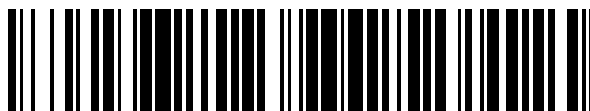


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 378 994**

51 Int. Cl.:  
**A61K 31/425** (2006.01)  
**C07D 275/02** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 96 Número de solicitud europea: **05778840 .8**  
96 Fecha de presentación: **02.08.2005**  
97 Número de publicación de la solicitud: **1784183**  
97 Fecha de publicación de la solicitud: **16.05.2007**

54 Título: **Procedimientos para la preparación de derivados de isotiazol**

30 Prioridad:  
**26.08.2004 US 604542 P**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:  
**19.04.2012**

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:  
**19.04.2012**

73 Titular/es:  
**Pfizer Inc.**  
**235 East 42nd Street**  
**New York, NY 10017-5755, US y**  
**OSI Pharmaceuticals, LLC**

72 Inventor/es:  
**DAMON, David B. y**  
**JONES, Brian P.**

74 Agente/Representante:  
**Carpintero López, Mario**

ES 2 378 994 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

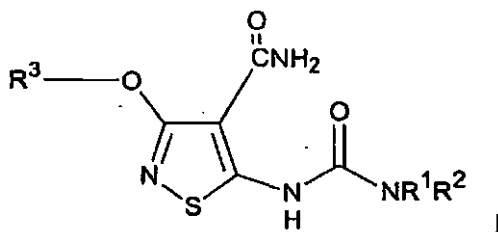
Procedimientos para la preparación de derivados de isotiazol

La presente invención se refiere a procedimientos para preparar derivados de isotiazol que sean útiles en el tratamiento de enfermedades hiperproliferativas, tales como el cáncer, en mamíferos. Se sabe que los factores de crecimiento polipeptídicos, tales como el factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF), que tiene una alta afinidad por el receptor que contiene el dominio de inserción de las quinasas (KDR) humano o el receptor de la quinasa de hígado murino fetal de tipo 1 (FLK-1), se han asociado con la proliferación de células endoteliales y, más concretamente, con la vasculogénesis y la angiogénesis. La presente invención proporciona un procedimiento para preparar compuestos que sean capaces de unirse a o modular el receptor KDR/FLK-1. Los compuestos se pueden usar para tratar trastornos relacionados con la vasculogénesis o la angiogénesis, tales como diabetes, retinopatía diabética, hemangioma, glioma, melanoma, sarcoma de Kaposi, y cáncer de ovario, mama, pulmón, páncreas, próstata, colon y epidermoide.

La presente invención también se refiere a procedimientos para preparar compuestos intermedios que se puedan convertir en los derivados de isotiazol anteriormente mencionados y a los compuestos intermedios preparados. En la publicación de patente internacional WO 99/62890, publicada el 9 de diciembre de 1999, y las patentes estadounidenses n.º 6.235.764; 6.380.214 y 6.548.526, concedidas el 22 de mayo de 2001, el 30 de abril de 2002 y el 15 de abril de 2003, respectivamente, se han revelado procedimientos para preparar derivados de isotiazol y sus compuestos intermedios. En la patente estadounidense n.º 4.059.433, concedida el 22 de noviembre de 1977, se han revelado procedimientos para preparar derivados de 3-alcoxi-isotiazol como herbicidas. En Chemische Berichte (1964), 97(11), 3106-17, se han revelado procedimientos para preparar 5-amino-3-hidroxi(alcoxi-amino-)isotiazoles.

**Resumen de la invención**

La presente invención se refiere a un procedimiento para preparar un compuesto de Fórmula I



o a una sal, un profármaco, un hidrato o un solvato farmacéuticamente aceptable del mismo; en la que:

R<sup>1</sup> es H, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), alqueno (C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>), alquino (C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>), -C(O)(alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)), -(CH<sub>2</sub>)<sub>t</sub>(arilo (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)), -(CH<sub>2</sub>)<sub>t</sub>(heterocíclico de 4-10 miembros), -C(O)(CH<sub>2</sub>)<sub>t</sub>(arilo (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)) o -C(O)(CH<sub>2</sub>)<sub>t</sub>(heterocíclico de 4-10 miembros), en los que t es un número entero de 0 a 5; dicho grupo alquilo incluye opcionalmente 1 ó 2 restos hetero seleccionados entre O, S y -N(R<sup>6</sup>)-, con la condición de que dos átomos de O, dos átomos de S o un átomo de O y un átomo de S no estén directamente unidos entre sí; dichos grupos R<sup>1</sup> arilo o heterocíclico están fusionados opcionalmente con un grupo arilo (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>), un grupo cíclico saturado (C<sub>5</sub>-C<sub>8</sub>) o un grupo heterocíclico de 4-10 miembros; 1 ó 2 átomos de carbono de los anteriores restos heterocíclicos están opcionalmente sustituidos con un resto oxo (=O); y los grupos R<sup>1</sup> anteriores, excepto H, están opcionalmente sustituidos con 1 a 3 grupos R<sup>4</sup>;

R<sup>2</sup> se selecciona de la enumeración de sustituyentes proporcionada en la definición de R<sup>1</sup>, -SO<sub>2</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>t</sub>(arilo (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)), -SO<sub>2</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>t</sub>(heterocíclico de 4-10 miembros) y -OR<sup>5</sup>, t es un número entero que varía de 0 a 5, y los grupos R<sup>2</sup> anteriores están opcionalmente sustituidos con 1 a 3 grupos R<sup>4</sup>;

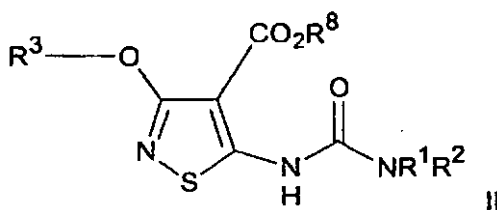
o R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> se pueden tomar junto con el nitrógeno al que cada uno está unido para formar un anillo monocíclico o policíclico saturado de 4-10 miembros o un anillo heteroarilo de 5-10 miembros, en los que dicho anillo saturado y dicho anillo heteroarilo incluyen opcionalmente 1 ó 2 heteroátomos seleccionados entre O, S y -N(R<sup>6</sup>)-, además del nitrógeno al que R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> están unidos, dicho -N(R<sup>6</sup>)- es opcionalmente =N- o -N= cuando R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> se toman conjuntamente como dicho grupo heteroarilo, dicho anillo saturado opcionalmente puede estar parcialmente insaturado por la inclusión de 1 ó 2 enlaces dobles carbono-carbono, y dicho anillo saturado y dicho anillo heteroarilo, incluyendo el grupo R<sup>6</sup> de dicho -N(R<sup>6</sup>)-, están opcionalmente sustituidos con 1 a 3 grupos R<sup>4</sup>;

R<sup>3</sup> es H, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), alqueno (C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>), alquino (C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>), -(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>(arilo (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)) o -(CH<sub>2</sub>)<sub>t</sub>(heterocíclico de 4-10 miembros), en el que t es un número entero de 0 a 5; dicho grupo alquilo incluye opcionalmente 1 ó 2 restos hetero seleccionados entre O, S y -N(R<sup>6</sup>)-, con la condición de que dos átomos de O, dos átomos de S o un átomo de O y un átomo de S no estén unidos directamente entre sí; dichos grupos R<sup>3</sup> arilo y heterocíclico están opcionalmente fusionados con un grupo arilo (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>), un grupo cíclico saturado (C<sub>5</sub>-C<sub>8</sub>) o un grupo heterocíclico de 4-10 miembros; 1 ó 2 átomos de carbono de los restos heterocíclicos anteriores están opcionalmente sustituidos con un resto oxo (=O); los restos -(CH<sub>2</sub>)<sub>t</sub>- de los grupos R<sup>3</sup> anteriores incluyen opcionalmente un enlace doble o triple carbono-carbono en el que t es un número entero de 2 a 5, y los grupos R<sup>3</sup> anteriores están opcionalmente sustituidos con 1 a 5 grupos R<sup>4</sup>;

5 cada  $R^4$  se selecciona independientemente entre halo, alquilo ( $C_1-C_{10}$ ), alqueno ( $C_2-C_{10}$ ), alquino ( $C_2-C_{10}$ ), nitro, trifluorometilo, trifluorometoxilo, azido,  $-OR^5$ ,  $-NR^6C(O)OR^5$ ,  $-NR^6SO_2R^5$ ,  $-SO_2NR^5R^6$ ,  $-NR^6C(O)R^5$ ,  $-C(O)NR^5R^6$ ,  $-NR^5R^6$ ,  $-S(O)_jR^7$ , en el que  $j$  es un número entero que varía de 0 a 2,  $-NR^5(CR^6R^7)_tOR^6$ ,  $-(CH_2)_t$ (arilo ( $C_6-C_{10}$ )),  $-SO_2(CH_2)_t$ (arilo ( $C_6-C_{10}$ )),  $-S(CH_2)_t$ (arilo ( $C_6-C_{10}$ )),  $-O(CH_2)_t$ (arilo ( $C_6-C_{10}$ )),  $-(CH_2)_t$ (heterocíclico de 4-10 miembros) y  $-(CR^6R^7)_mOR^6$ , en el que  $m$  es un número entero de 1 a 5 y  $t$  es un número entero de 0 a 5; dicho grupo alquilo contiene opcionalmente 1 ó 2 restos hetero seleccionados entre O, S y  $-N(R^6)-$ , con la condición de que dos átomos de O, dos átomos de S o un átomo de O y un átomo de S no estén unidos directamente entre sí; dichos grupos  $R^4$  arilo y heterocíclico están opcionalmente fusionados con un grupo arilo ( $C_6-C_{10}$ ), un grupo cíclico saturado ( $C_5-C_8$ ) o un grupo heterocíclico de 4-10 miembros; 1 ó 2 átomos de carbono de los restos heterocíclicos anteriores están opcionalmente sustituidos con un resto oxo ( $=O$ ); y los restos alquilo, arilo y heterocíclico de los grupos  $R^4$  anteriores están opcionalmente sustituidos con 1 a 3 sustituyentes independientemente seleccionados entre nitro, trifluorometilo, trifluorometoxilo, azido,  $-NR^6SO_2R^5$ ,  $-SO_2NR^5R^6$ ,  $-NR^6C(O)R^5$ ,  $-C(O)NR^5R^6$ ,  $-NR^5R^6$ ,  $-(CR^6R^7)_mOR^6$ , en el que  $m$  es un número entero de 1 a 5,  $-OR^5$  y los sustituyentes enumerados en la definición de  $R^5$ ;

15 cada  $R^5$  se selecciona independientemente entre H, alquilo ( $C_1-C_{10}$ ),  $-(CH_2)_t$ (arilo ( $C_6-C_{10}$ )) y  $-(CH_2)_t$ (heterocíclico de 4-10 miembros), en los que  $t$  es un número entero de 0 a 5; dicho grupo alquilo incluye opcionalmente 1 ó 2 restos hetero seleccionados entre O, S y  $-N(R^6)-$ , con la condición de que dos átomos de O, dos átomos de S o un átomo de O y un átomo de S no estén unidos directamente entre sí; dichos grupos  $R^5$  arilo y heterocíclico están opcionalmente fusionados con un grupo arilo ( $C_6-C_{10}$ ), un grupo cíclico ( $C_5-C_8$ ) saturado o un grupo heterocíclico de 4-10 miembros; y los sustituyentes  $R^5$  anteriores, excepto H, están opcionalmente sustituidos con 1 a 3 sustituyentes independientemente seleccionados entre nitro, trifluorometilo, trifluorometoxilo, azido,  $-NR^6C(O)R^7$ ,  $-C(O)NR^6R^7$ ,  $-NR^6R^7$ , hidroxilo, alquilo ( $C_1-C_6$ ) y alcoxilo ( $C_1-C_6$ ); y cada  $R^6$  y  $R^7$  es independientemente H o alquilo ( $C_1-C_6$ );

que comprende hacer reaccionar un compuesto de Fórmula II



25 en la que  $R^8$  es H, alquilo ( $C_1-C_{10}$ ),  $-C(O)$ (alquilo ( $C_1-C_{10}$ )),  $-C(O)$ (arilo ( $C_6-C_{10}$ )),

-  $C(O)$ (heterocíclico de 4-10 miembros),  $-(CH_2)_t$ (arilo ( $C_6-C_{10}$ )),  $-(CH_2)_t$ (heterocíclico de 4-10 miembros),  $-C(O)O$ (alquilo ( $C_1-C_{10}$ )),  $-C(O)O$ (arilo ( $C_6-C_{10}$ )),  $-C(O)O$ (heterocíclico de 4-10 miembros), en los que  $t$  es un número entero de 0 a 5; dichos grupos  $R^8$  arilo y heterocíclico están opcionalmente fusionados con un grupo arilo ( $C_6-C_{10}$ ); y los grupos  $R^8$  arilo y heterocíclico anteriores están opcionalmente sustituidos con 1-2 sustituyentes independientemente seleccionados entre grupos halógeno, trifluorometilo, alcoxilo ( $C_1-C_6$ ), alquilo ( $C_1-C_6$ ) y nitro; y  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^6$  y  $R^7$  son como se definen anteriormente para el compuesto de Fórmula I, con una fuente de amoníaco en un disolvente, dando un compuesto de Fórmula I. La reacción se realiza preferentemente a una temperatura de entre aproximadamente  $-50^\circ C$  y aproximadamente  $150^\circ C$  y a presiones de entre aproximadamente la presión atmosférica y aproximadamente 1.379 kPa; más preferentemente, a una temperatura de aproximadamente  $50^\circ C$  a aproximadamente  $70^\circ C$  y de aproximadamente 68,95 kPa a aproximadamente 275,8 kPa; e incluso más preferentemente, de aproximadamente  $30^\circ C$  a aproximadamente  $50^\circ C$  y de aproximadamente 310,275 a aproximadamente 551,6 kPa. La fuente de amoníaco es preferentemente amoníaco anhidro, pero la fuente de amoníaco no es fundamental para realizar con éxito la invención. Otras fuentes no restrictivas de amoníaco incluyen hidróxido de amoníaco, amoníaco líquido, cloruro de amoníaco, sodamida y formamida.

40 La reacción se realiza preferentemente en presencia de un disolvente, tal como alcoholes ( $C_1-C_4$ ) (p. ej., metanol, etanol, propanol, 2-propanol), disolventes apróticos dipolares (p.ej., dimetilsulfóxido, dimetilformamida, dimetilacetamida, 1-metil-2-pirrolidinona), éteres (p. ej., tetrahydrofurano, diisopropiléter, metil-*tert*-butil-éter, dioxano, 2-metil-tetrahydrofurano), agua o mezclas de al menos dos de los mismos. Se prefieren especialmente el tetrahydrofurano y el metanol, o sus mezclas.

45 Una realización de la presente invención se refiere a aquellos procedimientos y compuestos en los que  $R^2$  es H y  $R^1$  es alquilo ( $C_1-C_{10}$ ) opcionalmente sustituido con 1 ó 2 sustituyentes independientemente seleccionados entre  $-NR^5R^6$ ,  $-NR^5(CR^6R^7)_tOR^6$  y  $-(CH_2)_t$ (heterocíclico de 4-10 miembros), en los que  $t$  es un número entero de 0 a 5. En otra realización,  $R^1$  se selecciona entre propilo, butilo, pentilo y hexilo, y puede estar opcionalmente sustituido con dimetilamino, hidroxilo, pirrolidinilo, morfolino y etil-(2-hidroxi-etil)-amino, y  $R^2$  es H.

En otra realización,  $R^2$  es H y  $R^1$  es  $-(CH_2)_t$ (heterocíclico de 4-10 miembros), en el que  $t$  es un número entero de 0 a 5, dicho grupo heterocíclico está opcionalmente fusionado con un grupo arilo ( $C_6-C_{10}$ ), un grupo cíclico saturado ( $C_5-C_8$ )

o un grupo heterocíclico de 4-10 miembros, y el grupo R<sup>1</sup>, incluyendo cualquier parte fusionada de dicho grupo R<sup>1</sup>, puede estar sustituido con 1 ó 2 sustituyentes independientemente seleccionados entre alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), hidroxilo e hidroximetilo.

5 En otra realización más, R<sup>2</sup> es H y el resto heterocíclico de 4-10 miembros del grupo R<sup>1</sup>, cuando la variable t del grupo R<sup>1</sup> varía de 2-5, puede ser uno cualquiera entre morfolino, pirrolidinilo, imidazolilo, piperazinilo, piperidinilo y 2,5-diaza-biciclo[2.2.1]hept-2-ilo, y el grupo R<sup>1</sup> está opcionalmente sustituido con hidroxilo, hidroximetilo y metilo.

Una realización de la presente invención se refiere a aquellos procedimientos y compuestos en los que R<sup>3</sup> es -(CH<sub>2</sub>)<sub>t</sub>(arilo (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)), en el que t es un número entero de 1 a 3 y el grupo R<sup>3</sup> está opcionalmente sustituido con 1 a 4 grupos R<sup>4</sup>. En otra realización, R<sup>3</sup> es bencilo opcionalmente sustituido con 1 a 4 sustituyentes halo.

10 En una realización preferida, la presente invención se refiere a aquellos procedimientos y compuestos en los que R<sup>2</sup> es H, R<sup>1</sup> es -(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>-1-pirrolidina, R<sup>3</sup> es 2,6-difluoro-4-bromobencilo y R<sup>8</sup> es metilo. Preferentemente, en esta realización, el compuesto de Fórmula II se hace reaccionar con amoníaco anhidro en metanol a una temperatura de 50°C a 70°C y una presión de 68,95 kPa a 275,8 kPa. Incluso más preferentemente, en esta realización, el compuesto de Fórmula II se hace reaccionar con amoníaco anhidro en metanol a una temperatura de 30°C a 50°C y una presión de 310,275 kPa a 551,6 kPa.

Otra realización de la presente invención se refiere a aquellos procedimientos en los que el compuesto de Fórmula I se selecciona del grupo que consiste en amida de ácido 3-(4-bromo-2,6-difluoro-benciloxi)-5-[3-(4-pirrolidin-1-il-butil)-ureido]-isotiazol-4-carboxílico;

20 Amida de ácido 5-[3-[3-(4-metil-piperazin-1-il)-propil]-ureido]-3-(2,3,6-trifluoro-4-metil-benciloxi)-isotiazol-4-carboxílico;

Amida de ácido 3-(4-cloro-2,6-difluoro-benciloxi)-5-(3-[4-[etil-(2-hidroxi-etil)-amino]-butil]-ureido)-isotiazol-4-carboxílico;

Amida de ácido 3-(2-fluoro-4-metil-benciloxi)-5-[3-[3-(4-metil-piperazin-1-il)-propil]-ureido]-isotiazol-4-carboxílico;

25 Amida de ácido 3-(2,5-difluoro-4-metil-benciloxi)-5-(3-[4-[4-(2-hidroxi-etil)-piperazin-1-il]-butil]-ureido)-isotiazol-4-carboxílico;

Amida de ácido 3-(2,5-difluoro-4-metil-benciloxi)-5-[3-(6-dimetilamino-hexil)-ureido]-isotiazol-4-carboxílico;

Amida de ácido 3-(2-fluoro-4-metil-benciloxi)-5-[3-(5-isopropilamino-pentil)-ureido]-isotiazol-4-carboxílico;

Sal clorhidrato de amida de ácido 3-(4-bromo-2,6-difluoro-benciloxi)-5-[3-(4-pirrolidin-1-il-butil)-ureido]-isotiazol-4-carboxílico;

30 Amida de ácido 3-(4-cloro-2,6-difluoro-benciloxi)-5-[3-(4-pirrolidin-1-il-butil)-ureido]-isotiazol-4-carboxílico;

Amida de ácido 3-(4-cloro-2,6-difluoro-benciloxi)-5-[3-[3-(4-metil-piperazin-1-il)-propil]-ureido]-isotiazol-4-carboxílico;

Amida de ácido 3-(4-cloro-2,6-difluoro-benciloxi)-5-[3-[(1-metil-pirrolidin-2-il)-etil]-ureido]-isotiazol-4-carboxílico;

Amida de ácido 3-(2,6-difluoro-4-metil-benciloxi)-5-[3-(4-pirrolidin-1-il-butil)-ureido]-isotiazol-4-carboxílico;

35 Amida de ácido 3-(2,6-difluoro-4-metil-benciloxi)-5-[3-[4-[4-(2-hidroxi-etil)-piperazin-1-il]-butil]-ureido]-isotiazol-4-carboxílico;

Amida de ácido 3-(4-cloro-2,6-difluoro-benciloxi)-5-[3-(3-hidroxi-5-pirrolidin-1-il)-pentil]-ureido]-isotiazol-4-carboxílico;

40 Amida de ácido 3-(2,5-difluoro-4-metil-benciloxi)-5-[3-[4-(3,4-dihidroxi-pirrolidin-1-il)-butil]-ureido]-isotiazol-4-carboxílico;

Amida de ácido 3-(4-cloro-2,6-difluoro-benciloxi)-5-[3-[4-(3,4-dihidroxi-pirrolidin-1-il)-butil]-ureido]-isotiazol-4-carboxílico;

Amida de ácido 3-(2,5-difluoro-4-metil-benciloxi)-5-[3-[4-(2-hidroximetil-pirrolidin-1-il)-butil]-ureido]-isotiazol-4-carboxílico;

45 Amida de ácido 3-(4-cloro-2,6-difluoro-benciloxi)-5-[3-[4-(2-hidroximetil)-pirrolidin-1-il]-butil]-ureido]-isotiazol-4-carboxílico;

Amida de ácido 3-(2,5-difluoro-4-metil-benciloxi)-5-[3-[4-(3-hidroxi-pirrolidin-1-il)-butil]-ureido]-isotiazol-4-carboxílico;

Amida de ácido 3-(4-bromo-2,6-difluoro-benciloxi)-5-[3-(4-pirrolidin-1-il-butil)-ureido]-isotiazol-4-carboxílico;

50 Amida de ácido 3-(2,6-difluoro-4-metil-benciloxi)-5-[3-(4-hidroxi-5-piperidin-1-il-pentil)-ureido]-isotiazol-4-carboxílico;

Amida de ácido 3-(2,5-difluoro-4-metil-benciloxi)-5-[3-[4-(3-hidroxi-5-piperidin-1-il-pentil)-ureido]-isotiazol-4-carboxílico];

55 Amida de ácido 3-(4-cloro-2,6-difluoro-benciloxi)-5-[3-[4-(2-hidroximetil-piperidin-1-il)-butil]-ureido]-isotiazol-4-carboxílico;

Amida de ácido 3-(2,5-difluoro-4-metil-benciloxi)-5-(3-[4-[etil-(2-hidroxi-etil)-amino]-butil]-ureido)-isotiazol-4-carboxílico;

Amida de ácido 3-(4-cloro-2,6-difluoro-benciloxi)-5-[3-(5-hidroxi-6-piperidin-1-il)-hexil]-ureido]-isotiazol-4-carboxílico;

60 Amida de ácido 3-(4-bromo-2,3,6-trifluoro-benciloxi)-5-[3-[3-(4-metil-piperazin-1-il)-propil]-ureido]-isotiazol-4-carboxílico;

Amida de ácido 3-(2,6-difluoro-4-metil-benciloxi)-5-[3-[3-(4-metil-piperazin-1-il)-propil]-ureido]-isotiazol-4-carboxílico;

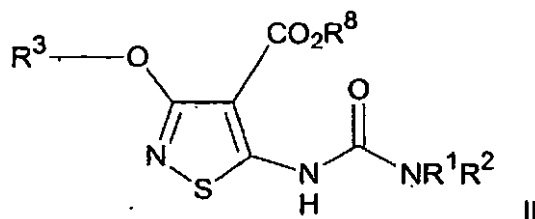
- boxílico;
- Amida de ácido 3-(2,6-difluoro-4-metil-benciloxi)-5-[3-(3-hidroxi-5-pirrolidin-1-il-pentil)-ureido]-isotiazol-4-carboxílico;
- Amida de ácido 5-[3-(4-pirrolidin-1-il-butil)-ureido]-3-(2,3,6-trifluoro-4-metil-benciloxi)-isotiazol-4-carboxílico;
- Amida de ácido 5-[3-(3-hidroxi-5-pirrolidin-1-il-pentil)-ureido]-3-(2,3,6-trifluoro-4-metil-benciloxi)-isotiazol-4-carboxílico;
- Amida de ácido 3-(4-cloro-2,6-difluoro-benciloxi)-5-[3-[3-(5-metil-2,5-diazabicyclo[2.2.1]hept-2-il)-propil]-ureido]-isotiazol-4-carboxílico;
- Amida de ácido 3-(4-cloro-2,3,6-trifluoro-benciloxi)-5-[3-[3-(5-metil-2,5-diaza-bicyclo[2.2.1]hept-2-il)-propil]-ureido]-isotiazol-4-carboxílico;
- Amida de ácido 3-(4-cloro-2,3,6-trifluoro-benciloxi)-5-[3-[2-(1-metil-pirrolidin-2-il)-etil]-ureido]-isotiazol-4-carboxílico;
- Amida de ácido 3-(4-cloro-2,3,6-trifluoro-benciloxi)-5-[3-(4-pirrolidin-1-il-butil)-ureido]-isotiazol-4-carboxílico;
- Amida de ácido 3-(4-cloro-2,3,6-trifluoro-benciloxi)-5-[3-[4-(2-hidroximetil-pirrolidin-1-il)-butil]-ureido]-isotiazol-4-carboxílico;
- Amida de ácido 5-[3-[2-(1-metil-pirrolidin-2-il)-etil]-ureido]-3-(2,3,6-trifluoro-4-metil-benciloxi)-isotiazol-4-carboxílico;
- Amida de ácido 5-[3-(4-dimetilamino-butil)-ureido]-3-(2,3,6-trifluoro-4-metil-benciloxi)-isotiazol-4-carboxílico;
- Amida de ácido 5-[3-(3-dimetilamino-propil)-ureido]-3-(2,3,6-trifluoro-4-metil-benciloxi)-isotiazol-4-carboxílico;
- Amida de ácido 5-[3-(3-hidroxi-5-isopropilamino-pentil)-ureido]-3-(2,3,6-trifluoro-4-metil-benciloxi)-isotiazol-4-carboxílico;
- Amida de ácido 5-[3-(3-isopropilamino-propil)-ureido]-3-(2,3,6-trifluoro-4-metil-benciloxi)-isotiazol-4-carboxílico;
- Amida de ácido 5-[3-[4-(4-metil-piperazin-1-il)-butil]-ureido]-3-(2,3,6-trifluoro-4-metil-benciloxi)-isotiazol-4-carboxílico;
- Amida de ácido 5-(3-[4-[4-(2-hidroxi-etil)-piperazin-1-il]-butil]-ureido)-3-(2,3,6-trifluoro-4-metil-benciloxi)-isotiazol-4-carboxílico;
- Amida de ácido 5-[3-(3-pirrolidin-1-il-propil)-ureido]-3-(2,3,6-trifluoro-4-metil-benciloxi)-isotiazol-4-carboxílico;
- Amida de ácido 5-[3-(4-hidroxi-5-piperidin-1-il-pentil)-ureido]-3-(2,3,6-trifluoro-4-metil-benciloxi)-isotiazol-4-carboxílico;
- Amida de ácido 3-(4-cloro-2,6-difluoro-benciloxi)-5-[3-(4-imidazol-1-il-butil)-ureido]-isotiazol-4-carboxílico;
- Amida de ácido 5-(3-[4-[etil-(2-hidroxi-etil)-amino]-butil]-ureido)-3-(2,3,6-trifluoro-4-metil-benciloxi)-isotiazol-4-carboxílico;
- Amida de ácido 3-(4-cloro-(2,3,6-trifluoro-benciloxi)-5-[3-[4-(2-hidroximetil-piperidin-1-il)-butil]-ureido]-isotiazol-4-carboxílico;
- Amida de ácido 3-(4-cloro-2,3,6-trifluoro-benciloxi)-5-[3-(3-hidroxi-5-pirrolidin-1-il-pentil)-ureido]-isotiazol-4-carboxílico;
- Amida de ácido 3-(4-bromo-2,6-difluoro-benciloxi)-5-[3-[3-(4-metil-piperazin-1-il)-propil]-ureido]-isotiazol-4-carboxílico;
- Amida de ácido 3-(2,6-difluoro-4-metil-benciloxi)-5-[3-[2-(1-metil-pirrolidin-2-il)-etil]-ureido]-isotiazol-4-carboxílico;
- Amida de ácido 3-(2,6-difluoro-4-metil-benciloxi)-5-[3-(4-dimetilamino-butil)-ureido]-isotiazol-4-carboxílico;
- Amida de ácido 3-(2,6-difluoro-4-metil-benciloxi)-5-[3-(3-dimetilamino-propil)-ureido]-isotiazol-4-carboxílico;
- Amida de ácido 3-(4-bromo-2,3,6-trifluoro-benciloxi)-5-[3-(4-pirrolidin-1-il-butil)-ureido]-isotiazol-4-carboxílico;
- Amida de ácido 3-(4-cloro-2,3,6-trifluoro-benciloxi)-5-[3-(4-imidazol-1-il-butil)-ureido]-isotiazol-4-carboxílico;
- Amida de ácido 3-(4-cloro-2,3,6-difluoro-benciloxi)-5-[3-[3-[etil-(2-hidroxi-etil)-amino]-propil]-ureido]-isotiazol-4-carboxílico;
- Amida de ácido 3-(4-cloro-2,3,6-trifluoro-benciloxi)-5-[3-[3-[etil-(2-hidroxi-etil)-amino]-propil]-ureido]-isotiazol-4-carboxílico;
- Amida de ácido 5-[3-(3-metilamino-propil)-ureido]-3-(2,3,6-trifluoro-4-metil-benciloxi)-isotiazol-4-carboxílico;
- Amida de ácido 5-[3-(3-amino-propil)-3-metil-ureido]-3-(2,3,6-trifluoro-4-metil-benciloxi)-isotiazol-4-carboxílico;
- Amida de ácido 5-[3-(4-dietilamino-butil)-ureido]-3-(2,3,6-trifluoro-4-metil-benciloxi)-isotiazol-4-carboxílico;
- Amida de ácido 3-(2,6-difluoro-4-metil-benciloxi)-5-[3-(3-pirrolidin-1-il-propil)-ureido]-isotiazol-4-carboxílico;
- Amida de ácido 3-(3-cloro-2,6-difluoro-4-metil-benciloxi)-5-[3-(4-dimetilamino-butil)-ureido]-isotiazol-4-carboxílico;
- Amida de ácido 5-(3-[4-[bis-(2-hidroxi-etil)-amino]-butil]-ureido)-3-(2,6-difluoro-4-metil-benciloxi)-isotiazol-4-carboxílico;

55 y las sales, los profármacos, los hidratos y los solvatos farmacéuticamente aceptables de dichos compuestos.

