilato de metilo	MS (ES) (M+H) ⁺ : 259 para C ₈ H ₇ C1N ₄ O ₂ S RMN: 3,92 (s, 6H), 8,04 (s, 1H),	Intermedio 59

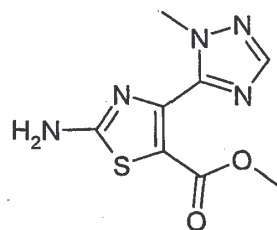


20

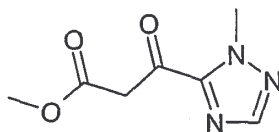
Intermedio 59

El siguiente Intermedio se sintetizó como se describe para el Intermedio 55.

Int.	Compuesto	DATOS	MP
59	2-amino-4-(1-metil-1H-1,2,4-triazol-5-il)-1,3-tiazol-5-carboxilato de metilo	MS (ES) (M+H) ⁺ : 240 para C ₈ H ₉ N ₅ O ₂ S RMN: 3,61 (s, 3H), 3,71 (s, 3H), 7,96 (s, 1H), 8,10 (s, 2H),	Intermedio 60



Intermedio 60

3-(1-Metil-1*H*-1,2,4-triazol-5-il)-3-oxopropanoato de metilo

- 5 Se añadió NaH (7,84 g, 196 mmol de una dispersión al 60% en aceite) en porciones a una solución de 6,18 g (34,5 mmol) de 1-(1-metil-1*H*-1,2,4-triazol-5-il)etanona (Ohta, S.; Kawasaki, I.; Fukuno, A.; Yamashita, M.; Tada, T.; Kawabata, T. *Chem. Pharm. Bull.* (1993), 41(7), 1226-31) en 100 ml de dimetilcarbonato. La mezcla se calentó hasta 90 °C durante 2 horas, formando una suspensión espesa. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, la mezcla se transfirió lentamente a HCl 1N sobre hielo. La mezcla se llevó hasta pH aproximadamente 7 con NaHCO₃, luego se saturó con NaCl y se extrajo 4 veces con EtOAc. Las capas de EtOAc combinadas se secaron sobre MgSO₄, luego se concentraron para dar un aceite que se cromatografió sobre gel de sílice (DCM al 100% seguido por elución en gradiente hasta EtOAc al 50% en DCM). El compuesto del título (5,3 g) se obtuvo como un aceite. RMN: 3,78 (s, 3H), 4,11 (s, 2H), 4,22 (s, 3H), 7,94 (s, 1H),

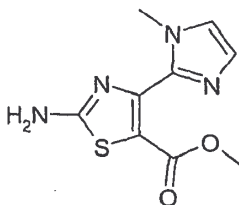
Intermedio 60

El siguiente compuesto se sintetizó de acuerdo con el procedimiento descrito para el Intermedio 54.

Int.	Compuesto	DATOS	MP
61	2-cloro-4-(1-metil-1 <i>H</i> -imidazol-2-il)-1,3-tiazol-5-carboxilato de metilo	MS (ES) (M+H) ⁺ : 258 para C ₉ H ₈ ClN ₃ O ₂ S RMN: 3,73 (s, 3H), 3,81 (s, 3H), 7,03 (s, 1H), 7,21 (s, 1H),	Intermedio 62

15

Intermedio 62

2-Amino-4-(1-metil-1*H*-imidazol-2-il)-1,3-tiazol-5-carboxilato de metilo

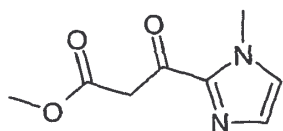
- 20 Se añadió *N*-yodosuccinimida (9,3 g, 41 mmol) a una mezcla de 7,52 g (41 mmol) de 3-(1-metil-1*H*-imidazol-2-il)-3-oxopropanoato de metilo (Intermedio 63) y 7,5 g de resina Amberlyst-5 en 400 ml de EtOAc seguido de agitación durante una hora a temperatura ambiente. La resina se separó por filtración y se enjuagó con EtOAc. El disolvente se eliminó del filtrado y el residuo se recogió en éter dietílico. El material Insoluble se separó por filtración y se enjuagó con más éter. El disolvente se eliminó del filtrado y el residuo se disolvió en 200 ml de MeOH antes de añadir 4,7 g (62 mmol) de tiourea. La mezcla se calentó a reflujo, luego se eliminó el disolvente y el residuo se recogió en Na₂CO₃ acuoso. Se recogió el material Insoluble por filtración y se enjuagó bien con agua. Los sólidos se secaron al vacío proporcionando 4,51 g del compuesto del título: MS (ES) (M+H)⁺: 239 para C₉H₁₀N₄O₂S; RMN: 3,48 (s, 3H), 3,57 (s, 3H), 6,90 (s, 1H), 7,12 (s, 1H), 7,98 (s, 2H).

