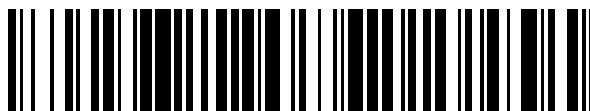


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 396 419**

51 Int. Cl.:

C07D 265/30	(2006.01)	A61P 11/02	(2006.01)
C07D 413/12	(2006.01)	A61P 11/06	(2006.01)
C07D 413/14	(2006.01)	A61P 17/00	(2006.01)
C07D 417/12	(2006.01)	A61P 19/02	(2006.01)
C07D 417/14	(2006.01)	A61P 27/02	(2006.01)
C07D 495/04	(2006.01)	A61P 27/14	(2006.01)
C07D 513/04	(2006.01)	A61P 29/00	(2006.01)
A61K 31/5375	(2006.01)	A61P 37/08	(2006.01)
A61K 31/5377	(2006.01)	A61P 43/00	(2006.01)
A61P 1/04	(2006.01)		

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **08.09.2005 E 05783689 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **14.11.2012 EP 1801108**

54 Título: **Compuestos de morfina para el tratamiento de inflamaciones**

30 Prioridad:

08.09.2004 JP 2004261655

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

21.02.2013

73 Titular/es:

**MITSUBISHI TANABE PHARMA CORPORATION
(100.0%)
2-6-18, Kitahama, Chuo-ku Osaka-shi
Osaka 541-8505, JP**

72 Inventor/es:

**TANAKA, YOSHIHITO,;
TAKEDA, SHUZO;
HIGASHI, HIDEMITSU;
MATSUURA, MAMORU;
KOBAYASHI, FUJIO;
HAMADA, MAIKO y
TANAKA, MINORU**

74 Agente/Representante:

DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto

ES 2 396 419 T3

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

DESCRIPCIÓN

Compuestos de morfina para el tratamiento de inflamaciones.

Campo técnico

5 La presente invención se refiere a un compuesto de morfina nuevo que tienen afinidad para CCR3. El compuesto y una sal del mismo son útiles como fármaco para el tratamiento y/o profilaxis de una enfermedad en la que una célula que tiene CCR3 juega un papel importante en la aparición, avance y retención de patología, tal como asma, sinusitis, dermatitis atópica, rinitis alérgica, conjuntivitis alérgica, mielitis alérgica, colitis ulcerativa, enfermedad de Crohn y artritis reumatoidea.

Técnica anterior

10 Como sustancias quimiotácticas que inducen la quimiotaxis e infiltración tóxica de leucocito tal como neutrófilo y monocito, existen factores quimiotácticos tales como catabolitos complementarios C3a y C5a, metabolitos de araquidonatos tales como leucotrieno B₄ y similares, factor activador de plaquetas y péptido de formilo obtenido de bacteria. Estos son productos secundarios principalmente asociados a lesiones de tejido. Por otro lado, se verificó la presencia de una serie de citocinas que son producidas por la nueva expresión del gen y son responsables de la inducción y activación de leucocitos particulares, a saber, quimiocinas, mediante interleucina (IL-8) (CXCL8) purificada y clonada por Matsushima et al en 1997 (véase por ejemplo, Proc. Natl. Acad. Sci. EEUU, 84, 9223-9237 (1987) y J. Exp. Med., 167, 1883-1893 (1988)). Existen 42 quimiocinas identificadas hasta hoy, y las quimiocinas se clasifican en cuatro subgrupos en base a las características de sus secuencias de aminoácidos. Es decir, quimiocina C, quimiocina CC, quimiocina CXC y quimiocina CX₃C. XCL1 que pertenece a la quimiocina C muestra actividad quimiotáctica para las células T y células NK.

15 La quimiocina CC muestra actividad quimiotáctica para monocitos distintos de neutrófilos, linfocitos, células Langerhans, células dendríticas, eosinófilos, células mastoides y basófilos. Además, la quimiocina CXC principalmente actúa en la quimiotaxis de neutrófilos según lo representado por la acción de CXCL8, y la quimiocina CX₃C principalmente actúa en la quimiotaxis de células NK. Estas quimiocinas exhiben acciones por vía de la unión a receptores acoplados a la proteína G (receptores de quimiocina) y se han identificado 18 receptores de quimiocina hasta hoy (véase por ejemplo, CELL TECHNOLOGY, 17, 1022-1029 (1998) en Immunity, 12, 121-127 (2000)).

25 Por ello, una sustancia que inhibe la unión entre la quimiocina y su receptor suprime la quimiotaxis selectiva y activación de leucocitos, y es considerada útil como producto farmacéutico para la profilaxis o tratamiento de enfermedades inflamatorias agudas y crónicas incluyendo enfermedades alérgicas.

30 Particularmente, una de las características patológicas de asma, sinusitis, dermatitis atópica, rinitis alérgica, conjuntivitis alérgica, mielitis alérgica, colitis ulcerativa, enfermedad de Crohn y artritis reumatoidea es la infiltración de eosinófilos en el tejido inflamatorio. Por ello, se considera que los eosinófilos juegan un papel clave en la aparición, avance y retención de estas enfermedades. Se sabe que CCR3, uno de los receptores de quimiocina CC, juega un importante papel en la quimiotaxis con respecto a la lesión inflamatoria y activación de eosinófilos, y CCR3 se expresa no solo en los eosinófilos sino también en la célula inflamatorias tales como células mastoides, basófilos, células dendríticas y células Th2 (J. Clin. Invest., 99(2), 178-184 (1997), J. Exp. Med., 190(2), 267-280 (1999), J. Clin. Invest., 100(5), 1137-1143 (1997), Science, 277, 5334, 2005-2007 (1997), y Pharmacol. Rev., 52(1), 145-176 (2000)). En los modelos de asma y dermatitis atópica de ratón knockout (modificado por ingeniería genética) con gen CCR3, la infiltración de eosinófilos en el pulmón y piel, y la hipersensibilidad de las vías aéreas son suprimidas en comparación con el ratón del tipo salvaje (J. Clin. Invest., 109(5), 621-628 (2002)). También se sabe que la infiltración de eosinófilos activados se observa en extracto de tejido de pólipos nasales de sinusitis, y CCL11, CCL13 y CCL24, que son ligandos fuertes y selectivos de CCR3, que aumentan significativamente en los mismos (J. Immunol., 163(3), 1545-1551 (1999)). Además, CCR3 la células mononucleares positivas se aumentan significativamente en la sangre periférica y fluido sinovial de pacientes con artritis reumatoidea en comparación con sujetos saludables (Arthritis Rheum., 44(5), 1022-1032 (2001)).

45 En consideración de lo anterior, un compuesto que tiene afinidad para CCR3 se espera que sea útil como producto farmacéutico para la profilaxis o tratamiento de enfermedades inmunes e inflamatorias.

50 Además, por ejemplo, se han publicado las siguientes referencias de patente con respecto a agentes terapéuticos para enfermedades inmunes e inflamatorias, que muestran afinidad para receptores de quimiocina. El documento WO97/24325 divulga derivados de difenilmetano y el documento WO98/25617 divulga derivados de arilpiperazina, como compuestos que tienen afinidad para receptores de quimiocina, los documentos W098/02151, W098/04554 y W000/34278 divulgan derivados heteroaromáticos tricíclicos que tienen afinidad para receptores de quimiocina, los documentos WO99/55324 y W099/55330 divulgan derivados de fenilalanina que tienen afinidad para receptores de quimiocina, el documento W000/58305 divulga derivados de piperidina que tienen afinidad para receptores de quimiocina, y los documentos W000/31033, W000/53600, W001/14333, W002/66460 y W002/88111 divulgan derivados de piperidina que tienen afinidad para receptores de quimiocina. Además, el documento W002/18335

divulga derivados de amina cíclica que tienen una acción antagonista para CCR3. Además, los documentos W002/26722, W002/26723, W003/82292, W003/82294, W003/82861, W003/82862, W003/82295, W003/82863, W003/99287 y W003/99798 divulgan derivados de morfolina que tienen afinidad para receptores de quimiocina. Sin embargo, estos compuestos no tienen las características estructurales que el compuesto de la presente invención a ser mencionado más abajo muestra como realización preferente (es decir, compuestos que tienen átomo de azufre en la cadena alquilo que tienen anillo morfolina a través de la amida de metileno).

Debido a que hasta la fecha no se ha informado un compuesto de bajo peso molecular clínicamente efectivo que tenga afinidad con CCR3, se espera que un antagonista de CCR3 que tiene una estructura diferente sea un producto farmacéutico para el tratamiento o profilaxis de enfermedades inflamatorias agudas y crónicas, incluyendo enfermedades inmunes y alérgicas.

El documento EP243959A divulga un racemato, que es útil como intermediario sintético para el compuesto de la presente invención.

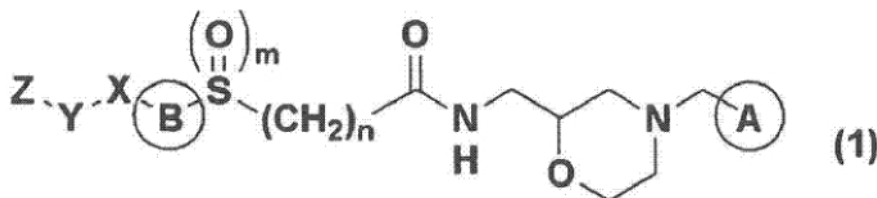
Divulgación de la invención

La presente invención se focaliza en la provisión de un producto farmacéutico que tiene afinidad para CCR3, que es utilizado para el tratamiento y/o profilaxis de enfermedades inmunes e inflamatorias.

En vistas de la situación mencionada más arriba, los presentes inventores han conducido estudios intensivos en un intento por encontrar un compuesto no peptídico que tiene una acción antagonista de CCR3 y se encontró que un compuesto de morfolina o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o un hidrato o solvato del mismo inhibe la unión del ligando CCR3 a CCR3 y actúa como un antagonista. De ese modo, han descubierto que el compuesto de la presente invención puede ser un producto farmacéutico para el tratamiento o profilaxis de enfermedades inflamatorias agudas y crónicas incluyendo enfermedades inmunes y alérgicas, lo que resultó en la finalización de la presente invención.

Por consiguiente, el aspecto principal de la presente invención es el siguiente.

[1] Un compuesto representado por la fórmula (1)



en la que

anillo A es un arilo C₆₋₁₄ monocíclico a tricíclico que puede estar parcialmente hidrogenado y que puede tener sustituyente/s, o un grupo heterocíclico aromático de 5 a 7 miembros (monocíclico) que contiene, como átomo anular además del átomo de carbono, 1 a 3 clases de 1 a 4 heteroátomos seleccionados de átomo de nitrógeno, átomo de azufre y átomo de oxígeno o grupos obtenidos de un heterociclo aromático (bicíclico o superior) obtenido mediante la condensación de un heterociclo aromático de 5 a 7 miembros que contiene, como átomo anular además del átomo de carbono, 1 a 3 clases de 1 a 4 heteroátomos seleccionados de átomo de nitrógeno, átomo de azufre y átomo de oxígeno y un anillo benceno o el grupo heterociclo (monocíclico) aromático mencionado más arriba, cada uno de los que puede estar parcialmente hidrogenado y que puede tener sustituyente/s,

anillo B es un grupo heterocíclico monocíclico a tricíclico de 5 a 14 miembros divalente que contiene, como átomo anular además del átomo de carbono, 1 a 3 clases de 1 a 4 heteroátomos seleccionados de átomo de nitrógeno, átomo de azufre y átomo de oxígeno que puede tener sustituyente/s, o un cicloalquilo monocíclico a tricíclico (incluyendo cicloalquilo reticulado) que tiene 3 a 8 átomos de carbono y que puede tener sustituyente/s,

en la que dicho/s sustituyente/s es/son seleccionados de átomo de halógeno, alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₈, cicloalquilo C₃₋₈, haloalquilo C₁₋₆, arilo C₆₋₁₄, alcoxi C₁₋₆, haloalcoxi C₁₋₆, ariloxi C₆₋₁₄, nitro, amino, mono- o di-alquilamino C₁₋₆, mono- o di- (cicloalquilo C₃₋₆) amino, mono- o di- (aril C₆₋₁₄) amino, acilo C₁₋₁₁, mono- o di- (acil C₁₋₁₁) amino, mono- o di- (alcoxi C₁₋₆-carbonil)amino, sulfonilamino, amino-alquilo C₁₋₆, mono- o di- (alquilo C₁₋₆)amino-alquilo C₁₋₆, amino cíclico C₃₋₈, hidrazino, guanidino, amidino, hidroxiamidino, alcóxiamidino C₁₋₆, aminometilenoamino, imino, carboxi, alcóxicarbonilo C₁₋₆, carbamoilo, mono- o di- (alquil C₁₋₆)aminocarbonilo, mono- o di- (aril C₆₋₁₄) aminocarbonilo ciano, aralquilo C₇₋₁₃, mono- o di- (aralquil C₇₋₁₃)aminocarbonilo, heteroarilo, heteroaril-alquilo C₁₋₃, mono- o di- (heteroaril-alquil C₁₋₃)aminocarbonilo, hidroxí, mercapto, alquilitio C₁₋₆, arilitio C₆₋₁₄, -SO₃H, -SO₂NH₂, sulfonamida, oxo y tioxo,

m es un número entero de 0 a 2,

n es un número entero de 1 a 5,

5 X es un enlace, -NH-, -NR¹- en el que R¹ es alquilo C₁₋₆ que puede tener sustituyente/s según lo que se define más arriba, -CO-, -CO₂-, -OCO-, -CONR^a- en el que R^a, aquí y a continuación, es átomo de hidrógeno o alquilo C₁₋₆ que puede tener sustituyente/s según lo que se define más arriba, -NR^aCO-, -NR²CONR³- en el que R² y R³ pueden ser iguales o diferentes y cada uno es átomo de hidrógeno o alquilo C₁₋₆ que puede tener sustituyente/s según lo que se define más arriba, o R² y R³ en combinación opcionalmente forman, junto con los átomos unidos a los mismos, un anillo que puede tener sustituyente/s según lo que se define más arriba, átomo de oxígeno, átomo de azufre, -SO-, -SO₂-, -NR^aSO₂-, -SO₂NR^a-, alquilenilo C₁₋₆ que puede tener sustituyente/s según lo que se define más arriba, un alquenileno de cadena ramificada o cadena lineal que tiene 2 a 6 átomos de carbono, que tiene enlace/s doble/s en cualquier posición de la cadena alquilenilo que tiene 2 a 6 átomos de carbono y que puede tener sustituyente/s según lo que se define más arriba, un alquileno de cadena ramificada o cadena lineal que tiene 2 a 6 átomos de carbono, que tiene enlace/s triple/s en cualquier posición de la cadena alquilenilo que tiene 2 a 6 átomos de carbono y que puede tener sustituyente/s según lo que se define más arriba, -X^a-O-, -CO-X^a-, -X^a-CO-, -CONR^a-X^a-, -X^a-CONR^a-, -NR^aCO-X^a-, -X^a-NR^aCO-, -S-X^a-, -X^a-S-, -SO-X^a-, -X^a-SO-, -NR^a-X^a-, -X^a-NR^a-, -SO₂-X^a-, -X^a-SO₂-, -C(=N-CO₂-R¹)-, -C(=N-SO₂-R¹)-, -C(=N-SO₂NH₂)-, -C(=CH-NO₂)-, -C(=N-CN)- o un cicloalquilideno monocíclico a tricíclico (incluyendo cicloalquilideno reticulado) que tiene 3 a 8 átomos de carbono que puede tener sustituyente/s según lo que se define más arriba,

20 Y es un enlace, -NH-, -NR⁴- en la que R⁴, aquí y a continuación, es alquilo C₁₋₆ que puede tener sustituyente/s según lo que se define más arriba, -CO-, -CO₂-, -OCO-, -CONR^b- en la que R^b, aquí y a continuación, es átomo de hidrógeno o alquilo C₁₋₆ que puede tener sustituyente/s según lo que se define más arriba, -NR^bCO-, NR⁵CONR⁶- en la que R⁵ y R⁶ pueden ser iguales o diferentes y cada uno es átomo de hidrógeno o alquilo C₁₋₆ que puede tener sustituyente/s según lo que se define más arriba, o R⁵ y R⁶ en combinación opcionalmente forman, junto con los átomos unidos a los mismos, un anillo que puede tener sustituyente/s según lo que se define más arriba, átomo de oxígeno, átomo de azufre, -SO-, -SO₂-, -NR^bSO₂-, -SO₂NR^b-, alquilenilo C₁₋₆ que puede tener sustituyente/s según lo que se define más arriba, un alquenileno de cadena ramificada o cadena lineal que tiene 2 a 6 átomos de carbono, que tiene enlace/s doble/s en cualquier posición de la cadena alquilenilo que tiene 2 a 6 átomos de carbono y que puede tener sustituyente/s según lo que se define más arriba, un alquileno de cadena ramificada o cadena lineal que tiene 2 a 6 átomos de carbono, que tiene enlace/s triple/s en cualquier posición de la cadena alquilenilo que tiene 2 a 6 átomos de carbono y que puede tener sustituyente/s según lo que se define más arriba, -O-X^b- en la que X^b, aquí y a continuación, es alquilenilo C₁₋₆ que puede tener sustituyente/s según lo que se define más arriba, -X^b-O-, -CO-X^b-, -X^b-CO-, -CONR^b-X^b-, -X^b-CONR^b-, -NR^bCO-X^b-, -X^b-NR^bCO-, -S-X^b-, -X^b-S-, -SO-X^b-, -X^b-SO-, -NR^b-X^b-, -X^b-NR^b-, -SO₂-X^b-, -X^b-SO₂- C(=N-CO₂-R⁴)-, -C(=N-SO₂NH₂)-, -C(=CH-NO₂)- o -C(=N-CN)-, y

35 Z es átomo de hidrógeno, átomo de halógeno, alquilo C₁₋₆ que puede tener sustituyente/s según lo que se define más arriba, un cicloalquilo monocíclico a tricíclico (incluyendo cicloalquilo reticulado) que tiene 3 a 8 átomos de carbono que puede tener sustituyente/s según lo que se define más arriba, un arilo C₆₋₁₄ monocíclico a tricíclico que puede estar parcialmente hidrogenado que puede tener sustituyente/s según lo que se define más arriba, un grupo heterociclo que puede tener sustituyente/s según lo que se define más arriba, hidroxilo, nitro, amino, ciano, alcoxi C₁₋₆ que puede tener sustituyente/s según lo que se define más arriba, mono- o di-alquilamino C₁₋₆ que puede tener sustituyente/s según lo que se define más arriba, acilamino C₁₋₇ que puede tener sustituyente/s según lo que se define más arriba, sulfonilamino que puede tener sustituyente/s según lo que se define más arriba, hidrazino que puede tener sustituyente/s según lo que se define más arriba, guanidino que puede tener sustituyente/s según lo que se define más arriba o amidino que puede tener sustituyente/s según lo que se define más arriba, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, o un hidrato o solvato de los mismos.

45 [2] El compuesto descrito en el punto [1] anterior, en el que el anillo B es un grupo heterocíclico monocíclico a tricíclico de 5 a 14 miembros divalente que contiene, como átomo anular además del átomo de carbono, 1 a 3 clases de 1 a 4 heteroátomos seleccionados de átomo de nitrógeno, átomo de azufre y átomo de oxígeno que puede tener sustituyente/s según lo definido en el punto [1] más arriba, y X es un enlace, -NH-, -NR¹- en el que R¹ es alquilo C₁₋₆ que puede tener sustituyente/s según lo definido en el punto [1] más arriba, -CO-, -CO₂-, -OCO-, -CONR^a- en el que R^a, aquí y a continuación, es átomo de hidrógeno o alquilo C₁₋₆ que puede tener sustituyente/s según lo definido en el punto [1] más arriba, -NR^aCO-, -NR²CONR³- en el que R² y R³ pueden ser iguales o diferentes y cada uno es átomo de hidrógeno o alquilo C₁₋₆ que puede tener sustituyente/s según lo definido en el punto [1] más arriba, o R² y R³ en combinación opcionalmente forman, junto con los átomos unidos a los mismos, un anillo que puede tener sustituyente/s según lo definido en el punto [1] más arriba, átomo de oxígeno, átomo de azufre, -SO-, -SO₂-, -NR^aSO₂-, -SO₂NR^a-, alquilenilo C₁₋₆ que puede tener sustituyente/s según lo definido en el punto [1] más arriba, un alquenileno de cadena ramificada o cadena lineal que tiene 2 a 6 átomos de carbono, que tiene enlace/s doble/s en cualquier posición de la cadena alquilenilo que tiene 2 a 6 átomos de carbono y que puede tener sustituyente/s según lo definido en el punto [1] más arriba, un alquileno de cadena ramificada o cadena lineal que tiene 2 a 6 átomos de carbono, que tiene enlace/s triple/s en cualquier posición de la cadena alquilenilo que tiene 2 a 6 átomos de carbono y que puede tener sustituyente/s según lo definido en el punto [1] más arriba, -O-X^a- en el que X^a, aquí y a continuación, es alquilenilo C₁₋₆ que puede tener sustituyente/s según lo definido en el punto [1] más arriba, -X^a-O-, -

CO-X^a-, -X^a-CO-, -CONR^a-X^a-, -X^a-CONR^a-, -NR^aCO-X^a-, -X^a-NR^aCO-, -S-X^a-, -X^a-S-, -SO-X^a-, -X^a-SO-, -NR^a-X^a-, -X^a-NR^a-, -SO₂-X^a-, -X^a-SO₂-, -C(=N-CO₂-R¹)-, -C(=N-SO₂-R¹)-, -C(=N-SO₂NH₂)-, -C(=CH-NO₂)- o -C(=N-CN)-, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, o un hidrato o solvato de los mismos.

5 [3] El compuesto descrito en el punto [1] o [2] más arriba, en el que, en la fórmula (1), m es 0 o 2, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o un hidrato o solvato del mismo.

[4] El compuesto descrito en uno cualquiera de los puntos [1] a [3] más arriba, en el que, en la fórmula (1), m es 0, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o un hidrato o solvato del mismo.

10 [5] El compuesto descrito en uno cualquiera de los puntos [1] a [4] más arriba, en el que, en la fórmula (1), X es un enlace, -NH-, -NR¹- en el que R¹ es alquilo C₁₋₆ que puede tener sustituyente/s según lo definido en el punto [1] más arriba, -CO-, -CO₂-, -OCO-, -CONR^a- en el que R^a, aquí y a continuación, es átomo de hidrógeno o alquilo C₁₋₆ que puede tener sustituyente/s según lo definido en el punto [1] más arriba, -NR^aCO-, -NR²CONR³- en el que R² y R³ pueden ser iguales o diferentes y cada uno es átomo de hidrógeno o alquilo C₁₋₆ que puede tener sustituyente/s según lo definido en el punto [1] más arriba, átomo de oxígeno, átomo de azufre, -SO-, -SO₂-, -NR^aSO₂-, -SO₂NR^a-, un alquilenilo de cadena ramificada o cadena lineal que tiene 2 a 6 átomos de carbono, que tiene enlace/s doble/s en cualquier posición de la cadena alquilenilo que tiene 2 a 6 átomos de carbono que puede tener sustituyente/s según lo definido en el punto [1], -CO-X^a- en el que X^a aquí y a continuación, es alquilenilo C₁₋₆ que opcionalmente tiene sustituyente/s según lo definido en el punto [1] más arriba, -X^a-CO-, -CONR^a-X^a-, -X^a-CONR^a-, -NR^aCO-X^a-, -X^a-NR^aCO- o un cicloalquilideno monocíclico a tricíclico (incluyendo cicloalquilideno reticulado) que tiene 3 a 8 átomos de carbono que puede tener sustituyente/s según lo definido en el punto [1] más arriba, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o un hidrato o solvato del mismo.

25 [6] El compuesto descrito en uno cualquiera de los puntos [1] a [5] más arriba, en el que, en la fórmula (1), X es un enlace, -CO-, -CONR^a-, en la que R^a, aquí y a continuación, es átomo de hidrógeno o alquilo C₁₋₆ que puede tener sustituyente/s según lo definido en el punto [1] más arriba, -NR^aCO-, -CO-X^a- en el que X^a, aquí y a continuación, es alquilenilo C₁₋₆ que puede tener sustituyente/s según lo definido en el punto [1] más arriba, -X^a-CO-, -CONR^a-X^a-, -X^a-CONR^a-, -NR^aCO-X^a-, -X^a-CONR^a-, -NR^aCO-X^a- o -X^a-NR^aCO-, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, o un hidrato o solvato de los mismos.

30 [7] El compuesto descrito en uno cualquiera de los puntos [1] a [6] más arriba, en el que, en la fórmula (1), Y es un enlace, -NH-, -NR⁴- en la que R⁴ es alquilo C₁₋₆ que puede tener sustituyente/s según lo definido en el punto [1] más arriba, -CO-, -CO₂-, -OCC-, -CONR^b- en el que R^b, aquí y a continuación, es átomo de hidrógeno o alquilo C₁₋₆ que puede tener sustituyente/s según lo definido en el punto [1] más arriba, -NR^bCO-, -NR⁵CONR⁶- en el que R⁵ y R⁶ pueden ser iguales o diferentes y cada uno es átomo de hidrógeno o alquilo C₁₋₆ que puede tener sustituyente/s según lo definido en el punto [1] más arriba, átomo de oxígeno, átomo de azufre, -SO-, -SO₂-, -NR^bSO₂-, -SO₂NR^b-, -CO-X^b en el que X^b, aquí y a continuación, es alquilenilo C₁₋₆ que puede tener sustituyente/s según lo definido en el punto [1] más arriba, -X^b-CO-, -CONR^b-X^b-, -X^b-CONR^b-, -NR^bCO-X^b- o -X^b-NR^bCO-, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, o un hidrato o solvato de los mismos.

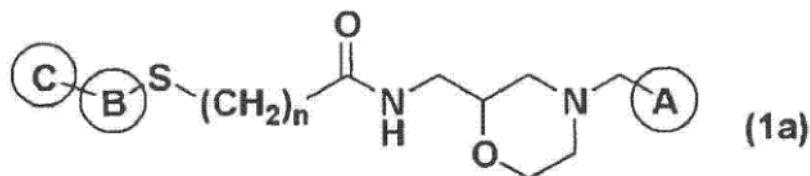
40 [8] El compuesto descrito en uno cualquiera de los puntos [1] a [7] más arriba, en el que, en la fórmula (1), Y es un enlace, -CO-, -CONR^b en el que R^b, aquí y a continuación, es átomo de hidrógeno o alquilo C₁₋₆ que puede tener sustituyente/s según lo definido en punto [1] más arriba, -NR^bCO-, -CO-X^b- en el que X^b, aquí y a continuación, es alquilenilo C₁₋₆ que puede tener sustituyente/s según lo definido en el punto [1] más arriba, -X^b-CO-, -CONR^b-X^b-, -X^b-CONR^b-, NR^bCO-X^b- o -X^b-NR^bCO-, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, o un hidrato o solvato de los mismos.

45 [9] El compuesto descrito en uno cualquiera de los puntos [1] a [8] más arriba, en el que, en la fórmula (1), Z es átomo de hidrógeno, átomo de halógeno, alquilo C₁₋₆ que puede tener sustituyente/s según lo definido en el punto [1] más arriba, cicloalquilo monocíclico a tricíclico (incluyendo cicloalquilo reticulado) que tiene 3 a 8 átomos de carbono que puede tener sustituyente/s según lo definido en el punto [1] más arriba, arilo C₆₋₁₄ monocíclico a tricíclico que puede estar parcialmente hidrogenado que puede tener sustituyente/s según lo definido en el punto [1] más arriba, grupo heterocíclico que puede tener sustituyente/s según lo definido en el punto [1] más arriba, hidroxilo, nitro, amino, ciano, alcoxi C₁₋₆ que puede tener sustituyente/s según lo definido en el punto [1] más arriba, mono- o di-alquilamino C₁₋₆ que puede tener sustituyente/s según lo definido en punto [1] más arriba, acilamino C₁₋₇ que puede tener sustituyente/s según lo definido en el punto [1] más arriba, sulfonilamino que puede tener sustituyente/s según lo definido en el punto [1] más arriba, hidrazino que puede tener sustituyente/s según lo definido en el punto [1] más arriba, guanidino que puede tener sustituyente/s según lo definido en punto [1] más arriba, o amidino que puede tener sustituyente/s según lo definido en el punto [1] más arriba, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, o un hidrato o solvato de los mismos.

55 [10] El compuesto descrito en uno cualquiera de los puntos [1] a [9] más arriba, en el que, en la fórmula (1), Z es átomo de hidrógeno, hidroxilo, amino, alquilo C₁₋₆ que puede tener sustituyente/s según lo definido en el punto [1] más arriba, alcoxi C₁₋₆ que puede tener sustituyente/s según lo definido en el punto [1] más arriba, arilo C₆₋₁₄ monocíclico a tricíclico que puede estar parcialmente hidrogenado que puede tener sustituyente/s según lo definido en el punto

[1] más arriba o grupo heterocíclico que puede tener sustituyente/s, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, o un hidrato o solvato de los mismos.

[11] El compuesto descrito en el punto [1] más arriba, que está representado por la fórmula (1a)



5 en la que anillo C es un arilo C₆₋₁₄ monocíclico a tricíclico que puede estar parcialmente hidrogenado que puede tener sustituyente/s según lo definido en el punto [1] más arriba, o un grupo heterocíclico (monocíclico) aromático de 5 a 7 miembros que contiene, como átomo anular además del átomo de carbono, 1 a 3 clases de 1 a 4 heteroátomos seleccionados de átomo de nitrógeno, átomo de azufre y átomo de oxígeno o grupos obtenidos de un heterociclo aromático (bicíclico o superior) obtenido mediante la condensación de un heterociclo aromático de 5 a 7
10 miembros que contiene, como átomo anular además del átomo de carbono, 1 a 3 clases de 1 a 4 heteroátomos seleccionados de átomo de nitrógeno, átomo de azufre y átomo de oxígeno y un anillo benceno o el grupo heterociclo (monocíclico) aromático mencionado más arriba, cada uno de los que puede estar parcialmente hidrogenado y que puede tener sustituyente/s según lo definido en el punto [1] más arriba, y los otros símbolos son según lo definido en el punto [1] más arriba, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, o un hidrato o solvato de los mismos.
15

[12] El compuesto descrito en uno cualquiera de los puntos [1] a [11] más arriba, en el que, en la fórmula (1), anillo A es fenilo que opcionalmente tiene sustituyente/s según lo definido en el punto [1] más arriba, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o un hidrato o solvato del mismo.

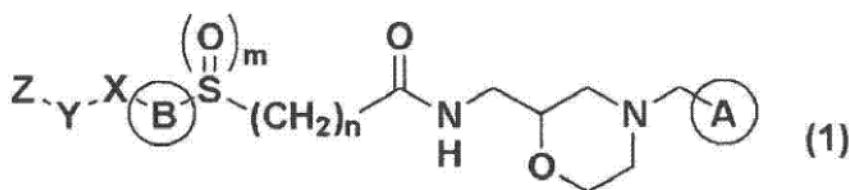
20 [13] El compuesto descrito en uno cualquiera de los puntos [1] a [12] más arriba, en el que, en la fórmula (1), n es 1 a 3, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o un hidrato o solvato del mismo.

[14] El compuesto descrito en uno cualquiera de los puntos [1] a [13] más arriba, en el que, en la fórmula (1), la configuración absoluta en la posición 2 de morfolina es configuración S, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o un hidrato o solvato del mismo.

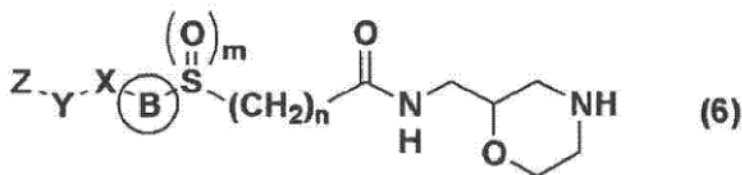
[15] El compuesto descrito en el punto [1] más arriba, que es seleccionado del grupo que consiste en

- 25 (2S)-[4-(carboximetil)tiazol-2-iltio]-N-[[4-(3,4-diclorobencil)morfolin-2-il]metil]acetamida,
 (2S)-[4-(3-aminofenil)tiazol-2-iltio]-N-[[4-(3,4-diclorobencil)morfolin-2-il]metil]acetamida,
 (2S)-[4-(3-carbamoil-4-hidroxiifenil)tiazol-2-iltio]-N-[[4-(3,4-diclorobencil)morfolin-2-il]metil]acetamida,
 (2S)-N-[[4-(3,4-diclorobencil)morfolin-2-il]metil]-[4-(piridin-4-il)tiazol-2-iltio]acetamida,
 (2S)-N-[[4-(3,4-diclorobencil)morfolin-2-il]metil]-[4-(3,4-dimetoxifenil)tiazol-2-iltio]acetamida,
 30 (2S)-(4-carbamoiltiazol-2-iltio)-N-[[4-(3,4-diclorobencil)morfolin-2-il]metil]acetamida,
 (2S)-{4-[(2-amino-2-oxoetil)aminocarbonil]tiazol-2-iltio}-N-[[4-(3,4-diclorobencil)morfolin-2-il]metil]acetamida,
 (2S)-N-[[4-(3,4-diclorobencil)morfolin-2-il]metil]-[4-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)tiazol-2-iltio]acetamida,
 (2S)-(5-amino-8H-indeno(1,2-d]tiazol-2-iltio)-N-[[4-(3,4-diclorobencil)morfolin-2-il]metil]acetamida,
 (2S)-{4-[(2-amino-2-oxoetil)aminocarbonil]feniltio}-N-[[4-(3,4-diclorobencil)morfolin-2-il]metil]acetamida,
 35 (2S)-{4-[(2-carboxietil)aminocarbonil]tiazol-2-iltio}-N-[[4-(3,4-diclorobencil)morfolin-2-il]metil]acetamida,
 (2S)-(5-acetamino-1,3,4-tiadiazol-2-iltio)-N-[[4-(3,4-diclorobencil)morfolin-2-il]metil]acetamida,
 (2S)-4-(4-carbamoiltiazol-2-iltio)-N-[[4-(3,4-diclorobencil)morfolin-2-il]metil]butiramida,
 (2S)-N-[[4-(3,4-diclorobencil)morfolin-2-il]metil]-[4-(1H-tetrazol-5-il)tiazol-2-iltio]acetamida,

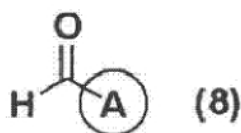
- (2S)-N-([4-(3,4-diclorobencil)morfolin-2-il]metil)-([1,3]tiazolo[5,4-b]piridin-2-iltio)acetamida,
 (2S)-(E)-[4-(2-carbamoiletlen-1-il)tiazol-2-iltio]-N-([4-(3,4-diclorobencil)morfolin-2-il]metil)acetamida,
 (2S)-[4-(carbamoilmetil)tiazol-2-iltio]-N-([4-(3,4-difluorobencil)morfolin-2-il]metil)acetamida,
 (2S)-[4-(carbamoilmetil)tiazol-2-iltio]-N-([4-(4-fluorobencil)morfolin-2-il]metil)acetamida,
 5 (2S)-(4-carboxi-5-metiltiazol-2-iltio)-N-([4-(3,4-diclorobencil)morfolin-2-il]metil)acetamida,
 (2S)-(4-carbamoil-5-metiltiazol-2-iltio)-N-([4-(3,4-diclorobencil)morfolin-2-il]metil)acetamida,
 (2S)-(4-carbamoiltiazol-2-iltio)-N-([4-(3-cloro-4-fluorobencil)morfolin-2-il]metil)acetamida,
 (2S)-[4-(2-amino-2-oxoetil)aminocarboniltiazol-2-iltio]-N-([4-(3,4-difluorobencil)morfolin-2-il]metil)acetamida,
 (2S)-(5-amino-7,3,4-tiadiazol-2-iltio)-N-([4-(3-clorobencil)morfolin-2-il]metil)acetamida,
 10 (2S)-(5-amino-1,3,4-tiadiazol-2-iltio)-N-([4-(3,4-difluorobencil)morfolin-2-il]metil)acetamida,
 (2S)-N-([4-(3,4-diclorobencil)morfolin-2-il]metil)-(pirimidin-2-iltio)acetamida,
 (2S)-(3-acetil-2-oxo-2H-cromen-5-iltio)-N-([4-(3,4-diclorobencil)morfolin-2-il]metil)acetamida,
 (2S)-N-([4-(3,4-difluorobencil)morfolin-2-il]metil)-(6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-iltio)acetamida,
 (2S)-[5-(carbamoilmetil)pirazin-2-iltio]-N-([4-(3,4-diclorobencil)morfolin-2-il]metil)acetamida, y
 15 (2S)-4-(ciclopentaresulfonil)-N-([4-(3-cloro-4-fluorobencil)morfolin-2-il]metil)butiramida, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, o un hidrato o solvato de los mismos.
- [16] Un antagonista de CCR3 que comprende, como ingrediente activo, el compuesto descrito en uno cualquiera de los puntos [1] a [15] más arriba, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o un hidrato o solvato del mismo.
- 20 [17] Una composición farmacéutica que comprende el compuesto descrito en uno cualquiera de los puntos [1] a [15] más arriba, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o un hidrato o solvato del mismo, y un vehículo farmacéuticamente aceptable.
- [18] La composición farmacéutica descrita en el punto [17] más arriba, que es un agente para la profilaxis o tratamiento de asma, sinusitis, rinitis alérgica, dermatitis atópica, conjuntivitis alérgica, mielitis alérgica, colitis ulcerativa, enfermedad de Crohn o artritis reumatoidea.
- 25 [19] Un compuesto según lo descrito en uno cualquiera de los puntos [1] a [15] más arriba, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o un hidrato o solvato del mismo para su uso en la profilaxis y/o tratamiento de una enfermedad que incluye CCR3
- 30 [20] El compuesto para el uso en la profilaxis y/o tratamiento de una enfermedad que incluye CCR3 según lo descrito en el punto [19] más arriba, en el que la enfermedad que incluye CCR3 es asma, sinusitis, rinitis alérgica, dermatitis atópica, conjuntivitis alérgica, mielitis alérgica, colitis ulcerativa, enfermedad de Crohn o artritis reumatoidea.
- [21] Uso del compuesto descrito en uno cualquiera de los puntos [1] a [15] más arriba, o una sal farmacéuticamente aceptable de mismo, o un hidrato o solvato del mismo para la producción de un agente para la profilaxis o tratamiento de una enfermedad que incluye CCR3.
- 35 [22] El uso descrito en el punto [21] más arriba, en el que la enfermedad que incluye CCR3 es asma, sinusitis, rinitis alérgica, dermatitis atópica, conjuntivitis alérgica, mielitis alérgica, colitis ulcerativa, enfermedad de Crohn o artritis reumatoidea.
- [23] Un procedimiento de producción de un compuesto representado por la fórmula (I)



en el que anillo A, anillo B, m, n, X, Y y Z son según lo definido en el punto [1] más arriba, o una al del mismo, que comprende hacer reaccionar un compuesto representado por la fórmula (6)



- 5 en la que cada símbolo es según lo definido en el punto [1] más arriba, o una sal del mismo, con un compuesto representado por la fórmula (8)



en la que anillo A es según lo que se define más arriba, o una sal del mismo.

[24] (2S)-[4-(carboximetil)tiazol-2-iltio]-N-[[4-(3,4-diclorobencil)morfolin-2-il]metil]acetamida.

- 10 [25] (2S)-(4-(2-carboxipropan-2-il)tiazol-2-iltio)-N-[[4-(3,4-diclorobencil)morfolin-2-il]metil]acetamida.

[26] (2S)-(5-amino-1,3,4-tiadiazol-2-iltio)-N-[[4-(3,4-difluorobencil)morfolin-2-il]metil]acetamida.

[27] (2S)-N-[[4-(3,4-difluorobencil)morfolin-2-il]metil]-(6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-iltio)acetamida.

- 15 [28] Una composición farmacéutica que comprende el compuesto según lo que se describe en uno cualquiera de los puntos [24] a [27] más arriba, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o un hidrato o solvato del mismo, y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

[29] La composición farmacéutica según lo que se describe en el punto [28] más arriba, que es un agente para la profilaxis o tratamiento de asma, sinusitis, rinitis alérgica, dermatitis atópica, conjuntivitis alérgica, mielitis alérgica, colitis ulcerativa, enfermedad de Crohn o artritis reumatoidea.

- 20 En conformidad con la presente invención, las enfermedades en las que una célula que tiene CCR3 juega un papel importante en la aparición, avance y retención de patología, tal como asma, sinusitis, rinitis alérgica, dermatitis atópica, conjuntivitis alérgica, mielitis alérgica, colitis ulcerativa, enfermedad de Crohn y artritis reumatoidea puede tratarse y/o prevenirse.

Mejor modo para realizar la invención

Los términos y símbolos utilizados en la presente descripción son según lo que se define a continuación.

- 25 Como "átomo de halógeno", por ejemplo, pueden mencionarse átomo de flúor, átomo de cloro, átomo de bromo y átomo de yodo.

El arilo C₆₋₁₄ monocíclico a tricíclico que puede estar parcialmente hidrogenado y puede tener sustituyente/s" significa por ejemplo, fenilo, naftilo, antrilo e indenilo. Los ejemplos preferentes de los mismos incluyen fenilo y naftilo, y los ejemplos más preferentes incluyen fenilo.

- 30 La posición de hidrogenación no es particularmente limitada. Como arilo C₆₋₁₄ parcialmente hidrogenado, por ejemplo, se menciona tetrahidronaftilo e indanilo. Cuando el "arilo C₆₋₁₄" tiene un "sustituyente", la clase y número del mismo no son particularmente limitados, y arilo tiene 1 a 4 sustituyentes seleccionados de los "sustituyentes"

definidos más abajo en la/s posición/es sustituible/s. Los ejemplos preferentes de los sustituyentes incluyen átomo de halógeno, ciano, nitro, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, hidroxilo, amino, mono- o di- (acil C₁₋₁₁)amino, carboxi, alcocarbonilo C₁₋₆, carbamoilo e hidroxiamidino, los ejemplos más preferentes de los mismos incluyen átomo de cloro, átomo de flúor, ciano, nitro, metilo, trifluorometilo, metoxi, hidroxilo, amino, acetilamino, carboxi, metoxicarbonilo, carbamoilo e hidroxiamidino, los ejemplos aún más preferentes de los mismos incluyen átomo de flúor, átomo de cloro, metilo y trifluorometilo, y los ejemplos aún más preferentes de los mismos incluyen átomo de flúor y átomo de cloro.

El grupo heterocíclico aromático de 5 a 7 miembros (monocíclico) que contiene, como átomo anular además del átomo de carbono, 1 a 3 clases de 1 a 4 heteroátomos seleccionados de átomo de nitrógeno, átomo de azufre y átomo de oxígeno incluye, por ejemplo, furilo, tienilo, pirrolilo, tiazolilo, pirazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, isotiazolilo, imidazolilo, 1,2,4-oxadiazolilo, 1,3,4-oxadiazolilo, 1,2,3-triazolilo, 1,2,4-triazolilo, 1,2,4-tiadiazolilo, 1,3,4-tiadiazolilo, tetrazolilo, piridilo, pirimidinilo, pirazinilo, piridazinilo, 1,3,5-triazinilo, azepinilo y diazepinilo. Los grupos obtenidos de un heterociclo aromático (bicíclico o superior) obtenidos mediante la condensación de un heterociclo aromático de 5 a 7 miembros que contiene, como átomo anular además del átomo de carbono, 1 a 3 clases de 1 a 4 heteroátomos seleccionados de átomo de nitrógeno, átomo de azufre y átomo de oxígeno y un anillo benceno o el grupo heterociclo (monocíclico) aromático mencionado más arriba incluye, por ejemplo, indolilo, isoindolilo, benzo[b]furilo, benzo[b]tienilo, benzimidazolilo, benzoxazolilo, benzoisoxazolilo, benzotiazolilo, benzoisotiazolilo, quinolilo y isoquinolilo.

El grupo heterocíclico anterior o grupos obtenidos del mismo pueden hidrogenarse parcialmente. La posición de hidrogenación no es particularmente limitada. Como grupo heterocíclico parcialmente hidrogenado, por ejemplo, se mencionan tetrahydrobenzimidazolilo, tetrahydroquinolilo y tetrahydroisoquinolilo.

Los ejemplos preferentes del grupo heterocíclico anterior o grupos obtenidos del mismo incluyen furilo, tienilo, tiazolilo, piridilo, indolilo, benzo[b]furilo, benzo[b]tienilo, benzoxazolilo, benzotiazolilo, quinolilo y isoquinolilo, y los ejemplos más preferentes incluyen furilo, tienilo, tiazolilo y piridilo.

Cuando el grupo heterocíclico anterior o grupos obtenidos del mismo tiene "sustituyente/s", la clase y número del mismo no son particularmente limitados, y heteroarilo tiene 1 a 4 sustituyentes seleccionados de los "sustituyentes" definidos más abajo en la/s posición/es sustituible/s. Los ejemplos preferentes del sustituyente incluyen átomo de halógeno, ciano y nitro, y los ejemplos más preferentes incluyen átomo de halógeno.

El "grupo heterocíclico" del grupo heterocíclico monocíclico a tricíclico de 5 a 14 miembros que contiene, como átomo anular además del átomo de carbono, 1 a 3 clases de 1 a 4 heteroátomos seleccionados de átomo de nitrógeno, átomo de azufre y átomo de oxígeno que puede tener sustituyente/s" para el anillo B abarba un anillo saturado, un anillo aromático (que abarca "heteroarilo" definido más arriba), y un grupo anular parcialmente hidrogenado del mismo. Como grupo anular parcialmente hidrogenado, por ejemplo, se menciona dihidrofurilo, dihidrotienilo, pirrolinilo, tiazolinilo, pirazolinilo, oxazolinilo, isoxazolinilo, isotiazolinilo, imidazolinilo, 1,2,4-oxadiazolinilo, 1,3,4-oxadiazolinilo, 1,2,3-triazolinilo, 1,2,4-triazolinilo, 1,2,4-tiadiazolinilo, 1,3,4-tiadiazolinilo, dihidropiridazinilo, tetrahydrobenzimidazolilo, tetrahydroquinolilo y tetrahydroisoquinolilo. Como "grupo anular saturado", por ejemplo, se mencionan pirrolidinilo, piperidilo, piperazinilo, tetrahydrofuranilo, morfolinilo, tiazolidinilo, tiomorfolinilo y homopiperazinilo. Además, el "grupo heterocíclico" abarca un "grupo heterocíclico reticulado" que contiene, como átomo anular además del átomo de carbono, 1 a 4 heteroátomos seleccionados de átomo de oxígeno, átomo de azufre y átomo de nitrógeno, y como grupo anular reticulado, por ejemplo, 3-azabicyclo[3,2,2]nonan-3-ilo y 8-azabicyclo[3,2,1]octan-8-ilo.

Cuando el "grupo heterocíclico" tiene "sustituyente/s", la clase y número del mismo no son particularmente limitados, y el grupo heterocíclico tiene 1 a 4 sustituyentes seleccionados de los "sustituyentes" definidos más abajo en la/s posición/es sustituible/s. Los ejemplos preferentes de los sustituyente/s que el grupo heterocíclico puede tener incluyen alquilo C₁₋₆, hidroxilo, nitro, amino, ciano, carboxi, alcoxi C₁₋₆-carbonilo, carbamoilo y oxo, y metilo, etoxicarbonilo, carbamoilo y oxo son más preferentes.

Los ejemplos preferentes del "grupo heterocíclico" incluyen piridilo, pirazinilo, pirimidinilo, piridazinilo, imidazolilo, pirrolilo, pirrolidinilo, morfolinilo, tienilo, furilo, tiazolilo, pirazolilo, isotiazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, quinolilo, isoquinolilo, tetrahydroquinolilo, tetrahydroisoquinolilo, quinolizínilo, quinazolilo, quinoxalinilo, cinolinilo, ftalazinilo, 1,8-naftiridinilo, acridinilo, purinilo, pteridinilo, 1,2,4-oxadiazolilo, 1,2,4-oxadiazolinilo, 1,3,4-oxadiazolilo, 1,2,3-triazolilo, 1,2,4-triazolilo, 1,3,5-triazinilo, 1,2,4-tiadiazolilo, 1,3,4-tiadiazolilo, tetrazolilo, piperidilo, piperazinilo, azepinilo, azepanilo, diazepanilo, diazepinilo, tetrahydrofuranilo, morfolinilo, indolilo, isoindolilo, indolinilo, isoindolinilo, indazolilo, indolizínilo, carbazolilo, tetrahydrobencimidazolilo, cromenilo, isocromanilo, cromenilo, isocromenilo, [1,3]tiazolo[5,4-b]piridilo, 4,5,6,7-tetrahydro[1,3]tiazolo[5, 4-c]piridilo, 1H-benzo[b]azepinilo, 2,3-dihidro-1H-benzo[b]azepinilo, tieno-[3,2-c]piridilo, 3-azabicyclo[3,2,2]nonan-3-ilo, 8-azabi-ciclo[3,2,1]octan-8-ilo, benzo[b]furilo, benzo[b]tienilo, benzimidazolilo, benzoxazolilo, benzoisoxazolilo, benzotiazolilo, benzoisotiazolilo, 8H-indeno[1,2-d]tiazolilo y 4x5-dihidro-nafto[1,2-d]tiazolilo, y los ejemplos más preferentes incluyen piridilo, pirazinilo, pirimidinilo, piridazinilo, tienilo, furilo, tiazolilo, pirazolilo, isotiazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, 1,2,4-oxadiazolilo, 1,3,4-oxadiazolilo, 1,2,3-triazolilo, 1,2,4-triazolilo, 1,3,5-triazinilo, 1,2,4-tiadiazolilo, 1,3,4-tiadiazolilo, benzo[b]furilo, benzo[b]tienilo,

benzimidazolilo, benzoxazolilo, benzoisoxazolilo, benzotiazolilo, benzoisotiazolilo, 8H-indeno[1,2-d]tiazolilo, 4,5-dihidro-nafto[1,2-d]tiazolilo, los ejemplos más preferentes de los mismos incluyen tiazolilo, 1,3,4-tiadiazolilo, piridilo, pirimidinilo, piridazinilo, pirazinilo, tienilo, y los ejemplos aún más preferentes de los mismos incluyen tiazolilo, 1,3,4-tiadiazolilo, piridazinilo y pirazinilo.

5 El "grupo heterocíclico de 5-14 miembros divalente que puede tener sustituyente/s" significa un grupo divalente que tiene un enlace en cualquier posición del "grupo heterocíclico" mencionado más arriba. La posición del enlace no es particularmente limitada y la misma puede determinarse apropiadamente dependiendo de la clase del grupo. Los ejemplos preferentes del " grupo heterocíclico de 5-14 miembros divalente" incluyen pirrolilo, tienilo, furilo, tiazolilo, pirazolilo, isotiazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, 1,2,4-oxadiazolilo, 1,3,4-oxadiazolilo, 1,2,4-triazolilo, 1,2,4-tiadiazolilo, 10 1,3,4-tiadiazolilo, piridilo, pirazinilo, pirimidinilo, piridazinilo que puede estar parcialmente hidrogenado, indenotiazolilo que puede estar parcialmente hidrogenado, naftotiazolilo que puede estar parcialmente hidrogenado, quinazolilo, cromenilo, tiazolopiridilo que puede estar parcialmente hidrogenado, benzoazepinilo, tienopiridilo, benzotiazolilo, imidazolilo y tetrazolilo, y los ejemplos más preferentes incluyen tienilo, tiazolilo, 1,3,4-tiadiazolilo, piridilo, pirimidinilo, piridazinilo y pirazinilo, y los ejemplos más preferentes de los mismos incluyen tiazolilo, 1,3,4-tiadiazolilo, piridazinilo y pirazinilo. Cuando el "grupo heterocíclico divalente" tiene "sustituyente/s", la clase y número del mismo no son particularmente limitados, y el grupo heterocíclico divalente tiene 1 a 3 sustituyentes seleccionados de los "sustituyentes" definidos más abajo en la/s posición/es sustituible/s. Los ejemplos preferentes de el/los sustituyente/s que el grupo heterocíclico divalente puede tener incluyen alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, hidroxilo, átomo de halógeno, oxo y tioxo, los ejemplos más preferentes de los mismos incluyen metilo y oxo, en 20 los que oxo es más preferente.

El "cicloalquileno C₃₋₈" del "cicloalquileno C₃₋₈ que opcionalmente tiene sustituyente/s" significa cicloalquileno monocíclico a tricíclico (incluyendo "cicloalquileno reticulado") que tiene 3 a 8 átomos de carbono y, por ejemplo, se mencionan ciclopropileno, ciclobutileno, ciclopentileno, ciclohexileno, cicloheptileno, ciclooctileno, norbornileno, 25 biciclo(2,2,1)heptileno o biciclo[2,2,2]octileno, y preferentemente, se mencionan ciclopropileno, ciclobutileno, ciclopentileno y ciclohexileno. Cuando "cicloalquileno C₃₋₈" tiene "sustituyente/s", la clase y número del mismo no son particularmente limitados, y cicloalquileno C₃₋₈ tiene 1 a 4 sustituyentes seleccionados de los "sustituyentes" definidos más abajo en la/s posición/es sustituible/s. Los ejemplos preferentes de los sustituyente/s que el cicloalquileno C₃₋₈ puede tener incluyen alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, hidroxilo, amino, átomo de halógeno, haloalquilo C₁₋₆ y haloalcoxi C₁₋₆.

30 El "alquilo C₁₋₆" de "alquilo C₁₋₆ que opcionalmente tiene sustituyente/s" significa alquilo de cadena lineal o cadena ramificada que tiene 1 a 6 átomos de carbono y, por ejemplo, se mencionan metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo, pentilo, isopentilo, neopentilo, terc-pentilo, 1-metilbutilo, 2-metilbutilo, 1,2-dimetilpropilo, 1-etilpropilo, hexilo, isohexilo, 1-metilpentilo, 2-metilpentilo, 3-metilpentilo, 1,1-dimetilbutilo, 1,2-dimetilbutilo, 2,2-dimetilbutilo, 1-etilbutilo, 1,1,2-trimetilpropilo, 1,2,2-trimetilpropilo, 1-etil-2-metilpropilo y 1-etil-1- 35 Inetilpropilo.

Los ejemplos preferentes de "alquilo C₁₋₆" incluyen metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo y isobutilo, y los ejemplos más preferentes de los mismos incluyen metilo y etilo. Cuando "alquilo C₁₋₆" tiene sustituyente/s, la clase y número del mismo no son particularmente limitados, y alquilo C₁₋₆ tiene 1 a 4 sustituyentes seleccionados de los "sustituyentes" definidos más abajo en la/s posición/es sustituible/s y la clase y número del mismo no son 40 particularmente limitados. Los ejemplos preferentes de los sustituyente/s que "alquilo C₁₋₆" puede tener incluyen alcoxi C₁₋₆, hidroxilo y átomo de halógeno.

Como "anillo" del "anillo que opcionalmente tiene sustituyente/s formados por R² y R³ junto con los átomos unidos a los mismos" en -NR²CONR³- en el que R² y R³ pueden ser iguales o diferentes y cada uno es átomo de hidrógeno o alquilo, o R² y R³ en combinación opcionalmente forman un anillo junto con los átomos unidos a los mismos para X, 45 se mencionan "heterociclo saturado que contiene nitrógeno" (por ejemplo, 1,3-imidazolidin-2-ona y 3,4,5,6-tetrahidro-2(1H)-pirimidinona) incluido en el "grupo heterocíclico" definido más arriba.

Cuando el "anillo" tiene "sustituyente/s", la clase y número del mismo no son particularmente limitados, y anillo tiene 1 a 3 sustituyentes seleccionados de los "sustituyentes" definidos más abajo en la/s posición/es sustituible/s. Los ejemplos preferentes de el/los sustituyente/s que el "anillo" puede tener incluyen alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, hidroxilo y 50 átomo de halógeno.

El "alquileno C₁₋₆" del "alquileno C₁₋₆ que opcionalmente tiene sustituyente/s" significa una cadena de alquileno que tiene 1 a 6 átomos de carbono y, por ejemplo, se mencionan metileno, etileno, trimetileno, tetrametileno, pentametileno y hexametileno. Los ejemplos preferentes de "alquileno C₁₋₆" incluyen metileno, etileno y trimetileno, y los ejemplos más preferentes de los mismos incluyen metileno y etileno.

55 Cuando "alquileno C₁₋₆" tiene "sustituyente/s", la clase y número del mismo no son particularmente limitados, y alquileno C₁₋₆ tiene 1 a 3 sustituyentes seleccionados de los "sustituyentes" definidos más abajo en la/s posición/es sustituible/s. Los ejemplos preferentes de los sustituyente/s que "alquileno C₁₋₆" puede tener incluyen alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, hidroxilo, carboxilo y carbamilo, y metilo, isobutilo y carboxilo son más preferentes.

- 5 Cuando "alquileo C₁₋₆" es sustituido por uno o más alquilo C₁₋₆ mencionado más arriba, esto significa una cadena alquileo ramificada (por ejemplo, metilmetileno, dimetilmetileno, 1-metiletileno, 2-metiletileno, 1,1-dimetiletileno, 2,2-dimetiletileno, etilmetileno, dietilmetileno, 1-etiletileno, 2-etiletileno, 1-metiltrimetileno, 1,1-dimetiltrimetileno, 2-metiltrimetileno, 2,2-dimetiltrimetileno, 3-metiltrimetileno, 3,3-dimetiltrimetileno, 1-etiltrimetileno, 2-etiltrimetileno y 3-etiltrimetileno).
- 10 El "alquilenilo C₂₋₆" de "alquilenilo C₂₋₆ que opcionalmente tiene sustituyente/s" es alquilenilo de cadena lineal o cadena ramificada que tiene 2 a 6 átomos de carbono, que tiene enlace/s doble/s en cualquier posición del "alquileo C₁₋₆" mencionado más arriba. La posición y número del enlace doble no es particularmente limitado. Como "alquilenilo C₂₋₆", se mencionan vinileno, 1-propenileno, 2-propenileno, 1-butenileno, 2-butenileno, 3-butenileno y 1-pentenileno, y pueden mencionarse preferentemente vinileno, 1-propenileno y 2-propenileno. Cuando "alquilenilo C₂₋₆" tiene "sustituyente/s", la clase y número del mismo no son particularmente limitados, y alquilenilo C₂₋₆ tiene 1 a 3 sustituyentes seleccionados de los "sustituyentes" definidos más abajo en la/s posición/es sustituible/s. Los ejemplos preferentes de los sustituyente/s que "alquilenilo C₂₋₆" puede tener incluyen alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, hidroxilo y átomo de halógeno,
- 15 El "alquilenilo C₂₋₆" del "alquilenilo C₂₋₆ que opcionalmente tiene sustituyente/s" es alquilenilo de cadena lineal o cadena ramificada que tiene 2 a 6 átomos de carbono, que tiene enlace/s triple/s en cualquier posición del "alquileo C₁₋₆" mencionado más arriba. La posición y número del enlace triple no son particularmente limitados. Como "alquilenilo C₂₋₆", se mencionan etinileno, 1-propinileno, 2-propinileno, 1-butenileno, 2-butenileno, 3-butenileno y 1-pentinileno, y se mencionan preferentemente etinileno, 1-propinileno y 2-propinileno. Cuando "alquilenilo C₂₋₆" tiene "sustituyente/s", la clase y número del mismo no son particularmente limitados, y alquilenilo C₂₋₆ tiene 1 a 3 sustituyentes seleccionados de los "sustituyentes" definidos más abajo en la/s posición/es sustituible/s. Los ejemplos preferentes de los sustituyente/s que "alquilenilo C₂₋₆" puede tener incluyen alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, hidroxilo y átomo de halógeno.
- 20 El "alquilenilo C₂₋₆" del "alquilenilo C₂₋₆ que opcionalmente tiene sustituyente/s" es alquilenilo de cadena lineal o cadena ramificada que tiene 2 a 6 átomos de carbono, que tiene enlace/s triple/s en cualquier posición del "alquileo C₁₋₆" mencionado más arriba. La posición y número del enlace triple no son particularmente limitados. Como "alquilenilo C₂₋₆", se mencionan etinileno, 1-propinileno, 2-propinileno, 1-butenileno, 2-butenileno, 3-butenileno y 1-pentinileno, y se mencionan preferentemente etinileno, 1-propinileno y 2-propinileno. Cuando "alquilenilo C₂₋₆" tiene "sustituyente/s", la clase y número del mismo no son particularmente limitados, y alquilenilo C₂₋₆ tiene 1 a 3 sustituyentes seleccionados de los "sustituyentes" definidos más abajo en la/s posición/es sustituible/s. Los ejemplos preferentes de los sustituyente/s que "alquilenilo C₂₋₆" puede tener incluyen alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, hidroxilo y átomo de halógeno.
- 25 El "cicloalquilideno C₃₋₈" del "cicloalquilideno que opcionalmente tiene sustituyente/s" significa cicloalquilo monocíclico a tricíclico (incluyendo "cicloalquilideno reticulado") que tiene 3 a 8 átomos de carbono y, por ejemplo, se mencionan ciclopropilideno, ciclobutilideno, ciclopentilideno, ciclohexilideno, cicloheptilideno, ciclooctilideno, norboilideno, biciclo[2,2,1]heptilideno y bi.ciclo[2,2,2]octilideno, y se mencionan preferentemente ciclopropilideno, ciclobutilideno, ciclopentilideno y ciclohexilideno.
- 30 Cuando "cicloalquilideno C₃₋₈" tiene "sustituyente/s", la clase y número del mismo no son particularmente limitados, y cicloalquilideno C₃₋₈ tiene 1 a 4 sustituyentes seleccionados de los "sustituyentes" definidos más abajo en la/s posición/es sustituible/s. Los ejemplos preferentes de los sustituyente/s que cicloalquilideno C₃₋₈ puede tener incluyen alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, hidroxilo, amino, átomo de halógeno, haloalquilo C₁₋₆ y haloalcoxi C₁₋₆. Como "anillo" del "anillo que opcionalmente tiene sustituyente/s formados por R⁵ y R⁶ junto con los átomos unidos a los mismos" en -NR⁵CONR⁶- en el que R⁵ y R⁶ pueden ser iguales o diferentes y cada uno es átomo de hidrógeno o alquilo, o R⁵ y R⁶ en combinación opcionalmente forman un anillo junto con los átomos unidos a los mismos, para Y, se mencionan "heterociclo saturado que contiene nitrógeno" (por ejemplo, 1,3-imidazolidin-2-ona y 3,4,5,6-tetrahidro-2(1H)-pirimidinona) incluido en el "grupo heterocíclico" definido más arriba. Cuando el "anillo" tiene "sustituyente/s", la clase y número del mismo no son particularmente limitados, y el anillo tiene 1 a 3 sustituyentes seleccionados de los "sustituyentes" definidos más abajo en la/s posición/es sustituible/s. Los ejemplos preferentes de los sustituyente/s que el "anillo" puede tener incluyen alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₈, hidroxilo y átomo de halógeno.
- 35 El "cicloalquilo C₃₋₈" del "cicloalquilo C₃₋₈ que opcionalmente tiene sustituyente/s" significa cicloalquilo monocíclico a tricíclico (incluyendo "cicloalquilo reticulado") que tiene 3 a 8 átomos de carbono y, por ejemplo, se mencionan ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclooctilo, norbornilo, biciclo[2,2,1]heptilo y biciclo[2,2,2]octilo, y se mencionan preferentemente ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo.
- 40 Cuando "cicloalquilo C₃₋₈" tiene "sustituyente/s", la clase y número del mismo no son particularmente limitados, y cicloalquilo C₃₋₈ tiene 1 a 4 sustituyentes seleccionados de los "sustituyentes" definidos más abajo en la/s posición/es sustituible/s. Los ejemplos preferentes de los sustituyente/s que el cicloalquilo C₃₋₈ puede tener incluyen alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, hidroxilo y átomo de halógeno.
- 45 El "alcoxi C₁₋₆" del "alcoxi C₁₋₆ que opcionalmente tiene sustituyente/s" significa alcoxi de cadena lineal o cadena ramificada que tiene 1 a 6 átomos de carbono y, por ejemplo, se mencionan metoxi, etoxi, n-propoxi, isopropoxi, n-butoxi, isobutoxi, sec-butoxi, terc-butoxi, pentoxi, isopentoxi, neopentoxi, terc-pentoxi, 1-metilbutoxi, 2-metilbutoxi, 1,2-dimetilpropoxi, 1-etilpropoxi, hexiloxi, isohexiloxi, 1-metilpentoxi, 2-metilpentoxi, 3-metilpentoxi, 1,1-dimetilbutoxi, 1,2-dimetilbutoxi, 2,2-dimetilbutoxi, 1-etilbutoxi, 1,1,2-trimetilpropoxi, 1,2,2-trimetilpropoxi, 1-etil-2-metilpropoxi y 1-etil-1-metilpropoxi.
- 50 Los ejemplos preferentes de "alcoxi C₁₋₆" incluyen metoxi, etoxi, n-propoxi, isopropoxi y n-butoxi, y los ejemplos más preferentes incluyen metoxi y etoxi.
- 55

Cuando "alcoxi C₁₋₆" tiene sustituyente/s, la clase y número del mismo no son particularmente limitados, y alcoxi C₁₋₆ tiene 1 a 4 sustituyentes seleccionados de los "sustituyentes" definidos más abajo en la/s posición/es sustituible/s, y la clase y número del sustituyente no son particularmente limitados. Los ejemplos preferentes de lo sustituyente/s que el "alcoxi C₁₋₆" puede tener incluyen alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, hidroxilo y átomo de halógeno.