En una realización especialmente preferida, la presente invención se refiere a aquellos procedimientos en los que el compuesto de Fórmula I es amida de ácido 3-(4-bromo-2,6-difluoro-benciloxi)-5-[3-(4-pirrolidin-1-il-butil)-ureido]-isotiazol-4-carboxílico, y las sales, los profármacos, los hidratos y los solvatos farmacéuticamente aceptables de la misma.

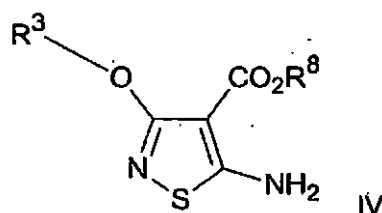
60

La presente invención también se refiere a un procedimiento para preparar un compuesto de Fórmula II



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

- 5  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^6$ ,  $R^7$ , y  $R^8$  son como se definen anteriormente para la Fórmula I; que comprende (1) hacer reaccionar un compuesto de Fórmula IV



en la que  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^6$ ,  $R^7$  y  $R^8$  son como se definen anteriormente para la Fórmula II, con una fuente de carbonilo con o sin una base añadida, y luego añadir un compuesto de Fórmula III



en la que  $R^1$  y  $R^2$  son como se definen anteriormente para la Fórmula II, en un disolvente, dando un compuesto de Fórmula II; o (2) hacer reaccionar un compuesto de Fórmula III con una fuente de carbonilo con o sin una base añadida; y luego añadir un compuesto de Fórmula IV en un disolvente, dando un compuesto de Fórmula II.

- 15 La fuente de carbonilo puede ser cualquier fuente de carbonilo adecuada conocida por los expertos en la técnica. En una realización, la fuente de carbonilo se representa por la Fórmula



- 20 en la que  $R'$  es un alquilo ( $C_1$ - $C_4$ ) o arilo ( $C_6$ - $C_{10}$ ) y  $X'$  es un grupo saliente, tal como un grupo cloro. Alternativamente, otros ejemplos no restrictivos de fuentes de carbonilo adecuadas incluyen 1,1'-carbonildiimidazol, di-*tert*-butil-bicarbonato en presencia de 4-dimetilaminopiridina y fosgeno, o sus equivalentes, tales como difosgeno o trifosgeno.

La reacción se puede llevar a cabo a una temperatura de aproximadamente  $-78^\circ\text{C}$  a aproximadamente  $100^\circ\text{C}$  y, preferentemente, de entre aproximadamente  $15^\circ\text{C}$  y aproximadamente  $25^\circ\text{C}$ .

- 25 La reacción puede utilizar cualquier base adecuada conocida por los expertos en la técnica. Los ejemplos no restrictivos de una base adecuada incluyen aminas terciarias (p. ej., trietilamina, diisopropilamina, piridina, 4-dimetilaminopiridina), carbonatos de metales alcalinos e hidrógeno-carbonatos de metales alcalinos. La reacción se puede producir en cualquier disolvente adecuado conocido por los expertos en la técnica.

- 30 Preferentemente, la reacción se lleva a cabo en presencia de un disolvente de hidrocarburo halogenado, tal como diclorometano o cloroformo; un éter, tal como tetrahidrofurano, diisopropiléter, metil-*tert*-butiléter y 2-metil-tetrahidrofurano; un disolvente aprótico bipolar, tal como dimetilsulfóxido, dimetilformamida, 1-metil-2-pirrolidiona y dimetilacetamida, y sus mezclas.

En una realización preferida, el compuesto de Fórmula IV se trata con trifosgeno y trietilamina en diclorometano a una temperatura de entre aproximadamente  $-78^\circ\text{C}$  y aproximadamente  $20^\circ\text{C}$ , luego se añade un compuesto de Fórmula III, preferentemente, un compuesto de Fórmula III, en la que  $R^1$  es H y  $R^2$  es  $-(\text{CH}_2)_4$ -1-pirrolidino, dando un compuesto de Fórmula II.

- 35 En una realización más preferida, la presente invención se refiere a aquellos procedimientos en los que el compuesto de Fórmula II es metiléster de ácido 3-(4-bromo-2,6-difluoro-benciloxi)-5-[3-(4-pirrolidin-1-il-butil)-ureido]-isotiazol-4-carboxílico.

- 40 En una realización más preferida, el compuesto de Fórmula III, en la que  $R^1$  es H y  $R^2$  es  $-(\text{CH}_2)_4$ -1-pirrolidina, se trata con 1,1'-carbonildiimidazol en tetrahidrofurano a temperatura de aproximadamente  $-10^\circ\text{C}$  a aproximadamente  $10^\circ\text{C}$ , generando un producto que se añade a un compuesto de Fórmula IV in dimetilsulfóxido y carbonato potásico a una

temperatura de aproximadamente 15°C a aproximadamente 25°C, dando un compuesto de Fórmula II, que es preferentemente metiléster de ácido 3-(4-bromo-2,6-difluoro-benciloxi)-5-[3-(4-pirrolidin-1-il-butil)-ureido]-isotiazol-4-carboxílico.

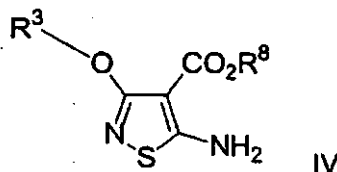
5 Otra realización de la presente invención se refiere a aquellos procedimientos en los que el compuesto de Fórmula II se selecciona del grupo que consiste en metiléster de ácido 3-(4-bromo-2,6-difluoro-benciloxi)-5-[3-(4-pirrolidin-1-il-butil)-ureido]-isotiazol-4-carboxílico;

- Metiléster de ácido 5-{3-[3-(4-metil-piperazin-1-il)-propil]-ureido}-3-(2,3,6-trifluoro-4-metil-benciloxi)-isotiazol-4-carboxílico;
- 10 Metiléster de ácido 3-(4-cloro-2,6-difluoro-benciloxi)-5-(3-[4-[etil-(2-hidroxi-etil)-amino]-butil]-ureido)-isotiazol-4-carboxílico;
- Metiléster de ácido 3-(2-fluoro-4-metil-benciloxi)-5-{3-[3-(4-metil-piperazin-1-il)-propil]-ureido}-isotiazol-4-carboxílico;
- Metiléster de ácido 3-(2,5-difluoro-4-metil-benciloxi)-5-(3-[4-(2-hidroxi-etil)-piperazin-1-il]-butil]-ureido)-isotiazol-4-carboxílico;
- 15 Metiléster de ácido 3-(2,5-difluoro-4-metil-benciloxi)-5-[3-(6-dimetilamino-hexil)-ureido]-isotiazol-4-carboxílico;
- Metiléster de ácido 3-(2-fluoro-4-metil-benciloxi)-5-[3-(5-isopropilamino-pentil)-ureido]-isotiazol-4-carboxílico;
- Sal clorhidrato de metiléster de ácido 3-(4-bromo-2,6-difluoro-benciloxi)-5-[3-(4-pirrolidin-1-il-butil)-ureido]-isotiazol-4-carboxílico;
- 20 Metiléster de ácido 3-(4-cloro-2,6-difluoro-benciloxi)-5-[3-(4-pirrolidin-1-il-butil)-ureido]-isotiazol-4-carboxílico;
- Metiléster de ácido 3-(4-cloro-2,6-difluoro-benciloxi)-5-{3-[3-(4-metil-piperazin-1-il)-propil]-ureido}-isotiazol-4-carboxílico;
- Metiléster de ácido 3-(4-cloro-2,6-difluoro-benciloxi)-5-{3-[(1-metil)-pirrolidin-2-il]-etil]-ureido}-isotiazol-4-carboxílico;
- 25 Metiléster de ácido 3-(2,6-difluoro-4-metil-benciloxi)-5-[3-(4-pirrolidin-1-il-butil)-ureido]-isotiazol-4-carboxílico;
- Metiléster de ácido 3-(2,6-difluoro-4-metil-benciloxi)-5-[3-[4-[4-(2-hidroxi-etil)-piperazin-1-il]-butil]-ureido]-isotiazol-4-carboxílico;
- Metiléster de ácido 3-(4-cloro-2,6-difluoro-benciloxi)-5-[3-(3-hidroxi-5-pirrolidin-1-il)-pentil]-ureido]-isotiazol-4-carboxílico;
- 30 Metiléster de ácido 3-(2,5-difluoro-4-metil-benciloxi)-5-{3-[4-(3,4-dihidroxi-pirrolidin-1-il)-butil]-ureido}-isotiazol-4-carboxílico;
- Metiléster de ácido 3-(4-cloro-2,6-difluoro-benciloxi)-5-{3-[4-(3,4-dihidroxi-pirrolidin-1-il)-butil]-ureido}-isotiazol-4-carboxílico;
- Metiléster de ácido 3-(2,5-difluoro-4-metil-benciloxi)-5-{3-[4-(2-hidroximetil-pirrolidin-1-il)-butil]-ureido}-isotiazol-4-carboxílico;
- 35 Metiléster de ácido 3-(4-cloro-2,6-difluoro-benciloxi)-5-{3-[4-(2-hidroximetil-pirrolidin-1-il)-butil]-ureido}-isotiazol-4-carboxílico;
- Metiléster de ácido 3-(2,5-difluoro-4-metil-benciloxi)-5-{3-[4-(3-hidroxi-pirrolidin-1-il)-butil]-ureido}-isotiazol-4-carboxílico;
- 40 Metiléster de ácido 3-(4-bromo-2,6-difluoro-benciloxi)-5-[3-(4-pirrolidin-1-il-butil)-ureido]-isotiazol-4-carboxílico;
- Metiléster de ácido 3-(2,6-difluoro-4-metil-benciloxi)-5-[3-(4-hidroxi-5-piperidin-1-il-pentil)-ureido]-isotiazol-4-carboxílico;
- Metiléster de ácido 3-(2,5-difluoro-4-metil-benciloxi)-5-{3-[4-(3-hidroxi-5-piperidin-1-il)-pentil]-ureido}-isotiazol-4-carboxílico;
- 45 Metiléster de ácido 3-(4-cloro-2,6-difluoro-benciloxi)-5-{3-[4-(2-hidroximetil-piperidin-1-il)-butil]-ureido}-isotiazol-4-carboxílico;
- Metiléster de ácido 3-(2,5-difluoro-4-metil-benciloxi)-5-(3-[4-[etil-(2-hidroxi-etil)-amino]-butil]-ureido)-isotiazol-4-carboxílico;
- Metiléster de ácido 3-(4-cloro-2,6-difluoro-benciloxi)-5-[3-(5-hidroxi-6-piperidin-1-il)-hexil]-ureido-isotiazol-4-carboxílico;
- 50 Metiléster de ácido 3-(4-bromo-2,3,6-trifluoro-benciloxi)-5-{3-[3-(4-metil-piperazin-1-il)-propil]-ureido}-isotiazol-4-carboxílico;
- Metiléster de ácido 3-(2,6-difluoro-4-metil-benciloxi)-5-{3-[3-(4-metil-piperazin-1-il)-propil]-ureido}-isotiazol-4-carboxílico;
- 55 Metiléster de ácido 3-(2,6-difluoro-4-metil-benciloxi)-5-[3-(3-hidroxi-5-pirrolidin-1-il-pentil)-ureido]-isotiazol-4-carboxílico;
- Metiléster de ácido 5-[3-(4-pirrolidin-1-il-butil)-ureido]-3-(2,3,6-trifluoro-4-metil-benciloxi)-isotiazol-4-carboxílico;
- Metiléster de ácido 5-[3-(3-hidroxi-5-pirrolidin-1-il-pentil)-ureido]-3-(2,3,6-trifluoro-4-metil-benciloxi)-isotiazol-4-carboxílico;
- 60 Metiléster de ácido 3-(4-cloro-2,6-difluoro-benciloxi)-5-{3-[3-(5-metil-2,5-diazabicyclo[2.2.1]hept-2-il)-propil]-ureido}-isotiazol-4-carboxílico;
- Metiléster de ácido 3-(4-cloro-2,3,6-trifluoro-benciloxi)-5-{3-[3-(5-metil-2,5-diaza-bicyclo[2.2.1]hept-2-il)-propil]-ureido}-isotiazol-4-carboxílico;
- Metiléster de ácido 3-(4-cloro-2,3,6-trifluoro-benciloxi)-5-{3-[2-(1-metil-pirrolidin-2-il)-etil]-ureido}-isotiazol-4-carboxílico;

- Metiléster de ácido 3-(4-cloro-2,3,6-trifluoro-benciloxi)-5-[3-(4-pirrolidin-1-il-butil)-ureido]-isotiazol-4-carboxílico;  
 Metiléster de ácido 3-(4-cloro-2,3,6-trifluorobenciloxi)-5-[3-[4-(2-hidroximetil-pirrolidin-1-il)-butil]-ureido]-isotiazol-4-carboxílico;  
 5 Metiléster de ácido 5-[3-[2-(1-metil-pirrolidin-2-il)-etil]-ureido]-3-(2,3,6-trifluoro-4-metil-benciloxi)-isotiazol-4-carboxílico;  
 Metiléster de ácido 5-[3-(4-dimetilamino-butil)-ureido]-3-(2,3,6-trifluoro-4-metil-benciloxi)-isotiazol-4-carboxílico;  
 Metiléster de ácido 5-[3-(3-dimetilamino-propil)-ureido]-3-(2,3,6-trifluoro-4-metil-benciloxi)-isotiazol-4-carboxílico;  
 Metiléster de ácido 5-[3-(3-hidroxi-5-isopropilamino-pentil)-ureido]-3-(2,3,6-trifluoro-4-metil-benciloxi)-isotiazol-4-carboxílico;  
 10 Metiléster de ácido 5-[3-(3-isopropilamino-propil)-ureido]-3-(2,3,6-trifluoro-4-metil-benciloxi)-isotiazol-4-carboxílico;  
 Metiléster de ácido 5-[3-[4-(4-metil-piperazin-1-il)-butil]-ureido]-3-(2,3,6-trifluoro-4-metil-benciloxi)-isotiazol-4-carboxílico;  
 Metiléster de ácido 5-(3-[4-(2-hidroxi-etil)-piperazin-1-il]-butil)-ureido)-3-(2,3,6-trifluoro-4-metil-benciloxi)-isotiazol-4-carboxílico;  
 15 Metiléster de ácido 5-[3-(3-pirrolidin-1-il-propil)-ureido]-3-(2,3,6-trifluoro-4-metil-benciloxi)-isotiazol-4-carboxílico;  
 Metiléster de ácido 5-[3-(4-hidroxi-5-piperidin-1-il-pentil)-ureido]-3-(2,3,6-trifluoro-4-metil-benciloxi)-isotiazol-4-carboxílico;  
 Metiléster de ácido 3-(4-cloro-2,6-difluoro-benciloxi)-5-[3-(4-imidazol-1-il-butil)-ureido]-isotiazol-4-carboxílico;  
 20 Metiléster de ácido 5-(3-[4-[etil-(2-hidroxi-etil)-amino]-butil]-ureido)-3-(2,3,6-trifluoro-4-metil-benciloxi)-isotiazol-4-carboxílico;  
 Metiléster de ácido 3-(4-cloro-(2,3,6-trifluoro-benciloxi)-5-[3-[4-(2-hidroximetil-piperidin-1-il)-butil]-ureido]-isotiazol-4-carboxílico;  
 Metiléster de ácido 3-(4-cloro-2,3,6-trifluoro-benciloxi)-5-[3-(3-hidroxi-5-pirrolidin-1-il-pentil)-ureido]-isotiazol-4-carboxílico;  
 25 Metiléster de ácido 3-(4-bromo-2,6-difluoro-benciloxi)-5-[3-[3-(4-metil-piperazin-1-il)-propil]-ureido]-isotiazol-4-carboxílico;  
 Metiléster de ácido 3-(2,6-difluoro-4-metil-benciloxi)-5-[3-[2-(1-metil-pirrolidin-2-il)-etil]-ureido]-isotiazol-4-carboxílico;  
 30 Metiléster de ácido 3-(2,6-difluoro-4-metil-benciloxi)-5-[3-(4-dimetilamino-butil)-ureido]-isotiazol-4-carboxílico;  
 Metiléster de ácido 3-(2,6-difluoro-4-metil-benciloxi)-5-[3-(3-dimetilamino-propil)-ureido]-isotiazol-4-carboxílico;  
 Metiléster de ácido 3-(4-bromo-2,3,6-trifluoro-benciloxi)-5-[3-(4-pirrolidin-1-il-butil)-ureido]-isotiazol-4-carboxílico;  
 Metiléster de ácido 3-(4-cloro-2,3,6-trifluoro-benciloxi)-5-[3-(4-imidazol-1-il-butil)-ureido]-isotiazol-4-carboxílico;  
 35 Metiléster de ácido 3-(4-cloro-2,3,6-difluoro-benciloxi)-5-[3-[3-[etil-(2-hidroxi-etil)-amino]-propil]-ureido]-isotiazol-4-carboxílico;  
 Metiléster de ácido 3-(4-cloro-2,3,6-trifluoro-benciloxi)-5-(3-[3-[etil-(2-hidroxi-etil)-amino]-propil]-ureido)-isotiazol-4-carboxílico;  
 Metiléster de ácido 5-[3-(3-metilamino-propil)-ureido]-3-(2,3,6-trifluoro-4-metil-benciloxi)-isotiazol-4-carboxílico;  
 Metiléster de ácido 5-[3-(3-amino-propil)-3-metil-ureido]-3-(2,3,6-trifluoro-4-metil-benciloxi)-isotiazol-4-carboxílico;  
 40 Metiléster de ácido 5-[3-(4-dietilamino-butil)-ureido]-3-(2,3,6-trifluoro-4-metil-benciloxi)-isotiazol-4-carboxílico;  
 Metiléster de ácido 3-(2,6-difluoro-4-metil-benciloxi)-5-[3-(3-pirrolidin-1-il-propil)-ureido]-isotiazol-4-carboxílico;  
 Metiléster de ácido 3-(3-cloro-2,6-difluoro-4-metil-benciloxi)-5-[3-(4-dimetilamino-butil)-ureido]-isotiazol-4-carboxílico;  
 45 Metiléster de ácido 5-(3-[4-[bis-(2-hidroxi-etil)-amino]-butil]-ureido)-3-(2,6-difluoro-4-metil-benciloxi)-isotiazol-4-carboxílico;

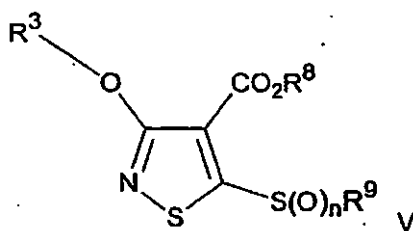
y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

La presente invención también se refiere a un procedimiento para la preparación de un compuesto de Fórmula IV



- 50 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup> y R<sup>8</sup> son como se definen anteriormente;  
 que comprende hacer reaccionar un compuesto de Fórmula V





en la que:

R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup> y R<sup>8</sup> son como se definen anteriormente; R<sup>9</sup> es alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), arilo (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>), heterocíclico de 4-10 miembros, estando dichos grupos R<sup>9</sup> arilo y heterocíclico opcionalmente fusionados con un grupo arilo (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>); y los grupos R<sup>9</sup> arilo y heterocíclico anteriores están opcionalmente sustituidos independientemente con 1-2 sustituyentes independientemente seleccionados entre grupos halógeno, trifluorometilo, alcoxilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) y nitro; y

n es 0, 1 ó 2;

con una fuente de amoníaco en un disolvente, dando un compuesto de Fórmula IV. La reacción se realiza preferentemente a una temperatura entre aproximadamente -50°C y aproximadamente 150°C y a presiones de entre aproximadamente la presión atmosférica y aproximadamente 1.379 kPa; más preferentemente, a una temperatura de aproximadamente 20°C a aproximadamente 60°C, a una presión de aproximadamente la presión atmosférica a aproximadamente 344,75 kPa; e incluso más preferentemente, a una temperatura de aproximadamente 40°C a aproximadamente 50°C y una presión de aproximadamente 310,275-379,225 kPa. La fuente de amoníaco es preferentemente amoníaco anhidro, pero la fuente de amoníaco no es fundamental para realizar con éxito la invención. Otras fuentes no restrictivas de amoníaco incluyen hidróxido de amonio y amoníaco líquido.

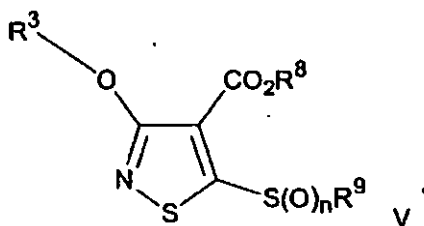
La reacción se realiza preferentemente en presencia de un disolvente, tal como agua, alcoholes (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) (p. ej., metanol, etanol, propanol, isopropanol), éteres (p. ej., tetrahidrofurano, diisopropiléter, metil-*tert*-butiléter, dioxano, 2-metiltetrahidrofurano) y disolventes apróticos bipolares (p. ej., dimetilsulfóxido, dimetilformamida, 1-metil-2-pirrolidinona y dimetilacetamida).

Una realización de la presente invención se refiere a aquellos procedimientos en los que se hace reaccionar el compuesto de Fórmula V con una fuente de amoníaco en un disolvente, dando un compuesto de Fórmula IV, y en la que R<sup>3</sup> es -(CH<sub>2</sub>)<sub>t</sub>(arilo (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)), en el que t es un número entero de 1 a 3 y el grupo R<sup>3</sup> está opcionalmente sustituido con 1 a 4 grupos R<sup>4</sup>. En otra realización, R<sup>3</sup> es bencilo opcionalmente sustituido con 1 a 4 sustituyentes halo.

En una realización preferida, la presente invención se refiere a aquellos procedimientos en los que se hace reaccionar el compuesto de Fórmula V con una fuente de amoníaco en un disolvente, dando un compuesto de Fórmula IV, en la que R<sup>3</sup> es 2,6-difluoro-4-bromobencilo, R<sup>8</sup> es metilo, R<sup>9</sup> es metilo; y n es 2. Preferentemente, en esta realización, se hace reaccionar el compuesto de Fórmula V con amoníaco anhidro in metanol o dimetilsulfóxido a una temperatura de 20°C a 60°C y una presión de la presión atmosférica a 344,75 kPa. Incluso más preferentemente, en esta realización, el compuesto de Fórmula V se hace reaccionar con amoníaco anhidro en tetrahidrofurano y, preferentemente, a una temperatura de aproximadamente 40°C a aproximadamente 50°C y una presión de 310,275 a 379,225 kPa.

En una realización especialmente preferida, la presente invención se refiere a aquellos procedimientos en los que el compuesto de Fórmula IV es metiléster de ácido 5-amino-3-(4-bromo-2,6-difluoro-benciloxi)-isotiazol-4-carboxílico.

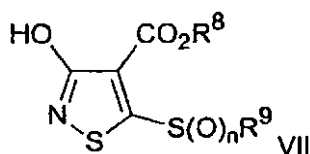
La presente invención también se refiere a un procedimiento para la preparación de un compuesto de Fórmula V



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

R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup>, R<sup>8</sup> y R<sup>9</sup> son como se definen anteriormente; y n es 0, 1 ó 2;

que comprende hacer reaccionar un compuesto de Fórmula VII



en la que  $n$ ,  $R^8$  y  $R^9$  son como se definen anteriormente, con un compuesto de Fórmula VI

$R^3X$

VI

- 5 en la que  $R^3$  es como se define anteriormente y X es un halógeno, tal como cloro, bromo o yodo; hidroxilo; éster de alquil ( $C_1$ - $C_4$ ) sulfonato; éster de arilsulfonato, tal como tosilato, nosilato, besilato o brosilato; o un imidato tal como triclórometil-imidato en presencia de un ácido, a una base o reactivos de Mitsunobu  $R^3P$  y  $R''OC(O)N=NC(O)OR''$ , en los que cada  $R'$  y  $R''$  es independientemente alquilo ( $C_1$ - $C_4$ ) o arilo ( $C_6$ - $C_{10}$ ), y en los que dichos grupos  $R'$  y  $R''$  alquilo y arilo están opcionalmente sustituidos con 1 a 3 grupos  $R^{10}$ ;
- 10  $R^{10}$  es alquilo ( $C_1$ - $C_{10}$ ), alqueno ( $C_2$ - $C_{10}$ ), alquino ( $C_2$ - $C_{10}$ ), nitro, trifluorometilo, trifluorometoxilo,  $-OR^5$ ,  $-NR^6C(O)OR^5$ ,  $-NR^6SO_2R^5$ ,  $-SO_2NR^5R^6$ ,  $-NR^6C(O)R^5$ ,  $-C(O)NR^5R^6$ ,  $-NR^5R^6$ ,  $-S(O)_jR^7$ , en el que j es un número entero que varía de 0 a 2,  $-NR^5(CR^6R^7)_tOR^6$ ,  $-(CH_2)_t$ (arilo ( $C_6$ - $C_{10}$ )),  $-SO_2(CH_2)_t$ (arilo( $C_6$ - $C_{10}$ )),  $-S(CH_2)_t$ (arilo( $C_6$ - $C_{10}$ )),  $-O(CH_2)_t$ (arilo( $C_6$ - $C_{10}$ )),  $-(CH_2)_t$ (heterocíclico de 4-10 miembros) y  $-(CR^6R^7)_mOR^6$ , en el que m es un número entero de 1 a 5 y t es un número entero de 0 a 5; dicho grupo alquilo ( $C_1$ - $C_{10}$ ) contiene opcionalmente 1 ó 2 restos hetero seleccionados entre O, S y  $-N(R^6)-$ , con la condición de que dos átomos de O, dos átomos de S o un átomo de O y un átomo de S no estén unidos directamente entre sí; dichos grupos
- 15  $-(CH_2)_t$ (arilo ( $C_6$ - $C_{10}$ )),  $-SO_2(CH_2)_t$ (arilo ( $C_6$ - $C_{10}$ )),  $-S(CH_2)_t$ (arilo ( $C_6$ - $C_{10}$ )),  $-O(CH_2)_t$ (arilo ( $C_6$ - $C_{10}$ )) y  $-(CH_2)_t$ (heterocíclico de 4-10 miembros) están opcionalmente fusionados con un grupo arilo ( $C_6$ - $C_{10}$ ), un grupo cíclico saturado ( $C_5$ - $C_8$ ) o un grupo heterocíclico de 4-10 miembros; 1 ó 2 átomos de carbono de los restos heterocíclicos anteriores están opcionalmente sustituidos con un resto oxo (=O); y los restos alquilo, arilo y heterocíclico de los anteriores grupos  $R^{10}$  están opcionalmente sustituidos con 1 a 3 sustituyentes independientemente seleccionados entre nitro, trifluorometilo, trifluorometoxilo,  $-NR^6SO_2R^5$ ,  $-SO_2NR^5R^6$ ,  $-NR^6C(O)R^5$ ,  $-C(O)NR^5R^6$ ,  $-NR^5R^6$ ,  $-(CR^6R^7)_mOR^6$ , en el que m es un número entero de 1 a 5,  $-OR^5$  y los sustituyentes enumerados en la definición de  $R^9$  cuando  $R^5$ ,  $R^6$  y  $R^7$  son como se definen anteriormente con la condición de que  $R^5$ ,  $R^6$  y  $R^7$  no pueden ser H, en un disolvente, dando un compuesto de Fórmula V. Cuando X es un halógeno o un éster de sulfonato, se usa comúnmente una base. Los ejemplos no restrictivos de una base adecuada incluyen carbonatos de metales alcalinos, hidróxido de metal alcalino, carbonato de metal alcalinotérreo, hidróxido de metal alcalinotérreo, alcoxilo ( $C_1$ - $C_4$ ) de metal alcalino, hidruro de metal alcalino y aminas terciarias, tales como trietilamina, diisopropilamina, 1,8-diazabicyclo-[5.4.0]undec-7-eno ("DBU") y 1,5-diazabicyclo-[4.3.0]non-5-eno ("DBN"). Cuando X es un imidato, se usan comúnmente ácidos. Los ejemplos no restrictivos incluyen ácidos minerales, tales como ácido clorhídrico y ácido sulfúrico; ácidos de Bronsted, tales como ácido trifluorometano-sulfonato, cloruros de metales de transición (p. ej.,  $SnCl_4$ ,  $TiCl_4$ ), eterato de  $BF_3$  y triflato de lantánido (p.ej.,  $Sc(OTf)_3$  y  $Ln(OTf)_3$ ). Cuando X es hidroxilo, se usan preferentemente reactivos de Mitsunobu  $R^3P$  y  $R''OC(O)OR''$ . Los reactivos preferidos son aquellos en los que  $R'$  es alquilo ( $C_1$ - $C_4$ ) o arilo ( $C_1$ - $C_4$ ) y  $R''$  es alquilo ( $C_1$ - $C_4$ ) o arilo ( $C_1$ - $C_4$ ). Los reactivos más
- 35 preferidos son aquellos en los que  $R'$  es fenilo y  $R''$  es etilo o isopropilo.