25

Intermedio 63

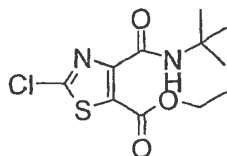
El siguiente compuesto se sintetizó de acuerdo con el procedimiento descrito para el Intermedio 54.

Int.	Compuesto	DATOS	MP
63	3-(1-metil-1H-imidazol-2-il)-3-oxopropanoato de metilo	MS (ES) (M+H) ⁺ : 183 para C ₈ H ₁₀ N ₂ O ₃ .	1-(1-Metil-1H-imidazol-2-il)etanona (Abarca-Gonzalez, B.; Jones, R. A.; Medio-Simon, M.; Quilez-Pardo, J.; Sepulveda-Arques, J.; Zaballos-Garcia, E., Synth. Comm. (1990), 20(3), 321-31).



Intermedio 64

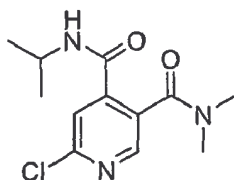
- 5 4-[(*tert*-Butilamino)carbonil]-2-cloro-1,3-tiazol-5-carboxilato de etilo



El compuesto del título se sintetizó por un método análogo a la síntesis del Intermedio 4, comenzando con el Intermedio 6 y *n*-butilamina. MS (ESP): 291 (M+1) para C₁₁H₁₅C₁N₂O₃S; RMN (CDCl₃): 1,36 (t, 3H); 4,38 (c, 2H); 7,48 (s, 1H).

- 10 Intermedio 65

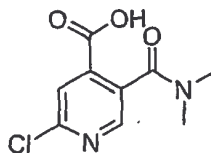
3-Dimetilamida 4-isopropilamida de ácido 6-cloro-piridina-3,4-dicarboxílico



- 15 A una solución agitada de ácido 2-cloro-5-dimetilcarbamoil-isonicotínico (Intermedio 66, 0,15 g, 0,65 mmoles) en tetrahidrofurano seco (5 ml) se le añadió HOBT (0,2 g, 1,31 mM), *N*-metil morfolina (0,216 ml, 1,97 mmoles), isopropil amina (0,0556 ml, 0,65 mmoles) y EDC (0,25 g, 1,31 mmoles), y la mezcla se agitó durante una noche a temperatura ambiente. Después de completar la reacción, la mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo (10 ml) y se lavó con agua (10 ml), y las capas se separaron. La capa orgánica se lavó con ácido clorhídrico 2N (1x 10 ml), solución de bicarbonato de sodio (2 x 20 ml) y salmuera (1x 10 ml) respectivamente, luego se secó sobre MgSO₄ y se concentró para proporcionar 0,15 g (82.2%) del compuesto del título. MS (APCI): 270 (M+H⁺) para C₁₂H₁₆ClN₃O₂; RMN: 1,22 (d, 6H), δ 2,8 (s, 3H), δ 3,1 (s, 3H), δ 4,19 (m, 1H), δ 7,66 (s, 1H), δ 8,3 (s, 1H).
- 20

Intermedio 66

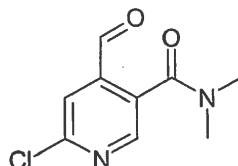
Ácido 2-cloro-5-dimetilcarbamoil-isonicotínico



- 5 Se añadieron ácido fórmico (0,628 ml, 16,5 mmoles) y peróxido de hidrógeno al 30% (1,87 ml, 16,5 mmoles) a 6-cloro-4-formil-N,N-dimetil-nicotinamida (Intermedio 67, 0,7 g, 3,3 mmoles), y la solución se mantuvo a 4 °C durante 4 días. El precipitado se filtró y se lavó con agua fría. El sólido se calentó hasta reflujo en tolueno, luego se recogió por filtración (2 x 25 ml) para proveer 0,28 g (35,89%) del compuesto del título en forma de un sólido amarillo pálido. MS (APCI): 229 (M+H⁺) para C₉H₉ClN₂O₃; RMN: 2,76 (s, 3H), δ 2,97 (s, 3H), δ 7,84 (s, 1H), δ 8,47 (s, 1H).