5 El "mono- o di-alquilamino C₁₋₆" del "mono- o di-alquilamino C₁₋₆ que opcionalmente tiene sustituyente/s" es alquilamino "mono- o di-sustituido por alquilo de cadena lineal o ramificada que tiene 1 a 6 átomos de carbono (número de carbono total de dialquilamino es 2 a 12), y muestra metilamino, dimetilamino, etilamino, dietilamino, metiletilamino, propilamino, dipropilamino, isopropilamino, diisopropilamino, butilamino, dibutilamino, isobutilamino, sec-butilamino, terc-butilamino, pentilamino y hexilamino.

10 Los ejemplos preferentes de "mono- o di-alquilamino C₁₋₆" incluyen metilamino, dimetilamino, etilamino, dietilamino, metiletilamino, propilamino, dipropilamino, isopropilamino y diisopropilamino, y los ejemplos más preferentes incluyen metilamino, dimetilamino, etilamino, dietil-amino, metiletilamino y propilamino.

15 Cuando "mono- o di-alquilamino C₁₋₆" tiene "sustituyente/s", la clase y número del mismo no son particularmente limitados, y mono- o di-alquilamino C₁₋₆ tiene 1 a 4 sustituyentes seleccionados de los "sustituyentes" definidos más abajo en la/s posición/es sustituible/s. Los ejemplos preferentes de los sustituyente/s que el mono- o di-alquilamino C₁₋₆ puede tener incluyen alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, hidroxilo y átomo de halógeno. El "acilamino C₁₋₇" del "acilamino C₁₋₇ que opcionalmente tiene sustituyente/s" es acilamino en el que el resto acilo es alcanilo que tiene 1 a 7 átomos de carbono (por ejemplo, formilo, acetilo, propionilo, butirilo, valerilo, pivaloilo), alquenoilo que tiene 3 a 7 átomos de carbono (por ejemplo, acrililo, metacrililo, crotonoilo), alquinoilo que tiene 3 a 7 átomos de carbono (por ejemplo, propinoilo) y benzoilo, y muestra acetilamino, propionilamino, butirilamino, valerilamino, pivaloilamino y benzoilamino.

20 Los ejemplos preferentes de "acilamino C₁₋₇" incluyen acetilamino, propionilamino, butirilamino, valerilamino, pivaloilamino y benzoilamino, y los ejemplos más preferentes de los mismos incluyen acetilamino, propionilamino y benzoilamino. Cuando "acilamino C₁₋₇" tiene "sustituyente/s", la clase y número del mismo no son particularmente limitados, y acilamino C₁₋₇ tiene 1 a 4 sustituyentes seleccionados de los "sustituyentes" definidos más abajo en la/s posición/es sustituible/s. Los ejemplos preferentes de los sustituyente/s que el acilamino C₁₋₇ puede tener incluyen alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, hidroxilo y átomo de halógeno.

25 Cuando "sulfonilamino que opcionalmente tiene sustituyente/s" tiene "sustituyente/s", la clase y número del mismo no son particularmente limitados, y sulfonilamino tiene sustituyente/s seleccionados de los "sustituyentes" definidos más abajo en el grupo amino. Los ejemplos preferentes de el/los sustituyente/s que la sulfonilamina puede tener incluyen amino, alquilarilo C₁₋₆ y heteroarilo.

30 Cuando "hidrazino que opcionalmente tiene sustituyente/s" tiene "sustituyente/s", la clase y número del mismo no son particularmente limitados, e hidrazino tiene 1 a 3 sustituyentes seleccionados de los "sustituyentes" definidos más abajo en la/s posición/es sustituible/s. Los ejemplos preferentes de los sustituyente/s que hidrazino puede tener incluyen alquilo C₁₋₆, arilo y heteroarilo. Los ejemplos de arilo y heteroarilo son según lo mencionado más arriba.

35 Cuando "guanidino que opcionalmente tiene sustituyente/s" tiene "sustituyente/s", la clase y número del mismo no son particularmente limitados, y guanidino tiene 1 a 3 sustituyentes seleccionados de los "sustituyentes" definidos más abajo en la/s posición/es sustituible/s. Los ejemplos preferentes de los sustituyente/s que guanidino puede tener incluyen hidroxilo, nitro y ciano.

40 Cuando "amidino que opcionalmente tiene sustituyente/s" tiene "sustituyente/s", la clase y número del mismo no son particularmente limitados, y amidino tiene 1 a 3 sustituyentes seleccionados de los "sustituyentes" definidos más abajo en la/s posición/es sustituible/s. Los ejemplos preferentes de los sustituyente/s que amidino puede tener incluyen hidroxilo, nitro y ciano.

45 El "sustituyente" de cada uno de los grupos mencionados más arriba que opcionalmente tienen sustituyentes no es particularmente limitada y, por ejemplo, átomo de halógeno (por ejemplo, átomo de flúor, átomo de cloro, átomo de bromo, átomo de yodo), alquilo C₁₋₆ (por ejemplo, grupo alquilo de cadena lineal o cadena ramificada que tiene 1 a 6 átomos de carbono tal como metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo, pentilo, isopentilo, neopentilo, terc-pentilo, 1-metilbutilo, 2-metilbutilo, 1,2-dimetilpropilo, 1-etilpropilo, hexilo, isohexilo, 1-metilpentilo, 2-metilpentilo, 3-metilpentilo, 1,1-dimetilbutilo, 1,2-dimetilbutilo, 2,2-dimetilbutilo, 1-etilbutilo, 1, 1, 2-trifetilpropilo, 1, 2, 2-trimetilpropilo, 1-etil-2-metilpropilo o 1-etil-1-metilpropilo), cicloalquilo C₃₋₈ (por ejemplo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclooctilo), cicloalquilo C₃₋₈ (por ejemplo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclooctilo), haloalquilo C₁₋₆ (por ejemplo, el alquilo C₁₋₆ mencionado más arriba que tiene al menos un átomo de halógeno mencionado más arriba tal como trifluorometilo),
50 alquilo C₁₋₆ (por ejemplo, alquilo de cadena lineal o cadena ramificada que tiene 1 a 6 átomos de carbono tal como metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo, pentilo, isopentilo, neopentilo, terc-pentilo, 1-metilbutilo, 2-metilbutilo, 1,2-dimetilpropilo, 1-etilpropilo, hexilo, isohexilo, 1-metilpentilo, 2-metilpentilo, 3-metilpentilo, 1,1-dimetilbutilo, 1,2-dimetilbutilo, 2,2-dimetilbutilo, 1-etilbutilo, 1, 1, 2-trifetilpropilo, 1, 2, 2-trimetilpropilo, 1-etil-2-metilpropilo o 1-etil-1-metilpropilo), cicloalquilo C₃₋₈ (por ejemplo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclooctilo), cicloalquilo C₃₋₈ (por ejemplo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclooctilo), haloalquilo C₁₋₆ (por ejemplo, el alquilo C₁₋₆ mencionado más arriba que tiene al menos un átomo de halógeno mencionado más arriba tal como trifluorometilo),
55 alquilo C₁₋₆ (por ejemplo, alquilo de cadena lineal o cadena ramificada que tiene 1 a 6 átomos de carbono tal como metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo, pentilo, isopentilo, neopentilo, terc-pentilo, 1-metilbutilo, 2-metilbutilo, 1, 2-dimetilpropilo, 1-etilpropilo, hexilo, isohexilo, 1-metilpentilo, 2-

metilpentoxi, 3-metilpentoxi, 1,1-dimetilbutoxi, 1,2-dimetilbutoxi, 2,2-dimetilbutoxi, 1-etilbutoxi, 1,1,2-trimetilpropoxi, 1,2,2-trimetilpropoxi, 1-etil-2-metilpropoxi, 1-etil-1-metilpropoxi), haloalcoxi C₁₋₆ (por ejemplo, el alcoxi C₁₋₆ mencionado más arriba que tiene al menos uno de los átomos de halógenos mencionados más arriba tal como trifluorometoxi), arilo C₆₋₁₄ (por ejemplo, fenilo, naftilo, antrilo), ariloxi C₆₋₁₄ (por ejemplo, feniloxi, naftiloxi, antriloxi), hidroxilo, nitro, amino, mono- o di-alquilamino C₁₋₆ (por ejemplo, metilamino, etilamino, dimetilamino, dietilamino, propilamino, isopropilamino, butilamino, diisopropilamino), mono- o di-(cicloalquil C₃₋₈)amino (por ejemplo, ciclopropilamino, ciclobutilamino, ciclopentilamino, ciclohexilamino, cicloheptilamino, ciclooctilamino, norbornilamino, norbornilamino, biciclo[2,2,1]heptilamino, biciclo[2,2,2]octilamino, diciticlopropilamino, diciticlo-3'3utilamino, diciticlohexilamino, diciticloheptilamino, diciticlooctilamino, dinorbornilamino, di-(biciclo[2,2,1]heptil)amino, di-(biciclo[2,2,2]octil)amino), mono- o di-(aril C₆₋₁₄)amino (por ejemplo, fenilamino, naftilamino, antrilamino, difenilamino), acilo C₁₋₁₁ (por ejemplo, alcanoil C₁₋₇ (e. g., formilo, acetilo, propionilo, butirilo, isobutirilo, valerilo, isovalerilo, pivaloilo), alquinoilo C₃₋₇ (por ejemplo, acrililo, metacrililo, crotonoilo), alquinoilo C₃₋₇ (por ejemplo, propioloilo), aroilo C₇₋₁₁ (por ejemplo, benzoilo, 1-naftoilo, 2-naftoilo)], mono- o di-(acil C₁₋₁₁) amino (por ejemplo, amino que tiene el acilo C₁₋₁₁ mencionado más arriba tal como acetilamino, benzoilamino), mono- o di-(alcoxi C₁₋₆-carbonil)amino (por ejemplo, metoxicarbonilamino, etoxicarbonilamino), sulfonilamino, amino-alquilo C₁₋₆ (por ejemplo, aminometilo, amino-etil), mono- o di-(alquil C₁₋₆) amino- alquilo C₁₋₆ (por ejemplo, metilaminometilo, etilaminometilo), amino ciclico C₃₋₈ (por ejemplo, aziridino, azetidino, pirrolidino, piperidino), hidrazino, guanidino, amidino, hidroxilamidino, alcoxiamidino C₁₋₆ (por ejemplo, metoxiamidino, etoxiamidino), aminametilenoamino, imino, carboxi, alcoxi C₁₋₆-carbonilo (por ejemplo, metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, propoxicarbonilo, isopropoxicarbonilo, butoxicarbonilo, isobutoxicarbonilo, terc-butoxicarbonilo, pentiloxicarbonil), carbamoilo, mono- o di-(alquil C₁₋₆)aminocarbonilo (por ejemplo, metilaminocarbonilo, etilaminocarbonilo, propilaminocarbonilo, isopropilaminocarbonilo, butilaminocarbonilo, sec-butilaminocarbonilo, terc-butilaminocarbonilo, dimetilaminocarbonilo, dietilaminocarbonilo, etilmetilaminocarbonilo, dipropilaminocarbonilo, metilpropilaminocarbonilo, diisopropilaminocarbonilo), mono- o di-(aril C₆₋₁₄)aminocarbonilo (por ejemplo, fenilaminocarbonilo, naftilaminocarbonilo), ciano, aralquilo C₇₋₁₃ (por ejemplo, alquilo C₁₋₃ que tiene arilo C₆₋₁₀ tal como bencilo, 1-feniletilo, 2-feniletilo, 1-fenilpropilo, 3-fenilpropilo, 1-fenilbutilo, 4-fenilbutilo, 1-naftilmetilo, 2-naftilmetilo, 1-(1-naftil)etilo, 2-(1-naftil)etilo, 1-(2-naftil)etilo, 2-(2-naftil)etilo), mono- o di-(aralquilo C₇₋₁₃)aminocarbonilo (por ejemplo, bencilaminocarbonilo, 2-feniletilaminocarbonilo), heteroarilo (por ejemplo, pirrolilo, furilo, tienilo, imidazolilo, pirazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, triazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, piridilo, pirazinilo, pirimidinilo, piridazinilo, azepinilo, diazepinilo), heteroaril-alquilo C₁₋₃ (por ejemplo, el alquilo C₁₋₃ mencionado más arriba que tiene el heteroarilo mencionado más arriba tal como 2-piridilmetilo, 3-piridilmetilo, 4-piridilmetilo, 1-(2-piridil)etilo, 1-(3-piridil)etilo, 1-(4-piridil)etilo, 2-(2-piridil)etilo, 2-(3-piridil)etilo, 2-(4-piridil)etilo, 3-(2-piridil)propil), mono- o di-(heteroaril-alquilo C₁₋₃)aminocarbonilo (por ejemplo, 2-piridilmetilaminocarbonilo, 3-piridilmetilaminocarbonil), hidroxilo, mercapto, alquiltio C₁₋₆ (por ejemplo, metiltio, etiltio), ariltio C₆₋₁₄ (por ejemplo, feniltio, naftiltio), -SO₃H, -SO₂NH₂, sulfonamida, oxo y tioxo se mencionan. En la fórmula (1), el anillo A es arilo que opcionalmente tiene sustituyente/s, o heteroarilo que opcionalmente tiene sustituyente/s, y es preferentemente fenilo que opcionalmente tiene sustituyente/s.

Como sustituyente del anillo A, átomo de halógeno (por ejemplo, átomo de flúor, átomo de cloro, particularmente átomo de cloro), alquilo C₁₋₆ que opcionalmente tiene sustituyente/s (por ejemplo, alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido por átomo/s de halógeno, particularmente metilo, trifluorometilo) o alcoxi C₁₋₆ que opcionalmente tiene sustituyente/s (por ejemplo, alcoxi C₁₋₆ opcionalmente sustituido por átomo/s de halógeno, particularmente metoxi) son preferentes. El anillo A es particularmente preferentemente fenilo sustituido por 1 o 2 átomos de flúor o átomos de cloro, más preferentemente fenilo sustituido por átomo/s de flúor o átomo/s de cloro en la posición 3 y/o la posición 4, más preferentemente 3,4-diclorofenilo o 3,4-difluorofenilo. El anillo B es grupo heterocíclico divalente que opcionalmente tiene sustituyente/s, cicloalquileno C₃₋₈ que opcionalmente tiene sustituyente/s, preferentemente heteroarileno que opcionalmente tiene sustituyente/s. Los ejemplos preferentes de anillo B incluyen tienileno, piridileno, tiazolileno opcionalmente sustituido por metilo, 1,3,4-tiadiazolileno, piridazinileno que es opcionalmente sustituido por oxo, y opcionalmente parcialmente hidrogenado, indenotiazolileno, naftotiazolileno, tiazolopiridileno y benzotiazolileno, tiazolopiridileno opcionalmente parcialmente hidrogenado, isoxazolileno, pirimidinileno, cromenileno opcionalmente sustituido por oxo, quinazolinileno, benzoazepinileno, tienopiridileno, indanileno opcionalmente sustituido por oxo, furileno, imidazolileno, pirazinileno, ciclopentileno y etrazolileno, los ejemplos más preferentes de los mismos incluyen tienileno, tiazolileno, 1,3,4-tiadiazolileno, y piridazinileno que está opcionalmente sustituido por oxo y opcionalmente parcialmente hidrogenado. Como una realización más preferente, puede mencionarse tiazolileno. Como otra realización aún más preferente, puede mencionarse 1,3,4-tiadiazolileno. Como otra realización aún más preferente, puede mencionarse piridazinileno opcionalmente parcialmente hidrogenado, que es opcionalmente sustituido por oxo. Como sustituyente del anillo B, alquilo C₁₋₆ y oxo son preferentes, y metilo es más preferente.

m es un número entero de 0 a 2, preferentemente 0 o 2, y más preferentemente 0.

n es un número entero de 1 a 5, preferentemente 1 a 3, y más preferentemente 1.

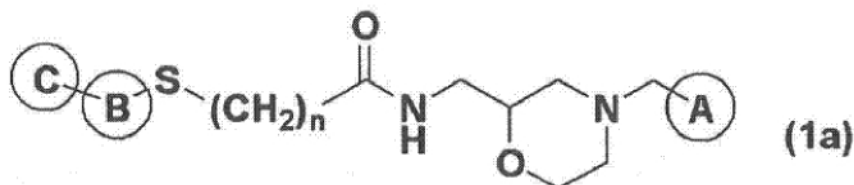
60 X es un enlace, -NH-, -NR¹- en la que R¹ es alquilo C₁₋₆ que opcionalmente tiene sustituyente/s, de aquí en adelante los mismos, -CO-, -CO₂-, OCO-, -CONR^a- en el que R^a es átomo de hidrógeno o alquilo C₁₋₆ que opcionalmente tiene sustituyente/s, de aquí en adelante los mismos, -NR^aCO-, -NR²CONR³- en el que R² y R³ pueden ser iguales o

- diferentes y cada uno es átomo de hidrógeno o alquilo C₁₋₆ que opcionalmente tiene sustituyente/s. Alternativamente, R² y R³ en combinación opcionalmente forman, junto con los átomos unidos a los mismos, un anillo que opcionalmente tiene sustituyente/s, de aquí en adelante los mismos, átomo de oxígeno, átomo de azufre, -SO-, -SO₂-, -NR^aSO₂-, -SO₂NR^a-, alquilenilo C₁₋₆ que opcionalmente tiene sustituyente/s, alquilenilo C₂₋₆ que opcionalmente tiene sustituyente/s, alquilenilo C₂₋₆ que opcionalmente tiene sustituyente/s, -O-X^a en el que X^a es alquilenilo C₁₋₆ que opcionalmente tiene sustituyente/s, de aquí en adelante los mismos, -X^a-O-, -CO-X^a-, -X^a-CO-, -CONR^a-X^a-, -X^a-CONR^a-, -NR^aCO-X^a-, -X^a-NR^aCO-, -S-X^a-, X^a-S-, -SO-X^a-, -X^a-SO-, -NR^a-X^a-, -X^a-NR^a-, -SO₂-X^a-, -X^a-SO₂-, -C(=N-CO₂-R¹)-, -C(=N-SO₂-R¹)-, -C(-N-SO₂NH₂)-, C(=CH-NO₂)-, -C(=N-CN)-, o cicloalquilideno C₃₋₈ que opcionalmente tiene sustituyente/s;
- 10 preferentemente un enlace, -NH-, -NR¹-, -CO-, -CO₂-, -OCO-, -CONR^a-, -NR^aCO-, -NR²CONR³-, átomo de oxígeno, átomo de azufre, -SO-, -SO₂-, -NR^aSO₂-, -SO₂NR^a-, alquilenilo C₂₋₆ que opcionalmente tiene sustituyente/s, -X^a-CO-, -CONR^a-X^a-, -X^a-CONR^a-, NR^aCO-X^a-, -X^a-NR^aCO- o cicloalquilideno C₃₋₈ que opcionalmente tiene sustituyente/s;
- 15 más preferentemente un enlace, -CO-, -CONR^a-, -NR^aCO-, -CO-X^a-, -X^a-CO-, -CONR^a-X^a-, -X^a-CONR^a-, -NR^aCO-X^a- o -X^a-NR^aCO-. Aún más preferentemente, el mismo es un enlace, -CO-, -CO-X^a-, -X^a-CO-, -NR^aCO-X^a- o -X^a-NR^aCO-, aún más preferentemente un enlace, -CO-, -CO-X^a-, y además más preferentemente -CO-X^a- o -X^a-CO-. R¹ es alquilo C₁₋₆ que opcionalmente tiene sustituyente/s, preferentemente alquilo C₁₋₃; R² y R³ pueden ser iguales o diferentes y cada uno es átomo de hidrógeno o alquilo C₁₋₆ que opcionalmente tiene sustituyente/s, preferentemente átomo de hidrógeno o alquilo C₁₋₃; R^a es átomo de hidrógeno o alquilo C₁₋₆ que opcionalmente tiene sustituyente/s,
- 20 preferentemente átomo de hidrógeno o alquilo C₁₋₃; X^a es alquilenilo C₁₋₆ que opcionalmente tiene sustituyente/s, preferentemente alquilenilo C₁₋₃.
- Y es un enlace, -NH-, -NR⁴- en el que R⁴ es alquilo C₁₋₆ que opcionalmente tiene sustituyente/s, de aquí en adelante los mismos, -CO-, -CO₂-, -OCO-, -CONR^b- en el que R^b es átomo de hidrógeno o alquilo C₁₋₆ que opcionalmente tiene sustituyente/s, de aquí en adelante los mismos, -NR^bCO-, -NR⁵CONR⁶- en el que R⁵ y R⁶ pueden ser iguales o diferentes y cada uno es átomo de hidrógeno o alquilo C₁₋₆ que opcionalmente tiene sustituyente/s.
- 25 O, R⁵ y R⁶ en combinación opcionalmente forman, junto con los átomos unidos a los mismos, a anillo que opcionalmente tiene sustituyente/s, de aquí en adelante los mismos, átomo de oxígeno, átomo de azufre, -SO-, -SO₂NR^bSO₂-, -SO₂NR^b-, alquilenilo C₁₋₆ opcionalmente
- 30 que tiene sustituyente/s, alquilenilo C₂₋₆ que opcionalmente tiene sustituyente/s, alquilenilo C₂₋₆ que opcionalmente tiene sustituyente/s, -O-X^b- en el que X^b es alquilenilo C₁₋₆ que opcionalmente tiene sustituyente/s, de aquí en adelante los mismos, -X^b-O-, -CO-X^b-, X^b-CO-, -CDNR^b-X^b-, -X^b-CONR^b-, -NR^bCO-X^b-, -X^b-NR^bCO-, -S-X^b-, -X^b-S-, -SO-X^b-, -X^b-SO-, -NR^b-X^b-, -X^b-NR^b-, SO₂-X^b-, -X^b-SO₂-, -C(=N-CO₂-R⁴)-, -C(=N-SO₂-R⁴)-, -C(=N-SO₂NH₂)-C(-CH-N O₂)- o -C(=N-CN)-; preferentemente un enlace, -NH-, -NR⁴-, -CO-, -CO₂-, -OCO-, -CONR^b-, -NR^bCO-, -NR⁵CONR⁶-, átomo de oxígeno, átomo de azufre, -SO-, -SO₂-, -NR^bSO₂-, SO₂NR^b-, -CO-X^b-, -CONR^b-X^b-, -X^b-CONR^b-, -NR^bCO-X^b- o -X^b-NR^bCO-; más preferentemente, un enlace, -CO-, -CONR^b-, -NR^bCO-, -CO-X^b-, -X^b-CO-, -CONR^b-X^b-, -X^b-CONR^b-, -NR^bCO-X^b- o -X^b-NR^bCO-, Y es más preferentemente un enlace, -CO-, -CO-X^b-, X^b-CO-, -NR^bCO-X^b- o -X^b-NR^bCO-, aún más preferentemente un enlace, -CO-, -CO-X^b-, X^b-CO-, aún más preferentemente un enlace, -CO-X^b- o -X^b-CO-, además más preferentemente un enlace.
- 40 R⁴ es alquilo C₁₋₆ que opcionalmente tiene sustituyente/s, preferentemente alquilo C₁₋₃; R⁵ y R⁶ pueden ser iguales o diferentes y cada uno es átomo de hidrógeno o alquilo C₁₋₆ que opcionalmente tiene sustituyente/s, preferentemente átomo de hidrógeno o alquilo C₁₋₃; R^b es átomo de hidrógeno o alquilo C₁₋₆ que opcionalmente tiene sustituyente/s, preferentemente átomo de hidrógeno o alquilo C₁₋₃; X^b es alquilenilo C₁₋₆ que opcionalmente tiene sustituyente/s, preferentemente alquilenilo C₁₋₃.
- 45 Z es átomo de hidrógeno, átomo de halógeno, alquilo C₁₋₆ que opcionalmente tiene sustituyente/s, cicloalquilo C₃₋₈ que opcionalmente tiene sustituyente/s, arilo que opcionalmente tiene sustituyente/s, grupo heterocíclico que opcionalmente tiene sustituyente/s, hidroxi, nitro, amino, ciano, alcoxi C₁₋₆ que opcionalmente tiene sustituyente/s, mono- o di-alquilamino C₁₋₆ que opcionalmente tiene sustituyente/s, acilamino C₁₋₇ que opcionalmente tiene sustituyente/s, sulfonilamino que opcionalmente tiene sustituyente/s, hidrazino que opcionalmente tiene sustituyente/s, guanidino que opcionalmente tiene sustituyente/s, o amidino que opcionalmente tiene sustituyente/s;
- 50 preferentemente átomo de hidrógeno, átomo de halógeno, alquilo C₁₋₆ que opcionalmente tiene sustituyente/s, cicloalquilo C₃₋₈ que opcionalmente tiene sustituyente/s, arilo que opcionalmente tiene sustituyente/s, grupo heterocíclico que opcionalmente tiene sustituyente/s, hidroxi, nitro, amino, ciano, alcoxi C₁₋₆ que opcionalmente tiene sustituyente/s, mono- o di-alquilamino C₁₋₆ que opcionalmente tiene sustituyente/s, acilamino C₁₋₇ que opcionalmente tiene sustituyente/s, sulfonilamino que opcionalmente tiene sustituyente/s, hidrazino que opcionalmente tiene sustituyente/s,
- 55 sustituyente/s, guanidino que opcionalmente tiene sustituyente/s, o amidino que opcionalmente tiene sustituyente/s; más preferentemente, átomo de hidrógeno, hidroxi, amino, alquilo C₁₋₆ que opcionalmente tiene sustituyente/s, alcoxi C₁₋₆ que opcionalmente tiene sustituyente/s, arilo que opcionalmente tiene sustituyente/s o un grupo heterocíclico que opcionalmente tiene sustituyente/s. Más preferentemente, Z es átomo de hidrógeno, hidroxi o amino, aún más

preferentemente hidroxilo o amino. Como una realización aún más preferible, puede mencionarse hidroxilo. Como otra realización aún más preferible, puede mencionarse amino.

Los ejemplos preferentes del grupo representado por Z-Y-X- incluyen átomo de hidrógeno, carboxilo, carboximetilo, amino, carbamoilo, carbamoilmetilo y (2-amino-2-oxoetil)amino-carbonilo.

- 5 Como el compuesto representado por la fórmula (1), un compuesto representado por la fórmula (1a)



en la que el anillo C es arilo que opcionalmente tiene sustituyente/s o heteroarilo, y otros símbolos son según lo que se define más arriba, es también preferente.

- 10 En la fórmula (1a), el anillo C es preferentemente fenilo, piridilo, 1,2,4-oxadiazolilo que puede estar parcialmente hidrogenado, 1,2,4-triazolilo, tetrazolilo o isoxazolilo.

Como sustituyente del anillo C, alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, hidroxilo, nitro, amino, ciano, carboxi, alcoxi C₁₋₆-carbonilo, carbamoilo y oxo son preferentes, y metoxi, hidroxilo, amino, carboxi, metilo, carbamoilo y oxo son más preferentes.

Los compuestos específicos más preferentes de la fórmula (1) incluyen

- (2S)-[4-(carboximetil)tiazol-2-iltio]-N-[[4-(3,4-diclorobencil)morfolin-2-il]metil]acetamida,
- 15 (2S)-[4-(3-aminofenil)tiazol-2-iltio]-N-[[4-(3,4-diclorobencil)morfolin-2-il]metil]acetamida,
- (2S)-[4-(3-carbamoil-4-hidroxifenil)tiazol-2-iltio]-N-[[4-(3,4-diclorobencil)morfolin-2-il]metil]acetamida,
- (2S)-N-[[4-(3,4-diclorobencil)morfolin-2-il]metil]-[4-(piridin-4-il)tiazol-2-iltio]acetamida,
- (2S)-N-[[4-(3,4-diclorobencil)morfolin-2-il]metil]-[4-(3,4-dimetoxifenil)tiazol-2-iltio]acetamida,
- (2S)-(4-carbamoiltiazol-2-iltio)-N-[[4-(3,4-diclorobencil)morfolin-2-il]metil]acetamida,
- 20 (2S)-{4-[(2-amino-2-oxoetil)aminocarbonil]tiazol-2-iltio}-N-[[4-(3,4-diclorobencil)morfolin-2-il]metil]acetamida,
- (2S)-N-[[4-(3,4-diclorobencil)morfolin-2-il]metil]-[4-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)tiazol-2-iltio]acetamida,
- (2S)-(5-amino-8H-indeno(1,2-d]tiazol-2-iltio)-N-[[4-(3,4-diclorobencil)morfolin-2-il]metil]acetamida,
- (2S)-{4-[(2-amino-2-oxoetil)aminocarbonil]feniltio}-N-[[4-(3,4-diclorobencil)morfolin-2-il]metil]acetamida,
- (2S)-{4-[(2-carboxietil)aminocarbonil]tiazol-2-iltio}-N-[[4-(3,4-diclorobencil)morfolin-2-il]metil]acetamida,
- 25 (2S)-(5-acetamino-1,3,4-tiadiazol-2-iltio)-N-[[4-(3,4-diclorobencil)morfolin-2-il]metil]acetamida,
- (2S)-4-(4-carbamoiltiazol-2-iltio)-N-[[4-(3,4-diclorobencil)morfolin-2-il]metil]butiramida,
- (2S)-N-[[4-(3,4-diclorobencil)morfolin-2-il]metil]-[4-(1H-tetrazol-5-il)tiazol-2-iltio]acetamida,
- (2S)-N-[[4-(3,4-diclorobencil)morfolin-2-il]metil]-[1,3]tiazololo[5,4-b]piridin-2-iltio]acetamida,
- (2S)-(E)-[4-(2-carbamoiletén-1-il)tiazol-2-iltio]-N-[[4-(3,4-diclorobencil)morfolin-2-il]metil]acetamida,
- 30 (2S)-[4-(carbamoilmetil)tiazol-2-iltio]-N-[[4-(3,4-difluorobencil)morfolin-2-il]metil]acetamida,
- (2S)-[4-(carbamoilmetil)tiazol-2-iltio]-N-[[4-(4-fluorobencil)morfolin-2-il]metil]acetamida,
- (2S)-(4-carboxi-5-metiltiazol-2-iltio)-N-[[4-(3,4-diclorobencil)morfolin-2-il]metil]acetamida,
- (2S)-(4-carbamoil-5-metiltiazol-2-iltio)-N-[[4-(3,4-diclorobencil)morfolin-2-il]metil]acetamida,

(2S)-(4-carbamoiiltiazol-2-iltio)-N-[[4-(3-cloro-4-fluorobencil)morfolin-2-il]metil]acetamida,
 (2S)-[4-(2-amino-2-oxoetil)aminocarboniiltiazol-2-iltio]-N-[[4-(3,4-difluorobencil)morfolin-2-il]metil]acetamida,
 (2S)-(5-amino-7,3,4-tiadiazol-2-iltio)-N-[[4-(3-clorobencil)morfolin-2-il]metil]acetamida,
 (2S)-(5-amino-1,3,4-tiadiazol-2-iltio)-N-[[4-(3,4-difluorobencil)morfolin-2-il]metil]acetamida,
 5 (2S)-N-((4-(3,4-diclorobencil)morfolin-2-il]metil)-(pirimidin-2-iltio)acetamida,
 (2S)-(3-acetil-2-oxo-2H-cromen-5-iltio)-N-[[4-(3,4-diclorobencil)morfolin-2-il]metil]acetamida,
 (2S)-N-[[4-(3,4-difluorobencil)morfolin-2-il]metil]-(6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-iltio)acetamida,
 (2S)-[5-(carbamoiilmetil)pirazin-2-iltio]-N-[[4-(3,4-diclorobencil)morfolin-2-il]metil]acetamida, y
 (2S)-4-(ciclopentarresulfonyl)-N-[[4-(3-cloro-4-fluorobencil)morfolin-2-il]metil]butiramida,

10 Debido a que el compuesto de la fórmula (1) y una sal farmacéuticamente aceptable del mismo puede estar presente en forma de un hidrato o un solvato (por ejemplo, solvato de etanol), los hidratos y solvatos del mismo también están comprendidos en la presente invención. Además, debido a que el compuesto de la fórmula (1) tiene un átomo asimétrico, al menos dos clases de isómeros ópticos están presentes. El isómero óptico y racemato del mismo están comprendidos en la presente invención. El compuesto de la fórmula (1) puede sintetizarse mediante lo
 15 siguientes procedimientos (1) a (11), un procedimiento en conformidad con el procedimiento, aquellos con experiencia común en la técnica en la síntesis orgánica y un procedimiento en conformidad con el procedimiento descrito en lo documentos W097/24325, W098/25617, W098/02151, W098/04554, W000/34278, W099/55324, W099/55330, W000/58305, W000/31033, W000/53600, W001/14333, W002/66460, W002/88111, W002/18335, W002/26722, W002/26723, W003/82292, W003/82294, W003/82861, W003/82862, W003/82295, W003/82863,
 20 W003/99287 y W003/99798.

Los siguientes procedimientos (1) a (11) muestran los ejemplos del procedimiento de producción del compuesto (el compuesto de la fórmula (1)) de la presente invención, que no deben interpretarse como restrictivos.

25 Los compuestos de las fórmulas (2) a (26) que deben utilizarse para los siguientes procedimientos (1) a (11) pueden sintetizarse mediante un procedimiento conocido por aquellos con experiencia común en la técnica de la síntesis orgánica, y un procedimiento en conformidad con los procedimientos descritos en las referencias mencionadas más arriba.

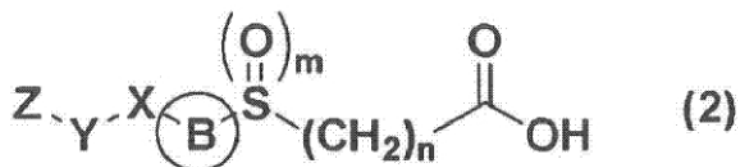
30 El término "sustituyente necesario para la construcción de heteroarilo (incluyendo heteroarileno)" utilizado para la explicación de los siguientes procedimientos sintéticos significa un sustituyente necesario para la construcción de heteroarilo, con un catalizador ácido o básico, luz y calor y, en la mayoría de los casos, mediante una reacción por adición o una reacción por condensación que acompaña la eliminación de agua, alcohol, ácido o hidrógeno halogenado.

35 Como "sustituyente necesario para la construcción de heteroarilo" específico mencionado más arriba, se mencionan cualquiera de las combinaciones de bromoacetilo y tioamida para la construcción de tiazol, cualquiera de las combinaciones de hidroxiamidina y ácido carboxílico para la construcción de 1,2,4-oxadiazol, cualquiera de las combinaciones de hidrazida y ácido carboxílico para la construcción de 1,3,4-oxadiazol, cualquiera de las combinaciones de s-metiltoamida e hidrazida para la construcción de 1,2,4-triazol, cualquiera de las combinaciones de imidato e hidrazida.

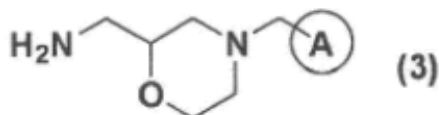
El término "bajo enfriamiento con hielo o a temperatura ambiente" utilizado para la explicación de los siguientes procedimientos sintéticos significa 0°C a 30°C.

40 Procedimiento (1)

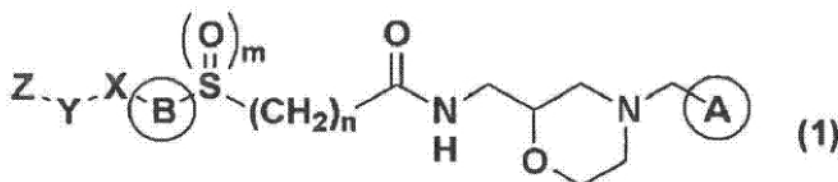
Haciendo reaccionar un compuesto representado por la fórmula (2)



en la que cada símbolo es según lo que se define más arriba, o una sal de adición ácida del mismo, con un compuesto representado por la fórmula (3)



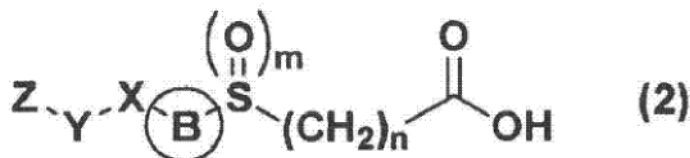
5 en la que cada símbolo es según lo que se define más arriba, o una sal de adición ácida del mismo, en un disolvente apropiado que no inhibe la reacción (por ejemplo, tetrahidrofurano (de aquí en adelante abreviado como THF),
 10 diclorometano, N,N-dimetilformamida (de aquí en adelante abreviada como DMF) o un disolvente mixto de los mismos), en presencia de una amina terciaria tal como trietilamina y diisopropiletilamina, y utilizando un agente de condensación (por ejemplo, dicitclohexilcarbodiimida (de aquí en adelante abreviada como DCC), N-(3-dimetilainopropil)-N'-etilcarbodiimida (de aquí en adelante abreviada como EDC) o un hidrocioruro del mismo,
 15 2-etoxi-1-etoxicarbonil-1,2-dihidroxiquinolina (de aquí en adelante abreviada como EEDQ), carbodiimidazol (de aquí en adelante abreviado como CDT), cianuro de dietilforilo, benzotriazol-l-iloxi tripirrolidinofosfonio hexafluorofosfato (de aquí en adelante abreviado como PyBOP), difenilfosforil azida (de aquí en adelante abreviada como DPPA), cloroformato de isobutilo, cloruro de dietilacetilo o cloruro de trimetilacetilo] olo, o en combinación con un aditivo tal como N-hidroxisuccinimida (de aquí en adelante abreviada como HONSu), hidroxibenzotriazol (de aquí en adelante abreviado como HOBT), o 3-hidroxí-4-oxo-3, 4-dihidro-1, 2, 3-benzotriazina (de aquí en adelante abreviada como HOBT), o 4-dimetilaminopiridina (de aquí en adelante abreviada como DMAP), a una temperatura de generalmente -30°C a 80°C, preferentemente -10°C a 25°C, durante 1 - 24 horas, puede obtenerse un compuesto representado por la fórmula (1)



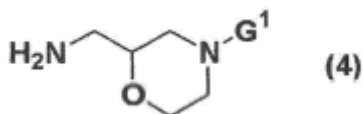
20 en la que cada símbolo es según lo que se define más arriba. Además, llevando a cabo la reacción similar utilizando un derivado reactivo de un compuesto de la fórmula (2) (por ejemplo, cloruro ácido, acilimidazol), puede obtenerse un compuesto representado por la fórmula (1). Generalmente, esta reacción se lleva a cabo en un disolvente apropiado que no inhibe la reacción (por ejemplo, THF, diclorometano, cloroformo, benceno o un disolvente mixto de los mismos), en presencia de amina terciaria tal como trietilamina o piridina, bajo enfriamiento con hielo o a temperatura ambiente durante 1 - 24 horas.

Procedimiento (2)

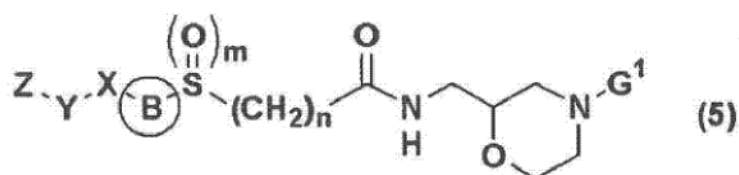
Haciendo reaccionar un compuesto representado por la fórmula (2)



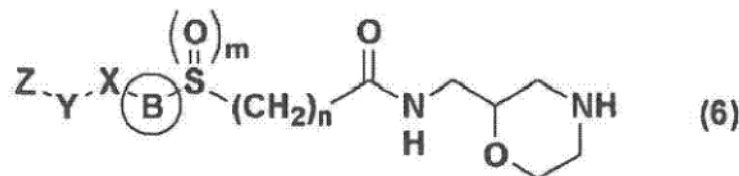
30 en la que cada símbolo es según lo que se define más arriba, o una sal de adición ácida del mismo, con un compuesto representado por la fórmula (4)



5 en la que G¹ es un grupo protector (por ejemplo, terc-butoxiarbonilo (Boc), benciloxycarbonilo (Cbz), o una sal de adición ácida del mismo, en un disolvente apropiado que no inhibe la reacción (THF, diclorometano, DMF o un disolvente mixto de los mismos), en presencia de una amina terciaria tal como tri-etilamina y diisopropiletilamina, y un agente de condensación (igual que el agente de condensación descrito en el procedimiento (1)) bajo enfriamiento con hielo o a temperatura ambiente durante 1 - 24 horas, puede obtenerse un compuesto representado por la fórmula (5)



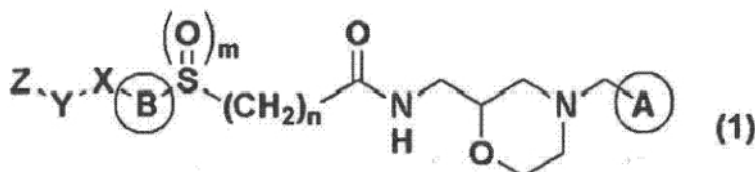
10 en la que cada símbolo es según lo que se define más arriba. El compuesto se desprotege, cuando el grupo protector es un grupo Boc, por ejemplo, mediante la reacción en un disolvente inerte tal como acetonitrilo, THF, 1,4-dioxano y acetato de etilo, utilizando un ácido tal como cloruro de hidrógeno o ácido trifluoroacético (de aquí en adelante abreviado como TFA), generalmente -30°C a 60°C durante 10 minutos a 24 horas, y cuando el grupo protector es un grupo Cbz, por ejemplo, por hidrogenación en un disolvente inerte tal como metanol, etanol o acetato de etilo, en presencia de un catalizador tal como paladio carbono, o la reacción utilizando bromuro de hidrógeno-ácido (por ejemplo, ácido acético) durante generalmente -30°C a 60°C durante 10 minutos a 24 horas, por lo que puede obtenerse un compuesto representado por la fórmula (6)



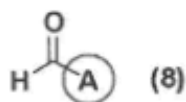
20 en la que cada símbolo es según lo que se define más arriba. Haciendo reaccionar este compuesto con un compuesto representado por la fórmula (7)



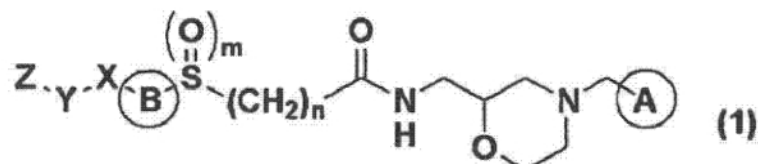
25 en la que L¹ es un grupo saliente tal como cloro, bromo, yodo, metanosulfonilo, p-toluenosulfonilo o trifluorometanosulfonilo, y otros símbolos son según lo que se define más arriba, en un disolvente apropiado que no inhibe la reacción (THF, diclorometano, DMF o un disolvente mixto de los mismos), en presencia de una base tal como trietilamina, piridina, DMAP, carbonato de potasio, carbonato hidrógeno de sodio e hidróxido de sodio, bajo enfriamiento con hielo o a temperatura ambiente durante 1 - 24 horas, puede obtenerse un compuesto representado por la fórmula (1)



30 en la que cada símbolo es según lo que se define más arriba. Además, haciendo reaccionar un compuesto de la fórmula (6) con un aldehído compuesto representado por la fórmula (8)



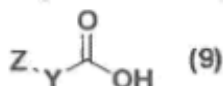
- 5 en la que cada símbolo es según lo que se define más arriba, en presencia de borohidruro de sodio, cianoborohidruro de sodio, triacetoxiborohidruro de sodio, en un disolvente apropiado que no inhibe la reacción (metanol, etanol, diclorometano, THF, acetonitrilo, 1,4-dioxano), utilizando, cuando sea necesario, un catalizador ácido tal como ácido acético, ácido p-toluensulfónico, complejo boro trifluoruro - dietil éter, generalmente a 0°C a 100°C durante 10 minutos a 24 horas, puede obtenerse un compuesto representado por la fórmula (1)



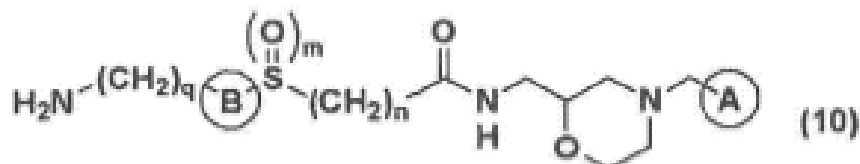
en la que cada símbolo es según lo que se define más arriba.

Procedimiento (3)

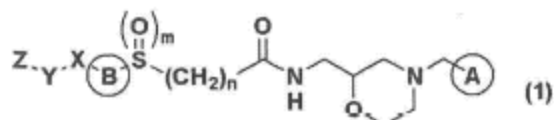
- 10 Un compuesto de la fórmula (1), en la que X es -CONH-(CH₂)_q- en la que q es un número entero de 0 a 6, también puede sintetizarse mediante el siguiente procedimiento. Es decir, haciendo reaccionar un compuesto representado por la fórmula (9)



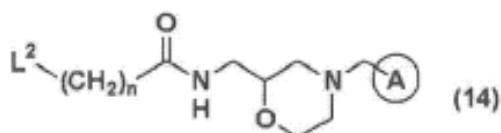
- 15 En la que cada símbolo es según lo que se define más arriba, o una sal de adición ácida del mismo, con un compuesto representado por la fórmula (10)



- 20 en la que q es un número entero de 0 a 6, y otros símbolos son según lo que se define más arriba, o una sal de adición ácida del mismo, en un disolvente apropiado que no inhibe la reacción (por ejemplo, THF, diclorometano, DMF o un disolvente mixto de los mismos), en presencia de una amina terciaria tal como trietilamina o diisopropiletilamina y un agente de condensación (igual que el agente de condensación descrito en el procedimiento (1)) bajo enfriamiento con hielo o a temperatura ambiente durante 1 - 24 horas, puede obtenerse un compuesto representado por la fórmula (1)

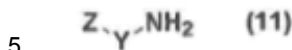


- 25 en la que cada símbolo es según lo que se define más arriba y X es -CONH-(CH₂)_q- en la que q es un número entero de 0 a 6. Además, llevando a cabo la reacción similar utilizando un derivado reactivo del compuesto de la fórmula (9) (cloruro ácido, imidazol de acilo), puede obtenerse un compuesto representado por la fórmula (14).

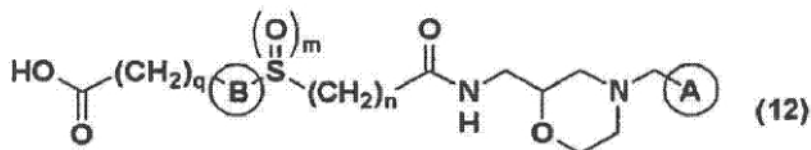


Procedimiento (4)

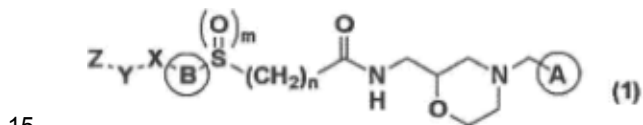
Un compuesto de la fórmula (1), en la que X es -NHCO-(CH₂)_q- en la que q es un número entero de 0 a 6, también puede sintetizarse mediante el siguiente procedimiento. Es decir, haciendo reaccionar un compuesto representado por la fórmula (11)



en la que cada símbolo es según lo que se define más arriba, o una sal de adición ácida del mismo, con un compuesto representado por la fórmula (12)



10 en la que q es un número entero de 0 a 6, y otros símbolos son según lo que se define más arriba, o una sal de adición ácida del mismo, en un disolvente apropiado que no inhibe la reacción (por ejemplo, THF, diclorometano, DMF o un disolvente mixto de los mismos), en presencia de una amina terciaria tal como trietilamina o diisopropiltilamina, y un agente de condensación (igual que el agente de condensación descrito en procedimiento (2)) bajo enfriamiento con hielo o a temperatura ambiente durante 1 - 24 horas, puede obtenerse un compuesto representado por la fórmula (1)



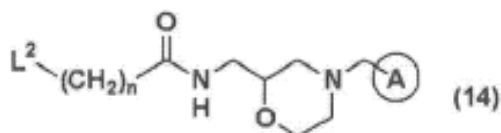
en la que cada símbolo es según lo que se define más arriba, y X es -NHCC-(CH₂)_q- en la que q es un número entero de 0 a 6. Además, llevando a cabo una reacción similar utilizando un derivado reactivo de un compuesto de la fórmula (12) (cloruro ácido, imidazol de acilo), puede obtenerse un compuesto representado por la fórmula (1).

Procedimiento (5)

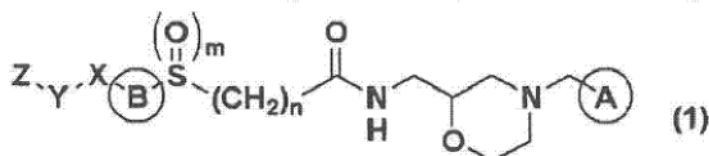
20 Un compuesto de la fórmula (1), en la que m=0 también puede sintetizarse mediante el siguiente procedimiento. Es decir, haciendo reaccionar un compuesto representado por la fórmula (13)



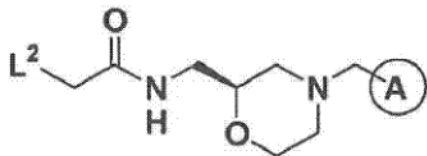
25 en la que cada símbolo es según lo que se define más arriba, o una sal de adición ácida del mismo, en un disolvente apropiado que no inhibe la reacción (por ejemplo, diclorometano, cloroformo, dicloroetano, dietil éter, dimetilformamida, agua o un disolvente mixto de los mismos), con un compuesto representado por la fórmula (14)



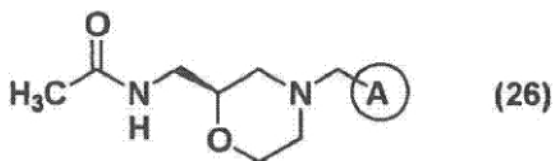
30 en la que L² es un grupo saliente tal como cloro, bromo, yodo, metanosulfonilo, p-toluenosulfonilo y trifluorometanosulfonilo, y otros símbolos son según lo que se define más arriba, o una sal de adición ácida del mismo, en presencia de una base tal como trietilamina, piridina, DMAP, carbonato de potasio, carbonato hidrógeno de sodio o hidróxido de sodio, bajo enfriamiento con hielo o a temperatura ambiente durante 1 - 24 horas, puede obtenerse un compuesto representado por la fórmula (1)



en la que cada símbolo es según lo que se define más arriba y $m=0$. De los compuestos representados por la fórmula (14), un compuesto representado por la siguiente fórmula, en la que n es 1, que es una forma ópticamente activa



5 en la que cada símbolo es según lo que se define más arriba, o una sal de adición ácida del mismo, puede obtenerse haciendo reaccionar a compuesto representado por la fórmula (26)



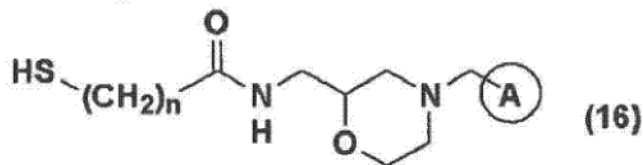
10 en la que cada símbolo es según lo que se define más arriba, o una sal de adición ácida del mismo, con un agente halogenado tal como cloro, bromo, tribromuro de piridinio, tribromuro de trimetilfenilamonio o yodo, en un disolvente apropiado que no inhibe la reacción (por ejemplo, diclorometano, cloroformo, dicloroetano, ácido acético o un disolvente mixto de los mismos) a 0°C a 100°C durante 10 minutos - 24 horas. Un compuesto representado por la fórmula (26) y una sal de adición ácida del mismo son compuestos nuevo, y pueden producirse por acetilación de una forma ópticamente activa de un compuesto representado por la fórmula (3) mencionada más arriba mediante un procedimiento convencional.

15 **Procedimiento (6)**

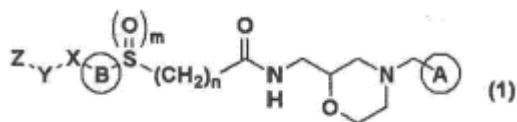
Un compuesto de la fórmula (1), en la que $m=0$ también puede sintetizarse mediante el siguiente procedimiento. Es decir, haciendo reaccionar un compuesto representado por la fórmula (15)



20 en la que L^4 es un grupo saliente tal como cloro, bromo, yodo, metanosulfoniloxi, p-toluenosulfoniloxi o trifluorometanosulfoniloxi, y otros símbolos son según lo que se define más arriba, o una sal de adición ácida del mismo, en un disolvente apropiado que no inhibe la reacción (por ejemplo, diclorometano, cloroformo, dicloroetano, dietil éter, dimetilformamida, agua o un disolvente mixto de los mismos), con un compuesto representado por la fórmula (16)



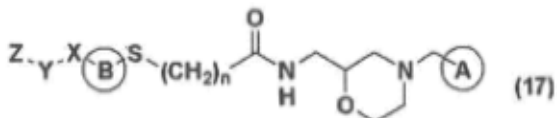
25 en la que cada símbolo es según lo que se define más arriba, o una sal de adición ácida del mismo, en presencia de una base tal como trietilamina, piridina, DMAP, carbonato de potasio, carbonato hidrógeno de sodio o hidróxido de sodio, bajo enfriamiento con hielo o a temperatura ambiente durante 1 - 24 horas, puede obtenerse un compuesto representado por la fórmula (1)



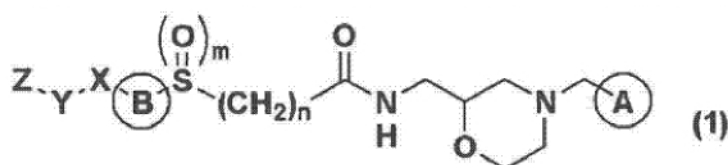
30 en la que cada símbolo es según lo que se define más arriba y $m=0$.

Procedimiento (7)

Un compuesto de la fórmula (1), en la que $m=1$ o 2 también puede sintetizarse mediante el siguiente procedimiento. Es decir, haciendo reaccionar un compuesto representado por la fórmula (17)



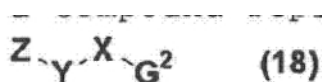
- 5 en la que cada símbolo es según lo que se define más arriba, o una sal de adición ácida del mismo, utilizando un oxidante tal como ácido *m*-cloroperbenzoico en un disolvente apropiado que no inhibe la reacción (por ejemplo, hidrocarburo halogenados tal como diclorometano, dicloroetano, cloroformo o un disolvente mixto de los mismos), o
 10 utilizando un oxidante tal como peróxido de hidrógeno acuoso en un disolvente de ácido carboxílico tal como ácido acético, ácido trifluoroacético o ácido fórmico, a una temperatura de generalmente -30°C a 80°C , preferentemente -10°C a 60°C durante 0,5 - 24 horas, puede obtenerse un compuesto representado por la fórmula (1)



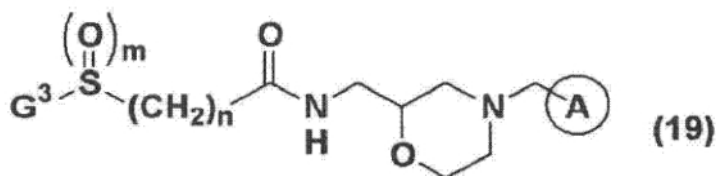
- 15 en la que cada símbolo es según lo definido más arriba y $m=1$ o 2 . Cuando, en la reacción mencionada más arriba, un grupo amino irrelevante para la reacción está presente en las sustancias de la reacción, el sustituyente puede protegerse con un grupo protector apropiado, seguido por la reacción y el grupo protector puede eliminarse después
 20 de la reacción. Como grupo protector amino utilizado en ese momento, pueden mencionarse carbamatos tales como *tert*-butoxicarbonilo y benciloxicarbonilo, amidas tales como formilo, acetilo, trifluoroacetilo y benzoilo, arilalquilo tal como bencilo, *p*-metoxibencilo y tritilo. Los grupos protectores pueden eliminarse, por ejemplo, por solvólisis utilizando un ácido tal como ácido clorhídrico, ácido fórmico y ácido trifluoroacético o una base tal como hidróxido de sodio e hidróxido de potasio, reducción utilizando complejo de hidruro de metal, hidrogenación utilizando catalizador de paladio-carbono o Raney-níquel y oxidización utilizando 2,3-dicloro-5,6-diciano-*p*-benzoquinona.

Procedimiento (8)

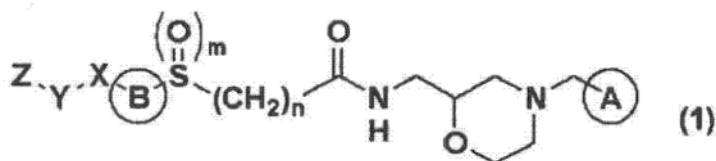
Un compuesto de la fórmula (1), en la que el anillo B es heteroarileno que opcionalmente tiene sustituyente/s también puede sintetizarse mediante el siguiente procedimiento. Es decir, haciendo reaccionar un compuesto representado por la fórmula (18)



- 25 en la que G^2 es un sustituyente necesario para la construcción de heteroarilo, y otros símbolos son según lo que se define más arriba, o una sal de adición ácida del mismo, con un compuesto representado por la fórmula (19)



- 30 en la que G^3 es un sustituyente necesario para la construcción de heteroarilo, y otros símbolos son según lo que se define más arriba, o una sal de adición ácida del mismo, puede obtenerse un compuesto representado por la fórmula (1)



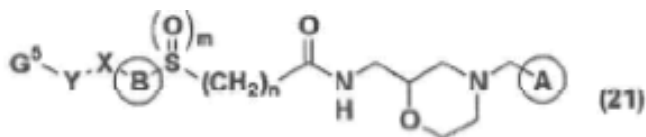
en la que el anillo B es heteroarileno que opcionalmente tiene sustituyente/s, y otros símbolos son según lo que se define más arriba.

Procedimiento (9)

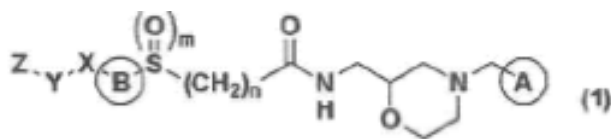
- 5 Un compuesto de la fórmula (1), en la que Z es heteroarilo que opcionalmente tiene sustituyente/s, también puede sintetizarse mediante el siguiente procedimiento. Es decir, haciendo reaccionar un compuesto representado por la fórmula (20)

G⁴ (20)

- 10 en la que G⁴ es un sustituyente necesario para la construcción de heteroarilo, o una sal de adición ácida del mismo, con un compuesto representado por la fórmula (21)



en la que G es un sustituyente necesario para la construcción de heteroarilo, y otros símbolos son según lo que se define más arriba, o una sal de adición ácida del mismo, puede obtenerse un compuesto representado por la fórmula (1)



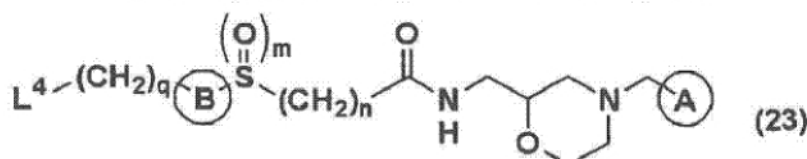
- 15 en la que Z es heteroarilo que opcionalmente tiene sustituyente/s, y otros símbolos son según lo que se define más arriba.

Procedimiento (10)

- 20 Un compuesto de la fórmula (1), en la que X es -Q₁- (CH₂)_q- en la que Q₁ es -NH-, -NR⁷- en la que R⁷ es alquilo C₁₋₆ que opcionalmente tiene sustituyente/s, átomo de oxígeno o átomo de azufre, y q es un número entero de 0 a 6, también puede sintetizarse mediante el siguiente procedimiento. Es decir, haciendo reaccionar un compuesto representado por la fórmula (22)

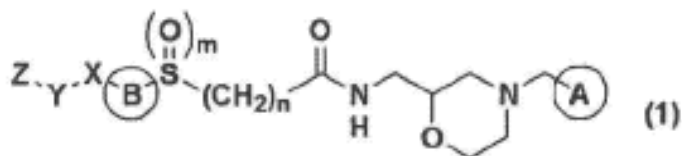


- 25 en la que G⁶ es -NH₂, -NHR⁷ en la que R⁷ es alquilo C₁₋₆ que opcionalmente tiene sustituyente/s, -OH o -SH, y otros símbolos son según lo que se define más arriba, o una sal de adición ácida del mismo, con un compuesto representado por la fórmula (23)



- 30 en la que L⁴ es un grupo saliente tal como cloro, bromo, yodo, metanosulfoniloxi, p-toluenosulfoniloxi o trifluorometanosulfoniloxi, y otros símbolos son según lo que se define más arriba, o una sal de adición ácida del mismo, en un disolvente apropiado que no inhibe la reacción (por ejemplo, diclorometano, cloroformo, dicloroetano,

dietil éter, agua o un disolvente mixto de los mismos), en presencia de una base (por ejemplo, trietilamina, piridina, DMAP, carbonato de potasio, carbonato hidrógeno de sodio, hidróxido de sodio) bajo enfriamiento con hielo o a temperatura ambiente durante 1 - 24 horas, puede obtenerse un compuesto representado por la fórmula (1)



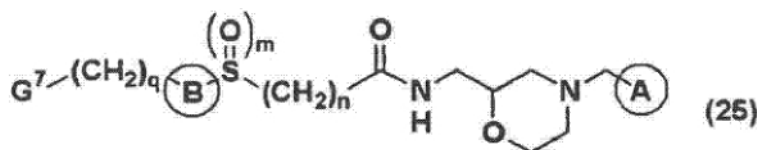
- 5 en la que X es -Q₁-(CH₂)_g- en la que Q₁ es -NH-, -NR⁷- en la que R⁷ es alquilo C₁₋₆ que opcionalmente tiene sustituyente/s, átomo de oxígeno o átomo de azufre, y q es un número entero de 0 a 6.