La reacción se puede llevar a cabo a una temperatura de entre aproximadamente  $-20^\circ C$  y aproximadamente  $100^\circ C$ , y preferentemente, entre aproximadamente  $15^\circ C$  y aproximadamente  $35^\circ C$ .

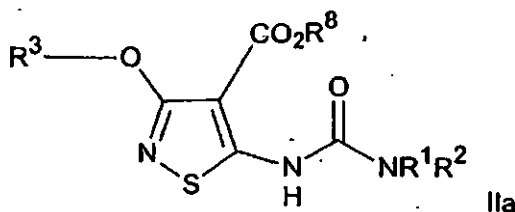
- La reacción también se lleva a cabo preferentemente en presencia de un disolvente. Preferentemente, cuando X es un halógeno, sulfonato o hidroxilo, el disolvente es un disolvente de hidrocarburo halogenado, tal como diclorometano o cloroformo; un éter, tal como tetrahidrofurano, diisopropiléter, metil-*tert*-butiléter, dioxano o 2-metiltetrahidrofurano; o un disolvente aprótico bipolar, tal como dimetilsulfóxido, dimetilformamida, 1-metil-2-pirrolidiona o dimetilacetamida. Preferentemente, cuando X es un imidato, el disolvente es un disolvente polar tal como nitrometano, acetonitrilo o 2,2,2-trifluoroetanol o un disolvente de hidrocarburo halogenado tal como diclorometano o cloroformo.

- Una realización preferida de la presente invención se refiere a aquellos procedimientos en los que se hace reaccionar el compuesto de Fórmula VII con un compuesto de Fórmula VI, en la que X es un éster de arilsulfonato en un disolvente aprótico bipolar con una base de carbonato de metal alcalino, dando un compuesto de Fórmula V. Es especialmente preferido cuando  $R^3$  es 2,6-difluoro-4-bromobencilo; X es éster de *p*-toluenosulfonato;  $R^8$  es metilo;  $R^9$  es metilo; n es 2; la base de carbonato de metal alcalino es carbonato potásico; y el disolvente es dimetilsulfóxido. Este procedimiento preferido se puede realizar a una temperatura de aproximadamente  $15^\circ C$  a aproximadamente  $35^\circ C$ .

- En una realización especialmente preferida, la presente invención se refiere a aquellos procedimientos en los que el compuesto de Fórmula V es metiléster de ácido 3-(4-bromo-2,6-difluoro-benciloxi)-5-metanosulfonyl-isotiazol-4-carboxílico.

La invención también se refiere a compuestos of Fórmulas IIa, IVa o Va que son útiles en la preparación de los derivados de isotiazol de Fórmula I, que a su vez son útiles para unirse a o modular receptores KDR/FLK-1.

La presente invención se refiere a un compuesto de Fórmula IIa



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

- 5  $R^1$  es H, alquilo ( $C_1-C_{10}$ ), alqueno ( $C_2-C_{10}$ ), alquino ( $C_2-C_{10}$ ),  $-C(O)$ (alquilo ( $C_1-C_{10}$ )),  $-(CH_2)_t$ (arilo ( $C_6-C_{10}$ )),  $-(CH_2)_t$ (heterocíclico de 4-10 miembros),  $-C(O)(CH_2)_t$ (arilo ( $C_6-C_{10}$ )) o  $-C(O)(CH_2)_t$ (heterocíclico de 4-10 miembros), en los que t es un número entero de 0 a 5; dicho grupo alquilo incluye opcionalmente 1 ó 2 restos hetero seleccionados entre O, S y  $-N(R^6)$ -, con la condición de que dos átomos de O, dos átomos de S o un átomo de O y un átomo de S no estén unidos directamente entre sí; dichos grupos  $R^1$  arilo y heterocíclico están opcionalmente fusionados con un grupo arilo ( $C_6-C_{10}$ ), un grupo cíclico saturado ( $C_5-C_8$ ) o un grupo heterocíclico de 4-10 miembros; 1 ó 2 átomos de carbono de los restos heterocíclicos anteriores están opcionalmente sustituidos con un resto oxo ( $=O$ ); y los anteriores grupos  $R^1$ , excepto H, están opcionalmente sustituidos con 1 a 3 grupos  $R^4$ ;
- 10  $R^2$  se selecciona de la enumeración de sustituyentes proporcionada en la definición de  $R^1$ ,  $-SO_2(CH_2)_t$ (arilo ( $C_6-C_{10}$ )),  $-SO_2(CH_2)_t$ (heterocíclico de 4-10 miembros) y  $-OR^5$ , t es un número entero que varía de 0 a 5 y los anteriores grupos  $R^2$  están opcionalmente sustituidos con 1 a 3 grupos  $R^4$ ;
- 15 o  $R^1$  y  $R^2$  se pueden tomar conjuntamente con el nitrógeno al que cada uno está unido para formar un anillo monocíclico o policíclico saturado de 4-10 miembros o un anillo heteroarilo de 5-10 miembros, en los que dicho anillo saturado y dicho anillo heteroarilo incluyen opcionalmente 1 ó 2 heteroátomos seleccionados entre O, S y  $-N(R^6)$ -, además del nitrógeno al que  $R^1$  y  $R^2$  están unidos, dicho  $-N(R^6)$ - es opcionalmente  $=N$ - o  $-N$ = cuando  $R^1$  y  $R^2$  se toman conjuntamente como dicho grupo heteroarilo, dicho anillo saturado opcionalmente puede estar parcialmente insaturado por la inclusión de 1 ó 2 enlaces dobles carbono-carbono, y dicho anillo saturado y dicho anillo heteroarilo, incluyendo el grupo  $R^6$  de dicho  $-N(R^6)$ -, están opcionalmente sustituidos con 1 a 3 grupos  $R^4$ ;
- 20  $R^3$  es H, alqueno ( $C_2-C_{10}$ ), alquino ( $C_2-C_{10}$ ),  $-(CH_2)_t$ (arilo ( $C_6-C_{10}$ )) o  $-(CH_2)_t$ (heterocíclico de 4-10 miembros), en los que t es un número entero de 0 a 5; dicho grupo alquilo incluye opcionalmente 1 ó 2 restos hetero seleccionados entre O, S y  $-N(R^6)$ -, con la condición de que dos átomos de O, dos átomos de S o un átomo de O y un átomo de S no estén unidos directamente entre sí; dichos grupos  $R^3$  arilo y heterocíclico están opcionalmente fusionados con un grupo arilo ( $C_6-C_{10}$ ), un grupo cíclico saturado ( $C_5-C_8$ ) o un grupo heterocíclico de 4-10 miembros; 1 ó 2 átomos de carbono de los restos heterocíclicos anteriores están opcionalmente sustituidos con un resto oxo ( $=O$ ); los restos  $-(CH_2)_t$ - de los grupos  $R^3$  anteriores incluyen opcionalmente un enlace doble o triple carbono-carbono en el que t es un número entero de 2 a 5, y los grupos  $R^3$  anteriores están opcionalmente sustituidos con 1 a 5 grupos  $R^4$ ;
- 25 cada  $R^4$  se selecciona independientemente entre halo, alquilo ( $C_1-C_{10}$ ), alqueno ( $C_2-C_{10}$ ), alquino ( $C_2-C_{10}$ ), nitro, trifluorometilo, trifluorometoxilo, azido,  $-OR^5$ ,  $-NR^6C(O)OR^5$ ,  $-NR^6SO_2R^5$ ,  $-SO_2NR^5R^6$ ,  $-NR^6C(O)R^5$ ,  $-C(O)NR^5R^6$ ,  $-NR^5R^6$ ,  $-S(O)_jR^7$ , en el que j es un número entero que varía de 0 a 2,  $-NR^5(CR^6R^7)_tOR^6$ ,  $-(CH_2)_t$ (arilo ( $C_6-C_{10}$ ))  $-SO_2(CH_2)_t$ (arilo ( $C_6-C_{10}$ )),  $-S(CH_2)_t$ (arilo ( $C_6-C_{10}$ )),  $-O(CH_2)_t$ (arilo ( $C_6-C_{10}$ )),  $-(CH_2)_t$ (heterocíclico de 4-10 miembros), y  $-(CR^6R^7)_mOR^6$ , en el que m es un número entero de 1 a 5 y t es un número entero de 0 a 5; dicho grupo alquilo contiene opcionalmente 1 ó 2 restos hetero seleccionados entre O, S y  $-N(R^6)$ -, con la condición de que dos átomos de O, dos átomos de S o un átomo de O y un átomo de S no estén unidos directamente entre sí; dichos grupos  $R^4$  arilo y heterocíclico están opcionalmente fusionados con un grupo arilo ( $C_6-C_{10}$ ), un grupo cíclico saturado ( $C_5-C_8$ ) o un grupo heterocíclico de 4-10 miembros; 1 ó 2 átomos de carbono de los restos heterocíclicos anteriores están opcionalmente sustituidos con un resto oxo ( $=O$ ); y los restos alquilo, arilo y heterocíclico de los anteriores grupos  $R^4$  están opcionalmente sustituidos con 1 a 3 sustituyentes independientemente seleccionados entre nitro, trifluorometilo, trifluorometoxilo, azido,  $-NR^6SO_2R^5$ ,  $-SO_2NR^5R^6$ ,  $-NR^6C(O)R^5$ ,  $-C(O)NR^5R^6$ ,  $-NR^5R^6$ ,  $-(CR^6R^7)_mOR^6$ , en el que m es un número entero de 1 a 5,  $-OR^5$  y los sustituyentes enumerados en la definición de  $R^5$ ;
- 30 cada  $R^5$  se selecciona independientemente entre H, alquilo ( $C_1-C_{10}$ ),  $-(CH_2)_t$ (arilo ( $C_6-C_{10}$ )) y  $-(CH_2)_t$ (heterocíclico de 4-10 miembros), en los que t es un número entero de 0 a 5; dicho grupo alquilo incluye opcionalmente 1 ó 2 restos hetero seleccionados entre O, S y  $-N(R^6)$ -, con la condición de que dos átomos de O, dos átomos de S o un átomo de O y un átomo de S no estén unidos directamente entre sí; dichos grupos  $R^5$  arilo y heterocíclico están opcionalmente fusionados con un grupo arilo ( $C_6-C_{10}$ ), un grupo cíclico saturado ( $C_5-C_8$ ) o un grupo heterocíclico de 4-10 miembros; y los anteriores sustituyentes  $R^5$ , excepto H, están opcionalmente sustituidos con 1 a 3 sustituyentes independientemente seleccionados entre nitro, trifluorometilo, trifluorometoxilo, azido,  $-NR^6C(O)R^7$ ,  $-C(O)NR^6R^7$ ,  $-NR^6R^7$ , hidroxilo, alquilo ( $C_1-C_6$ ) y alcoxilo ( $C_1-C_6$ );
- 35 cada  $R^6$  y  $R^7$  es independientemente H o alquilo ( $C_1-C_6$ ); y
- 40  $R^8$  es H, alquilo ( $C_1-C_{10}$ ),  $-C(O)$ (alquilo ( $C_1-C_{10}$ )),  $-C(O)$ (arilo ( $C_6-C_{10}$ )),  $-C(O)$ (heterocíclico de 4-10 miembros),  $-(CH_2)_t$ (arilo ( $C_6-C_{10}$ )),  $-(CH_2)_t$ (heterocíclico de 4-10 miembros),  $-C(O)O$ (alquilo ( $C_1-C_{10}$ ));  $-C(O)O$ (arilo ( $C_6-C_{10}$ )),  $-C(O)O$ (heterocíclico de 4-10 miembros), en los que t es un número entero de 0 a 5; dichos grupos  $R^8$  arilo y
- 55

heterocíclico están opcionalmente fusionados con un grupo arilo ( $C_6-C_{10}$ ); y los grupos  $R^8$  arilo y heterocíclico anteriores están opcionalmente sustituidos con 1-2 sustituyentes independientemente seleccionados entre grupos halógeno, trifluorometilo, alcoxilo ( $C_1-C_6$ ), alquilo ( $C_1-C_6$ ) y nitro con la condición de que  $R^8$  no sea etilo cuando, simultáneamente,  $R^1$  sea H,  $R^2$  sea pirrolidin-1-il-butilo y  $R^3$  sea alquilo ( $C_1-C_3$ ).

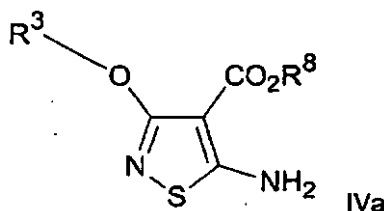
5 Una realización de la presente invención se refiere a los compuestos of Fórmula IIa, en la que  $R^2$  es H y  $R^1$  es alquilo ( $C_1-C_{10}$ ) opcionalmente sustituido con 1 ó 2 sustituyentes independientemente seleccionados entre  $-NR^5R^6$ ,  $-NR^5(CR^8R^7)_tOR^6$  y  $-(CH_2)_t$  (heterocíclico de 4-10 miembros), en los que t es un número entero de 0 a 5. En otra realización,  $R^1$  se selecciona entre propilo, butilo, pentilo y hexilo, y puede estar opcionalmente sustituido con dimetilamino, hidroxilo, pirrolidinilo, morfolino y etil-(2-hidroxi-etil)-amino, y  $R^2$  es H.

10 En otra realización, la presente invención se refiere a los compuestos of Fórmula IIa, en la que  $R^2$  es H y  $R^1$  es  $-(CH_2)_t$  (heterocíclico de 4-10 miembros), en el que t es un número entero de 0 a 5, dicho grupo heterocíclico está opcionalmente fusionado con un grupo arilo ( $C_6-C_{10}$ ), un grupo cíclico saturado ( $C_5-C_8$ ) o un grupo heterocíclico de 4-10 miembros y el grupo  $R^1$ , incluyendo cualquier parte fusionada de dicho  $R^1$ , puede estar sustituido con 1 ó 2 sustituyentes independientemente seleccionados entre alquilo ( $C_1-C_4$ ), hidroxilo e hidroximetilo. En esta realización, preferentemente, el grupo heterocíclico de 4-10 miembros de  $R^1$  se selecciona entre morfolino, pirrolidinilo, imidazolilo, piperazinilo, piperidinilo y 2,5-diaza-biciclo[2.2.1]hept-2-ilo, y el grupo  $R^1$  está opcionalmente sustituido con hidroxilo, hidroximetilo y metilo, y la variable t del grupo  $R^1$  varía de 2-5.

Una realización de la presente invención se refiere a los compuestos of Fórmula IIa, en la que  $R^3$  es  $-(CH_2)_t$  (arilo ( $C_6-C_{10}$ )), en el que t es un número entero de 1 a 3, y el grupo  $R^3$  está opcionalmente sustituido con 1 a 4 grupos  $R^4$ . En esta realización, preferentemente,  $R^3$  es bencilo opcionalmente sustituido con 1 a 4 sustituyentes halo.

20 En una realización preferida, la presente invención se refiere a compuestos of Fórmula IIa, en la que  $R^2$  es H,  $R^1$  es  $-(CH_2)_4$ -1-pirrolidina,  $R^3$  es 2,6-difluoro-4-bromobencilo y  $R^8$  es metilo.

Otra realización de la presente invención se refiere a los compuestos of Fórmula IVa



25 o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en la que:

$R^3$  es H, alquenoilo ( $C_2-C_{10}$ ), alquinoilo ( $C_2-C_{10}$ ),  $-(CH_2)_t$  (arilo ( $C_6-C_{10}$ )) o  $-(CH_2)_t$  (heterocíclico de 4-10 miembros), en los que t es un número entero de 0 a 5; dicho grupo alquilo incluye opcionalmente 1 ó 2 restos hetero seleccionados entre O, S y  $-N(R^6)-$ , con la condición de que dos átomos de O, dos átomos de S o un átomo de O y un átomo de S no estén unidos directamente entre sí; dichos grupos  $R^3$  arilo y heterocíclico están opcionalmente fusionados con un grupo arilo ( $C_6-C_{10}$ ), un grupo cíclico saturado ( $C_5-C_8$ ) o un grupo heterocíclico de 4-10 miembros; 1 ó 2 átomos de carbono de los restos heterocíclicos anteriores están opcionalmente sustituidos con un resto oxo ( $=O$ ); los restos  $-(CH_2)_t-$  de los anteriores grupos  $R^3$  incluyen opcionalmente un enlace doble o triple carbono-carbono en el que t es un número entero de 2 a 5, y los anteriores grupos  $R^3$  están opcionalmente sustituidos con 1 a 5 grupos  $R^4$ ;

35 cada  $R^4$  se selecciona independientemente entre halo, alquilo ( $C_1-C_{10}$ ), alquenoilo ( $C_2-C_{10}$ ), alquinoilo ( $C_2-C_{10}$ ), nitro, trifluorometilo, trifluorometoxilo, azido,  $-OR^5$ ,  $-NR^5C(O)OR^5$ ,  $-NR^5SO_2R^5$ ,  $-SO_2NR^5R^6$ ,  $-NR^6C(O)R^5$ ,  $-C(O)NR^5R^6$ ,  $-NR^5R^8$ ,  $-S(O)_jR^7$ , en el que j es un número entero que varía de 0 a 2,  $-NR^5(CR^6R^7)_tOR^6$ ,  $-(CH_2)_t$  (arilo ( $C_6-C_{10}$ )),  $-SO_2(CH_2)_t$  (arilo ( $C_6-C_{10}$ )),  $-S(CH_2)_t$  (arilo ( $C_6-C_{10}$ )),  $-O(CH_2)_t$  (arilo ( $C_6-C_{10}$ )),  $-(CH_2)_t$  (heterocíclico de 4-10 miembros) y  $-(CR^6R^7)_mOR^6$ , en el que m es un número entero de 1 a 5 y t es un número entero de 0 a 5; dicho grupo alquilo contiene opcionalmente 1 ó 2 restos hetero seleccionados de O, S y  $-N(R^8)-$ , con la condición de que dos átomos de O, dos átomos de S o un átomo de O y un átomo de S no estén directamente unidos entre sí; dichos grupos  $R^4$  arilo y heterocíclico están opcionalmente fusionados con un grupo arilo ( $C_6-C_{10}$ ), un grupo cíclico saturado ( $C_5-C_8$ ) o un grupo heterocíclico de 4-10 miembros; 1 ó 2 átomos de carbono de los restos heterocíclicos anteriores están opcionalmente sustituidos con un resto oxo ( $=O$ ); y los restos alquilo, arilo y heterocíclico de los anteriores grupos  $R^4$  están opcionalmente sustituidos con 1 a 3 sustituyentes independientemente seleccionados entre nitro, trifluorometilo, trifluorometoxilo, azido,  $-NR^6SO_2R^5$ ,  $-SO_2NR^5R^6$ ,  $-NR^6C(O)R^5$ ,  $-C(O)NR^5R^6$ ,  $-NR^5R^8$ ,  $-S(O)_jR^7$ ,  $-NR^5R^8$ ,  $-(CR^6R^7)_mOR^6$ , en el que m es un número entero de 1 a 5,  $-OR^5$  y los sustituyentes enumerados en la definición de  $R^5$ ;

40 cada  $R^5$  se selecciona independientemente entre H, alquilo ( $C_1-C_{10}$ ),  $-(CH_2)_t$  (arilo ( $C_6-C_{10}$ )) y  $-(CH_2)_t$  (heterocíclico de 4-10 miembros), en los que t es un número entero de 0 a 5; dicho grupo alquilo incluye opcionalmente 1 ó 2 restos hetero seleccionados entre O, S y  $-N(R^6)-$ , con la condición de que dos átomos de O, dos átomos de S o un átomo de O y un átomo de S no estén unidos directamente entre sí; dichos grupos  $R^5$  arilo y heterocíclico están

opcionalmente fusionados con un grupo arilo (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>), un grupo cíclico saturado (C<sub>5</sub>-C<sub>8</sub>) o un grupo heterocíclico de 4-10 miembros; y los anteriores sustituyentes R<sup>5</sup>, excepto H, están opcionalmente sustituidos con 1 a 3 sustituyentes independientemente seleccionados entre nitro, trifluorometilo, trifluorometoxilo, azido, -NR<sup>6</sup>C(O)R<sup>7</sup>,

-C(O)NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>, -NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>, hidroxilo, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) y alcoxilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>);

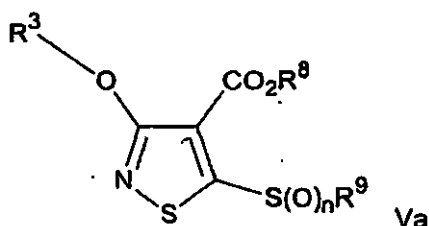
5 cada R<sup>6</sup> y R<sup>7</sup> es independientemente H o alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>); y

R<sup>8</sup> es H, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), -C(O)(alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)), -C(O)(arilo (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)), -C(O)(heterocíclico de 4-10 miembros), -(CH<sub>2</sub>)<sub>t</sub>(arilo (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)), -(CH<sub>2</sub>)<sub>t</sub>(heterocíclico de 4-10 miembros), -C(O)O(alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)), -C(O)O(arilo (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)), -C(O)O(heterocíclico de 4-10 miembros), en los que t es un número entero de 0 a 5; dichos grupos R<sup>8</sup> arilo y heterocíclico están opcionalmente fusionados con un grupo arilo (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>); y los grupos R<sup>8</sup> arilo y heterocíclico anteriores están opcionalmente sustituidos con 1-2 sustituyentes independientemente seleccionados entre grupos halógeno, trifluorometilo, alcoxilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) y nitro, con la condición de que R<sup>8</sup> no sea etilo cuando R<sup>3</sup> sea alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>).

En un compuesto preferido de Fórmula IVa, R<sup>3</sup> es -(CH<sub>2</sub>)<sub>t</sub>(arilo (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)), en el que t es un número entero de 1 a 3 y R<sup>3</sup> está opcionalmente sustituido con 1 a 4 grupos R<sup>4</sup>, y más preferentemente, R<sup>3</sup> es bencilo sustituido con 1 a 4 sustituyentes halo.

En una realización preferida, la presente invención se refiere a compuestos of Fórmula IVa, en la que R<sup>3</sup> es 2,6-difluoro-4-bromobencilo y R<sup>8</sup> es metilo.

Otra realización de la presente invención se refiere a los compuestos of Fórmula Va



Va

20 o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en la que:

R<sup>3</sup> es alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), alqueno (C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>), alquino (C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>), -(CH<sub>2</sub>)<sub>t</sub>(arilo (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)) o -(CH<sub>2</sub>)<sub>t</sub>(heterocíclico de 4-10 miembros), en los que t es un número entero de 0 a 5; dicho grupo alquilo incluye opcionalmente 1 ó 2 restos hetero seleccionados entre O, S y -N(R<sup>6</sup>)-, con la condición de que dos átomos de O, dos átomos de S o un átomo de O y un átomo de S no estén unidos directamente entre sí; dichos grupos R<sup>3</sup> arilo y heterocíclico están

opcionalmente fusionados con un grupo arilo (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>), un grupo cíclico saturado (C<sub>5</sub>-C<sub>8</sub>) o un grupo heterocíclico de 4-10 miembros; 1 ó 2 átomos de carbono de los restos heterocíclicos anteriores están opcionalmente

sustituidos con un resto oxo (=O); los restos -(CH<sub>2</sub>)<sub>t</sub> de los anteriores grupos R<sup>3</sup> incluyen opcionalmente un enlace

doble o triple carbono-carbono en el que t es un número entero de 2 a 5, y los anteriores grupos R<sup>3</sup> están

opcionalmente sustituidos con 1 a 5 grupos R<sup>4</sup>;

30 cada R<sup>4</sup> se selecciona independientemente entre halo, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), alqueno (C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>), alquino (C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>), nitro, trifluorometilo, trifluorometoxilo, azido, -OR<sup>5</sup>, -NR<sup>6</sup>C(O)OR<sup>5</sup>, -NR<sup>6</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>5</sup>, -SO<sub>2</sub>NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>, -NR<sup>6</sup>C(O)R<sup>5</sup>, -C(O)NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>, -NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>, -S(O)<sub>j</sub>R<sup>7</sup>, en el que j es un número entero que varía de 0 a 2, -NR<sup>5</sup>(CR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>)<sub>i</sub>OR<sup>6</sup>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>t</sub>(arilo (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)), -SO<sub>2</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>t</sub>(arilo (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)), -S(CH<sub>2</sub>)<sub>t</sub>(arilo (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)), -O(CH<sub>2</sub>)<sub>t</sub>(arilo (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)), -(CH<sub>2</sub>)<sub>t</sub>(heterocíclico de 4-10 miembros) y -(CR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>)<sub>m</sub>OR<sup>6</sup>, en el que m es un número entero de 1 a 5 y t es un número entero de 0 a 5; dicho

35 grupo alquilo contiene opcionalmente 1 ó 2 restos hetero seleccionados entre O, S y -N(R<sup>6</sup>)-, con la condición de que dos átomos de O, dos átomos de S o un átomo de O y un átomo de S no estén unidos directamente entre sí; dichos grupos R<sup>4</sup> arilo y heterocíclico están opcionalmente fusionados con un grupo arilo (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>), un grupo cíclico saturado (C<sub>5</sub>-C<sub>8</sub>) o un grupo heterocíclico de 4-10 miembros; 1 ó 2 átomos de carbono de los restos heterocíclicos anteriores están opcionalmente sustituidos con un resto oxo (=O); y los restos alquilo, arilo y heterocíclico de los

anteriores grupos R<sup>4</sup> están opcionalmente sustituidos con 1 a 3 sustituyentes independientemente seleccionados

entre nitro, trifluorometilo, trifluorometoxilo, azido, -NR<sup>6</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>5</sup>, -SO<sub>2</sub>NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>, -NR<sup>6</sup>C(O)R<sup>5</sup>, -C(O)NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>, -NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>, -(CR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>)<sub>m</sub>OR<sup>6</sup>, en el que m es un número entero de 1 a 5, -OR<sup>5</sup> y los sustituyentes enumerados en la definición de

R<sup>5</sup>;

45 cada R<sup>5</sup> se selecciona independientemente entre H, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), -(CH<sub>2</sub>)<sub>t</sub>(arilo (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)) y -(CH<sub>2</sub>)<sub>t</sub>(heterocíclico de 4-10 miembros), en los que t es un número entero de 0 a 5; dicho grupo alquilo incluye opcionalmente 1 ó 2 restos hetero seleccionados entre O, S y -N(R<sup>6</sup>)-, con la condición de que dos átomos de O, dos átomos de S o un átomo de O y un átomo de S no estén unidos directamente entre sí; dichos grupos R<sup>5</sup> arilo y heterocíclico están

opcionalmente fusionados con un grupo arilo (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>), un grupo cíclico saturado (C<sub>5</sub>-C<sub>8</sub>) o un grupo heterocíclico de 4-10 miembros; y los anteriores sustituyentes R<sup>5</sup>, excepto H, están opcionalmente sustituidos con 1 a 3

50 sustituyentes independientemente seleccionados entre nitro, trifluorometilo, trifluorometoxilo, azido, -NR<sup>6</sup>C(O)R<sup>7</sup>, -C(O)NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>, -NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>, hidroxilo, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) y alcoxilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>);

cada R<sup>6</sup> y R<sup>7</sup> es independientemente H o alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>);

R<sup>8</sup> es H, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), -C(O)(alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)), -C(O)(arilo (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)), -C(O)(heterocíclico de 4-10 miembros),

5  $-(\text{CH}_2)_t(\text{arilo } (\text{C}_6\text{-C}_{10}))$ ,  $-(\text{CH}_2)_t(\text{heterocíclico de 4-10 miembros})$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{O}(\text{alquilo } (\text{C}_1\text{-C}_{10}))$ ;  $-\text{C}(\text{O})\text{O}(\text{arilo } (\text{C}_6\text{-C}_{10}))$ ,  
 $-\text{C}(\text{O})\text{O}(\text{heterocíclico de 4-10 miembros})$ , en los que  $t$  es un número entero de 0 a 5; dichos grupos  $\text{R}^8$  arilo y heterocíclico están opcionalmente fusionados con un grupo arilo ( $\text{C}_6\text{-C}_{10}$ ); y los grupos  $\text{R}^8$  arilo y heterocíclico anteriores están opcionalmente sustituidos con 1-2 sustituyentes independientemente seleccionados entre grupos halógeno, trifluorometilo, alcoxilo ( $\text{C}_1\text{-C}_6$ ), alquilo ( $\text{C}_1\text{-C}_6$ ) y nitro;  
 $\text{R}^9$  es alquilo ( $\text{C}_1\text{-C}_{10}$ ), arilo ( $\text{C}_6\text{-C}_{10}$ ), heterocíclico de 4-10 miembros, los grupos  $\text{R}^9$  arilo y heterocíclico están opcionalmente fusionados con un grupo arilo ( $\text{C}_6\text{-C}_{10}$ ); y los grupos  $\text{R}^9$  arilo y heterocíclico anteriores están opcionalmente sustituidos independientemente con 1-2 sustituyentes independientemente seleccionados entre grupos halógeno, trifluorometilo, alcoxilo ( $\text{C}_1\text{-C}_6$ ), alquilo ( $\text{C}_1\text{-C}_6$ ) y nitro; y  
 10  $n$  es 1 ó 2.