Intermedio 67

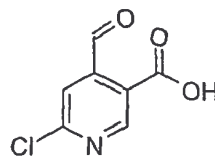
- 10 6-Cloro-4-formil-N,N-dimetil-nicotinamida



- 15 A ácido 6-cloro-4-formil-nicotínico (Intermedio 68, 4,0 g, 21,5 mM) se le añadió cloruro de tionilo (20 ml), y la solución se mantuvo a reflujo durante 1 ½ h a 80 °C. La mezcla de reacción se concentró a sequedad. Se añadió cloroformo (50 ml) y luego se lavó con solución de bicarbonato sódico (2 x 50 ml). La capa orgánica se secó y se concentró. Al residuo se le añadió diclorometano seco (30 ml) y a esto se le añadió 2,6-lutidina (2,67 ml, 21,5 mM) y solución 2M de N,N dimetil amina y se mantuvo a reflujo durante 2 h. Después de completar la reacción, la mezcla de reacción se diluyó con diclorometano (20 ml), se añadió agua (50 ml) y las capas se separaron. La capa orgánica se lavó con ácido clorhídrico 2N (1 x 50 ml), solución de bicarbonato (1 x 50 ml) y se secó y concentró para proveer 4,1 g (89,7%) del compuesto del título en forma de un jarabe de color pardo espeso. RMN (CDCl₃): δ 2,92 (s, 3H), δ 3,19 (s, 3H) δ 7,78 (s, 1H), δ 8,51 (s, 1H), δ 10,07 (s, 1H).
- 20

Intermedio 68

Ácido 6-cloro-4-formil-nicotínico

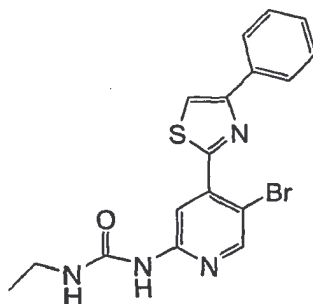


- 25 A una solución agitada de tetrametilpiperidina (6,89 ml, 40,8 mM) en tetrahidrofurano seco (20 ml), se le añadió n-butil litio (36,5 ml, 1,12 ml, 40,8 mM) gota a gota a -78 °C durante 15 min. La mezcla de reacción se agitó a -78 °C durante 30 min y a -50 °C durante 30 min. Se disolvió ácido 6-cloronicotínico (1,6 g, 10,2 mM) en tetrahidrofurano seco (10 ml) y se añadió gota a gota a la mezcla de reacción anterior durante 15 min a -78 °C. La mezcla de reacción se agitó a -78 °C durante 30 min y a -50 °C durante 30 min. Se añadió gota a gota dimetil formamida (5 ml) seca a -78 °C durante 5 min. La mezcla de reacción se agitó a -78 °C durante 30 min y a -50 °C durante 30 min.
- 30 Después de completar la reacción, la mezcla de reacción se inactivó con ácido clorhídrico 2N (30 ml) y se extrajo con acetato de etilo (2 x 150 ml). Se secó la capa orgánica sobre MgSO₄ anhidro, después se concentró. El concentrado se sometió a cromatografía en columna, y el producto se eluyó con acetato de etilo al 15% en éter de petróleo para obtener 1,01 g (53,19%) del compuesto del título. MS (APCI): 186 (M+H⁺) para C₇H₄ClNO₃; RMN (CD₃OD): δ 6,18 (s, 1H), δ 7,75 (s, 1H), δ 8,74 (s, 1H).

35

Intermedio 69

N-[5-bromo-4-(4-fenil-1,3-tiazol-2-il)piridin-2-il]-N'-etilurea

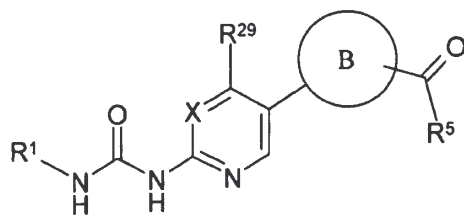


5 A una mezcla de 5-bromo-2-(3-etilureido)piridina-4-carbotioamida (Intermedio 42, 0,146 g, 0,48 mmol) en acetonitrilo (3 ml), se le añadió 2-bromo-1-feniletanona (0,105 g, 0,53 mmol) y la mezcla de reacción se calentó hasta 80° durante 16 h. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se concentró a presión reducida. Los sólidos resultantes se filtraron y se lavaron con acetonitrilo para dar 164 mg del compuesto del título en forma de un sólido blanquecino.