Procedimiento (11)

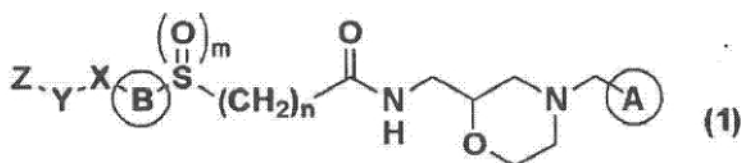
- 10 Un compuesto de la fórmula (1), en la que X es -Q₂-(CH₂)_q- en la que Q₂ es -NH-, -NR⁷- en la que R⁷ es alquilo C₁₋₆ que opcionalmente tiene sustituyente/s, átomo de oxígeno o átomo de azufre, y q es un número entero de 0 a 6, también puede sintetizarse mediante el siguiente procedimiento. Es decir, haciendo reaccionar un compuesto representado por la fórmula (24)



- 15 en la que L⁵ es un grupo saliente tal como cloro, bromo, yodo, metanosulfoniloxi, p-toluenosulfoniloxi o trifluorometanosulfoniloxi, y otros símbolos son según lo que se define más arriba, o una sal de adición ácida del mismo, con un compuesto representado por la fórmula (25)



- 20 en la que G⁷ es -NH₂, -NHR⁷ en la que R⁷ es alquilo C₁₋₆ que opcionalmente tiene sustituyente/s, -OH o -SH, y otros símbolos son según lo que se define más arriba, o una sal de adición ácida del mismo, en un disolvente apropiado que no inhibe la reacción (por ejemplo, diclorometano, cloroformo, dicloroetano, dietil éter, agua o un disolvente mixto de los mismos) en presencia de una base tal como trietilamina, piridina, DMAP, carbonato de potasio, carbonato hidrógeno de sodio o hidróxido de sodio, bajo enfriamiento con hielo o a temperatura ambiente durante 1 - 24 horas, puede obtenerse un compuesto representado por la fórmula (1)



- 25 en la que X es -Q₂-(CH₂)_q- en la que Q₂ es -NH-, -NR⁷ en la que R⁷ es alquilo C₁₋₆ que opcionalmente tiene sustituyente/s, átomo de oxígeno o átomo de azufre, y q es un número entero de 0 a 6.

- 30 Como sal farmacéuticamente aceptable del compuesto de la fórmula (1), pueden mencionarse sales de adición ácidas con ácido inorgánico y ácido orgánico, y el compuesto de la fórmula (1) puede convertirse en sal mediante el tratamiento con un ácido inorgánico o un ácido orgánico mediante un procedimiento convencional. Además, el hidrato y solvato del compuesto de la fórmula (1) también están comprendidos en la presente invención, y pueden producirse mediante un procedimiento bien conocido.

- 35 El compuesto de la presente invención obtenido de ese modo puede aislarse y purificarse mediante un procedimiento convencional tal como recristalización y cromatografía en columna. Cuando el producto resultante obtenido es un racemato, por ejemplo, el mismo puede resolverse en una forma ópticamente activa deseada por recristalización fraccionaria de una sal con un ácido ópticamente activo, o pasando a través de una columna empaquetada con un vehículo ópticamente activo. Cada uno de los diastereómeros puede separarse por recristalización fraccionaria y cromatografía en columna. Lo mismos también pueden obtenerse mediante el uso de un

compuesto de material de partida ópticamente activo. Además, el estereoisómero puede aislarse por recristalización y cromatografía en columna.

5 Cuando el compuesto de morfolina de la presente invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o un hidrato o solvato del mismo se utiliza como un agente farmacéutico, el compuesto de la presente invención puede mezclarse con un vehículo farmacéuticamente aceptable (por ejemplo, excipiente, ligante, disgregante) y la composición farmacéutica obtenida o preparación (por ejemplo, comprimido, líquido) puede administrarse por vía oral o parenteral. Una composición farmacéutica puede formarse en conformidad con un procedimiento convencional.

10 La dosis se determina en consideración de la edad, peso corporal, condición de salud general, sexo, dieta, tiempo de administración, procedimiento de administración, relación de depuración, combinación de fármacos, la gravedad del estado de enfermedad de los pacientes bajo tratamiento en ese momento, y otros factores. Si bien la dosis diaria del compuesto de la presente invención varía dependiendo de la afección y peso corporal de los pacientes, la clase de compuesto y vía de administración, por ejemplo, dosis oral es 0,01 - 1000 mg/kg de peso corporal/día, que se administra en una a varias porciones por día, y la dosis parenteral es aproximadamente 0,001 - 100 mg/kg de peso corporal/día, que se administra en una a varias porciones por día.

15 Como enfermedad para ser objetivo del tratamiento y/o profilaxis, por ejemplo, pueden mencionarse las enfermedades en las que una célula que tiene CCR3 juega un papel importante en la aparición, avance y retención de patología, tal como asma, sinusitis, rinitis alérgica, dermatitis atópica, conjuntivitis alérgica, mielitis alérgica, colitis ulcerativa, enfermedad de Crohn y artritis reumatoidea.

20 Aquí, el tratamiento en la presente invención significa la administración del compuesto de la presente invención a los fines de la cura de la enfermedad, mejora de la enfermedad, o prevención de la agravación de la enfermedad o prevención de ataque en el individuo que ya sufre la enfermedad (por ejemplo, mamíferos incluyendo seres humanos), y la profilaxis significa la administración del compuesto de la presente invención a los fines de prevenir la aparición de una enfermedad en un individuo saludable libre de una enfermedad (por ejemplo, mamíferos incluyendo seres humanos).

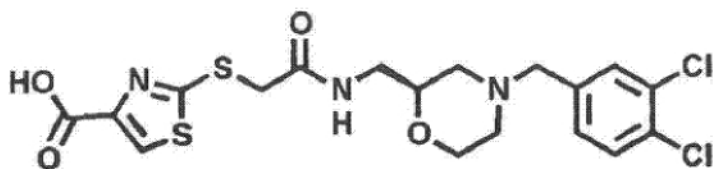
Ejemplos

25 La presente invención se explica en detalle a continuación haciendo referencia a los Ejemplos y Ejemplos Experimentales. El espectro ¹H-RMN de los compuestos se midió a 300 MHz o 400 MHz. El desplazamiento químico de ¹H-RMN se muestra por partes por millón (ppm) del valor delta (δ) relativo, utilizando tetrametilsilano (TMS) como estándar interno. La constante de acoplamiento se muestra en hertz (Hz), y la multiplicidad obvia se muestra mediante s (singlete), d (doblete), t (triplete), q (cuarteto), m (multiplete), dd (doble dobletes) y brs (singlete amplio). Se llevó a cabo la cromatografía en columna utilizando gel de sílice fabricado por Fuji-Silyria Chemical Ltd. El aislamiento preparativo por HPLC se llevó a cabo utilizando una columna fabricada por WATERS o Shiseido Co., Ltd., y un disolvente mixto de solución acuosa de TFA al 0,05% y solución de TEA-acetonitrilo al 0,05% como un eluyente.

El término "temperatura ambiente" utilizado en la explicación de los siguientes Ejemplos significa 10°C a 30°C.

Ejemplo 1

Síntesis de (2S)-(4-carboxitiazol-2-iltio)-N-([4-(3,4-diclorobencil)morfolin-2-il]metil)acetamida



40 (1-1) Síntesis de (2S)-N-([4-(3,4-diclorobencil)morfolin-2-il]metil)cloroacetamida

dihidrocloreto de (2S)-2-aminometil-4-(3,4-diclorobencil)morfolina (30,5 g) se añadió a cloroformo (400 ml) y solución acuosa saturada de carbonato hidrógeno de sodio (400 ml). Después de la adición en gotas de cloruro de cloroacetilo (7,7 ml) bajo enfriamiento con hielo, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. Después de la finalización de la reacción, la mezcla se extrajo con cloroformo. El extracto se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y el disolvente se evaporó bajo presión reducida para dar el compuesto del título (31,6 g) como un aceite incoloro.

(1-2) Síntesis de hidrocloreto de (2S)-N-([4-(3,4-diclorobencil)morfolin-2-il]metil)cloroacetamida

El producto resultante (31,0g) de (1-1) se disolvió en acetato de etilo (100 ml), y una solución de cloruro de hidrógeno-acetato de etilo 4mol/l (22,5 ml) se añadió en gotas bajo enfriamiento con hielo. Además se añadió etanol para la disolución, y la mezcla se dejó en reposo durante toda la noche y el sólido resultante se recolectó por filtración, se lavó con acetato de etilo, y se secó para dar el compuesto del título (29,8 g) como cristales blancos.

5 (1-3) Síntesis de 4-etoxicarbonil-2-mercaptotiazol

Bromopiruvato de etilo (90%, 100 g) se disolvió completamente en etanol (1000 ml), se añadió ditiocarbamato de amonio (55,9 g), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2,5 horas y se calentó bajo reflujo durante 1 hora. Después de la finalización de la reacción, el disolvente se evaporó bajo presión reducida, se añadió agua al residuo obtenido. El sólido se recolectó por filtración, se lavó con agua y éter isopropílico, y se secó para dar el compuesto del título (63,3 g) como un polvo amarillo.

(1-4) Síntesis de (2S)-N-([4-(3,4-diclorobencil)morfolin-2-il]metil)-[4-(etoxicarbonil)tiazol-2-iltio]acetamida

El producto resultante (776 mg) de (1-2) y el producto resultante (379 mg) de (1-3) se disolvieron en dimetilformamida (6 ml), se añadió carbonato de potasio (829 mg), y la mezcla se agitó durante toda la noche a temperatura ambiente. La mezcla de la reacción se vertió en agua, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y el disolvente se evaporó bajo presión reducida. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice utilizando un disolvente mixto de cloroformo y metanol como un eluyente. El disolvente se evaporó a partir del eluyente para dar el compuesto del título (850 mg) como un aceite amarillo pálido.

(1-5) Síntesis de (2S)-(4-carboxitiazol-2-iltio)-N-([4-(3,4-diclorobencil)morfolin-2-il]metil)acetamida

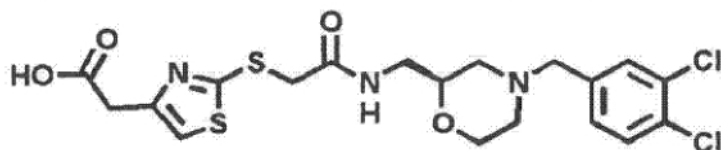
El producto resultante (850 mg) de (1-4) se disolvió en metanol (4 ml) y tetrahidrofurano (4 ml), se añadió solución acuosa de hidróxido de sodio 1 mol/l (4 ml), y la mezcla se agitó durante toda la noche a temperatura ambiente. Se añadió 1 mol/l de ácido clorhídrico a la mezcla de la reacción, y el disolvente orgánico solo se evaporó bajo presión reducida. Se añadió salmuera saturada al residuo obtenido, y la mezcla se extrajo con un disolvente mixto de cloroformo-metanol. El extracto se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y el disolvente se evaporó bajo presión reducida. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice utilizando un disolvente mixto de cloroformo y metanol como un eluyente. El disolvente se evaporó a partir del eluyente para dar el compuesto del título (479 mg) como un sólido blanco.

¹H-RMN (DMSO-d₆) δ 1,80 (1H, t, J=10,5Hz), 1,99-2,10(1H, m), 2,55(1H, d, J=10,8Hz), 2,65(1H, d, J=10,8Hz), 3,13 (2H, t, J=5,7Hz), 3,36-3,52(4H, m), 3,75(1H, d, J=10,8Hz), 3,99(2H, s), 7,29(1H, dd, J=1,2, 8,1Hz), 7,53-7,59(2H, m), 8,31-8,35(2H, m), 12,3(1H, brs).

MS (ESI)m/z :476 [M+H].

Ejemplo 2

Síntesis de (2S)-[4-(carboximetil)tiazol-2-iltio]-N-([4-(3,4-diclorobencil)morfolin-2-il]metil)acetamida



35 (2-1) Síntesis de 4-etoxicarbonilmetil-2-mercaptotiazol

Mediante un procedimiento similar al de (1-3), el compuesto del título (40,1 g) se obtuvo como cristales blancos a partir de 4-cloroacetato de etilo (47,0 g) y ditiocarbamato de amonio (34,6 g).

(2-2) Síntesis de (2S)-N-([4-(3,4-diclorobencil)morfolin-2-il]metil)-[4-(etoxicarbonilmetil)tiazol-2-iltio]acetamida

Mediante un procedimiento similar al de (1-4), el compuesto del título (21,3 g) se obtuvo como un aceite amarillo pálido a partir del producto resultante (15,5 g) de (1-2) y el producto resultante (8,94 g) de (2-1).

(2-3) Síntesis de (2S)-(4-(carboximetil)tiazol-2-iltio)-N-([4-(3,4-diclorobencil)morfolin-2-il]metil)acetamida

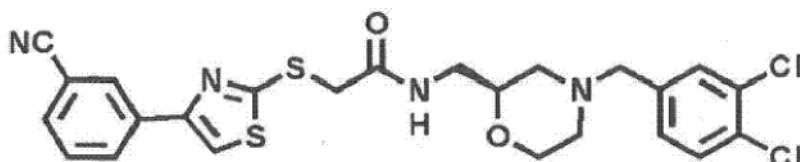
Mediante un procedimiento similar al de (1-5), el compuesto del título (19,0 g) se obtuvo como un sólido amorfo blanco a partir del producto resultante (21,3 g) de (2-2).

$^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6) δ 1,79(1H, t, J=10,8Hz), 2,00-2,11(1H, m), 2,56(1H, d, J=11,1Hz), 2,65(1H, d, J=11,1Hz), 3,13(2H, t, J=5.7Hz), 3,34-3,52(4H, m), 3,67(2H, s), 3,77(1H, d, J=11,1Hz), 3,92(2H, s), 7,29(1H, dd, J=1,8, 11,1Hz), 7,38(1H, s), 7,54-7,60(2H, m), 7,29-8,32(1H, m), 12,3(1H, brs).

MS (ESI)m/z: 490 [M+H].

5 Ejemplo 3

Síntesis de (2S)-[4-(3-cianofenil)tiazol-2-iltio]-N-([4-(3,4-diclorobencil)morfolin-2-il]metil)acetamida



(3-1) Síntesis de 4-(3-cianofenil)-2-mercaptotiazol

10 Mediante un procedimiento similar al de (1-3), el compuesto del título (4,07 g) se obtuvo como un sólido amarillo pálido a partir de 3'-ciano-2-bromoacetofenona (8,96 g) y ditiocarbamato de amonio (4,41 g).

(3-2) Síntesis de (2S)-[4-(3-cianofenil)tiazol-2-iltio]-N-([4-(3,4-diclorobencil)morfolin-2-il]metil)acetamida

Mediante un procedimiento similar al de (1-4), el compuesto del título (264 mg) se obtuvo como un sólido amorfo marrón a partir del producto resultante (352 mg) de (1-1) y el producto resultante (218 mg) de (3-1).

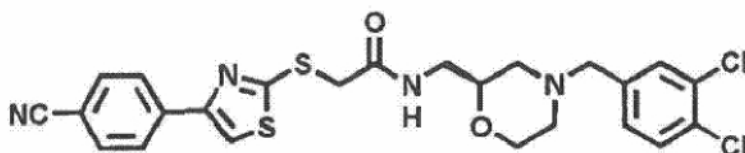
15 $^1\text{H-RMN}$ (D $_4$ SO- d_6) δ 1,75(1H, t, J=10,8Hz), 1,91-1,99(1H, m), 2,48(1H, d, J=9,9Hz), 2,59(1H, d, J=9,9Hz), 3,15(2H, t, J=5.7Hz), 3,33-3,52(4H, m), 3,71(1H, d, J=10,5Hz), 4,05(2H, s), 7,20(1H, dd, J=1,8, 8,1Hz), 7,43(1H, d, J=1,8Hz), 1,55(1H, d, J=8,4Hz), 7,65(1H, t, J=7,8Hz), 7,81(1H, d, J=7,8Hz), 8,25-8,29(2H, m), 8,39-8,41(2H, m).

MS (ESI)m/z: 533 [M+H].

Ejemplo 4

Síntesis de (2S)-[4-(4-cianofenil)tiazol-2-iltio]-N-([4-(3,4-diclorobencil)morfolin-2-il]metil)acetamida

20



(4-1) Síntesis de 4-(4-cianofenil)-2-mercaptotiazol

Mediante un procedimiento similar al de (1-3), el compuesto del título (4,24 g) se obtuvo como un sólido amarillo a partir de 4'-ciano-2-bromoacetofenona (5,17 g) y ditiocarbamato de amonio (2,54 g).

25 (4-2) Síntesis de (2S)-[4-(4-cianofenil)tiazol-2-iltio]-N-([4-(3,4-diclorobencil)morfolin-2-il]metil)acetamida

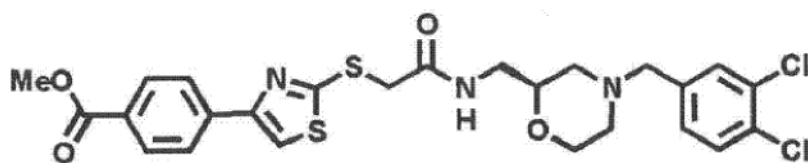
Mediante un procedimiento similar al de (1-4), el compuesto del título (469 mg) se obtuvo como un sólido amorfo amarillo a partir del producto resultante (352 mg) de (1-1) y el producto resultante (218 mg) de (4-1).

30 $^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6) δ 1,75(1H, t, J=10,8Hz), 1,91-2,00(1H, m), 2,50(1H, d, J=11,1Hz), 2,60(1H, d, J=11,1Hz), 3,15(2H, t, J=5,7Hz), 3,33-3,55(4H, m), 3,71(1H, d, J=11,7Hz), 4,05(2H, s), 7,22(1H, d, J=8,1Hz), 7,14(1H, s), 7,56(1H, d, J=8,1Hz), 7,91(2H, d, J=8,5Hz), 8,14(2H, d, J=8,5Hz), 8,32-8,40(2H, m).

MS (ESI)m/z:533 [M+H].

Ejemplo 5

Síntesis de (2S)-N-([4-(3,4-diclorobencil)morfolin-2-il]metil)-[4-(4-metoxicarbonilfenil)tiazol-2-iltio]-acetamida



(5-1) Síntesis de 2-mercapto-4-(4-metoxicarbonylfenil)tiazol

Mediante un procedimiento similar al de (1-3), el compuesto del título (4,81 g) se obtuvo como un sólido amarillo pálido a partir de 4'-metoxi-carbonil-2-cloroacetofenona (7,64 g) y ditiocarbamato de amonio (3,96 g).

5 (5-2) Síntesis de (2S)-N-[[4-(3,4-diclorobencil)morfolin-2-il]metil]-4-(4-metoxicarbonylfenil)tiazol-2-iltio]acetamida

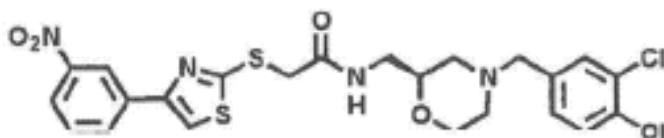
Mediante un procedimiento similar al de (1-4), el compuesto del título (650 mg) se obtuvo como un sólido amorfo amarillo pálido a partir del producto resultante (422 mg) de (1-1) y el producto resultante (302 mg) de (5-1).

¹H-RMN(DMSO-d₆) δ 1,76(1H, t, J=10,8Hz), 1,91-2,01(1H, m), 2,50(1H, d, J=11,1Hz), 2,60(1H, d, J=11,1Hz), 3,15(2H, t, J=6,0Hz), 3,33-3,55(4H, m), 3,71(1H, d, J=9,3Hz), 3,86(3H, s), 4,05(2H, s), 7,22(1H, d, J=8,1Hz), 7,44(1H, s), 7,55(1H, d, J=8,1Hz), 8,01(2H, d, J=8,4Hz), 8,09(2H, d, J=8,4Hz), 8,25(1H, s), 8,35-8,39(1H, m).

MS(ESI)m/z:566[M+H].

Ejemplo 6

Síntesis de (2S)-N-[[4-(3,4-diclorobencil)morfolin-2-il]metil]-[4-(3-nitrofenil)tiazol-2-iltio]acetamida



15 (6-1) Síntesis de 2-mercapto-4-(3-nitrofenil)tiazol

Mediante un procedimiento similar al de (1-3), el compuesto del título (21,1 g) se obtuvo como un sólido amarillo a partir de 3'-nitro-2-bromo-acetofenona (25,0 g) y ditiocarbamato de amonio (11,3g).

(6-2) Síntesis de (2S)-N-[[4-(3,4-diclorobencil)morfolin-2-il]metil]-[4-(3-nitrofenil)tiazol-2-iltio]acetamida

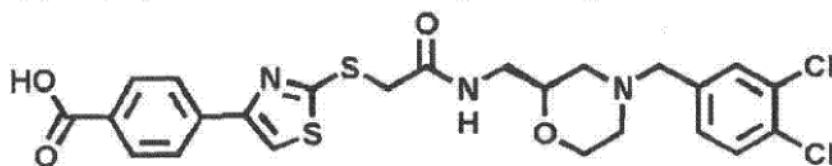
20 Mediante un procedimiento similar al de (1-4), el compuesto del título (4,94 g) se obtuvo como un sólido amorfo amarillo a partir del producto resultante (3,52 g) de (1-1) y el producto resultante (2,38 g) de (6-1).

¹H-RMN(DMSO-d₆) δ 1,76(1H, t, J=10,8Hz), 1,91-2,01(1H, m), 2,48 (1H, d, J=9,9Hz), 2,61(1H, d, J=10,8Hz), 3,16(2H, t, J=5,7Hz), 3,33-3,52(4H, m), 3,71(1H, d, J=10,5Hz), 4,05(2H, s), 7,21(1H, d, J=8,1Hz), 7,44(1H, s), 7,55(1H, d, J=8,4Hz), 7,74(1H, t, J=7,8Hz), 8,19(1H, d, J=7,5Hz), 8,33-8,43(3H, m), 8,71(1H, s).

MS (ESI)m/z: 553 [M+H].

25 **Ejemplo 7**

Síntesis de (2S)-[4-(4-carboxifenil)tiazol-2-iltio]-N-[[4-(3,4-diclorobencil)morfolin-2-il]metil]acetamida



Mediante un procedimiento similar al de (1-5), el compuesto del título (388 mg) se obtuvo como un sólido amarillo pálido a partir del producto resultante (580 mg) de (5-2).

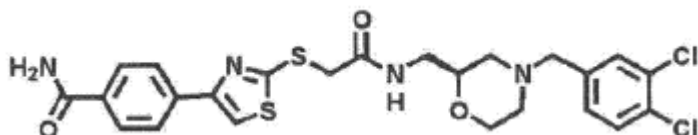
30 ¹H-RMN(DMSO-d₆) δ 1,76(1H, t, J=10,8Hz), 1,91-2,01(1H, m), 2,50(1H, d, J=11,1Hz), 2,61(1H, d, J=11,1Hz), 3,15(2H, t, J=5,7Hz), 3,33-3,55(4H, m), 3,71(1H, d, J=10,8Hz), 4,05(2H, s), 7,22(1H, dd, J=1,8, 8,1Hz), 7,45(1H, d,

J=1,8Hz), 7,55(1H, d, J=8,1Hz), 7,99(2H, d, J=8,4Hz), 8,07(2H, d, J=8,4Hz), 8,22(1H,s), 8,36(1H, t, J=5,7Hz), 13,0(1H, brs).

MS(ESI)m/z;552[M+H].

Ejemplo 8

- 5 Síntesis de (2S)-[4-(4-carbamoilfenil)tiazol-2-iltio]-N-[[4-(3,4-diclorobencil)morfolin-2-il]metil]-acetamida



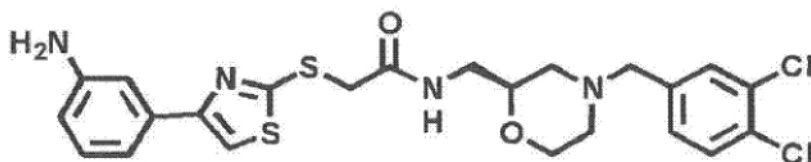
El producto resultante (276 mg) del Ejemplo 7 se disolvió en tetrahidrofurano (2,5 ml), se añadieron trietilamina (77 μ l) y clorofornato de isobutilo (72 μ l), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2,5 horas. Una solución de amoniaco-metanol 7 mol/l (2 ml) se añadió a la mezcla de la reacción, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 40 minutos. Se añadió una solución acuosa saturada de carbonato hidrógeno de sodio a la mezcla de la reacción, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y el disolvente se evaporó bajo presión reducida. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice utilizando un disolvente mixto de cloroformo y etanol como un eluyente. El disolvente se evaporó a partir del eluyente para dar el compuesto del título (202 mg) como un sólido amorfo blanco.

15 $^1\text{H-RMN(DMSO-d}_6\text{)}$ δ 1,76(1H, t, J=10,5Hz), 1,91-2,02(1H, m), 2,50(1H, d, J=11,1Hz), 2,61(1H, d, J=11,1Hz), 3,15(2H, t, J=5,6Hz), 3,33-3,55(4H, m), 3,72(1H, d, J=11,4Hz), 4,04(2H, s), 7,22(1H, dd, J=1,4, 8,2Hz), 7,40(1H, brs), 7,46(1H, d, J=1,4Hz), 7,55(1H, d, J=8,2Hz), 7,94(2H, d, J=8,3Hz), 8,02(3H, m), 8,17(1H, s), 8,36(1H, t, J=5,7Hz)

MS (ESI)m/z: 551 [M+H].

Ejemplo 9

- 20 Síntesis de (2S)-[4-(3-aminofenil)tiazol-2-iltio]-N-[[4-(3,4-diclorobencil)morfolin-2-il]metil]acetamida



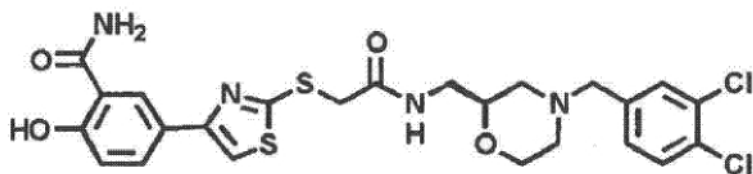
Una solución del producto resultante (4,65 g) de (6-2) en tetrahidrofurano (24 ml) y metanol (16 ml) se añadió en gotas a una suspensión acuosa (16 ml) de cloruro de amonio (2,25 g) y hierro en polvo (1,41 g) a 60°C. La mezcla de la reacción se calentó bajo reflujo durante 3,5 horas. Después de permitir que se enfríe, la mezcla de la reacción se filtró a través de celite. Se añadió una solución acuosa de hidróxido de sodio 1 mol/l al filtrado, y el disolvente orgánico solo se evaporó bajo presión reducida. El residuo se extrajo con acetato de etilo, el extracto se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y el disolvente se evaporó bajo presión reducida. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice utilizando un disolvente mixto de cloroformo y metanol como un eluyente. El disolvente se evaporó a partir del eluyente para dar el compuesto del título (3,87 g) como un sólido amorfo amarillo pálido.

30 $^1\text{H-RMN(DMSO-d}_6\text{)}$ δ 1,77(1H, t, J=10,5Hz), 1,91-2,02(1H, m), 2,52(1H, d, J=11,1Hz), 2,62(1H, d, J=11,1Hz), 3,15(2H, t, J=5,7Hz), 3,37-3,53(4H, m), 3,73(1H, d, J=11,4Hz), 3,99(2H, s), 5,13 (2H, s), 6,53(1H, m), 7,05(2H, m), 7,14(1H, s), 7,24(1H, dd, J=1,5, 8,4Hz), 7,49(1H, d, J=1,5Hz), 7,56(1H, d, J=8,4Hz), 7,79(1H, s), 8,31(1H, t, J=5,7Hz)

MS(ESI)m/z:523[M+H].

- 35 **Ejemplo 10**

Síntesis de (2S)-[4-(3-carbamoil-4-hidroxifenil)tiazol-2-iltio]-N-[[4-(3,4-diclorobencil)morfolin-2-il]metil]acetamida



(10-1) Síntesis de 4-(3-carbamoyl-4-hidroxifenil)-2-mercaptotiazol

Mediante un procedimiento similar al de (1-3), el compuesto del título (24,0 g) se obtuvo como un sólido blanco a partir de 3'-carbamoyl-4'-hidroxi-2-bromoacetofenona (25,8 g) y ditiocarbamato de amonio (12,1 g).

5 (10-2) Síntesis de (2S)-[4-(3-carbamoyl-4-hidroxifenil)-tiazol-2-iltio]-N-((4-(3,4-diclorobencil)morfolin-2-il)metil)acetamida

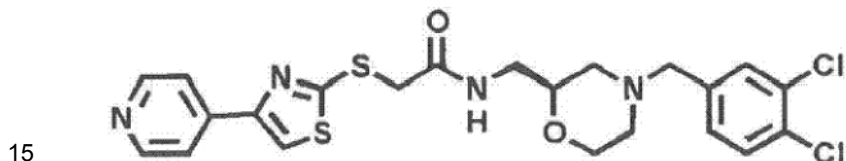
Mediante un procedimiento similar al de (1-4), el compuesto del título (10,0 g) se obtuvo como un sólido amorfo blanco a partir del producto resultante (7,03 g) de (1-1) y el producto resultante (5,05 g) de (10-1).

10 $^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6) δ 1,74(1H, t, J=10,8Hz), 1,90-2,02(1H,m), 2,50(1H, d, J=11,1Hz), 2,59(1H, d, J=11,1Hz), 3,14(2H, n), 3,33-3,52(4H, m), 3,70(1H, d, J=11,1Hz), 4,03 (2H, s), 6,95(1H, d, J=8,7Hz), 7,21(1H, d, J=8,1Hz), 7,45(1H, s), 7,55(1H, d, J=8,1Hz), 7,82(1H, s), 7,94-8,04(2H, m), 8,32-8,39(2H, m), 0,51(1H, brs), 13,2(1H, s).

MS (ESI) m/z: 567 [M+H].

Ejemplo 11

Síntesis de (2S)-N-[[4-(3,4-diclorobencil)morfolin-2-il]metil]-[4-(piridin-4-il)tiazol-2-iltio]acetamida



15

(11-1) Síntesis de 2-mercapto-4-(piridina-4-il)tiazol

Mediante un procedimiento similar al de (1-3), el compuesto del título (1,60 g) se obtuvo como un sólido marrón a partir de hidrobromuro de 4-(bromoacetil)piridina (9,06 g) y ditiocarbamato de amonio (10,7g).

(11-2) Síntesis de (2S)-N-[[4-(3,4-diclorobencil)morfolin-2-il]metil]-[4-(piridin-4-il)tiazol-2-iltio]acetamida

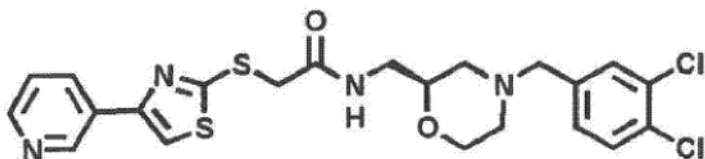
20 Mediante un procedimiento similar al de (1-4), el compuesto del título (512 mg) se obtuvo como un sólido blanco a partir del producto resultante (535 mg) de (1-1) y el producto resultante (295 mg) de (11-1).

$^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6) δ 1,76(1H, t, J=10,5Hz), 1,90-2,02(1H, m), 2,50 (1H, d, J=11,1Hz), 2,61(1H, d, J=11,1Hz), 3,15(2H, t, J=5,7Hz), 3,33-3,51(4H, m), 3,72(1H, d, J=11,1Hz), 4,05(2H, s), 7,22(1H, d, J=8,4Hz), 7,47(1H, s), 7,56(1H, d, J=8,4Hz), 7,89(2H, d, J=5,7Hz), 8,34-8,40(2H, m), 8,63(2H, d, J=5,7Hz).

25 MS (ESI)m/z: 509[M+H].

Ejemplo 12

Síntesis de (2S)-N-[[4-(3,4-diclorobencil)morfolin-2-il]metil]-[4-(piridin-3-il)tiazol-2-iltio]acetamida



(12-1) Síntesis de 2-mercapto-4-(piridin-3-il)tiazol

Mediante un procedimiento similar al de (1-3), el compuesto del título (3,26 g) se obtuvo como cristales amarillos pálidos a partir de hidrobromuro de 3-(dibromoacetil)piridina (10,8 g) y ditiocarbamato de amonio (13,2 g).

(12-2) Síntesis de (2S)-N-[(4-(3,4-diclorobencil)morfolin-2-il]metil)-(4-(piridin-3-il)tiazol-2-iltio] acetamida

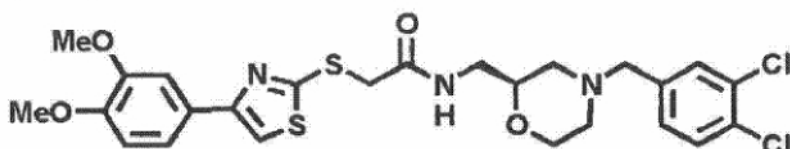
5 Mediante un procedimiento similar al de (1-4), el compuesto del título (283 mg) se obtuvo como un sólido amorfo amarillo pálido a partir del producto resultante (352 mg) de (1-1) y el producto resultante (194 mg) de (12-1).

$^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6) δ 1,75(1H, t, d=10,5Hz), 1,90-2,00(1H, m), 2,50(1H, d, J=11,1Hz), 2,61(1H, d, J=11,1Hz), 3,15(2H, t, J=5,7Hz), 3,33-3,52(4H, m), 3,71(1H, d, J=11,1Hz), 4,05(2H, s), 7,21-7,24(1H, m), 7,42-7,49(2H, m), 7,56(1H, d, J=8,1Hz), 8,21 (1H, s), 8,26-8,28(1H, m), 8,31-8,39(1H, m), 8,53-8,56(1H, m), 9,16-9,18(1H, m).

MS(ESI)m/z:509 [M+H].

10 Ejemplo 13

Síntesis de (2S)-N-[[4-(3,4-diclorobencil)morfolin-2-il]metil]-[4-(3,4-dimetoxifenil)tiazol-2-iltio]acetamida



(13-1) Síntesis de 4-(3,4-dimetoxifenil)-2-mercaptotiazol

15 Mediante un procedimiento similar al de (1-3), el compuesto del título (6,08 g) se obtuvo como un sólido amarillo a partir de 3',4'-dimetoxi-2-bromoacetofenona (24,0 g) y ditiocarbamato de amonio (6,72 g).

(13-2) Síntesis de (2S)-N-[(4-(3,4-diclorobencil)morfolin-2-il]metil]-[4-(3,4-dimetoxifenil)tiazol-2-iltio]acetamida

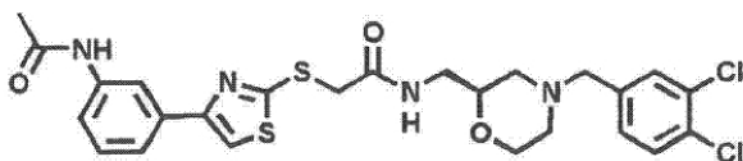
Mediante un procedimiento similar al de (1-4), el compuesto del título (180 mg) se obtuvo como un sólido amarillo pálido a partir del producto resultante (352 mg) de (1-1) y el producto resultante (253 mg) de (13-1).

20 $^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6) δ 1,75(1H, t, J=10,5Hz), 1,90-2,02(1H, m), 2,50(1H, d, J=11,1Hz), 2,60(1H, d, J=11,1Hz), 3,15(2H, t, J=5,7Hz), 3,33-3,51(4H, m), 3,72(1H, d, J=11,1Hz), 3,78(3H, s), 3,82(3H, s), 4,00(2H, s), 6,99(1H, d, J=9,0Hz), 7,22(1H, d, J=8,1Hz), 7,44-7,50(3H, m), 7,55(1H, d, J=8,1Hz), 7,91(1H, s), 8,32 (1H, t, J=5,7Hz).

MS (ESI)m/z; 558 [M+H].

Ejemplo 14

Síntesis de (2S)-[4-(3-acetaminofenil)tiazol-2-iltio]-N-[[4-(3,4-diclorobencil)morfolin-2-il]metil]acetamida



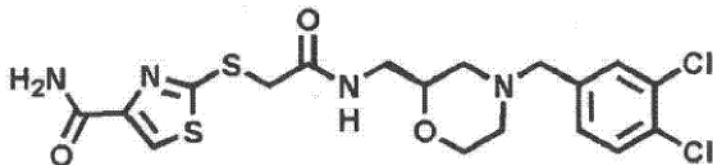
25 A una solución del producto resultante (262 mg) del Ejemplo 9 en piridina (2 ml) se añadió en gotas anhídrido acético (57 μl). La mezcla de la reacción se agitó durante toda la noche a temperatura ambiente. La mezcla de la reacción se vertió en agua, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y el disolvente se evaporó bajo presión reducida. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice utilizando un disolvente mixto de cloroformo y metanol como un eluyente. El disolvente se evaporó a partir del eluyente para dar el compuesto del título (279 mg) como un sólido amorfo blanco.

30 $^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6) δ 1,76 (1H, t, J=10,5Hz), 1,90-2,02(1H, m), 2,05(3H, s), 2,50-2,62(2H, m), 3,15(2H, t, J=5,7Hz), 3,33-3,50(4H, m), 3,72(1H, m), 4 . C0 (2H, s), 7,24(1H, dd, J=2,1, 8,4Hz), 7,34(1H, t, J=8,1Hz), 7,48(1H, d, J=2,1Hz), 7,54-5 7,61(3H, m), 7,92(1H, s), 8,09 (1H, s), 8,30-8,34(1H, m), 10,0(1H, s).

MS (ESI)m/z=565 [M+H].

Ejemplo 15

Síntesis de (2S)-(4-carbamioiltiazol-2-iltio)-N-[[4-(3,4-diclorobencil)morfolin-2-il]metil]acetamida



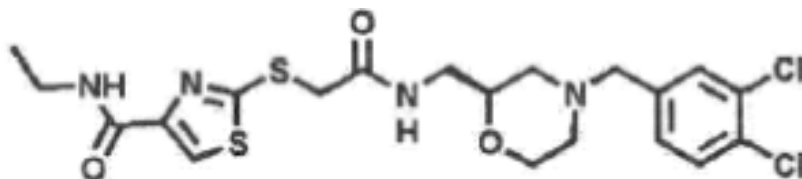
5 Mediante un procedimiento similar al del Ejemplo 8, el compuesto del título (4,07 g) se obtuvo como un sólido amorfo blanco a partir del producto resultante (4,76 g) del punto(1-5).

$^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6) δ 1,73(1H, t, J=10,6Hz), 1,92-2,07(1H, m), 2,52(1H, d, J=11,00Hz), 2,58(1H, d, J=11,0Hz), 3,13(2H, t, J=5,7Hz), 3,39-3,52(4H, m), 3,74(1H, d, J=11,4Hz), 3,96(1H, d, J=14,7Hz), 4,03(1H, d, J=14,7Hz), 7,28(1H, dd, J=1,5, 8,1Hz), 7,51-7,56(2H, m), 7,64(1H, brs), 7,75(1H, brs), 8,13 (1H, s), 8,31(1H, t, J=6,5Hz).

MS(ESI)m/z: 475[M+H].

10 Ejemplo 16

Síntesis de hidrocloruro de (2S)-N-[[4-(3,4-diclorobencil)morfolin-2-il]metil]-[4-(etilaminocarbonil)tiazol-2-iltio] acetamida



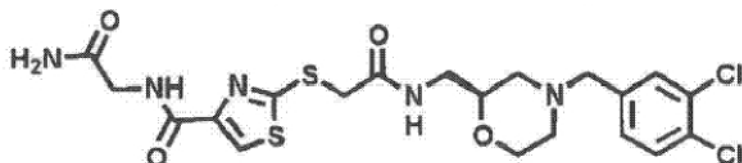
15 El producto resultante (476 mg) de (1-5) e hidrocloruro de etilamina (98 mg) se disolvieron en dimetilformamida (2 ml), después se añadieron hidrocloruro de 1-(3-dimetilaminopropil)3-etilcarbodiimida (288 mg), hidrato de hidroxibenzotriazol (230 mg) y trietilamina {167 μ l}, y la mezcla se agitó durante toda la noche a temperatura ambiente. Se añadió una solución acuosa saturada de carbonato hidrógeno de sodio a la mezcla de la reacción, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y el disolvente se evaporó bajo presión reducida. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice utilizando un disolvente mixto de cloroformo y metanol como un eluyente. El disolvente se evaporó a partir del eluyente para dar el compuesto del título (forma libre, 441 mg) como un sólido amorfo amarillo pálido. Mediante un procedimiento similar al de (1-2), el compuesto del título (357 mg) se obtuvo como cristales amarillos pálidos a partir del residuo obtenido.

25 $^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6) δ 1,10 (3H, t, J=7,2Hz), 2,60-2,79(1H, m), 1,89-3,06(1H, m), 3,08-3,31(6H, m), 3,70-4,04(5H, m), 4,31(2H, brs), 7,57(1H, d, J=8,1Hz), 7,74(1H, d, J=8,1Hz), 7,91 (1H, brs), 8,13(1H, s), 8,37-8,42(1H, m), 8,56 (1H, brs), 11,4(1H, brs).

MS (ESI)m/z: 503 (M+H) .

Ejemplo 17

30 Síntesis de (2S)-[4-((2-amino-2-oxoetil)aminocarbonil)tiazol-2-iltio]-N-[[4-(3,4-diclorobencil)morfolin-2-il]metil]acetamida



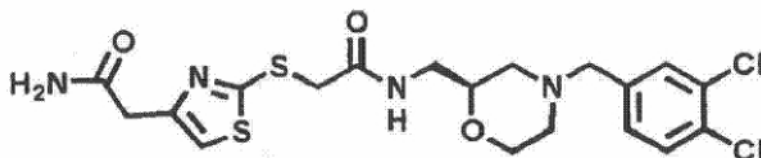
Mediante un procedimiento similar al del Ejemplo 16, el compuesto del título (286 mg) se obtuvo como un sólido amarillo pálido a partir del producto resultante (476 mg) de (1-5) e hidrocloruro de glicinamida (133 mg).

$^1\text{H-RMN(DMSO-d}_6\text{)}$ δ 1,75(1H, t, J=10,5Hz), 1,92-2,05(1H, m), 2,52(1H, d, J=11,1Hz), 2,61(1H, d, J=11,1Hz), 3,13(2H, t, J=5,7Hz), 3,36-3,50(4H, m), 3,70(1H, d, J=11,4Hz), 3,83(2H, d, J=6,0Hz), 4,02(2H, s), 7,09(1H, brs), 7,28(1H, dd, J=1,8, 8,1Hz), 7,40(1H, brs), 7,53(1H, d, J=1,8Hz), 7,58 (1H, d, J=8,1Hz), 8,18(1H, s), 8,34(1H, t, J=5,7Hz), 8,41(1H, t, J=6,0Hz).

5 MS(ESI)m/z:532(M+H).

Ejemplo 18

Síntesis de (2S)-[4-(carbamoilmetil)tiazol-2-iltio]-N-[[4-(3,4-diclorobencil)morfolin-2-il]metil]acetamida



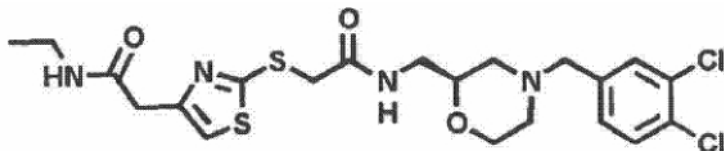
10 Mediante un procedimiento similar al del Ejemplo 8, el compuesto del título (318 mg) se obtuvo como un sólido amorfo blanco a partir del producto resultante (490 mg) de (2-3).

$^1\text{N-RMN(DMSO-d}_6\text{)}$ δ 1,78(1H, t, J=10,5Hz), 1,94-2,09(1H, m), 2,55(1H, d, J=11,1Hz), 2,64(1H, d, J=11,1Hz), 3,13(2H, t, J=5,7Hz), 3,38-3,52(6H, m), 3,76(1H, d, J=11,4Hz), 3,91(1H, s), 6,97(1H, brs), 7,27-7,31(2H, m), 7,38(1H, brs), 7,53-7,60(2H, m), 8,28(1H, t, J=5,7Hz).

MS(ESI)m/z:489[M+H].

15 Ejemplo 19

Síntesis de hidrocloruro de (2S)-N-[[4-(3,4-diclorobencil)morfolin-2-il]metil]-4-(etilaminocarbonilmetil)tiazol-2-iltio]acetamida



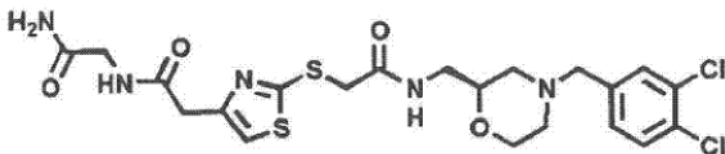
20 Mediante un procedimiento similar al del Ejemplo 16, el compuesto del título (425 mg) se obtuvo como cristales blancos a partir del producto resultante (490 mg) de (2-3) e hidrocloruro de etilamina (98 mg).

$^1\text{H-RMN (DMSO-d}_6\text{)}$ δ 1,02(3H, t, J=7,5Hz), 2,60-2,80(1H, m), 2,86-3,28(7H, m), 3,51(2H, s), 3,63-4,01(5H, m), 4,32(2H, brs), 7,30(1H, s), 7,55(1H, d, J=8,1Hz), 7,74(1H, d, J=8,1Hz), 7,89(1H, s), 8,01(1H, m), 8,46(1H, m), 11,1(1H, brs).

MS(ESI)m/z: 517[M+H].

25 Ejemplo 20

Síntesis de (2S)-(4-[(2-amino-2-oxoetil)aminocarbonilmetil]tiazol-2-iltio)-N-[[4-(3,4-diclorobencil)morfolin-2-il]metil]acetamida



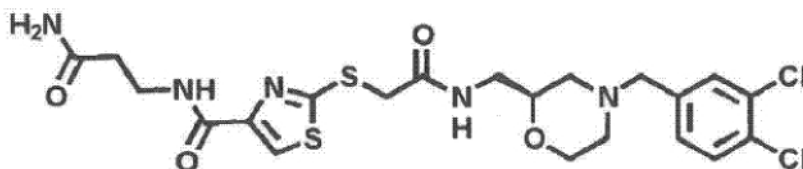
30 Mediante un procedimiento similar al del Ejemplo 16, el compuesto del título (465 mg) se obtuvo como un sólido amorfo blanco a partir del producto resultante (490 mg) de (2-3) e hidrocloruro de glicinamida (133 mg).

$^1\text{H-RMN (DMSO-d}_6\text{)}$ δ 1,78 (1H, t, J=10,5Hz), 1,96-2,09(1H, m), 2,55 (1H, d, J=10,8Hz), 2,64(1H, d, J=10,8Hz), 3,13(2H, t, J=5,7Hz), 3,39-3,50(4H, m), 3,60(2H, s), 3,66(2H, d, J=5,6Hz), 3,75(1H, d, J=11,4Hz), 3,92(2H, s), 7,07(1h, brs), 7,28-7,38(3H, m), 7,53-7,60(2H, m), 8,19(1H, t, J=5,6Hz), 8,28(1H, t, J=5,7Hz).

MS (ESI) m/z: 546 [M+H].

Ejemplo 21

Síntesis de (2S)-(4-[(3-amino-3-oxopropil)aminocarbantiazol-2-iltio]-N-[(4-(3,4-diclorobencil) morfolin-2-il) metil] acetamida



5

Mediante un procedimiento similar al del Ejemplo 16, el compuesto del título (384 mg) se obtuvo como un sólido amorfo blanco a partir del producto resultante (476 mg) de (1-5) e hidrocloreto de p-alaninamida (149 mg).

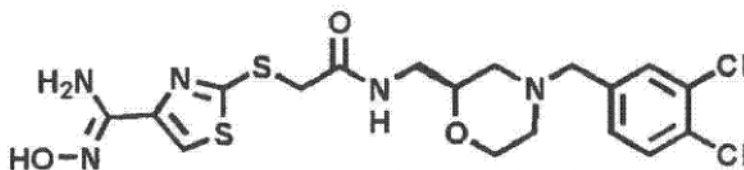
¹H-RMN(DMSO-d₆) δ 1,74(1H, t, J=10,5Hz), 1,93-2,04(1H, m), 2,35(2H, t, J=7,2Hz), 2,52(1H, d, J=10,5Hz), 2,59(1H, d, J=10,5Hz), 3,14(2H, t, J=5,7Hz), 3,36-3,51(6H, m), 3,74(1H, d, J=10,8Hz), 3,98(1H, d, J=14,0Hz), 4,02(1H, d, J=14,0Hz), 6,85(1H, brs), 7,28(1H, dd, J=1,5, 8,4Hz), 7,37(1H, brs), 7,52(1H, d, J=1,5Hz), 7,57(1H, d, J=8,4Hz), 8,14(1H, s), 8,26-8,39(2H, m).

10

MS(ESI)m/z:546[M+H].

Ejemplo 22

Síntesis de (2S)-N-[[4-(3,4-diclorobencil)morfolin-2-il]metil]-[4-(N²-hidroxiamidino)tiazol-2-iltio]acetamida



15

(22-1) Síntesis de (2S)-(4-cianotiazol-2-iltio)-N-[[4-(3,4-diclorobencil)morfolin-2-il]metil]acetamida

El producto resultante (3,45 g) del Ejemplo 15 se disolvió en tetrahidrofurano (15 ml), y se añadió piridina (1,76 ml). Después de la adición en gotas de trifluoroanhídrido acético (2,05 ml) bajo enfriamiento con hielo, la mezcla de la reacción se agitó durante toda la noche a temperatura ambiente. La mezcla de la reacción se vertió en agua, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y el disolvente se evaporó bajo presión reducida. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice utilizando un disolvente mixto de cloroformo y metanol como un eluyente. El disolvente se evaporó a partir del eluyente para dar el compuesto del título (2,85 g) como un aceite incoloro.

20

(22-2) Síntesis de (2S)-N-[[4-(3,4-diclorobencil)morfolin-2-il]metil]-[4-(N²-hidroxiamidino)tiazol-2-iltio]-acetamida

El producto resultante (2,85 g) de (22-1) se disolvió en etanol (30 ml), se añadieron carbonato de potasio (2,58 g) e hidrocloreto de hidroxilamina (603 mg), y la mezcla de la reacción se agitó durante toda la noche a temperatura ambiente. Se añadió agua a la mezcla de la reacción, y el sólido resultante se recolectó por filtración para dar el compuesto del título (2,32 g) como cristales blancos.

25

¹H-RMN (DMSO-d₆) δ 1,75 (1H, t, J=10,5Hz), 1,92-2,08(1H, m), 2,52(1H, d, J=11,7Hz), 2,61(1H, d, J=11,7Hz), 3,12 (2H, t, J=5,7Hz), 3,39-3,50(4H, m), 3,75(1H, d, J=12,0Hz), 3,95(1H, d, J=14,7Hz), 4,01(1H, d, J=14,7Hz), 5,77(2H, s), 7,29(1H, dd, J=1,8, 8,1Hz), 7,53(1H, d, J=1,8Hz), 7,57(1H, d, J=8,1Hz), 7,72(1H, s), 8,32(1H, t, J=5,7Hz), 9,54(1H, brs).

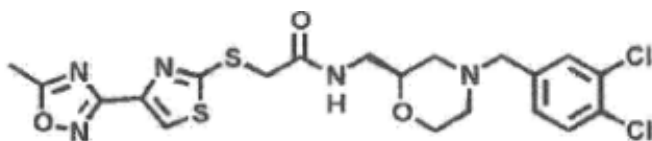
30

MS(ESI)m/z:490[M+H].

Ejemplo 23

Síntesis de hidrocloreto de (2S)-N-[[4-(3,4-diclorobencil)morfolin-2-il]metil]-[4-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il) tiazol-2-iltio]acetamida

35



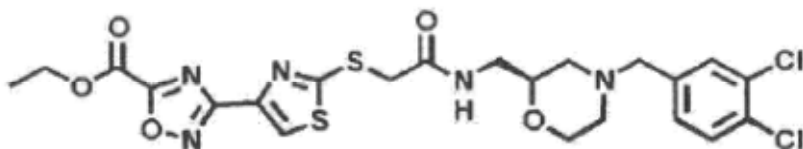
El producto resultante (490 mg) de (22-2) se disolvió en xileno (6 ml) y piridina (1 ml). Después de la adición en gotas de anhídrido acético (104 μ l), la mezcla se calentó bajo reflujo durante 2 horas. Después de permitir que se enfrié, se añadió anhídrido acético (28 μ l) en gotas, y la mezcla además se calentó bajo reflujo durante 4 horas. Se añadió acetato de etilo a la mezcla de la reacción, y la mezcla se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y el disolvente se evaporó bajo presión reducida. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice utilizando un disolvente mixto de cloroformo y metanol como un eluente. El disolvente se evaporó a partir del eluente para dar el compuesto del título (forma libre, 457 mg) como un aceite amarillo pálido. Mediante un procedimiento similar al de (1-2), el compuesto del título (275 mg) se obtuvo como cristales blancos a partir del residuo obtenido.

$^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6) δ 2,65(3H, s), 2,61-2,89(1H, m), 2,90-3,09(1H, m), 3,10-3,41(4H, m), 3,72-4,04(3H, m), 4,09(2H, s), 4,32(2E, brs), 7,56(1B, d, $J=8,1\text{Hz}$), 7,74(1H, d, $J=8,1\text{Hz}$), 7,90(1H, brs), 8,34(1H, s), 8,51-8,58(1H, m), 11,3(1H, brs).

MS(ESI) m/z :514[M+H].

15 Ejemplo 24

Síntesis de (2S)-N-[[4-(3,4-diclorobencil)morfolin-2-il]metil]-(4-(5-etoxicarbonil-1,2,4-oxadiazol-3-il)-tiazol-2-iltio)acetamida



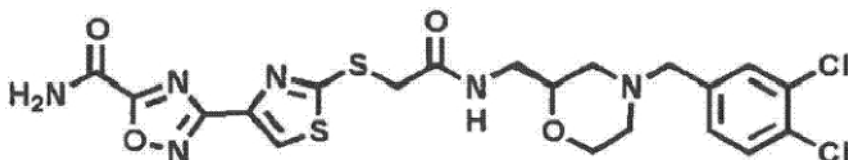
Mediante un procedimiento similar al del Ejemplo 23, el compuesto del título (223 mg) se obtuvo como un sólido amorfo amarillo pálido a partir del producto resultante (1,66 g) de (22-2) y clorglioxilato de etilo (451 μ l).

$^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6) δ 1,37(3H, t, $J=6,9\text{Hz}$), 1,80(1H, t, $J=10,6\text{Hz}$), 1,97-2,09(1H, m), 2,53(1H, d, $J=11,0\text{Hz}$), 2,65(1H, d, $J=11,0\text{Hz}$), 3,15 (2H, t, $J=5,7\text{Hz}$), 3,40-3,55(4H, m), 3,75(1H, d, $J=11,3\text{Hz}$), 4,08(1H, s), 4,45(1H, q, $J=7,2\text{Hz}$), 7,29(1H, dd, $J=1,7, 8,3\text{Hz}$), 7,51(1H, d, $J=1,7\text{Hz}$), 7,57(1H, d, $J=8,3\text{Hz}$), 8,40(1H, t, $J=5,6\text{Hz}$), 8,52(1H, s).

MS (ESI) m/z : 572 [M+H].

25 Ejemplo 25

Síntesis de (2S)-[4-(5-carbamoil-1,2,4-oxadiazol-3-il)-tiazol-2-iltio]-N-[[4-(3,4-diclorobencil)morfolin-2-il]metil]acetamida



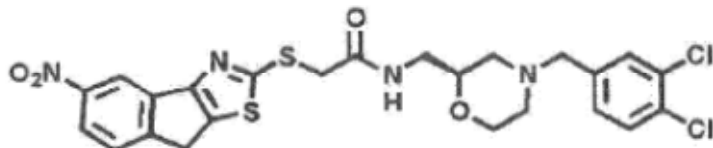
Una solución de amoníaco-metanol 7 mol/l (2 ml) se añadió al producto resultante (175 mg) del Ejemplo 24, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 horas. El sólido resultante se recolectó por filtración para dar el compuesto del título (40 mg) como un sólido blanco.

$^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6) δ 1,79(1H, t, $J=10,6\text{Hz}$), 1,98-2,09(1H, m), 2,54(1H, d, $J=11,1\text{Hz}$), 2,65(1H, d, $J=11,1\text{Hz}$), 3,15(2H, t, $J=5,7\text{Hz}$), 3,38-3,53(4H, m), 3,75(1H, d, $J=11,2\text{Hz}$), 4,07(1H, s), 7,27(1H, dd, $J=1,4, 8,3\text{Hz}$), 7,29(1H, d, $J=1,4\text{Hz}$), 1,57 (1H, d, $J=8,3\text{Hz}$), 8,34-8,40(2H, m), 8,45(1H, brs), 8,80(1H, brs).

MS (ESI) m/z :543 (M+H) .

Ejemplo 26

Síntesis de (2S)-N-([4-(3,4-diclorobencil)morfolin-2-il]metil)-(5-nitro-8H-indeno[1,2-d]tiazol-2-iltio)acetamida



(26-1) Síntesis de 5-nitro-8H-2-mercapto-indeno[1,2-d]tiazol

- 5 Mediante un procedimiento similar al de (1-3), el compuesto del título (3,4g) se obtuvo como un polvo amarillo a partir de 2-bromo-6-nitro-1-indanona (7,4 g) y ditiocarbamato de amonio (6 g).

(26-2) Síntesis de (2S)-N-([4-(3,4-diclorobencil)morfolin-2-il]metil)-(5-nitro-8H-indeno[1,2-d]tiazol-2-iltio)acetamida

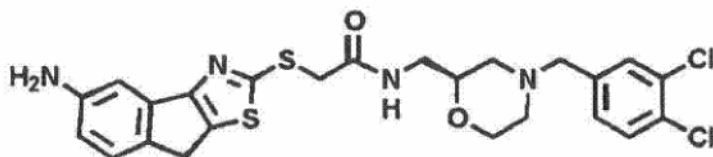
Mediante un procedimiento similar al de (1-4), el compuesto del título (520 mg) se obtuvo como un polvo amarillo pálido a partir del producto resultante (500 mg) de (26-1) y el producto resultante (700 mg) de (1-1).

- 10 $^1\text{H-RMN(DMSO-d}_6\text{)}$ δ 1,75-1,83(1H, m), 1,95-2,03(1H, m), 2,49-2,52(1H, m), 2,62-2,68(1H, m), 3,14-3,19(2H, m), 3,33(2H, s), 3,40-3,51(2H, m), 3,69-3,75(1H, m), 4,03(2H, s), 4,12 (2H, s), 7,17-7,22(1H, m), 7,41(1H, d, J=2,4Hz), 7,52(1H, d, J=8,0Hz), 7,82(1H, d, J=8,0Hz), 8,13-8,18(1H, m), 8,31-8,36(2H, m).

MS (ESI)m/z:565[M+H].

Ejemplo 27

- 15 Síntesis de (2S)-(5-amino-8H-indeno[1,2-d]tiazol-2-iltio)-N-([4-(3,4-diclorobencil)morfolin-2-il]metil)-acetamida



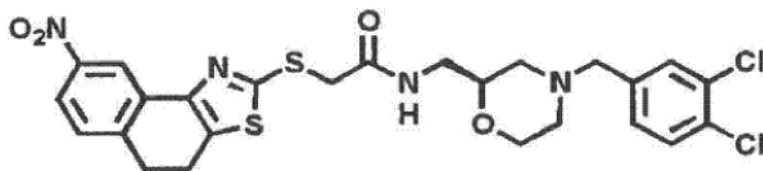
Mediante un procedimiento similar al del Ejemplo 9, el compuesto del título (180 mg) se obtuvo como un polvo blanco a partir del producto resultante (270 mg) de (26-2).

- 20 $^1\text{H-RMN(DMSO-d}_6\text{)}$ δ 1,72-1,78 (1H, i), 1,94-2,01(1H, m), 2,50-2,54(1H, m), 2,59-2,64(1H, m), 3,13-3,17(2H, m), 3,35(2H, s), 3,43-3,50(2H, m), 3,68-3,75(3H, m), 3,98(2H, s), 5,08(2H, s), 6,45-6,49(1H, m), 6,87-6,89(1H, m), 7,16(1H, d, J=8,0Hz), 7,20-7,23(1H, m), 7,45-7,47 (1H, m), 7,54(1H, d, J=8,0Hz), 8,24-8,29(1H, m).

MS(ESI)m/z:535[M+H].

Ejemplo 28

Síntesis de (2S)-N-([4-(3,4-diclorobencil)morfolin-2-il]metil)-(4,5-dihidro-8-nitronafto[1,2-d] tiazol-2-iltio)acetamida



25

(28-1) Síntesis de 1,5-2-mercapto-8-nitronafto[1,2-d]tiazol

Mediante un procedimiento similar al de (1-3), el compuesto del título (0,95 g) se obtuvo como un polvo amarillo a partir de 2-bromo-7-nitro-tetralona (4,5 g) y ditiocarbamato de amonio (3,3 g).

(28-2) Síntesis de (2S)-N-{ (4-(3,4-diclorobencil)morfolin-2-il)metil}-(4,5-dihidro-8-nitronafto[1, 2-d]tiazol-2-iltio)acetamida

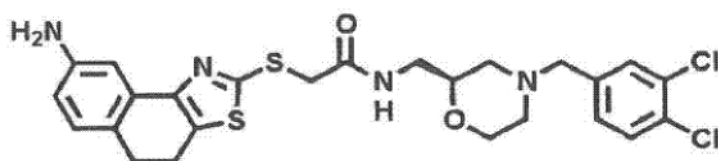
Mediante un procedimiento similar al de (1-4), el compuesto del título (800 mg) se obtuvo como un sólido amorfo blanco a partir del producto resultante (500 mg) de (28-1) y el producto resultante (670 mg) de (1-1).