En un compuesto preferido de Fórmula Va,  $\text{R}^3$  es  $-(\text{CH}_2)_t(\text{arilo } (\text{C}_6\text{-C}_{10}))$ , en el que  $t$  es un número entero de 1 a 3 y el grupo  $\text{R}^3$  está opcionalmente sustituido con 1 a 4 grupos  $\text{R}^4$ , y más preferentemente,  $\text{R}^3$  es bencilo opcionalmente sustituido con 1 a 4 sustituyentes halo, e incluso más preferentemente,  $\text{R}^8$  y  $\text{R}^9$  son metilo.

15 En una realización incluso más preferida, la presente invención se refiere a compuestos of Fórmula Va, en la que  $n$  es 2,  $\text{R}^3$  es 2,6-difluoro-4-bromobencilo,  $\text{R}^8$  es metilo y  $\text{R}^9$  es metilo.

En una realización, el compuesto de Fórmula I, según lo definido anteriormente, se prepara haciendo reaccionar el compuesto de Fórmula IIa con una fuente de amoníaco en un disolvente.

20 En otra realización, el compuesto de the Fórmula II, según lo definido anteriormente, se prepara haciendo reaccionar un compuesto de Fórmula IVa con una fuente de carbonilo con o sin una base añadida, y luego añadiendo un compuesto de Fórmula III, según lo definido anteriormente, en un disolvente o, alternativamente, haciendo reaccionar un compuesto de Fórmula III con una fuente de carbonilo con o sin una base añadida, y luego añadiendo un compuesto de Fórmula IVa en un disolvente, dando un compuesto de Fórmula II.

En otra realización más, el compuesto de Fórmula IV, según lo definido anteriormente, se prepara haciendo reaccionar el compuesto de Fórmula Va con una fuente de amoníaco en un disolvente.

25 En la presente invención, el término "halo", a no ser que se indique lo contrario, incluye flúor, cloro, bromo o yodo. Los grupos halo preferidos son flúor, cloro y bromo.

El término "alquilo", como se usa en la presente memoria, a no ser que se indique lo contrario, incluye radicales de hidrocarburo monovalentes saturados que tienen restos lineales, cíclicos o ramificados. Se entiende que para los restos cíclicos se necesitan al menos tres átomos de carbono en dicho grupo alquilo.

30 El término "alqueno", como se usa en la presente memoria, a no ser que se indique lo contrario, incluye radicales de hidrocarburo monovalentes que tienen al menos un enlace doble carbono-carbono y que también tienen restos lineales, cíclicos o ramificados según lo expuesto anteriormente en la definición de "alquilo".

35 El término "alquino", como se usa en la presente memoria, a no ser que se indique lo contrario, incluye radicales de hidrocarburo monovalentes que tienen al menos un enlace triple carbono-carbono y que también tienen restos lineales, cíclicos o ramificados según lo expuesto anteriormente en la definición de "alquilo".

El término "alcoxilo", como se usa en la presente memoria, a no ser que se indique lo contrario, incluye grupos O-alquilo en los que "alquilo" es como se define anteriormente.

El término "arilo", como se usa en la presente memoria, a no ser que se indique lo contrario, incluye un radical orgánico derivado de un hidrocarburo aromático mediante la eliminación de un hidrógeno, tal como fenilo o naftilo.

40 El término "heteroarilo", como se usa en la presente memoria, a no ser que se indique lo contrario, incluye un radical orgánico derivado mediante la eliminación un átomo de hidrógeno de un átomo de carbono del anillo de un hidrocarburo heteroaromático que contiene uno o más heteroátomos seleccionados independientemente ente O, S y N. Los grupos heteroarilo deben tener al menos 5 átomos en su sistema de anillos y están opcionalmente sustituidos independientemente con 0-2 grupos halógeno, trifluorometilo, alcoxilo ( $\text{C}_1\text{-C}_6$ ), alquilo ( $\text{C}_1\text{-C}_6$ ) o nitro.

45 La expresión "heterocíclico de 4-10 miembros," como se usa en la presente memoria, a no ser que se indique lo contrario, incluye grupos heterocíclicos aromáticos y no aromáticos que contienen uno o más heteroátomos cada uno seleccionado entre O, S y N, en la que cada grupo heterocíclico tiene de 4-10 átomos en su sistema de anillos. Los grupos heterocíclicos no aromáticos incluyen grupos que sólo tienen 4 átomos en su sistema de anillos, pero los grupos heterocíclicos aromáticos deben tener al menos 5 átomos en su sistema de anillos. Un ejemplo de un grupo heterocíclico de 4 miembros es azetidino (derivado de azetidina). Un ejemplo de un grupo heterocíclico de 5 miembros es tiazolilo y un ejemplo de un grupo heterocíclico de 10 miembros es quinilino. Los ejemplos de grupos heterocíclicos no aromáticos son pirrolidinilo, tetrahidrofurano, tetrahidrotienilo, tetrahidropirano, tetrahidrotiopirano, piperidino, morfolino, tiomorfolino, tioxanilo, piperazinilo, azetidino, oxetanilo, tietanilo, homopiperidinilo, oxepanilo, tiepanilo, oxazepinilo, diazepinilo, tiazepinilo, 1,2,3,6-tetrahidropiridinilo, 2-pirrolinilo, 3-pirrolinilo, indolinilo, 2H-pirano, 4H-pirano, dioxanilo, 1,3-dioxolanilo, pirazolinilo, ditianilo, ditiolanilo, dihidropirano, dihidrotienilo, dihidrofurano,

55

pirazolidinilo, imidazolinilo, imidazolidinilo, 3-azabicyclo[3.1.0]hexanilo, 3-azabicyclo[4.1.0]heptanilo, <sup>3</sup>H-indolilo y quinolinilino. Los ejemplos de grupos heterocíclicos aromáticos son piridinilo, imidazolilo, pirimidinilo, pirazolilo, triazolilo, pirazinilo, tetrazolilo, furilo, tienilo, isoxazolilo, tiazolilo, oxazolilo, isotiazolilo, pirrolilo, quinolinilo, isoquinolinilo, indolilo, bencimidazolilo, benzofuranilo, cinnolinilo, indazolilo, indolizino, ftalazinilo, piridazinilo, triazinilo, isoindolilo, pteridinilo, purinilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, furazanilo, benzofurazanilo, benzotiofenilo, benzotiazolilo, benzoxazolilo, quinazolinilo, quinoxalinilo, naftiridinilo y furopiridinilo. Los anteriores grupos, obtenidos a partir de los compuestos enumerados anteriormente, pueden estar unidos a C o unidos a N cuando sea posible. Por ejemplo, un grupo derivado de pirrol-1-ilo (unido a N) o pirrol-3-ilo (unido a C).

La expresión "grupo cíclico saturado", como se usa en la presente memoria, a no ser que se indique lo contrario, incluye restos cíclicos completamente saturados no aromáticos en los que alquilo es como se define anteriormente.

La expresión "sal/es farmacéuticamente aceptable/s", como se usa en la presente memoria, a no ser que se indique lo contrario, incluye sales de grupos ácidos o básicos que pueden estar presentes en los compuestos de la invención. Los compuestos de la invención que son de naturaleza básica son capaces de formar una amplia variedad de sales con diversos ácidos orgánicos e inorgánicos. Los ácidos que se pueden usar para preparar las sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables de dichos compuestos básicos de la invención son aquéllos que forman sales de adición de ácido no tóxicas, i.e., sales que contienen aniones farmacológicamente aceptables, tales como sales clorhidrato, bromhidrato, yodhidrato, nitrato, sulfato, bisulfato, fosfato, fosfato de ácido, isonicotinato, acetato, lactato, salicilato, citrato, citrato de ácido, tartrato, pantotenato, bitartrato, ascorbato, succinato, maleato, gentisinato, fumarato, gluconato, glucaronato, sacarato, formiato, benzoato, glutamato, metanosulfonato, etanosulfonato, bencenosulfonato, *p*-toluenosulfonato y pamoato [i.e., 1,1'-metilen-bis-(2-hidroxi-3-naftoato)].

Aquellos compuestos de la invención que son de naturaleza ácida son capaces de formar sales básicas con diversos cationes farmacológicamente aceptables. Los ejemplos de dichas sales incluyen sales de metales alcalinos o de metales alcalinotérreos y, particularmente, sales sodio y potasio.

El término "solvato", como se usa en la presente memoria, incluye un compuesto de la invención o una sal del mismo que incluye además una cantidad estequiométrica o no estequiométrica de un disolvente unido mediante fuerzas intermoleculares no covalentes. Los disolventes preferidos son volátiles, no tóxicos y/o aceptables para la administración tópica a seres humanos.

El término "hidrato", como se usa en la presente memoria, se refiere a un compuesto de la invención o una sal del mismo que incluye además una cantidad estequiométrica o no estequiométrica de agua unida mediante fuerzas intermoleculares no covalentes.

Ciertos compuestos de la presente invención pueden tener centros asimétricos y, por tanto, aparecer en diferentes formas enantioméricas. La presente invención se refiere al uso de todos los isómeros y estereoisómeros ópticos de los compuestos de la invención y sus mezclas. Los compuestos de la invención también pueden aparecer como tautómeros. La presente invención se refiere al uso de la totalidad de dichos tautómeros y sus mezclas.

La presente invención también incluye compuestos marcados isotópicamente, y sus sales farmacéuticamente aceptables, que son idénticos a aquéllos enumerados en las Fórmulas I, II, Ila, IV, IVa, V y Va, a excepción de que uno o más átomos están reemplazados por un átomo que tiene una masa atómica o número de masa diferente de la masa atómica o del número de masa que se encuentra habitualmente en la naturaleza. Los ejemplos de isótopos que se pueden incorporar en los compuestos de la invención incluyen isótopos de hidrógeno, carbono, nitrógeno, oxígeno, azufre, flúor y cloro, tales como <sup>2</sup>H, <sup>3</sup>H, <sup>13</sup>C, <sup>14</sup>C, <sup>15</sup>N, <sup>18</sup>O, <sup>17</sup>O, <sup>35</sup>S, <sup>18</sup>F y <sup>36</sup>Cl, respectivamente. Los compuestos de la presente invención, sus profármacos y las sales farmacéuticamente aceptables de dichos compuestos o de dichos profármacos que contienen los isótopos anteriormente mencionados y/o otros isótopos de otros átomos están dentro del alcance de la presente invención. Hay ciertos compuestos marcados isotópicamente de la presente invención, por ejemplo, aquéllos en los que se han incorporado isótopos radiactivos tales como <sup>3</sup>H y <sup>14</sup>C, que son útiles en los análisis de distribución de tejidos en fármacos y/o sustratos. Se prefieren particularmente los isótopos tritados, i.e., <sup>3</sup>H y carbono 14, i.e., <sup>14</sup>C, por su fácil preparación y capacidad de ser detectados. Además, la sustitución con isótopos más pesados tales como el deuterio, i.e., <sup>2</sup>H, puede proporcionar ciertas ventajas terapéuticas como consecuencia de la mayor estabilidad metabólica (p. ej., una mayor semivida *in vivo* o la necesidad de menores dosis) y, por consiguiente, puede preferirse en algunas circunstancias. Los compuestos marcados isotópicamente de Fórmula I de la presente invención y sus profármacos se pueden preparar, en general, llevando a cabo los procedimientos revelados en los esquemas y/o en los ejemplos y las preparaciones que se presentan a continuación, mediante la sustitución de un reactivo marcado isotópicamente fácilmente disponible con un reactivo no marcado isotópicamente.

Los compuestos de Fórmula I que tienen grupos amino, amido, hidroxilo o carboxílico libres se pueden convertir en profármacos. Los profármacos incluyen compuestos en los que un residuo de aminoácido o una cadena polipeptídica de dos o más residuos de aminoácido (p. ej., dos, tres o cuatro) está unido covalentemente mediante un enlace de tipo amida o éster con un grupo amino, hidroxilo o de ácido carboxílico libre de los compuestos de Fórmula I. Los residuos de aminoácido incluyen, pero no se limitan a, los 20 aminoácidos naturales designados comúnmente por símbolos de tres letras y también incluyen 4-hidroxiprolina, hidroxilisina, demosina, isodemosina, 3-metilhistidina, norvalina, beta-alanina, ácido gamma-aminobutírico, citrulina, homocisteína, homoserina, ornitina y metionina sulfona.

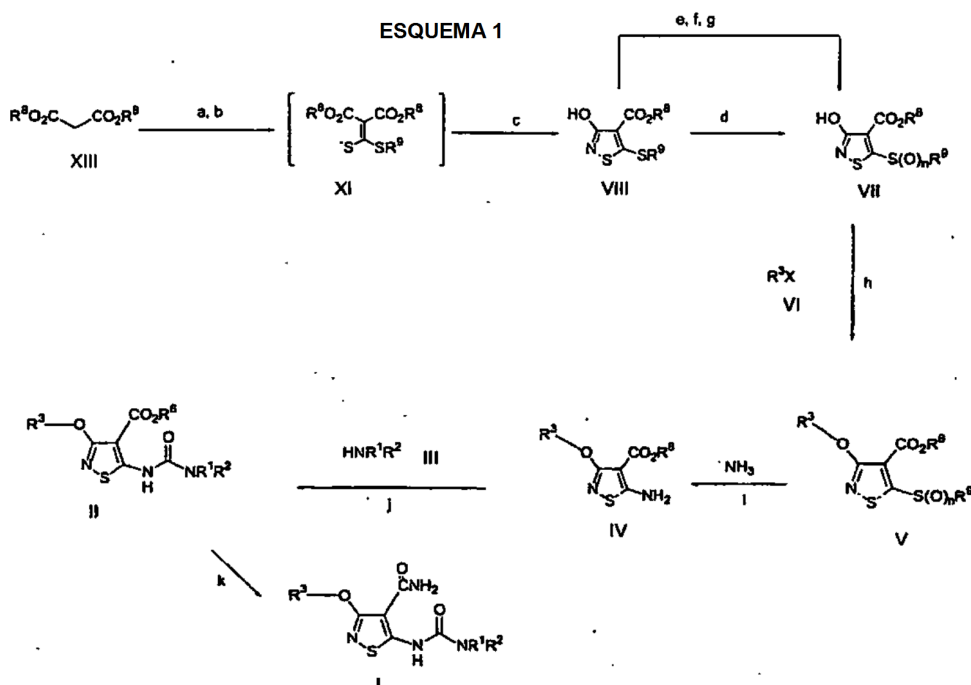
También se engloban otros tipos más de profármacos. Por ejemplo, los grupos carboxilo libres se pueden derivar en forma de amidas o alquilésteres. Los restos amida y éster pueden tener grupos que incluyen, pero no se limitan a, funcionalidades éter, amina, ácido carboxílico. Los grupos hidroxilo libres se pueden obtener usando grupos que incluyen, pero no se limitan a, hemissuccinatos, ésteres de fosfato, dimetilaminoacetatos y fosforiloximetiloxicarbonilos según lo explicado resumidamente en D. Fleisher, R. Bong, B.H. Stewart, "Advanced Drug Delivery Reviews" (1996) 19, 115. Los profármacos de carbamato de los grupos hidroxilo y amino también se incluyen, al igual que los profármacos de carbonato y ésteres de sulfato de grupos hidroxilo. También se engloba la derivación de grupos hidroxilo en forma de (aciloxi)metil- y (aciloxi)etil-ésteres, en los que el grupo acilo puede ser un alquiléster opcionalmente sustituido con grupos que incluyen, pero no se limitan a, funcionalidades éter, amina y ácido carboxílico o en los que el grupo acilo es un éster de aminoácido según lo descrito anteriormente. En R. P. Robinson *et al.*, *J. Medicinal Chemistry* (1996) 39, 10, se describen profármacos de este tipo.

Cada una de las patentes, solicitudes de patente, solicitudes internacionales publicadas y publicaciones científicas a las que se hace referencia en la presente solicitud de patente está incorporada en la presente memoria por referencia en su totalidad.

### 15 Descripción detallada de la invención

Los compuestos de Fórmula I son útiles como agentes para unirse a o modular los receptores KDR/FLK-1 y, por tanto, son útiles en el tratamiento de enfermedades hiperproliferativas, tales como el cáncer, en mamíferos.

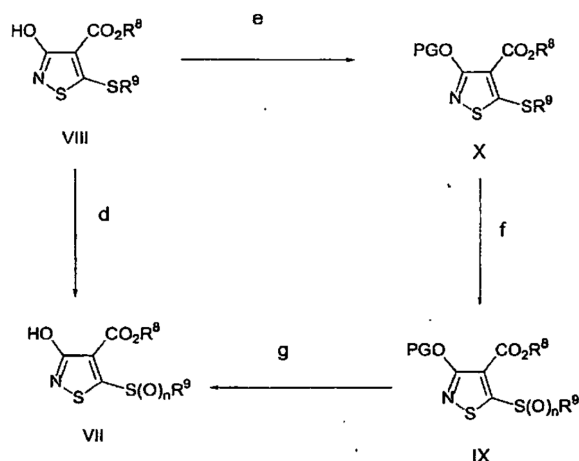
El procedimiento de la presente invención, en su primer aspecto, se refiere a la preparación de los derivados de isotiazol de Fórmula I. Los compuestos de Fórmula I se pueden preparar según el siguiente esquema de reacción y su descripción. A no ser que se indique lo contrario, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup>, R<sup>8</sup>, R<sup>9</sup> y R<sup>10</sup> del esquema de reacción y su descripción que se presentan a continuación son como se definen anteriormente.



Con referencia al Esquema 1 anterior, el compuesto de Fórmula I se puede preparar mediante el tratamiento de un diéster de malonato (XIII) con una base y disulfuro de carbono (reacción a), seguido del tratamiento con un agente de alquilación, proporcionando un anión (alquil)sulfanil-etenotiol (XI) (reacción b). La aminación del anión (alquil)sulfanil-etenotiol mediante un agente de aminación electrófilo produce 5-(alquil)sulfanil-isotiazol (VIII) (reacción c). La oxidación del isotiazol (VIII) con un agente de oxidación en un disolvente adecuado produce bien el 5-(alquil)sulfonyl-isotiazol cuando n = 2; o 5-(alquil)sulfanyl-isotiazol cuando n = 1 (VII) (reacción d). Alternativamente, el isotiazol VIII se puede proteger con un grupo protector adecuado (GP), dando un compuesto de Fórmula general X (reacción e) que luego se puede tratar con un agente de oxidación en un disolvente adecuado para preparar los compuestos de Fórmula general IX (reacción f). Los compuestos de Fórmula general IX luego se pueden desproteger, dando compuestos de 5-(alquil)sulfonyl- (o sulfanyl)-isotiazol, VII. En el siguiente Esquema 2, se ilustra este mecanismo.



ESQUEMA 2

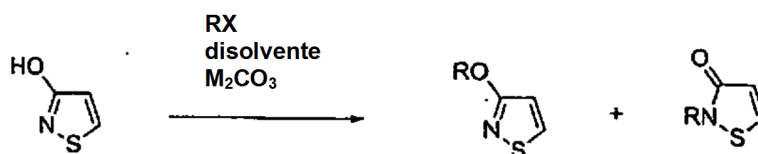


Volviendo a hacer referencia al Esquema 1, el 5-(alquil)sulfonil/sulfinil-isotiazol VII se trata con un compuesto de Fórmula general  $R^3X$  (VI), comúnmente, en condiciones básicas, produciendo un isotiazol (V) que ahora tiene funcionalidad alcoxilo en la posición tres (3) del isotiazol (reacción h). Esta reacción es particularmente e inesperadamente ventajosa cuando el compuesto VI es un tosilato y las condiciones incluyen una base en un disolvente aprótico bipolar. La reacción en estas condiciones continúa en una selectividad O:N inusualmente elevada cuando la alquilación tiene lugar en el grupo hidroxilo en lugar de hacerlo en el átomo de nitrógeno del anillo de isotiazol. En las condiciones apropiadas, la selectividad O:N se aproxima a una proporción de selectividad O:N de 35:1.

5

10

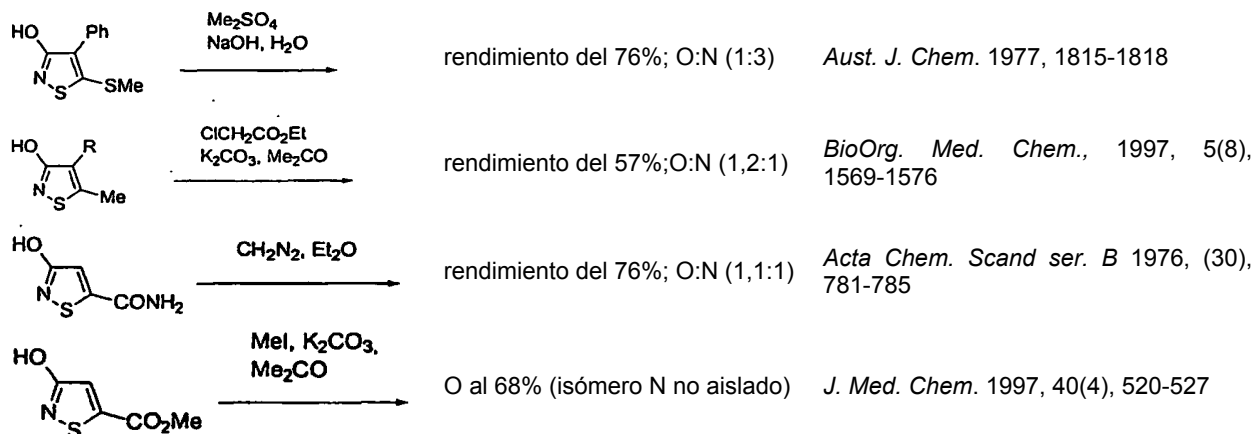
En la bibliografía se ha publicado la alquilación de una variedad de 3-hidroxiisotiazoles sustituidos. En todos los casos, se observaron mezclas de productos O- y N-alquilados, usándose una amplia variedad de electrófilos (alquilhaluros, alquilsulfatos, diazometano), disolventes (agua, acetona, DMSO, DMF, MeCN, DME) y bases (NaOH,  $K_2CO_3$ ,  $Li_2CO_3$ ,  $Ag_2CO_3$ ). Por ejemplo, en Tetrahedron, 1970; (26), 2497-2506, se publica un exhaustivo estudio sobre la alquilación de 3-hidroxiisotiazol.



15

RX	M	DMSO (O:N)	DMF (O:N)	MeCN (O:N)	DME (O:N)
MeI	K	46:54	41:59	40:60	20:80
	Ag	68:32	-	-	-
EtI	Li	34:66	17:83	-	-
	K	25:25	77:23	70:30	50:50
PrBr	Li	-	55:45	-	-
	K	78:22	80:20	80:20	-
<i>i</i> PrBr	K	88:12	-	86:14	-
BnCl	K	68:32	59:41	45:55	34:66

Otras referencias que demuestran las reacciones de alquilación de 3-hidroxiisotiazol con baja selectividad O:N incluyen las siguientes:



La etapa de alquilación (reacción h) del procedimiento de la presente invención continúa con una selectividad O:N muy alta, en concreto, de aproximadamente 35:1 para las condiciones descritas en el procedimiento experimental del Ejemplo siete (7) que se describe más adelante, que es mucho mayor que las proporciones de selectividad publicadas en las referencias citadas en la presente memoria.

Volviendo a hacer referencia al Esquema 1, el isotiazol (V) alcoxlado se trata con una fuente de amoníaco en un disolvente adecuado convirtiendo el resto sulfonilo/sulfínilo de la posición cinco (5) del isotiazol en una amina primaria (IV) (reacción i). Se puede combinar un compuesto de Fórmula general IV con una amina secundaria y una fuente de carbonilo, con o sin una base añadida, en un disolvente adecuado, dando el compuesto de general Fórmula II, reemplazando la amina primaria con la funcionalidad ureido en la posición cinco (5) del isotiazol. Un segundo tratamiento con una fuente de amoníaco convierte el alquiléster en una amida, proporcionando el compuesto de Fórmula I general.

Los materiales iniciales empleados en el Esquema I se pueden adquirir comercialmente o se pueden preparar fácilmente usando procedimientos ampliamente conocidos en la técnica.

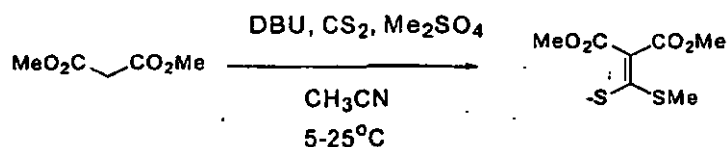
En cada una de las reacciones descritas o ilustradas en los esquemas, la presión es irrelevante a no ser que se indique lo contrario. Las presiones de aproximadamente 0,5 atmósferas a aproximadamente 5 atmósferas son generalmente aceptables, y se prefiere la presión ambiente, i.e., aproximadamente 1 atmósfera, por comodidad.

Los ejemplos y las preparaciones que se proporcionan a continuación ilustran y ejemplifican en mayor profundidad los compuestos de la presente invención, los procedimientos de preparación de dichos compuestos y los procedimientos de la presente invención. Se entenderá que el alcance de la presente invención no está limitado de ningún modo por el alcance de los siguientes ejemplos y preparaciones. En los siguientes ejemplos, las moléculas con un solo centro quiral, a no ser que se indique lo contrario, existen como una mezcla racémica. Aquellas moléculas con dos o más centros quirales, a no ser que se indique lo contrario, existen como una mezclas racémicas de diastereómeros. Se pueden obtener enantiómeros/diastereómeros simples mediante procedimientos conocidos por los expertos en la técnica.

Los siguientes ejemplos ilustran la presente invención. Sin embargo, se entenderá que la invención no se limita a los datos específicos de los siguientes ejemplos.