10 LC/MS (ES⁺)[(M+H)⁺]: 403,405 para C₁₇H₁₅BrN₄OS. ¹H RMN (300 MHz, d₆-DMSO): 1,08 (t, 3H), 3,04-3,28 (m, 2H), 7,36 (m, 1H), 7,45 (m, 1H), 7,50 (t, 2H), 8,02-8,10 (m, 2H), 8,47 (s, 1H), 8,50 (s, 1H), 8,53 (s, 1H), 9,39 (s, 1H).

REIVINDICACIONES

1 . Un compuesto de fórmula (XVIII):



(XVIII)

o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en las que:

5 X es CH o N;

R²⁹ es un anillo de 6 miembros o un heteroarillo de 5 o 6 miembros, donde el anillo o heteroarillo está opcionalmente sustituido en uno o más átomos de carbono con uno o más R¹¹; y donde si el heteroarillo comprende un resto -NH-, el hidrógeno puede estar opcionalmente sustituido con un grupo seleccionado de R⁸;

10 R¹ se selecciona entre alquilo C₁₋₆, alquenoilo C₂₋₆, alquinoilo C₂₋₆ o cicloalquilo C₃₋₆; donde R¹ puede estar opcionalmente sustituido en carbono con uno o más R⁶;

el anillo B es carbociclilo o heterociclilo; donde si dicho heterociclilo contiene un resto -NH-, dicho nitrógeno puede estar opcionalmente sustituido con un grupo seleccionado de R¹⁴;

15 R⁵ se selecciona entre hidroxilo, alcoxiC₁₋₆, -N(R¹⁵)(R¹⁶) y un heterociclilo unido a nitrógeno; donde dicho alcoxi C₁₋₆ puede estar opcionalmente sustituido en carbono con uno o más R¹⁷; y donde si dicho heterociclilo unido a nitrógeno contiene un resto NH, ese nitrógeno puede estar opcionalmente sustituido con un grupo seleccionado de R¹⁸;

20 R⁶, R¹¹ y R¹⁷ son sustituyentes en carbono y cada uno se selecciona independientemente entre halo, nitro, ciano, hidroxilo, amino, carboxilo, carbamoilo, mercapto, sulfamoilo, alquilo C₁₋₆, alquenoilo C₂₋₆, alquinoilo C₂₋₆, alcoxi C₁₋₆, alcanóilo C₁₋₆, alcanóilo C₁₋₆, N(alquilo C₁₋₆)amino, N,N(alquilo C₁₋₆)₂amino, alcanóilamino C₁₋₆, N(alquilo C₁₋₆)carbamoilo, N,N(alquilo C₁₋₆)₂carbamoilo, alquilo C₁₋₆.S(O)_a donde a es 0 a 2, alcóxicarbonilo C₁₋₆, alcóxicarbonilamino C₁₋₆, N(alquilo C₁₋₆)sulfamoilo, N,N(alquilo C₁₋₆)₂sulfamoilo, alquilsulfonilamino C₁₋₆, carbociclilo o heterociclilo; donde R⁶, R¹¹ y R¹⁷ independientemente unos de otros pueden estar opcionalmente sustituidos en carbono con uno o más R¹⁹; y donde si dicho heterociclilo contiene un resto -NH-, dicho nitrógeno puede estar opcionalmente sustituido con un grupo seleccionado de R²⁰;

25 R¹⁵ y R¹⁶ se seleccionan independientemente entre hidrógeno, alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, alcanóilo C₁₋₆, carbociclilo o heterociclilo; donde R¹⁵ y R¹⁶ independientemente uno del otro pueden estar opcionalmente sustituidos en carbono con uno o más R²¹; y donde si dicho heterociclilo contiene un resto NH, ese nitrógeno puede estar opcionalmente sustituido con un grupo seleccionado de R²²;

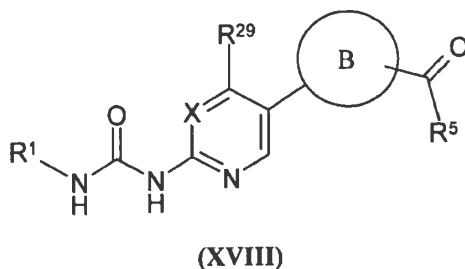
30 R⁸, R¹⁴, R¹⁸, R²⁰ y R²² se seleccionan independientemente entre alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₆, alcanóilo C₁₋₆, alquilsulfonilo C₁₋₆, alcóxicarbonilo C₁₋₆, carbamoilo, N(alquilo C₁₋₆)carbamoilo, N,N(alquilo C₁₋₆)carbamoilo, bencilo, bencilóxicarbonilo, benzoilo y fenilsulfonilo; donde R⁸, R¹⁴, R¹⁸, R²⁰ y R²² independientemente unos de otros pueden estar opcionalmente sustituidos en carbono con uno o más R²³; y