- 5 $^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6) δ 1,70-1,81(1H, m), 1,95-2,02(1H, m), 2,49-2,52(1H, m), 2,61-2,66(1H, m), 3,03-3,19(6H, m), 3,35(2H, s), 3,41-3,52(2H, m), 3,69-3,73(1H, m), 4,02(2H, s), 7,21(1H, dd, J=1,6, 8,0Hz), 7,44(1H, d, J=1,6Hz), 7,52-7,60(2H, m), 8,07(1H, dd, J=2,4, 8,0Hz), 8,34-8,39(1H, m), 8,44(1H, d, J=2,4Hz) .

MS (ESI) m/z: 579 [M+H].

Ejemplo 29

- 10 Síntesis de (2S)-(8-amino-4,5-dihidronafto[1,2-d]tiazol-2-iltio)-N-[[4-(3,4-diclorobencil)morfolin—2-il]metil]acetamida



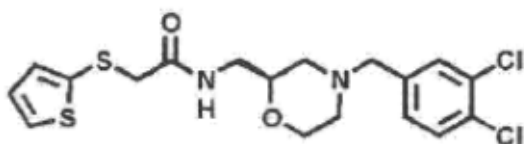
Mediante un procedimiento similar al del Ejemplo 9, el compuesto del título (570 mg) se obtuvo como un sólido amorfo blanco a partir del producto resultante (600 mg) de (28-2).

- 15 $^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6) δ 1,74-1,81(1H, m), 1,96-2,04(1H, m), 2,51-2,54(1H, m), 2,61-2,65(1H, m), 2,79(2H, t, J=7,6Hz), 2,88(2H, t, J=7,6Hz), 3,12-3,17(2H, m), 3,38(2H, s), 3,40-3,52(2H, m), 3,71-3,74(1H, m), 3,94(2H, s), 4,96(2H, s), 6,42(1H, dd, J=1,6, 8,0Hz), 6,90(1H, d, J=8,0Hz), 7,06(1H, d, J=1,6Hz), 7,24(1H, dd, J=1,6, 8,0Hz), 7,48(1H, d, J=1,6Hz), 7,55(1H, d, J=8,0Hz), 8,24-8,27(1H, m).

MS(ESI)m/z:549[M+H].

Ejemplo 30

- 20 Síntesis de (2S)-N-[[4-(3,4-diclorobencil)morfolin-2-il]metil}-(tiofen-2-iltio)acetamida



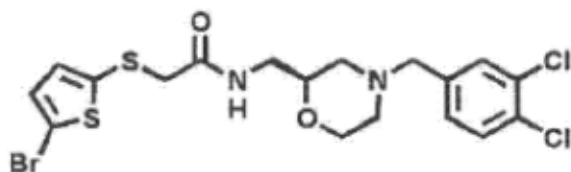
Mediante un procedimiento similar al de (1-4), el compuesto del título (4,2 g) se obtuvo como un aceite marrón a partir de 2-mercaptotiofeno (1 ml) y el producto resultante (3,7 g) de (1-1).

- 25 $^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6) δ 1,74-1,81(1H, m), 2,02-2,10(1H, m), 2,53-2,65(2H, m), 3,07-3,13(2H, m), 3,40-3,50(6H, m), 3,72-3,80(1H, m), 7,00-7,05(1H, m), 7,15-7,18(1H, m), 7,28-7,34(1H, m), 7,53-7,62(3H, m), 8,04-8,08(1H, m).

MS (ESI) m/z: 431 [M+H].

Ejemplo 31

Síntesis de (2S)-(2-bromotiofen-5-iltio)-N-((4-(3,4-diclorobencil)morfolin-2- il)metil)acetamida



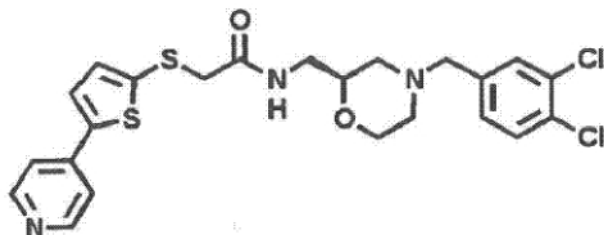
- 30 El producto resultante (2,0 g) del Ejemplo 30 se disolvió en ácido acético (40 ml), se añadió tribromuro de piridinio (1,5 g) , y la mezcla se agitó a 60°C durante 1 hora. La mezcla de la reacción se vertió en agua, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y el

disolvente se evaporó bajo presión reducida. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice utilizando un disolvente mixto de cloroformo y metanol como un eluente. El disolvente se evaporó a partir del eluente para dar el compuesto del título (2,0 g) como un polvo blanco.

¹H-RMN (DMSO-d₆) δ 1,75-1,80(1H, m), 2,02-2,10(1H, m), 2,54-2,66(2H, m), 3,06-3,13(2H, m), 3,40-3,52(6H, m), 3,74-3,79(1H, m), 3,03(1H, d, J=4,0Hz), 7,15(1H, d, J=4,0Hz), 7,28-7,33 (1H, m), 7,53-7,55(1H, m), 7,57(1H, d, J=8,0Hz), 8,07-8,13 (1H, m).

Ejemplo 32

Síntesis de (2S)-N-((4-(3,4-diclorobencil)morfolin-2-il)metil)-[5-(piridin-4-il)tiofen-2-iltio]acetamida



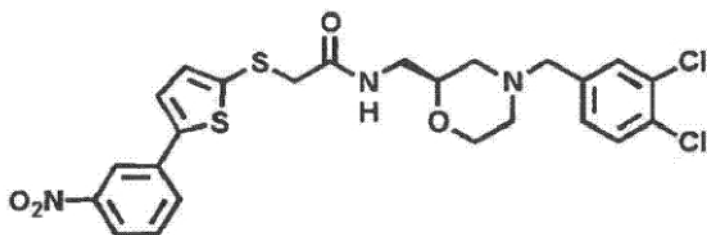
10 El producto resultante (500 mg) del Ejemplo 31 y ácido 4-piridilborónico (250 mg) se disolvieron en un disolvente mixto de éter dimetílico de etilenglicol (25 ml) y agua (5 ml), se añadieron carbonato hidrógeno de sodio (500 mg) y tetraquistrifenilfosfina paladio (60 mg), y la mezcla se agitó durante toda la noche a 100°C. la mezcla de la reacción se vertió en agua, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y el disolvente se evaporó bajo presión reducida. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice utilizando un disolvente mixto de cloroformo y metanol como un eluente. El disolvente se evaporó a partir del eluente, y el residuo obtenido se recrystalizó a partir de acetato de etilo para dar el compuesto del título (90 mg) como un polvo marrón pálido.

¹H-RMN (DMSO-d₆) δ 1,72-1,80(1H, m), 1,97-2,06(1H, m), 2,51-2,54(1H, m), 2,60-2,64(1H, m), 3,08-3,13(2H, m), 3,37-3,47(4H, m), 3,59(2H, s), 3,71-3,76(1H, m), 7,21-7,27(2H, m), 7,47-7,49(1H, m), 7,52-7,59(3H, m), 7,71(1H, d, J=8,0Hz), 8,12-8,16 (1H, m), 8,53-8,57(2H, m)

MS (ESI) m/z :508 [M+H].

Ejemplo 33

Síntesis de (2S)-N-((4-(3,4-diclorobencil)morfolin-2-il)metil)-[5-(3-nitrofenil)tiofen-2-iltio] acetamida



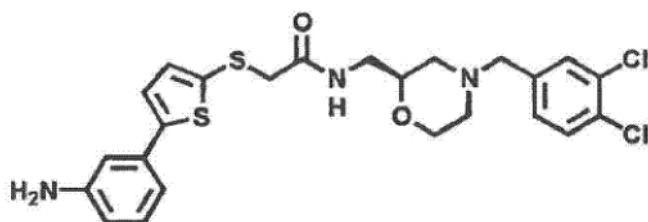
25 Mediante un procedimiento similar al del Ejemplo 32, el compuesto del título (350 mg) se obtuvo como un polvo amarillo a partir del producto resultante (630 mg) del Ejemplo 31 y ácido 3-nitrofenilborónico (210 mg).

¹H-RMN (DMSO-d₆) δ 1,74-1,81(1H, m), 1,96-2,05(1H, m), 2,50-2,55(1H, m), 2,59-2,64(1H, m), 3,08-3,14(2H, m), 3,36-3,47(4H, m), 3,58(2H, s), 3,71-3,76(1H, m), 7,20-7,25(2H, m), 7,43-7,45(1H, m), 7,52(1H, d, J=8,0Hz), 7,65-7,72(2H, m), 8,05(1H, d, J=8,0Hz), 8,11-8,17(2H, m), 8,32-8,35(1H, m).

30 MS (ESI) m/z :552 [M+H].

Ejemplo 34

Síntesis de (2S)-[5-(3-aminofenil)tiofen-2-iltio]-N-((4-(3,4-diclorobencil)morfolin-2-il)metil) acetamida



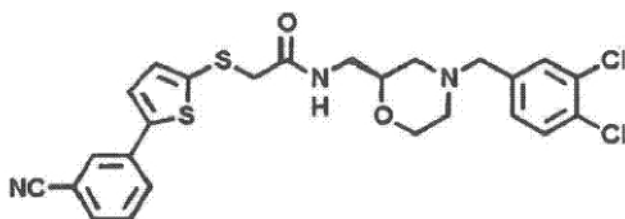
Mediante un procedimiento similar al del Ejemplo 9, el compuesto del título (190 mg) se obtuvo como un polvo blanco a partir del producto resultante (300 mg) del Ejemplo 33.

- 5 $^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6) δ 1,74-1,79(1H, m), 1,98-2,05(1H, m), 2,51-2,54(1H, m), 2,60-2,65(1H, m), 3,08-3,13(2H, m), 3,37-3,52(6H, m), 3,71-3,76(1H, m), 5,19 (2H, brs), 6,51(1H, d, J=8,0Hz), 6,74(1H, d, J=8,0Hz), 6,78(1H, s), 7,02(1H, t, J=8,0Hz), 7,11(1H, d, J=4,0Hz), 7,22(1H, d, J=4,0Hz), 7,26(1H, s), 7,49(1H, s), 7,55(1H, d, J=8,0Hz), 8,05-8,10(1H, m).

MS (ESI) m/z: 522 [M+H].

10 Ejemplo 35

Síntesis de (2S)-[5-(3-cianofenil)tiofen-2-iltio]-N-([4-(3,4-diclorobencil)morfolin-2-il]metil]acetamida



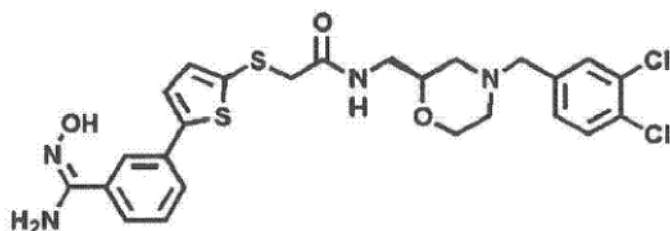
Mediante un procedimiento similar al del Ejemplo 32, el compuesto del título (150 mg) se obtuvo como un polvo blanco a partir del producto resultante (560 mg) del Ejemplo 31 y ácido 3-cianofenilborónico(170 mg).

- 15 $^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6) δ 1,73-1,81(1H, m), 1,97-2,05(1H, m), 2,51-2,54(1H, m), 2,59-2,64(1H, m), 3,08-3,13(2H, m), 3,36-3,49(4H, m), 3,56(2H, s), 3,71-3,77(1H, m), 7,18-7,26(2H, m), 7,45(1H, s), 7,54(1H, d, J=8,0Hz), 7,57-7,64(2H, m), 1,74 (1H, d, J=8,0Hz), 7,90(1H, d, J=8,0Hz), 8,12 (2H, brs).

MS (ESI) m/z: 532 [M+H].

Ejemplo 36

- 20 Síntesis de (2S)-N-([4-(3,4-diclorobencil)morfolin-2-il]metil)-(5-[3-(N^2 -hidroxiamidino)fenil]tiofen-2-iltio)acetamida



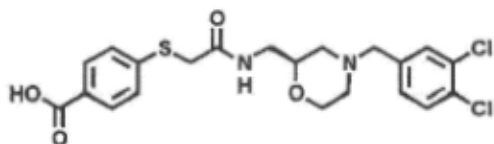
Mediante un procedimiento similar al de (22-2), el compuesto del título (210 mg) se obtuvo como un polvo blanco a partir del producto resultante (500 mg) del Ejemplo 35.

- 25 $^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6) δ 1,74-1,79(1H, m), 1,97-2,05(1H, m), 2,51 - 2,54 (1H, m), 2,60-2,65(1H, m), 3,09-3,14(2H, m), 3,38-3,48(4H, m), 3,54(2E, s), 3,71-3,76(1H, m), 5,89(2H, s), 7,18(1H, d, J=3,6Hz), 7,23 (1H, d, J=8,4Hz), 7,39 (1H, t, J=7,6Hz), 7,45(1H, d, J=3,6Hz), 7,48(1H, s), 7,54(1H, d, J=8,4Hz), 7,59-7,64(2H, m), 7,90(1H, s), 8,08-8,13(1H, m), 9,69(1H, s).

MS(ESI)m/z:565[M+H].

Ejemplo 37 (Ejemplo de Referencia)

Síntesis de (2S)-(4-carboxifeniltio)-N-([4-(3,4-diclorobencil)morfolin-2-il]metil]acetamida



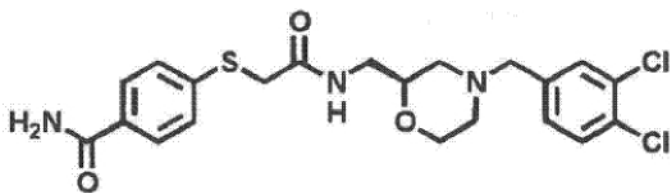
- 5 Mediante un procedimiento similar al de (1-4), el compuesto del título (1,2 g) se obtuvo como un sólido amorfo blanco a partir de ácido 4-mercaptobenzoico (500 mg) y el producto resultante (1,1 g) de (1-1).

$^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6) δ 1,70-1,78(1H, m), 1,97-2,06(1H, m), 2,51-2,61(2H, m), 3,10-3,15(2H, m), 3,37-3,49(4H, m), 3,73-3,79(3H, m), 7,24-7,28(1H, m), 7,40(2H, d, J=8,4Hz), 7,50(1H, s), 7,56(1H, d, J=8,4Hz), 7,83(2H, d, J=8,4Hz), 8,22-8,26(1H, m), 12,85(1H, brs).

- 10 MS(ESI)m/z:469 [M+H].

Ejemplo 38 (Ejemplo de Referencia)

Síntesis de (2S)-(4-carbamoilfeniltio)-N-([4-(3,4-diclorobencil)morfolin-2-il]metil]acetamida



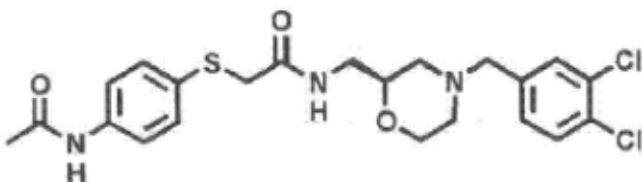
- 15 Mediante un procedimiento similar al del Ejemplo 8, el compuesto del título (330 mg) se obtuvo como un polvo blanco a partir del producto resultante (520 mg) del Ejemplo 37.

$^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6) δ 1,70-1,76(1H, m), 1,96-2,04(1H, m), 2,51-2,61(2H, m), 3,09-3,14(2H, m), 3,37-3,48(4H, m), 3,70-3,79(3H, m), 7,25-7,33(2H, m), 7,36(2H, d, J=8,4Hz), 7,50-11,52(1H, m), 7,56(1H, d, J=8,4Hz), 7,80(2H, d, J=8,4Hz), 7,91(1H, brs), 8,17-8,22(1H, m).

MS(ESI)m/z:468 [M+H].

Ejemplo 39 (Ejemplo de Referencia)

Síntesis de (2S)-(4-acetaminofeniltio)-N-([4-(3,4-diclorobencil)morfolin-2-il]metil]acetamida



(39-1) Síntesis de (2S)-(4-aminofeniltio)-N-([4-(3,4-diclorobencil)morfolin-2-il]metil]acetamida

- 25 Mediante un procedimiento similar al de (1-4), el compuesto del título (130 mg) se obtuvo como un sólido amorfo blanco a partir de 4-mercaptoanilina (300 mg) y el producto resultante (850 mg) de (1-1).

(39-2) Síntesis de (2S)-(4-acetaminofeniltio)-N-([4-(3,4-diclorobencil)morfolin-2-il]metil]acetamida

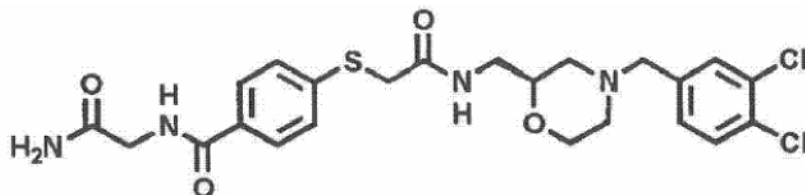
Mediante un procedimiento similar al del Ejemplo 14, el compuesto del título (130 mg) se obtuvo como un sólido amorfo blanco a partir del producto resultante (120 mg) de (39-1).

$^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6) δ 1,68-1,75(1H, m), 1,96-2,05(4H, m), 2,51-2,60(2H, m), 3,06-3,12(2H, m), 3,37-3,41(4H, m), 3,53-3,56 (2H, m), 3,71-3,70(1H, m), 7,25-7,32(3H, m), 7,50-7,58(4H, m), 8,04-8,09(1H, m), 9,93(1H, s).

MS(ESI)m/z:462[M+H].

Ejemplo 40 (Ejemplo de Referencia)

- 5 Síntesis de (2S)-{4-[(2-amino-2-oxoetil)aminocarbonil]-feniltio)-N-[[4-(3,4-diclorobencil) morfolin-2-il]metil]acetamida



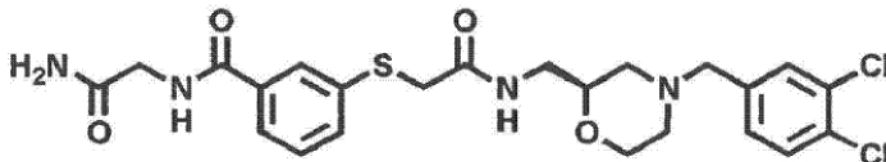
Mediante un procedimiento similar al del Ejemplo 16, el compuesto del título (390 mg) se obtuvo como un polvo blanco a partir del producto resultante (400 mg) del Ejemplo 37 e hidrocloreuro de glicinamida (100 mg).

- 10 $^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6) δ 1,71-1,77(1H, m), 1,98-2,06(1H, m), 2,51-2,63(2H, m), 3,09-3,15(2H, m), 3,38-3,50(4H, m), 3,71-3,83(5H, m), 7,00(1H, brs), 7,25-7,30(1H, m), 7,33(1H, brs), 7,38(2H, d, J=8,0Hz), 7,51(1H, s), 7,56(1H, d, J=8,0Hz), 7,81(2H, d, J=8,0Hz), 8,18-8,24(1H, m), 8,58-8,63(1H, m).

MS (ESI)m/z:525LM+H].

Ejemplo 41 (Ejemplo de Referencia)

- 15 Síntesis de (2S)-{3-[(2-amino-2-oxoetil)aminocarbonil]feniltio)-N-[[4-(3,4-diclorobencil)morfolin-2-il]metil]acetamida



- (41-1) Síntesis de (2S)-N-[[4-(3,4-diclorobencil)morfolin-2-il]metil]-(3-metoxicarbonilfeniltio)acetamida

- 20 Ácido 3-mercaptobenzoico (840 mg) y el producto resultante (2,1 g) de (1-2) se disolvieron en dimetilformamida (50 ml), se añadió carbonato de potasio (2,1 g), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. Se añadió yoduro de metilo (0,34 ml), y la mezcla además se agitó durante 1 hora. Se vertió agua en la mezcla de la reacción, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y el disolvente se evaporó bajo presión reducida. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice utilizando un disolvente mixto de cloroformo y metanol como un eluyente. El disolvente se evaporó a partir del eluyente para dar el compuesto del título (2,0g) como un sólido amorfo blanco.

- 25 (41-2) Síntesis de (2S)-(3-carboxifeniltio)-N-[[4-(3,4-diclorobencil)morfolin-2-il]metil]acetamida

Mediante un procedimiento similar al de (1-5), el compuesto del título (800 mg) se obtuvo como un sólido amorfo blanco a partir del producto resultante (2,0 g) de (41-1).

- (41-3) Síntesis de (2S)-(3-[(2-amino-2-oxoetil)aminocarbonil]feniltio)-N-[[4-(3,4-diclorobencil)morfolin-2-il]metil]acetamida

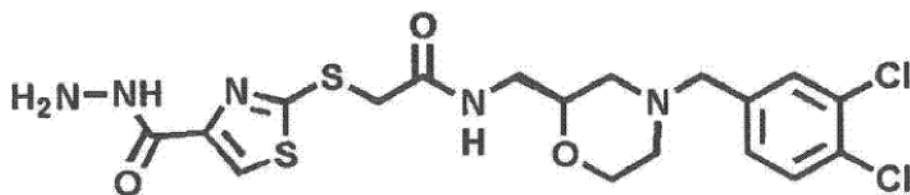
- 30 Mediante un procedimiento similar al del Ejemplo 16, el compuesto del título (210 mg) se obtuvo como un polvo blanco a partir del producto resultante (310 mg) de (41-2) e hidrocloreuro de glicinamida (90 mg).

$^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6) δ 1,70-1,76(1H, m), 1,97-2,03(1H, m), 2,51-2,61 (2H, m), 3,08-3,13(2H, m), 3,36-3,18(4H, m), 3,70-3,82(5H, m), 7,06(1H, s), 7,28(1H, d, J=8,0Hz), 7,38-7,43(2H, m), 7,47-7,59(3H, m), 7,66-7,70(1H, m), 7,83 (1H, s), 8,19-8,24(1H, m), 8,67-8,74(1H, m).

- 35 MS(ESI)m/z:525[M+H].

Ejemplo 42

Síntesis de (2S)-N-[[4-(3,4-diclorobencil)morfolin-2-il]metil]-t4-(hidrazinocarbonil)tiazol-2-iltio]acetamida



5 (42-1) Síntesis de (2S)-(4-(N'-terc-butoxicarbonil-hidrazinocarbonil)tiazol-2-il)tiol-N-[[4-(3,4-diclorobencil)morfolin-2-il]metil]acetamida

Mediante un procedimiento similar al del Ejemplo 16, el compuesto del título (4,01 g) se obtuvo como cristales blancos a partir del producto resultante (8,45 g) de (1-5) y terc-butoxicarbonil hidrazida (2,81 g).

(42-2) Síntesis de (2S)-N-[[4-(3,4-diclorobencil)morfolin-2-il]metil]-[4-(hidrazinocarbonil)tiazol-2-iltio]acetamida

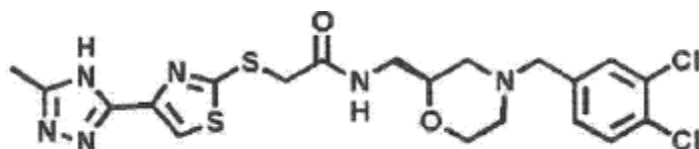
10 El producto resultante (4,01 g) de (42-1) se disolvió en cloruro de metileno (30 ml), se añadió ácido trifluoroacético (10 ml), y la mezcla se agitó durante toda la noche. La mezcla de la reacción se concentró bajo presión reducida, se añadió una solución acuosa de hidróxido de sodio 1 mol/l al residuo, y la mezcla se extrajo con cloroformo. El extracto se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y el disolvente se evaporó bajo presión reducida. El residuo obtenido se recrystalizó a partir de un disolvente mixto de acetato de etilo y metanol para dar el compuesto del título (453 mg) como cristales blancos.

15 ¹H-RMN (DMSO-d₆) δ 1,73(1H, t, J=10,5Hz), 1,92-2,07(1H, m), 2,52(1H, d, J=11,1Hz), 2,58 (1H, d, J=11,1Hz), 3,13 (2H, t, J=5,7Hz), 3,36-3,49(4H, m), 3,75(1H, d, J=11,4Hz), 4,01(1H, d, J=14,7Hz), 4,06(1H, d, J=14,7Hz), 4,40-4,90(2H, brs), 7,28(1H, dd, J=1,8, 8,1Hz), 7,53(1H, d, J=1,8Hz), 7,58(1H, d, J=8,1Hz), 8,13(1H, s), 8,34(1H, t, J=5,7Hz), 9,62(1H, s).

MS(ESI)m/z:490[M+H].

Ejemplo 43

Síntesis de hidrocloreto de (2S)-N-[[4-(3,4-diclorobencil)morfolin-2-il]metil]-[4-(5-metil-1,2,4-triazol-3-il)tiazol-2-iltio]acetamida



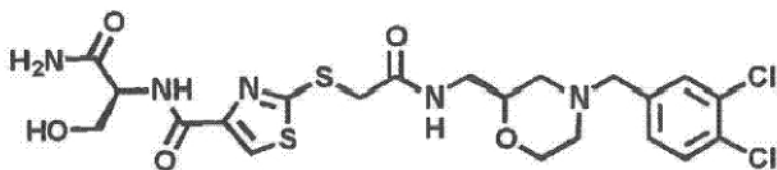
25 El producto resultante (490 mg) de (42-2) e hidrocloreto de imidoacetato de etilo (148 mg) se suspendieron en etanol (5 ml), se añadió trietilamina (167 µl), y la mezcla se calentó bajo reflujo durante 5 horas. Se añadieron Hidrocloreto de imidoacetato de etilo (148 mg) y trietilamina (157 µl) a la mezcla de la reacción, y la mezcla además se calentó bajo reflujo durante 6 horas. Se añadió acetato de etilo a la mezcla de la reacción, y la mezcla se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y el disolvente se evaporó bajo presión reducida. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice utilizando un disolvente mixto de cloroformo y etanol como un eluyente. El disolvente se evaporó a partir del eluyente para dar un sólido amorfo blanco. La purificación por HPLC dio sal de ácido trifluoroacético del compuesto del título como un aceite incoloro. Mediante un procedimiento similar al de (1-2), el compuesto del título (141 mg) se obtuvo como un polvo blanco a partir del residuo obtenido.

35 ¹H-RMN (DMSO-d₆) δ 2,43(3H, s), 2,72-2,82(1H, m), 2,90- 3,07 (1H, m), 3,10-3,36(4H, m), 3,72-4,08(6H, m), 4,31(2H, brs), 7,57(1H, d, 3=8,1Hz), 7,73(1H, d, J=8,1Hz), 7,92(1H, s), 8,15(1H, s), 8,56-8,61(1H, m), 11,6 (1 H, brs).

MS (ESI)m/z:513[M+H].

Ejemplo 44

Síntesis de (2S)-{4-(((1S)-2-amino-1-hidroximetil-2-oxoetil)aminocarbonil)tiazol-2-iltio}-N-[[4-(3,4-diclorobencil)morfolin-2-il]metil]acetamida



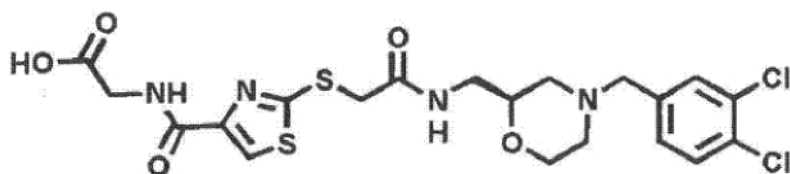
Mediante un procedimiento similar al del Ejemplo 16, el compuesto del título (203 mg) se obtuvo como un sólido blanco a partir del producto resultante (476 mg) de (1-5) e hidrocloreto de L-serinamida (169 mg).

5 $^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6) δ 1,77(1H, t, J=10,8Hz), 1,95-2,07(1H, m), 2,54 (1H, d, J=10,5Hz), 2,63(1H, d, J=10,5Hz), 3,15(2H, t, J=5,7Hz), 3,36-3,50(4H, m), 3,59-3,79(3H, m), 4,01 (2H, s), 4,34-4,42(1H, m), 5,05(1H, t, J=5,7Hz), 7,21(1H, brs), 7,29(1H, dd, J=1,8, 8,4Hz), 7,49(1H, brs), 7,54 (1H, d, J=1,8Hz), 7,58(1H, d, J=8,4Hz), 8,03(1H, d, J=8,1Hz), 8,21(1H, s), 8,37(1H, t, J=5,7Hz).

M5 (ESI)m/z:562 [M+H].

Ejemplo 45

10 Síntesis de hidrocloreto de (2S)-(4-(carboximetilaminocarbonil)tiazol-2-iltio)-N-[[4-(3,4-diclorobencil)morfolin-2-il]metil]acetamida



(45-1) Síntesis de (2S)-(4-(terc-butoxicarbonilmetilaminocarbonil)tiazol-2-iltio)-N-[[4-(3,4-diclorobencil)morfolin-2-il]metil]acetamida

15 Mediante un procedimiento similar al del Ejemplo 16, el compuesto del título (592 mg) se obtuvo como un sólido amorfo blanco a partir del producto resultante (476 mg) de (1-5) e hidrocloreto de éster glicina-terc-butílico (201 mg).

(45-2) Síntesis de hidrocloreto de (2S)-[4-(carboximetilainocarbonil)-tiazol-2-iltio]-N-[[4-(3,4-diclorobencil)morfolin-2-il]metil]acetamida

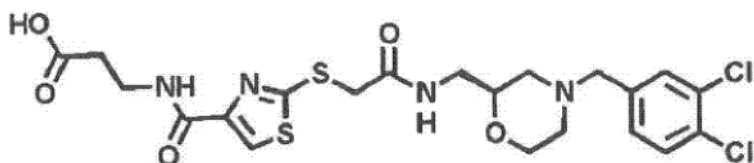
20 Mediante un procedimiento similar al de (42-2), sal de ácido trifluoroacético del compuesto del título se obtuvo como un aceite incoloro a partir del producto resultante (592 mg) de (45-1). Mediante un procedimiento similar al de (1-2), el compuesto del título (512 mg) se obtuvo como un polvo blanco a partir del residuo obtenido.

$^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6) δ 2,62-2,80(1H, m), 2,88-3,07(1H, m), 3,10-3,30(4H, m), 3,64-4,08(7H, m), 4,29(2H, brs), 7,53(1H, d, J=8,1Hz), 7,74(1H, d, J=8,1Hz), 7,86(1H, s), 8,20(1H, s), 8,51-8,55(1H, m), 8,60(1H, t, J=6,0Hz), 11,0 (1H, brs), 12,6(1H, brs).

25 MS(ESI)m/z:533[M+H].

Ejemplo 46

Síntesis de hidrocloreto de (2S)-(4-[(2-carboxietil)aminocarbonil]-tiazol-2-iltio)-N-[[4-(3,4-diclorobencil)morfolin-2-il]metil]acetamida



30 (46-1) Síntesis de (2S)-[4-[(2-terc-butoxicarboniletíl)-aminocarbonil]tiazol-2-iltio]-N-[[4-(3,4-diclorobencil)morfolin-2-il]metil]acetamida

Mediante un procedimiento similar al del Ejemplo 16, el compuesto del título (614 mg) se obtuvo como un aceite incoloro a partir del producto resultante (476 mg) de (1-5) e hidrocloreto de éster β-alanina-terc-butílico (218 mg).

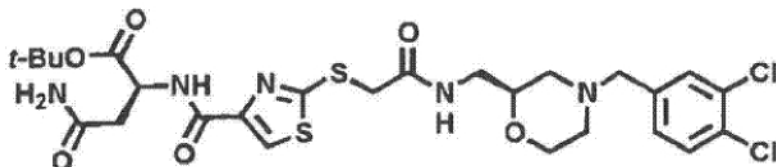
(46-2) Síntesis de hidrocloreto de (2S)-{4-[(2-carboxietil)amino-carbonil]tiazol-2-iltio}-N-[[4-(3,4-diclorobencil)-morfolin-2-il]metil]acetamida

- 5 Mediante un procedimiento similar al de (42-2), se obtuvo la sal de ácido trifluoroacético del compuesto del título como un aceite incoloro a partir del producto resultante (592 mg) de (46-1). Mediante un procedimiento similar al de (1-2), el compuesto del título (531 mg) se obtuvo como un polvo blanco a partir del residuo obtenido.

¹H-RMN (DMSO-d₆) δ 2,62—2,81 (1H, m), 2,88-3,07(1H, m), 3,10-3,35(4H, m), 3,42-3,50(2H, m), 3,62-4,11(7H, m), 4,31(2H, brs), 7,57(1H, d, J=8,1Hz), 7,74(1H, d, J=8,1Hz), 7,92 (1H, s), 8,16(1H, s), 3,39(1H, t, J=5,7Hz), 8,55(1H, t, J=5,7Hz), 11,5(1H, brs), 12,4(1H, brs). MS(ESI)m/z:547[M+H].

Ejemplo 47

Síntesis de (2S)-4-(((1S)-3-amino-1-(terc-butoxicarbonil)-3-oxopropil)aminocarbonil)tiazol-2-iltio}-N-[[4-(3,4-diclorobencil)morfolin-2-il]metil]acetamida



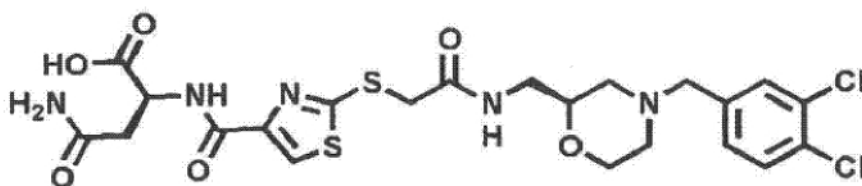
- 15 Mediante un procedimiento similar al del Ejemplo 16, el compuesto del título (625 mg) se obtuvo como un sólido amorfo blanco a partir del producto resultante (476 mg) de (1-5) e hidrocloreto de éster L-asparagina-terc-butílico (270 mg).

¹H-RMN (DMSO-d₆) δ 1,39 (9H, s), 1,78(1H, t, J=10,5Hz), 1,95-2,07(1H, m), 2,51-2,70(4H, d, J=10,5Hz), 3,14 (2H, t, J=5,7Hz), 3,38-3,50(4H, m), 3,75(1H, d, J=10,8Hz), 4,00(2H, s), 4,60-4,67(1H, m), 6,97(1H, brs), 7,29(1H, d, J=8,4Hz), 7,46(1H, brs), 7,53-7,59(2H, m), 8,21(1H, s), 8,27-8,33(1H, m), 8,47 (1H, d, J=8,1Hz).

MS (ESI) m/z : 646 [M+H].

Ejemplo 48

Síntesis de hidrocloreto de (2S)-4-(((1S)-3-amino-1-carboxi-3-oxoprop-il)aminocarbonil)tiazol-2-iltio}-N-[[4-(3,4-diclorobencil)morfolin-2-il]metil]acetamida



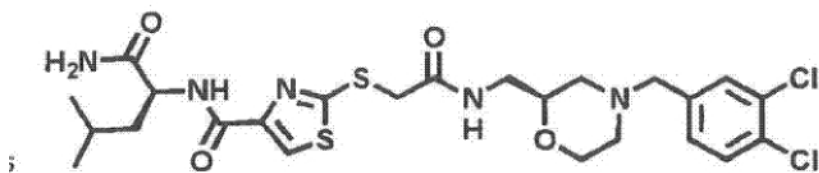
- 25 Mediante un procedimiento similar al de (42-2), se obtuvo la sal de ácido trifluoroacético del compuesto del título como un aceite incoloro a partir del producto resultante (561 mg) del Ejemplo 47. Mediante un procedimiento similar al de (1-2), el compuesto del título (491 mg) se obtuvo como un polvo blanco a partir del residuo obtenido.

¹H-RMN (DMSO-d₆) δ 2,60-2,82(3H, m), 2,88-3,07(1H, m), 3,09-3,35(4H, m), 3,72-4,12(5H, m), 4,32(2H, brs), 4,62-4,74(1H, m), 6,98(1H, brs), 7,51(1H, brs), 7,59(1H, dd, J=1,8, 8,1Hz), 7,73(1H, d, J=8,1Hz), 7,94(1H, d, J=8,1Hz), 8,21(1H, s), 8,42-8,58(2H, m), 11,6(1H, brs).

MS (ESI)m/z: 590 [M+H].

Ejemplo 49

- 35 Síntesis de (2S)-4-(((1S)-1-carbamoyl-3-metil)butil)-aminocarbonil)tiazol-2-iltio}-N-[[4-(3,4-diclorobencil)morfolin-2-il]metil]acetamida



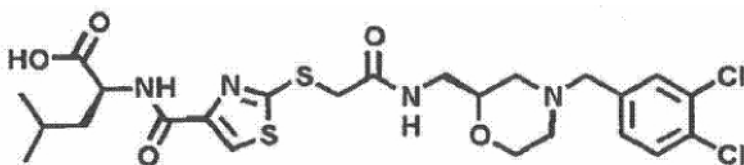
Mediante un procedimiento similar al del Ejemplo 16, el compuesto del título (562 mg) se obtuvo como un sólido amorfo blanco a partir del producto resultante (476 mg) de (1-5) e hidrocloreto de L-leucinamida (200 mg).

¹H-RMN (DMSO-d₆) δ 0,82-0,92(6H, m), 1,49-1,69(3H, m), 1,74(1H, t, J=10,8Hz), 1,93-2,07(1H, m), 2,53(1H, d, J=10,5Hz), 2,60(1H, d, J=10,5Hz), 3,08-3,18(2H, m), 3,36-3,50(4H, m), 3,70-3,76(1H, m), 3,97-4,08(2H, m), 4,38-4,52(1H, m), 7,11(1H, brs), 7,28(1H, dd, J=1,8, 8,1Hz), 7,49-7,59(3H, m), 8,04 (1H, d, J= 9,0Hz), 8,19 (1H, s), 8,35(1H, t, J=5,7Hz).

M5 (ESI)m/z: 588 [M+H].

Ejemplo 50

Síntesis de hidrocloreto de (2S)-{4-[[[(1S)-1-carboxi-3-metil]butil]-aminocarbonil]tiazol-2-iltio}-N-[[4-(3,4-diclorobencil)morfolin-2-il]metil]acetamida



(50-1) Síntesis de (2S)-N-[[4-(3,4-diclorobencil)morfolin-2-il]metil]-{4-[[[(1S)-1-metoxicarbonil-3-metil]butilaminocarbonil]tiazol-2-iltio]-acetamida

Mediante un procedimiento similar al del Ejemplo 16, el compuesto del título (559 mg) se obtuvo como un sólido amorfo amarillo pálido a partir del producto resultante (976 mg) de (1-5) e hidrocloreto de éster metílico de L-leucina (218 mg).

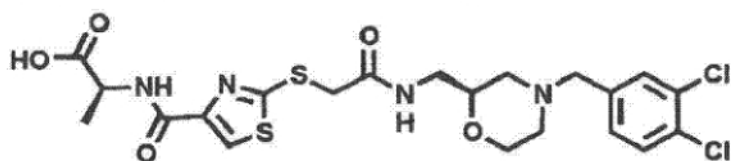
(50-2) Síntesis de hidrocloreto de (2S)-{4-[[[(1S)-1-carboxi-3-metil]butil]aminocarbonil]tiazol-2-iltio}-N-[[4-(3,4-diclorobencil)morfolin-2-il]metil]acetamida. Mediante un procedimiento similar al de (1-5), una forma libre del compuesto del título se obtuvo como un aceite incoloro a partir del producto resultante (500 mg) de (50-1). Mediante un procedimiento similar al de (1-2), el compuesto del título (470 mg) se obtuvo como un polvo blanco a partir del residuo obtenido.

¹H-RMN (DMSO-d₆) δ 0,80-0,99(6H, m), 1,51-1,70(2H, m), 1,71—1,87 (1H, m), 2,62-2,80 (1H, m), 2,88-3,07(1H, m), 3-10-3,30(4H, m), 3,74-4,13(5H, m), 4,32(2H, brs), 4,40-4,52(1H, m), 7,58 (1H, d, J=8,4Hz), 7,74(1H, d, J=8,4Hz), 7,93(1H, s), 8,21(1H, s), 8,32(1H, d, J=8,7Hz), 8,57(1H, t, J=5,7Hz), 11,5(1H, brs), 12,7(1H, brs).

MS(ESI)m/z:589[M+H].

Ejemplo 51.

Síntesis de hidrocloreto de (2S)-{4-[[[(1S)-1-carboxietil]aminocarbonil]tiazol-2-iltio]-N-[[4-(3,4-diclorobencil)morfolin-2-il]metil]acetamida



(51-1) Síntesis de (2S)-{4-[[[(1S)-1-benciloxicarbonilet]aminocarbonil]tiazol-2-iltio]-N-[[4-(3,4-diclorobencil)morfolin-2-il]metil]acetamida

Mediante un procedimiento similar al del Ejemplo 16, el compuesto del título (677 mg) se obtuvo como un aceite amarillo pálido a partir del producto resultante (476 mg) de (1-5) y tosilato de éster bencilico de L-alanina (422 mg).

(51-2) Síntesis de (2S)-4-(((1S)-1-carboxietil)aminocarbonil)tiazol-2-iltio)-N-[[4-(3,4-diclorobencil)morfolin-2-il]metil]acetamida

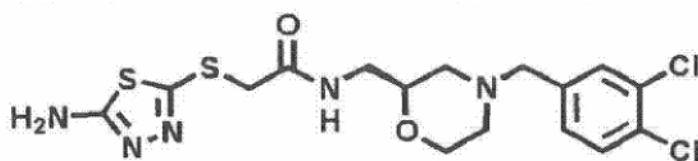
5 Mediante un procedimiento similar al de (1-5), una forma libre del compuesto del título se obtuvo como un aceite incoloro a partir del producto resultante (677 mg) de (51-1). Mediante un procedimiento similar al de (1-2), el compuesto del título (480 mg) se obtuvo como un polvo blanco a partir del residuo obtenido.

$^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6) δ 1,40(3H, d, $J=7,2\text{Hz}$), 2,64-2,81(1H, m), 2,88-3,07(1H, m), 3,10-3,30(4H, m), 3,71-4,13(5H, m), 4,31(2H, brs), 4,39-4,51(1H, m), 7,57(1H, d, $J=8,4\text{Hz}$), 7,74(1H, d, $J=8,4\text{Hz}$), 7,91(1H, s), 8,20(1H, s), 8,37(1H, d, $J=7,8\text{Hz}$), 8,55(1H, t, $J=5,4\text{Hz}$), 11,4(1H, brs), 12,7(1H, brs).

MS(ESI)m/z:547 [M+H].

10 Ejemplo 52

Síntesis de (2S)-(5-amino-1,3,4-tiadiazol-2-iltio)-N-[[4-(3,4-diclorobencil)morfolin-2-il]metil]acetamida



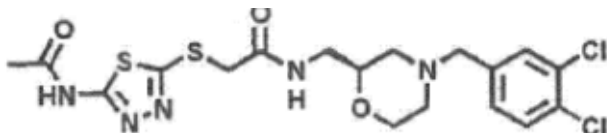
Mediante un procedimiento similar al de (1-4), el compuesto del título (760 mg) se obtuvo como cristales blancos a partir del producto resultante (776 mg) de (1-2) y 2-amino-5-mercapto-1,3,4-tiadiazol (266 mg).

15 $^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6) δ 1,79(1H, t, $J=10,5\text{Hz}$), 1,99-2,10(1H, m), 2,55(1H, d, $J=11,1\text{Hz}$), 2,65(1H, d, $J=11,1\text{Hz}$), 3,11(2H, t, $J=5,7\text{Hz}$), 3,41-3,52(4H, m), 3,70-3,81(3H, m), 7,21-7,33(3H, m), 7,53-7,59(2H, m), 8,20(1H, t, $J=5,7\text{Hz}$).

MS(ESI)m/z:448 [M+H].

Ejemplo 53

Síntesis de (2S)-(5-acetamino-1,3,4-tiadiazol-2-iltio)-N-[[4-(3,4-diclorobencil)morfolin-2-il]metil] acetamida



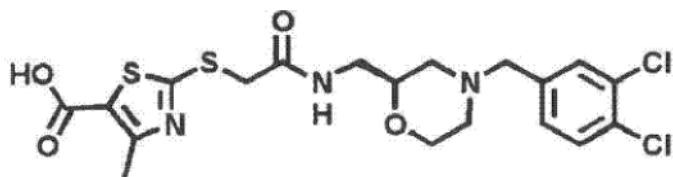
20 Mediante un procedimiento similar al del Ejemplo 14, el compuesto del título (447 mg) se obtuvo como cristales blancos a partir del producto resultante (448 mg) del Ejemplo 52.

25 $^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6) δ 1,78(1H, t, $J=10,5\text{Hz}$), 1,96-2,09(1H, m), 2,16 (3H, s), 2,54(1H, d, $J=10,8\text{Hz}$), 2,64(1H, d, $J=10,8\text{Hz}$), 3,13(2H, t, $J=5,7\text{Hz}$), 3,38-3,52(4H, m), 3,75(1H, d, $J=11,1\text{Hz}$), 3,94(2H, s), 7,29(1H, dd, $J=1,5, 8,1\text{Hz}$), 7,53(1H, d, $J=1,5\text{Hz}$), 7,58 (1H, d, $J=8,1\text{Hz}$), 8,28 (1H, t, $J=5,7\text{Hz}$), 12,6(1H, s).

MS(ESI)m/z:490[M+H].

Ejemplo 54

Síntesis de hidrocloreuro de (2S)-N-[[4-(3,4-diclorobencil)morfolin-2-il]metil]-(4-metil-5-carboxitiazol-2-iltio)acetamida



30 (54-1) Síntesis de 4-metil-5-etoxicarbonil-2-mercaptotiazol

Mediante un procedimiento similar al de (1-3), el compuesto del título (63,9 g) se obtuvo como un sólido amarillo pálido a partir de 2-cloroacetoacetato de etilo (100 g) y ditiocarbamato de amonio (73,6 g).

(54-2) Síntesis de (2S)-N-[[4-(3,4-diclorobencil)morfolin-2-il]metil]-(4-metil-5-etoxicarboniltiazol-2-iltio)acetamida

5 Mediante un procedimiento similar al de (1-4), el compuesto del título (975 mg) se obtuvo como un aceite amarillo pálido a partir del producto resultante (776 mg) de (1-2) y el producto resultante (407 mg) de (54-1).

(54-3) Síntesis de (2S)-N-[[4-(3,4-diclorobencil)morfolin-2-il]metil]-(4-metil-5-carboxitiazol-2-iltio)acetamida

El producto resultante (975 mg) de (54-2) se hizo reaccionar mediante un procedimiento similar al de (1-5), y se purificó mediante HPLC para dar la sal de ácido trifluoroacético del compuesto del título como un aceite incoloro.

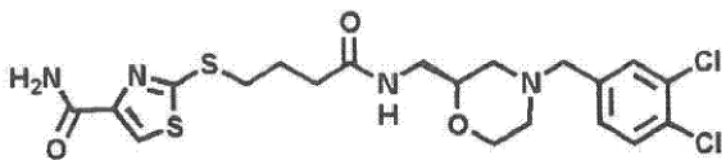
10 Mediante un procedimiento similar al de (1-2), el compuesto del título (120 mg) se obtuvo como un sólido blanco a partir del residuo obtenido.

$^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6) δ 2,55(3E, s), 2,70-2,82(1H, m), 2,90-3,07(1H, m), 3,10-3,34(4H, m), 3,76-4,13(6H, m), 4,32(2H, brs), 7,57(1H, dd, J=1,5, 8,4Hz), 7,74(1H, d, J=8,4Hz), 1,93(1H, d, J=1,5Hz), 8,56(1H, d, J=5,7Hz), 11,5(1H, brs).

MS (ESI)m/z: 490 [M+H].

Ejemplo 55

15 Síntesis de hidrocloreto de (2S)-4-(4-carbamoitiazol-2-iltio)-N-[[4-(3,4-diclorobencil)morfolin-2-il]metil]butiramida



(55-1) Síntesis de 4-[4-(etoxicarbonil)tiazol-2-iltio]butirato de bencilo

Mediante un procedimiento similar al de (1-4), el compuesto del título (11,1 g) se obtuvo como un aceite amarillo pálido a partir del producto resultante (8,33 g) de (1-3) y 4-bromobutirato de bencilo (10,3g)

20 (55-2) Síntesis de ácido 4-[4-(etoxicarbonil)tiazol-2-iltio]butírico

El producto resultante (10,7 g) de (55-1) se disolvió en ácido trifluoroacético (30 ml), se añadió tioanisol (10,3 ml), y la mezcla de la reacción se agitó durante toda la noche a temperatura ambiente. La mezcla de la reacción se concentró bajo presión reducida, el residuo se disolvió en acetato de etilo, se lavó con agua, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y el disolvente se evaporó bajo presión reducida. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice utilizando un disolvente mixto de hexano y acetato de etilo como un eluyente. El disolvente se evaporó a partir del eluyente para dar el compuesto del título (5,81 g) como un sólido blanco.

25

(55-3) Síntesis de (2S)-N-[[4-(3,4-diclorobencil)morfolin-2-il]metil]-4-[4-(etoxicarbonil)tiazol-2-iltio]-butiramida

Mediante un procedimiento similar al del Ejemplo 16, el compuesto del título (2,61 g) se obtuvo como un aceite incoloro a partir del producto resultante (3,03 g) de (55-2) y dihidrocloreto de (2S)-2-aminometil-4-(3,4-diclorobencil)morfolina (3,48 g).

30

(55-4) Síntesis de hidrocloreto de (2S)-4-(4-carbamoitiazol-2-iltio)-N-[[4-(3,4-diclorobencil)morfolin-2-il]metil]butiramida

Mediante un procedimiento similar al del Ejemplo 25, una forma libre del compuesto del título se obtuvo como un aceite incoloro a partir del producto resultante (533 mg) de (55-3). Mediante un procedimiento similar al de (1-2), el compuesto del título (397 mg) se obtuvo como un sólido blanco a partir del residuo obtenido.

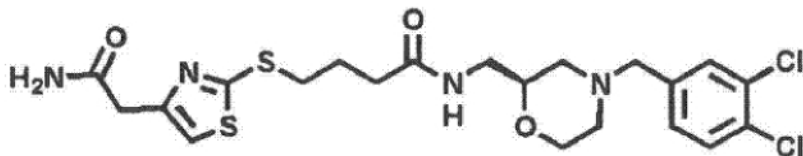
35

$^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6) δ 1,90-1,99(2H, m), 2,26(2H, t, J=7,2Hz), 2,50-2,89(1H, m), 2,90-3,07(1H, i), 3,08-3,31(6H, m), 3,70-4,01(3H, m), 4,33(2H, brs), 7,56-7,60(2H, m), 7,72-7,75(2H, m), 7,92(1H, brs), 8,10-8,15(2H, m), 11,4(1H, brs).

MS(ESI)m/z:503[M+H].

Ejemplo 56

Síntesis de hidrocloreto de (2S)-4-[4-(carbamoilmetil)tiazol-2-iltio]-N-[[4--(3,4-diclorobencil)morfolin-2-il]metil]butiramida



5 (56-1) Síntesis de 4-[4-(etoxicarbonilmetil)-tiazol-2-iltio]butirato de bencilo

Mediante un procedimiento similar al de (1-4), el compuesto del título (2,17 g) se obtuvo como un aceite amarillo pálido a partir del producto resultante (1,57 g) de (2-1) y 4-bromobutirato de bencilo (1,80g)

(56-2) Síntesis de ácido 4-[4-(etoxicarbonilmetil)tiazol-2-iltio]butírico

Mediante un procedimiento similar al de (55-2), el compuesto del título (0,82 g) se obtuvo como un aceite incoloro a partir del producto resultante (2,08 g) de (56-1).

(56-3) Síntesis de (2S)-N-d(4-(3,4-diclorobencil)morfolin-2-il]metil]-4-[4-(etoxicarbonilmetil)tiazol-2-iltio]butiramida

Mediante un procedimiento similar al del Ejemplo 16, el compuesto del título (1,32 g) se obtuvo como un aceite incoloro a partir del producto resultante (796 mg) de (56-2) y dihidrocloreto de (2S)-2-aminometil-4-(3,4-diclorobencil)morfolina (870 mg).

15 (56-4) Síntesis de hidrocloreto de (2S)-4--[4-(carbamoilmetil)tiazol-2-iltio]-N-[[4-(3,4-diclorobencil)morfolin-2-il]metil]-butiramida

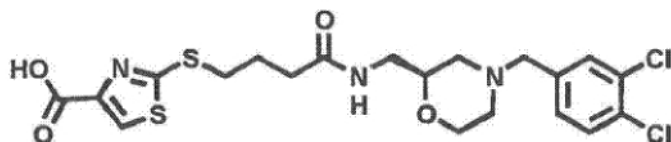
Mediante un procedimiento similar al del Ejemplo 25, se obtuvo la sal de ácido trifluoroacético del compuesto del título como un aceite incoloro a partir del producto resultante (1,32 g) de (56-3). Mediante un procedimiento similar al de (1-2), el compuesto del título (181 mg) se obtuvo como un sólido blanco a partir del residuo obtenido.

20 $^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6) δ 1,90-1,97(2H, m), 2,24(2H, t, J=7,2Hz), 2,63-2,82(1H, m), 2,88-3,29(7H, m), 3,50(2H, s), 3,79-4,01(3H, m), 4,34(2H, brs), 6,98(1H, brs), 7,32(1H, s), 7,45 (1H, brs), 7,62(1H, dd, J=1,5, 8,1Hz), 7,74(1H, d, J=8,1Hz), 7,97(1H, d, J=1,5Hz), 8,12(1H, d, J=5,7Hz), 11,8(1H, brs).

MS(ESI)m/z:517[M+H].

Ejemplo 57

25 Síntesis de (2,5)-4-(4-carboxitiazol-2-iltio)-N-[[4-3,4-diclorobencil)morfolin-2-il]metil]butiramida



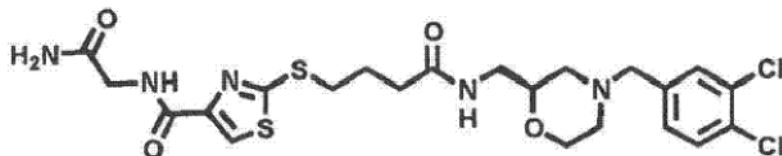
Mediante un procedimiento similar al del punto. (1-5), el compuesto del título (1,31 g) se obtuvo como un sólido amorfo blanco a partir del producto resultante (1,34 g) de (55-3).

30 $^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6) δ 1,70-1,99(3H, m), 2,00-2,11(1H, m), 2,23(2H, t, J=7,2Hz), 2,52(1H, d, J=11,1Hz), 2,61(1H, d, J=11,1Hz), 3,05-3,11(2H, m), 3,20(2H, t, J=7,2Hz), 3,40-3,61(4H, m), 3,74 (1H, d, J=11,1 Hz), 7,29(1H, dd, J=1,8, 8,4Hz), 7,52-7,59(2H, m), 7,95(1H, dd, J=6,0, 6,0z), 8,35(1H, s).

MS (ESI)m/z:504 [M+H] ,

Ejemplo 58

Síntesis de (2S)-4-[4-(2-amino-2-oxoetil)aminocarboniltiazol-2-iltio]-N-[[4-(3,4-diclorobencil)morfolin-2-il]metil]butiramida



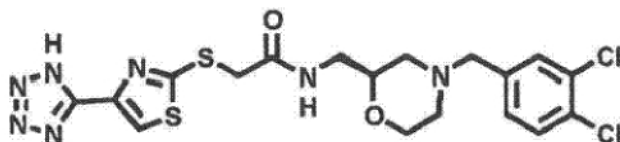
5 Mediante un procedimiento similar al del Ejemplo 16, el compuesto del título (1,12 g) se obtuvo como un sólido amorfo blanco a partir del producto resultante (1,01 g) del Ejemplo 57 e hidrocloreto de glicinamida (265 mg).

¹H-RMN (DMSO-d₆) δ 1,75-2,10(4H, m), 2,24(2H, t, J=7,2Hz), 2,54(1H, d, J=11,1Hz), 2,64(1H, d, J=11,1Hz), 3,06-3,12(2H, m), 3,23(2H, t, J=7,3Hz), 3,40-3,52(4H, m), 3,70-3,83(3H, m), 7,06(1H, brs), 7,28(1H, dd, J=1,7, 8,3Hz), 7,39(1H, brs), 7,53(1H, d, J=1,7Hz), 7,57(1H, d, J=8,3Hz), 7,98(1H, dd, J=5,7, 5,7Hz), 8,18(1H, s), 8,42(1H, t, J=5,8Hz).

MS(ESI)m/z:560[M+H].

Ejemplo 59

Síntesis de (2S)-N-[[4-(3,4-diclorobencil)morfolin-2-il]metil]-[4-(1H-tetrazol-5-il)tiazol-2-iltio]acetamida



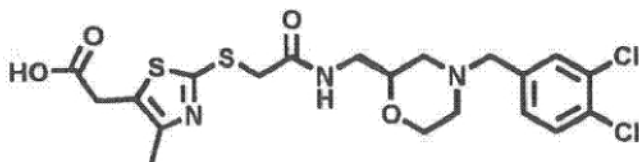
15 El producto resultante (457 mg) de (22-1), azida sódica (78 mg) y cloruro de amonio (525 mg) se suspendieron en di metilformamida (3 ml), y la mezcla se calentó bajo reflujo durante 4 horas. Se añadió agua a la mezcla de la reacción, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y el disolvente se evaporó bajo presión reducida. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice utilizando un disolvente mixto de cloroformo y metanol como un eluente. El disolvente se evaporó a partir del eluente para dar el compuesto del título (193 mg) como un polvo naranja.

¹H-RMN (DMSO-d₆) δ 1,82-1,96(1H, m), 2,02-2,18(1H, m), 2,66(1H, d, J=11,4Hz), 2,78 (1H, d, J=11,4Hz), 3,12-3,18(2H, m), 3,39-3,57(4H, m), 3,72(1H, d, J=11,7Hz), 3,92(1H, d, J=15,0Hz), 4,00(1H, d, J=15,0Hz), 7,24(1H, d, J=8,1Hz), 7,49(1H, s), 7,54(1H, d, J=8,1Hz), 8,31 (1H, dd, J=5,7, 5,7Hz), 8,34(1H, s).

25 MS (ESI) m/z : 500 [M+H].

Ejemplo 60

Síntesis de (2S)-(5-carboximetil-4-metiltiazol-2-iltio)-N-[[4-(3,4-diclorobencil)morfolin-2-il]metil]-acetamida



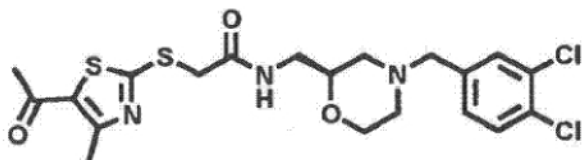
30 Mediante un procedimiento similar al de (1-4), el compuesto del título (316 mg) se obtuvo como un sólido amorfo amarillo pálido a partir del producto resultante (388 mg) de (1-2) y 5-carboximetil-4-metil-2-mercaptotiazol (189 mg).

¹H-RMN (DMSO-d₆) δ 1,73-1,87(1H, m), 1,97-2,09(1H, m), 2,21(3H, s), 2,55 (1H, d, J=11,1Hz), 2,66 (1H, d, J=11,1Hz), 3,10-3,16(2H, m), 3,39-3,52(4H, m), 3,74(2H, s), 3,76(1H, d, J=11,1Hz), 3,88(2H, s), 7,2(H, d, J=8,1Hz), 7,53-7,60(2H, m), 8,28 (1H, dd, J=5,7, 5,7Hz).

MS (ESI)m/z:504 [M+H].

Ejemplo 61

Síntesis de hidrocloreto de (2S)-N-([4-(3,4-diclorobencil)morfolin-2-il]metil)-[4-metil-5-(1-oxetil)tiazol-2-iltiolacetamida



5

(61-1) Síntesis de 4-metil-5-(1-oxoetil)-2-mercaptotiazol

Mediante un procedimiento similar al de (1-3), el compuesto del título (25,0 g) se obtuvo como un sólido naranja a partir de 3-cloroacetil-acetona (23,7 g) y ditiocarbamato de amonio (21,4 g).

10 (61-2) Síntesis de hidrocloreto de (2S)-N-([4-(3,4-diclorobencil)morfolin-2-il]metil)-[4-metil-5-(1-oxoetil)tiazol-2-iltio]acetamida

Mediante un procedimiento similar al de (1-4), el compuesto del título (forma libre, 455 mg) se obtuvo como un aceite amarillo pálido a partir del producto resultante (388 mg) de (1-2) y el producto resultante (173 mg) de (61-1). Mediante un procedimiento similar al de (1-2), el compuesto del título (420 mg) se obtuvo como un sólido blanco a partir del residuo obtenido.

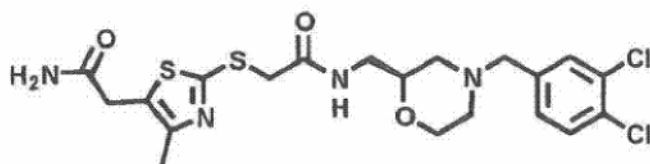
15 $^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6) δ 2,50(3H, s), 2,60(3H, s), 2,70-2,89(1H, m), 2,90-3,07(1H, m), 3,09-3,38(4H, m), 3,76-4,08(5H, m), 4,32(2H, brs), 7,56(1H, d, J=8,4Hz), 7,75(1H, d, J=8,4Hz), 7,91(1H, s), 8,56(1H, dd, J=5,4, 5,4Hz), 11,3 (1H, brs).

MS(ESI)m/z:488[M+H].

Ejemplo 62

Síntesis de (2S)-(5-carbamoilmetil-4-metiltiazol-2-iltio)-N-([4-(3,4-diclorobencil)morfolin-2-il]metil)-acetamida

20



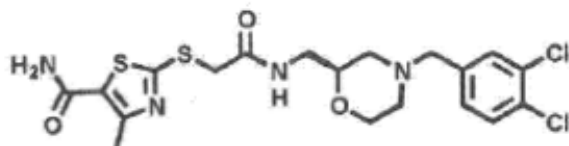
Mediante un procedimiento similar al del Ejemplo 16, el compuesto del título (217 mg) se obtuvo como un sólido blanco a partir del producto resultante (409 mg) del Ejemplo 60 y cloruro de amonio (321 mg).

25 $^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6) δ 1,72-1,86(1H, m), 1,97-2,09(1H, m), 2,22(3H, s), 2,55(1H, d, J=10,5Hz), 2,66(1H, d, J=10,5Hz), 3,10-3,16(2H, m), 3,39-3,52(6H, m), 3,76(1H, d, J=9,6Hz), 3,137(2H, s), 7,07(1H, brs), 7,29(1H, d, J=9,4Hz), 7,53-7,62(3H, m), 8,27(1H, dd, J=5,7, 5,7Hz).

MS(ESI)m/z:503[M+H].