### Ejemplo 1

#### Preparación de anión 2,2-bis-metoxicarbonil-1-metilsulfanil-etenotiol

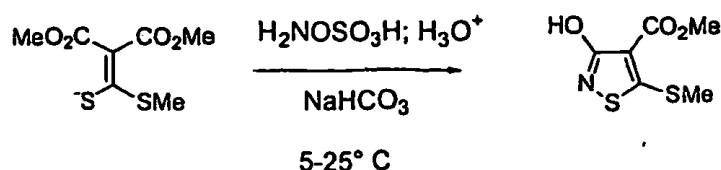


Se cargó una cuba de reacción con acetonitrilo (240 ml, 6 volúmenes) seguido de 1,8-diazabicyclo-[5.4.0]undec-7-eno (2,1 equivalentes, 96,8 g). Se enfrió la mezcla hasta 5°C bajo una atmósfera de nitrógeno. Se añadió dimetil-malonato (1,0 equiv., 40,0 g) durante 10-15 minutos. Se mantuvo la mezcla durante 30-45 minutos a 5°C. Se añadió disulfuro de carbono (1,0 equiv., 23,1 g) durante 10-15 minutos y luego se mantuvo la mezcla durante 60-70 minutos a 5°C. Se añadió sulfato de dimetilo (1,05 equiv, 40,1 g) durante 10-15 minutos, y después se mantuvo la mezcla a 5°C durante

16 horas. Finalmente, se calentó la mezcla que contenía anión 2,2-bis-metoxicarbonil-1-metilsulfanil-etenotiol hasta 25°C durante 30 minutos, y se mantuvo a 25°C durante 1-2 horas.

### Ejemplo 2

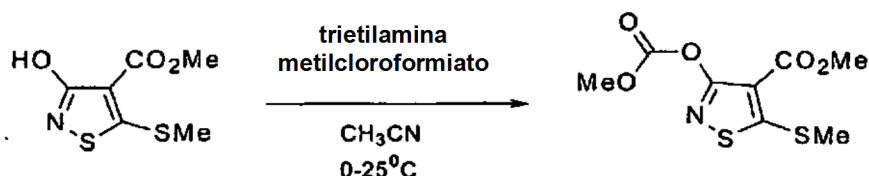
#### Preparación de metiléster de ácido 3-hidroxi-5-metilsulfanil-isotiazol-4-carboxílico



5 Se cargó una cuba de reacción separada con agua (280 ml, 7 volúmenes) e hidrogenocarbonato de sodio (1,5 equiv, 38,2 g). Se enfrió la mezcla de agua/hidrogenocarbonato de sodio hasta 5°C bajo una atmósfera de nitrógeno. Se añadió ácido hidroxilamin-O-sulfónico (1,2 equiv, 41,1 g) durante 5 minutos, y se agitó la mezcla durante 15-30 minutos. Se añadió la solución de anión 2,2-bis-metoxicarbonil-1-metilsulfanil-etenotiol/acetonitrilo del Ejemplo 1 durante 60-70 minutos. Se calentó la mezcla hasta 25°C durante 1 hora y luego se mantuvo durante 16 horas a 25°C. Se eliminó la mayor parte del acetonitrilo mediante destilación al vacío (17,3 kPa, 50°C). Se enfrió el residuo hasta la temperatura ambiente, se acidificó hasta un pH -1 mediante la adición de ácido clorhídrico al 37% (32 ml). Se granularon los sólidos durante 16 horas a 25°C. Se filtró la suspensión y se lavó la torta de masa filtrante 3 x 100 ml de agua, una vez con 200 ml de acetato de etilo:hexanos (1:3) (v/v) y una vez con 100 ml de acetato de etilo:hexanos (1:3) (v/v). Se secó la torta húmeda (50,5 g) en un horno de vacío durante 16 horas, dando metiléster de ácido 3-hidroxi-5-metilsulfanil-isotiazol-4-carboxílico, proporcionando 45,4 gramos (rendimiento del 73%). RMN de <sup>1</sup>H: (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 11,92 (s, 1H); 3,74 (s, 3H); 2,53 (s, 3H). EM: (IPA-EN<sup>+</sup>) 206 (M+H)<sup>+</sup>, base.

### Ejemplo 3

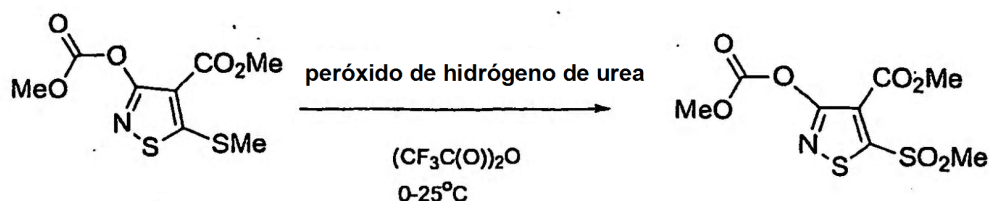
#### Preparación de metiléster de ácido 3-metoxicarboniloxi-5-metilsulfanil-isotiazol-4-carboxílico



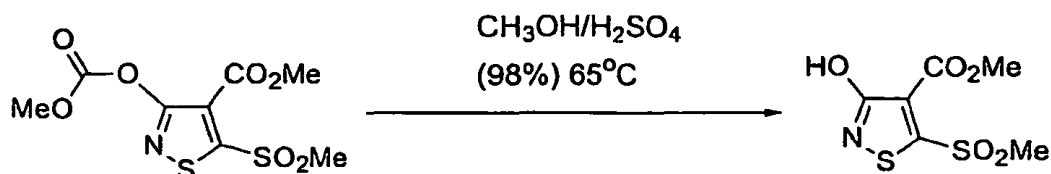
20 Se cargaron metiléster de ácido 3-hidroxi-5-metilsulfanil-isotiazol-4-carboxílico (1,00 equiv, 10,0 g) y diclorometano (100 ml, 10 volúmenes) en un matraz y se mantuvo a 25°C bajo una atmósfera de nitrógeno. Se añadió trietilamina (1,0 ml; 6,78 ml, 4,88 g). Se formó una solución naranja que se enfrió hasta 0°C. Se añadió metilcloroformiato (1,0 equiv, 3,74 ml, 4,56 g) durante 3 minutos. Se agitó la mezcla a 25°C durante 2 horas, luego se lavó con agua (50 ml, 5 volúmenes) y después con salmuera (50 ml, 5 volúmenes). Se sustituyó el disolvente con acetonitrilo (100 ml, 10 volúmenes), dando una suspensión de color tostado que contenía metiléster de ácido 3-metoxicarboniloxi-5-metilsulfanil-isotiazol-4-carboxílico.

### Ejemplo 4

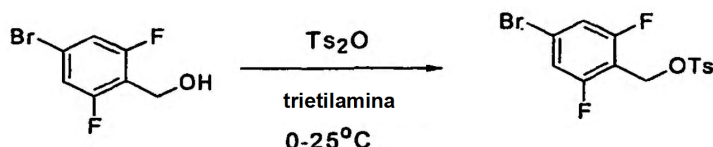
#### Preparación de metiléster de ácido 5-metanosulfonil-3-metoxicarboniloxi-isotiazol-4-carboxílico



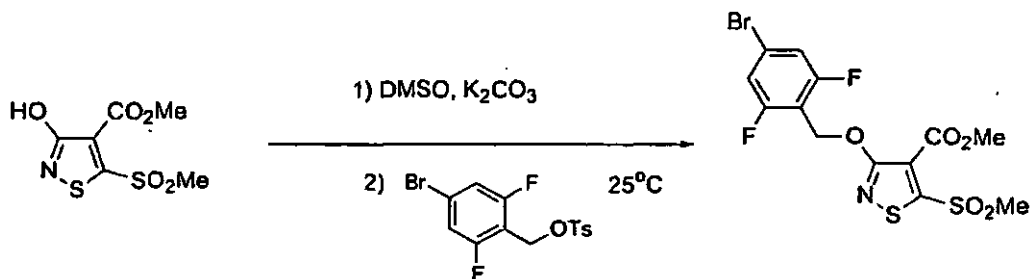
30 Se enfrió la suspensión de metiléster de ácido 3-metoxicarboniloxi-5-metilsulfanil-isotiazol-4-carboxílico hasta 0°C, y se añadió compuesto de adición de peróxido de hidrógeno de urea (2,8 equiv, 12,8 g). Se añadió anhídrido de ácido trifluoroacético (2,8 equiv, 19,2 ml, 28,4 g) en gotas durante 20 minutos. Se agitó la mezcla a 0°C durante 45 minutos y se detuvo con hidrogenosulfito de sodio (2,0 equiv, 10,0 g) en agua (90 ml, 9 volúmenes), y se agitó a 25°C. Se eliminó la mayor parte del acetonitrilo al vacío, luego se extrajo el residuo acuoso una vez con 100 ml y otra vez con 50 ml de diclorometano, proporcionando metiléster de ácido 5-metanosulfonil-3-metoxicarboniloxi-isotiazol-4-carboxílico.

**Ejemplo 5****Preparación de metiléster de ácido 3-hidroxi-5-metanosulfonil-isotiazol-4-carboxílico**

5 Se combinaron los extractos de metiléster de ácido 5-metanosulfonil-3-metoxicarboniloxi-isotiazol-4-carboxílico/diclorometano y luego se desplazaron con metanol (150 ml, 15 volúmenes). Se añadió una solución de ácido sulfúrico al 98% (50 ml, 5 volúmenes) en agua (100 ml, 10 volúmenes) y se calentó la mezcla a 65°C durante 6 horas. Con el tiempo, la suspensión espumosa se convirtió en una solución transparente con algunos sólidos blancos insolubles. Se enfrió la mezcla hasta 25°C y se agitó durante 16 horas. Se eliminó la mayor parte del metanol al vacío. Se extrajo el residuo acuoso una vez con 100 ml de diclorometano y luego dos veces con 50 ml de diclorometano. Se secaron los extractos de diclorometano combinados sobre sulfato de magnesio anhidro y se filtraron. Se desplazó el diclorometano con hexanos (100 ml, 10 volúmenes) y se agitó a 25°C hasta que se formaron sólidos. Se filtraron los sólidos, y se aclaró la torta de masa filtrante con hexano y se secó, dando 9,27 g de metiléster de ácido 3-hidroxi-5-metanosulfonil-isotiazol-4-carboxílico (rendimiento del 80%). RMN de <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 13,07 (s, 1H); 3,83 (s, 3H); 3,55 (s, 3H). EM (IPA-EN<sup>+</sup>): 238 (M+H)<sup>+</sup>; 206 (M-MeO)<sup>+</sup>. base.

**Ejemplo 6****Preparación de 4-bromo-2,6-difluoro-bencil-ésteres de ácido tolueno-4-sulfónico**

20 En un matraz bajo nitrógeno, se elevó (4-bromo-2,6-difluoro-fenil)-metanol (1,10 equiv, 19,1 g) en diclorometano (185 ml, 10 volúmenes) y se añadió anhídrido *p*-toluenosulfónico (1,1 equiv, 28,9 g). Se enfrió la mezcla hasta 0°C y se añadió trietilamina (1,2 equiv, 13,0 ml, 9,47 g) en gotas durante 20 minutos. Se calentó la mezcla hasta 25°C y se agitó durante una hora. Entonces se lavó la mezcla una vez con 185 ml de ácido clorhídrico 1N y después una vez con 92,5 ml de ácido clorhídrico 1N. Se concentró la capa orgánica, que contenía 4-bromo-2,6-difluoro-bencil-éster de ácido tolueno-4-sulfónico hasta aproximadamente 55-60 ml.

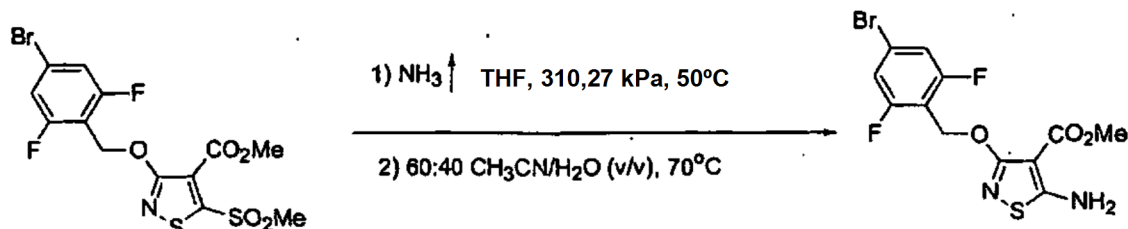
**Ejemplo 7****Preparación de metiléster de ácido 3-(4-bromo-2,6-difluoro-benciloxi)-5-metanosulfonil-isotiazol-4-carboxílico**

30 En un recipiente separado, se elevó metiléster de ácido 3-hidroxi-5-metanosulfonil-isotiazol-4-carboxílico (1,00 equiv, 18,5 g) en dimetilsulfóxido (185 ml, 10 volúmenes) y se añadió carbonato potásico (1,0 equiv, 10,8 g). Se añadió la solución de 4-bromo-2,6-difluoro-bencil-éster de ácido tolueno-4-sulfónico/diclorometano del Ejemplo 6 a la suspensión de metiléster de ácido 3-hidroxi-5-metanosulfonil-isotiazol-4-carboxílico/carbonato potásico/dimetilsulfóxido en gotas durante 1 hora. Se agitó la mezcla a 25°C durante 16,5 horas. Se añadieron diclorometano (185 ml, 10 volúmenes), luego agua (185 ml, 10 volúmenes), y se separaron las capas. Se secó la capa orgánica sobre sulfato de magnesio y se filtró. Se eliminó el diclorometano al vacío, dejando una pasta naranja. Se diluyó la pasta naranja con 10 volúmenes de EtOAc:Hexanos 1:1 (v/v) y se suspendió a 25°C durante 16 horas. Se filtró la mezcla y se lavó la torta de masa filtrante con 55-60 ml de EtOAc:Hexanos 1:1 (v/v) y se secó, dando 24,22 g de metiléster de ácido 3-(4-bromo-2,6-difluoro-benciloxi)-5-metanosulfonil-isotiazol-4-carboxílico (rendimiento del 70%). RMN de <sup>1</sup>H:

(DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7,57 (m, 2H); 5,46 (s, 2H); 3,80 (s, 3H); 3,57 (s, 3H). EM (IPA-EN<sup>+</sup>): 442/444 (M+H)<sup>+</sup>; 205/207 (ión 1,5-difluoro-3-bromotropilio), base.

### Ejemplo 8

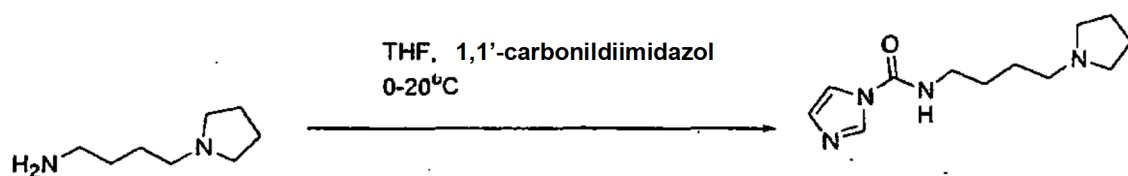
#### Preparación de metiléster de ácido 5-amino-3-(4-bromo-2,6-difluoro-benciloxi)-isotiazol-4-carboxílico



5 En un autoclave de 1 l, se elevó metiléster de ácido 3-(4-bromo-2,6-difluoro-benciloxi)-5-metanosulfonil-isotiazol-4-carboxílico (1,00 equiv, 28,0 g) en tetrahidrofurano (840 ml, 30 volúmenes). Se vació el recipiente, se calentó hasta 50°C, luego se colocó bajo 310,275 kPa de gas de amoníaco anhidro. Se agitó la mezcla a 600 rpm durante 3 días, luego a 1.000 rpm durante 21 horas más. Se enfrió la mezcla hasta 25°C, se purgó con nitrógeno, luego se eliminó el tetrahidrofurano en un rotavapor. Se añadió una solución de acetonitrilo/agua 60:40 (v/v) (240 ml, 10 volúmenes con respecto a la masa teórica del producto) al residuo. Se calentó la suspensión hasta 70°C durante 1 hora y luego se agitó a 25°C durante una noche. Se filtró la suspensión y se aclaró la torta de masa filtrante con acetonitrilo/agua 60:40 (v/v) (40 ml). Se secaron los sólidos al vacío, dando 21,55 g de metiléster de ácido 5-amino-3-(4-bromo-2,6-difluoro-benciloxi)-isotiazol-4-carboxílico (rendimiento del 90%). RMN de <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7,87 (s, 2H); 7,52 (m, 2H); 5,26 (s, 2H); 3,60 (s, 3H). EM (IPA-EN<sup>+</sup>): 379/381 (M+H)<sup>+</sup>; 205/207 (ión 1,5-difluoro-3-bromotropilio), base.

### Ejemplo 9

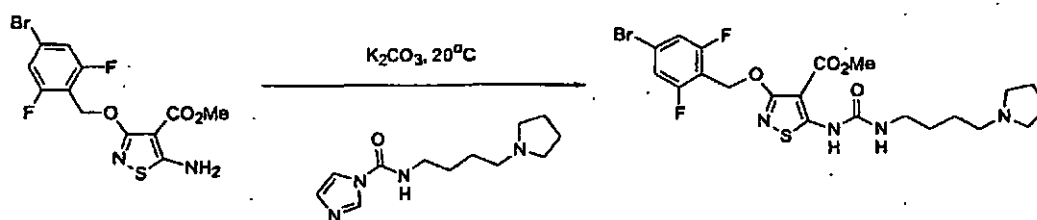
#### Preparación de (4-pirrolidin-1-il-butil)-amida de ácido imidazol-1-carboxílico



20 En un matraz bajo nitrógeno, se elevó 4-pirrolidin-1-il-butilamina (1,3 equiv, 10,1 g) en tetrahidrofurano (105 ml, 5 volúmenes). Se enfrió la mezcla hasta 0°C y se añadió 1,1'-carbonyldiimidazol (1,3 equiv, 11,6 g). Se agitó la mezcla a 0°C durante 20 minutos, luego se calentó hasta 20°C durante 10 minutos y se mantuvo a 20°C durante 30 minutos.

### Ejemplo 10

#### Preparación de metiléster de ácido 3-(4-bromo-2,6-difluoro-benciloxi)-5-[3-(4-pirrolidin-1-il-butil)-ureido]-isotiazol-4-carboxílico

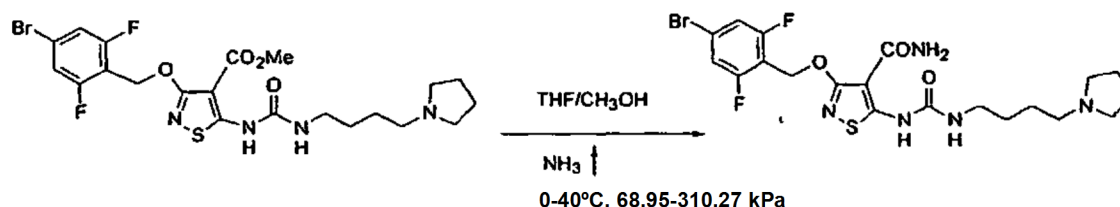


30 Se añadió dimetilsulfóxido (105 ml, 5 volúmenes) a la mezcla de (4-pirrolidin-1-il-butil)-amida de ácido imidazol-1-carboxílico/tetrahidrofurano, se eliminó el tetrahidrofurano mediante destilación al vacío. Se enfrió la mezcla hasta 20°C, luego se añadió metiléster de ácido 5-amino-3-(4-bromo-2,6-difluoro-benciloxi)-isotiazol-4-carboxílico (1,00 equiv, 21,0 g), seguido de carbonato potásico (2,0 equiv, 15,2 g). Se agitó la mezcla a 20°C durante 21,5 horas. Se añadieron acetato de etilo (210 ml, 10 volúmenes) y luego agua (210 ml, 10 volúmenes). Se agitó la suspensión a 20°C durante 3-4 horas. Se filtraron los sólidos y se aclaró la torta de masa filtrante con acetato de etilo (63,0 ml, 3 volúmenes). Se secaron los sólidos en un horno de vacío durante 17 horas, dando 27,36 gramos de metiléster de

ácido 3-(4-bromo-2,6-difluoro-benciloxi)-5-[3-(4-pirrolidin-1-il-butil)-ureido]-isotiazol-4-carboxílico (rendimiento del 90%). RMN de  $^1\text{H}$ : (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  10,38 (s, 1H); 8,11 (m, 1H); 7,54 (m, 2H); 5,30 (s, 2H); 3,70 (s, 3H); 3,12 (m, 2H); 2,48 (m, 6H); 1,63 (m, 4H); 1,44 (m, 4H). EM (IPA-EN $^+$ ): 547/549 (M+H) $^+$ , base.

### Ejemplo 11

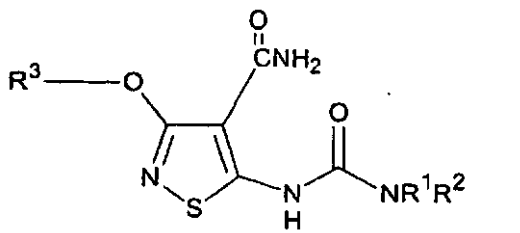
#### 5 Preparación de amida de ácido 3-(4-bromo-2,6-difluoro-benciloxi)-5-[3-(4-pirrolidin-1-il-butil)-ureido]-isotiazol-4-carboxílico



En un autoclave de 1 litro, se suspendió metiléster de ácido 3-(4-bromo-2,6-difluoro-benciloxi)-5-[3-(4-pirrolidin-1-il-butil)-ureido]-isotiazol-4-carboxílico (1,00 equiv, 27,0 g) en metanol (270 ml, 10 volúmenes) y tetrahidrofurano (270 ml, 10 volúmenes). Se enfrió la mezcla hasta 0°C y se agitó a 600 rpm. Se cargó gas de amoníaco anhidro despacio, manteniendo la temperatura por debajo de 10°C. Una vez mantenida una presión constante de aproximadamente 68,95 kPa, se calentó la mezcla hasta 40°C. Se aumentó la presión hasta aproximadamente 310,27 kPa. Se ajustó la presión a 344,75 kPa y se agitó a 600 rpm y 40°C durante 90 horas. Luego se ajustó la velocidad de agitación a 1.000 rpm y se agitó durante 24 horas más. Se eliminó el amoníaco al vacío y se enfrió la mezcla hasta 20°C y se transfirió al reactor. Se filtró la mezcla para eliminar los sólidos insolubles (no relacionados con el producto). Se diluyó el filtrado con 2-propanol (270 ml, 10 volúmenes), y se destilaron el tetrahidrofurano y el metanol atmosféricamente. Se añadió más 2-propanol (135 ml, 5 volúmenes) y luego se destiló la mezcla hasta un volumen total de aproximadamente 250 ml. Se enfrió la suspensión hasta 20°C y se agitó durante 18 horas. Se filtraron los sólidos y luego se secaron al vacío, dando 19,9 gramos de amida de ácido 3-(4-bromo-2,6-difluoro-benciloxi)-5-[3-(4-pirrolidin-1-il-butil)-ureido]-isotiazol-4-carboxílico (rendimiento del 76%). RMN de  $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  10,98 (s, 1H); 8,18 (m, 1H); 7,55 (m, 3H); 6,80 (s, 1H); 5,41 (s, 2H); 3,08 (m, 2H); 2,47 (m, 6H); 1,62 (m, 4H); 1,42 (m, 4H). EM (IPA-EN $^+$ ): 532/534 (M+H) $^+$ , base.

## REIVINDICACIONES

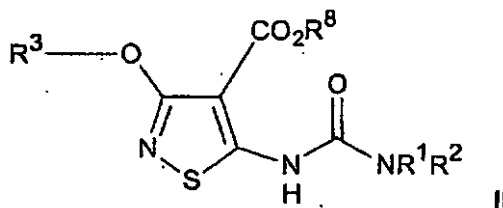
1. Un procedimiento para la preparación de un compuesto de Fórmula I



o una sal, un profármaco, un hidrato o un solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que:

- 5  $R^1$  es H, alquilo ( $C_1-C_{10}$ ), alqueno ( $C_2-C_{10}$ ), alquino ( $C_2-C_{10}$ ),  $-C(O)$ (alquilo ( $C_1-C_{10}$ )),  $-(CH_2)_t$ (arilo ( $C_6-C_{10}$ )),  $-(CH_2)_t$ (heterocíclico de 4-10 miembros),  $-C(O)(CH_2)_t$ (arilo ( $C_6-C_{10}$ )) o  $-C(O)(CH_2)_t$ (heterocíclico de 4-10 miembros), en los que t es un número entero de 0 a 5; dicho grupo alquilo incluye opcionalmente 1 ó 2 restos hetero seleccionados entre O, S y  $-N(R^6)$ -, con la condición de que dos átomos de O, dos átomos de S o un átomo de O y un átomo de S no estén unidos directamente entre sí; dichos grupos  $R^1$  arilo y heterocíclico están
- 10 opcionalmente fusionados con un grupo arilo ( $C_6-C_{10}$ ), un grupo cíclico saturado ( $C_5-C_8$ ) o un grupo heterocíclico de 4-10 miembros; 1 ó 2 átomos de carbono de los restos heterocíclicos anteriores están opcionalmente sustituidos con un resto oxo ( $=O$ ); y los anteriores grupos  $R^1$ , excepto H, están opcionalmente sustituidos con 1 a 3 grupos  $R^4$ ;
- 15  $R^2$  se selecciona de la enumeración de sustituyentes proporcionada en la definición de  $R^1$ ,  $-SO_2(CH_2)_t$ (arilo ( $C_6-C_{10}$ )),  $-SO_2(CH_2)_t$ (heterocíclico de 4-10 miembros) y  $-OR^5$ , t es un número entero que varía de 0 a 5 y los anteriores grupos  $R^2$  están opcionalmente sustituidos con 1 a 3 grupos  $R^4$ ;
- o  $R^1$  y  $R^2$  se pueden tomar junto con el nitrógeno al que cada uno está unido para formar un anillo monocíclico o policíclico saturado de 4-10 miembros o un anillo heteroarilo de 5-10 miembros, en los que dicho anillo saturado y dicho anillo heteroarilo incluyen opcionalmente 1 ó 2 heteroátomos seleccionados entre O, S y  $-N(R^6)$ -, además del nitrógeno al que  $R^1$  y  $R^2$  están unidos, dicho  $-N(R^6)$ - es opcionalmente  $=N$ - o  $-N=$  cuando  $R^1$  y  $R^2$  se toman conjuntamente como dicho grupo heteroarilo, dicho anillo saturado opcionalmente puede estar parcialmente insaturado por la inclusión de 1 ó 2 enlaces dobles carbono-carbono, y dicho anillo saturado y dicho anillo heteroarilo, incluyendo el grupo  $R^6$  de dicho  $-N(R^6)$ -, están opcionalmente sustituidos con 1 a 3 grupos  $R^4$ ;
- 20  $R^3$  es H, alquilo ( $C_1-C_{10}$ ), alqueno ( $C_2-C_{10}$ ), alquino ( $C_2-C_{10}$ ),  $-(CH_2)_t$ (arilo ( $C_6-C_{10}$ )) o  $-(CH_2)_t$ (heterocíclico de 4-10 miembros), en los que t es un número entero de 0 a 5; dicho grupo alquilo incluye opcionalmente 1 ó 2 restos hetero seleccionados entre O, S y  $-N(R^6)$ -, con la condición de que dos átomos de O, dos átomos de S o un átomo de O y de S no estén unidos directamente entre sí; dichos grupos  $R^3$  arilo y heterocíclico están opcionalmente fusionados con un grupo arilo ( $C_6-C_{10}$ ), un grupo cíclico saturado ( $C_5-C_8$ ) o un grupo heterocíclico de 4-10 miembros; 1 ó 2 átomos de carbono de los restos heterocíclicos anteriores están opcionalmente sustituidos con un resto oxo ( $=O$ ); los restos  $-(CH_2)_t$ - de los grupos  $R^3$  anteriores incluyen opcionalmente un enlace doble o triple carbono-carbono en el que t es un número entero de 2 a 5, y los grupos  $R^3$  anteriores están opcionalmente sustituidos con 1 a 5 grupos  $R^4$ ;
- 25 cada  $R^4$  se selecciona independientemente entre halo, alquilo ( $C_1-C_{10}$ ), alqueno ( $C_2-C_{10}$ ), alquino ( $C_2-C_{10}$ ), nitro, trifluorometilo, trifluorometoxilo, azido,  $-OR^5$ ,  $-NR^6C(O)OR^5$ ,  $-NR^6SO_2R^5$ ,  $-SO_2NR^5R^6$ ,  $-NR^6C(O)R^5$ ,  $-C(O)NR^5R^6$ ,  $-NR^5R^6$ ,  $-S(O)_jR^7$ , en el que j es un número entero que varía de 0 a 2,  $-NR^6(CR^6R^7)_tOR^6$ ,  $-(CH_2)_t$ (arilo ( $C_6-C_{10}$ )),  $-SO_2(CH_2)_t$ (arilo ( $C_6-C_{10}$ )),  $-S(CH_2)_t$ (arilo ( $C_6-C_{10}$ )),  $-O(CH_2)_t$ (arilo ( $C_6-C_{10}$ )),  $-(CH_2)_t$ (heterocíclico de 4-10 miembros) y  $-(CR^6R^7)_mOR^6$ , en el que m es un número entero de 1 a 5 y t es un número entero de 0 a 5; dicho grupo alquilo contiene opcionalmente 1 ó 2 restos hetero seleccionados entre O, S y  $-N(R^6)$ -, con la condición de que dos átomos de O, dos átomos de S o un átomo de O y un átomo de S no estén unidos directamente entre sí; dichos grupos  $R^4$  arilo y heterocíclico están opcionalmente fusionados con un grupo arilo ( $C_6-C_{10}$ ), un grupo cíclico saturado ( $C_5-C_8$ ) o un grupo heterocíclico de 4-10 miembros; 1 ó 2 átomos de carbono de los restos heterocíclicos anteriores están opcionalmente sustituidos con un resto oxo ( $=O$ ); y los restos alquilo, arilo y heterocíclico de los anteriores grupos  $R^4$  están opcionalmente sustituidos con 1 a 3 sustituyentes independientemente seleccionados entre nitro, trifluorometilo, trifluorometoxilo, azido,  $-NR^6SO_2R^5$ ,  $-SO_2NR^5R^6$ ,  $-NR^6C(O)R^5$ ,  $-C(O)NR^5R^6$ ,  $-NR^5R^6$ ,  $-(CR^6R^7)_mOR^6$ , en el que m es un número entero de 1 a 5,  $-OR^5$  y los sustituyentes enumerados en la definición de  $R^5$ ;
- 35 cada  $R^5$  se selecciona independientemente entre H, alquilo ( $C_1-C_{10}$ ),  $-(CH_2)_t$ (arilo ( $C_6-C_{10}$ )), y  $-(CH_2)_t$ (heterocíclico de 4-10 miembros), en los que t es un número entero de 0 a 5; dicho grupo alquilo incluye opcionalmente 1 ó 2 restos hetero seleccionados entre O, S y  $-N(R^6)$ -, con la condición de que dos átomos de O, dos átomos de S o un átomo de O y un átomo de S no estén unidos directamente entre sí; dichos grupos  $R^5$  arilo y heterocíclico están opcionalmente fusionados con un grupo arilo ( $C_6-C_{10}$ ), un grupo cíclico saturado ( $C_5-C_8$ ) o un grupo heterocíclico de 4-10 miembros; y los anteriores sustituyentes  $R^5$ , excepto H, están opcionalmente sustituidos con 1 a 3 sustituyentes independientemente seleccionados entre nitro, trifluorometilo, trifluorometoxilo, azido,  $-NR^6C(O)R^7$ ,  $-C(O)NR^6R^7$ ,  $-NR^6R^7$ , hidroxilo, alquilo ( $C_1-C_6$ ) y alcoxilo ( $C_1-C_6$ ); y cada  $R^6$  y  $R^7$  es independientemente H o alquilo ( $C_1-C_6$ );
- 55

que comprende hacer reaccionar un compuesto de Fórmula II



en la que R<sup>8</sup> es H, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), -C(O)(alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)), -C(O)(arilo (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)), -C(O)(heterocíclico de 4-10 miembros), -(CH<sub>2</sub>)<sub>t</sub>(arilo (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)), -(CH<sub>2</sub>)<sub>t</sub>(heterocíclico de 4-10 miembros), -C(O)O (alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)); -C(O)O(arilo (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)), -C(O)O(heterocíclico de 4-10 miembros), en los que t es un número entero de 0 a 5; dichos grupos R<sup>8</sup> arilo y heterocíclico están opcionalmente fusionados con un grupo arilo (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>); y los anteriores grupos R<sup>8</sup> arilo y heterocíclico están opcionalmente sustituidos con 1-2 sustituyentes independientemente seleccionados entre grupos halógeno, trifluorometilo, alcoxilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) y nitro; y R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup> y R<sup>7</sup> son como se definen anteriormente para el compuesto de Fórmula I, con una fuente de amoníaco en un disolvente, dando un compuesto de Fórmula I.