35 R¹⁹, R²¹ y R²³ se seleccionan independientemente entre halo, nitro, ciano, hidroxilo, trifluorometoxi, trifluorometilo, amino, carboxilo, carbamoilo, mercapto, sulfamoilo, metilo, etilo, metoxi, etoxi, acetilo, acetoxi, metilamino, etilamino, dimetilamino, dietilamino, NmetilNetilamino, acetilamino, Nmetilcarbamoilo, Netilcarbamoilo, N,Ndimetilcarbamoilo, N,Ndietilcarbamoilo, NmetilNetilcarbamoilo, metiltio, etiltio, metilsulfonilo, etilsulfonilo, mesilo, etilsulfonilo, metóxicarbonilo, etóxicarbonilo, Nmetilsulfamoilo, Netilsulfamoilo, N,Ndimetilsulfamoilo, N,Ndietilsulfamoilo o NmetilNetilsulfamoilo.

40 2. Un compuesto de fórmula (XVIII), o una de sus sales farmacéuticamente aceptables según la reivindicación 1, donde R²⁹ se selecciona del grupo que consiste en piridinilo, tiazolilo y fenilo, donde el piridinilo, tiazolilo o fenilo puede estar opcionalmente sustituido en uno o más átomos de carbono con uno o más R¹¹.

3. Un compuesto de fórmula (XVIII), o una de sus sales farmacéuticamente aceptables según la reivindicación 1 o la reivindicación 2, donde R¹¹ es un halo, un alquilo C₁₋₄, un haloalquilo C₁₋₄ o fenilo.

4. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 - 2, donde dicho compuesto es un compuesto de acuerdo con la fórmula (XVIII):



o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en las que:

- 5 X es CH o N;
- el anillo B se selecciona del grupo que consiste en tiazolilo, piridilo, 1,3-benzotiazolilo, fenilo, imidazo[1,2-a]piridinilo, 4-oxo-1*H*-quinolinilo 2-oxo-1*H*-piridilo;
- R^5 es hidroxilo, amino, un alcoxi C_{1-4} , un *N*-(alquil C_{1-4})amino, un *N,N*-(alquil C_{1-4})amino o un *N*-(cicloalquil C_{3-6})amino, donde el alcoxi C_{1-4} está opcionalmente sustituido en uno o más átomos de carbono con uno o más R^{17} ; y donde *N*-(alquil C_{1-4})amino, *N,N*-(alquil C_{1-4})amino o *N*-(cicloalquil C_{3-6})amino puede estar opcionalmente sustituido en uno o más átomos de carbono con uno o más R^{21} ; y
- R^{29} se selecciona del grupo que consiste en piridilo, tiazolilo y fenilo, donde el piridilo, tiazolilo o fenilo puede estar opcionalmente sustituido en uno o más átomos de carbono con uno o más R^{11} ; y donde si R^{29} es tiazolilo, el hidrógeno del resto -NH- puede estar opcionalmente sustituido con un grupo seleccionado de R^8 .
- 15 5. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 - 4, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables y un excipiente o vehículo farmacéuticamente aceptable.
6. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 - 4, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, para uso en la producción de un efecto antibacteriano en un animal de sangre caliente.
- 20 7. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 - 4, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, para uso en la inhibición de DNA girasa y/o topoisomerasa IV bacteriana en un animal de sangre caliente.
8. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 - 4, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, para uso en el tratamiento de una infección bacteriana en un animal de sangre caliente.
- 25 9. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 - 4, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, para uso en el tratamiento de neumonías extrahospitalarias, neumonías intrahospitalarias, infecciones de la piel y de la estructura de la piel, exacerbación aguda de bronquitis crónica, sinusitis aguda, otitis media aguda, septicemia asociada a un catéter, neutropenia febril, osteomielitis, endocarditis, infecciones de las vías urinarias, neumonías por estreptococos resistentes a la penicilina, *Staphylococcus aureus* resistentes a la meticilina, *Staphylococcus epidermidis* resistente a la meticilina o enterococos resistentes a la vancomicina.