Ejemplo 63

Síntesis de (2S)-(5-carbamoil-4-metiltiazol-2-iltio)-N-4(4-(3,1-diclorobencil)morfolin-2-il)metil}acetamida



30

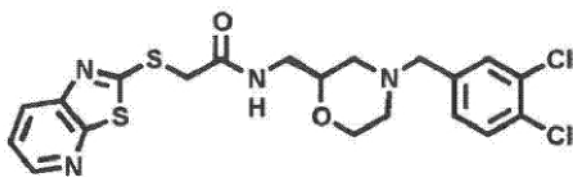
Mediante un procedimiento similar al del Ejemplo 16, el compuesto del título 1245 mg) se obtuvo como un sólido blanco a partir de una forma libre (901 mg) del producto resultante de (54-3) y cloruro de amonio (588 mg).

¹H-RMN (DMSO-d₆) δ 1,72-1,86(1H, m), 1,97-2,09(1H, m), 2,22(3H, s), 2,55(1H, d, J=10,5Hz), 2,65 (1H, d, J=10,5Hz), 3,11-3,17(2H, m), 3,38-3,55(4H, m), 3,76(1H, d, J=11,1Hz), 3,96(2H, s), 7,29(1H, d, J=8,4Hz), 7,41-7,60(4H, m), 8,30(1H, dd, J=5,4, 5,4Hz).

MS (ESI)m/z:489(M+H) .

Ejemplo 64

Síntesis de (2S)-N-[[4-(3,4-diclorobencil)morfolin-2-il]metil]-((1,3)tiazolo(5,4-b)piridina-2-iltio) acetamida



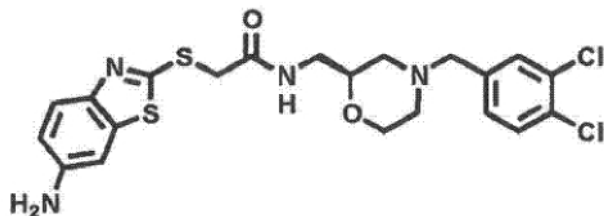
Mediante un procedimiento similar al de (1-4), el compuesto del título (405 mg) se obtuvo como un aceite amarillo pálido a partir del producto resultante (388 mg) de (1-2) y 2-mercapto-[1,3] tiazolo-(5,4-b) piridina (168 mg),

¹H-RMN (DMSO-d₆) δ 1,72-1,86(1H, m), 1,93-2,07(1H, m), 2,53(1H, d, J=11,1Hz), 2,65(1H, d, J=11,1Hz), 3,13-3,19 (2H, m), 3,37-3,52(4H, m), 3,74(1H, d, J=11,1Hz), 4,16(2H, s), 7,26(1H, dd, J=1,8, 8,1Hz), 7,49-7,58(3H, m), 8,20(1H, dd, J=1,2, 8,1Hz), 8,40(1H, dd, J=5,7, 5,7Hz), 8,5,0(1H, dd, J=1,5, 4,5Hz).

MS(ESI)m/z:483[M+H].

Ejemplo 65

Síntesis de (2S)-(6-aminobenzotiazol-2-iltio)-N-[[4-(3,4-diclorobencil)morfolin-2-il]metil]acetamida



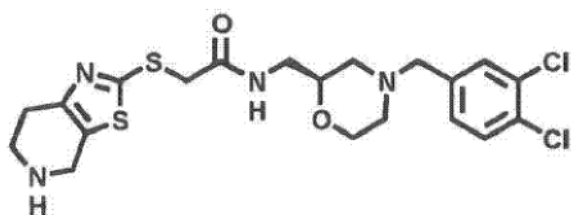
Mediante un procedimiento similar al de (1-4), el compuesto del título (371 mg) se obtuvo como un sólido amorfo blanco a partir del producto resultante (388 mg) de (1-2) y 6-amino-2-mercaptobenzotiazol (191 mg).

¹H-RMN (DMSO-d₆) δ 1,68-1,82(1H, m), 1,90-2,07(1H, m), 2,50-2,60(1H, m), 2,62(1H, d, J=10,3Hz), 3,05-3,19(2H, m), 3,35-3,52(4H, m), 3,14(1H, d, J=10,9Hz), 3,99(2H, s), 5,35(2H, s), 6,70(1H, d, J=8,5Hz), 7,00(1H, s), 7-25(1H, d, J=7,8Hz), 7,43-7,58(3H, m), 8,21-8,35(1H, m).

MS (ESI)m/z: 497 [M+H].

Ejemplo 66

Síntesis de (2S)-N-[[4-(3,4-diclorobencil)morfolin-2-il]metil]-((4,5,6,7-tetrahidro[1,3]tiazolo[5,4-c]piridin-2-iltio)acetamida



(66-1) Síntesis de 6-terc-butoxicarbonil-2--mercapto-4,5,6,7-tetrahidro[1,3]tiazolo[5,4-c] piridina

5 N-terc-butoxicarbonil-4-piperidona (996 mg) se disolvió en THF (15 ml), se añadió tribromuro de feniltrimetilamonio (2,67 g), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Se añadió carbonato hidrógeno de sodio acuoso saturado a la mezcla de la reacción, y la mezcla se extrajo con cloroformo. El extracto se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y el disolvente se evaporó bajo presión reducida. Mediante un procedimiento similar al de (1-3), el compuesto del título (310 mg) se obtuvo como un aceite incoloro a partir del residuo obtenido (1,33 g) y ditiocarbamato de amonio (551 mg).

10 (66-2) Síntesis de (2S)-(6-terc-butoxicarbonil-4,5,6,7-tetrahidro[1,3]tiazolo[5,4-c]piridin-2-iltio) -N-[[4-(3,4-diclorobencil)morfolin-2-il]metil]acetamida

Mediante un procedimiento similar al de (1-4), el compuesto del título (558 mg) se obtuvo como un aceite amarillo pálido a partir del producto resultante (442 mg) de (1-2) y el producto resultante (310 mg) de (66-1).

(66-3) Síntesis de (2S)-N-[[4-(3,4-diclorobencil)morfolin-2-il]metil]-(4,5,6,7-tetrahidro[1,3] tiazolo [5,4-c]piridin-2-iltio)acetamida

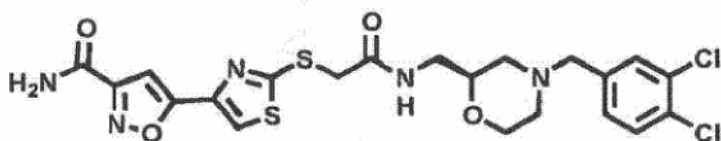
15 Mediante un procedimiento similar al de (42-2), el compuesto del título (286 mg) se obtuvo como un aceite incoloro a partir del producto resultante (558 mg) de (66-2).

¹H-RMN (DMSO-d₆) δ 1,72-1,86(1H, m), 1,93-2,10(1H, m), 2,50-2,70(4H, m), 2,93(2H, d, J=5,7Hz), 3,09-3,15(2H, m), 3,32-3,52(4H, m), 3,74-3,80(3H, m), 3,88(2H, s), 7,29(1H, dd, J=1,7, 6,4Hz), 7,53-7,60(2H, m), 8 ,27 (1H, dd, J=5,7, 3 5,7Hz).

20 MS(ESI)m/z:487[M+H].

Ejemplo 67

Síntesis de (2S)-[4-(3-carbamoilisoxazol-5-il)tiazol-2-iltio]-N-[[4-(3,4-diclorobencil)morfolin-2-il]metil]-acetamida



(67-1) Síntesis de 4-(3-etoxicarbonilisoxazol-5-il)-2-mercaptotiazol

25 Mediante un procedimiento similar al de (1-3), el compuesto del título (1,12 g) se obtuvo como un sólido amarillo a partir de 5-bromoacetil-3-etoxicarbonilisoxazol (2,00 g) y ditiocarbamato de amonio (841 mg).

(67-2) Síntesis de (2S)-N-[[4-(3,4-diclorobencil)morfolin-2-il]metil]-[4-(3-etoxicarbonilisoxazol-5-il)tiazol-2-iltio]acetamida

30 Mediante un procedimiento similar al de (1-4), el compuesto del título (1,70 g) se obtuvo como un sólido amorfo naranja a partir del producto resultante (1,16 g) de (1-2) y el producto resultante (769 mg) de (67-1).

(67-3) Síntesis de (2S)-[4-(3-carbamoilisoxazol-5-il)tiazol-2-iltio]-N-[[4-(3,4-diclorobencil)morfolin-2-il]metil]acetamida

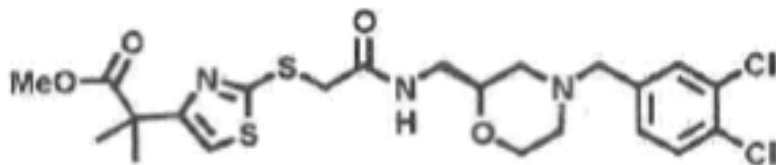
Mediante un procedimiento similar al del Ejemplo 25, el compuesto del título (270 mg) se obtuvo como cristales blancos a partir del producto resultante (572 mg) de (67-2).

35 ¹H-RMN (DMSO-d₆) δ 1,69-1,83(1H, m), 1,96-2,07(1H, m), 2,52(1H, d, J=11,1Hz), 2,62(1H, d, J=11,1Hz), 3,11-3,17(2H, m), 3,34-3,53(4H, m), 3,72(1H, d, J=11,1Hz), 4,04(2H, s), 7,14 (1H, s), 7,25(1H, dd, J=1,8, 8,1Hz), 7,50(1H, d, J=1,8Hz), 7,56(1H, d, J=8,1Hz), 7,90(1H, brs), 8,20(1H, brs), 8,33 (1H, s), 8,37(1H, dd, J=5,7, 5,7Hz).

MS (ES) m/z: 542 [M+H].

Ejemplo 68

Síntesis de (2S)-N-[[4-(3,4-diclorobencil)morfolin-2-il]metil]-[4-(2-metoxicarbonilpropan-2-il)tiazol-2-iltio]acetamida



5 (68-1) Síntesis de 4-(2-metoxicarbonilpropan-2-il)-2-mercaptotiazol

Mediante un procedimiento similar al de (66-1), el compuesto del título (782 mg) se obtuvo como un aceite amarillo pálido a partir de 2,2-dimetilacetoacetato de metilo (1,44 g).

(68-2) Síntesis de (2S)-N-[[4-(3,4-diclorobencil)morfolin-2-il]metil]-[4-(2-metoxicarbonilpropan-2-il)tiazol-2-iltio]acetamida

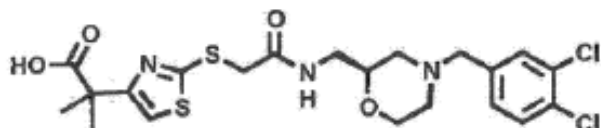
10 Mediante un procedimiento similar al de (1-4), el compuesto del título (1,51 g) se obtuvo como un aceite amarillo pálido a partir del producto resultante (1,33 g) de (1-2) y el producto resultante (782 mg) de (68-1)

$^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6) δ 1,48 (6H, s), 1,72-1,86(1H, m), 1,98-2,11(1H, m), 2,56(1H, d, J=11,1Hz), 2,65(1H, d, J=11,1Hz), 3,09-3,15(2H, m), 3,38-3,52(4H, n), 3,58(3H, s), 3,76(1H, d, J=11,1Hz), 3,90(2H, s), 7,29(1H, dd, J=1,5, 8,1Hz), 7,37(1H, s), 7,54(1H, d, J=1,5Hz), 7,58(1H, d, J=8,1Hz), 8,29(1H, dd, J=5,7, 5,7Hz).

15 MS (ESI) m/z: 532[M+H].

Ejemplo 69

Síntesis de (2S)-(4-(2-carboxipropan-2-il)tiazol-2-iltio)-N-[[4-(3,4-diclorobencil)morfolin-2-il]metil]-acetamida



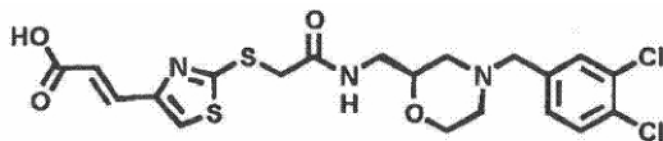
20 Mediante un procedimiento similar al de (1-5), el compuesto del título (183 mg) se obtuvo como un sólido amorfo blanco a partir del producto resultante (440 mg) de (68-2).

$^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6) δ 1,46(6H, s), 1,73-1,87(1H, m), 2,00-2,11(1H, m), 2,56(1H, d, J=11,1Hz), 2,66(1H, d, J=11,1Hz), 3,10-3,16 (2H, m), 3,38-3,52(4H, m), 3,76(1H, d, J=11,1Hz), 3,91(2H, s), 7,30(1H, dd, J=1,5, 8,2Hz), 7,34(1H, s), 7,54(1H, d, J=1,5Hz), 7,58(1H, d, J=8,2Hz), 8,29(1H, dd, J=5,7Hz).

MS(ESI)m/z:518(M+H).

25 Ejemplo 70

Síntesis de (2S)-(E)-[4-(2-carboxieten-1-il)tiazol-2-iltio]-N-[[4-(3,4-diclorobencil)morfolin-2-il]metil]-acetamida



(70-1) Síntesis de (2S)-N-[[4-(3,4-diclorobencil)morfolin-2-il]metil]-[4-(hidroximetil)tiazol-2-iltio]acetamida

30 El producto resultante (2,09 g) de (1-4) se disolvió en etanol (40 ml) y tetrahidrofurano (40 ml), se añadió borohidruro de sodio (454 mg), además se añadió cloruro de litio (509 mg), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4,5 horas. Se vertió agua en la mezcla de la reacción, el disolvente orgánico solo se evaporó bajo presión reducida,

y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y el disolvente se evaporó bajo presión reducida. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice utilizando un disolvente mixto de cloroformo y metanol como un eluyente. El disolvente se evaporó a partir del eluyente para dar el compuesto del título (1,53 g) como un aceite incoloro.

5 (70-2) Síntesis de (2S)-N-[[4-(3,4-diclorobencil)morfolin-2-il]metil]-(4-formiltiazol-2-iltio)acetamida

El producto resultante (1,53 g) de (70-1) se disolvió en cloroformo (10 ml), se añadió sulfato de magnesio (500 mg), además se añadió dióxido de manganeso (1,35 g), y la mezcla se agitó durante toda la noche a temperatura ambiente. Además se añadieron sulfato de magnesio (500 mg) y dióxido de manganeso (1,35 g) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 7 horas. La mezcla de la reacción se filtró a través de celite, y el disolvente se evaporó bajo presión reducida. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice utilizando un disolvente mixto de cloroformo y metanol como un eluyente. El disolvente se evaporó a partir del eluyente para dar el compuesto del título (643 mg) como un aceite incoloro.

(70-3) Síntesis de (2S)-(E)-[4-(2-carboxieten-1-il)tiazol-2-iltio]-N-((4-(3,4-diclorobencil)morfolin-2-il)metil)acetamida

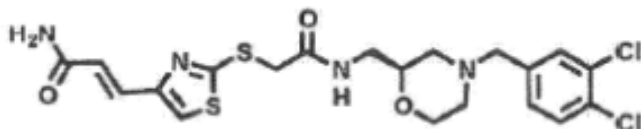
El producto resultante (643 mg) de (70-2) se disolvió en piridina (5 ml), se añadieron ácido malónico (291 mg) y piperidina (14 µl), y la mezcla se agitó a 100°C durante 3,5 horas. La mezcla de la reacción se vertió en agua, se añadió ácido clorhídrico 1M para ajustar hasta pH=4, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y el disolvente se evaporó bajo presión reducida. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice utilizando un disolvente mixto de cloroformo y metanol como un eluyente. El disolvente se evaporó a partir del eluyente para dar el compuesto del título (618 mg) como un sólido amorfo blanco.

¹H-RMN (DMSO-d₆) δ 1,70-1,84(1H, m), 1,98-2,10(1H, m), 2,53(1H, d, J=11,1Hz), 2,63 (1H, d, J=11,1Hz), 3,11-3,17(2H, m), 3,38-3,52(4H, m), 3,75(1H, d, J=11,1Hz), 4,01(2H, s), 6,54(1H, d, J= 15,3Hz), 7,28(1H, dd, J=1,5, 8,1Hz), 7,45-7,58(3H, m), 7,96(1H, s), 8 . 34 (1H, dd, J=5,7, 5,7Hz), 12,4(1H, brs).

MS (ESI)m/z:502 [M+H].

25 **Ejemplo 71**

Síntesis de (2S)-(E)-[4-(2-carbamoiletén-1-il)tiazol-2-iltio]-N-[[4-(3,4-diclorobencil)morfolin-2-il]metil] -acetamida



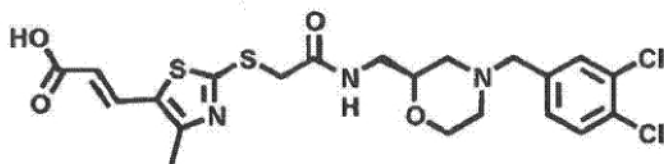
Mediante un procedimiento similar al del Ejemplo 16, el compuesto del título (173 mg) se obtuvo como un aceite incoloro a partir del producto resultante (301 mg) del Ejemplo 70 y cloruro de amonio (193 mg).

30 ¹H-RMN (DMSO-d₆) δ 1,71-1,84(1H, m), 1,98-2,10(1H, m), 2,53(1H, d, J=11,7Hz), 2,63(1H, d, J=11,9Hz), 3,11-3,17(2H, m), 3,38-3,52(4H, m), 3,75(1H, d, J=11,7Hz), 3,98(2H, s), 6,74(1H, d, J=15,6Hz), 7,11(1H, brs), 7,27-7,33(2H, m), 7,52-7,60(3H, m), 7,82(1H, s), 8,31(1H, dd, J=5,7, 5,7Hz) .

MS (ESI) m/z: 501 [M-H] .

Ejemplo 72

35 Síntesis de (2S)-(E)-[5-(2-carboxieten-1-il)-4-metiltiazol-2-iltio]-N-[[4-(3,4-diclorobencil)morfolin-2-il]metil]acetamida



(72-1) Síntesis de (2S)-N-[[4-(3,4-diclorobencil)morfolin-2-il]metil]-[5-(hidroximetil)-4-metiltiazol-2-iltio]acetamida

Mediante un procedimiento similar al de (70-1), el compuesto del título (450 mg) se obtuvo como un aceite incoloro a partir del producto resultante (1,70 g) de (54-2).

(72-2) Síntesis de (2S)-N-[[4-(3,4-diclorobencil)morfolin-2-il]metil]-(5-formil-4-metiltiazol-2-iltio) acetamida

Mediante un procedimiento similar al de (70-2), el compuesto del título (361 mg) se obtuvo como un sólido amorfo blanco a partir del producto resultante (450 mg) de (72-1).

5 (72-3) Síntesis de (2S)-(E)-(5-(2-carboxieten-1-il)-4-metiltiazol-2-iltio)-N-[[4-(3,4-diclorobencil) morfolin-2-il]metil]acetamida

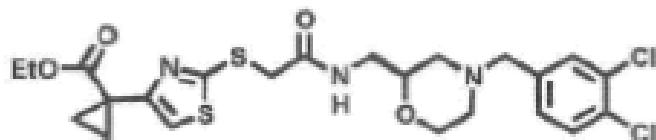
Mediante un procedimiento similar al de (70-3), el compuesto del título (140 mg) se obtuvo como un sólido amarillo pálido a partir del producto resultante (361 mg) de (72-2).

10 $^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6) δ 1,72-1,86 (1H, m), 1,98-2,10(1H, m), 2,41(3H, s), 2,55(1H, d, J=10,8Hz), 2,65(1H, d, J=10,8Hz), 3,11-3,17(2H, m), 3,38-3,52(4H, m), 3,77(1H, d, J=10,8Hz), 4,00(2H, s), 5,91(1H, d, J=15,6Hz), 7,28(1H, d, J=8,1Hz), 7,51-7,66(3H, m), 8,37(1H, dd, J=5,7, 5,7Hz), 12,5(1H, brs).

MS(ESI)m/z:516[M+H].

Ejemplo 73

Síntesis de (2S)-N-[[4-(3,4-diclorobencil)morfolin-2-il]metil]-(4-(1-etoxicarbonilciclopropan-1-il)tiazol-2-iltio)acetamida



15 (73-1) Síntesis de 4-(1-etoxicarbonilciclopropan-1-il)-2-mercaptotiazol

mediante un procedimiento similar al de (1-3), el compuesto del título (7,56 g) se obtuvo como un aceite amarillo a partir de 1-bromoacetilciclopropanecarboxilato de etilo (13,1 g) y ditiocarbamato de amonio (5,93 g).

(73-2) Síntesis de acetato de [4-(1-etoxicarbonilciclopropan-1-il)tiazol-2-iltio]metilo

20 Mediante un procedimiento similar al de (1-4), el compuesto del título (1,61 g) se obtuvo como un aceite amarillo a partir del producto resultante (7,56 g) de (73-1) y bromoacetato de metilo (3,04 ml).

(73-3) Síntesis de ácido [4-(1-etoxicarbonilciclopropan-1-il)tiazol-2-iltio] acético

Mediante un procedimiento similar al de (1-5), el compuesto del título (1,06 g) se obtuvo como un aceite amarillo pálido a partir del producto resultante (1,61 g) de (73-2).

25 (73-4) Síntesis de (2S)-N-[[4-(3,4-diclorobencil)morfolin-2-il]metil]-[4-(1-etoxicarbonilciclopropan-il)tiazol-2-iltio]acetamida

Mediante un procedimiento similar al del Ejemplo 16, el compuesto del título (675 mg) se obtuvo como un aceite incoloro a partir del producto resultante (1,06 g) de (73-3) y (2S)- dihidrocloruro de 2-amino-metil-4-(3,4-diclorobencil)morfolina (1,17 g).

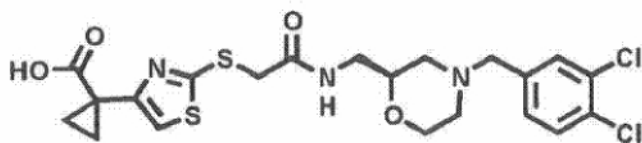
30 $^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6) δ 1,15(3H, t, J=8,1Hz), 1,30-1,41(2H, m), 1,42-1,53(2H, m), 1,70-1,83(1H, m), 1,92-2,08(1H, m), 2,55(1H, d, J=10,5Hz), 2,63(1H, d, J=10,5Hz), 3,08-3,16(2H, s m), 3,38-3,51(4H, m), 3,75(1H, d, J=10,5Hz), 3,90(2H, s), 3,98-4,10(2H, m), 7,29(1H, d, J=8,4Hz), 7,43-7,60(3H, m), 8,27(1H, dd, J=5,7, 5,7Hz).

MS (ESI)m/z: 544 [M+H].

Ejemplo 74

Síntesis de (2S)-N-[4-(3,4-diclorobencil)morfolin-2-il]metil]-[4-(1-carboxiciclopropan-il)tiazol-2-iltio]acetamida

35



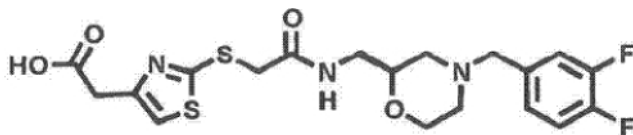
Mediante un procedimiento similar al de (1-5), el compuesto del título (594 mg) se obtuvo como un sólido amorfo blanco a partir del producto resultante (615 mg) de (73-4).

5 $^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6) δ 1,34-1,38(2H, m), 1,47-1,52(2H, m), 1,70-1,84(1H, m), 1,95-2,09(1H, m), 2,52(1H, d, $J=10,5\text{Hz}$), 2,63(1H, d, $J=10,5\text{Hz}$), 3,09-3,15(2H, m), 3,38-3,52(4H, m), 3,76(1H, d, $J=10,5\text{Hz}$), 3,90(2H, s), 7,29(1H, dd, $J=1,5, 8,4\text{Hz}$), 7,53-7,60(3H, m), 8,27(1H, dd, $J=5,7, 5,7\text{Hz}$), 12,5(1H, s).

MS (ESI)m/z: 516 [M+H].

Ejemplo 75

Síntesis de (2S)-[4-(carboximetil)tiazol-2-iltio]-N-1[4-(3,4-difluorobencil)morfolin-2-il]metil]acetamida



10

(75-1) Síntesis de (2S)-N-[(4-terc-butoxicarbonilmorfolin-2-il)metil]cloroacetamida

Mediante un procedimiento similar al de (1-1), el compuesto del título (6,15 g) se obtuvo como un aceite incoloro a partir de 2-aminometil-4-terc-butoxicarbonilmorfolina (4,65 g).

(75-2) Síntesis de (2S)-N-[(4-terc-butoxicarbonilmorfolin-2-il)metil]-[4-(etoxicarbonilmetil)tiazol-2-iltio]acetamida

15 Mediante un procedimiento similar al de (1-4), el compuesto del título (6,80 g) se obtuvo como un aceite amarillo a partir del producto resultante (6,15 g) de (75-1) y el producto resultante (4,48 g) de (2-1).

(75-3) Síntesis de (2S)-(4-etoxicarbonilmetil)tiazol-2-iltio]-N-[(morfolin-2-il)metil]acetamida

Mediante un procedimiento similar al de (42-2), el compuesto del título (3,96g) se obtuvo como un aceite amarillo pálido a partir del producto resultante (6,80 g) de (75-2).

20 (75-4) Síntesis de hidrocloruro de (2S)-[4-(etoxicarbonilmetil)tiazol-2-iltio]-N-[(morfolin-2-il)metil]acetamida

Mediante un procedimiento similar al de (1-2), el compuesto del título (4,40 g) se obtuvo como un sólido amorfo blanco a partir del producto resultante (3,96 g) de (75-3).

(75-5) Síntesis de (2S)-N-[[4-(3,4-difluorobencil)morfolin-2-il]metil]-[4-(etoxicarbonilmetil)tiazol-2-iltio]acetamida

25 Se añadió carbonato hidrógeno de sodio acuoso saturado al producto resultante (1,10 g) de (75-4), y la mezcla se extrajo con cloroformo. El extracto se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y el disolvente se evaporó bajo presión reducida. El residuo obtenido se disolvió en cloruro de metileno (15 ml), se añadieron 3,4-difluorobenzaldehído (332 μl) y ácido acético (159 μl) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (1,18 g) a la mezcla de la reacción, y la mezcla se agitó durante toda la noche a temperatura ambiente. Se añadió carbonato hidrógeno de sodio acuoso saturado a la mezcla de la reacción, y la mezcla se extrajo con cloroformo. El extracto se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y el disolvente se evaporó bajo presión reducida. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice utilizando un disolvente mixto de cloroformo y acetona como un eluente. El disolvente se evaporó a partir del eluente para dar el compuesto del título (830 mg) como un aceite incoloro.

35 (75-6) Síntesis de (2S)-[4-(carboximetil)tiazol-2-iltio]-N-[[4-(3,4-difluorobencil)morfolin-2-il]metil]acetamida

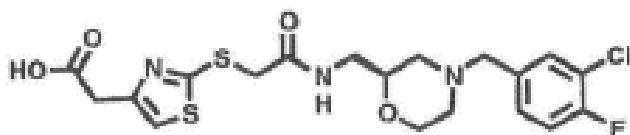
Mediante un procedimiento similar al de (1-5), el compuesto del título (260 mg) se obtuvo como un sólido amorfo blanco a partir del producto resultante (291 mg) de (75-5).

$^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6) δ 1,71-1,85(1H, m), 1,95-2,10 (1H, m), 2,56(1H, d, $J=11,1\text{Hz}$), 2,65(1H, d, $J=11,1\text{Hz}$), 3,10-3,16(2H, M), 3,34-3,52(4H, m), 3,67(2H, s), 3,77(1H, d, $J=11,1\text{Hz}$), 3,92 (2H, s), 7,13-7,16(1H, m), 7,29-7,42(3H, m), 8,29-8,33(1H, m).

MS(ESI)m/z:458[M+H].

5 Ejemplo 76

Síntesis de (2S)-[4-(carboximetil)tiazol-2-iltio]-N-114-(3-cloro-4-fluorobencil)morfolin-2-il]metil} acetamida



(76-1) Síntesis de (2S)-N-([4-(3-cloro-4-fluorobencil)morfolin-2-il]metil)-[4-(etoxicarbonilmetil)tiazol-2-iltio]acetamida

Mediante un procedimiento similar al de (75-5), el compuesto del título (719 mg) se obtuvo como un aceite incoloro a partir del producto resultante (792 mg) de (75-4) y 3-cloro-4-fluorobenzaldehído (349 mg).

(76-2) Síntesis de (2S)-[4-(carboximetil)tiazol-2-iltio]-N-([4-(3-cloro-4-fluorobencil)morfolin-2-il]metil)acetamida

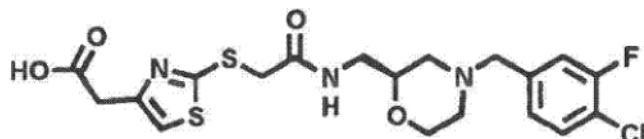
Mediante un procedimiento similar al de (1-5), el compuesto del título (633 mg) se obtuvo como un sólido amorfo blanco a partir del producto resultante (719 mg) de (76-1).

$^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6) δ 1,73-1,89(1H, m), 1,92-2,11(1H, m), 2,50-2,69(2H, m), 3,10-3,16(2H, m), 3,34-3,52(4H, m), 3,67(2H, s), 3,77(1H, d, $J=11,1\text{Hz}$), 3,93(2H, s), 7,25-7,60(4H, m), 8,29-8,35(1H, m).

MS (ESI)m/z: 474 [M+H].

Ejemplo 77

Síntesis de (2S)-[4-(carboximetil)tiazol-2-iltio]-N-([4-(4-cloro-3-fluorobencil)morfolin-2-il]metil) acetamida



(77-1) Síntesis de (2S)-N-([4-(4-cloro-3-fluorobencil)morfolin-2-il]metil)-[4-(etoxicarbonilmetil)tiazol-2-iltio]acetamida

Mediante un procedimiento similar al de (75-5), el compuesto del título (735 mg) se obtuvo como un aceite incoloro a partir del producto resultante (792 mg) de (75-4) y 4-cloro-3-fluorobenz-aldehído (349 mg).

(77-2) Síntesis de (2S)-[4-(carboximetil)tiazol-2-iltio]-N-([4-(4-cloro-3-fluorobencil)morfolin-2-il]metil)acetamida

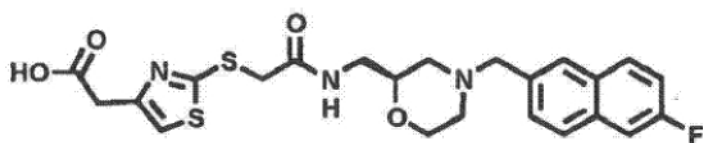
Mediante un procedimiento similar al de (1-5), el compuesto del título (621 mg) se obtuvo como un sólido amorfo blanco a partir del producto resultante (735 mg) de (77-1).

$^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6) δ 1,70-1,88(1H, m), 1,95-2,11(1H, m), 2,56(1H, d, $J=11,1\text{Hz}$), 2,65(1H, d, $J=11,1\text{Hz}$), 3,10-3,16(2H, m), 3,34-3,52(4H, m), 3,67(2H, s), 3,77 (1H, d, $J=11,1\text{Hz}$), 3,92(2H, s), 7,17(1H, d, $J=8,1\text{Hz}$), 7,33(1H, d, $J=10,5\text{Hz}$), 7,38(1H, s), 7,53(1H, L, $J=8,1\text{Hz}$), 8,29-8,32(1H, m).

MS(ESI)m/z:474[M+H].

30 Ejemplo 78

Síntesis de (2S)-[4-(carboximetil)tiazol-2-iltio]-N-([4-(6-fluoronaftil-2-ilmetil)morfolin-2-il]metil)-acetamida



(78-1) Síntesis de (2S)-[4-(etoxicarbonilmetil)tiazol-2-iltio]-N-([4-(6-fluoronaftil-2-il)metil]morfolin-2-il)metil]acetamida

Mediante un procedimiento similar al de (75-5), el compuesto del título (762 mg) se obtuvo como un aceite incoloro a partir del producto resultante (792 mg) de (75-4) y 6-fluoro-2-naftoaldehído (383 mg).

5 (78-2) Síntesis de (2S)-[9-(carboximetil)tiazol-2-iltio]-N-([4-(6-fluoronaftil-2-il)metil]morfolin-2-il)metil]acetamida

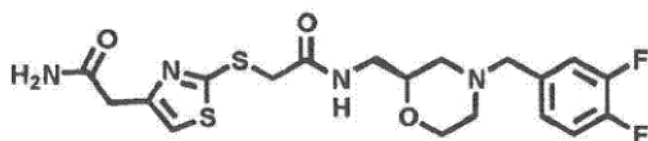
Mediante un procedimiento similar al de (1-5), el compuesto del título (686 mg) se obtuvo como un sólido amorfo blanco a partir del producto resultante (762 mg) de (78-1).

10 $^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6) δ 1,73-1,89(1H, m), 1,92-2,11(1H, m), 2,52-2,76(2H, m), 3,10-3,16(2H, m), 3,34-3,52(4H, m), 3,67(2H, s), 3,77(1H, d, J=11,1Hz), 3,91(2H, s), 7,36 (1H, s), 7,37-7,44(1H, m), 7,53(1H, d, J=8,4Hz), 7,68 (1H, d, J=8,4Hz), 7,83-7,90(2H, m), 7,95-8,01(1H, m), 8,29-8,32(1H, m).

MS (ESI)m/z: 490[M+H].

Ejemplo 79

Síntesis de (2S)-[4-(carbamoilmetil)tiazol-2-iltio]-N-([4-(3,4-difluorobencil)morfolin-2-il)metil] acetamida



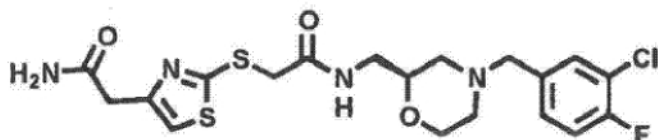
15 Mediante un procedimiento similar al del Ejemplo 16, el compuesto del título (301 mg) se obtuvo como cristales blancos a partir del producto resultante (458 mg) de (75-6) y cloruro de amonio (321 mg).

$^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6) δ 1,71-1,84(1H, m), 1,94-2,09(1H, m), 2,55(1H, d, J=11,1Hz), 2,64(1H, d, J=11,1Hz), 3,10-3,17(2H, m), 3,38-3,52(6H, m), 3,76(1H, d, J=11,1Hz), 3,92(2H, s), 6,99(1H, brs), 7,10-7,16(1H, m), 7,81-7,42(4H, m), 8,30(1H, dd, J=5,7, 5,7Hz).

20 MS (ESI)m/z: 457 [M+H] .

Ejemplo 80

Síntesis de (2S)-[4-(carbamoilmetil)tiazol-2-iltio]-N-([4-(3-cloro-4-fluorobencil)morfolin-2-il)metil]acetamida



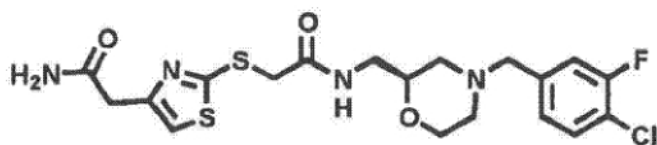
25 Mediante un procedimiento similar al del Ejemplo 16, el compuesto del título (409 mg) se obtuvo como un aceite incoloro a partir del producto resultante (443 mg) de (76-2) y cloruro de amonio (300 mg).

$^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6) δ 1,71-1,85(1H, m), 1,94-2,09(1H, m), 2,55(1H, d, J=11,1Hz), 2,64(1H, d, J=11,1Hz), 3,09-3,17(2H, m), 3,38-3,52(6H, m), 3,76 (1H, d, J=11,1Hz), 3,92(2H, s), 6,99(1H, brs), 7,27-7,41(4H, m), 7,48(1H, dd, J=1,8, 7,2Hz), 8,30(1H, dd, J=5,7, 5,7Hz).

MS (ESI)m/z:473 [M+H] .

30 **Ejemplo 81**

Síntesis de (2S)-[4-(carbamoilmetil)tiazol-2-iltio]-N-([4-(4-cloro-3-fluorobencil)morfolin-2-il)metil]acetamida



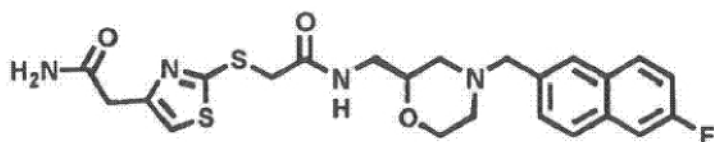
Mediante un procedimiento similar al del Ejemplo 16, el compuesto del título (403 mg) se obtuvo como un sólido blanco a partir del producto resultante (424 mg) de (77-2) y cloruro de amonio (287 mg).

¹H-RMN (DMSO-d₆) δ 1,71-1,84(1H, m), 1,94-2,09(1H, m), 2,56(1H, d, J=11,1Hz), 2,64(1H, d, J=11,1Hz), 3,10-3,17(2H, m), 3,38-3,52(6H, m), 3,76(1H, d, J=11,1Hz), 3,92(2H, s), 6,99(1H, brs), 7,17(1H, dd, J=1,4, 8,2Hz), 7,31(1H, s), 7,34(1H, d, J=1,4Hz), 7,39 (1H, brs), 7,53(1H, t, J= 8,2Hz), 8,29(1H, dd, J=5,7, 5,7Hz).

MS (ESI)m/z: 473 [M+H⁺].

Ejemplo 82

Síntesis de (2S)-[4-(carbamoylmethyl)thiazol-2-ylthio]-N-[[4-(6-fluoronaftil-2-yl)methyl]methyl]acetamida



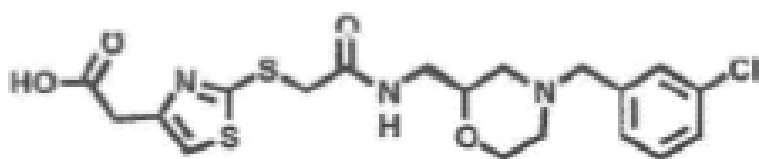
Mediante un procedimiento similar al del Ejemplo 16, el compuesto del título (387 mg) se obtuvo como un sólido amorfo blanco a partir del producto resultante (462 mg) de (78-2) y cloruro de amonio (303 mg).

¹H-RMN (DMSO-d₆) δ 1,76-1,90(1H, m), 1,99-2,13(1H, m), 2,60(1H, d, J=11,2Hz), 2,70(1H, d, J=11,2Hz), 3,09-3,17(2H, m), 3,40-3,54(4H, m), 3,59(2H, s), 3,76(1H, d, J=11,2Hz), 3,91(2H, s), 6,98(1H, brs), 7,30(1H, s), 7,32-7,43(2H, m), 7,52(1H, d, J=8,5Hz), 7,68(1H, dd, J=2,6, 10,4Hz), 7,78-7,89(2H, m), 7,91-8,02(1H, m), 8,29(1H, dd, J=5,7, 5,7Hz).

MS (ESI)m/z: 489 [M+H⁺].

Ejemplo 83

Síntesis de (2S)-[4-(carboximetil)thiazol-2-iltio]-N-[[4-(3-clorobencil)morfolin-2-il]metil]acetamida



(83-1) Síntesis de (2S)-N-[[4-(3-clorobencil)morfolin-2-il]metil]cloroacetamida

Mediante un procedimiento similar al del punto {1-1}, el compuesto del título (13,4 g) se obtuvo como un aceite amarillo a partir de dihidrocloruro de (2S)-2-aminometil-4-(3-clorobencil)morfolina (12,5 g).

(83-2) Síntesis de (2S)-N-[[4-(3-clorobencil)morfolin-2-il]metil]-[4-(etoxicarbonilmetil)thiazol-2-iltio]acetamida

Mediante un procedimiento similar al de (1-4), el compuesto del título (1,01 g) se obtuvo como un aceite amarillo pálido a partir del producto resultante (1,27 g) de (83-1) y el producto resultante (813mg) de (2-1).

(83-3) Síntesis de (2S)-[4-(carboximetil)thiazol-2-iltio]-N-[[4-(3-clorobencil)morfolin-2-il]metil]acetamida

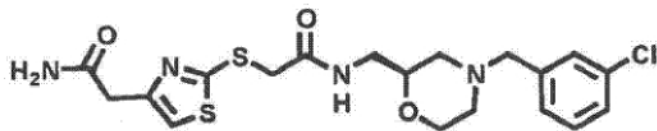
Mediante un procedimiento similar al de (1-5), el compuesto del título (850 mg) se obtuvo como un sólido amorfo blanco a partir del producto resultante (1,01 g) de (83-2).

¹H-RMN (DMSO-d₆) δ 1,71-2,20(2H, m), 2,53-2,79(2H, m), 3,10-3,17(2H, m), 3,34-3,52(4H, m), 3,67(2H, s), 3,79(1H, d, J=10,7Hz), 3,93(2H, s), 7,20-7,42(5H, m), 8,25-8,36(1H, m).

MS(ESI)m/z:456[M+H⁺].

Ejemplo 84

Síntesis de (2S)-[4-(carbamilmetil)tiazol-2-iltio]-N-{{4-(3-clorobencil)morfolin-2-il]metil}acetamida



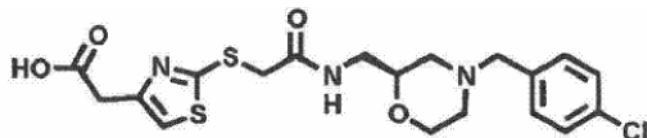
5 Mediante un procedimiento similar al del Ejemplo 16, el compuesto del título (425 mg) se obtuvo como un aceite incoloro a partir del producto resultante (456 mg) de (83-3) y cloruro de amonio (321 mg).

$^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6) δ 1,71-1,85(1H, m), 1,94-2,09(1H, m), 2,55(1H, d, $J=11,1\text{Hz}$), 2,65(1H, d, $J=11,1\text{Hz}$), 3,09-3,17(2H, m), 3,38-3,52(6H, m), 3,76(1H, d, $J=11,1\text{Hz}$), 3,91(2H, s), 6,97(1H, brs), 7,20-7,41(6H, m), 8,28(1H, dd, $J=5,7, 5,7\text{Hz}$).

MS (ESI) m/z :455 [M+H].

10 **Ejemplo 85**

Síntesis de (2S)-[4-(carboximetil)tiazol-2-iltio]-N-{{4-(4-clorobencil)morfolin-2-il]metil}acetamida



(85-1) Síntesis de (2S)-N-{{4-(4-clorobencil)morfolin-2-il]metil}-[4-(etoxicarbonilmetil)tiazol-2-iltio]-acetamida

15 El producto resultante (899 mg) de (75-3) se disolvió en cloruro de metileno (12,5 ml), se añadieron 4-clorobenzaldehído (387 mg) y ácido acético (143 μl) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (1,06 g) a la mezcla de la reacción y la mezcla además se agitó durante toda la noche a temperatura ambiente. Se añadió carbonato hidrógeno de sodio acuoso saturado a la mezcla de la reacción, y la mezcla se extrajo con cloroformo. El extracto se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y el disolvente se evaporó bajo presión reducida. El residuo obtenido se purificó mediante
20 cromatografía en columna de gel de sílice utilizando un disolvente mixto de cloroformo y acetona como un eluente. El disolvente se evaporó a partir del eluente para dar el compuesto del título (1,16 g) como un aceite amarillo pálido.

(85-2) Síntesis de (2S)-[4-(carboximetil)tiazol-2-iltio]-N-{{4-(4-clorobencil)morfolin-2-il]metil}acetamida

Mediante un procedimiento similar al de (1-5), el compuesto del título (904 mg) se obtuvo como un sólido amorfo blanco a partir del producto resultante (1,16 g) de (65-1).

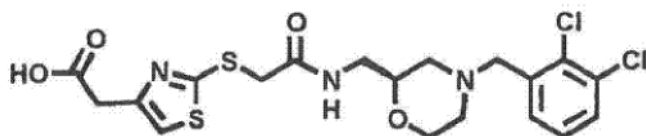
25 $^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6) δ 1,68-1,88(1H, m), 1,95-2,10(1H, m), 2,50-2,70(2H, m), 3,09-3,17(2H, m), 3,34-3,52(4H, m), 3,67(2H, s), 3,77(1H, d, $J=11,2\text{Hz}$), 3,92(2H, s), 7,28-7,42(5H, m), 8,32(1H, dd, $J=5,5, 5.5\text{Hz}$).

MS (ESI) m/z :456 [M+H].

Ejemplo 86

Síntesis de (2S)-[4-(carboximetil)tiazol-2-iltio]-N-{{4-(2,3-diclorobencil)morfolin-2-il]metil}acetamida

30



(86-1) Síntesis de (2S)-N-{{4-(2,3-diclorobencil)morfolin-2-il]metil}-[4-(etoxicarbonilmetil)tiazol-2-iltio]acetamida

Mediante un procedimiento similar al de (85-1), el compuesto del título (908 mg) se obtuvo como un aceite incoloro a partir del producto resultante (899 mg) de (75-3) y 2,3-diclorobenzaldehído (481 mg).

(86-2) Síntesis de (2S)-[4-(carboximetil)tiazol-2-iltio]-N-[[4-(2,3-diclorobencil)morfolin-2-il]metil]-acetamida

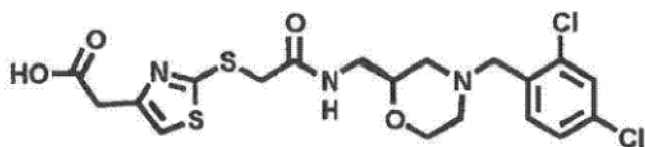
5 Mediante un procedimiento similar al de (1-5), el compuesto del título (650 mg) se obtuvo como un sólido amorfo blanco a partir del producto resultante (908 mg) de (86-1).

$^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6) δ 1,81-1,96(1H, m), 2,07-2,21(1H, m), 2,53-2,75(2H, m), 3,10-3,19(2H, m), 3,31-3,52(4H, m), 3,67(2H, s), 3,70-3,80(1H, m), 3,93(2H, s), 7,32-7,38(2H, m), 7,46(1H, dd, J=1,5, 7,8Hz), 7,56(1H, dd, J=1,5, 7,8Hz), 8,32(1H, dd, J=5,7, 5,7Hz), 12,3(1H, brs).

MS (ESI)m/z: 490 [M+H].

10 Ejemplo 87

Síntesis de (2S)-[4-(carboximetil)tiazol-2-iltio]-N-[[4-(2,4-diclorobencil)morfolin-2-il]metil]acetamida



(87-1) Síntesis de (2S)-N-[[4-(2,4-diclorobencil)morfolin-2-il]metil]-[4-(etoxicarbonilmetil)tiazol-2-iltio]acetamida

15 Mediante un procedimiento similar al de (85-1), el compuesto del título (1,13 g) se obtuvo como un aceite incoloro a partir del producto resultante (899 mg) de (75-3) y 2,4-diclorobenzaldehído (481 mg).

(87-2) Síntesis de (2S)-[1-(carboximetil)tiazol-2-iltio]-N-[[4-(2,4-diclorobencil)morfolin-2-il]metil]-acetamida

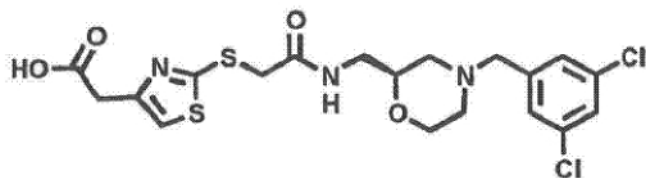
Mediante un procedimiento similar al de (1-5), el compuesto del título (799 mg) se obtuvo como un sólido amorfo blanco a partir del producto resultante (1,13 g) de (87-1).

20 $^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6) δ 1,80-1,93(1H, m), 2,07-2,21(1H, m), 2,59(1H, d, J=10,8Hz), 2,68(1H, d, J=10,8Hz), 3,09-3,19(2H, m), 3,34-3,52(4H, m), 3,67(2H, s), 3,78(1H, d, J=10,8Hz), 3,93(2H, s), 7,36-7,44(2H, m), 7,49(1H, d, J=8,4Hz), 7,59(1H, d, J=2,1Hz), 8,31 (1H, dd, J=5,7, 5,7Hz), 12,4(1H, brs).

MS(ESI)m/z:490[M+H].

Ejemplo 88

Síntesis de (2S)-[4-(carboximetil)tiazol-2-iltio]-N-[[4-(3,5-diclorobencil)morfolin-2-il]metil]acetamida



25

(88-1) Síntesis de (2S)-N-[[4-(3,5-diclorobencil)morfolin-2-il]metil]-[4-(etoxicarbonilmetil)tiazol-2-iltio]acetamida

Mediante un procedimiento similar al de (85-1), el compuesto del título (874 mg) se obtuvo como un aceite incoloro a partir del producto resultante (899 mg) de (75-3) y 3,5-diclorobenzaldehído (481 mg).

(88-2) Síntesis de (2S)-[4-(carboximetil)tiazol-2-iltio]-N-[[4-(3,5-diclorobencil)morfolin-2-il]metil]-acetamida

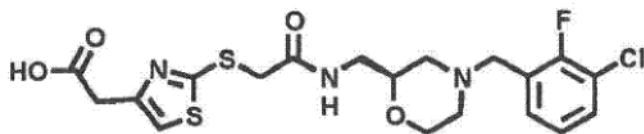
30 Mediante un procedimiento similar al de (1-5), el compuesto del título (615 mg) se obtuvo como un sólido amorfo blanco a partir del producto resultante (874 mg) de (88-1).

$^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6) δ 1,71-1,89(1H, m), 1,96-2,11(1H, m), 2,55(1H, d, J=11,1Hz), 2,65(1H, d, J=11,1Hz), 3,09-3,17(2H, m), 3,34-3,52(4H, m), 3,67(2H, s), 3,77(1H, d, J=11,1Hz), 3,92(2H, s), 7,34-7,38(3H, m), 7,49(1H, dd, J=1,5, 1,5Hz), 8,30(1H, dd, J=5,7, 5,7Hz), 12,4(1H, brs).

MS(ESI)m/z:490[M+H].

Ejemplo 89

Síntesis de (2S)-[4-(carboximetil)tiazol-2-iltio]-N-([4-(3-cloro-2-fluorobencil)morfolin-2-il]metil)acetamida



5 (89-1) Síntesis de (2S)-N-([4-(3-cloro-2-fluorobencil)-morfolin-2-il]metil)-[4-(etoxicarbonilmetil)tiazol-2-iltio]acetamida

Mediante un procedimiento similar al de (85-1), el compuesto del título (980 mg) se obtuvo como un aceite incoloro a partir del producto resultante (899 mg) de (75-3) y 3-cloro-2-fluorobenz-aldehído (436 mg).

(89-2) Síntesis de (2S)-[4-(carboximetil)tiazol-2-iltio]-N-([4-(3-cloro-2-fluorobencil)morfolin-2-il]metil)acetamida

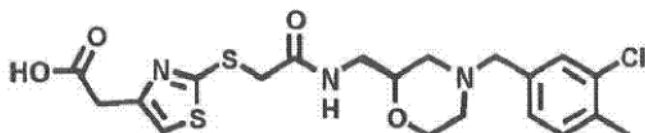
10 Mediante un procedimiento similar al de (1-5), el compuesto del título (823 mg) se obtuvo como un sólido amorfo blanco a partir del producto resultante (980 mg) de (89-1).

¹H-RMN (DMSO-d₆) δ 1,75-1,90(1H, m), 1,99-2,16(1H, m), 2,57(1H, d, J=11,1Hz), 2,68(1H, d, J=11,1Hz), 3,09-3,18(2H, m), 3,34-3,52 (4H, m), 3,67(2H, s), 3,76(1H, d, J=11,1Hz), 3,92(2H, s), 7,16-7,24(1H, m), 7,33-7,40(2H, m), 7,45-7,53(1H, m), 8,30(1H, dd, J=5,7, 5,7Hz), 12,4(1H, brs).

MS (ESI)m/z:474 [M+H].

15 **Ejemplo 90**

Síntesis de (2S)-[4-(carboximetil)tiazol-2-iltio]-N-([4-(3-cloro-4-metilbencil)morfolin-2-il]metil)-acetamida



(90-1) Síntesis de (2S)-N-([4-(3-cloro-4-metilbencil)-morfolin-2-il]metil)-[4-(etoxicarbonilmetil) tiazol-2-iltio]acetamida

20 Mediante un procedimiento similar al de (85-1), el compuesto del título (1,15 g) se obtuvo como un aceite incoloro a partir del producto resultante (899 mg) de (75-3) y 3-cloro-4-metilbenzaldehído (425 mg).

(90-2) Síntesis de (2S)-[4-(carboximetil) tiazol-2-iltio]-N-([4-(3-cloro-4-metilbencil)morfolin-2-il]metil)acetamida

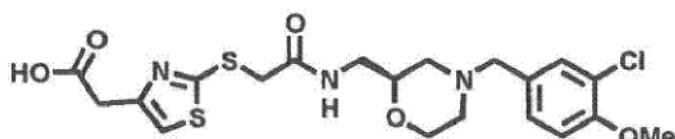
Mediante un procedimiento similar al de (1-5), el compuesto del título (884 mg) se obtuvo como un sólido amorfo blanco a partir del producto resultante (1,15 g) de (90-1).

25 ¹H-RMN (DMSO-d₆) δ 1,70-1,83(1H, m), 1,92-2,10(1H, m), 2,30(3H, s), 2,55(1H, d, J=11,1Hz), 2,65(1H, d, J=11,1Hz), 3,08-3,18(2H, m), 3,34-3,52(4H, m), 3,67(2H, s), 3,76(1H, d, J=11,1Hz), 3,92(2H, s), 7,12-7,18 (1H, m), 7,26-7,32(2H, m), 7,37(1H, s), 8,30(1H, dd, J=5,7, 5,7Hz).

MS (ESI) m/z :470 [M+H].

Ejemplo 91

Síntesis de (2S)-[4-(carboximetil)tiazol-2-iltio]-N-([4-(3-cloro-4-metoxibencil)morfolin-2-il]metil)-acetamida



30 (91-1) Síntesis de (2S)-N-([4-(3-cloro-4-metoxibencil)-morfolin-2-il]metil)-[4-(etoxicarbonilmetil)tiazol-2-iltio]acetamida

Mediante un procedimiento similar al de (85-1), el compuesto del título (1,28 g) se obtuvo como un aceite incoloro a partir del producto resultante (899 mg) de (75-3) y 3-cloro-4-metoxibenzaldehído (469 mg).

(91-2) Síntesis de (2S)-[4-(carboximetil)tiazol-2-iltio]-N-[[4-(3-cloro-4-metoxibencil)morfolin-2-il]-metil]acetamida

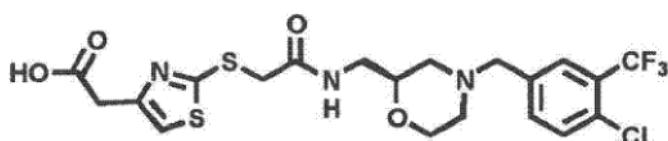
5 Mediante un procedimiento similar al de (1-5), el compuesto del título (1,01 g) se obtuvo como un sólido amorfo blanco a partir del producto resultante (1,28 g) de (91-1).

$^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6) δ 1,67-1,80(1H, m), 1,92-2,10(1H, m), 2,50-2,65(2H, m), 3,09-3,17(2H, m), 3,34-3,52(4H, m), 3,67(2H, s), 3,73-3,77(1H, m), 3,83(3H, s), 3,92(2H, s), 7,09(1H, d, J=8,4Hz), 7,21 (1H, dd, J=1,8, 8,4Hz), 7,32(1H, d, J=1,8Hz), 7,37(1H, s), 8,30(1H, dd, J=5,7, 5,7Hz) .

MS(ESI)m/z:486[M+H].

10 Ejemplo 92

Síntesis de (2S)-[4-(carboximetil)tiazol-2-iltio]-N-[[4-(4-cloro-3-trifluorometilbencil)morfolin-2-il]metil]acetamida



(92-1) Síntesis de (2S)-N-[[4-(4-cloro-3-trifluorometilbencil)morfolin-2-il]metil]-[4-(etoxicarbonilmetil)tiazol-2-iltio]acetamida

15 Mediante un procedimiento similar al de (85-1), el compuesto del título (663 mg) se obtuvo como un aceite incoloro a partir del producto resultante (899 mg) de (75-3) y 4-cloro-3-trifluorometilbenzaldehído (396 μl)

(92-2) Síntesis de (2S)-[4-(carboximetil)tiazol-2-iltio]-N-[[4-(4-cloro-3-trifluorometilbencil)morfolin-2-il]metil]acetamida

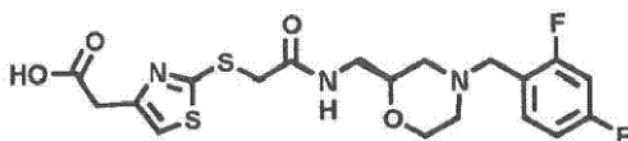
Mediante un procedimiento similar al de (1-5), el compuesto del título (419mg) se obtuvo como un sólido amorfo blanco a partir del producto resultante (663 mg) de (92-1).

20 $^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6) δ 1,72-1,88(1 H , m), 1,99-2,14(1H, m), 2,50-2,66 (2H, m), 3,09-3,17(2H, m), 3,34-3,52(4H, m), 3,67(2H, s), 3,73-3,77(1H, m), 3,92(2H, s), 7,37(1H, s), 7,62(1H, dd, J=1,5, 8,1Hz), 7,68(1H, d, J=8,1Hz), 7,75(1H, d, J=1,5Hz), 8,30(1H, dd, J=5,7, 5,7Hz), 12,3(1H, brs).

MS (ESI)m/z: 524 [M+H].

Ejemplo 93

25 Síntesis de (2S)-[4-(carboximetil)tiazol-2-iltio]-N-[[4-(2,4-difluorobencil)morfolin-2-il]metil]acetamida



(93-1) Síntesis de (2S)-N-[[4-(2,4-difluorobencil)morfolin-2-il]metil]-4-(etoxicarbonilmetil)tiazol-2-iltio]acetamida

Mediante un procedimiento similar al de (85-1), el compuesto del título (1,02 g) se obtuvo como un aceite incoloro a partir del producto resultante (899 mg) de (75-3) y 2,4-difluorobenzaldehído (301 gr.).

30 (93-2) Síntesis de (2S)-[4-(carboximetil)tiazol-2-iltio]-N-[[4-(2,4-difluorobencil)morfolin-2-il] metil]acetamida

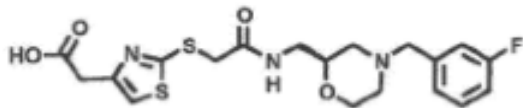
Mediante un procedimiento similar al de (1-5), el compuesto del título (791 mg) se obtuvo como un sólido amorfo blanco a partir del producto resultante (1,02 g) de (93-1).

35 $^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6) δ 1,71-1,88 (1H, m), 1,99-2,11(1H, m), 2,51-2,66(2H, m), 3,06-3,18(2H, m), 3,34-3,52(4H, m), 3,67(2H, s), 3,73-3,78(1H, m), 3,92(2H, s), 6,98-7,10(1H, m), 7,12-7,23(1H, m), 7,37(1H, s), 7,38-7,46(1H, m), 8,30(1H, dd, J=5,4, 5,4Hz), 12,4(1H, brs).

MS(ESI)m/z:458[M+H].

Ejemplo 94

Síntesis de (2S)-[4-(carboximetil)tiazol-2-iltio]-N-[[4-(3-fluorobencil)morfolin-2-il]metil]acetamida



(94-1) Síntesis de (2S)-[4-(etoxicarbonilmetil)tiazol-2-iltio]-N-[[4-(3-fluorobencil)morfolin-2-il]metil]-acetamida

- 5 Mediante un procedimiento similar al de (85-1), el compuesto del título (1,05 g) se obtuvo como un aceite incoloro a partir del producto resultante (899 mg) de (75-3) y 3-fluorobenzaldehído (292 μ l).

(94-2) Síntesis de (2S)-[4-(carboximetil)tiazol-2-iltio]-N-[[4-(3-fluorobencil) morfolin-2-il]metil]- acetamida

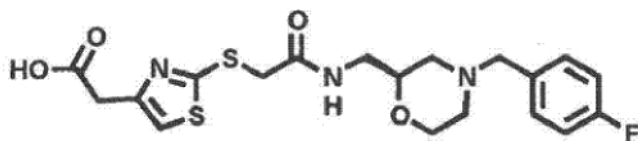
Mediante un procedimiento similar al de (1-5), el compuesto del título (768 mg) se obtuvo como un sólido amorfo blanco a partir del producto resultante (1,05 g) de (94-1).

- 10 $^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6) δ 1,70-1,91(1H, m), 1,92-2,10(1H, m), 2,50-2,78(2H, m), 3,07-3,19(2H, m), 3,34-3,52(4H, m), 3,67(2H, s), 3,77(1H, d, J=11,0Hz), 3,93(2H, s), 7,00-7,21(3H, m), 7,29-7,41(2H, m), 8,29-8,35(1H, m).

MS(ESI)m/z:440[M+H].

Ejemplo 95

Síntesis de (2S)-[4-(carboximetil)tiazol-2-iltio]-N-[[4-(4-fluorobencil)morfolin-2-il]metil]acetamida



- 15 (95-1) Síntesis de (2S)-[4-(etoxicarbonilmetil)tiazol-2-iltio]-N-[[4-(4-fluorobencil)morfolin-2-il]metil]-acetamida
- Mediante un procedimiento similar al de (85-1), el compuesto del título (999 mg) se obtuvo como un aceite incoloro a partir del producto resultante (899 mg) de (75-3) y 4-fluorobenzaldehído (294 μ l).

(95-2) Síntesis de (2S)-[4-(carboximetil)tiazol-2-iltio]-N-[[4-(4-fluorobencil)morfolin-2-il]metil] acetamida

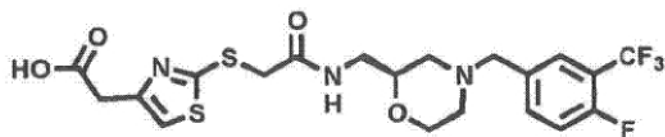
- 20 Mediante un procedimiento similar al de (1-5), el compuesto del título (753 mg) se obtuvo como un sólido amorfo blanco a partir del producto resultante (999 mg) de (95-1).

$^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6) δ 1,70-1,89(1H, m), 1,92-2,11(1H, m), 2,56(1H, d, J=10,8Hz), 2,66(1H, d, J=10,8Hz), 3,08-3,16(2H, m), 3,34-3,52(4H, m), 3,67(2H, s), 3,76(1H, d, J=10,8Hz), 3,93(2H, s), 7,10-7,18(2H, m), 7,30-7,38(3H, m), 8,31(1H, dd, J=5,7, 5,7Hz).

- 25 MS(ESI)m/z:440[M+H].