2. Un procedimiento según la reivindicación 1, en el que el compuesto de Fórmula I se selecciona del grupo que consiste en:

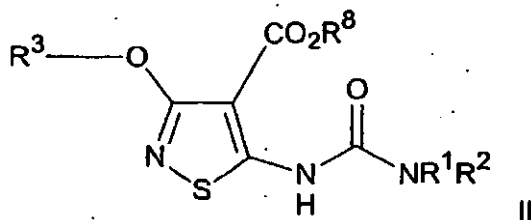
- Amida de ácido 3-(4-bromo-2,6-difluoro-benciloxi)-5-[3-(4-pirrolidin-1-il-butyl)-ureido]-isotiazol-4-carboxílico;
- Amida de ácido 5-{3-[3-(4-metil-piperazin-1-il)-propil]-ureido}-3-(2,3,6-trifluoro-4-metil-benciloxi)-isotiazol-4-carboxílico;
- Amida de ácido 3-(4-cloro-2,6-difluoro-benciloxi)-5-(3-{4-[etil-(2-hidroxi-etil)-amino]-butil}-ureido)-isotiazol-4-carboxílico;
- Amida de ácido 3-(2-fluoro-4-metil-benciloxi)-5-{3-[3-(4-metil-piperazin-1-il)-propil]-ureido}-isotiazol-4-carboxílico;
- Amida de ácido 3-(2,5-difluoro-4-metil-benciloxi)-5-(3-4-[4-(2-hidroxi-etil)-piperazin-1-il]-butil]-ureido)-isotiazol-4-carboxílico;
- Amida de ácido 3-(2,5-difluoro-4-metil-benciloxi)-5-[3-(6-dimetilamino-hexil)-ureido]-isotiazol-4-carboxílico;
- Amida de ácido 3-(2-fluoro-4-metil-benciloxi)-5-[3-(5-isopropilamino-pentil)-ureido]-isotiazol-4-carboxílico;
- Sal clorhidrato de amida de ácido 3-(4-bromo-2,6-difluoro-benciloxi)-5-[3-(4-pirrolidin-1-il-butyl)-ureido]-isotiazol-4-5-carboxílico;
- Amida de ácido 3-(4-cloro-2,6-difluoro-benciloxi)-5-[3-(4-pirrolidin-1-il-butyl)-ureido]-isotiazol-4-carboxílico;
- Amida de ácido 3-(4-cloro-2,6-difluoro-benciloxi)-5-[3-[3-(4-metil-piperazin-1-il)-propil]-ureido]-isotiazol-4-carboxílico;
- Amida de ácido 3-(4-cloro-2,6-difluoro-benciloxi)-5-[3-[-(1-metil-pirrolidin-2-il)-etil]-ureido]-isotiazol-4-carboxílico;
- Amida de ácido 3-(2,6-difluoro-4-metil-benciloxi)-5-[3-(4-pirrolidin-1-il-butyl)-ureido]-isotiazol-4-carboxílico;
- Amida de ácido 3-(2,6-difluoro-4-metil-benciloxi)-5-[3-{4-[4-(2-hidroxi-etil)-piperazin-1-il]-butil}-ureido]-isotiazol-4-carboxílico;
- Amida de ácido 3-(4-cloro-2,6-difluoro-benciloxi)-5-[3-(3-hidroxi-5-pirrolidin-1-il)-pentil]-ureido]-isotiazol-4-carboxílico;
- Amida de ácido 3-(2,5-difluoro-4-metil-benciloxi)-5-[3-[4-(3,4-dihidroxi-pirrolidin-1-il)-butil]-ureido]-isotiazol-4-carboxílico;
- Amida de ácido 3-(4-cloro-2,6-difluoro-benciloxi)-5-[3-[4-(3,4-dihidroxi-pirrolidin-1-il)-butil]-ureido]-isotiazol-4-carboxílico;
- Amida de ácido 3-(2,5-difluoro-4-metil-benciloxi)-5-[3-[4-(2-hidroximetil-pirrolidin-1-il)-butil]-ureido]-isotiazol-4-carboxílico;
- Amida de ácido 3-(4-cloro-2,6-difluoro-benciloxi)-5-[3-[4-(2-hidroximetil-pirrolidin-1-il)-butil]-ureido]-isotiazol-4-carboxílico;
- Amida de ácido 3-(2,5-difluoro-4-metil-benciloxi)-5-[3-[4-(3-hidroxi-pirrolidin-1-il)-butil]-ureido]-isotiazol-4-carboxílico;
- Amida de ácido 3-(4-bromo-2,6-difluoro-benciloxi)-5-[3-(4-pirrolidin-1-il-butyl)-ureido]-isotiazol-4-carboxílico;
- Amida de ácido 3-(2,6-difluoro-4-metil-benciloxi)-5-[3-(4-hidroxi-5-piperidin-1-il)-pentil]-ureido]-isotiazol-4-carboxílico;
- Amida de ácido 3-(2,5-difluoro-4-metil-benciloxi)-5-[3-[4-(3-hidroxi-5-piperidin-1-il)-pentil]-ureido]-isotiazol-4-carboxílico;
- Amida de ácido 3-(4-cloro-2,6-difluoro-benciloxi)-5-[3-[4-(2-hidroximetil-piperidin-1-il)-butil]-ureido]-isotiazol-4-carboxílico;
- Amida de ácido 3-(2,5-difluoro-4-metil-benciloxi)-5-(3-{4-[etil-(2-hidroxi-etil)-amino]-butil}-ureido)-isotiazol-4-carboxílico;
- Amida de ácido 3-(4-cloro-2,6-difluoro-benciloxi)-5-[3-(5-hidroxi-6-piperidin-1-il)-hexil]-ureido]-isotiazol-4-carboxílico;
- Amida de ácido 3-(4-bromo-2,3,6-trifluoro-benciloxi)-5-[3-[3-(4-metil-piperazin-1-il)-propil]-ureido]-isotiazol-4-carboxílico;



- Amida de ácido 3-(2,6-difluoro-4-metil-benciloxi)-5-{3-[3-(4-metil-piperazin-1-il-propil)-ureido]-isotiazol-4-carboxílico};
- Amida de ácido 3-(2,6-difluoro-4-metil-benciloxi)-5-[3-(3-hidroxi-5-pirrolidin-1-il-pentil)ureido]-isotiazol-4-carboxílico;
- 5 Amida de ácido 5-[3-(4-pirrolidin-1-il-butil)-ureido]-3-(2,3,6-trifluoro-4-metil-benciloxi)-isotiazol-4-carboxílico;
- Amida de ácido 5-[3-(3-hidroxi-5-pirrolidin-1-il-pentil)-ureido]-3-(2,3,6-trifluoro-4-metil-benciloxi)-isotiazol-4-carboxílico;
- Amida de ácido 3-(4-cloro-2,6-difluoro-benciloxi)-5-{3-[3-(5-metil-2,5-diazabicyclo[2,2,1]hept-2-il)-propil]-ureido]-isotiazol-4-carboxílico};
- 10 Amida de ácido 3-(4-cloro-2,3,6-trifluoro-benciloxi)-5-{3-[3-(5-metil-2,5-diaza-bicyclo[2,2,1]hept-2-il)-propil]-ureido]-isotiazol-4-carboxílico};
- Amida de ácido 3-(4-cloro-2,3,6-trifluoro-benciloxi)-5-{3-[2-(1-metil-pirrolidin-2-il)-etil]-ureido]-isotiazol-4-carboxílico};
- Amida de ácido 3-(4-cloro-2,3,6-trifluoro-benciloxi)-5-[3-(4-pirrolidin-1-il-butil)-ureido]-isotiazol-4-carboxílico;
- 15 Amida de ácido 3-(4-cloro-2,3,6-trifluoro-benciloxi)-5-[3-[4-(2-hidroximetil-pirrolidin-1-il)-butil]-ureido]-isotiazol-4-carboxílico};
- Amida de ácido 5-{3-[2-(1-metil-pirrolidin-2-il)-etil]-ureido}-3-(2,3,6-trifluoro-4-metil-benciloxi)-isotiazol-4-carboxílico};
- Amida de ácido 5-[3-(4-dimetilamino-butil)-ureido]-3-(2,3,6-trifluoro-4-metil-benciloxi)-isotiazol-4-carboxílico;
- 20 Amida de ácido 5-[3-(3-dimetilamino-propil)-ureido]-3-(2,3,6-trifluoro-4-metil-benciloxi)-isotiazol-4-carboxílico};
- Amida de ácido 5-[3-(3-hidroxi-5-isopropilamino-pentil)-ureido]-3-(2,3,6-trifluoro-4-metil-benciloxi)-isotiazol-4-carboxílico};
- Amida de ácido 5-[3-(3-isopropilamino-propil)-ureido]-3-(2,3,6-trifluoro-4-metil-benciloxi)-isotiazol-4-carboxílico};
- 25 Amida de ácido 5-[3-[4-(4-metil-piperazin-1-il)-butil]-ureido]-3-(2,3,6-trifluoro-4-metil-benciloxi)-isotiazol-4-carboxílico};
- Amida de ácido 5-(3-[4-[4-(2-hidroxi-etil)-piperazin-1-il]-butil]-ureido)-3-(2,3,6-trifluoro-4-metil-benciloxi)-isotiazol-4-carboxílico};
- Amida de ácido 5-[3-(3-pirrolidin-1-il-propil)-ureido]-3-(2,3,6-trifluoro-4-metil-benciloxi)-isotiazol-4-carboxílico};
- 30 Amida de ácido 5-[3-(4-hidroxi-5-piperidin-1-il-pentil)-ureido]-3-(2,3,6-trifluoro-4-metil-benciloxi)-isotiazol-4-carboxílico};
- Amida de ácido 3-(4-cloro-2,6-difluoro-benciloxi)-5-[3-(4-imidazol-1-il-butil)-ureido]-isotiazol-4-carboxílico};
- Amida de ácido 5-(3-[4-[etil-(2-hidroxi-etil)-amino]-butil]-ureido)-3-(2,3,6-trifluoro-4-metil-benciloxi)-isotiazol-4-carboxílico};
- 35 Amida de ácido 3-(4-cloro-(2,3,6-trifluoro-benciloxi)-5-[3-[4-(2-hidroximetil-piperidin-1-il)-butil]-ureido]-isotiazol-4-carboxílico};
- Amida de ácido 3-(4-cloro-2,3,6-trifluoro-benciloxi)-5-[3-(3-hidroxi-5-pirrolidin-1-il-pentil)-ureido]-isotiazol-4-carboxílico};
- Amida de ácido 3-(4-bromo-2,6-difluoro-benciloxi)-5-[3-[3-(4-metil-piperazin-1-il)-propil]-ureido]-isotiazol-4-carboxílico};
- 40 Amida de ácido 3-(2,6-difluoro-4-metil-benciloxi)-5-[3-[2-(1-metil-pirrolidin-2-il)-etil]-ureido]-isotiazol-4-carboxílico};
- Amida de ácido 3-(2,6-difluoro-4-metil-benciloxi)-5-[3-(4-dimetilamino-butil)-ureido]-isotiazol-4-carboxílico};
- Amida de ácido 3-(2,6-difluoro-4-metil-benciloxi)-5-[3-(3-dimetilamino-propil)-ureido]-isotiazol-4-carboxílico};
- Amida de ácido 3-(4-bromo-2,3,6-trifluoro-benciloxi)-5-[3-(4-pirrolidin-1-il-butil)-ureido]-isotiazol-4-carboxílico};
- 45 Amida de ácido 3-(4-cloro-2,3,6-trifluoro-benciloxi)-5-[3-(4-imidazol-1-il-butil)-ureido]-isotiazol-4-carboxílico};
- Amida de ácido 3-(4-cloro-2,3,6-difluoro-benciloxi)-5-(3-[3-[etil-(2-hidroxi-etil)-amino]-propil]-ureido)-isotiazol-4-carboxílico};
- Amida de ácido 3-(4-cloro-2,3,6-trifluoro-benciloxi)-5-(3-[3-[etil-(2-hidroxi-etil)-amino]-propil]-ureido)-isotiazol-4-carboxílico};
- Amida de ácido 5-[3-(3-metilamino-propil)-ureido]-3-(2,3,6-trifluoro-4-metil-benciloxi)-isotiazol-4-carboxílico};
- 50 Amida de ácido 5-[3-(3-amino-propil)-3-metil-ureido]-3-(2,3,6-trifluoro-4-metil-benciloxi)-isotiazol-4-carboxílico};
- Amida de ácido 5-[3-(4-dietilamino-butil)-ureido]-3-(2,3,6-trifluoro-4-metil-benciloxi)-isotiazol-4-carboxílico};
- Amida de ácido 3-(2,6-difluoro-4-metil-benciloxi)-5-[3-(3-pirrolidin-1-il-propil)-ureido]-isotiazol-4-carboxílico};
- Amida de ácido 3-(3-cloro-2,6-difluoro-4-metil-benciloxi)-5-[3-(4-dimetilamino-butil)-ureido]-isotiazol-4-carboxílico};
- 55 Amida de ácido 5-(3-[4-[bis-(2-hidroxi-etil)-amino]-butil]-ureido)-3-(2,6-difluoro-4-metil-benciloxi)-isotiazol-4-carboxílico};

y las sales, los profármacos, los hidratos y los solvatos farmacéuticamente aceptables de dichos compuestos.

## 3. Un procedimiento para la preparación de un compuesto de Fórmula II

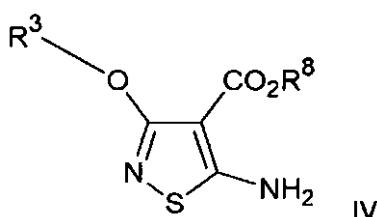


o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en la que:

- 5  $R^1$  es H, alquilo ( $C_1-C_{10}$ ), alqueno ( $C_2-C_{10}$ ), alquino ( $C_2-C_{10}$ ),  $-C(O)$ (alquilo ( $C_1-C_{10}$ )),  $-(CH_2)_t$ (arilo ( $C_6-C_{10}$ )),  $-(CH_2)_t$ (heterocíclico de 4-10 miembros),  $-C(O)(CH_2)_t$ (arilo ( $C_6-C_{10}$ )) o  $-C(O)(CH_2)_t$ (heterocíclico de 4-10 miembros), en los que t es un número entero de 0 a 5; dicho grupo alquilo incluye opcionalmente 1 ó 2 restos hetero seleccionados entre O, S y  $-N(R^6)$ -, con la condición de que dos átomos de O, dos átomos de S o un átomo de O y un átomo de S no estén directamente unidos entre sí; dichos grupos  $R^1$  arilo y heterocíclico están opcionalmente fusionados con un grupo arilo ( $C_6-C_{10}$ ), un grupo cíclico saturado ( $C_5-C_8$ ) o un grupo heterocíclico de 4-10 miembros; 1 ó 2 átomos de carbono de los restos heterocíclicos anteriores están opcionalmente sustituidos con un resto oxo ( $=O$ ); y los anteriores grupos  $R^1$ , excepto H, están opcionalmente sustituidos con 1 a 3 grupos  $R^4$ ;
- 10  $R^2$  se selecciona de la enumeración de sustituyentes proporcionada en la definición de  $R^1$ ,  $-SO_2(CH_2)_t$ (arilo ( $C_6-C_{10}$ )),  $-SO_2(CH_2)_t$ (heterocíclico de 4-10 miembros) y  $-OR^5$ , t es un número entero que varía de 0 a 5 y los anteriores grupos  $R^2$  están opcionalmente sustituidos con 1 a 3 grupos  $R^4$ ;
- 15 o  $R^1$  y  $R^2$  se pueden tomar junto con el nitrógeno al que cada uno está unido para formar un anillo monocíclico o policíclico saturado de 4-10 miembros o un anillo heteroarilo de 5-10 miembros, en los que dicho anillo saturado y dicho anillo heteroarilo incluyen opcionalmente 1 ó 2 heteroátomos seleccionados entre O, S y  $-N(R^6)$ -, además del nitrógeno al que  $R^1$  y  $R^2$  están unidos, dicho  $-N(R^6)$ - es opcionalmente  $=N$ - o  $-N=$  cuando  $R^1$  y  $R^2$  se toman conjuntamente como dicho grupo heteroarilo, dicho anillo saturado opcionalmente puede estar parcialmente insaturado por la inclusión de 1 ó 2 enlaces dobles carbono-carbono, y dicho anillo saturado y dicho anillo heteroarilo, incluyendo el grupo  $R^6$  de dicho  $-N(R^6)$ -, están opcionalmente sustituidos con 1 a 3 grupos  $R^4$ ;
- 20  $R^3$  es H, alquilo ( $C_1-C_{10}$ ), alqueno ( $C_2-C_{10}$ ), alquino ( $C_2-C_{10}$ ),  $-(CH_2)_t$ (arilo ( $C_6-C_{10}$ )) o  $-(CH_2)_t$ (heterocíclico de 4-10 miembros), en el que t es un número entero de 0 a 5; dicho grupo alquilo incluye opcionalmente 1 ó 2 restos hetero seleccionados entre O, S y  $-N(R^6)$ -, con la condición de que dos átomos de O, dos átomos de S o un átomo de O y un átomo de S no estén unidos directamente entre sí; dichos grupos  $R^3$  arilo y heterocíclico están opcionalmente fusionados con un grupo arilo ( $C_6-C_{10}$ ), un grupo cíclico saturado ( $C_5-C_8$ ) o un grupo heterocíclico de 4-10 miembros; 1 ó 2 átomos de carbono de los restos heterocíclicos anteriores están opcionalmente sustituidos con un resto oxo ( $=O$ ); los restos  $-(CH_2)_t$ - de los anteriores grupos  $R^3$  incluyen opcionalmente un enlace doble o triple carbono-carbono en el que t es un número entero de 2 a 5 y los anteriores grupos  $R^3$  están opcionalmente sustituidos con 1 a 5 grupos  $R^4$ ;
- 25 cada  $R^4$  se selecciona independientemente entre halo, alquilo ( $C_1-C_{10}$ ), alqueno ( $C_2-C_{10}$ ), alquino ( $C_2-C_{10}$ ), nitro, trifluorometilo, trifluorometoxilo, azido,  $-OR^5$ ,  $-NR^6C(O)OR^5$ ,  $-NR^6SO_2R^5$ ,  $-SO_2NR^5R^6$ ,  $-NR^6C(O)R^5$ ,  $-C(O)NR^5R^6$ ,  $-NR^5R^6$ ,  $-S(O)_jR^7$ , en el que j es un número entero que varía de 0 a 2,  $-NR^5(CR^6R^7)_tOR^6$ ,  $-(CH_2)_t$ (arilo ( $C_6-C_{10}$ )),  $-SO_2(CH_2)_t$ (arilo ( $C_6-C_{10}$ )),  $-S(CH_2)_t$ (arilo ( $C_6-C_{10}$ )),  $-O(CH_2)_t$ (arilo ( $C_6-C_{10}$ )),  $-(CH_2)_t$ (heterocíclico de 4-10 miembros) y  $-(CR^6R^7)_mOR^6$ , en el que m es un número entero de 1 a 5 y t es un número entero de 0 a 5; dicho grupo alquilo contiene opcionalmente 1 ó 2 restos hetero seleccionados entre O, S y  $-N(R^6)$ -, con la condición de que dos átomos de O, dos átomos de S o un átomo de O y un átomo de S no estén unidos directamente entre sí; dichos grupos  $R^4$  arilo y heterocíclico están opcionalmente fusionados con un grupo arilo ( $C_6-C_{10}$ ), un grupo cíclico saturado ( $C_5-C_8$ ) o un grupo heterocíclico de 4-10 miembros; 1 ó 2 átomos de carbono de los restos heterocíclicos anteriores están opcionalmente sustituidos con un resto oxo ( $=O$ ); y los restos alquilo, arilo y heterocíclico de los anteriores grupos  $R^4$  están opcionalmente sustituidos con 1 a 3 sustituyentes independientemente seleccionados entre nitro, trifluorometilo, trifluorometoxilo, azido,  $-NR^6SO_2R^5$ ,  $-SO_2NR^5R^6$ ,  $-NR^6C(O)R^5$ ,  $-C(O)NR^5R^6$ ,  $-NR^5R^6$ ,  $-(CR^6R^7)_mOR^6$ , en el que m es un número entero de 1 a 5,  $-OR^5$  y los sustituyentes enumerados en la definición de  $R^5$ ;
- 30 cada  $R^5$  se selecciona independientemente entre H, alquilo ( $C_1-C_{10}$ ),  $-(CH_2)_t$ (arilo ( $C_6-C_{10}$ )), y  $-(CH_2)_t$ (heterocíclico de 4-10 miembros), en el que t es un número entero de 0 a 5; dicho grupo alquilo incluye opcionalmente 1 ó 2 restos hetero seleccionados entre O, S y  $-N(R)$ -, con la condición de que dos átomos de O, dos átomos de S o un átomo de O y un átomo de S no estén unidos directamente entre sí; dichos grupos  $R^5$  arilo y heterocíclico están opcionalmente fusionados con un grupo arilo ( $C_6-C_{10}$ ), un grupo cíclico saturado ( $C_5-C_8$ ) o un grupo heterocíclico de 4-10 miembros; y los anteriores sustituyentes  $R^5$ , excepto H, están opcionalmente sustituidos con 1 a 3 sustituyentes independientemente seleccionados entre nitro, trifluorometilo, trifluorometoxilo, azido,  $-NR^6C(O)R^7$ ,  $-C(O)NR^6R^7$ ,  $-NR^6R^7$ , hidroxilo, alquilo ( $C_1-C_6$ ) y alcoxilo ( $C_1-C_6$ );
- 35 cada  $R^6$  y  $R^7$  es independientemente H o alquilo ( $C_1-C_6$ );
- 40  $R^8$  es H, alquilo ( $C_1-C_{10}$ ),  $-C(O)$ (alquilo ( $C_1-C_{10}$ )),  $-C(O)$ (arilo ( $C_6-C_{10}$ )),  $-C(O)$ (heterocíclico de 4-10 miembros),  $-(CH_2)_t$ (arilo ( $C_6-C_{10}$ )),  $-(CH_2)_t$ (heterocíclico de 4-10 miembros),  $-C(O)O$ (alquilo ( $C_1-C_{10}$ ));  $-C(O)O$ (arilo ( $C_6-C_{10}$ )),
- 45
- 50
- 55

-C(O)O(heterocíclico de 4-10 miembros), en el que t es un número entero de 0 a 5; dichos grupos R<sup>8</sup> arilo y heterocíclico están opcionalmente fusionados con un grupo arilo (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>); y los grupos R<sup>8</sup> arilo y heterocíclico anteriores están opcionalmente sustituidos con 1-2 sustituyentes independientemente seleccionados entre grupos halógeno, trifluorometilo, alcoxilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) y nitro; que comprende (1) hacer reaccionar un

5



en la que R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup> y R<sup>8</sup> son como se definen anteriormente para la Fórmula II, con una fuente de carbonilo, con o sin una base añadida, y luego añadir un compuesto de Fórmula III



III

10 en la que R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> son como se definen anteriormente para la Fórmula II, en un disolvente, dando un compuesto de Fórmula II o (2) hacer reaccionar un compuesto de Fórmula III con una fuente de carbonilo, con o sin una base añadida; y luego añadir un compuesto de Fórmula IV en un disolvente, dando un compuesto de Fórmula II.

4. Un procedimiento según la reivindicación 3, en el que el compuesto de Fórmula II es

metiléster de ácido 3-(4-bromo-2,6-difluoro-benciloxi)-5-[3-(4-pirrolidin-1-il-butil)-ureido]-isotiazol-4-carboxílico.

15 5. Un procedimiento según la reivindicación 3, en el que el compuesto de Fórmula II se selecciona del grupo que consiste en:

Metiléster de ácido 3-(4-bromo-2,6-difluoro-benciloxi)-5-[3-(4-pirrolidin-1-il-butil)-ureido]-isotiazol-4-carboxílico;  
Metiléster de ácido 5-{3-[3-(4-metil-piperazin-1-il)-propil]-ureido}-3-(2,3,6-trifluoro-4-metil-benciloxi)-isotiazol-4-carboxílico;

20 Metiléster de ácido 3-(4-cloro-2,6-difluoro-benciloxi)-5-[3-{4-[etil-(2-hidroxi-etil)-amino]-butil}-ureido]-isotiazol-4-carboxílico;

Metiléster de ácido 3-(2-fluoro-4-metil-benciloxi)-5-[3-[3-(4-metil-piperazin-1-il)-propil]-ureido]-isotiazol-4-carboxílico;

25 Metiléster de ácido 3-(2,5-difluoro-4-metil-benciloxi)-5-[3-4-[4-(2-hidroxi-etil)-piperazin-1-il]-butil]-ureido]-isotiazol-4-carboxílico;

Metiléster de ácido 3-(2,5-difluoro-4-metil-benciloxi)-5-[3-(6-dimetilamino-hexil)-ureido]-isotiazol-4-carboxílico;

Metiléster de ácido 3-(2-fluoro-4-metil-benciloxi)-5-[3-(5-isopropilamino-pentil)-ureido]-isotiazol-4-carboxílico;

Sal clorhidrato de metiléster de ácido 3-(4-bromo-2,6-difluoro-benciloxi)-5-[3-(4-pirrolidin-1-il-butil)-ureido]-isotiazol-4-carboxílico;

30 Metiléster de ácido 3-(4-cloro-2,6-difluoro-benciloxi)-5-[3-(4-pirrolidin-1-il-butil)-ureido]-isotiazol-4-carboxílico;

Metiléster de ácido 3-(4-cloro-2,6-difluoro-benciloxi)-5-[3-[3-(4-metil-piperazin-1-il)-propil]-ureido]-isotiazol-4-carboxílico;

Metiléster de ácido 3-(4-cloro-2,6-difluoro-benciloxi)-5-[3-[(1-metil-pirrolidin-2-il)-etil]-ureido]-isotiazol-4-carboxílico;

35 Metiléster de ácido 3-(2,6-difluoro-4-metil-benciloxi)-5-[3-(4-pirrolidin-1-il-butil)-ureido]-isotiazol-4-carboxílico;

Metiléster de ácido 3-(2,6-difluoro-4-metil-benciloxi)-5-[3-[4-[4-(2-hidroxi-etil)-piperazin-1-il]-butil]-ureido]-isotiazol-4-carboxílico;

Metiléster de ácido 3-(4-cloro-2,6-difluoro-benciloxi)-5-[3-(3-hidroxi-5-pirrolidin-1-il)-pentil]-ureido]-isotiazol-4-carboxílico;

40 Metiléster de ácido 3-(2,5-difluoro-4-metil-benciloxi)-5-[3-[4-(3,4-dihidroxi-pirrolidin-1-il)-butil]-ureido]-isotiazol-4-carboxílico;

Metiléster de ácido 3-(4-cloro-2,6-difluoro-benciloxi)-5-[3-[4-(3,4-dihidroxi-pirrolidin-1-il)-butil]-ureido]-isotiazol-4-carboxílico;

45 Metiléster de ácido 3-(2,5-difluoro-4-metil-benciloxi)-5-[3-[4-(2-hidroximetil-pirrolidin-1-il)-butil]-ureido]-isotiazol-4-carboxílico;

Metiléster de ácido 3-(4-cloro-2,6-difluoro-benciloxi)-5-[3-[4-(2-hidroximetil-pirrolidin-1-il)-butil]-ureido]-isotiazol-4-carboxílico;

Metiléster de ácido 3-(2,5-difluoro-4-metil-benciloxi)-5-[3-[4-(3-hidroxi-pirrolidin-1-il)-butil]-ureido]-isotiazol-4-carboxílico;

50 Metiléster de ácido 3-(4-bromo-2,6-difluoro-benciloxi)-5-[3-(4-pirrolidin-1-il-butil)-ureido]-isotiazol-4-carboxílico;

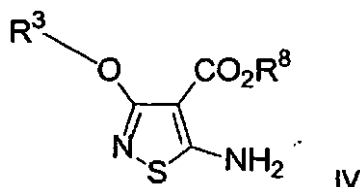
Metiléster de ácido 3-(2,6-difluoro-4-metil-benciloxi)-5-[3-(4-hidroxi-5-piperidin-1-il)-pentil]-ureido]-isotiazol-4-carboxílico;

- Metiléster de ácido 3-(2,5-difluoro-4-metil-benciloxi)-5-{3-[4-(3-hidroxi-5-piperidin-1-il-pentil)-ureido]-isotiazol-4-carboxílico};
- Metiléster de ácido 3-(4-cloro-2,6-difluoro-benciloxi)-5-{3-[4-(2-hidroximetil-piperidin-1-il)-butil]-ureido]-isotiazol-4-carboxílico};
- 5 Metiléster de ácido 3-(2,5-difluoro-4-metil-benciloxi)-5-(3-{4-[etil-(2-hidroxietil)-amino]-butil]-ureido)-isotiazol-4-carboxílico;
- Metiléster de ácido 3-(4-cloro-2,6-difluoro-benciloxi)-5-{3-(5-hidroxi-6-piperidin-1-il)-hexil]-ureido]-isotiazol-4-carboxílico};
- 10 Metiléster de ácido 3-(4-bromo-2,3,6-trifluoro-benciloxi)-5-{3-[3-(4-metil-piperazin-1-il)-propil]-ureido]-isotiazol-4-carboxílico};
- Metiléster de ácido 3-(2,6-difluoro-4-metil-benciloxi)-5-{3-[3-(4-metil-piperazin-1-il)-propil]-ureido]-isotiazol-4-carboxílico};
- Metiléster de ácido 3-(2,6-difluoro-4-metil-benciloxi)-5-{3-(3-hidroxi-5-pirrolidin-1-il-pentil)-ureido]-isotiazol-4-carboxílico};
- 15 Metiléster de ácido 5-[3-(4-pirrolidin-1-il-butil)-ureido]-3-(2,3,6-trifluoro-4-metil-benciloxi)-isotiazol-4-carboxílico;
- Metiléster de ácido 5-[3-(3-hidroxi-5-pirrolidin-1-il-pentil)-ureido]-3-(2,3,6-trifluoro-4-metil-benciloxi)-isotiazol-4-carboxílico;
- Metiléster de ácido 3-(4-cloro-2,6-difluoro-benciloxi)-5-{3-[3-(5-metil-2,5-diazabicyclo[2,2,1]hept-2-il)-propil]-ureido]-isotiazol-4-carboxílico};
- 20 Metiléster de ácido 3-(4-cloro-2,3,6-trifluoro-benciloxi)-5-{3-[3-(5-metil-2,5-diaza-bicyclo[2,2,1]hept-2-il)-propil]-ureido]-isotiazol-4-carboxílico};
- Metiléster de ácido 3-(4-cloro-2,3,6-trifluoro-benciloxi)-5-{3-[2-(1-metil-pirrolidin-2-il)-etil]-ureido]-isotiazol-4-carboxílico};
- 25 Metiléster de ácido 3-(4-cloro-2,3,6-trifluoro-benciloxi)-5-{3-(4-pirrolidin-1-il-butil)-ureido]-isotiazol-4-carboxílico};
- Metiléster de ácido 3-(4-cloro-2,3,6-trifluoro-benciloxi)-5-{3-[4-(2-hidroximetil-pirrolidin-1-il)-butil]-ureido]-isotiazol-4-carboxílico};
- Metiléster de ácido 5-{3-[2-(1-metil-pirrolidin-2-il)-etil]-ureido}-3-(2,3,6-trifluoro-4-metil-benciloxi)-isotiazol-4-carboxílico};
- 30 Metiléster de ácido 5-[3-(4-dimetilamino-butil)-ureido]-3-(2,3,6-trifluoro-4-metil-benciloxi)-isotiazol-4-carboxílico;
- Metiléster de ácido 5-[3-(3-dimetilamino-propil)-ureido]-3-(2,3,6-trifluoro-4-metil-benciloxi)-isotiazol-4-carboxílico;
- Metiléster de ácido 5-[3-(3-hidroxi-5-isopropilamino-pentil)-ureido]-3-(2,3,6-trifluoro-4-metil-benciloxi)-isotiazol-4-carboxílico;
- 35 Metiléster de ácido 5-[3-(3-isopropilamino-propil)-ureido]-3-(2,3,6-trifluoro-4-metil-benciloxi)-isotiazol-4-carboxílico};
- Metiléster de ácido 5-{3-[4-(4-metil-piperazin-1-il)-butil]-ureido}-3-(2,3,6-trifluoro-4-metil-benciloxi)-isotiazol-4-carboxílico};
- Metiléster de ácido 5-(3-{4-[4-(2-hidroxi-etil)-piperazin-1-il]-butil]-ureido)-3-(2,3,6-trifluoro-4-metil-benciloxi)-isotiazol-4-carboxílico};
- 40 Metiléster de ácido 5-[3-(3-pirrolidin-1-il-propil)-ureido]-3-(2,3,6-trifluoro-4-metil-benciloxi)-isotiazol-4-carboxílico};
- Metiléster de ácido 5-[3-(4-hidroxi-5-piperidin-1-il-pentil)-ureido]-3-(2,3,6-trifluoro-4-metil-benciloxi)-isotiazol-4-carboxílico};
- Metiléster de ácido 3-(4-cloro-2,6-difluoro-benciloxi)-5-[3-(4-imidazol-1-il-butil)-ureido]-isotiazol-4-carboxílico};
- 45 Metiléster de ácido 5-(3-{4-[etil-(2-hidroxietil)-amino]-butil]-ureido)-3-(2,3,6-trifluoro-4-metil-benciloxi)-isotiazol-4-carboxílico};
- Metiléster de ácido 3-(4-cloro-(2,3,6-trifluoro-benciloxi)-5-{3-[4-(2-hidroximetil-piperidin-1-il)-butil]-ureido]-isotiazol-4-carboxílico};
- Metiléster de ácido 3-(4-cloro-2,3,6-trifluoro-benciloxi)-5-{3-(3-hidroxi-5-pirrolidin-1-il-pentil)-ureido]-isotiazol-4-carboxílico};
- 50 Metiléster de ácido 3-(4-bromo-2,6-difluoro-benciloxi)-5-{3-[3-(4-metil-piperazin-1-il)-propil]-ureido]-isotiazol-4-carboxílico};
- Metiléster de ácido 3-(2,6-difluoro-4-metil-benciloxi)-5-{3-[2-(1-metil-pirrolidin-2-il)-etil]-ureido]-isotiazol-4-carboxílico};
- Metiléster de ácido 3-(2,6-difluoro-4-metil-benciloxi)-5-[3-(4-dimetilamino-butil)-ureido]-isotiazol-4-carboxílico};
- 55 Metiléster de ácido 3-(2,6-difluoro-4-metil-benciloxi)-5-[3-(3-dimetilamino-propil)-ureido]-isotiazol-4-carboxílico};
- Metiléster de ácido 3-(4-bromo-2,3,6-trifluoro-benciloxi)-5-[3-(4-pirrolidin-1-il-butil)-ureido]-isotiazol-4-carboxílico};
- Metiléster de ácido 3-(4-cloro-2,3,6-trifluoro-benciloxi)-5-[3-(4-imidazol-1-il-butil)-ureido]-isotiazol-4-carboxílico};
- Metiléster de ácido 3-(4-cloro-2,3,6-difluoro-benciloxi)-5-(3-{3-[etil-(2-hidroxietil)-amino]-propil]-ureido)-isotiazol-4-carboxílico};
- 60 Metiléster de ácido 3-(4-cloro-2,3,6-trifluoro-benciloxi)-5-(3-{3-[etil-(2-hidroxi-etil)-amino]-propil]-ureido)-isotiazol-4-carboxílico};
- Metiléster de ácido 5-[3-(3-metilamino-propil)-ureido]-3-(2,3,6-trifluoro-4-metil-benciloxi)-isotiazol-4-carboxílico};
- Metiléster de ácido 5-[3-(3-amino-propil)-3-metil-ureido]-3-(2,3,6-trifluoro-4-metil-benciloxi)-isotiazol-4-carboxílico};
- Metiléster de ácido 5-[3-(4-dietilamino-butil)-ureido]-3-(2,3,6-trifluoro-4-metil-benciloxi)-isotiazol-4-carboxílico};
- 65 Metiléster de ácido 3-(2,6-difluoro-4-metil-benciloxi)-5-[3-(3-pirrolidin-1-il-propil)-ureido]-isotiazol-4-carboxílico};
- Metiléster de ácido 3-(3-cloro-2,6-difluoro-4-metil-benciloxi)-5-[3-(4-dimetilamino-butil)-ureido]-isotiazol-4-carboxílico};

Metiléster de ácido 5-(3-{4-[bis-(2-hidroxi-etil)-amino]-butil}-ureido)-3-(2,6-difluoro-4-metil-benciloxi)-isotiazol-4-carboxílico;

y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

- 5 6. Un procedimiento para la preparación de un compuesto de Fórmula IV



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

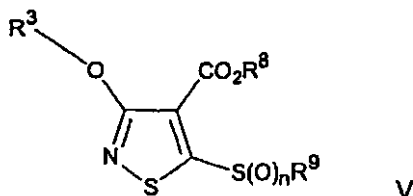
10  $R^3$  es alquilo ( $C_1-C_{10}$ ), alqueno ( $C_2-C_{10}$ ), alquino ( $C_2-C_{10}$ ),  $-(CH_2)_t$ (arilo ( $C_6-C_{10}$ )) o  $-(CH_2)_t$ (heterocíclico de 4-10 miembros), en los que  $t$  es un número entero de 0 a 5; dicho grupo alquilo incluye opcionalmente 1 ó 2 restos hetero seleccionados entre O, S y  $-N(R^6)-$ , con la condición de que dos átomos de O, dos átomos de S o un átomo de O y un átomo de S no estén unidos directamente entre sí; dichos grupos  $R^3$  arilo y heterocíclico están opcionalmente fusionados con un grupo arilo ( $C_6-C_{10}$ ), un grupo cíclico saturado ( $C_5-C_8$ ) o un grupo heterocíclico de 4-10 miembros; 1 ó 2 átomos de carbono de los restos heterocíclicos anteriores están opcionalmente sustituidos con un resto oxo ( $=O$ ); los restos  $-(CH_2)_t$  de los anteriores grupos  $R^3$  incluyen opcionalmente un enlace doble o triple carbono-carbono en el que  $t$  es un número entero de 2 a 5 y los anteriores grupos  $R^3$  están opcionalmente sustituidos con 1 a 5 grupos  $R^4$ ;

15 cada  $R^4$  se selecciona independientemente entre halo, alquilo ( $C_1-C_{10}$ ), alqueno ( $C_2-C_{10}$ ), alquino ( $C_2-C_{10}$ ), nitro, trifluorometilo, trifluorometoxilo, azido,  $-OR^5$ ,  $-NR^6C(O)OR^5$ ,  $-NR^6SO_2R^5$ ,  $-SO_2NR^5R^6$ ,  $-NR^6C(O)R^5$ ,  $-C(O)NR^5R^6$ ,  $-NR^5R^6$ ,  $-S(O)_jR^7$ , en el que  $j$  es un número entero que varía de 0 a 2,  $-NR^5(CR^6R^7)_tOR^6$ ,  $-(CH_2)_t$ (arilo ( $C_6-C_{10}$ )),  $-SO_2(CH_2)_t$ (arilo ( $C_6-C_{10}$ )),  $-S(CH_2)_t$ (arilo ( $C_6-C_{10}$ )),  $-O(CH_2)_t$ (arilo ( $C_6-C_{10}$ )),  $-(CH_2)_t$ (heterocíclico de 4-10 miembros) y  $-(CR^6R^7)_mOR^6$ , en el que  $m$  es un número entero de 1 a 5 y  $t$  es un número entero de 0 a 5; dicho grupo alquilo contiene opcionalmente 1 ó 2 restos hetero seleccionados entre O, S y  $-N(R^6)-$ , con la condición de que dos átomos de O, dos átomos de S o un átomo de O y un átomo de S no estén unidos directamente entre sí; dichos grupos  $R^4$  arilo y heterocíclico están opcionalmente fusionados con un grupo arilo ( $C_6-C_{10}$ ), un grupo cíclico saturado ( $C_5-C_8$ ) o un grupo heterocíclico de 4-10 miembros; 1 ó 2 átomos de carbono de los restos heterocíclicos anteriores están opcionalmente sustituidos con un resto oxo ( $=O$ ); y los restos alquilo, arilo y heterocíclico de los anteriores grupos  $R^4$  están opcionalmente sustituidos con 1 a 3 sustituyentes independientemente seleccionados entre nitro, trifluorometilo, trifluorometoxilo, azido,  $-NR^6SO_2R^5$ ,  $-SO_2NR^5R^6$ ,  $-NR^6C(O)R^5$ ,  $-C(O)NR^5R^6$ ,  $-NR^5R^6$ ,  $-(CR^6R^7)_mOR^6$ , en el que  $m$  es un número entero de 1 a 5,  $-OR^5$  y los sustituyentes enumerados en la definición de  $R^5$ ;

20 cada  $R^5$  se selecciona independientemente entre H, alquilo ( $C_1-C_{10}$ ),  $-(CH_2)_t$ (arilo ( $C_6-C_{10}$ )) y  $-(CH_2)_t$ (heterocíclico de 4-10 miembros), en los que  $t$  es un número entero de 0 a 5; dicho grupo alquilo incluye opcionalmente 1 ó 2 restos hetero seleccionados entre O, S y  $-N(R^6)-$ , con la condición de que dos átomos de O, dos átomos de S o un átomo de O y un átomo de S no estén unidos directamente entre sí; dichos grupos  $R^5$  arilo y heterocíclico están opcionalmente fusionados con un grupo arilo ( $C_6-C_{10}$ ), un grupo cíclico saturado ( $C_5-C_8$ ) o un grupo heterocíclico de 4-10 miembros; y los anteriores sustituyentes  $R^5$ , excepto H, están opcionalmente sustituidos con 1 a 3 sustituyentes independientemente seleccionados entre nitro, trifluorometilo, trifluorometoxilo, azido,  $-NR^6C(O)R^7$ ,  $-C(O)NR^6R^7$ ,  $-NR^6R^7$ , hidroxilo, alquilo ( $C_1-C_6$ ) y alcoxilo ( $C_1-C_6$ );

25 cada  $R^6$  y  $R^7$  es independientemente H o alquilo ( $C_1-C_6$ );  $R^8$  es H, alquilo ( $C_1-C_{10}$ ),  $-C(O)$ (alquilo ( $C_1-C_{10}$ )),  $-C(O)$ (arilo ( $C_6-C_{10}$ )),  $-C(O)$ (heterocíclico de 4-10 miembros),  $-(CH_2)_t$ (arilo ( $C_6-C_{10}$ )),  $-(CH_2)_t$ (heterocíclico de 4-10 miembros),  $-C(O)O$ (alquilo ( $C_1-C_{10}$ )),  $-C(O)O$ (arilo ( $C_6-C_{10}$ )),  $-C(O)O$ (heterocíclico de 4-10 miembros), en los que  $t$  es un número entero de 0 a 5; dichos grupos  $R^8$  arilo y heterocíclico están opcionalmente fusionados con un grupo arilo ( $C_6-C_{10}$ ); y los grupos  $R^8$  arilo y heterocíclico anteriores están opcionalmente sustituidos con 1-2 sustituyentes independientemente seleccionados entre grupos halógeno, trifluorometilo, alcoxilo ( $C_1-C_6$ ), alquilo ( $C_1-C_6$ ) y nitro;

que comprende hacer reaccionar un compuesto de Fórmula V

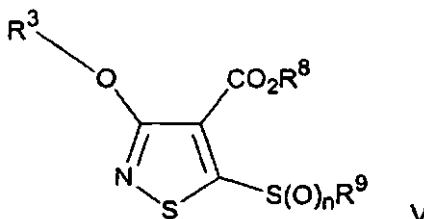


en la que  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^6$ ,  $R^7$  y  $R^8$  son como se definen anteriormente;

$R^9$  es alquilo ( $C_1-C_{10}$ ), arilo ( $C_6-C_{10}$ ), heterocíclico de 4-10 miembros, dichos  $R^9$  grupos arilo y heterocíclico están opcionalmente fusionados con un grupo arilo ( $C_6-C_{10}$ ); y los grupos  $R^9$  arilo y heterocíclico anteriores están opcionalmente sustituidos independientemente con 1-2 sustituyentes independientemente seleccionados entre grupos halógeno, trifluorometilo, alcoxilo ( $C_1-C_6$ ), alquilo  $C_1-C_6$  y nitro; y n es 0, 1 ó 2, con una fuente de amoníaco en un disolvente, dando un compuesto de Fórmula IV.

7. Un procedimiento según la reivindicación 6, en el que el compuesto de Fórmula IV es metiléster de ácido 5-amino-3-(4-bromo-2,6-difluoro-benciloxi)-isotiazol-4-carboxílico.

8. Un procedimiento para la preparación de un compuesto de Fórmula V



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

$R^3$  es alquilo ( $C_1-C_{10}$ ), alqueno ( $C_2-C_{10}$ ), alquino ( $C_2-C_{10}$ ),  $-(CH_2)_t$ (arilo ( $C_6-C_{10}$ )) o  $-(CH_2)_t$ (heterocíclico de 4-10 miembros), en el que t es un número entero de 0 a 5; dicho grupo alquilo incluye opcionalmente 1 ó 2 restos hetero seleccionados entre O, S y  $-N(R^6)-$ , con la condición de que dos átomos de O, dos átomos de S o un átomo de O y un átomo de S no estén unidos directamente entre sí; dichos grupos  $R^3$  arilo y heterocíclico están opcionalmente fusionados con un grupo arilo ( $C_6-C_{10}$ ), un grupo cíclico saturado ( $C_5-C_8$ ) o un grupo heterocíclico de 4-10 miembros; 1 ó 2 átomos de carbono de los restos heterocíclicos anteriores están opcionalmente sustituidos con un resto oxo (=O); los restos  $-(CH_2)_t-$  de los anteriores grupos  $R^3$  incluyen opcionalmente un enlace doble o triple carbono-carbono, en el que t es un número entero de 2 a 5, y los anteriores grupos  $R^3$  están opcionalmente sustituidos con 1 a 5 grupos  $R^4$ ;

cada  $R^4$  se selecciona independientemente entre halo, alquilo ( $C_1-C_{10}$ ), alqueno ( $C_2-C_{10}$ ), alquino ( $C_2-C_{10}$ ), nitro, trifluorometilo, trifluorometoxilo, azido,  $-OR^5$ ,  $-NR^6C(O)OR^5$ ,  $-NR^6SO_2R^5$ ,  $-SO_2NR^5R^6$ ,  $-NR^6C(O)R^5$ ,  $-C(O)NR^5R^6$ ,  $-NR^5R^6$ ,  $-S(O)_jR^7$ , en el que j es un número entero que varía de 0 a 2,  $-NR^5(CR^6R^7)_tOR^6$ ,  $-(CH_2)_t$ (arilo ( $C_6-C_{10}$ )),  $-SO_2(CH_2)_t$ (arilo ( $C_6-C_{10}$ )),  $-S(CH_2)_t$ (arilo ( $C_6-C_{10}$ )),  $-O(CH_2)_t$ (arilo ( $C_6-C_{10}$ )),  $-(CH_2)_t$ (heterocíclico de 4-10 miembros) y  $-(CR^6R^7)_mOR^6$ , en el que m es un número entero de 1 a 5 y t es un número entero de 0 a 5; dicho grupo alquilo contiene opcionalmente 1 ó 2 restos hetero seleccionados entre O, S y  $-N(R^6)-$ , con la condición de que dos átomos de O, dos átomos de S o un átomo de O y un átomo de S no estén unidos directamente entre sí; dichos grupos  $R^4$  arilo y heterocíclico están opcionalmente fusionados con un grupo arilo ( $C_6-C_{10}$ ), un grupo cíclico saturado ( $C_5-C_8$ ) o un grupo heterocíclico de 4-10 miembros; 1 ó 2 átomos de carbono de los restos heterocíclicos anteriores están opcionalmente sustituidos con un resto oxo (=O); y los grupos alquilo, arilo y heterocíclico de los anteriores grupos  $R^4$  están opcionalmente sustituidos con 1 a 3 sustituyentes independientemente seleccionados entre nitro, trifluorometilo, trifluorometoxilo, azido,  $-NR^6SO_2R^5$ ,  $-SO_2NR^5R^6$ ,  $-NR^6C(O)R^5$ ,  $-C(O)NR^5R^6$ ,  $-NR^5R^6$ ,  $-(CR^6R^7)_mOR^6$ , en el que m es un número entero de 1 a 5,  $-OR^5$  y los sustituyentes enumerados en la definición de  $R^5$ ;

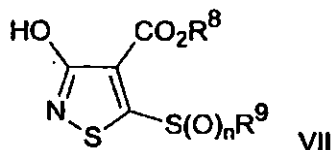
cada  $R^5$  se selecciona independientemente entre H, alquilo ( $C_1-C_{10}$ ),  $-(CH_2)_t$ (arilo ( $C_6-C_{10}$ )) y  $-(CH_2)_t$ (heterocíclico de 4-10 miembros), en los que t es un número entero de 0 a 5; dicho grupo alquilo incluye opcionalmente 1 ó 2 restos hetero seleccionados entre O, S y  $-N(R^6)-$ , con la condición de que dos átomos de O, dos átomos de S o un átomo de O y un átomo de S no estén unidos directamente entre sí; dichos grupos  $R^5$  arilo y heterocíclico están opcionalmente fusionados con un grupo arilo ( $C_6-C_{10}$ ), un grupo cíclico saturado ( $C_5-C_8$ ) o un grupo heterocíclico de 4-10 miembros; y los anteriores sustituyentes  $R^5$ , excepto H, están opcionalmente sustituidos con 1 a 3 sustituyentes independientemente seleccionados entre nitro, trifluorometilo, trifluorometoxilo, azido,  $-NR^6C(O)R^7$ ,  $-C(O)NR^6R^7$ ,  $-NR^6R^7$ , hidroxilo, alquilo ( $C_1-C_6$ ) y alcoxilo ( $C_1-C_6$ );

cada  $R^6$  y  $R^7$  es independientemente H o alquilo ( $C_1-C_6$ );

$R^8$  es H, alquilo ( $C_1-C_{10}$ ),  $-C(O)$ (alquilo ( $C_1-C_{10}$ )),  $-C(O)$ (arilo ( $C_6-C_{10}$ )),  $-C(O)$ (heterocíclico de 4-10 miembros),  $-(CH_2)_t$ (arilo ( $C_6-C_{10}$ )),  $-(CH_2)_t$ (heterocíclico de 4-10 miembros),  $-C(O)O$ (alquilo ( $C_1-C_{10}$ )),  $-C(O)O$ (arilo ( $C_6-C_{10}$ )),  $-C(O)O$ (heterocíclico de 4-10 miembros), en los que t es un número entero de 0 a 5; dichos grupos  $R^8$  arilo y heterocíclico están opcionalmente fusionados con un grupo arilo ( $C_6-C_{10}$ ); y los grupos  $R^8$  arilo y heterocíclico anteriores están opcionalmente sustituidos con 1-2 sustituyentes independientemente seleccionados entre grupos halógeno, trifluorometilo, alcoxilo ( $C_1-C_6$ ), alquilo ( $C_1-C_6$ ) y nitro;

$R^9$  es alquilo ( $C_1-C_{10}$ ), arilo ( $C_6-C_{10}$ ), heterocíclico de 4-10 miembros, dichos grupos  $R^9$  arilos y heterocíclico están opcionalmente fusionados con un grupo arilo ( $C_6-C_{10}$ ); y los grupos  $R^9$  arilo y heterocíclico anteriores están opcionalmente sustituidos independientemente con 1-2 sustituyentes independientemente seleccionados entre grupos halógeno, trifluorometilo, alcoxilo ( $C_1-C_6$ ), alquilo ( $C_1-C_6$ ) y nitro; y n es 0, 1 ó 2;

que comprende hacer reaccionar un compuesto de Fórmula VII



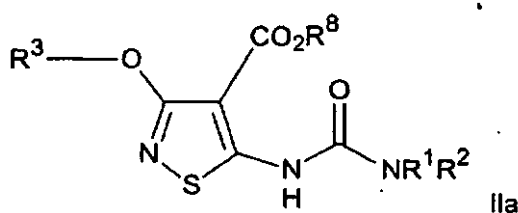
en la que n, R<sup>8</sup>, y R<sup>9</sup> son como se definen anteriormente, con un compuesto de Fórmula VI



5 en la que R<sup>3</sup> es como se define anteriormente y X es halógeno, hidroxilo, éster de alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-sulfonato, éster de aril-sulfonato o un imidato, en presencia de un ácido, una base o R<sup>3</sup>P y R<sup>n</sup>OC(O)N=NC(O)OR<sup>n</sup> en los que cada R<sup>1</sup> y R<sup>n</sup> es independientemente alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) o un primer arilo (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>), y en los que dichos grupos R<sup>1</sup> y R<sup>n</sup> alquilo y arilo están opcionalmente sustituidos con alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), alqueno (C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>), alquino (C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>), nitro, trifluorometilo, trifluorometoxilo, -OR<sup>5</sup>, -NR<sup>6</sup>C(O)OR<sup>5</sup>, -NR<sup>6</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>5</sup>, -SO<sub>2</sub>NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>, -NR<sup>6</sup>C(O)R<sup>5</sup>, -C(O)NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>, -NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>,  
10 -S(O)<sub>j</sub>R<sup>7</sup>, en el que j es un número entero que varía de 0 a 2, -NR<sup>5</sup>(CR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>)<sub>t</sub>OR<sup>6</sup>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>t</sub>(arilo (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)), -SO<sub>2</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>t</sub>(arilo (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)), -S(CH<sub>2</sub>)<sub>t</sub>(arilo (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)), -O(CH<sub>2</sub>)<sub>t</sub>(arilo (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)), (CH<sub>2</sub>)<sub>t</sub>(heterocíclico de 4-10 miembros) y -(CR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>)<sub>m</sub>OR<sup>6</sup>, en el que m es un número entero de 1 a 5 y t es un número entero de 0 a 5; dicho grupo alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>) contiene opcionalmente 1 ó 2 restos hetero seleccionados entre O, S y -N(R<sup>6</sup>)-, con la condición de que dos átomos de O, dos átomos de S o un átomo de O y un átomo de S no estén unidos directamente entre sí; dichos grupos -(CH<sub>2</sub>)<sub>t</sub>(arilo (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)), -SO<sub>2</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>t</sub>(arilo (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)), -S(CH<sub>2</sub>)<sub>t</sub>(arilo (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)), -O(CH<sub>2</sub>)<sub>t</sub>(arilo (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)), -(CH<sub>2</sub>)<sub>t</sub>(heterocíclico de 4-10 miembros) están opcionalmente fusionados con un segundo grupo arilo (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>), un grupo cíclico saturado (C<sub>5</sub>-C<sub>8</sub>) o un grupo heterocíclico de 4-10 miembros; 1 ó 2 átomos de carbono de los restos heterocíclicos anteriores están opcionalmente sustituidos con un resto oxo (=O); y los restos alquilo, arilo y heterocíclico de los anteriores grupos están opcionalmente sustituidos con 1 a 3 sustituyentes independientemente seleccionados entre nitro, trifluorometilo, trifluorometoxilo, -NR<sup>6</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>5</sup>, -SO<sub>2</sub>NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>, -NR<sup>6</sup>C(O)R<sup>5</sup>, -C(O)NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>, -NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>, -(CR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>)<sub>m</sub>OR<sup>6</sup>, en el que m es un número entero de 1 a 5, -OR<sup>5</sup> y los sustituyentes enumerados en la definición de R<sup>5</sup> cuando R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup>, y R<sup>7</sup> son como se definen anteriormente, con la condición de que R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup> y R<sup>7</sup> no pueden ser H, en un disolvente, dando un compuesto de Fórmula V.