Ejemplo 96

Síntesis de (2S)-[4-(carboximetil)tiazol-2-iltio]-N-[[4-(4-fluoro-3-trifluorometilbencil)morfolin-2-il]metil]acetamida



- 30 (96-1) Síntesis de (2S)-N-[[4-(4-fluoro-3-trifluorometilbencil)morfolin-2-il]metil]-[4-(etoxicarbonilmetil)tiazol-2-iltio]acetamida

Mediante un procedimiento similar al de (85-1), el compuesto del título (690 mg) se obtuvo como un aceite incoloro a partir del producto resultante (899 mg) de (75-3) y 4-fluoro-3-trifluorometilbenzaldehído (528 mg).

(96-2) Síntesis de (2S)-[4-(carboximetil)tiazol-2-iltio]-N-[[4-(4-fluoro-3-trifluorometilbencil)morfolin-2-il]metil]acetamida

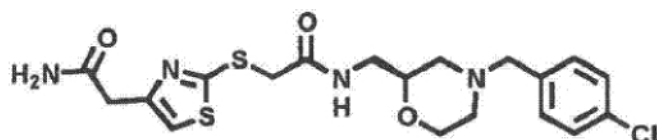
Mediante un procedimiento similar al de (1-5), el compuesto del título (616mg) se obtuvo como un sólido amorfo blanco a partir del producto resultante (690 mg) de (96-1).

5 $^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6) δ 1,71-1,91(1H, m), 1,92-2,09(1H, m), 2,50- 2,79(2H, m), 3,06-3,18(2H, m), 3,34-3,52(4H, m), 3,67(2H, s), 3,78(1H, d, J=10,8Hz), 3,93(2H, s), 7,37(1H, s), 7,43-7,52(1H, m), 7,58-7,77(2H, m), 8,23-8,35(1H, m).

MS (ESI)m/z:508 [M+H].

Ejemplo 97

Síntesis de (2S)-[4-(carbamoilmetil)tiazol-2-iltio]-N-[[4-(4-clorobencil)morfolin-2-il]metil]acetamida



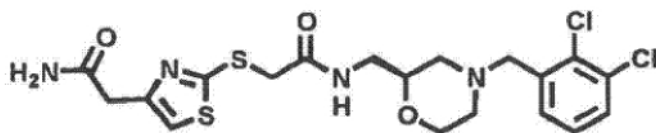
10 Mediante un procedimiento similar al del Ejemplo 16, el compuesto del título (573 mg) se obtuvo como un sólido amorfo blanco a partir del producto resultante (751 mg) de (85-2) y cloruro de amonio (528 mg).

$^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6) δ 1,69-1,82(1H, m), 1,94-2,09(1H, m), 2,54(1H, d, J=11,1Hz), 2,64(1H, d, J=11,1Hz), 3,08-3,18(2H, m), 3,38-3,52(6H, m), 3,76(1H, d, J=11,1Hz), 3,91(2H, s), 6,97(1H, brs), 7,25-7,41(6H, m), 8,26(1H, dd, J=5,7, 5,7Hz).

15 MS (ESI)m/z: 455 [M+H].

Ejemplo 98

Síntesis de (2S)-[4-(carbamoilmetil)tiazol-2-iltio]-N-[[4-(2,3-diclorobencil)morfolin-2-il]metil]acetamida



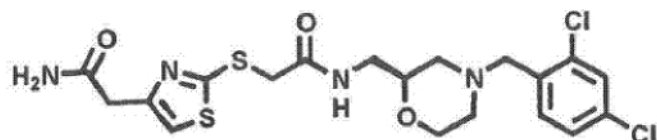
20 Mediante un procedimiento similar al del Ejemplo 16, el compuesto del título (402 mg) se obtuvo como un sólido amorfo blanco a partir del producto resultante (517 mg) de (86-2) y cloruro de amonio (338 mg).

$^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6) δ 1,81-1,95(1H, m), 2,06-2,20(1H, m), 2,59(1H, d, J=11,4Hz), 2,68(1H, d, J=11,4Hz), 3,09-3,18(2H, m), 3,38-3,52(4H, m), 3,57(2H, s), 3,78(1H, d, J=11,4Hz), 3,92(2H, s), 6,97(1H, brs), 7,27-7,40(3H, m), 7,46(1H, d, J=7,2Hz), 7,55(1H, d, J=7,2Hz), 8,28(1H, dd, J=5,7, 5,7Hz).

MS (ESI)m/z: 489 [M+H].

Ejemplo 99

Síntesis de (2S)-[4-(carbamoilmetil)tiazol-2-iltio]-N-[[4-(2,4-diclorobencil)morfolin-2-il]metil]acetamida



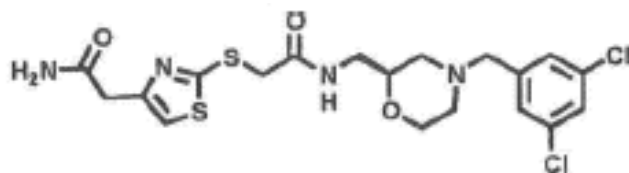
Mediante un procedimiento similar al del Ejemplo 16, el compuesto del título (347 mg) se obtuvo como cristales blancos a partir del producto resultante (440 mg) de (87-2) y cloruro de amonio (288 mg).

30 $^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6) δ 1,80-1,91(1H, m), 2,04-2,19(1H, m), 2,58(1H, d, J=11,2Hz), 2,67(1H, d, J=11,2Hz), 3,09-3,10(2H, m), 3,38-3,55(6H, m), 3,77 (1H, d, J=11,2Hz), 3,92(2H, s), 6,97 (1H, brs), 7,30(1H, s), 7,32-7,42(2H, m), 7,49(1H, d, J=8. 3Hz), 7,58(1H, d, J=2,0Hz), 8,28(1H, dd, J=5,7, 5,7Hz).

MS (ESI)m/z: 489 [M+H].

Ejemplo 100

Síntesis de (2S)-[4-(carbamoilmetil)tiazol-2-iltio]-N-[[4-(3, 5--diclorobencil)morfolin-2-il]metil] acetamida



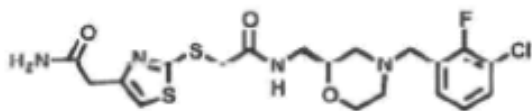
- 5 Mediante un procedimiento similar al del Ejemplo 16, el compuesto del título (372 mg) se obtuvo como un aceite incoloro a partir del producto resultante (615 mg) de (88-2) y cloruro de amonio {402 mg}.

¹H-RMN (DMSO-d₆) δ 1,74-1,85(1H, m), 1,97-2,10(1H, m), 2,55(1H, d, J=11,1Hz), 2,65(1H, d, J=11,1Hz), 3,10-3,18(2H, m), 3,38-3,56(6H, m), 3,76(1H, d, J=11,1Hz), 3,92(2H, s), 6,97(1H, brs), 7,30-7,41(4H, m), 7,48(1H, d, J=1,9Hz), 8,28(1H, dd, J=5,7, 5,7Hz).

- 10 MS (ESI)m/z: 489[M+H].

Ejemplo 101

Síntesis de (2S)-[4-(carbamoilmetil)tiazol-2-iltio]-N-(4-(3-cloro-2-fluorobencil)morfolin-2-il]metil]acetamida



- 15 Mediante un procedimiento similar al del Ejemplo 16, el compuesto del título (470 mg) se obtuvo como un aceite amarillo pálido a partir del producto resultante (547 mg) de (89-2) y cloruro de amonio (370 mg).

¹H-RMN (DMSO-d₆) δ 1,77-1,89(1H, m), 1,99-2,10(1H, m), 2,57(1H, d, J=11,1Hz), 2,67(1H, d, J=11,1Hz), 3,09-3,18(2H, m), 3,38-3,55(6H, m), 3,76(1H, d, J=11,1Hz), 3,92(2H, s), 6,97(1H, brs), 7,17-7,24(1H, m), 7,30(1H, s), 7,32-7,41(2H, m), 7,42-7,51(1H, m), 8,28(1H, dd, J=5,7, 5,7Hz).

MS (ESI)m/z: 473 [M+H].

- 20 **Ejemplo 102**

Síntesis de (2S)-[4-(carbamoilmetil)tiazol-2-iltio]-N-[[4-(3-cloro-4-metilbencil)morfolin-2-il]metil]acetamida

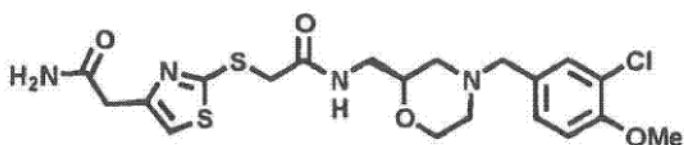
Mediante un procedimiento similar al del Ejemplo 16, el compuesto del título (438 mg) se obtuvo como un aceite incoloro a partir del producto resultante (589 mg) de (90-2) y cloruro de amonio (402 mg).

- 25 ¹H-RMN (DMSO-d₆) δ 1,69-1,81(1H, m), 1,94-2,08(1H, m), 2,30(3H, s), 2,55(1H, d, J=11,1Hz), 2,64(1H, d, J=11,1Hz), 3,08-3,16(2H, m), 3,38-3,52(6H, m), 3,75(1H, d, J=11,1Hz), 3,91(2H, s), 6,96(1H, brs), 7,15(1H, d, J=7,5Hz), 7,21-7,31(3H, m), 7,37 (1H, brs), 8 . 2 B (1H, dd, J=5,7, 5,7Hz).

MS(ESI)m/z:469[M+H].

Ejemplo 103

Síntesis de (2S)-[4-(carbamoilmetil)tiazol-2-iltio]-N-[[4-(3-cloro-4-metoxibencil)morfolin-2-il]metil]acetamida



- 30

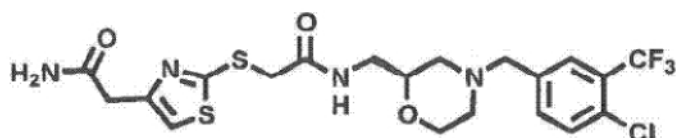
Mediante un procedimiento similar al del Ejemplo 16, el compuesto del título (590 mg) se obtuvo como un aceite incoloro a partir del producto resultante (587 mg) de (91-2) y cloruro de amonio (388 mg).

¹H-RMN (DMSO-d₆) δ 1,69-1,80(1H, m), 1,94-2,06(1H, m), 2,54(1H, d, J=11,1Hz), 2,64(1H, d, J=11,1Hz), 3,08-3,15(2H, m), 3,38-3,52(6H, m), 3,75(1H, d, J=11,1Hz), 3,83(3H, s), 3,92(2H, s), 6,98(1H, brs), 7,09(1H, d, J=8,4Hz), 7,21(1H, dd, J=1,8, 8,4Hz), 7,30-7,33(2H, m), 7,38(1H, brs), 8,29(1H, dd, J=5,7, 5,7Hz).

MS (ESI)m/z:485 [M+H].

Ejemplo 104

Síntesis de (2S)-[4-(carbamoilmetil)tiazol-2-iltio]-N-([4-(4-cloro-3-trifluorometilbencil)morfolin-2-il]-metil)acetamida



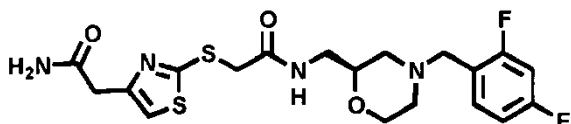
10 Mediante un procedimiento similar al del Ejemplo 16, el compuesto del título (207 mg) se obtuvo como un sólido amorfo blanco a partir del producto resultante (254 mg) de (92-2) y cloruro de amonio (156 mg).

¹H-RMN (DMSO-d₆) δ 1,75-1,86(1H, m), 2,00-2,11(1H, m), 2,55(1H, d, J=11,1Hz), 2,65(1H, d, J=11,1Hz), 3,09-3,16(2H, m), 3,40-3,52(6H, m), 3,77(1H, d, J=11,1Hz), 3,91(2H, s), 6,98(1H, brs), 7,31(1H, s), 7,38(1H, brs), 7,62(1H, d, J=8,1Hz), 7,69(1H, d, J=8,1Hz), 7,75(1H, s), 8,29(1H, dd, J=5,7, 5,7Hz).

15 MS(ESI)m/z:523[M+H].

Ejemplo 105

Síntesis de (2S)-[4-(carbamoilmetil)tiazol-2-iltio]-N-([4-(2,4-difluorobencil)morfolin-2-il]metil)acetamida



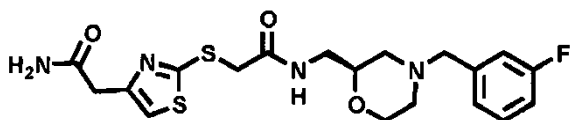
20 Mediante un método similar al del Ejemplo 16, el compuesto del título (581 mg) se obtuvo como un aceite amarillo pálido a partir del producto resultante (651 mg) de (93-2) y cloruro de amonio (457 mg).

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ 1,73-1,83(1H, m), 1,99-2,10(1H, m), 2,56(1H, d, J=11,4Hz), 2,66(1H, d, J=11,4Hz), 3,08-3,16(2H, m), 3,39-3,52(6H, m), 3,76(1H, d, J=11,4Hz), 3,92(2H, s), 6,98(1H, brs), 7,01-7,11(1H, m), 7,15-7,23(1H, m), 7,31(1H, s), 7,32-7,48(2H, m), 8,29(1H, dd, J=5,7, 5,7Hz).

MS(ESI)m/z:457[M+H].

25 Ejemplo 106

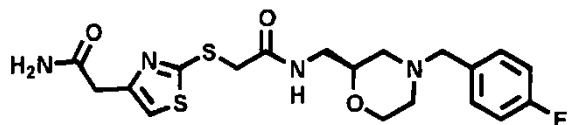
Síntesis de (2S)-[4-(carbamoilmetil)tiazol-2-iltio]-N-([4-(3-fluorobencil)morfolin-2-il]metil)acetamida



Mediante un método similar al del Ejemplo 16, el compuesto del título (379 mg) se obtuvo como un sólido amorfo blanco a partir del producto resultante (450 mg) de (94-2) y cloruro de amonio (329 mg).

30 ¹H-NMR(DMSO-d₆) δ 1,71-1,83(1H, m), 1,94-2,09(1H, m), 2,56(1H, d, J=10,8Hz), 2,66(1H, d, J=10,8Hz), 3,07-3,17(2H, m), 3,39-3,53(6H, m), 3,76(1H, d, J=10,8Hz), 3,92(2H, s), 6,98(1H, brs), 7,02-7,16(3H, m), 7,30-7,41(3H, m), 8,29(1H, dd, J=5,7, 5,7Hz).

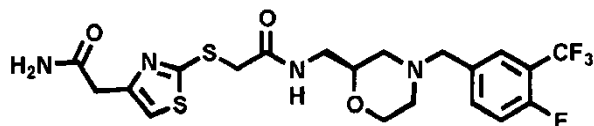
MS(ESI)m/z:439[M+H].

Ejemplo 107**Síntesis de (2S)-[4-(carbamoilmetil)tiazol-2-iltio]-N-[[4-(4-fluorobencil)morfolin-2-il]metil]acetamida**

5 Mediante un método similar al del Ejemplo 16, el compuesto del título (410 mg) se obtuvo como un aceite amarillo pálido a partir del producto resultante (522 mg) de (95-2) y cloruro de amonio (381 mg).

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ 1,69-1,80(1H, m), 1,93-2,07(1H, m), 2,54(1H, d, $J=11,1\text{Hz}$), 2,64(1H, d, $J=11,1\text{Hz}$), 3,05-3,16(2H, m), 3,38-3,52(6H, m), 3,75(1H, d, $J=11,1\text{Hz}$), 3,92(2H, s), 6,98(1H, brs), 7,08-7,18(2H, m), 7,28-7,37(3H, m), 7,39(1H, brs), 8,29(1H, dd, $J=5,7, 5,7\text{Hz}$).

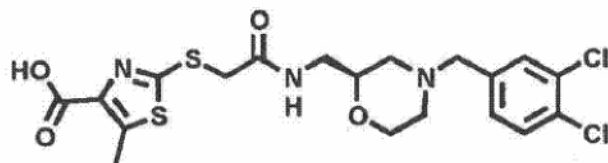
MS(ESI)m/z:439[M+H].

10 Ejemplo 108**Síntesis de (2S)-[4-(carbamoilmetil)tiazol-2-iltio]-N-[[4-(4-fluoro-3-trifluorometilbencil)morfolin-2-il]metil]acetamida**

15 Mediante un método similar al del Ejemplo 16, el compuesto del título (389 mg) se obtuvo como un aceite amarillo pálido a partir del producto resultante (489 mg) de (96-2) y cloruro de amonio (309 mg).

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ 1,72-1,84(1H, m), 2,00-2,09(1H, m), 2,54(1H, d, $J=11,1\text{Hz}$), 2,65(1H, d, $J=11,1\text{Hz}$), 3,07-3,17(2H, m), 3,40-3,54(6H, m), 3,76(1H, d, $J=11,1\text{Hz}$), 3,91(2H, s), 6,98(1H, brs), 7,31(1H, s), 7,38(1H, brs), 7,40-7,51(1H, m), 7,62-7,68(2H, m), 8,29(1H, dd, $J=5,7, 5,7\text{Hz}$).

MS(ESI)m/z:507[M+H].

20 Ejemplo 109**Síntesis de (2S)-(4-carboxi-5-metil-tiazol-2-iltio)-N-[[4-(3,4-diclorobencil)morfolin-2-il]metil]acetamida****(109-1) Síntesis de 4-etoxicarbonil-5-metil-2-mercaptotiazol**

25 Mediante un procedimiento similar al de (1-3), el compuesto del título (2,10 g) se obtuvo como cristales blancos a partir de 3-bromo-2-oxobutirato de etilo (8,55 g) y ditiocarbamato de amonio (4,23 g).

(109-2) Síntesis de (2S)-N-[[4-(3,4-diclorobencil)-morfolin-2-il]metil]-(4-etoxicarbonil-5-metil-tiazol-2-iltio)acetamida

Mediante un procedimiento similar al de (1-4), el compuesto del título (2,32 g) se obtuvo como un aceite marrón a partir del producto resultante (1,55 g) de (1-2) y el producto resultante (813 mg) de (109-1).

(109-3) Síntesis de (2S)-[4-carboxi-5-metil-tiazol-2-iltio]-N-[[4-(3,4-diclorobencil)morfolin-il]metil]acetamida

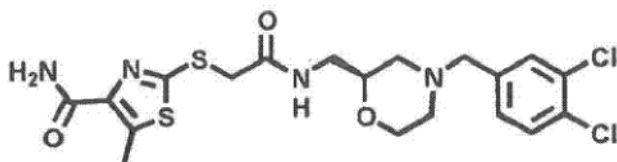
30 Mediante un procedimiento similar al de (1-5), el compuesto del título (1,94 g) se obtuvo como un sólido amorfo blanco a partir del producto resultante (2,32 g) de (109-2).

$^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6) δ 1,70-1,85(1H, m), 1,95-2,11(1H, m), 2,55(1H, d, $J=11,4\text{Hz}$), 2,64(3H, s), 2,65(1H, d, $J=11,4\text{Hz}$), 3,08-3,16(2H, m), 3,34-3,52(4H, m), 3,75(1H, d, $J=11,4\text{Hz}$), 3,92(2H, s), 7,28(1H, dd, $J=1,5, 8,1\text{Hz}$), 7,52-7,60(2H, m), 8,31(1H, dd, $J=5,7, 5,7\text{Hz}$).

MS (ESI) m/z :490 [M+H].

5 Ejemplo 110

Síntesis de (2S)-(4-carbamoil-5-metiltiazol-2-iltio)-N-([4-(3,4-diclorobencil)morfolin-2-il]metil)acetamida



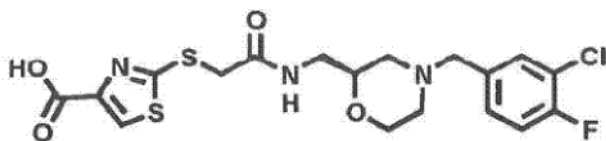
Mediante un procedimiento similar al del Ejemplo 16, el compuesto del título (250 mg) se obtuvo como cristales blancos a partir del producto resultante (490 mg) de (109-3) y cloruro de amonio (321 mg).

10 $^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6) δ 1,69-1,80(1H, m), 1,94-2,07(1H, m), 2,52(1H, d, $J=12,0\text{Hz}$), 2,59(1H, d, $J=12,0\text{Hz}$), 2,66(3H, s), 3,09-3,17(2H, m), 3,38-3,52(4H, m), 3,75(1H, d, $J=12,0\text{Hz}$), 3,92(2H, d, $J=5,1\text{Hz}$), 7,28(1H, dd, $J=1,5, 8,1\text{Hz}$), 7,49-7,59(3H, m), 7,65(1H, brs), 8,27(1H, dd, $J=5,7, 5,7\text{Hz}$).

MS(ESI) m/z :489[M+H],

Ejemplo 111

15 Síntesis de (2S)-(4-carboxitiazol-2-iltio)-N-([4-(3-Cloro-4-fluorobencil)morfolin-2-il]metil)acetamida



(111-1) Síntesis de (2S)-N-([4-(3-cloro-4-fluorobencil)-morfolin-2-il]metil)cloroacetamida

Mediante un procedimiento similar al de (1-1), el compuesto del título (2,76 g) se obtuvo como un aceite marrón a partir de dihidrocloruro de (2S)-2-aminometil-4-(3-cloro-4-fluorobencil)morfolina (2,32g)

20 (111-2) Síntesis de (2S)-N-([4-(3-cloro-4-fluorobencil)-morfolin-2-il]metil)-(4-etoxicarboniltiazol-2-iltio)acetamida

Mediante un procedimiento similar al de (1-4), el compuesto del título (2,80 g) se obtuvo como un aceite marrón a partir del producto resultante (2,76 g) de (111-1) y el producto resultante (1,46 g) de (1-3).

(111-3) Síntesis de (2S)-(4-carboxitiazol-2-iltio)-N-([4-(3-cloro-4-fluorobencil)morfolin-2-il]metil)acetamida

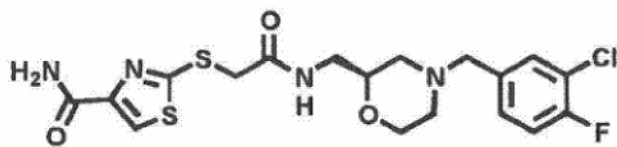
25 Mediante un procedimiento similar al de (1-5), el compuesto del título (1,88 g) se obtuvo como un sólido amorfo blanco a partir del producto resultante (2,80 g) de (111-2).

$^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6) δ 1,70-1,89(1H, m), 1,95-2,15(1H, m), 2,57(1H, d, $J=11,1\text{Hz}$), 2,66(1H, d, $J=11,1\text{Hz}$), 3,08-3,19(2H, m), 3,34-3,52(4H, m), 3,76(1H, d, $J=10,5\text{Hz}$), 3,99(2H, s), 7,21-7,42(2H, m), 7,43-7,52(1H, m), 8,27-8,38(2H, m).

MS(ESI) m/z :460[M+H].

30 Ejemplo 112

Síntesis de (2S)-(4-carbamoil-tiazol-2-iltio)-N-([4-(3-cloro-4-fluorobencil)morfolin-2-il]metil)acetamida



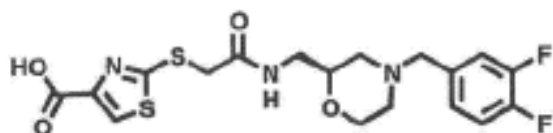
Mediante un procedimiento similar al del Ejemplo 16, el compuesto del título (1,47 g) se obtuvo como un sólido amorfo blanco a partir del producto resultante (1,65 g) de (111-3) y cloruro de amonio (1,15 g).

5 $^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6) δ 1,66-1,78(1H, m), 1,91-2,08(1H, m), 2,51(1H, d, J=11,1Hz), 2,59(1H, d, J=11,1Hz), 3,09-3,17(2H, m), 3,36-3,52(4H, m), 3,74(1H, d, J=11,1Hz), 3,96(1H, d, J=11,7Hz), 4,04(1H, d, J=11,7Hz), 7,21-7,39(2H, m), 7,48(1H, dd, J=1,8, 7,2Hz), 7,65(1H, brs), 7,77(1H, brs), 8,14(1H, s), 8,26-8,39(1H, m).

MS(ESI)m/z:459[M+H].

Ejemplo 113

Síntesis de (2S)-(4-carboxitiazol-2-iltio)-N-[[4-(3,4-difluorobencil)morfolin-2-il]metil]acetamida



10

(113-1) Síntesis de (2S)-N-[[4-(3,4-difluorobencil)morfolin-2-il]metil]cloroacetamida

Mediante un procedimiento similar al de (1-1), el compuesto del título (6,88 g) se obtuvo como un aceite marrón a partir de dihidrocloruro de (2S)-2-aminometil-4-(3,4-difluorobencil)morfolina (6,30 g).

(113-2) Síntesis de (2S)-N-[[4-(3,1-difluorobencil)morfolin-2-il]metil]-(4-etoxicarboniltiazol-2-iltio)acetamida

15 Mediante un procedimiento similar al de (1-4), el compuesto del título (9,05 g) se obtuvo como un aceite amarillo a partir del producto resultante (6,68 g) de (113-1) y el producto resultante (4,16 g) de (1-3).

(113-3) Síntesis de (2S)-(4-carboxitiazol-2-iltio)-N-[[4-(3,4-difluorobencil)morfolin-2-il]metil]acetamida

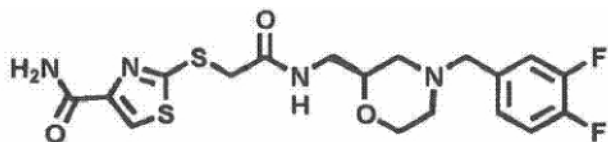
Mediante un procedimiento similar al de (1-5), el compuesto del título (3,53 g) se obtuvo como un sólido amorfo blanco a partir del producto resultante (9,05 g) de (113-2).

20 $^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6) δ 1,70-1,87 (1H, m), 1,93-2,12(1H, m), 2,56(1H, d, J=11,1Hz), 2,66(1H, d, J=11,1Hz), 3,08-3,19(2H, m), 3,34-3,52(4H, m), 3,76(1H, d, J=11,1Hz), 4,00(2H, s), 7,03-7,19(1H, m), 7,22-7,43(2H, m), 8,24-8,37(2H, m).

MS (ESI)m/z:444 [M+H].

Ejemplo 114

25 Síntesis de (2S)-(4-carbamoitiazol-2-iltio)-N-[[4-(3,4-difluorobencil)morfolin-2-il]metil]acetamida



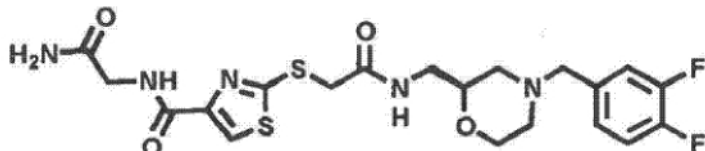
Mediante un procedimiento similar al del Ejemplo 16, el compuesto del título (1,32 g) se obtuvo como un sólido amorfo blanco a partir del producto resultante (2,09 g) de (113-3) y cloruro de amonio (1,51 g).

30 $^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6) δ 1,68-1,79(1H, m), 1,90-2,06(1H, m), 2,51(1H, d, J=11,1Hz), 2,58(1H, d, J=11,1Hz), 3,08-3,17(2H, m), 3,36-3,52(4H, m), 3,74(1H, d, J=11,1Hz), 3,92-4,09(2H, m), 7,04-7,17(1H, m), 7,23-7,42(2H, m), 7,66(1H, brs), 7,76(1H, brs), 8,14(1H, s), 8,27-8,39(1H, m).

MS(ESI)m/z:443[M+H].

Ejemplo 115

Síntesis de (2S)-(4-(2-amino-2-oxoetil)aminocarbonil-tiazol-2-iltio)-N-([4-(3,4-difluorobencil)morfolin-2-il]metil)acetamida



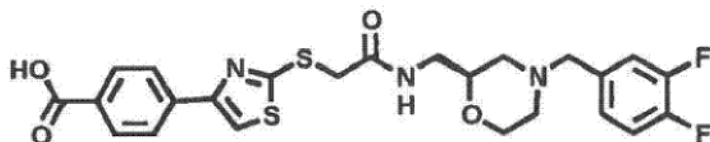
- 5 Mediante un procedimiento similar al del Ejemplo 16, el compuesto del título {133 mg) se obtuvo como un sólido blanco a partir del producto resultante (222 mg) de (113-3) e hidrocloreto de glicinamida (66 mg).

$^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6) δ 1,66-1,79(1H, m), 1,92-2,05(1H, m), 2,52(1H, d, J=11,1Hz), 2,60(1H, d, J=11,1Hz), 3,10-3,18(2H, m), 3,36-3,50(4H, m), 3,74(1H, d, J =11,1Hz), 3,83(2H, d, J=6,0Hz), 3,96-4,08(2H, m), 7,04-7,17(2H, m), 7,28-7,42(3H, m), 8,18(1H, s), 8,34(1H, dd, J=5,7, 5,7Hz), 8,41(1H, t, J=6,0Hz).

- 10 MS(ESI)m/z:500[M+H].

Ejemplo 116

Síntesis de (2S)-[4-(4-carboxifenil)tiazol-2-iltio]-N-4[4-(3,4-difluorobencil)morfolin-2-il]metil]acetamida



(116-1) Síntesis de (2S)-N-([4-(3,4-difluorobencil)morfolin-2-il]metil)-[4-(4-metoxicarbonilfenil)tiazol-2-iltio]acetamida

- 15 Mediante un procedimiento similar al de (1-4), el compuesto del título (1,46 g) se obtuvo como un aceite amarillo a partir del producto resultante (1,02 g) de (113-1) y el producto resultante (1,61 g) de (5-1).

(116-2) Síntesis de (2S)-[4-(4-carboxifenil)tiazol-2-iltio]-N-([4-(3,4-difluorobencil)morfolin-2-il]metil)-acetamida

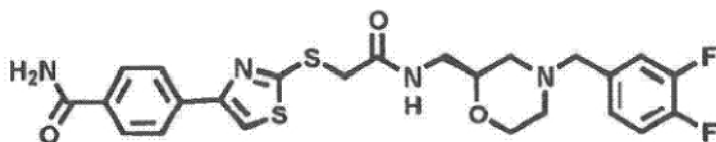
Mediante un procedimiento similar al de (1-5), el compuesto del título (1,10 g) se obtuvo como un sólido amorfo blanco a partir del producto resultante (1,46 g) de (116-1),

- 20 $^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6) δ 1,69-1,80(1H, m), 1,91-2,03(1H, m), 2,50(1H, d, J=11,1Hz), 2,61(1H, d, J=11,1Hz), 3,10-3,20(2H, M), 3,33-3,55(4H, m), 3,71(1H, d, J=11,1Hz), 4,04(2H, s), 7,04-7,10(1H, m), 7,18-7,39(2H, m), 7,99(2H, d, J=8,4Hz), 8,06(2H, d, J=8,4Hz), 8,21(1H, s), 8,34(1H, dd, J=5,7, 5,7Hz), 12,9(1H, brs).

MS (ESI)m/z: 520 [M+H].

Ejemplo 117

- 25 Síntesis de (2S)-[4-(4-carbamoilfenil)tiazol-2-iltio]-N-([4-(3,4-difluorobencil)morfolin-2-il]metil)acetamida



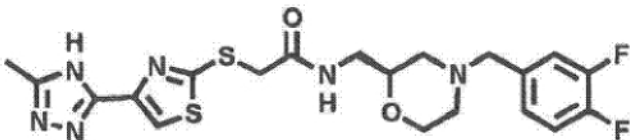
Mediante un procedimiento similar al del Ejemplo 16, el compuesto del título (152 mg) se obtuvo como un sólido blanco a partir del producto resultante (260 mg) de (116-2) y cloruro de amonio (160 mg),

- 30 $^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6) δ 1,70-1,81(1H, m), 1,91-2,02(1H, m), 2,50(1H, d, J=11,1Hz), 2,61(1H, d, J=11,1Hz), 3,10-3,19(2H, m), 3,34-3,52(4H, m), 3,72(1H, d, J=11,1Hz), 4,04(2H, s), 7,02-7,10(1H, m), 7,18-7,41(3H, m), 7,91-8,04(5H, m), 8,17(1H, s), 8,34(1H, dd, J=5,7, 5,7Hz).

MS(ESI)m/z:519[M+H].

Ejemplo 118

Síntesis de hidroclicuro de (2S)-N-((4-(3,4-difluorobencil)morfolin-2-il]metil)-[4-(5-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il)tiazol-2-iltio]acetamida



- 5 (118-1) Síntesis de (2S)-[4-(N'-terc-butoxicarbonilhidrazinocarbanil)tiazol-2-iltio]-N-((4-(3,4-difluoro-bencil)morfolin-2-il]metil]acetamida

Mediante un procedimiento similar al del Ejemplo 16, el compuesto del título (1,10⁹) se obtuvo como un sólido blanco a partir del producto resultante (1,11 g) de (113-3) y terc-butoxicarbonil hidrazida (396 mg).

(118-2) Síntesis de (2S)-N-[[4-(3,4-difluorobencil)morfolin-2-il]metil]-4-(hidrazinocarbolil)tiazol-2-iltio]acetamida

- 10 Mediante un procedimiento similar al de (42-2), el compuesto del título (565 mg) se obtuvo como un sólido amorfo blanco a partir del producto resultante (1,10 g) de (118-1).

(118-3) Síntesis de hidroclicuro de (2S)-N-((4-(3,4-difluorobencil)morfolin-2-il]metil)-[4-(5-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il)-tiazol-2-iltio]acetamida

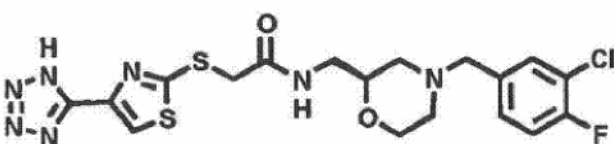
- 15 Mediante un procedimiento similar al del Ejemplo 43, se obtuvo la sal de ácido trifluoroacético del compuesto del título como un aceite incoloro a partir del producto resultante (565 mg) de (118-2) e hidroclicuro de imidoacetato de etilo (229 mg). Mediante un procedimiento similar al de (1-2), se obtuvo el compuesto del título (53 mg) como un polvo blanco a partir del residuo obtenido.

¹H-RMN (DMSO-d₆) δ 2,42(3H, s), 2,68-2,80(1H, m), 2,88-3,05(1H, m), 3,10-3,30(4H, m), 3,72-4,10(6H, m), 4,29(2H, brs), 7,36-7,59(2H, m), 7,75(1H, t, J=8,7Hz), 8,13(1H, s), 8,58(1H, m), 11,5(1H, brs).

- 20 MS(ESI)m/z:481[M+H].

Ejemplo 119

Síntesis de (2S)-N-[[4-(3-cloro-4-fluorobencil)morfolin-2-il]metil]-[4-(1H-tetrazol-5-il)tiazol-2-iltio]acetamida



(119-1) Síntesis de (2S)-N-[[4-(3-cloro-4-fluorobencil)-morfolin-2-il]metil]-4-(cianotiazol-2-iltio]acetamida

- 25 Mediante un procedimiento similar al de (22-1), el compuesto del título (995 mg) se obtuvo como un aceite incoloro a partir del producto resultante (1,32 g) del Ejemplo 112.

(119-2) Síntesis de (2S)-N-[[4-(3-cloro-4-fluorobencil)-morfolin-2-il]metil]-[4-(1H-tetrazol-5-il) tiazol-2-iltio]acetamida

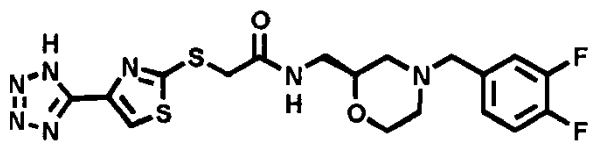
Mediante un procedimiento similar al del Ejemplo 59, el compuesto del título (195 mg) se obtuvo como un sólido amorfo amarillo pálido a partir del producto resultante (995 mg) de (119-1).

- 30 ¹H-RMN (DMSO-d₆) δ 1,80-1,95(1H, m), 2,02-2,19(1H, m), 2,66(1H, d, J=11,4Hz), 2,78(1H, d, J=11,4Hz), 3,09-3,19(2H, m), 3,39-3,57(4H, m), 3,74(1H, d, J=11,7Hz), 3,92(1H, d, J=14,6Hz), 4,00(1H, d, J=74,6Hz), 7,18-7,39(2H, m), 7,44(1H, dd, J=1,9, 7,3Hz), 8,22(1H, s), 8,36(1H, dd, J=5,8, 5,8Hz).

MS (ESI)m/z:484 [M+H].

Ejemplo 120

- 35 Síntesis de (2S)-N-[[4-(3,4-difluorobencil)morfolin-2-il]metil]-[4-(1H-tetrazol-5-il)tiazol-2-iltio]acetamida



(120-1) Síntesis de (2S)-N-([4-(3,4-difluorobencil)morfolin-2-il]metil)-(4-cianotiazol-2-iltio)acetamida

Mediante un procedimiento similar al de (22-1), el compuesto del título (796 mg) se obtuvo como un aceite incoloro a partir del producto resultante (1,14 g) del Ejemplo 114.

5 (120-2) Síntesis de (2S)-N-([4-(3,4-difluorobencil)-morfolin-2-il]metil)-[4-(4-tetrazol-5-il)tiazol-2-iltio]acetamida

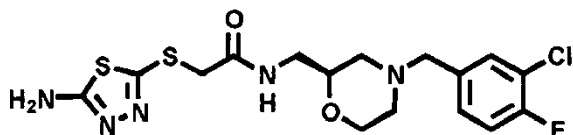
Mediante un procedimiento similar al del Ejemplo 59, el compuesto del título (305 mg) se obtuvo como un sólido amorfo amarillo a partir del producto resultante (796 mg) de (120-1).

¹H-RMN (DMSO-d₆) δ 1,80-1,95(1H, m), 2,04-2,18(1H, m), 2,66(1H, d, J=12,3Hz), 2,78(1H, d, J=11,4Hz), 3,10-3,19(2H, m), 3,37-3,59(4H, m), 3,73(1H, d, J=12,3Hz), 3,93(1H, d, J=14,6Hz), 4,00 (1H, d, J=14,6Hz), 7,01-7,16(1H, m), 7,22-7,40(2H, m), 8,28(1H, s), 8,35(1H, dd, J=5,7, 5,7Hz).

MS (ESI) m/z:468 [M+H].

Ejemplo 121

Síntesis de (2S)-(5-amino-1,3,4-tiadiazol-2-iltio)-N-([4-(3-cloro-4-fluorobencil)morfolin-2-il]metil)acetamida



15 (121-1) Síntesis de hidrocloreuro de (2S)-N-([4-(3-cloro-4-fluorobencil)-morfolin-2-il]metil)cloroacetamida

Mediante un procedimiento similar al del punto {1-2}, el compuesto del título (3,50 g) se obtuvo como un sólido amorfo amarillo pálido a partir del producto resultante (3,37 g) de (111-1)

(121-2) Síntesis de (2S)-(5-amino-1,3,4-tiadiazol-2-iltio)-N-([4-(3-cloro-4-fluorobencil)morfolin-2-il]-metil)acetamida

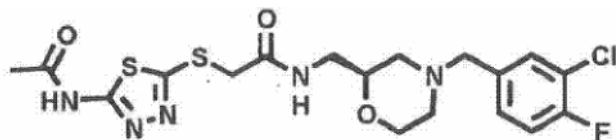
20 Mediante un procedimiento similar al de (1-4), el compuesto del título (435 mg) se obtuvo como un sólido blanco a partir del producto resultante (743 mg) de (121-1) y 2-amino-5-mercapto-1,3,4-tiadiazol (266 mg).

¹H-RMN (DMSO-d₆) δ 1,71-1,83(1H, m), 1,98-2,09(1H, m), 2,54(1H, d, J=11,1Hz), 2,65(1H, d, J=11,1Hz), 3,08-3,18(2H, m), 3,41-3,51(4H, m), 3,70-3,82(3H, m), 7,23-7,39(4H, m), 7,49 (1H, dd, J=1,0, 7,2Hz), 8,23(1H, dd., J=5,7, 5,7Hz).

MS (ESI)m/z: 432 [M+H].

25 Ejemplo 122

Síntesis de (2S)-(5-acetamino-1,3,4-tiadiazol-2-iltio)-N-([4-(3-cloro-4-fluorobencil)morfolin-2-il]metil)acetamida



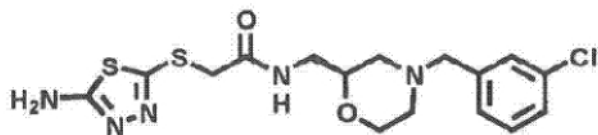
Mediante un procedimiento similar al del Ejemplo 14, el compuesto del título (125 mg) se obtuvo como cristales blancos a partir del producto resultante (130 mg) de (121-2).

30 ¹H-RMN (DMSO-d₆) δ 1,73-1,81(1H, m), 1,96-2,09(1H, m), 2,16(3H, s), 2,54(1H, d, J=11,1Hz), 2,64(1H, d, J=11,1Hz), 3,08-3,18(2H, m), 3,38-3,54(4H, m), 3,75(1H, d, J=11,1Hz), 3,94(2H, s), 7,27-7,40(2H, m), 7,48(1H, d, J=7,2Hz), 8,31(1H, dd, J=5,7, 5,7Hz), 12,6(1H, s).

MS(ESI)m/z:474[M+H].

Ejemplo 123

Síntesis de (2S)-(5-amino-1,3,4-tiadiazol-2-iltio)-N-4-(3-clorobencil)morfolin-2-il]metil]acetamida



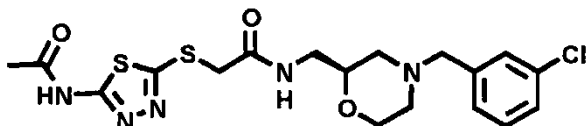
5 Mediante un procedimiento similar al de (1-4), el compuesto del título (723 mg) se obtuvo como cristales blancos a partir del producto resultante (1,27 g) de (83-1) y 2-amino-5-mercapto-1,3,4-tiadiazol (533 mg).

$^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6) δ 1,71-1,83(1H, m), 1,98-2,10(1H, m), 2,55(1H, d, J=11,4Hz), 2,66(1H, d, J=11,4Hz), 3,07-3,17 (2H, m), 3,38-3,54(4H, m), 3,70-3,81(3H, m), 7,21-7,39(6H, m), 8,21(1H, dd, J=5,7, 5,7Hz).

MS(ESI)m/z:414[M+H].

Ejemplo 124

10 Síntesis de (2S)-(5-acetamino-1,3,4-tiadiazol-2-iltio)-N-([4-(3-clorobencil)morfolin-2-il]metil]acetamida



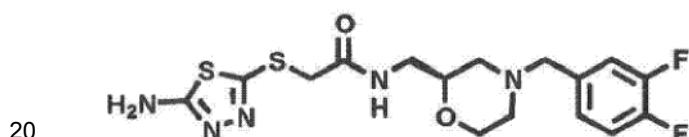
Mediante un procedimiento similar al del Ejemplo 14, el compuesto del título (405 mg) se obtuvo como cristales blancos a partir del producto resultante (414 mg) del Ejemplo 123.

15 $^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6) δ 1,71-1,80(1H, m), 1,96-2,09(1H, m), 2,16 (3H, s), 2,54(1H, d, J=10,8Hz), 2,64(1H, d, J=10,8Hz), 3,08-3,13(2H, m), 3,38-3,51(4H, m), 3,75 (1H, d, J=10,8Hz) 3,94(2E, s), 7,23-7,38(4H, m), 8,31(1H, dd, J=5,7, 5,7Hz), 12,6(1H, s).

MS (ESI) m/z: 456 [M+H].

Ejemplo 125

Síntesis de (2S)-(5-amino-1,3,4-tiadiazol-2-iltio)-N-[4-(3,4-difluorobencil)morfolin-2-il]metil]acetamida



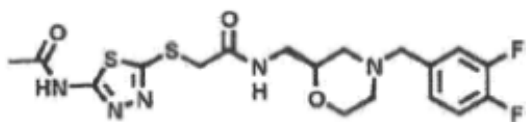
Mediante un procedimiento similar al de (1-4), el compuesto del título (333 mg) se obtuvo como cristales blancos a partir del producto resultante (638 mg) de (113-1) y 2-amino-5-mercapto-1,3,4-tiadiazol (266 mg).

$^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6) δ 1,71-1,82(1H, m), 1,98-2,08(1H, m), 2,55(1H, d, J=11,1Hz), 2,65(1H, d, J=11,1Hz), 3,07-3,16(2H, m), 3,39-3,52(4H, m), 3,70-3,91(3H, m), 7,11-7,18(1H, m), 7,21-7,40(4H, m), 8,23 (1H, dd, J=5,7, 5,7Hz).

25 MS(ESI)m/z:416[M+H].

Ejemplo 126

Síntesis de (2S)-(5-acetamino-1,3,4-tiadiazol-2-iltio)-N-([4-(3,4-difluorobencil)morfolin-2-il]metil]acetamida



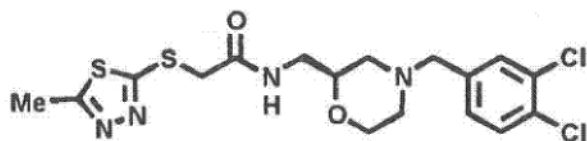
Mediante un procedimiento similar al del Ejemplo 14, el compuesto del título (220 mg) se obtuvo como cristales blancos a partir del producto resultante (208 mg) del Ejemplo 125.

¹H-RMN (DMSO-d₆) δ 1,70-1,82(1H, m), 1,96-2,08(1H, m), 2,16(3H, s), 2,54(1H, d, J=10,8Hz), 2,64(1H, d, J=10,8Hz), 3,07-3,16(2H, m), 3,38-3,52(4H, m), 3,75(1H, d, J=11,1Hz), 3,94(2H, s), 7,10-7,16(1H, m), 7,27-7,42(2H, m), 8,30(1H, dd, J=5,7, 5,7Hz), 12,6(1H, s).

MS(ESI)m/z:458[M+H].

Ejemplo 127

Síntesis de (2S)-N-[[4-(3,4-diclorobencil)morfolin-2-il]metil]-(5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-iltio)acetamida



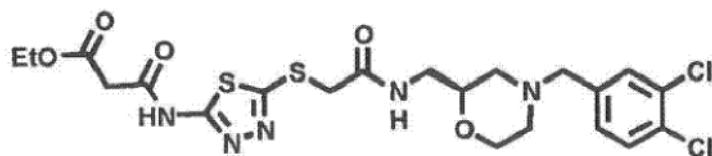
10 Mediante un procedimiento similar al de (1-4), el compuesto del título (3,38 g) se obtuvo como un sólido amarillo pálido a partir del producto resultante (3,49 g) de (1-2) y 2-mercapto-5-metil-1,3,4-tiadiazol (1,19 g).

¹H-RMN (DMSO-d₆) δ 1,72-1,87(1H, m), 1,99-2,10(1H, m), 2,54(1H, d, J=11,1Hz), 2,65-2,68(4H, m), 3,09-3,18(2H, m), 3,41-3,52(4H, m), 3,75(1H, d, J=11,1Hz), 4,00(2H, s), 7,30(1H, dd, J1,9, 8,3Hz), 7,53-7,60(2H, m), 8,32(1H, dd, J=5,7, 5,7Hz).

15 MS(ESI)m/z:447 [M+H].

Ejemplo 128

Síntesis de (2S)-N-[[4-(3,4-diclorobencil)morfolin-2-il]metil]-(2-[(3-etoxi-1,3-dioxopropil)amino]-1,3,4-tiadiazol-5-iltio)acetamida



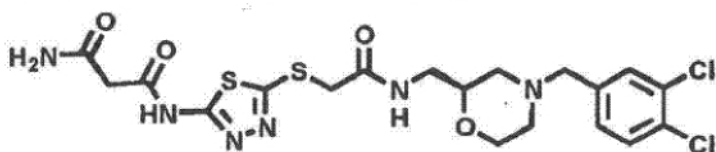
20 El producto resultante (902 mg) del Ejemplo 52 se disolvió en dimetilformamida (5 ml) y, bajo enfriamiento con hielo, se añadió cloruro de etil malonil (255 µl), y la mezcla se agitó durante 40 minutos. Se añadieron trietilamina (280 µl) y cloruro de etil malonil (255 µl) a la mezcla de la reacción, y la mezcla además se agitó durante 30 minutos. Se añadió carbonato hidrógeno de sodio acuoso saturado a la mezcla de la reacción, y la mezcla se extrajo con cloroformo. El extracto se lavó con salmuera saturada, se secó, y el disolvente se evaporó bajo presión reducida. El residuo se lavó con acetato de etilo para dar el compuesto del título (773 mg) como un sólido blanco.

¹H-RMN (DMSO-d₆) δ 1,19(3H, t, J=7,2Hz), 1,74-1,86 (1H, m), 1,96-2,09(1H, m), 2,53(1H, d, J=10,8Hz), 2,63(1H, d, J=10,8Hz), 3,10-3,16(2H, m), 3,38-3,52(4H, m), 3,63(2H, s), 3,75(1H, d, J=10,8Hz), 3,95(2H, s), 4,11(2H, q, J=7,2Hz), 7,29(1H, dd, J=1,5, 8,1Hz), 7,53-7,59(2H, m), 8,29 (1H, dd, J=5,7, 5,7Hz), 12,8(1H, s).

MS (ESI) m/z: 562 [M+H].

Ejemplo 129

Síntesis de (2S)-[[2-(3-amino-1,3-dioxopropil)aminol-1,3,4-tiadiazol-5-iltio]-N-[[4-(3,4-diclorobencil)-morfolin-2-il]metil]acetamida



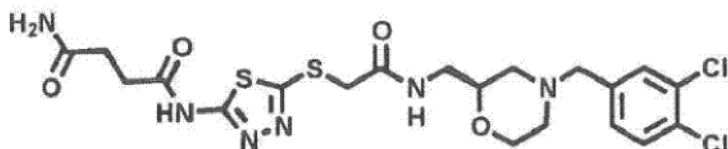
35 Mediante un procedimiento similar al del Ejemplo 25, el compuesto del título (112 mg) se obtuvo como un sólido blanco a partir del producto resultante (562 mg) del Ejemplo 128.

$^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6) δ 1,74-1,83(1H, m), 1,94-2,09(1H, m), 2,54(1H, d, $J=10,5\text{Hz}$), 2,65(1H, d, $J=10,5\text{Hz}$), 3,08-3,18(2H, m), 3,38(2H, s), 3,39-3,52(4H, m), 3,73(1H, d, $J=10,5\text{Hz}$), 3,94(2H, s), 7,18(1H, brs), 7,29(1H, d, $J=8,4\text{Hz}$), 7,53-7,59(3H, m), 8,28 (1H, dd, $J=5,7, 5,7\text{Hz}$), 12,7(1H, s).

MS(ESI) m/z :533[M+H].

5 Ejemplo 130

Síntesis de (2S)-[[2-(4-amino-1,4-dioxobutil)amino]-1,3,4-tiadiazol-5-iltio]-N-[[4-(3,4-diclorobencil)-morfolin-2-il]metil]acetamida



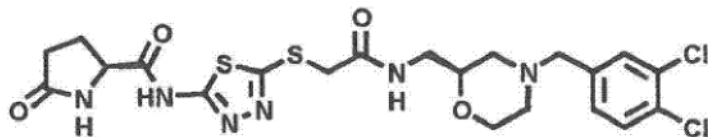
Mediante un procedimiento similar al del Ejemplo 16, el compuesto del título (,123 mg) se obtuvo como un sólido blanco a partir del producto resultante (448 mg) del Ejemplo 52 y ácido succinámico (141 mg).

$^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6) δ 1,73-1,85(1H, m), 1,95-2,09(1H, m), 2,42(2H, t, $J=6,9\text{Hz}$), 2,54(1H, d, $J=11,1\text{Hz}$), 2,60-2,70(3H, m), 3,10-3,17(2H, m), 3,38-3,52(4H, m), 3,75(1H, d, $J=11,1\text{Hz}$), 3,93(2H, s), 6,79(1H, brs), 7,28-7,38(2H, m), 7,53-7,60(2H, m), 8,28(1H, dd, $J=5,7, 5,7\text{Hz}$), 12,6(1H, s).

MS (ESI) m/z :547 [M+H].

15 Ejemplo 131

Síntesis de (2S)-N-[[4-(3,4-diclorobencil)morfolin-2-il]metil]-2-(((5S)-2-oxopirrolidin-5-il)carbonilamino)-1,3, 4-tiadiazol-5-iltio]acetamida



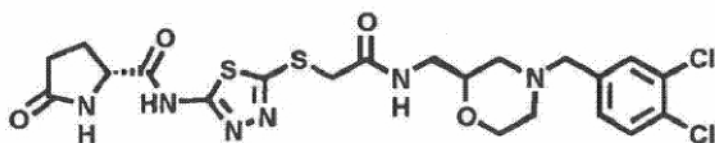
Mediante un procedimiento similar al del Ejemplo 16, el compuesto del título (252 mg) se obtuvo como un sólido amorfo blanco a partir del producto resultante (448 mg) del Ejemplo 52 y ácido L-piroglutámico (155 mg),

$^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6) δ 1,74-1,85(1H, m), 1,90-2,10(2H, m), 2,11-2,21(2H, m), 2,29-2,43(1H, m), 2,54(1H, d, $J=10,8\text{Hz}$), 2,64(1H, d, $J=10,8\text{Hz}$), 3,08-3,18(2H, m), 3,38-3,52(4H, m), 3,74-3,76(1H, m), 3,95(2H, s), 4,29-4,38(1H, m), 7,29(1H, dd, $J=1,2, 8,1\text{Hz}$), 7,53(1H, d, $J=1,2\text{Hz}$), 7,58(1H, d, $J=8,1\text{Hz}$), 7,89(1H, s), 8,29 (1H, dd, $J=5,7, 5,7\text{Hz}$), 12,8(1H, s).

MS(ESI) m/z :559[M+H].

Ejemplo 132

Síntesis de (2S)-N-[[4-(3,4-diclorobencil)morfolin-2-il]metil]-2-(((5R)-2-oxopirrolidin-5-il)carbonilamino)-1,3,4-tiadiazol-5-iltio]acetamida



Mediante un procedimiento similar al del Ejemplo 16, el compuesto del título (297 mg) se obtuvo como un sólido amorfo blanco a partir del producto resultante (448 mg) del Ejemplo 52 y ácido D-piroglutámico (155 mg).

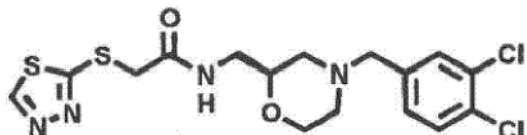
$^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6) δ 1,74-1,85(1H, m), 1,90-2,10(2H, m), 2,11-2,21(2H, m), 2,29-2,43(1H, m), 2,54(1H, d, $J=10,8\text{Hz}$), 2,64(1H, d, $J=10,8\text{Hz}$), 3,09-3,19(2H, m), 3,40-3,55(4H, m), 3,74-3,76(1H, m), 3,95(2H, s), 4,30-4,40(1H,

m), 7,29(1H, dd, J=1,5, 8,4Hz), 753(1H, d, J=1,5Hz), 7,58(1H, d, J=8,4Hz), 7,89(1H, s), 8,29(1H, dd, J=5,7, 5,7Hz), 12,8(1H, s).

MS(ESI)m/z:559[M+H].

Ejemplo 133

5 Síntesis de (2S)-N-([4-(3,4-diclorobencil)morfolin-2-il]metil)-(1,3,4-tiadiazol-2-iltio)acetamida



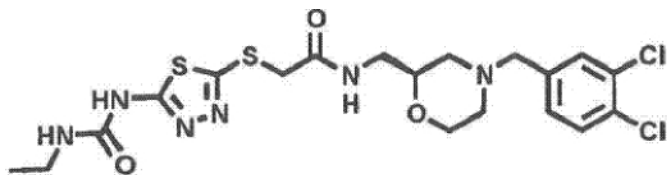
Mediante un procedimiento similar al de (1-4), el compuesto del título (240 mg) se obtuvo como cristales blancos a partir del producto resultante (300 mg) de (1-2) y 2-mercapto-1,3,4-tiadiazol (100 mg).

10 $^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6) δ 1,74-1,80(1H, m), 1,98-2,06(1H, m), 2,53(1H, d, J=11,1Hz), 2,64 (1H, d, J=11,1Hz), 3,10-3,14(2H, m), 3,41-3,48(4H, m), 3,74(1H, d, J=11,1Hz), 4,05(2H, s), 7,28(1H, dd, J=9,4, 1,5Hz), 7,52(1H, d, J=1,5Hz), 7,57(1H, d, J=8,4Hz), 8,36(1H, dd, J=5,7, 5,7Hz), 9,50(1H, s),

MS(ESI)m/z:433[M+H].

Ejemplo 134

Síntesis de (2S)-N-([4-(3,4-diclorobencil)morfolin-2-il]metil)-[2-(3-etilureido)-1,3,4-tiadiazol-5-iltio]-acetamida



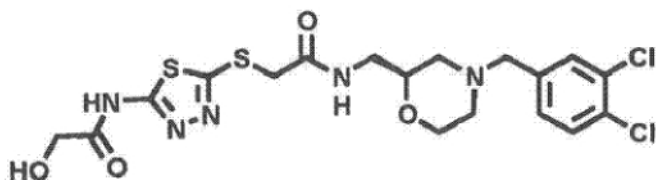
15 El producto resultante (250 mg) del Ejemplo 52 se disolvió en tetrahidrofurano (1,8 ml), se añadió isocianato de etilo (50 μl), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4,5 horas. La mezcla de la reacción se vertió en agua, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con agua y salmuera saturada, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y el disolvente se evaporó bajo presión reducida. El residuo obtenido se lavó con acetato de etilo para dar el compuesto del título (200 mg) como cristales blancos.

20 $^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6) δ 1,01 (3H, t, J=7,2Hz), 1,72-1,79(1H, m), 1,95-2,04(1H, m), 2,50(1H, d, J=11,1Hz), 2,62(1H, d, J=11,1Hz), 3,08-3,12(4H, m), 3,32-3,48(4H, m), 3,72(1H, d, J=11,1Hz), 3,85(2H, s), 6,57(1H, brs), 7,26(1H, dd, J=8,4, 1,5Hz), 7,50(1H, d, J=1,5Hz), 7,55(1H, d, J=8,4Hz), 8,24(1H, dd, J=5,7, 5,7Hz), 10,92(1H, s).

MS(ESI)m/z:519[M+H].

25 Ejemplo 135

Síntesis de (2S)-N-([4-(3,4-diclorobencil)morfolin-2-il]metil)-(2-(2-hidroxiacetamino)-1,3,4-tiadiazol-5-iltio)acetamida



(135-1) Síntesis de (2S)-[2-(2-acetoxiacetamino)-1,3,4-tiadiazol-5-iltio]-N-([4-(3,4-diclorobencil)morfolin-2-il]metil)acetamida

30 El producto resultante (250 mg) del Ejemplo 52 se disolvió en dimetilformamida (1,6 ml), se añadieron cloruro de acetoxiacetilo (60 μl) y trietilamina (80 μl), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 horas. La mezcla de la reacción se vertió en agua, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con agua y salmuera

saturada, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y el disolvente se evaporó bajo presión reducida. El residuo obtenido se lavó con acetato de etilo para dar el compuesto del título (270 mg) como un sólido blanco.

(135-2) Síntesis de (2S)-N-[[4-(3,4-diclorobencil)morfolin-2-il]metil]-[2-(2-hidroxiacetilamino)-1,3,4-tiadiazol-5-iltio]acetamida

- 5 El producto resultante (170 mg) de (135-1) se disolvió en metanol (3,0 ml), se añadió carbonato de potasio (45 mg), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de la reacción se vertió en agua con hielo, la mezcla se neutralizó con un ácido clorhídrico 4N, y se extrajo con acetato de etilo. El extracto se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y el disolvente se evaporó bajo presión reducida. El cristal obtenido se lavó con acetato de etilo para dar el compuesto del título (125 mg) como cristales blancos.

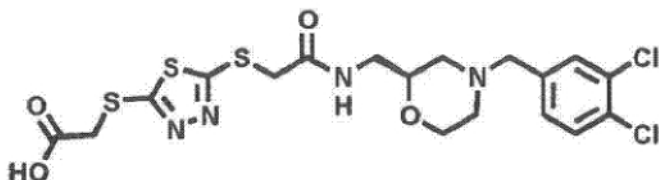
- 10 $^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6) δ 1,72-1,79(1H, m), 1,96-2,04(1H, m), 2,52(1H, d, J=11,1Hz), 2,62(1H, d, J=11,1Hz), 3,08-3,12(2H, m), 3,3-3,5(4H, m), 3,73(1H, d, J=11,1Hz), 3,92(2H, s), 4,14 (2H, d, J=4,5Hz), 5,51(1H, brs), 7,27(1H, d, J=8,1Hz), 7,51(1H, s), 7,55(1H, d, J=8,1Hz), 8,28(1H, dd,

5,7Hz), 12,34(1H, brs).

MS (ESI)m/z:506[M+H].

15 Ejemplo 136

Síntesis de (2S)-(5-carboximetiltio-1,3,4-tiadiazol-2-iltio)-N-[[4-(3,4-diclorobencil)morfolin-2-il]metil]acetamida



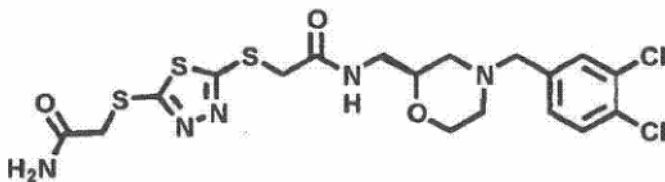
Mediante un procedimiento similar al de (1-4), el compuesto del título (970 mg) se obtuvo como un sólido amorfo blanco a partir del producto resultante (1,0 g) de (1-2) y ácido (5-mercapto-1,3,4-tiadiazol-2-il) tioacético (600 mg).

- 20 $^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6) δ 1,77-1,84(1H, m), 2,01-2,09(1H, m), 2,55(1H, d, J=11,1Hz), 2,66(1H, d, J=11,1Hz), 3,09-3,13(2H, m), 3,41-3,51(4H, m), 3,75(1H, d, J=11,1Hz), 3,97(2H, s), 4,09(2H, s), 7,28(1H, dd, J=8,1, 1,5Hz), 7,53(1H, d, J=1,5Hz), 7,56(1H, d, J=8,1Hz), 8,33(1H, dd, J=5,7, 5,7Hz) .

MS (ESI)m/z:523[M+H].

Ejemplo 137

- 25 Síntesis de (2S)-[5-(2-amino-2-oxoetil)tio]-1,3,4-tiadiazol-2-iltio)-N-[[4-(3,4-diclorobencil)morfolin-2-il]metil]acetamida



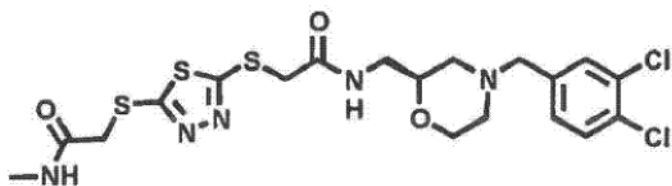
Mediante un procedimiento similar al del Ejemplo 16, el compuesto del título (100 mg) se obtuvo como cristales blancos a partir del producto resultante (300 mg) del Ejemplo 136 y cloruro de amonio (185 mg).