9. Un procedimiento según la reivindicación 8, en el que el compuesto de Fórmula V es metiléster de ácido 3-(4-bromo-2,6-difluoro-benciloxi)-5-metanosulfonil-isotiazol-4-carboxílico.

10. Un compuesto de fórmula IIa



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

30 R<sup>1</sup> es H, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), alqueno (C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>), alquino (C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>), -C(O)(alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)), -(CH<sub>2</sub>)<sub>t</sub>(arilo (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)), -(CH<sub>2</sub>)<sub>t</sub>(heterocíclico de 4-10 miembros), -C(O)(CH<sub>2</sub>)<sub>t</sub>(arilo (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)) o -C(O)(CH<sub>2</sub>)<sub>t</sub>(heterocíclico de 4-10 miembros), en los que t es un número entero de 0 a 5; dicho grupo alquilo incluye opcionalmente 1 ó 2 restos hetero seleccionados entre O, S y -N(R<sup>6</sup>)-, con la condición de que dos átomos de O, dos átomos de S o un átomo de O y un átomo de S no estén unidos directamente entre sí; dichos grupos R<sup>1</sup> arilo y heterocíclico están opcionalmente fusionados con un grupo arilo (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>), un grupo cíclico saturado (C<sub>5</sub>-C<sub>8</sub>) o un grupo heterocíclico de 4-10 miembros; 1 ó 2 átomos de carbono de los restos heterocíclicos anteriores están opcionalmente sustituidos con un resto oxo (=O); y los anteriores grupos R<sup>1</sup>, excepto H, están opcionalmente sustituidos con 1 a 3 grupos R<sup>4</sup>;

35 R<sup>2</sup> se selecciona de la enumeración de sustituyentes proporcionada en la definición de R<sup>1</sup>, -SO<sub>2</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>t</sub>(arilo (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)), -SO<sub>2</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>t</sub>(heterocíclico de 4-10 miembros) y -OR<sup>5</sup>, t es un número entero que varía de 0 a 5 y los anteriores grupos R<sup>2</sup> están opcionalmente sustituidos con 1 a 3 grupos R<sup>4</sup>;

40 o R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> se pueden tomar junto con el nitrógeno al que cada uno está unido para formar un anillo monocíclico o policíclico saturado de 4-10 miembros o un anillo heteroarilo de 5-10 miembros, en los que dicho anillo saturado y dicho anillo heteroarilo incluyen opcionalmente 1 ó 2 heteroátomos seleccionados entre O, S y -N(R<sup>6</sup>)-, además del nitrógeno al que R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> están unidos, dicho -N(R<sup>6</sup>)- es opcionalmente =N- o -N= cuando R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> se toman conjuntamente como dicho grupo heteroarilo, dicho anillo saturado opcionalmente puede estar parcialmente insaturado por la inclusión de 1 ó 2 enlaces dobles carbono-carbono, y dicho anillo saturado y dicho anillo heteroarilo, incluyendo el grupo R<sup>6</sup> de dicho -N(R<sup>6</sup>)-, están opcionalmente sustituidos con 1 a 3 grupos R<sup>4</sup>;

$R^3$  es H, alqueniilo ( $C_2-C_{10}$ ), alquinilo ( $C_2-C_{10}$ ),  $-(CH_2)_t$ (arilo ( $C_6-C_{10}$ )) o  $-(CH_2)_t$ (heterocíclico de 4-10 miembros), en los que t es un número entero de 0 a 5; dicho grupo alquilo incluye opcionalmente 1 ó 2 restos hetero seleccionados entre O, S y  $-N(R^6)-$ , con la condición de que dos átomos de O, dos átomos de S o un átomo de O y de S no estén unidos directamente entre sí; dichos grupos  $R^3$  arilo y heterocíclico están opcionalmente fusionados con un grupo arilo ( $C_6-C_{10}$ ), un grupo cíclico saturado ( $C_5-C_8$ ) o un grupo heterocíclico de 4-10 miembros; 1 ó 2 átomos de carbono de los restos heterocíclicos anteriores están opcionalmente sustituidos con un resto oxo ( $=O$ ); los restos  $-(CH_2)_t-$  de los grupos  $R^3$  anteriores incluyen opcionalmente un enlace doble o triple carbono-carbono en el que t es un número entero de 2 a 5, y los grupos  $R^3$  anteriores están opcionalmente sustituidos con 1 a 5 grupos  $R^4$ ;

cada  $R^4$  se selecciona independientemente entre halo, alquilo ( $C_1-C_{10}$ ), alqueniilo ( $C_2-C_{10}$ ), alquinilo ( $C_2-C_{10}$ ), nitro, trifluorometilo, trifluorometoxilo, azido,  $-OR^5$ ,  $-NR^6C(O)OR^5$ ,  $-NR^6SO_2R^5$ ,  $-SO_2NR^5R^6$ ,  $-NR^6C(O)R^5$ ,  $-C(O)NR^5R^6$ ,  $-NR^5R^6$ ,  $-S(O)_jR^7$ , en el que j es un número entero que varía de 0 a 2,  $-NR^5(CR^6R^7)_jOR^6$ ,  $-(CH_2)_t$ (arilo ( $C_6-C_{10}$ )),  $-SO_2(CH_2)_t$ (arilo ( $C_6-C_{10}$ )),  $-S(CH_2)_t$ (arilo ( $C_6-C_{10}$ )),  $-O(CH_2)_t$ (arilo ( $C_6-C_{10}$ )),  $-(CH_2)_t$ (heterocíclico de 4-10 miembros), y  $-(CR^6R^7)_mOR^6$ , en el que m es un número entero de 1 a 5 y t es un número entero de 0 a 5; dicho grupo alquilo contiene opcionalmente 1 ó 2 restos hetero seleccionados entre O, S y  $-N(R^6)-$ , con la condición de que dos átomos de O, dos átomos de S o un átomo de O y un átomo de S no estén unidos directamente entre sí; dichos grupos  $R^4$  arilo y heterocíclico están opcionalmente fusionados con un grupo arilo ( $C_6-C_{10}$ ), un grupo cíclico saturado ( $C_5-C_8$ ) o un grupo heterocíclico de 4-10 miembros; 1 ó 2 átomos de carbono de los restos heterocíclicos anteriores están opcionalmente sustituidos con un resto oxo ( $=O$ ); y los restos alquilo, arilo y heterocíclico de los anteriores grupos  $R^4$  están opcionalmente sustituidos con 1 a 3 sustituyentes independientemente seleccionados entre nitro, trifluorometilo, trifluorometoxilo, azido,  $-NR^6SO_2R^5$ ,  $-SO_2NR^5R^6$ ,  $-NR^6C(O)R^5$ ,  $-C(O)NR^5R^6$ ,  $-NR^5R^6$ ,  $-(CR^6R^7)_mOR^6$ , en el que m es un número entero de 1 a 5,  $-OR^5$  y los sustituyentes enumerados en la definición de  $R^5$ ;

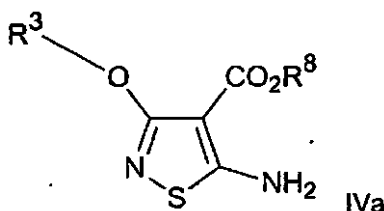
cada  $R^5$  se selecciona independientemente entre H, alquilo ( $C_1-C_{10}$ ),  $-(CH_2)_t$ (arilo ( $C_6-C_{10}$ )) y  $-(CH_2)_t$ (heterocíclico de 4-10 miembros), en los que t es un número entero de 0 a 5; dicho grupo alquilo incluye opcionalmente 1 ó 2 restos hetero seleccionados entre O, S y  $-N(R^6)-$ , con la condición de que dos átomos de O, dos átomos de S o un átomo de O y un átomo de S no estén unidos directamente entre sí; dichos grupos  $R^5$  arilo y heterocíclico están opcionalmente fusionados con un grupo arilo ( $C_6-C_{10}$ ), un grupo cíclico saturado ( $C_5-C_8$ ) o un grupo heterocíclico de 4-10 miembros; y los anteriores sustituyentes  $R^5$ , excepto H, están opcionalmente sustituidos con 1 a 3 sustituyentes independientemente seleccionados entre nitro, trifluorometilo, trifluorometoxilo, azido,  $-NR^6C(O)R^7$ ,  $-C(O)NR^6R^7$ ,  $-NR^6R^7$ , hidroxilo, alquilo ( $C_1-C_6$ ) y alcoxilo ( $C_1-C_6$ );

cada  $R^6$  y  $R^7$  es independientemente H o alquilo ( $C_1-C_6$ ); y

$R^8$  es H, alquilo ( $C_1-C_{10}$ ),  $-C(O)$ (alquilo ( $C_1-C_{10}$ )),  $-C(O)$ (arilo ( $C_6-C_{10}$ )),  $-C(O)$ (heterocíclico de 4-10 miembros),  $-(CH_2)_t$ (arilo ( $C_6-C_{10}$ )),  $-(CH_2)_t$ (heterocíclico de 4-10 miembros),  $-C(O)O$ (alquilo ( $C_1-C_{10}$ )),  $-C(O)O$ (arilo ( $C_6-C_{10}$ )),  $-C(O)O$ (heterocíclico de 4-10 miembros), en los que t es un número entero de 0 a 5; dichos grupos  $R^8$  arilo y heterocíclico están opcionalmente fusionados con un grupo arilo ( $C_6-C_{10}$ ); y los grupos  $R^8$  arilo y heterocíclico anteriores están opcionalmente sustituidos con 1-2 sustituyentes independientemente seleccionados entre grupos halógeno, trifluorometilo, alcoxilo ( $C_1-C_6$ ), alquilo ( $C_1-C_6$ ) y nitro, con la condición de que  $R^8$  no sea etilo cuando, simultáneamente,  $R^1$  sea H,  $R^2$  sea pirrolidin-1-il-butilo y  $R^3$  sea alquilo ( $C_1-C_3$ ).

11. Un compuesto de Fórmula IIa según la reivindicación 10 que es metiléster de ácido 3-(4-bromo-2,6-difluoro-benciloxi)-5-[3-(4-pirrolidin-1-il-butil)-ureido]-isotiazol-4-carboxílico.

12. Un compuesto de Fórmula IVa



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

$R^3$  es H, alqueniilo ( $C_2-C_{10}$ ), alquinilo ( $C_2-C_{10}$ ),  $-(CH_2)_t$ (arilo ( $C_6-C_{10}$ )) o  $-(CH_2)_t$ (heterocíclico de 4-10 miembros), en los que t es un número entero de 0 a 5; dicho grupo alquilo incluye opcionalmente 1 ó 2 restos hetero seleccionados entre O, S y  $-N(R^6)-$ , con la condición de que dos átomos de O, dos átomos de S o un átomo de O y un átomo de S no estén unidos directamente entre sí; dichos grupos  $R^3$  arilo y heterocíclico están opcionalmente fusionados con un grupo arilo ( $C_6-C_{10}$ ), un grupo cíclico saturado ( $C_5-C_6$ ) o un grupo heterocíclico de 4-10 miembros; 1 ó 2 átomos de carbono de los restos heterocíclicos anteriores están opcionalmente sustituidos con un resto oxo ( $=O$ ); los restos  $-(CH_2)_t-$  de los anteriores grupos  $R^3$  incluyen opcionalmente un enlace doble o triple carbono-carbono en el que t es un número entero de 2 a 5, y los anteriores grupos  $R^3$  están opcionalmente sustituidos con 1 a 5 grupos  $R^4$ ;

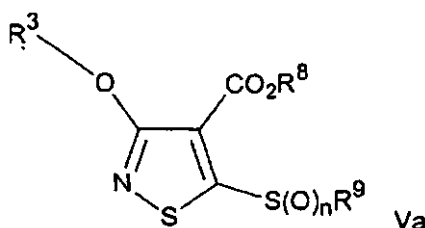
cada  $R^4$  se selecciona independientemente entre halo, alquilo ( $C_1-C_{10}$ ), alqueniilo ( $C_2-C_{10}$ ), alquinilo ( $C_2-C_{10}$ ), nitro, trifluorometilo, trifluorometoxilo, azido,  $-OR^5$ ,  $-NR^6C(O)OR^5$ ,  $-NR^6SO_2R^5$ ,  $-SO_2NR^5R^6$ ,  $-NR^6C(O)R^5$ ,  $-C(O)NR^5R^6$ ,



$-\text{NR}^5\text{R}^6$ ,  $-\text{S}(\text{O})_j\text{R}^7$ , en el que  $j$  es un número entero que varía de 0 a 2,  $-\text{NR}^5(\text{CR}^6\text{R}^7)_t\text{OR}^6$ ,  $-(\text{CH}_2)_t(\text{arilo } (\text{C}_6\text{-C}_{10}))$ ,  $-\text{SO}_2(\text{CH}_2)_t(\text{arilo } (\text{C}_6\text{-C}_{10}))$ ,  $-\text{S}(\text{CH}_2)_t(\text{arilo } (\text{C}_6\text{-C}_{10}))$ ,  $-\text{O}(\text{CH}_2)_t(\text{arilo } (\text{C}_6\text{-C}_{10}))$ ,  $-(\text{CH}_2)_t(\text{heterocíclico de 4-10 miembros})$  y  $-(\text{CR}^6\text{R}^7)_m\text{OR}^6$ , en el que  $m$  es un número entero de 1 a 5 y  $t$  es un número entero de 0 a 5; dicho grupo alquilo contiene opcionalmente 1 ó 2 restos hetero seleccionados entre O, S y  $-\text{N}(\text{R}^6)-$ , con la condición de que dos átomos de O, dos átomos de S o un átomo de O y un átomo de S no estén unidos directamente entre sí; dichos grupos  $\text{R}^4$  arilo y heterocíclico están opcionalmente fusionados con un grupo arilo ( $\text{C}_6\text{-C}_{10}$ ), un grupo cíclico saturado ( $\text{C}_5\text{-C}_8$ ) o un grupo heterocíclico de 4-10 miembros; 1 ó 2 átomos de carbono de los restos heterocíclicos anteriores están opcionalmente sustituidos con un resto oxo ( $=\text{O}$ ); y los restos alquilo, arilo y heterocíclico de los anteriores grupos  $\text{R}^4$  están opcionalmente sustituidos con 1 a 3 sustituyentes independientemente seleccionados entre nitro, trifluorometilo, trifluorometoxilo, azido,  $-\text{NR}^6\text{SO}_2\text{R}^5$ ,  $-\text{SO}_2\text{NR}^5\text{R}^6$ ,  $-\text{NR}^6\text{C}(\text{O})\text{R}^5$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^5\text{R}^6$ ,  $-\text{NR}^5\text{R}^6$ ,  $-(\text{CR}^6\text{R}^7)_m\text{OR}^6$ , en el que  $m$  es un número entero de 1 a 5,  $-\text{OR}^5$  y los sustituyentes enumerados en la definición de  $\text{R}^5$ ; cada  $\text{R}^5$  se selecciona independientemente entre H, alquilo ( $\text{C}_1\text{-C}_{10}$ ),  $-(\text{CH}_2)_t(\text{arilo } (\text{C}_6\text{-C}_{10}))$  y  $-(\text{CH}_2)_t(\text{heterocíclico de 4-10 miembros})$ , en los que  $t$  es un número entero de 0 a 5; dicho grupo alquilo incluye opcionalmente 1 ó 2 restos hetero seleccionados entre O, S y  $-\text{N}(\text{R}^6)-$ , con la condición de que dos átomos de O, dos átomos de S o un átomo de O y un átomo de S no estén unidos directamente entre sí; dichos grupos  $\text{R}^5$  arilo y heterocíclico están opcionalmente fusionados con un grupo arilo ( $\text{C}_6\text{-C}_{10}$ ), un grupo cíclico saturado ( $\text{C}_5\text{-C}_8$ ) o un grupo heterocíclico de 4-10 miembros; y los anteriores sustituyentes  $\text{R}^5$ , excepto H, están opcionalmente sustituidos con 1 a 3 sustituyentes independientemente seleccionados entre nitro, trifluorometilo, trifluorometoxilo, azido,  $-\text{NR}^6\text{C}(\text{O})\text{R}^7$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^6\text{R}^7$ ,  $-\text{NR}^6\text{R}^7$ , hidroxilo, alquilo ( $\text{C}_1\text{-C}_6$ ) y alcoxilo ( $\text{C}_1\text{-C}_6$ ); cada  $\text{R}^6$  y  $\text{R}^7$  es independientemente H o alquilo ( $\text{C}_1\text{-C}_6$ ); y  $\text{R}^6$  es H, alquilo ( $\text{C}_1\text{-C}_{10}$ ),  $-\text{C}(\text{O})(\text{alquilo } (\text{C}_1\text{-C}_{10}))$ ,  $-\text{C}(\text{O})(\text{arilo } (\text{C}_6\text{-C}_{10}))$ ,  $-\text{C}(\text{O})(\text{heterocíclico de 4-10 miembros})$ ,  $-(\text{CH}_2)_t(\text{arilo } (\text{C}_6\text{-C}_{10}))$ ,  $-(\text{CH}_2)_t(\text{heterocíclico de 4-10 miembros})$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{O}(\text{alquilo } (\text{C}_1\text{-C}_{10}))$ ;  $-\text{C}(\text{O})\text{O}(\text{arilo } (\text{C}_6\text{-C}_{10}))$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{O}(\text{heterocíclico de 4-10 miembros})$ , en los que  $t$  es un número entero de 0 a 5; dichos grupos  $\text{R}^8$  arilo y heterocíclico están opcionalmente fusionados con un grupo arilo ( $\text{C}_6\text{-C}_{10}$ ); y los grupos  $\text{R}^8$  arilo y heterocíclico anteriores están opcionalmente sustituidos con 1-2 sustituyentes independientemente seleccionados entre grupos halógeno, trifluorometilo, alcoxilo ( $\text{C}_1\text{-C}_6$ ), alquilo ( $\text{C}_1\text{-C}_6$ ) y nitro, con la condición de que  $\text{R}^8$  no sea etilo cuando  $\text{R}^3$  sea alquilo ( $\text{C}_1\text{-C}_3$ ).

13. Un compuesto de Fórmula IVa según la reivindicación 12 que es metiléster de ácido 5-amino-3-(4-bromo-2,6-difluoro-benciloxi)-isotiazol-4-carboxílico.

14. Un compuesto de Fórmula Va



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

$\text{R}^3$  es alquilo ( $\text{C}_1\text{-C}_{10}$ ), alqueno ( $\text{C}_2\text{-C}_{10}$ ), alquino ( $\text{C}_2\text{-C}_{10}$ ),  $-(\text{CH}_2)_t(\text{arilo } (\text{C}_6\text{-C}_{10}))$  o  $-(\text{CH}_2)_t(\text{heterocíclico de 4-10 miembros})$ , en los que  $t$  es un número entero de 0 a 5; dicho grupo alquilo incluye opcionalmente 1 ó 2 restos hetero seleccionados entre O, S y  $-\text{N}(\text{R}^6)-$ , con la condición de que dos átomos de O, dos átomos de S o un átomo de O y un átomo de S no estén unidos directamente entre sí; dichos grupos  $\text{R}^3$  arilo y heterocíclico están opcionalmente fusionados con un grupo arilo ( $\text{C}_6\text{-C}_{10}$ ), un grupo cíclico saturado ( $\text{C}_5\text{-C}_8$ ) o un grupo heterocíclico de 4-10 miembros; 1 ó 2 átomos de carbono de los restos heterocíclicos anteriores están opcionalmente sustituidos con un resto oxo ( $=\text{O}$ ); los restos  $-(\text{CH}_2)_t-$  de los anteriores grupos  $\text{R}^3$  incluyen opcionalmente un enlace doble o triple carbono-carbono en el que  $t$  es un número entero de 2 a 5, y los anteriores grupos  $\text{R}^3$  están opcionalmente sustituidos con 1 a 5 grupos  $\text{R}^4$ ; cada  $\text{R}^4$  se selecciona independientemente entre halo, alquilo ( $\text{C}_1\text{-C}_{10}$ ), alqueno ( $\text{C}_2\text{-C}_{10}$ ), alquino ( $\text{C}_2\text{-C}_{10}$ ), nitro, trifluorometilo, trifluorometoxilo, azido,  $-\text{OR}^5$ ,  $-\text{NR}^6\text{C}(\text{O})\text{OR}^5$ ,  $-\text{NR}^6\text{SO}_2\text{R}^5$ ,  $-\text{SO}_2\text{NR}^5\text{R}^6$ ,  $-\text{NR}^6\text{C}(\text{O})\text{R}^5$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^5\text{R}^6$ ,  $-\text{NR}^5\text{R}^6$ ,  $-\text{S}(\text{O})_j\text{R}^7$ , en el que  $j$  es un número entero que varía de 0 a 2,  $-\text{NR}^5(\text{CR}^6\text{R}^7)_t\text{OR}^6$ ,  $-(\text{CH}_2)_t(\text{arilo } (\text{C}_6\text{-C}_{10}))$ ,  $-\text{SO}_2(\text{CH}_2)_t(\text{arilo } (\text{C}_6\text{-C}_{10}))$ ,  $-\text{S}(\text{CH}_2)_t(\text{arilo } (\text{C}_6\text{-C}_{10}))$ ,  $-\text{O}(\text{CH}_2)_t(\text{arilo } (\text{C}_6\text{-C}_{10}))$ ,  $-(\text{CH}_2)_t(\text{heterocíclico de 4-10 miembros})$  y  $-(\text{CR}^6\text{R}^7)_m\text{OR}^6$ , en el que  $m$  es un número entero de 1 a 5 y  $t$  es un número entero de 0 a 5; dicho grupo alquilo contiene opcionalmente 1 ó 2 restos hetero seleccionados entre O, S y  $-\text{N}(\text{R}^6)-$ , con la condición de que dos átomos de O, dos átomos de S o un átomo de O y un átomo de S no estén unidos directamente entre sí; dichos grupos  $\text{R}^4$  arilo y heterocíclico están opcionalmente fusionados con un grupo arilo ( $\text{C}_6\text{-C}_{10}$ ), un grupo cíclico saturado ( $\text{C}_5\text{-C}_8$ ) o un grupo heterocíclico de 4-10 miembros; 1 ó 2 átomos de carbono de los restos heterocíclicos anteriores están opcionalmente sustituidos con un resto oxo ( $=\text{O}$ ); y los restos alquilo, arilo y heterocíclico de los anteriores grupos  $\text{R}^4$  están opcionalmente sustituidos con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre nitro, trifluorometilo, trifluorometoxilo, azido,  $-\text{NR}^6\text{SO}_2\text{R}^5$ ,  $-\text{SO}_2\text{NR}^5\text{R}^6$ ,  $-\text{NR}^6\text{C}(\text{O})\text{R}^5$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^5\text{R}^6$ ,  $-\text{NR}^5\text{R}^6$ ,

$-(CR^6R^7)_mOR^6$ , en el que m es un número entero de 1 a 5,  $-OR^5$  y los sustituyentes enumerados en la definición de  $R^5$ ;  
 cada  $R^5$  se selecciona independientemente entre H, alquilo ( $C_1-C_{10}$ ),  $-(CH_2)_t$ (arilo ( $C_6-C_{10}$ )) y  $-(CH_2)_t$ (heterocíclico de 4-10 miembros), en el que t es un número entero de 0 a 5; dicho grupo alquilo incluye opcionalmente 1 ó 2 restos hetero seleccionados entre O, S y  $-N(R^6)-$ , con la condición de que dos átomos de O, dos átomos de S o un átomo de O y un átomo de S no estén unidos directamente entre sí; dichos grupos  $R^5$  arilo y heterocíclico están opcionalmente fusionados con un grupo arilo ( $C_6-C_{10}$ ), un grupo cíclico saturado ( $C_5-C_8$ ) o un grupo heterocíclico de 4-10 miembros; y los anteriores sustituyentes  $R^5$ , excepto H, están opcionalmente sustituidos con 1 a 3 sustituyentes independientemente seleccionados entre nitro, trifluorometilo, trifluorometoxilo, azido,  $-NR^6C(O)R^7$ ,  $-C(O)NR^6R^7$ ,  $-NR^6R^7$ , hidroxilo, alquilo ( $C_1-C_6$ ) y alcoxilo ( $C_1-C_6$ );  
 cada  $R^6$  y  $R^7$  es independientemente H o alquilo ( $C_1-C_6$ );  
 $R^8$  es H, alquilo ( $C_1-C_{10}$ ),  $-C(O)$ (alquilo ( $C_1-C_{10}$ )),  $-C(O)$ (arilo ( $C_6-C_{10}$ )),  $-C(O)$ (heterocíclico de 4-10 miembros),  $-(CH_2)_t$ (arilo ( $C_6-C_{10}$ )),  $-(CH_2)_t$ (heterocíclico de 4-10 miembros),  $-C(O)O$ (alquilo ( $C_1-C_{10}$ ));  $-C(O)O$ (arilo ( $C_6-C_{10}$ )),  $-C(O)O$ (heterocíclico de 4-10 miembros), en los que t es un número entero de 0 a 5; dichos grupos  $R^8$  arilo y heterocíclico están opcionalmente fusionados con un grupo arilo ( $C_6-C_{10}$ ) y los grupos  $R^8$  arilo y heterocíclico anteriores están opcionalmente sustituidos con 1-2 sustituyentes independientemente seleccionados entre grupos halógeno, trifluorometilo, alcoxilo ( $C_1-C_6$ ), alquilo ( $C_1-C_6$ ) y nitro;  
 $R^9$  es alquilo ( $C_1-C_{10}$ ), arilo ( $C_6-C_{10}$ ), heterocíclico de 4-10 miembros, los grupos  $R^9$  arilo y heterocíclico están opcionalmente fusionados con un grupo arilo ( $C_6-C_{10}$ ); y los grupos arilo y heterocíclico anteriores  $R^9$  están opcionalmente sustituidos independientemente con 1-2 sustituyentes independientemente seleccionados entre grupos halógeno, trifluorometilo, alcoxilo ( $C_1-C_6$ ), alquilo ( $C_1-C_6$ ) y nitro; y  
 n es 1 ó 2,

15. Un compuesto de Fórmula Va según la reivindicación 14 que es metiléster de ácido 3-(4-bromo-2,6-difluoro-benciloxi)-5-metanosulfonil-isotiazol-4-carboxílico.