- 30 $^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6) δ 1,74-1,81(1H, m), 1,99-2,06(1H, m), 2,54(1H, d, J=11,1Hz), 2,64(1H, d, J=11,1Hz), 3,09-3,13(2H, m), 3,27-3,49(4H, m), 3,75(1H, d, J=11,1Hz), 3,98(4H, s), 7,27-7,30(2H, m), 7,53(1H, s), 7,56(1H, d, J=8,1Hz), 7,69(1H, brs) 8,34 (1H, dd, J=5,4, 5,4Hz) .

MS (ESI) m/z :522 [M+H].

Ejemplo 138

- 35 Síntesis de (2S)-[5-(2-metilamino-2-oxoetil)tio]-1,3,4-tiadiazol-2-iltio)-N-[[4-(3,4-diclorobencil)morfolin-2-il]metil]acetamida



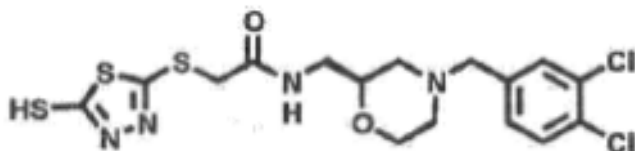
Mediante un procedimiento similar al del Ejemplo 16, el compuesto del título (240 mg) se obtuvo como cristales blancos a partir del producto resultante (250 mg) del Ejemplo 136 e hidrocloreto de metilamina (120 mg).

5 $^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6) δ 1,74-1,81(1H, m), 1,98-2,06(1H, m), 2,53(1H, d, $J=11,1\text{Hz}$), 2,59(3H, d, $J=4,8\text{Hz}$), 2,64(1H, d, $J=11,1\text{Hz}$), 3,09-3,13(2H, m), 3,42-3,48(4H, m), 3,74(1H, d, $J=11,1\text{Hz}$), 3,96(2H, s), 3,97(2H, s), 7,28 (1H, dd, $J=8,4, 1,8\text{Hz}$), 7,52(1H, d, $J=1,8\text{Hz}$), 7,56(1H, d, $J=8,4\text{Hz}$), 8,16(1H, brs) 8,32 (1H, dd, $J=5,7, 5,7\text{Hz}$).

MS(ESI)m/z:536[M+H].

Ejemplo 139

Síntesis de (2S)-N-((4-(3,4-diclorobencil)morfolin-2-il)metil)-(5-mercapto-1,3,4-tiadiazol-2-iltio)acetamida



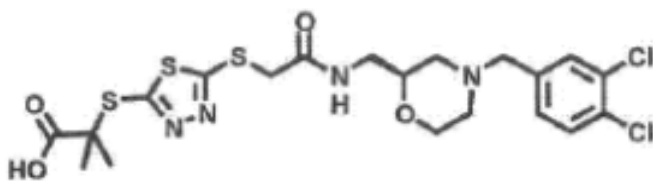
10 Mediante un procedimiento similar al del Ejemplo 16, el compuesto del título (550 mg) se obtuvo como un sólido amorfo amarillo a partir de dihidrocloreto de (2S)-2-aminometil-4-(3,4-diclorobencil)morfolina (1,0 g) y ácido (5-mercapto-1,3,4-tiadiazol-2-iltio)tiocético (600 mg).

15 $^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6) δ 1,79-1,86(1H, m), 2,05-2,12(1H, m), 2,57(1H, d, $J=11,1\text{Hz}$), 2,67(1H, d, $J=11,1\text{Hz}$), 3,10-3,13(2H, m), 3,42-3,50(4H, m), 3,76(1H, d, $J=11,1\text{Hz}$), 3,86(2H, s), 7,29(1H, d, $J=8,4\text{Hz}$), 7,54(1H, s), 7,57(1H, d, $J=8,4\text{Hz}$), 8,30(1H, dd, $J=5,4, 5,4\text{Hz}$).

MS (ESI)m/z:465[M+H].

Ejemplo 140

20 Síntesis de (2S)-[5-(2-carboxipropan-2-iltio)-1,3,4-tiadiazol-2-iltio]-N-[[4-(3,4-diclorobencil) morfolin-2-il]metil] acetamida



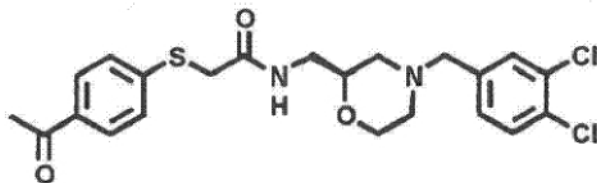
25 El producto resultante (150 mg) del Ejemplo 139 y carbonato de potasio (130 mg) se disolvieron en dimetilformamida (1,0 ml), se añadió ácido bromoisobutírico (65 mg), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4,5 horas. A partir de ese momento, además se añadió ácido bromoisobutírico (65 mg), y la mezcla se agitó durante toda la noche a temperatura ambiente. La mezcla de la reacción se vertió en agua, y la mezcla se neutralizó con a ácido clorhídrico 1N y se extrajo con cloroformo. El extracto se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y el disolvente se evaporó bajo presión reducida. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice utilizando un disolvente mixto de cloroformo y metanol como un eluyente. El disolvente se evaporó a partir del eluyente para dar el compuesto del título (50 mg) como un sólido blanco.

30 $^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6) δ 1,52(6H, s), 1,83-1,89(1H, m), 2,06-2,13(1H, m), 2,58(1H, d, $J=11,1\text{Hz}$), 2,71(1H, d, $J=11,1\text{Hz}$), 3,10-3,14(2H, m), 3,44-3,51(4H, m), 3,75(1H, d, $J=11,1\text{Hz}$), 4,02(2H, s), 7,29(1H, d, $J=8,4\text{Hz}$), 7,54(1H, s), 7,57(1H, dd, $J=8,1, 2,7\text{Hz}$), 8,38(1H, dd, $J=5,7, 5,7\text{Hz}$).

MS (ESI)m/z:551 [M+H].

Ejemplo 141 (Ejemplo de Referencia)

Síntesis de (2S)-N-([4-(3,4-diclorobencil)morfolin-2-il]metil)-(4-(1-oxoetil)feniltio)acetamida



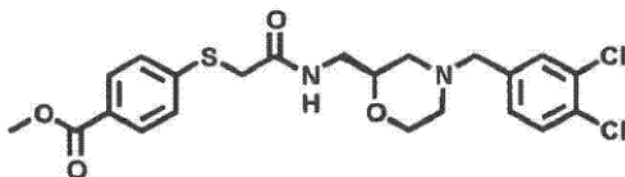
5 Mediante un procedimiento similar al del Ejemplo 16, el compuesto del título (477 mg) se obtuvo como un aceite incoloro a partir de ácido (4-acetil-fenil)tioacético (252 mg) y dihidrocloruro de (2S)-2-aminometil-4-(3,4-diclorobencil)morfolina (348 mg).

$^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6) δ 1,70-1,80(1H, m), 1,94-2,08(1H, m), 2,52(3H, s), 2,52-2,62(2H, m), 3,08-3,17(2H, m), 3,38-3,52(4H, m), 3,72-3,80(3H, m), 7,26(1H, dd, J=1,8, 8,1Hz), 7,42(2H, dd, J=1,8, 6,9Hz), 7,51(1H, d, J=1,8Hz), 7,58(1H, d, J=8,1Hz), 7,87(2H, dd, J=1,8, 6,9Hz), 8,28(1H, dd, J=5,7, 5,7Hz).

10 MS (ESI)m/z:467 [M+H].

Ejemplo 142 (Ejemplo de Referencia)

Síntesis de (2S)-N-([4-(3,4-diclorobencil)morfolin-2-il]metil)-(4-metoxicarbonilfeniltio)acetamida



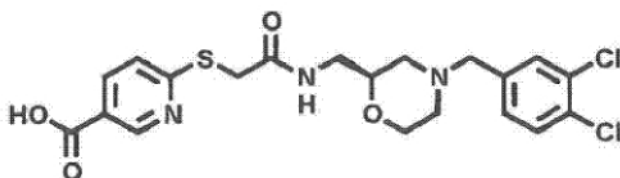
15 El producto resultante (220 mg) del Ejemplo 37 se disolvió en dimetilformamida (3 ml), se añadieron carbonato de potasio (130 mg) y yoduro de metilo (22 μl), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. La mezcla de la reacción se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y el disolvente se evaporó bajo presión reducida. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice utilizando un disolvente mixto de cloroformo y metanol como un eluyente. El disolvente se evaporó a partir del eluyente para dar el compuesto del título (150 mg) como un sólido amorfo blanco.

20 $^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6) δ 1,76-1,71(1H, m), 1,97-2,03(1H, m), 2,52-2,59(2H, m), 3,11-3,14(2H, m), 3,38(2H, s), 3,40-3,47(2H, m), 3,73-3,77(3H, m), 3,81(3H, s), 7,26(1H, dd, J=1,6, 8,0Hz), 7,42(2H, d, J=8,4Hz), 7,49(1H, d, J=1,6Hz), 7,56(1H, d, J=8,0Hz), 7,85(2H, d, J=8,4Hz), 8,24(1H, dd, J=5,8, 5,8Hz).

MS(ESI)m/z:483[M+H].

Ejemplo 143

25 Síntesis de (2S)-(5-carboxipiridin-2-iltio)-N-([4-(3,4-diclorobencil)morfolin-2-il]metil)acetamida



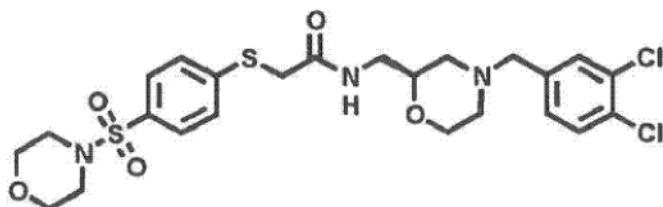
Mediante un procedimiento similar al de (1-4), el compuesto del título (580 mg) se obtuvo como un sólido amorfo blanco a partir del producto resultante (990 mg) de (1-2) y ácido 6-mercaptonicotínico (440 mg).

30 $^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6) δ 1,73-1,79(1H, m), 1,95-2,02(1H, m), 2,52-2,54(1H, m), 2,59-2,63(1H, m), 3,06-3,17(2H, m), 3,43-3,47(4H, m), 3,72-3,76(1H, m), 3,83-3,92(2H, m), 7,28(1H, dd, J=1,6, 8,4Hz), 7,38(1H, d, J=8,4Hz), 7,51(1H, d, J=1,6Hz), 7,57(1H, d, J=8,4Hz), 8,05(1H, dd, J=1,9, 8,4Hz), 8,18 {1H, dd, J=5,7, 5,7Hz), 8,86(1H, d, J=1,9Hz).

MS(ESI)m/z:470[M+H].

Ejemplo 144 (Ejemplo de Referencia)

Síntesis de (2S)-N-((4-(3,4-diclorobencil)morfolin-2-il)metil)-(4-(morfolin-4-ilsulfonil)feniltio)acetamida



5 (144-1) Síntesis de 4-(morfolin-4-ilsulfonil)-feniltioacetato de metilo

Diclorometano (15 ml) y carbonato de potasio (1,3 g) disueltos en agua (15 ml) se añadieron a cloruro de 4-fluorobencenosulfonilo (1 g). Después, se añadió morfolina (530 µl) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 horas. Después de la finalización de la reacción, la mezcla se extrajo con cloroformo, después el extracto se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y el disolvente se evaporó bajo presión reducida para dar un sólido blanco (1,3 g). Mediante un procedimiento similar al de (1-4), el compuesto del título (0,93 g) se obtuvo como un sólido blanco a partir del sólido blanco obtenido (1,3 g) y tioglicolato de metilo (0,6 ml).

(144-2) Síntesis de (2S)-N-((4-(3,4-diclorobencil)morfolin-2-il)metil)-[4-(morfolin-4-ilsulfonil)feniltio]acetamida

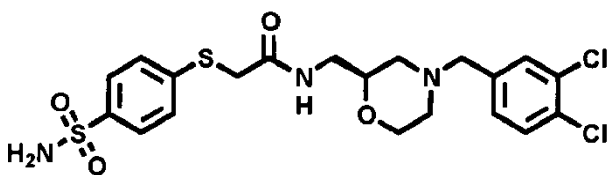
El producto resultante (400 mg) de (144-1) se disolvió en metanol (10 ml) y tetrahidrofurano (10 ml), se añadió una solución acuosa de hidróxido de sodio 1 mol/l (2 ml), y la mezcla se agitó durante toda la noche a temperatura ambiente. Se añadió ácido clorhídrico 1 mol/l (2 ml) a la mezcla de la reacción, y el disolvente se evaporó bajo presión reducida. Mediante un procedimiento similar al del Ejemplo 16, el compuesto del título (400 mg) se obtuvo como un sólido amorfo blanco a partir del residuo obtenido y dihidrocloruro de (2S)-2-aminometil-4-(3,4-diclorobencil)morfolina (280 mg).

¹H-RMN (DMSO-d₆) δ 1,73-1,79(1H, m), 2,00-2,06(1H, m), 2,52-2,57(1H, m), 2,59-2,64(1H, m), 2,86(4H, t, J=4,6Hz), 3,11-3,15(2H, m), 3,40-3,49(4H, ml), 3,61(4H, t, J=4,6Hz), 3,74-3,78(1H, m), 3,79(2H, s), 7,28(1H, dd, J=1,6, 8,3Hz), 7,51-7,58(4H, m), 7,60-7,64(2H, m), 8,27(1H, dd, J=, 5,6, 5,6Hz).

MS (ESI) m/z: 574 [M+H].

Ejemplo 145 (Ejemplo de Referencia)

25 Síntesis de (2S)-N-[[4-(3,4-diclorobencil)morfolin-2-il]metil]-[4-(sulfamoilfeniltio)acetamida



(145-1) Síntesis de 4-sulfamoilfeniltioacetato de metilo.

Mediante un procedimiento similar al de (1-4), el compuesto del título (150 mg) se obtuvo como un sólido blanco a partir de 4-fluorobencenosulfonamida (1 g) y tioglicolato de metilo (0,62 ml).

30 (145-2) Síntesis de (2S)-N-[[4-(3,4-diclorobencil)-morfolin-2-il]metil]-[4-(sulfamoilfeniltio)acetamida

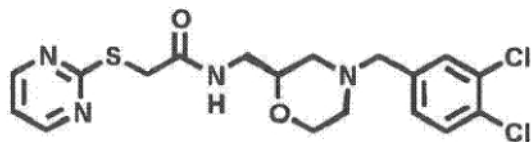
Mediante un procedimiento similar al de (144-2), el compuesto del título (260 mg) se obtuvo como un sólido amorfo blanco a partir del producto resultante (190 mg) de (145-1) y dihidrocloruro de (2S)-2-amino-metil-4-(3,4-diclorobencil)morfolina (220 mg).

¹H-RMN (DMSO-d₆) δ 1,73-1,79(1H, m), 1,99-2,07(1H, m), 2,53-2,57(1H, m), 2,60-2,63(1M, m), 3,10-3,14(2H, m), 3,41-3,49(4H, m), 3,74-3,78(3H, m), 7,26-7,31(3H, m), 7,44-7,49(2H, m), 7,53(1H, d, J=1,5Hz), 7,57(1H, d, J=8,4Hz), 7,68-7,73(2H, m), 8,24(1H, dd, J=5,6, 5,6Hz).

MS (ESI)m/z: 504 [M+H].

Ejemplo 146

Síntesis de (2S)-N-([4-(3,4-diclorobencil)morfolin-2-il]etil)-(pirimidin-2-iltio)acetamida



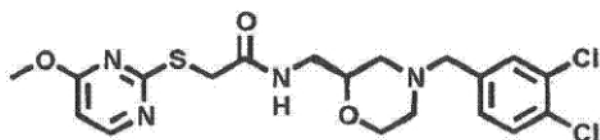
- 5 Mediante un procedimiento similar al de (1-4), el compuesto del título (240 mg) se obtuvo como un sólido amorfo blanco a partir del producto resultante (200 mg) de (1-2) y 2--mercaptopirimidina (70 mg) .

¹H-RMN (DMSO-d₆) δ 1,74-1,81(1H, m), 1,97-2,05(1H, m), 2,52-2,56(1H, m), 2,61-2,66(1H, m), 3,09-3,14(2H, m), 3,41-3,49(4H, m), 3,72-3,77(1H, m), 3,83(2H, s), 7,21(1H, t, J=4,9Hz), 7,29(1H, dd, J=1,8, 8,3Hz), 7,53(1H, d, J=1,8Hz), 7,57 (1H, d, J=8,3Hz), 8,14(1H, dd, J=5,7, 5,7Hz), 8,60(2H, d, J=4,9Hz).

- 10 MS(ESI)m/z:427[M+H].

Ejemplo 147

Síntesis de (2S)-N-((4-(3,4-diclorobencil)morfolin-2-il]metil)-(4-metoxipirimidin-2-iltio)acetamida



(147-1) Síntesis de 4-metoxipirimidin-2-iltioacetato de metilo

- 15 Mediante un procedimiento similar al de (1-4), el compuesto del título (310 mg) se obtuvo como un aceite incoloro a partir de 2-cloro-4-metoxipirimidina (0,5 g) y tioglicolato de metilo (320µl) .

(147-2) Síntesis de (2S)-N-[[4-(3,4-diclorobencil)morfolin-2-il]metil)-(4-metoxipirimidin-2-iltio) acetamida

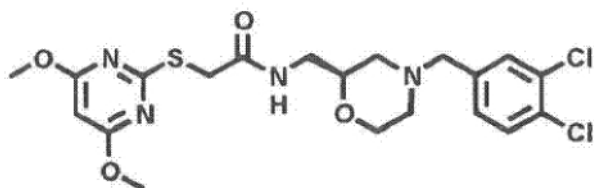
- 20 Mediante un procedimiento similar al de (144-2), el compuesto del título (400 mg) se obtuvo como un sólido amorfo amarillo a partir del producto resultante (310 mg) de (147-1) y dihidrocloruro de (2S)-2-aminometil-4-(3,4-diclorobencil]morfolina (450 mg).

¹H-RMN (DMSO-d₆) δ 1,73-1,80(1H, m), 1,96-2,04(1H, m), 2,51-2,56(1H, m), 2,59-2,64(1H, m), 3,09-3,14(2H, m), 3,41- 3,48(4H, m), 3,71-3,76(1H, m), 3,82(2H, s), 3,90(3H, s), 6,62(1H.. d, J=5,5Hz), 7,28(1H, dd, J=1,5, 8,1Hz), 7,52(1H, d, J=1,5Hz), 7,57(1H, d, J=8,1Hz), 8,11(1H, dd, J=5,7, 5,7Hz), 8,29(1H, d, J=5,5Hz).

MS (ESI)m/z:457 [M+H].

25 Ejemplo 148

Síntesis de (2S)-N-[[4-(3,4-diclorobencil)morfolin-2-il]metil)-(4,6-dimetoxipirimidin-iltio)acetamida



(.148-1) Síntesis de 4,6-dimetoxipirimidin-2-iltioacetato de metilo

- 30 Mediante un procedimiento similar al de (1-4), el compuesto del título (370 mg) se obtuvo como un polvo blanco a partir de 2-cloro-4,6-dimetoxipirimidina (0,6 g) y tioglicolato de metilo (320 µl)

(148-2) Síntesis de (2S)-N-([4-(3,4-diclorobencil)morfolin-2-il]metil)-(4,6-dimetoxipirimidin-2-iltio)acetamida

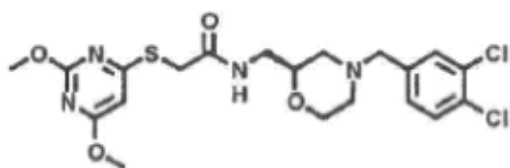
Mediante un procedimiento similar al de (144-2), el compuesto del título (300 mg) se obtuvo como un polvo blanco a partir del producto resultante (370 mg) de (148-1) y dihidrocloruro de (2S)-2-aminometil-4-(3,4-diclorobencil)morfolina (450 mg).

- 5 $^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6) δ 1,72-1,78(1H, m), 1,95-2,04(1H, m), 2,52-2,56(1H, m), 2,58-2,63(1H, m), 3,09-3,14(2H, m), 3,40-3,47(4H, m), 3,71-3,76(1H, m), 3,81(2H, s), 3,85(6H, s), 5,92(1H, s), 7,28(1H, dd, $J=1,6, 8,0\text{Hz}$), 7,52(1H, d, $J=1,6\text{Hz}$), 7,57(1H, d, $J=8,0\text{Hz}$), 8,09(1H, dd, $J=5,7, 5,7\text{Hz}$).

MS (ESI)m/z: 487 [M+H].

Ejemplo 149

- 10 Síntesis de (2S)-N-([4-(3,4-diclorobencil)morfolin-2-il]metil)-(2,4-dimetoxipirimidin-6-iltio)acetamida



(149-1) Síntesis de 2,4-dimetoxipirimidin-6-iltioacetato de metilo

Mediante un procedimiento similar al de (1-4), el compuesto del título (600 Mg) se obtuvo como un aceite incoloro a partir de 4-cloro-2,6-di-metoxipirimidina (550 mg) y tioglicolato de metilo (300 μl).

- 15 (149-2) Síntesis de (2S)-N-([4-(3,4-diclorobencil)-morfolin-2-il]metil)-(2,4-dimetoxipirimidin-6-iltio)acetamida

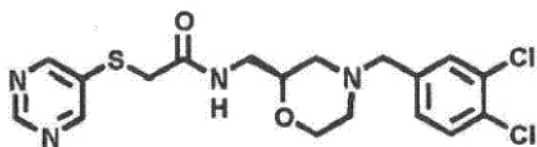
Mediante un procedimiento similar al de (144-2), el compuesto del título (510 mg) se obtuvo como un sólido amorfo blanco a partir del producto resultante (300 mg) de (149-1) y dihidrocloruro de (2S)-2-aminometil-4-(3,4-diclorobencil)morfolina (380 mg).

- 20 $^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6) δ 1,73-1,80(1H, m), 1,96-2,04(1H, m), 2,51-2,56(1H, m), 2,58-2,63(1H, m), 3,09-3,15(2H, m), 3,40-3,48(4H, m), 3,72-3,76(1H, m), 3,83(2H, s), 3,84(3H, s), 3,87(3H, s), 6,49(1H, s), 7,28(1H, dd, $J=1,7, 8,1\text{Hz}$), 7,52(1H, d, $J=1,7\text{Hz}$), 7,57(1H, d, $J=8,1\text{Hz}$), 8,15(1H, dd, $J=5,8, 5,8\text{Hz}$).

MS (ESI)m/z:487 [M+H].

Ejemplo 150

Síntesis de (2S)-N-([4-(3,4-diclorobencil)morfolin-2-il]metil)-(pirimidin-5-iltio)acetamida



25

(150-1) Síntesis de pirimidin-5-iltioacetato de metilo

Mediante un procedimiento similar al de (1-4), el compuesto del título (50 mg) se obtuvo como un aceite incoloro a partir de 5-bromopirimidina (1 g) y tioglicolato de metilo (600 μl).

(150-2) Síntesis de ((2S)-N-([4-(3,4-diclorobencil)morfolin-2-il]metil)-(pirimidin-5-iltio)acetamida

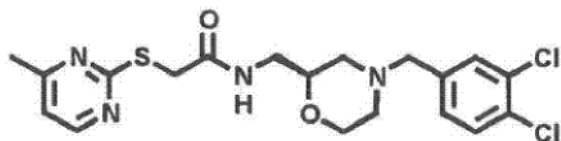
- 30 Mediante un procedimiento similar al de (144-2), el compuesto del título (90 mg) se obtuvo como un sólido amorfo blanco a partir del producto resultante (50 mg) de (150-1) y dihidrocloruro de (2S)-2-aminometil-4-(3,4-diclorobencil)morfolina (97 mg).

$^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6) δ 1,71-1,78(1H, m), 2,00-2,08(1H, m), 2,52-2,62(2H, m), 3,08-3,12(2H, m), 3,36-3,49(4H, m), 3,72-3,78(3H, m), 7,27-7,31(1H, ml), 7,52-7,59(2H, m), 8,22 (1H, dd, $J=5,4, 5,4\text{Hz}$), 8,79(2H, s), 9,01(1H, s).

- 35 MS (ESI)m/z:427 [M+H].

Ejemplo 151

Síntesis de (2S)-N-[[4-(3,4-diclorobencil)morfolin-2-il]metil]-(4-metilpirimidin-2-iltio)acetamida



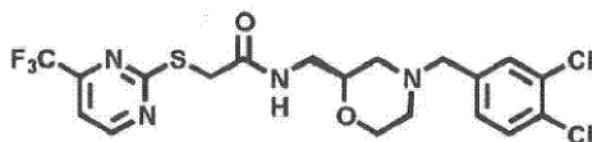
5 Mediante un procedimiento similar al de (1-4), el compuesto del título (210 mg) se obtuvo como un sólido amorfo blanco a partir del producto resultante (230 mg) de (1-2) y monohidrocloreto de 2-mercapto-4-metilpirimidina (100 mg).

$^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6) δ 1,73-1,80(1H, m), 1,96-2,03(1H, m), 2,39(3H, s), 2,51-2,56 (1H, m), 2,61-2,65(1H, m), 3,09-3,14(2H, m), 3,42-3,48(4H, m), 3,72-3,77(1H, m), 3,79-3,82(2H, m), 7,09(1H, d, J=5,0Hz), 7,29 (1H, dd, J=1,4, 8,2Hz), 7,53(1H, d, J=1,4Hz), 7,58(1H, d, J=8,2Hz), 8,15(1H, dd, J=5,7, 5,7Hz), 8,44 (1H, d, J=5,0Hz) .

10 MS (ESI) m/z :941 [M+H].

Ejemplo 152

Síntesis de (2S)-N-[[4-(3,4-diclorobencil)morfolin-2-il]metil]-(4-trifluorometilpirimidin-2-iltio)acetamida



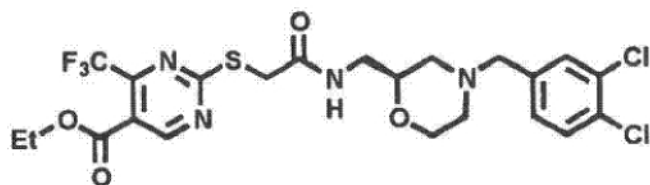
15 Mediante un procedimiento similar al de (1-4), el compuesto del título (180 mg) se obtuvo como un sólido amorfo blanco a partir del producto resultante (230 mg) de (1-2) y 2-mercapto-4-trifluorometilpirimidina (110 mg).

$^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6) δ 1,76-1,82(1H, m), 1,98-2,07(1H, m), 2,52-2,56(1H, m), 2,63-2,67 (1H, m), 3,09-3,14(2H, m), 3,42-3,50(4H, m), 3,73-3,77(1H, m), 3,92(2H, s), 7,29(1H, dd, J=1,5, 8,1Hz), 7,54(1H, d, J=1,5Hz), 7,58(1H, d, J=8,1Hz), 7,71(1H, d, J=5,0Hz), 8,26(1H, dd, J=5,7, 5,7Hz), 8,96 (1H, d, J=5,0Hz).

MS(ESI)m/z:495[M+H].

20 Ejemplo 153

Síntesis de (2S)-N-[[4-(3,4-diclorobencil)morfolin-2-il]metil]-(5-etoxicarbonil-4-trifluorometilpirimidin-2-iltio)acetamida



(153-1) Síntesis de ácido 5-etoxicarbonil-4-trifluorometil-pirimidin-2-iltioacético

25 Mediante un procedimiento similar al de (1-4), el compuesto del título (1,1 g) se obtuvo como un aceite naranja a partir de 2-cloro-5-etoxicarbonil-4-trifluorometilpirimidina (1 g) y ácido tioglicol (300 μl)

(153-2) Síntesis de (2S)-N-{4-(3,4-diclorobencil)morfolin-2-il]metil}-(5-etoxicarbonil-4-trifluorometilpirimidin-2-iltio)acetamida

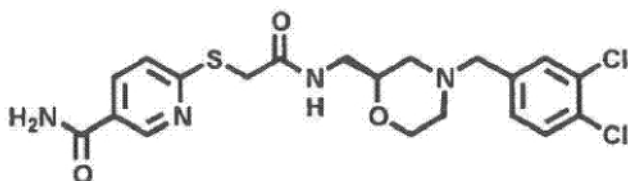
30 Mediante un procedimiento similar al del Ejemplo 16, el compuesto del título (240 mg) se obtuvo como un sólido amorfo blanco a partir del producto resultante (1 g) de (153-1) y dihidrocloreto de (2S)-2-aminometil-4-(3,4-diclorobencil)morfolina (1,3 g).

$^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6) δ 1,29(3H, t, $J=7,1\text{Hz}$), 1,75-1,82(1H, m), 1,98-2,07(1H, m), 2,51-2,57(1H, m), 2,63-2,68(1H, m), 3,09-3,17(2H, m), 3,43-3,50(4H, m), 3,73-3,78(1H, m), 3,98(2H, s), 4,34(2H, q, $J=7,1\text{Hz}$), 7,29(1H, dd, $J=1,6, 8,4\text{Hz}$), 7,53(1H, d, $J=1,6\text{Hz}$), 7,57(1H, d, $J=8,4\text{Hz}$), 0,29(1H, dd, $J=5,7, 5,7\text{Hz}$), 9,16(1H, s).

MS (ESI) m/z :567 [M+H]

5 Ejemplo 154

Síntesis de (2S)-(3-carbamoilpiridin-6-iltio)-N-[[4-(3,4-diclorobencil)morfolin-2-il]metil]acetamida



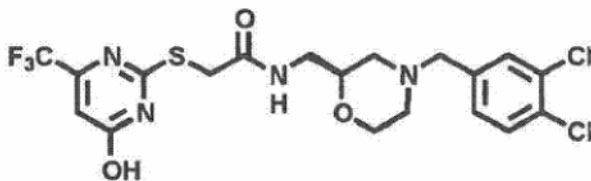
Mediante un procedimiento similar al del Ejemplo 8, el compuesto del título (270 mg) se obtuvo como un polvo blanco a partir del producto resultante (450 mg) del Ejemplo 143.

- 10 $^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6) δ 1,71-1,78(1H, m), 2,94-2,01(1H, m), 2,51-2,55(1H, m), 2,59-2,63(1H, m), 3,09-3,14(2H, m), 3,40-3,48(4H, m), 3,72-3,76(1H, m), 3,86-3,90(2H, m), 7,28(1H, dd, $J=1,6, 8,2\text{Hz}$), 7,42(1H, d, $J=8,4\text{Hz}$), 7,52(1H, d, $J=1,6\text{Hz}$), 7,53(1H, brs), 7,57(1H, d, $J=8,2\text{Hz}$), 8,06(1H, dd, $J=2,0, 8,4\text{Hz}$), 8,09(1H, brs), 8,20(1H, dd, $J=5,8, 5,8\text{Hz}$), 8,86(1H, d, $J=2,0\text{Hz}$).

MS(ESI) m/z :469(M+H).

15 Ejemplo 155

Síntesis de (2S)-N-[[4-(3,4-diclorobencil)morfolin-2-il]metil]-(4-hidroxi-6-trifluorometilpirimidin-2-il-tio)acetamida



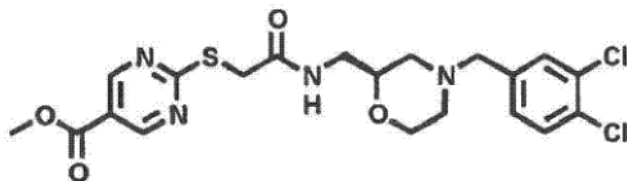
Mediante un procedimiento similar al de (1-4), el compuesto del título (390 mg) se obtuvo como un polvo blanco a partir del producto resultante (380 mg) de (1-2) y 4-hidroxi-2-mercapto-6-trifluorometilpirimidina (200 mg).

- 20 $^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6) δ 1,85-1,91 (1H, m), 2,08-2,15(1H, m), 2,58-2,62(1H, m), 2,70-2,74 (1H, m), 3,10-3,14(2H, m), 3,43-3,52(4H, m), 3,75-3,79 (1H, m), 3,89(2H, s), 6,60(1H, s), 7,31(1H, dd, $J=1,4, 8,3\text{Hz}$), 7,55(1H, d, $J=1,4\text{Hz}$), 7,59(1H, d, $J=8,3\text{Hz}$), 8,26(1H, dd, $J=5,7, 5,7\text{Hz}$).

MS (ESI) m/z : 511 [M+H].

Ejemplo 156

- 25 Síntesis de (2S)-N-[[4-(3,4-diclorobencil)morfolin-2-il]metil]-(5-metoxicarbonilpirimidin-2-iltio)acetamida



(156-1) Síntesis de ácido 5-metoxicarbonilpirimidin-2-iltioacético

Se disolvió 2-benciltio-5-metoxicarbonilpirimidina {400 mg} en diclorometano (10 ml). Después, se añadió ácido m-cloroperbenzoico (350 mg), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Después de la

evaporación del disolvente bajo presión reducida, mediante un procedimiento similar al de (1-4), el compuesto del título (200 mg) se obtuvo como un sólido blanco a partir del residuo obtenido y ácido tioglicol (105 µl).

(156-2) Síntesis de (2S)-N-([4-(3,4-diclorobencil)morfolin-2-il]metil)-(5-metoxicarbonilpirimidin-2-iltio)-acetamida

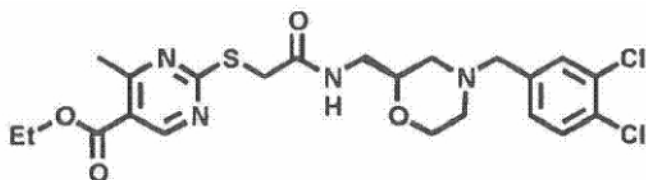
- 5 Mediante un procedimiento similar al del Ejemplo 16, el compuesto del título (220 mg) se obtuvo como un sólido blanco a partir del producto resultante (240 mg) de (156-1) y dihidrocloruro de (2S)-2-aminometil-4-(3,4-diclorobencil)morfolina (440 mg).

¹H-RMN (DMSO-d₆) δ 1,77-1,82(1H, m), 2,00-2,05(1H, m), 2,53-2,56(1H, m), 2,65-2,67(1H, m), 3,10-3,15(2H, m), 3,42-3,49(4H, m), 3,73-3,77(1H, m), 3,86(3H, s), 3,93(2H, s), 7,29 (1H, dd, J=1,6, 8,1Hz), 7,52(1H, d, J=1,6Hz), 7,57(1H, d, J=6,1Hz), 8,22(1H, dd, J=5,8, 5,8Hz), 9,00(2H, s).

- 10 MS (ESI)m/z:485[M+H].

Ejemplo 157

Síntesis de (2S)-N-([4-(3,4-diclorobencil)morfolin-2-il]metil)-(5-etoxicarbonil-4-metilpirimidin-2-iltio)-acetamida



(157-1) Síntesis de ácido 5-etoxicarbonil-4-metilpirimidin-2-iltioacético

- 15 Mediante un procedimiento similar al de (156-1), el compuesto del título (200 mg) se obtuvo como un sólido blanco a partir de 2-benciltio-5-metoxicarbonil-4-metilpirimidina (400 mg) y ácido tioglicol (100 µl).

(157-2) Síntesis de (2S)-N-([4-(3,4-diclorobencil)-morfolin-2-il]metil)-((5-etoxicarbonil-4-metil)-pirimidin-2-iltio)acetamida

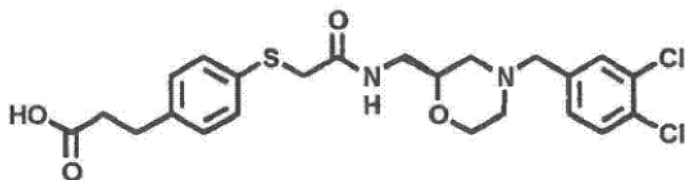
- 20 Mediante un procedimiento similar al del Ejemplo 16, el compuesto del título (420 mg) se obtuvo como un sólido amorfo blanco a partir del producto resultante (200 mg) de (157-1) y dihidrocloruro de (2S)-2-aminometil-4-(3,4-diclorobencil)morfolina (330 mg).

¹H-RMN (DMSO-d₆) δ 1,29(3H, t, J=7,1Hz), 1,76-1,81(1H, m), 1,97-2,04(1H, m), 2,52-2,55(1H, m), 2,61-2,65(1H, m), 2,66(3H, s), 3,11-3,15(2H, m), 3,41-3,49(4H, m), 3,72-3,77(1H, m), 3,89(2H, s), 4,29(2H, q, J=7,1Hz), 7,28(1H, dd, J=1,4, 8,3Hz), 7,52(1H, d, J=1,4Hz), 7,56(1H, d, J=8,3Hz), 8,19(1H, dd, J=5,8, 5,8Hz), 8,88(1H, s).

- 25 MS (ESI)m/z: 513 [M+H].

Ejemplo 158 (Ejemplo de Referencia)

Síntesis de (2S)-[4-(2-carboxietil)feniltio]-N-([4-(3,4-diclorobencil)morfolin-2-il]metil)acetamida



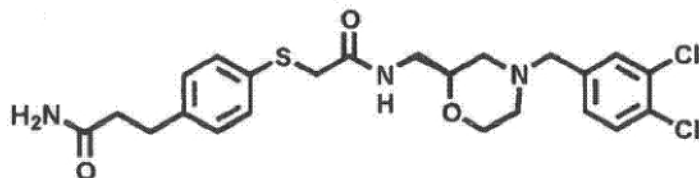
- 30 Mediante un procedimiento similar al del punto {1-4}, el compuesto del título (350 mg) se obtuvo como un sólido amorfo blanco a partir de ácido 3-(4-mercaptofenil)propionico (200 mg) y el producto resultante (400 mg) de (1-2).

¹H-RMN (DMSO-d₆) δ 1,73-1,78(1H, m), 1,98-2,06(1H, m), 2,47-2,67(4H, m), 2,77(2H, t, J=7,6Hz), 3,08-3,12(2H, m), 3,38-3,48(4H, m), 3,58(2H, s), 3,74-3,78(1H, m), 7,14-7,18(2H, m), 7,22-7,30(3H, m), 7,51-7,53(1H, m), 7,56(1H, d, J=8,0Hz), 8,12(1H, dd, J=5,8, 5,8Hz), 12,08(1H, brs).

MS (ESI)m/z: 497 [M+H].

Ejemplo 159 (Ejemplo de Referencia)

Síntesis de (2S)-[4-(2-carbamioetil)feniltio]N-[[4-(3,4-diclorobencil)morfolin-2-il]metil]acetamida



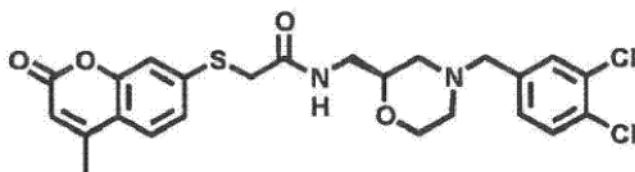
5 Mediante un procedimiento similar al del Ejemplo B, el compuesto del título (220 mg) se obtuvo como un sólido blanco a partir del producto resultante (230 mg) del Ejemplo 158.

$^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6) δ 1,72-1,78(1H, m), 2,00-2,05(1H, m), 2,31(2H, t, $J=7,8\text{Hz}$), 2,52-2,62(2H, m), 2,75(2H, t, $J=7,8\text{Hz}$), 3,08-3,12(2H, m), 3,38-3,48(4H, m), 3,58(2H, s), 3,73-3,78(1H, m), 6,72(1H, brs), 7,12-7,17(2H, m), 7,23-9 7,30(4H, m), 7,52(1H, d, $J=1,5\text{Hz}$), 7,57(1H, d, $J=8,4\text{Hz}$), 8,11(1H, dd, $J=5,9, 5,9\text{Hz}$).

MS(ESI)m/z:496[M+H].

10 Ejemplo 160

Síntesis de (2S)-N-[[4-(3,4-diclorobencil)morfolin-2-il]metil]-(4-metil-2-oxo-2H-cromen-7-iltio)acetamida



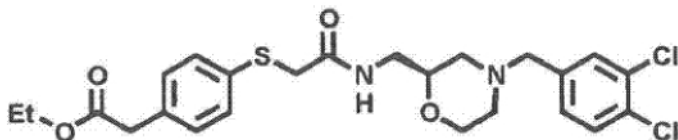
Mediante un procedimiento similar al de (1-4), el compuesto del título (450 mg) se obtuvo como un sólido amorfo blanco a partir de 7-mercapto-4-metil-2H-cromen-2-ona (200 mg) y el producto resultante (380 mg) de (1-2).

15 $^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6) δ 1,72-1,77(1H, m), 1,95-2,02(1H, m), 2,39(3H, s), 2,50-2,52(1H, m), 2,56-2,59(1H, m), 3,12-3,15(2H, m), 3,36(2H, s), 3,40-3,47(2H, m), 3,72-3,84(3H, m), 6,30(1H, s), 7,21-7,29(2H, m), 7,35(1H, d, $J=1,5\text{Hz}$), 1,46-7,47(1H, m), 7,55(1H, d, $J=8,1\text{Hz}$), 7,66(1H, d, $J=8,4\text{Hz}$), 8,29(1H, dd, $J=5,8, 5,8\text{Hz}$).

MS(ESI)m/z:507[M+H].

Ejemplo 161 (Ejemplo de Referencia)

20 Síntesis de (2S)-N-[[4-(3,4-diclorobencil)morfolin-2-il]metil]-(4-etoxicarbonilmetilfeniltio)acetamida



(161-1) Síntesis de ácido 4-etoxicarbonilmetilfeniltioacético

25 4-bromofenilacetato de etilo (500 mg), diisopropiletilamina (700 μl), tris(dibencilidenacetona)dipaladio(0) (46 mg) y 4, 5-bis(difenilfosfino)-9,9-dimetilxanteno (Xantphos) (58 mg) se disolvieron en dioxano (5 ml). Después, se añadió ácido tioglicol (140 μl), y la mezcla se calentó bajo reflujo durante 4 horas. La mezcla de la reacción se vertió en agua, la fase acuosa se lavó con acetato de etilo y se acidificó con ácido clorhídrico 1 mol/l. Después, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y el disolvente se evaporó bajo presión reducida para dar el compuesto del título (260 mg) como un aceite incoloro.

(161-2) Síntesis de (2S)-N-[[4-(3,4-diclorobencil)morfolin-2-il]metil]-(4-etoxicarbonilmetilfeniltio)-acetamida

30 Mediante un procedimiento similar al del Ejemplo 16, el compuesto del título (220 mg) se obtuvo como un sólido amorfo blanco a partir del producto resultante (260 mg) de (161-1) y dihidrocloruro de (2S)-2-aminometil-4-(3,4-diclorobencil)morfolina (350 mg).

$^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6) δ 1,16 (3H, t, $J=7,1\text{Hz}$), 1,73-1,80(1H, m), 1,98-2,07(1H, m), 2,52-2,63(2B, m), 3,08-3,15(2H, m), 3,40-3,49(4H, m), 3,61(2H, s), 3,62(2H, s), 3,73-3,78(1H, m), 4,05(2H, q, $J=7,1\text{Hz}$), 7,19(2H, d, $J=8,3\text{Hz}$), 7,26-7,30(3H, m), 7,53(1H, d, $J=1,9\text{Hz}$), 7,57(1H, d, $J=8,5\text{Hz}$), 8,15(1H, dd, $J=5,8, 5,8\text{Hz}$).

MS (ESI) m/z :511 [M+H].

5 Ejemplo 162 (Ejemplo de Referencia)

Síntesis de (2S)-(4-carboximetilfenil)-N-((4-(3,4-diclorobencil) morfolin-2-il)metil)acetamida

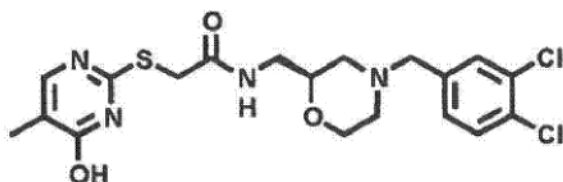
Mediante un procedimiento similar al de (1-5), el compuesto del título (130 mg) se obtuvo como un sólido amorfo blanco a partir del producto resultante (180 mg) de (161-2).

10 $^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6) δ 1,73-1,79(1H, m), 2,00-2,06(1H, m), 2,52-2,68(2H, m), 3,08-3,12(2H, m), 3,90-3,49(4H, m), 3,52(2H, s), 3,61(2H, s), 3,74-3,78(1H, m), 7,17-7,21(2H, m), 7,26-7,31(3H, m), 7,53(1H, d, $J=1,2\text{Hz}$), 7,57(1H, d, $J=8,3\text{Hz}$), 8,15(1H, dd, $J=5,8, 5,8\text{Hz}$).

MS (ESI) m/z :483 [M+H].

Ejemplo 163

Síntesis de (2S)-N-[[4-(3,4-diclorobencil)morfolin-2-il]metil]-(4-hidroxi-5-metil-pirimidin-2-iltio) acetamida



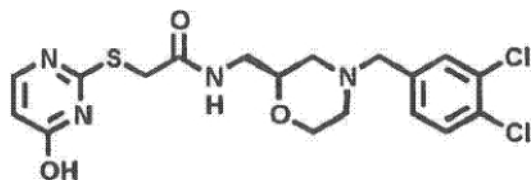
Mediante un procedimiento similar al de (1-4), el compuesto del título (270 mg) se obtuvo como un sólido blanco a partir de 4-hidroxi-2-mercapto-5-metilpirimidina (150 mg) y el producto resultante (380 mg) de (1-2).

20 $^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6) δ 1,76-1,82(1H, m), 1,85(3H, s), 1,97-2,06(1H, m), 2,51-2,56(1H, m), 2,63-2,67(1H, m), 3,08-3,12(2H, m), 3,42-3,49(4H, m), 3,72-3,78(1H, m), 3,80-3,83(2H, m), 7,29(1H, dd, $J=1,5, 8,0\text{Hz}$), 7,53(1H, d, $J=1,5\text{Hz}$), 7,58(1H, d, $J=8,0\text{Hz}$), 7,69(1H, brs), 8,17(1H, dd, $J=5,8, 5,8\text{Hz}$), 12,71(1H, brs).

MS (ESI) m/z : 457 [M+H].

Ejemplo 164

Síntesis de (2S)-N-[[4-(3,4-diclorobencil)morfolin-2-il]metil]-(1-hidroxipirimidin-2-iltio)acetamida



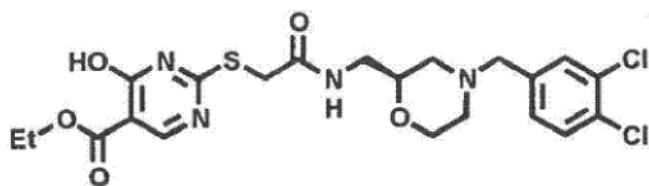
Mediante un procedimiento similar al de (1-4), el compuesto del título (130 mg) se obtuvo como un sólido blanco a partir de 2-tiouracilo (130 mg) y el producto resultante (380 mg) de (1-2).

30 $^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6) δ 1,76-1,83(1H, m), 2,00-2,07(1H, m), 2,51-2,57(1H, m), 2,63-2,67(1H, m), 3,09-3,13(2H, m), 3,42-3,49(4H, m), 3,73-3,85(3H, m), 6,13(1H, brs), 7,29(1H, dd, $J=1,6, 8,0\text{Hz}$), 7,53(1H, d, $J=1,6\text{Hz}$), 7,58(1H, d, $J=8,0\text{Hz}$), 7,81(1H, brs), 8,15-8,21(1H, m), 12,74 (1H, brs).

MS (ESI) m/z :443 [M+H].

Ejemplo 165

Síntesis de (2S)-N-[[4-(3,4-diclorobencil)morfolin-2-il]metil]-(4-hidroxi-5-etoxicarbanilpirimidin-2-iltio)-acetamida



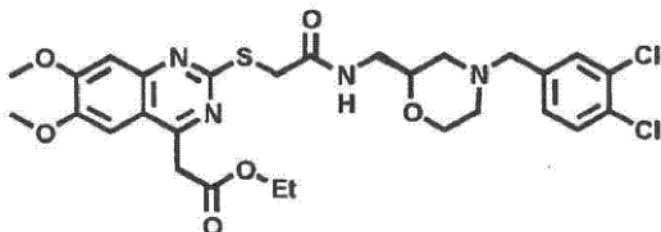
Mediante un procedimiento similar al de (1-4), el compuesto del título (380 mg) se obtuvo como un sólido amarillo a partir de 5-etoxicarbonil-2-tiouracilo (210 mg) y el producto resultante (400 mg) de (1-2).

¹H-RMN (DMSO-d₆) δ 1,21 (3H, t, J=7,0Hz), 1,76-1,82 (1H, m), 1,97-2,03(1H, m), 2,51-2,53(1H, m), 2,63-2,66(1H, m), 3,05-3,16(2H, m), 3,37-3,47(4H, m), 3,67-3,77(3H, m), 4,15(2H, q, J=7,0Hz), 7,28 (1H, dd, J=1,3, 8,4Hz), 7,52(1H, d, J=1,3Hz), 1,56(1H, d, J=8,4Hz), 8,24-8,29(1H, m), 8,32(1H, s)

MS(ESI)m/z:515[M+H] -

Ejemplo 166

Síntesis de (2S)-N-[[4-(3,4-diclorobencil)morfolin-2-il]metil]-(4-etoxicarbonilmetil-6,7-dimetoxiquinazolin-2-iltio)acetamida



(166-1) Síntesis de 2-cloro-4-[bis(etoxicarbonil)-metil]-6,7-dimetoxiquinazolina

Se disolvió malonato de dietilo (0,76 ml) en dioxano (25 ml), se añadió hidruro de sodio (200 mg), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Después, se añadió 2,4-dicloro-6,7-dimetoxiquinazolina (1,3 g), y la mezcla se calentó bajo reflujo durante 3,5 horas. Se añadió agua a la mezcla de la reacción, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y el disolvente se evaporó bajo presión reducida. El residuo obtenido se recrystalizó a partir de un disolvente mixto de acetato de etilo y hexano para dar el compuesto del título (840 mg) como un sólido blanco.

(166-2) Síntesis de 4-[tris(etoxicarbonil)metil]-2-mercapto-6,7-dimetoxiquinazolina

El producto resultante (600 mg) de (166-1) y tiourea (250 mg) se disolvieron en etanol (100 ml), y la mezcla se calentó bajo reflujo durante 48 horas. El sólido amarillo precipitado en la mezcla de la reacción se recolectó por filtración y se lavó con agua y acetato de etilo para dar el compuesto del título (500 mg) como un sólido amarillo.

(166-3) Síntesis de 4-etoxicarbonilmetil-2-mercapto-6,7-dimetoxiquinazolina

Mediante un procedimiento similar al de (1-5), el compuesto del título (71 mg) se obtuvo como un sólido amorfo blanco a partir del producto resultante (180 mg) de (166-2).

(166-4) Síntesis de (2S)-N-[[4-(3,4-diclorobencil)-morfolin-2-il]metil]-[(4-etoxicarbonilmetil-6,7-dimetoxiquinazolina)-2-iltio]acetamida

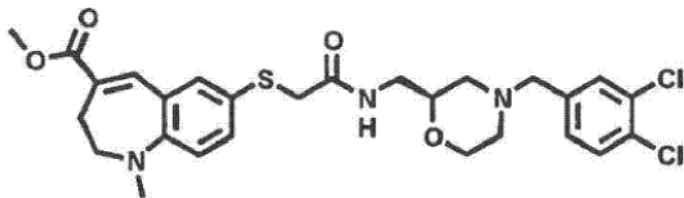
Mediante un procedimiento similar al de (1-4), el compuesto del título (18 mg) se obtuvo como un sólido blanco a partir del producto resultante (71 mg) de (166-3) y el producto resultante (77 mg) de (1-2).

¹H-RMN (DMSO-d₆) δ 1,17(3H, t, J=7,1Hz), 1,68-1,76(1H, m), 1,85-1,89(1H, m), 2,42-2,46(1H, m), 2,54-2,56(1H, m), 3,11-3,16(2H, m), 3,24(2H, s), 3,35-3,50(2H, m), 3,63-3,68(1H, m), 3,86-3,91(5H, m), 3,97(3H, s), 4,12(2H, q, J=7,1Hz), 4,30(2H, s), 7,16-7,22(2H, m), 7,38(1H, s), 7,43(1H, s), 7,54(1H, d, J=8,0Hz), 8,11-8,17(1H, m).

MS(ESI)m/z:623[M+H].

Ejemplo 167

Síntesis de (2S) -N-((4-(3,4-diclorobencil) morfolin-2-il)metil)-(4-metoxicarbonil-1-metil-2,3-dihidro-1H-benzo[b]azepin-7-iltio)acetamida



5 (167-1) Síntesis de ácido 4-metoxicarbonil-1-metil-2,3-dihidro-1H-benzo(b)azepin-7-iltioacético

Mediante un procedimiento similar al de (161-1), el compuesto del título (430 mg) se obtuvo como un aceite amarillo a partir de 7-bromo-4-metoxicarbonil-1-metil-2,3-dihidro-1H-benzo[b]azepina (600 mg) y ácido tioglicol (140 µl).

{167-2) Síntesis de (2S)-N-((4-(3,4-diclorobencil)-morfolin-2-il)metil)-(4-metoxicarbonil-1-metil-2,3-dihidro-1H-benzo(b)azepin-7-iltio)acetamida

10 Mediante un procedimiento similar al del Ejemplo 16, el compuesto del título (350 mg) se obtuvo como un sólido amorfo amarillo a partir del producto resultante (420 mg) de (167-1) y dihidrocloruro de (2S)-2-aminometil-4-(3,4-diclorobencil)morfolina (480 mg).

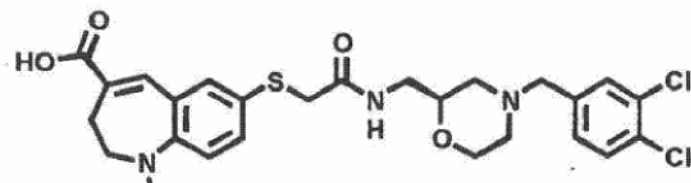
¹H-RMN (DMSO-d₆) δ 1,69-1,76(1H, m), 1,95-2,03(1H, m), 2,51-2,59(2H, m), 2,68-2,72(2H, m), 2,96(3H, s), 3,05-3,10(2H, m), 3,16-3,21(2H, m) 3,36-3,49(6H, m), 3,69-3,76(4H, m), 6,78(1H, d, J=8,7Hz), 7,23-7,27(2H, m), 7,40(1H, d, J=2,0Hz), 7,48-7,57(3H, m), 8,01(1H, dd, J=5,6, 5,6Hz).

15

MS(ESI)m/z;564[M+H].

Ejemplo 168

Síntesis de (2S)-(4-carboxi-1-metil-2,3-dihidro-1H-benzo[b]azepin-7-iltio)-N-([4-(3,4-diclorobencil) morfolin-2-il)metil}acetamida



20

Mediante un procedimiento similar al de (1-5), el compuesto del título (170

mg) se obtuvo como un sólido amorfo blanco a partir del producto resultante (330 mg) de (167-2).

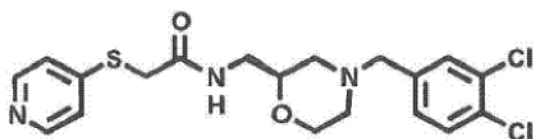
¹H-RMN (DMSO-d₆) δ 1,70-1,77(1H, m), 1,95-2,03(1H, m), 2,53-2,59(2H, m), 2,65-2,69(2H, m), 2,95(3H, s), 3,05-3,10(2H, m), 3,14-3,20(2H, m) 3,39-3,49(6H, m), 3,71-3,76(1H, m), 6,76(1H, d, J=8.6Hz), 7,20-7,28(2H, m), 7,37(1H, d, J=1,1Hz), 7,48-7,57(3H, m), 8,01(1H, dd, J=5,3, 5,3Hz), 12,43(1H, brs).

25

MS (ESI) m/z: 550 [M{H}].

Ejemplo: 169

Síntesis de (2S) -N- ([4-(3, 4-diclorobencil)morfolin-2-il]metil)-(piridin-4-iltio)acetamida



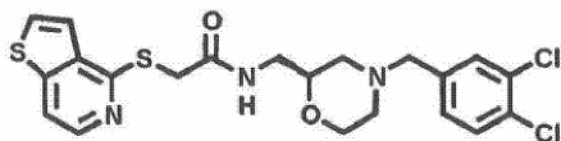
Mediante un procedimiento similar al del Ejemplo 16, el compuesto del título (290 mg) se obtuvo como un sólido amorfo blanco a partir de ácido piridin-4-iltioacético (0,3 g) y dihidrocloruro de (2S)-2-aminometil-4-(3,4-diclorobencil)morfolina (0,6 g).

5 $^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6) δ 1,72-1,79(1A, m), 1,98-2,06(1H, m), 2,52-2,62(2H, m), 3,10-3,15(2H, m), 3,40-3,49(4H, m), 3,74-3,80(3H, m), 7,25-7,29(3H, m), 7,52(1H, d, J=1,3Hz), 7-57(1H, d, J=8,4Hz), 8,27-8,32 (1H, m), 8,36(2H, d, J=6,1Hz).

MS(ESI)m/z:426[M+H].

Ejemplo 170

Síntesis de (2S)-N-[[4-(3,1-diclorobencil)morfolin-2-il]metil]-(tieno(3,2-c]piridin-4-iltio)acetamida



(170-1) Síntesis de 4-mercaptotieno(3,2-c]piridina

Mediante un procedimiento similar al de (166-2), el compuesto del título (240 mg) se obtuvo como un sólido marrón a partir de 4-clorotieno[3,2-c]piridina (0,5 g) y tiourea (350 mg).

(170-1) Síntesis de (2S)-N-[[4-(3,4-diclorobencil)morfolin-2-il]metil]-(tieno(3,2-c]piridin-4-iltio)acetamida

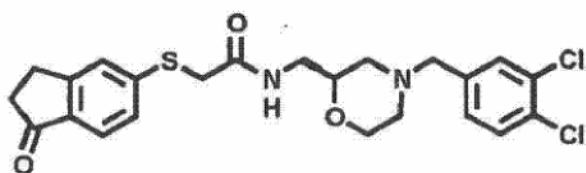
15 Mediante un procedimiento similar al de (1-4), el compuesto del título (250 mg) se obtuvo como un sólido amorfo blanco a partir del producto resultante (230 mg) de (170-1) y el producto resultante (500 mg) de (1-2).

$^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6) δ 1,70-1,77(1H, m), 1,90-1,98(1H, m), 2,49-2,55(1H, m), 2,58-2,63(1H, m), 3,07-3,16(2H, m), 3,36-3,46(4H, m), 3,69-3,74(1H, m), 3,98-4,02(2H, m), 7,24-7,29(1H, m), 7,49-7,53(2H, m), 7,56(1H, d, J=8,1Hz), 7,4(1H, d, J=5,5Hz), 7,93(1H, d, J=5,5Hz), 8,18(1H, dd, J=5,6, 5,6Hz), 8,23(1H, d, J=5,7Hz).

20 MS (ESI)m/z:482 [M+H].

Ejemplo 171 (Ejemplo de Referencia)

Síntesis de (2S)-N-((4-(3,4-diclorobencil)morfolin-2-il]metil)-(1-oxoindan-5-iltio)acetamida



(171-1) Síntesis de ácido 1-oxoindan-5-iltioacético

Mediante un procedimiento similar al de (161-1), el compuesto del título (100 mg) se obtuvo como un sólido amarillo a partir de 5-bromo-1-indanona (450 mg) y ácido tioglicol (140 μl).

(171-2) Síntesis de (2S)-N-((4-(3,4-diclorobencil)-morfolin-2-il]metil)-(1-oxoindan-5-iltio)acetamida

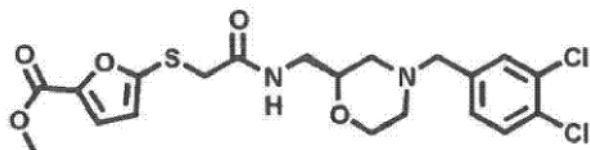
30 Mediante un procedimiento similar al del Ejemplo 16, el compuesto del título (90 mg) se obtuvo como un sólido amorfo blanco a partir del producto resultante (100 mg) de (171-1) y dihidrocloruro de (2S)-2-aminometil-4-(3,4-diclorobencil)morfolina (160 mg).

$^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6) δ 1,72-1,79(1H, m), 1,98-2,04(1H, m), 2,51-2,63(i-l, m), 3,04(2H, t, J=5,4 Hz), 3,1 1-3,15 (2H, m), 3,38-3,49(4H, m), 3,72-3,80(3H, m), 7,24-7,33(2H, m), 7,46-7,59(4H, m), 8,25-8,30(1H, m).

MS(ESI)m/z:479[M+H].

Ejemplo 172

Síntesis de (2S)-N-([4-(3,4-diclorobencil)morfolin-2-il]metil)-(2-metoxicarbonilfuran-5-iltio)acetamida



(172-1) Síntesis de ácido 2-metoxicarbonilfuran-5-iltioacético

- 5 Mediante un procedimiento similar al de (161-1), el compuesto del título (750 mg) se obtuvo como un sólido blanco a partir de 5-bromo-2-metoxicarbonilfurano (820 mg) y ácido tioglicol (300 µl)

(172-2) Síntesis de (2S)-N-([4-(3,4-diclorobencil)morfolin-2-il]metil)-(2-metoxicarbonilfuran-5-iltio)acetamida

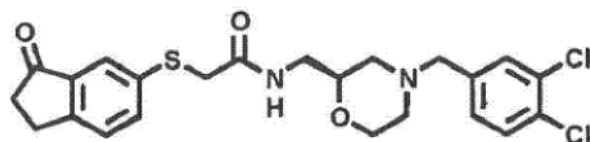
- 10 Mediante un procedimiento similar al del Ejemplo 16, el compuesto del título (1,6 g) se obtuvo como un sólido amorfo blanco a partir del producto resultante (750 mg) de (172-1) y dihidrocloruro de (2S)-2-aminometil-4-(3,4-diclorobencil)morfolina (1,2 g).

¹H-RMN (DMSO-d₆) δ 1,72-1,79(1H, m), 1,99-2,06(1H, m), 2,53-2,58(1H, m), 2,59-2,64(1H, m), 3,05-3,13(2H, m), 3,39-3,49(4H, m), 3,63(2H, s), 3,73-3,80(4H, m), 6,69(1H, d, J= 3,6Hz), 7,30(1H, dd, J=1,3, 8,4Hz), 7,32(1H, d, J=3,6Hz), 7,53-7,56(1H, m), 7,58(1H, d, J=8,4Hz), 8,21(1H, dd, J=5,7, 5,7Hz).

MS(ESI)m/z:473[M+H].

15 **Ejemplo 173 (Ejemplo de Referencia)**

1 Síntesis de (2S)-N-([4-(3,4-diclorobencil)morfolin-2-il]metil } - (1-oxoindan-6-iltio)acetamida



(173-1) Síntesis de ácido 1-oxoindan-6-iltioacético

- 20 Mediante un procedimiento similar al de (161-1), el compuesto del título (90 mg) se obtuvo como un sólido blanco a partir de 6-bromo-1-indanona (420 mg) y ácido tioglicol (140 µl).

(173-2) Síntesis de (2S)-N-([4-(3,4-diclorobencil)morfolin-2-il]metil)-(1-oxoindan-6-iltio)acetamida

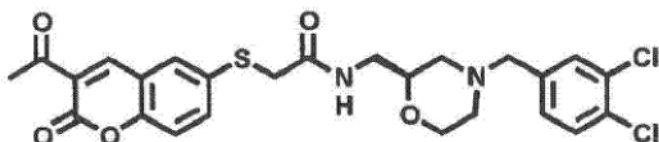
Mediante un procedimiento similar al del Ejemplo 16, el compuesto del título (180 mg) se obtuvo como un sólido amorfo blanco a partir del producto resultante (90 mg) de (173-1) y dihidrocloruro de (2S)-2-aminometil-4-(3,4-diclorobencil)morfolina (140 mg).

- 25 ¹H-RMN (DMSO-d₆) δ 1,71-1,78(1H, m), 1,97-2,05(1H, m), 2,51-2,61(2H, m), 2,62(2H, t, J=5,8Hz), 3,04(2H, t, J=5,8Hz), 3,07-3,12(2H, m), 3,38-3,47(4H, m), 3,69(2H, s), 3,72-3,76(1H, m), 7,27(1H, dd, J=1,5, 8,3Hz), 7,50-7,53(2H, m), 7,54-7,58(2H, m), 7,60-7,64(1H, m), 8,18(1H, dd, J=5,7, 5,7Hz).

MS (ESI)m/z: 479 [M+H].

Ejemplo 174

- 30 Síntesis de (2S)-(3-acetil-2-oxo-2H-cromen-6-iltio)-N-([4-(3,4-diclorobencil)morfolin-2-il]metil)acetamida



(174-1) Síntesis de ácido 3-acetil-2-oxo-2H-cromen-6-iltioacético

Mediante un procedimiento similar al de (161-1), el compuesto del título (300 mg) se obtuvo como un sólido amarillo a partir de 6-bromo-3-acetil-2H-cromen-2-ona (520 mg) y ácido tioglicol (140 µl).

(174-2) Síntesis de (2S)-(3-acetil-2-oxo-2H-cromen-6-iltio)-N-([4-(3,4-diclorobencil)morfolin-2-il]metil)-acetamida

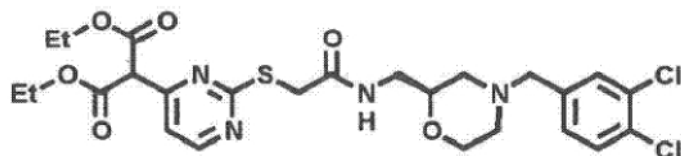
- 5 Mediante un procedimiento similar al del Ejemplo 16, el compuesto del título (100 mg) se obtuvo como un sólido amarillo a partir del producto resultante (300 mg) de (174-1) y dihidrocloruro de (2S)-2-aminometil-1-(3,4-diclorobencil)morfolina (340 mg).

¹H-RMN (DMSO-d₆) δ 1,68-1,76(1H, m), 1,94-2,02(1H, m), 2,51-2,58(5H, m), 3,08-3,12(2H, m), 3,35-3,45(4H, m), 3,68(2H, s), 3,71-3,75(1H, m), 7,25(1H, dd, J=1,6, 8,3Hz), 7,43(1H, d, J=8,6Hz), 7,49(1H, d, J=1,6Hz), 7,55(1H, d, J=8,3Hz), 7,72(1H, dd, J=2,2, 8,6Hz), 7,94(1H, d, J=2,2Hz), 8,18(1H, dd, J=5,7, 5,7Hz), 8,55(1H, s).

MS(ESI)m/z:535[M+H].

Ejemplo 175

Síntesis de (2S)-N-([4-(3,4-diclorobencil)morfolin-2-il]metil)-4-[bis(etoxicarbonil)metil]pirimidin-2-iltio}acetamida



- 15 (175-1) Síntesis de 2-cloro-4-[bis(etoxicarbonil)-metil]pirimidina

Mediante un procedimiento similar al de (166-1), el compuesto del título (1,3 g) se obtuvo como un sólido amarillo a partir de 2,4-dicloropirimidina (2 g) y malonato de dietilo (480 mg).

(175-2) Síntesis de 4-[bis(etoxicarbonil)metil]-2-mercaptopirimidina

- 20 Mediante un procedimiento similar al de (166-2), el compuesto del título (510 mg) se obtuvo como un sólido amarillo a partir del producto resultante (530 mg) de (175-1) y tiourea (150 mg).

(175-3) Síntesis de (2S)-N-([4-(3,4-diclorobencil)morfolin-2-il]metil)-4-[bis(etoxicarbonil)metil]pirimidin-2-iltio}acetamida

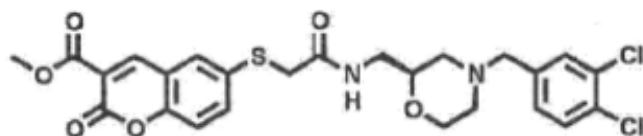
Mediante un procedimiento similar al de (1-4), el compuesto del título (370mg) se obtuvo como un sólido amorfo blanco a partir del producto resultante (210 mg) de (175-2) y el producto resultante (300 mg) de (1-2).

- 25 ¹H-RMN (DMSO-d₆) δ 1,14-1,24(6H, m), 1,75-1,81(1H, m), 1,97-2,06(1H, m), 2,51-2,56(1H, m), 2,62-2,67(1H, m), 3,08-3,13(2H, m), 3,40-3,49(4H, m), 3,72-3,76(1H, m), 3,81(2H, s), 4,13-4,20(4H, m), 5,14(1H, s), 7,25-7,31(2H, m), 7,53(1H, d, J=1,8Hz), 7,57(1H, d, J=8,4Hz), 8,11(1H, dd, J=5,7, 5,7Hz), 8,63(1H, d, J=5,3Hz).

MS (ESI)m/z:585 [M+H].

Ejemplo 176

- 30 Síntesis de (2S)-N-((4-(3,4-diclorobencil)morfolin-2-il]metil)-(3-metoxicarbonil-2-oxo-2H-cromen-6-iltio)acetamida



(176-1) Síntesis de ácido 3-metoxicarbonil-2-oxo-2H-cromen-6-iltioacético

Mediante un procedimiento similar al de (161-1), el compuesto del título (830 mg) se obtuvo como un sólido amarillo a partir de 6-bromo-3-metoxicarbonil-2H-cromen-2-ona (1 g) y ácido tioglicol (700 µl)

(176-2) Síntesis de (2S)-N-([4-(3,4-diclorobencil)morfolin-2-il]metil)-(3-metoxicarbonil-2-oxo-2H-cromen-6-iltio)acetamida

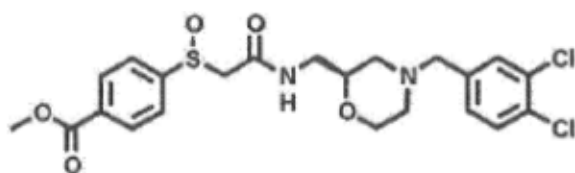
5 Mediante un procedimiento similar al del Ejemplo 16, el compuesto del título (1,1 g) se obtuvo como un sólido amarillo a partir del producto resultante (820 mg) de (176-1) y dihidrocloruro de (2S)-2-aminometil-4-(3,4-diclorobencil)morfolina (970 mg).

$^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6) δ 1,68-1,73(1H, m), 1,93-2,01(1H, m), 2,51-2,58(2H, m), 3,07-3,12(2H, m), 3,35-3,45(4H, m), 3,68(2H, s), 3,71-3,75(1H, m), 3,82(3H, s), 7,25(1H, dd, $J=1,7, 8,0\text{Hz}$), 7,42 (1H, d, $J= 8,7\text{Hz}$), 7,49(1H, d, $J=1,7\text{Hz}$), 7,56(1H, d, $J=8,0\text{Hz}$), 7,73 (1H, dd, $J=2,2, 8,7\text{Hz}$), 7,92(1H, d, $J=2,2\text{Hz}$), 8,22(1H, dd, $J=5,8, 5,8\text{Hz}$), 8,70(1H, s).

10 MS (ESI)m/z:551 [M+H].

Ejemplo 177 (Ejemplo de Referencia)

Síntesis de (2S)-N-([4-(3,4-diclorobencil)morfolin-2-il]metil)-(4-metoxicarbonilfenilsulfinil)acetamida



(177-1) Síntesis de ácido 4-metoxicarbonilfeniltioacético

15 Mediante un procedimiento similar al de (161-1), el compuesto del título (2,1 g) se obtuvo como un sólido blanco a partir de 4-bromobenzoato de metilo (3 g) y ácido tioglicol (1 ml).

(177-2) Síntesis de ácido 4-metoxicarbonilfenilsulfinilacético

20 El producto resultante (300 mg) de (177-1) se disolvió en diclorometano (10 ml), y se añadió ácido m-cloroperbenzoico (290 mg). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas, y el sólido precipitado en la mezcla de la reacción se recolectó por filtración para dar el compuesto del título (230 mg) como un sólido blanco.

{177-3) Síntesis de (2S)-N-([4-(3,4-diclorobencil)-morfolin-2-il]metil)-(4-metoxicarbonilfenilsulfinil)-acetamida

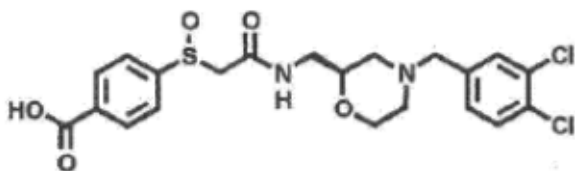
Mediante un procedimiento similar al del Ejemplo 16, el compuesto del título (410 mg) se obtuvo como un sólido amorfo blanco a partir del producto resultante (230 mg) de (177-2) y (2S)-2-aminometil-4-(3,4-diclorobencil)morfolina dihidrocloruro de (330 mg).

25 $^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6) δ 1,72-1,82(1H, m), 1,98-2,08(1H, m), 2,52-2,58 (1H, m), 2,61-2,66(1H, m), 3,02-3,17(2H, m), 3,30-3,50(4H, m), 3,72-3,83(2H, m), 3,86-3,93(4H, m), 7,27-7,33(1H, m), 7,53-7,57(1H, m), 7,59(1H, d, $J=8,3\text{Hz}$), 7,81 (2H, d, $J=8,4\text{Hz}$), 8,13(2H, d, $J=8,4\text{Hz}$), 8,24-8,29(1H, m).

MS (ESI)m/z:499[M+H].

Ejemplo 178 (Ejemplo de Referencia)

30 Síntesis de (2S)-(4-carboxifenilsulfinil)-N-([4-(3,4-diclorobencil)morfolin-2-il]metil)acetamida



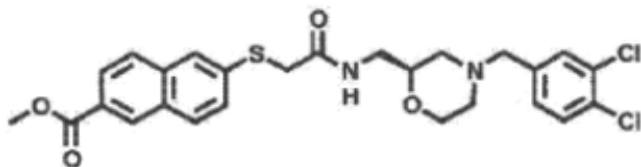
Mediante un procedimiento similar al de (1-5), el compuesto del título (95 mg) se obtuvo como un sólido blanco a partir del producto resultante (400 mg) de (177-3).

35 $^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6) δ 1,73-1,84(1H, m), 2,02-2,10(1H, m), 2,53-2,58(1H, m), 2,62-2,67(1H, m), 3,01-3,19(2H, m), 3,42-3,49(4H, m), 3,73-3,91(3-, m), 7,31(1H, d, $J=8,1\text{Hz}$), 7,54 (1H, s), 7,58 (1H, d, $J=B, 1\text{Hz}$), 7,78(2H, d, $J=8,2\text{Hz}$), 8,10(2H, d, $J=8,2\text{Hz}$), 8,20-8,25(1H, m), 13,21{1H, brs).

MS(ESI)m/z:485[M+H].

Ejemplo 179 (Ejemplo de Referencia)

Síntesis de (2S)-N-((4-(3,4-diclorobencil) morfolin-2-il)metil)-(2-metoxicarbonilnaftalen-6-iltio)acetamida



5 (179-1) Síntesis de ácido 2-metoxicarbonilnaftalen-6-iltioacético

Mediante un procedimiento similar al de (161-1), el compuesto del título (460 mg) se obtuvo como un sólido blanco a partir de metil 6-bromo-2-naftoato (1 g) y ácido tioglicol (300 µl).

(179-2) Síntesis de (2S)-N-((4-(3,4-diclorobencil)morfolin-2-il)metil)-(2-metoxicarbonilnaftalen-6-iltio)acetamida

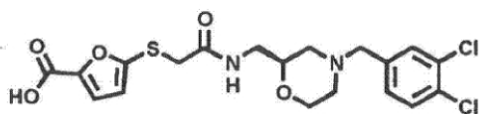
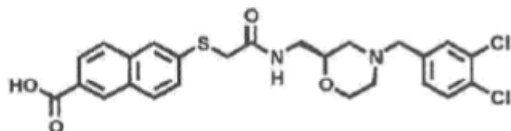
10 Mediante un procedimiento similar al del Ejemplo 16, el compuesto del título (870 mg) se obtuvo como un sólido amorfo blanco a partir del producto resultante (460 mg) de (179-1) y dihidrocloruro de (2S)-2-aminometil-4-(3,4-diclorobencil)morfolina (570 mg).

15 ¹H-RMN (DMSO-d₆) δ 1,62-1,69(1H, m), 1,83-1,92(1H, m), 2,41-2,49(2H, m), 3,09-3,20(4H, m), 3,36-3,44(2H, m), 3,68-3,73(1H, m), 3,83-3,86(2H, m), 3,89(3H, s), 7,15(1H, dd, J=1,1, 8,4Hz), 7,37(1H, d, J=1,1Hz), 7,52(1H, d, J=8,4Hz), 7,53-7,57(1H, m), 7,87-7,91(2H, m), 7,93-7,98(1H, m), 8,07(1H, d, J= 8,7Hz), 8,32(1H, dd, J=5,7, 5 . 7Hz), 8,56(1H, s).

MS (ESI) m/z :533 [M+H].

Ejemplo 180 (Ejemplo de Referencia)

Síntesis de (2S)-(2--carboxinaftalen-6-iltio)-N-[[4-(3,4--diclorobencil)morfolin-2-il] metil]-acetam



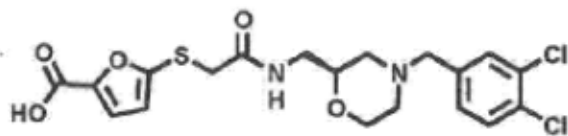
20 Mediante un procedimiento similar al de (1-5), el compuesto del título (430 mg) se obtuvo como un sólido blanco a partir del producto resultante (750 mg) de (179-2).

25 ¹H-RMN (DMSO-d₆) δ 1,64-1,72(1H, m), 1,86-1,95(1H, m), 2,43-2,54(2H, m), 3,10-3,16(2H, in), 3,23(2H, s), 3,36-3,45(2H, m), 3,69-3,74(1H, m), 3,78-3,85(2H, m), 7,17(1H, dd, J=1,3, 8,3Hz), 7,41(1H, d, J=1,3Hz.), 7,50-7,55(2H, m), 7,84-7,88(2H, m), 7,96(1H, d, J=8,6Hz), 8,03 (1H, d, J=8,7Hz), 8,26(1H, dd, J=5,8, 5,8Hz), 8,54(1H, s), 12,99(1H, brs).

MS(ESI)m/z:519[M+H].

Ejemplo 181

Síntesis de (2S)-(2-carboxifuran-5-iltio)-N-[[4-(3,4-diclorobencil.)morfolin-2-il]metil]acetamida



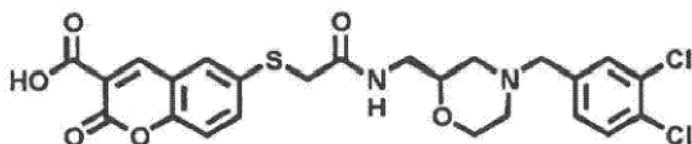
Mediante un procedimiento similar al de (1-5), el compuesto del título (210 mg) se obtuvo como un sólido blanco a partir del producto resultante (1,6 g) de (172-2).

5 $^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6) δ 1,77-1,84(1H, m), 2,04-2,11(1H, m), 2,55-2,60(1H, m), 2,63-2,68(1H, m), 3,08-3,12(2H, m), 3,43-3,51(4H, m), 3,60(2H, s), 3,74-3,79(1H, m), 6,65(1H, d, $J=3$. 2Hz), 7,19(1H, d, $J=3$. 2Hz), 7,28-7,32(1H, m), 7,53-7,59(2H, m), 8,14-8,20(1H, m).

MS(ESI)m/z:459[M+H].

Ejemplo 182

Síntesis de (2S)-3-carboxi-2-oxo-2H-cromen-6-iltio)-N-[[4-(3,4-diclorobencil)morfolin-2-il]metil]acetamida



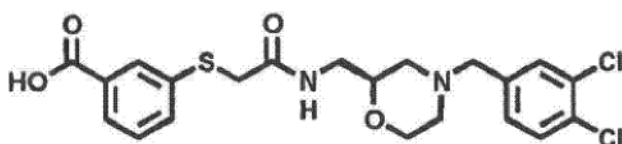
10 Mediante un procedimiento similar al de (1-5), el compuesto del título (270 mg) se obtuvo como un sólido amorfo amarillo a partir del producto resultante (780 mg) de (176-2).

15 $^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6) δ 1,69-1,76(1H, m), 1,95-2,04(1H, m), 2,51-2,60(2H, m), 3,07-3,12(2H, m), 3,37-3,46(4H, m), 3,66-3,76(3H, m), 7,26(1H, dd, $J=1,4$, 8,4Hz), 7,40(1H, d, $J=8,7$ Hz), 7,50(1H, d, $J=1,4$ Hz), 7,55(1H, d, $J=8,4$ Hz), 7,71(1H, dd, $J=2,2$, 8,7Hz), 7,90(1H, d, $J=2,2$ Hz), 8,18(1H, dd, $J=5,7$, 5,7Hz), 8,64(1H, s).

MS (ESI)m/z:537 [M+H].

Ejemplo 183 (Ejemplo de Referencia)

Síntesis de (2S)-3-carboxifeniltio)-N-U4-(3,4-diclorobencil)morfolin-2-il]metil] acetamida



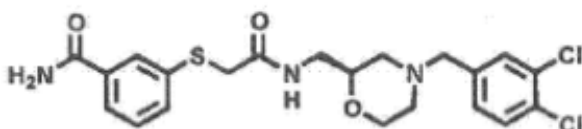
20 Mediante un procedimiento similar al de (1-4), el compuesto del título (3 g) se obtuvo como un sólido amorfo blanco a partir de ácido 3-mercaptobenzoico (1,26 g) y el producto resultante (3,2 g) de (1-2).

$^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6) δ 1,69-1,77(1H, m), 1,98-2,04(1H, m), 2,52-2,59(2H, m), 3,08-3,13(2H, m), 3,39-3,47(4H, m), 3,68-3,76(3H, m), 7,27(1H, dd, $J=1,2$, 8,3Hz), 7,42(1H, t, $J=7,8$ Hz), 7,51(1H, d, $J=1,2$ Hz), 7,55-7,60(2H, m), 7,74(1H, d, $J=7,8$ Hz), 7,86(1H, s), 8,24(1H, dd, $J=5,8$, 5,8Hz).

25 MS (ESI)m/z:469 [M+H].

Ejemplo 184 (Ejemplo de Referencia)

Síntesis de (2S)-3-carbamoilfeniltio)-N-[[4-(3,4-diclorobencil)morfolin-2-il]metil]acetamida



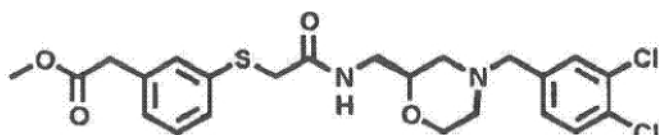
Mediante un procedimiento similar al del Ejemplo 8, el compuesto del título (200 mg) se obtuvo como un sólido amorfo blanco a partir del producto resultante (250 mg) del Ejemplo 183.

¹H-RMN (DMSO-d₆) δ 1,69-1,76(1H, m), 1,96-2,04(1H, m), 2,51-2,60(2H, m), 3,08-3,13(2H, m), 3,38-3,47(4H, m), 3,69-3,76(3H, m), 7,27 (1H, dd, J=1,5, 8,0Hz), 7,34-7,42(2H, m), 7,45-7,50(1H, m), 7,52 (1H, d, J=1,5Hz), 7,56(1H, d, J=8,0Hz), 7,64-7,70(1H, m), 7,81(1H, s), 7,96(1H, brs), 8,15(1H, dd, J=5,8, 5,8Hz).

MS (ESI)m/z:468[M+H].

Ejemplo 185 (Ejemplo de Referencia)

Síntesis de (2S)-N-[[4-(3,4-diclorobencil)morfolin-2-il]metil]-(3-metoxicarbonilmetilfeniltio)acetamida



10 (185-1) Síntesis de ácido 3-metoxicarbonilmetilfeniltioacético

Mediante un procedimiento similar al de (161-1), el compuesto del título (450 mg) se obtuvo como un aceite incoloro a partir de 3-bromofenilacetato de metilo (1 g) y ácido tioglicol (900 µl).

{185-2} Síntesis de (2S)-N-[[4-(3,4-diclorobencil)-morfolin-2-il]metil]-(3-metoxicarbonilmetilfeniltio)acetamida

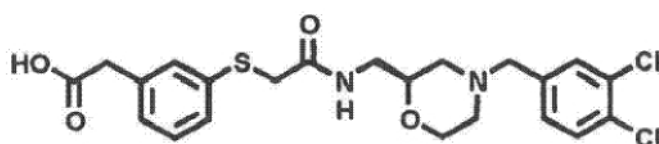
15 Mediante un procedimiento similar al del Ejemplo 16, el compuesto del título (170 mg) se obtuvo como un sólido amorfo blanco a partir del producto resultante (450 mg) de (185-1) y dihidrocloruro de (2S)-2-aminometil-4-(3,4-diclorobencil)morfolina (600 mg),

¹H-RMN (DMSO-d₆) δ 1,72 – 1,79 (1H, m), 1,98-2,06(1H, m), 2,52-2,62(2H, m), 3,08-3,13(2H, m), 3,40-3,48(4H, m), 3,60(3H, s), 3,63(2H, s), 3,64(2H, s), 3,73-3,78(1H, m), 7,05-7,10(1H, m), 7,19-7,30(4H, m), 7,52(1H, d, J=1,6Hz), 7,57(1H, d, J=8,0Hz), 8,15(1H, dd, J=5,7, 5,7Hz).

20 MS (ESI)m/z: 497 [M+H].

Ejemplo 186 (Ejemplo de Referencia)

Síntesis de (2S)-(3-carboximetilfeniltio)-N-[[4-(3,4-diclorobencil)morfolin-2-il]metil]acetamida



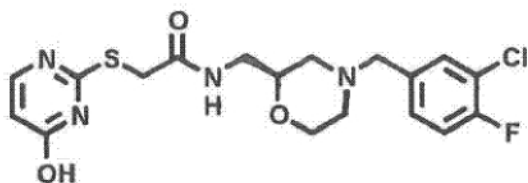
25 Mediante un procedimiento similar al de (1-5), el compuesto del título (140 mg) se obtuvo como un sólido amorfo blanco a partir del producto resultante (160 mg) de (185-2).

¹H-RMN (DMSO-d₆) δ 1,73-1,79 (1H, m), 1,99-2,06(1H, m), 2,52-2,62(2H, m), 3,09-3,13 (2H, m), 3,41-3,49(4H, m), 3,53(2H, s), 3,63(2H, s), 3,74-3,79(1H, m), 7,05-7,09(1H, m), 7,19-7,30(4H, m), 7,52 (1H, d, J=1,2Hz), 7,57(1H, d, J=8,3Hz), 8,15 (1H, dd, J=5,6, 5,6Hz).

MS (ESI)m/z: 483 [M+H].

30 **Ejemplo 187**

Síntesis de (2S)-N-[[4-(3-cloro-4-fluorobencil)morfolin-2-il]metil]-(4-hidroxipirimidin-2-iltio)acetamida



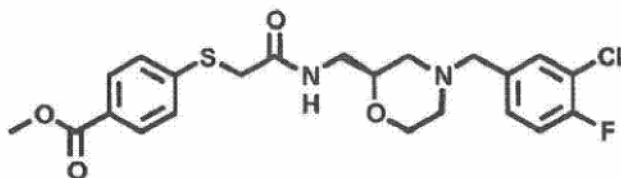
Mediante un procedimiento similar al de (1-4), el compuesto del título (80 mg) se obtuvo como un sólido blanco a partir de 2-mercaptouracilo (135 mg) y el producto resultante (400 mg) de (111-1).

¹H-RMN (DMSO-d₆) δ 1,75-1,82(1H, m), 1,97-2,06(1H, m), 2,51-2,57(1H, m), 2,63-2,68(1H, m), 3,09-3,14(2H, m), 3,39-3,50(4H, m), 3,73-3,77(1H, m), 3,79-3,87(2H, m), 6,12(1H, brs), 7,27-7,41(2H, m), 7,46-7,50(1H, m), 7,82 (1H, brs), 8,15-8,22 (1H, m), 12,74(1H, brs).

MS (ESI)m/z:427 [M-H] .

Ejemplo 188 (Ejemplo de Referencia)

Síntesis de (2S)-N-((4-(3-cloro-4-fluorobencil)morfolin-2-il]metil)-(4-metoxicarbonilfenil)ti)acetamida



10

Mediante un procedimiento similar al del Ejemplo 16, el compuesto del título (610 mg) se obtuvo como un sólido amorfo blanco a partir del producto resultante (330 mg) de (177-1) y dihidrocloruro de (2S)-2-aminometil-4-(3-cloro-4-fluorobencil)morfolina (490 mg).

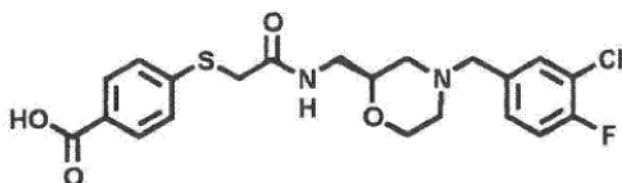
¹H-RMN (DMSO-d₆) δ 1,69-1,76(1H, m), 1,95-2,03(1H, m), 2,51-2,59(2H, m), 3,09-3,14(2H, m), 3,36(2H, s), 3,39-3,48(2H, m), 3,72-3,77(3H, m), 3,83(3H, s), 7,23-7,29(1H, m), 7,34(1H, dd, J=8,7, 9,1Hz), 7,40-7,46(3H, m), 7,83-7,87(2H, m), 8,24(1H, dd, J=5,8, 5,8Hz) .

15

MS (ESI)m/z: 467 [M+H].

Ejemplo 189 (Ejemplo de Referencia)

Síntesis de (2S)-(4-carboxifenil)ti)-N-[[4-(3-cloro-4-fluorobencil)morfolin-2-il]metil]acetamida



20

Mediante un procedimiento similar al de (1-5), el compuesto del título (340 mg) se obtuvo como un sólido amorfo blanco a partir del producto resultante (420 mg) del Ejemplo 188.

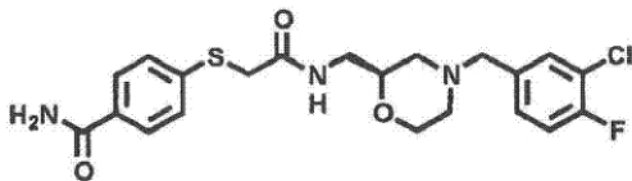
¹H-RMN (DMSO-d₆) δ 1,70-1,75(1H, m), 1,96-2,02(1H, m), 2,51-2,59(2H, m), 3,10-3,14(2H, m), 3,37(2H, s), 3,43-3,47(2H, m), 3,71-3,79(3H, m), 7,24-7,29(1H, m), 7,33 (1H, dd, J=8,7, 9,1Hz), 7,40(2H, d, J=8,5Hz), 7,43-7,46(1H, m), 7,83(2H, d, J=8,5Hz), 8,23(1H, dd, J=5,7, 5,7Hz), 12,85 (1H, brs).

25

MS (ESI)m/z:453 [M+H].

Ejemplo 190 (Ejemplo de Referencia)

Síntesis de (2S)-(4-carbamoilfenil)ti)-N-[[4-(3-cloro-4-fluorobencil)morfolin-2-il]metil]acetamida



Mediante un procedimiento similar al del Ejemplo 8, el compuesto del título (130 mg) se obtuvo como un sólido blanco a partir del producto resultante (220 mg) del Ejemplo 189.

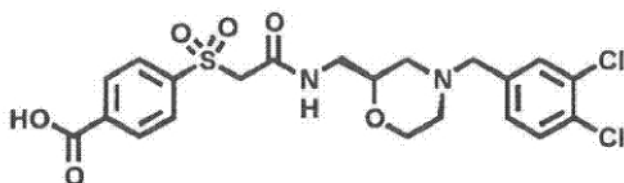
5 $^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6) δ 1,69-1,75(1H, m), 1,96-2,03(1H, m), 2,51-2,60(2H, m), 3,10-3,14(2H, m), 3,37(2H, s), 3,40-3,47(2H, m), 3,71-3,78(3H, m), 7,24-7,38(5H, m), 7,44-7,47(1H, m), 7,80(2H, d, $J=8,2\text{Hz}$), 7,91 (1H, brs), 8,20(1H, dd, $J=5,7, 5,7\text{Hz}$).

MS (ESI) m/z : 452 [M+H].

Ejemplo 191 (Ejemplo de Referencia)

Síntesis de (2S)-(4-carboxifenilsulfonyl)-N-([4-(3,4-diclorobencil)morfolin-2-il]metil)acetamida

10



(191-1) Síntesis de ácido 4-metoxicarbonilfenilsulfonilacético

Mediante un procedimiento similar al de (177-2), el compuesto del título (310 mg) se obtuvo como un sólido amorfo blanco a partir del producto resultante (450 mg) de (177-1).

15 (191-2) Síntesis de (2S)-N-([4-(3,4-diclorobencil)-morfolin-2-il]metil)-(4-metoxicarbonilfenilsulfonyl)acetamida

Mediante un procedimiento similar al del Ejemplo 16, el compuesto del título (140 mg) se obtuvo como un sólido amorfo blanco a partir del producto resultante (310 mg) de (191-1) y dihidrocloruro de (2S)-2-aminometil-4-(3,4-diclorobencil)morfolina (420 mg).

(191-3) Síntesis de (2S)-(4-carboxifenilsulfonyl)-N-([4-(3,4-diclorobencil)morfolin-2-il]metil)acetamida

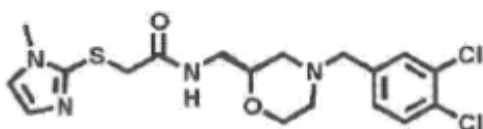
20 Mediante un procedimiento similar al de (1-5), el compuesto del título (70 mg) se obtuvo como un sólido blanco a partir del producto resultante (140 mg) de (191-2).

$^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6) δ 1,73-1,78(1H, m), 2,00-2,07(1H, m), 2,54-2,62(2H, m), 2,99-3,11(2H, m), 3,40-3,50(4H, m), 3,73-3,77(1H, m), 4,36(2H, s), 7,28-7,32(1H, m), 7,53-7,59(2H, m), 7,96(2H, d, $J=8,1\text{Hz}$), 8,15(2H, d, $J=8,1\text{Hz}$), 8,29(1H, dd, $J 5,4, 5,4\text{Hz}$).

25 MS (ESI) m/z :501[M+H].

Ejemplo 192

Síntesis de (2S)-N-([4-(3,4-diclorobencil)morfolin-2-il]metil)-(1-metil-1H-imidazol-2-iltio) acetamida



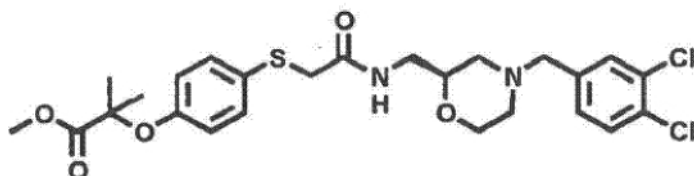
30 Mediante un procedimiento similar al de (1-4), el compuesto del título (250 mg) se obtuvo como un sólido amorfo blanco a partir de 2-mercapto-1-metil-1H-imidazol (180 mg) y el producto resultante (610 mg) de (1-2).

$^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6) δ 1,74-1,79 (1H, m), 2,00-2,07 (1H, m), 2,50-2,56(1H, m), 2,62-2,65(1H, m), 3,07-3,10(2H, m), 3,40-3,49(4H, m), 3,57(3H, s), 3,62(2H, s), 3,74-3,77(1H, m), 6,90(1H, s), 7,22(1H, s), 7,30(1H, dd, $J=1,8, 8,2\text{Hz}$), 7,54 (1H, d, $J=1,8\text{Hz}$), 7,57(1H, d, $J=8,2\text{Hz}$), 8,23(1H, dd, $J=5,6, 5,6\text{Hz}$).

MS(ESI)m/z:429[M+H].

5 Ejemplo 193 (Ejemplo de Referencia)

Síntesis de (2S)-N-[[4-(3,4-diclorobencil)morfolin-2-il]metil]-[4-(2-metoxicarbonil-2-propoxi)feniltio]-5 acetamida



(193-1) Síntesis de 2-(4-bromofenoxi)-2-metilpropionato de metilo

10 Ácido 2-(4-bromofenoxi)-2-metilpropiónico (1 g) se disolvió en metanol (5 ml), se añadió una cantidad catalítica de cloruro de tionilo, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 7 horas. Se añadió salmuera saturada a la mezcla de la reacción, y la mezcla se extrajo con un disolvente mixto de cloroformo-metanol. El extracto se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y el disolvente se evaporó bajo presión reducida para dar el compuesto del título (920 mg) como un aceite incoloro.

(193-2) Síntesis de ácido 4-(2-metoxicarbonil-2-propoxi)-feniltioacético

15 Mediante un procedimiento similar al de (161-1), el compuesto del título (430 mg) se obtuvo como un aceite incoloro a partir del producto resultante (440 mg) de (193-1) y ácido tioglicol (120 μl).

(193-3) Síntesis de (2S)-N-[[4-(3,4-diclorobencil)-morfolin-2-il]metil]-[4-(2-metoxicarbonil-2-propoxi)-feniltio]acetamida

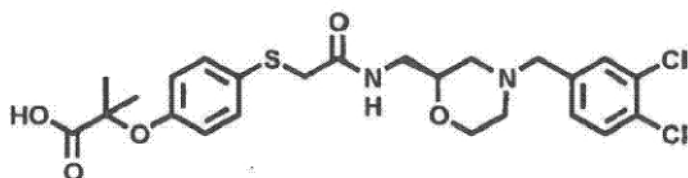
20 Mediante un procedimiento similar al del Ejemplo 16, el compuesto del título (630 mg) se obtuvo como un sólido amorfo blanco a partir del producto resultante (420 mg) de (193-2) y dihidrocloruro de (2S)-2-aminometil-4-(3,4-diclorobencil)morfolina (510 mg).

$^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6) δ 1,49(6H, s), 1,72-1,78(1H, m), 1,98-2,07(1H, m), 2,52-2,62(2H, m), 3,07-3,11(2H, m), 3,38-3,48(4H, m), 3,52(2H, s), 3,68(3H, s), 3,73-3,77(1H, m), 6,73(2H, d, $J=8,6\text{Hz}$), 7,25-7,31(3H, m), 7,53(1H, d, $J=1,3\text{Hz}$), 7,57(1H, d, $J=8,1\text{Hz}$), 8,05-8,09(1H, m).

25 MS (ESI)m/z:541 [M+H].

Ejemplo 194 (Ejemplo de Referencia)

Síntesis de (2S)-[4-(2-carboxi-2-propoxi)feniltio]-N-[[4-(3,4-diclorobencil)morfolin-2-il]metil]acetamida



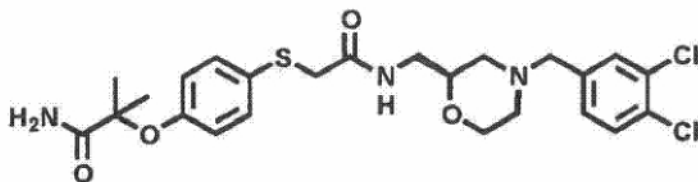
30 Mediante un procedimiento similar al de (1-5), el compuesto del título (360 mg) se obtuvo como un sólido amorfo blanco a partir del producto resultante (500 mg) de (193-3).

$^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6) δ 1,48(6H, s), 1,74-1,79(1H, m), 2,00-2,07 (1H, m), 2,54-2,57(1H, m), 2,60-2,62(1H, m), 3,07-3,10(2H, m), 3,38-3,49(4H, m), 3,51(2H, s), 3,74-3,77(1H, m), 6,77(2H, d, $J=8,9\text{Hz}$), 7,25-7,31(3H, m), 7,53-7,58(2H, m), 8,06(1H, dd, $J=5,7, 5,7\text{Hz}$).

MS (ESI)m/z: 527 [M+H].

Ejemplo 195 (Ejemplo de Referencia)

Síntesis de (2S)-(4-(2-carbamoil-2-propoxi)feniltio)-N-(f4-(3,4-diclorobencil)morfolin-2-il]metil}acetamida



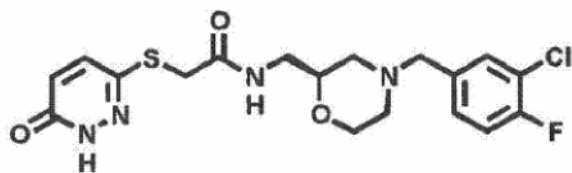
5 Mediante un procedimiento similar al del Ejemplo 8, el compuesto del título (180 mg) se obtuvo como un sólido amorfo blanco a partir del producto resultante (240 mg) del Ejemplo 194.

$^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6) δ 1,40(6H, s), 1,75-1,80(1H, m), 2,01-2,07(1H, m), 2,54-2,57(1H, m), 2,61-2,64(1H, m), 3,07-3,13(2H, m), 3,40-3,50(4H, m), 3,53(2H, s), 3,74-3,78(1H, m), 6,82-6,86(2H, m), 7,22-7,32(4H, m), 7,47(1H, brs), 7,52-7,59(2H, m), 8,06-8,12(1H, m).

MS(ESI)m/z:526[M+H].

10 Ejemplo 196

Síntesis de (2S) -N-([4-(3-cloro-4-fluorobencil)morfolin-2-il]metil)-(6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-iltio)-acetamida



(196-1) Síntesis de 3-mercapto-6-metoxipiridazina

15 Mediante un procedimiento similar al de (166-2), el compuesto del título (1,4 g) se obtuvo como un sólido amarillo a partir de 3-cloro-6-metoxipiridazina (2,1 g) y tiourea (1,7 g).

(196-2) Síntesis de 6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-iltioacetato de etilo

20 Mediante un procedimiento similar al de (1-4), un polvo blanco se obtuvo a partir del producto resultante (1,4 g) de (196-1) y bromoacetato de etilo (1,3 ml), y el polvo se disolvió en una solución de etanol- cloruro de hidrógeno 1 mol/L (20 ml), y la mezcla se calentó bajo reflujo durante 5 horas. El sólido precipitado en la mezcla de la reacción se recolectó por filtración para dar el compuesto del título (950 mg) como un sólido blanco

(196-3) Síntesis de ácido 6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-iltioacético

Mediante un procedimiento similar al de (1-5), el compuesto del título (280 mg) se obtuvo como un sólido blanco a partir del producto resultante (790 mg) de (196-2).

(196-4) Síntesis de (2S)-N-[[4-{3-cloro-4-fluorobencil)-morfolin-2-il]etil)-(6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-iltio)acetamida

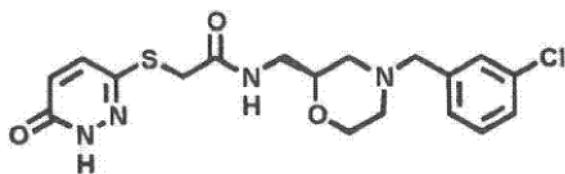
25 Mediante un procedimiento similar al del Ejemplo 16, el compuesto del título (260 mg) se obtuvo como un sólido blanco a partir del producto resultante (280 mg) de (196-3) y dihidrocloruro de (2S)-2-aminometil-4-(3-cloro-4-fluorobencil)morfolina (520 mg).

30 $^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6) δ 1,73-1,79(1H, m), 1,97-2,04(1H, m), 2,51-2,55(1H, m), 2,61-2,64(1H, m), 3,09-3,12(2E, m), 3,40-3,48(4H, m), 3,72-3,76(3H, m), 6,81-6,84(1H, m), 7,27-7,40(3H, m), 7,47-7,50(1H, ln), 8,13(1H, dd, J=5,8, 5,8Hz), 12,97(1H, s).

MS (ESI)m/z: 427 [M⁺H] .

Ejemplo 197

Síntesis de (2S)-N-[[4-(3-clorobencil)morfolin-2-il]metil)-(6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-iltio) acetamida



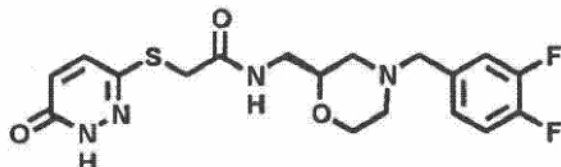
Mediante un procedimiento similar al de (144-2), el compuesto del título (150 mg) se obtuvo como un sólido blanco a partir del producto resultante (300 mg) de (196-2) y dihidrocloruro de (2S)-2-aminometil-4-(3-clorobencil)morfolina (400 mg).

- 5 $^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6) δ 1,74-1,79(1H, m), 1,98-2,44 (1H, m), 2,52-m), m), 2,62-2,65(1H, m), 3,09-3,12(2H, m), 3,40-3,49(4H, m), 3,72-3,76(3H, m), 6,82(1H, d, J=9,8Hz), 7,24-7,36(4H, m), 7,39(1H, d, J=9,8Hz), 8,13(1H, dd, J=5,7,5,7Hz), 12,96(1x, s).

MS(ESI)m/z:409[M+H].

Ejemplo 198

- 10 Síntesis de (2S)-N-([4-(3,4-difluorobencil)morfolin-2-il]metil)-(6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-iltio)acetamida



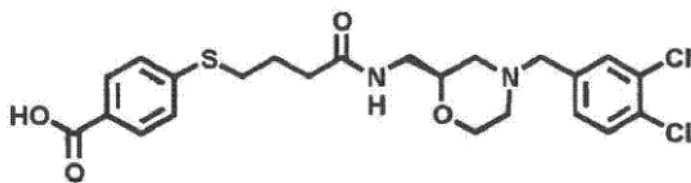
Mediante un procedimiento similar al de (144-2), el compuesto del título (110 mg) se obtuvo como un sólido blanco a partir del producto resultante (300 mg) de (196-2) y dihidrocloruro de (2S)-2-aminometil-4-(3,4-difluarobencil)morfolina (400 mg).

- 15 $^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6) δ 1,73-1,79(1H, m), 1,98-2,04(1H, m), 2,51-2,55(1H, m), 2,61-2,64(1H, m), 3,09-3,12(2H, m), 3,41-3,49(4H, m), 3,71-3,77(3H, m), 6,82(1H, d, J=9,8Hz), 7,12-7,16(1H, m), 7,29-7,41(3H, m), 8,13(1H, dd, J=5,5, 5,5Hz), 12,97(1H, s).

MS (ESI)m/z: 411 [M+H].

Ejemplo 199 (Ejemplo de Referencia)

- 20 Síntesis de (2S)-4-(4-carboxifeniltio)-N-([4-(3,4-diclorobencil)morfolin-2-il]metil)butiramida



(199-1) Síntesis de { 2S } -N-; [4-(3, 4-diclorobencil)-morfolin-2-il]metil-4-clorobutiramida

Mediante un procedimiento similar al de (1-1), el compuesto del título (1,4 g) se obtuvo como un aceite incoloro a partir de dihidrocloruro de (2S)-2-aminometil-4-(3,4-diclorobencil)morfolina (2 g) y cloruro de 4-clorobutirilo (680 μl).

- 25 (199-2) Síntesis de (2S)-4-(4-carboxifeniltio)-N-([4-(3,4-diclorobencil)morfolin-2-il]metil)butiramida

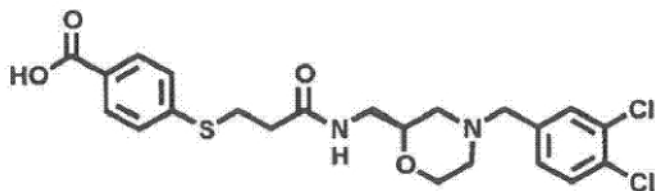
Mediante un procedimiento similar al de (1-4), el compuesto del título (190 mg) se obtuvo como un sólido amorfo blanco a partir de ácido 4-mercaptobenzoico (160 mg) y el producto resultante (410 mg) de (199-1).

- 30 $^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6) δ 1,75-1,84(3H, m), 2,02-2,09(1H, m), 2,23(2H, t, J= 7 . 1Hz), 2,54-2,58(1H, m), 2,64-2,68(1H, m), 3,01(2H, t, J=7,1Hz), 3,08-3,11(2H, m), 3,44-3,51(4H, m), 3,74-3,78(1H, m), 7,28(1H, dd, J=1,5, 8,1Hz), 7,37(2H, d, J=8,4Hz), 7,52(1H, d, J=1,5Hz), 7,57(1H, d, J=8,1Hz), 7,85(2H, d, J=8,4Hz), 7,93(1H, dd, J=5,7, 5,7Hz).

MS(ESI)m/z:497 [M+H].

Ejemplo 200 (Ejemplo de Referencia)

Síntesis de (2S)-3-(4-carboxifeniltio)-N-([4-(3,4-diclorobencil)morfolin-2-il]metil)propionamida



5

(200-1) Síntesis de (2S)-N-([4-(3,4-diclorobencil)morfolin-2-il]metil)-3-cloropropionamida

- 5 Mediante un procedimiento similar al de (1-1), el compuesto del título (600 mg) se obtuvo como un aceite incoloro a partir de dihidrocloruro de (2S)-2-aminometil-4-(3,4-diclorobencil)morfolina (500 mg) y cloruro de 3-cloropropionilo (160 µl).

(200-2) Síntesis de (2S)-3-(4-carboxifeniltio)-N-([4-(3,4-diclorobencil)morfolin-2-il]metil)propionamida

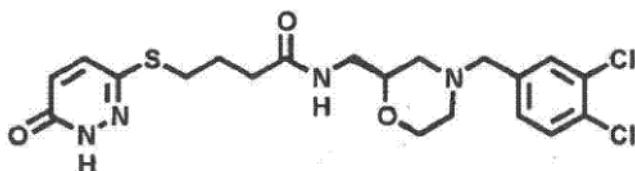
- 10 Mediante un procedimiento similar al de (1-4), el compuesto del título (240 mg) se obtuvo como un sólido amorfo blanco a partir de ácido 4-mercaptobenzoico (200 mg) y el producto resultante (600 mg) de (200-1).

¹H-RMN (DMSO-d₆) δ 1,77-1,83(1H, m), 2,02-2,09(1H, m), 2,45(2H, t, J=6,9Hz), 2,55-2,58(1H, m), 2,66-2,69(1H, m), 3,08-3,11(2H, m), 3,20(2H, t, J=6,9Hz), 3,42-3,52(4H, m), 3,74-3,78(1H, m), 7,2B-7,31(1H, m), 7,35(2H, d, J=8,2Hz), 7,53-7,58(2H, m), 7,84 (2H, d, J=8,2Hz), 8,01(1H, dd, J=5,4, 5,4Hz), 12,85(1H, m),,

MS {ESI}m/z:483 [M+H].

15 **Ejemplo 201**

Síntesis de (2S)-N-([4-(3,4-diclorobencil)morfolin-2-il]metil)-4-(6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-iltio)butiramida



(201-1) Síntesis de 4-(6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-iltio)butirato de metilo

- 20 Mediante un procedimiento similar al de (196-2), el compuesto del título (350 mg) se obtuvo como un sólido amarillo a partir del producto resultante (300 mg) de (196-1) y 4-clorobutirato de metilo.

(201-2) Síntesis de (2S)-N-([4-(3,4-diclorobencil)morfolin-2-il]metil)-4-(6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-iltio)butiramida

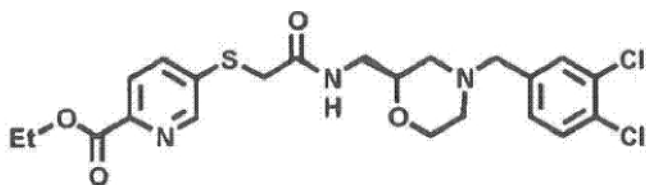
Mediante un procedimiento similar al de (144-2), el compuesto del título (460 mg) se obtuvo como un sólido amorfo blanco a partir del producto resultante (350 mg) de (201-1) y dihidrocloruro de (2S)-2-aminometil-4-(3,4-diclorobencil)morfolina (340 mg).

- 25 ¹H-RMN (DMSO-d₆) δ 1,74-1,83(3H, m), 2,02-2,08(1H, m), 2,18(2H, t, J=7,2Hz), 2,55-2,58(1H, m), 2,63-2,66(1H, m), 2,95(2H, t, J=7,2Hz), 3,05-3,09(2H, m), 3,39-3,51(4H, m), 3,74-3,78(1H, m), 6,80(1H, d, J=9,8Hz), 7,28-7,33(2H, m), 7,53(1H, d, J=1,7Hz), 7,57(1H, d, J=8,1Hz), 7,93(1H, dd, J=5,8, 5,8Hz), 12,95(1H, s).

MS(ESI)m/z:471[M+H].

Ejemplo 202

- 30 Síntesis de (2S)-N-([4-(3,4-diclorobencil)morfolin-2-il]metil)-(2-etoxicarbonilpiridin-5-iltio)acetamida



(202-1) Síntesis de ácido 2-etoxicarbonilpiridin-5-iltioacético

Mediante un procedimiento similar al de (161-1), el compuesto del título (600 mg) se obtuvo como un aceite incoloro a partir de 5-bromo-2-etoxicarbonilpiridina (970 mg) y ácido tioglicol (350 μ l).

5 (202-2) Síntesis de (2S)-N-[[4-(3,4-diclorobencil)morfolin-2-il]metil]-(2-etoxicarbonilpiridin-5-iltio)acetamida

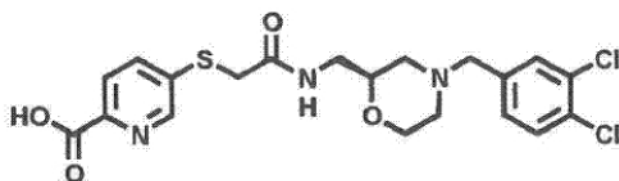
Mediante un procedimiento similar al del Ejemplo 16, el compuesto del título (730 mg) se obtuvo como un sólido amorfo blanco a partir del producto resultante (600 mg) de (202-1) y dihidrocloruro de (2S)-2-aminometil-4-(3,4-diclorobencil)morfolina (550 mg).

10 $^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6) δ 1,29(3H, t, J=7.1Hz), 1,70-1,75(1H, m), 1,97-2,03(1H, m), 2,52-2,59(2H, m), 3,10-3,14(2H, m), 3,39-3,48(4H, m), 3,73-3,77(1H, m), 3,3(2H, s), 4,00(2H, q, J=7,1Hz), 7,27(1H, dd, J=1,5, 8,4Hz), 7,51(1H, d, J=1,5Hz), 7,57(1H, d, J=8,4Hz), 7,91(1H, dd, J=2,2, 8,4Hz), 7,96(1H, d, J=8,4Hz), 8,31(1H, dd, J=5,7, 5,7Hz), 8.62(1H, d, J=2,2Hz).

MS (ESI) m/z :498 [M+H].

Ejemplo 203

15 Síntesis de (2S)-(2-carboxipiridin-5-iltio)-N-[[4-(3,4-diclorobencil)morfolin-2-il]metil]acetamida



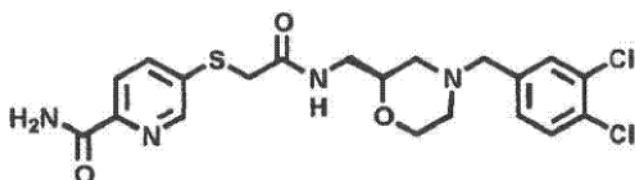
Mediante un procedimiento similar al de (1-5), el compuesto del título (460 mg) se obtuvo como un sólido blanco a partir del producto resultante (620 mg) de (202-2).

20 $^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6) δ 1,69-1,84(1H, m), 1,95-2,10(1H, m), 2,51-2,69(2H, m), 3,10-3,15(2H, m), 3,40-3,51(4H, m), 3,75-3,86(3H, m), 7,28-7,31(1H, m), 7,53-7,60(2H, m), 7,90(1H, dd, J=2,2, 8,1Hz), 7,94(1H, d, J=8,1Hz), 8,30-8.31(1H, m), 8,60(1H, d, J=2,2Hz).

MS(ESI)m/z:470[M+H].

Ejemplo 204

Síntesis de (2S)-(2-carbamoilpiridin-5-iltio)-N-[[4-(3,4-diclorobencil)morfolin-2-il]metil]acetamida



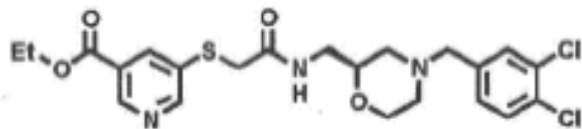
25 Mediante un procedimiento similar al del Ejemplo 8, el compuesto del título (230 mg) se obtuvo como un sólido amorfo blanco a partir del producto resultante (270 mg) del Ejemplo 203.

30 $^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6) δ 1,69-1,74(1H, m), 1,97-2,04(1H, m), 2,52-2,60(2H, m), 3,10-3,13(2H, m), 3,39-3,47(4H, m), 3,74-3,83(3H, m), 7,27(1H, dd, J=1,6, 8,4Hz), 7,52(1H, d, J=1,6Hz), 7,57(1H, d, J=8,4Hz), 7,61(1H, brs), 7,91-7,96(2H, m), 8,04(1H, brs), 8,27(1H, dd, J=5,7, 5,7Hz), 8,54(1H, s).

MS (ESI)m/z:469[M+H].

Ejemplo 205

Síntesis de (2S)-N-[[4-(3,4-diclorobencil)morfolin-2-il]metil]-(3-etoxicarbonilpiridin-5-iltio)acetamida



5 (205-1) Síntesis de ácido 3-etoxicarbonilpiridin-5-iltioacético

Mediante un procedimiento similar al de (161-1), el compuesto del título (580 mg) se obtuvo como un aceite incoloro a partir de 5-bromo-3-etoxi-carbonilpiridina (670 mg) y ácido tioglicol (300 µl).

(205-2) Síntesis de (2S)-N-[[4-(3,4-diclorobencil)morfolin-2-il]metil]-(3-etoxicarbonilpiridin-5-iltio)-acetamida

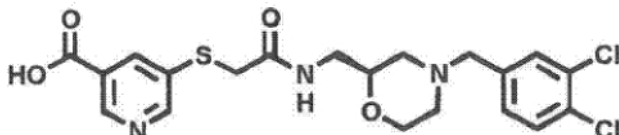
10 Mediante un procedimiento similar al del Ejemplo 16, el compuesto del título (480 mg) se obtuvo como un sólido amorfo blanco a partir del producto resultante (260 mg) de (205-1) y dihidrocloruro de (2S)-2-aminometil-4-(3,4-diclorobencil)morfolina (350 mg).

¹H-RMN (DMSO-d₆) δ 1,32 (3H, t, J=7,1Hz), 1,70-1,75(1H, m), 1,97-2,04(1H, m), 2,52-2,59(2H, m), 3,08-3,11(2H, m), 3,39-3,47(4H, m), 3,72-3,77(3H, m), 4,34(2H, q, J=7,1Hz), 7,27(1H, dd, J=1,5, 8,3Hz), 7,51(1H, d, J=1,5Hz), 7,56(1H, d, J=8,3Hz), 8,22-8,28(2H, m), 8,77(1H, d, J=2,3Hz), 8,88(1H, d, J=1,8Hz).

15 MS (ESI)m/z: 498 [M+H] .

Ejemplo 206

Síntesis de (2S)-(3-carboxipiridin-5-iltio)-N-[[4-(3,4-diclorobencil)morfolin-2-il]metil]acetamida



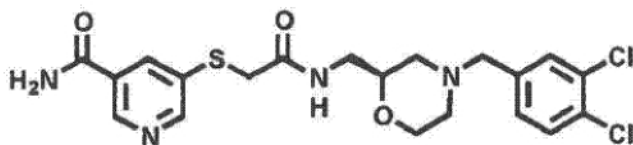
20 Mediante un procedimiento similar al de (1-5), el compuesto del título (240 mg) se obtuvo como un sólido amorfo blanco a partir del producto resultante (410 mg) de (205-2).

¹H-RMN (DMSO-d₆) δ 1,70-1,76(1H, m), 1,98-2,05(1H, m), 2,52-2,60(2H, m), 3,00-3,12(2H, m), 3,38-3,47(4H, m), 3,72-3,77(3H, m), 7,28(1H, dd, J=1,8, 8,4Hz), 7,52(1H, d, J=1,8Hz), 7,56(1H, d, J=8,4Hz), 8,21-8,22(1H,), 8,25(1H, dd, J=5,8, 5. 8Hz), 9,73(1H, c, J=2,2Hz), 8,86 (1H, d, J=1,6Hz).

25 MS (ESI)m/z: 470 [M+H].

Ejemplo 207

Síntesis de (2S)-(3-carbamoilpiridin-5-iltio)-N-[[4-(3,4-diclorobencil)morfolin-2-il]metil]acetamida



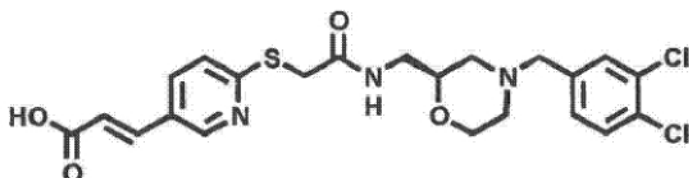
30 Mediante un procedimiento similar al del Ejemplo 8, el compuesto del título (150 mg) se obtuvo como un sólido amorfo blanco a partir del producto resultante (180 mg) del Ejemplo 206.

$^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6) δ 1,69-1,75(1H, m), 1,97-2,04(1H, m), 2,51-2,60(2H, m), 3,08-3,12(2H, m), 3,37-3,47(4H, m), 3,71-3,79(3H, m), 7,28(1H, dd, $J=1,5, 8,2\text{Hz}$), 7,53(1H, d, $J=1,5\text{Hz}$), 7,57(1H, d, $J=8,2\text{Hz}$), 7,66(1H, brs), 8,16(1H, brs), 8,18-8,20(1H, m), 8,22(1H, dd, $J=5,7, 5,7\text{Hz}$), 8,65(1H, d, $J=2,2\text{Hz}$), 8,33(1H, d, $J=1,5\text{Hz}$).

MS(ESI)m/z:469[M+H].

5 Ejemplo 208

Síntesis de (2S)-(E)-N-[[4-(3,4-diclorobencil)morfolin-2-il]metil]-[5-(2-carboxieten-1-il)piridin-2-iltio]acetamida



(208-1) Síntesis de (E)-5-(2-terc-butoxicarboniletén-1-il) piridin-2-iltioacetato de etilo

10 Mediante un procedimiento similar al de (1-4), el compuesto del título (600 mg) se obtuvo como un sólido amorfo blanco a partir de (E)-2-cloro-5-(2-terc-butoxicarboniletén-1-il)piridina (800 mg) y tioglicolato de metilo (290 μl).

(208-2) Síntesis de (2S)-(E)-N-[[4-(3,4-diclorobencil)-morfolin-2-il]metil]-[5-(2-carboxieten-1-il)piridin-2-tio]acetamida

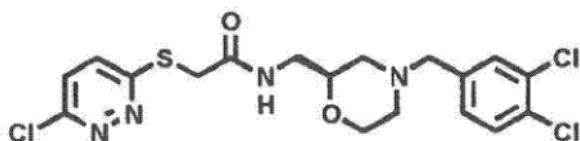
15 Mediante un procedimiento similar al de (144-2), un sólido amorfo blanco se obtuvo a partir del producto resultante (440 mg) de (208-1) y dihidrocloruro de (2S)-2-aminometil-4-(3,4-diclorobencil)morfolina (420 mg). El sólido se disolvió en ácido trifluoroacético (3 ml) y la mezcla se agitó durante 1 hora. El disolvente se evaporó, y el residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice utilizando un disolvente mixto de cloroformo y metanol como un eluyente. El disolvente se evaporó a partir del eluyente para dar el compuesto del título (310 mg) como un sólido amorfo blanco.

20 $^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6) δ 1,70-1,82(1H, m), 1,93-2,10(1H, m), 2,51-2,70(2H, m), 3,10-3,20(2H, m), 3,40-3,60(4H, m), 3,75-3,92(3H, m), 6,60(1H, d, $J=16,2\text{Hz}$), 7,30-7,36(1H, m), 7,38 (1H, d, $J=8,4\text{Hz}$), 7,58(1H, d, $J=16,2\text{Hz}$), 7,59-7,63(2H, m), 8,03(1H, dd, $J=2,0, 8,4\text{Hz}$), 8,17-3,26(1H, m), 8,64(1H, d, $J=2,0\text{Hz}$), 12,44(1H, brs).

MS(ESI)m/z:496[M+H].

Ejemplo 209

Síntesis de (2S)-(3-cloropiridazin-6-iltio) -N-[[4-(3,4-diclorobencil)morfolin-2-il]metil]acetamida



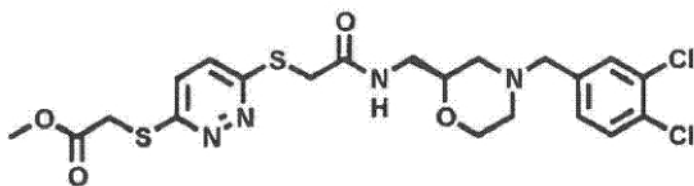
25 Mediante un procedimiento similar al de (144-2), el compuesto del título (220 mg) se obtuvo como un sólido blanco a partir de 3-cloropiridazin-6-iltioacetato de metilo (219 mg).

$^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6) δ 1,77-1,82(1H, m), 1,99-2,06(1H, m), 2,52-2,55(1H, m), 2,65-2,68(1H, m), 3,11-3,14(2H, m), 3,45-3,50(4H, m), 3,73-3,76(1H, m), 3,98(2H, s), 7,28-7,30(1H, m), 7,53(1H, s), 7,56 (1H, d, $J=8,0\text{Hz}$), 7,74 (1H, d, $J=9,3\text{Hz}$), 7,80(1H, d, $J=9,3\text{Hz}$), 8,26(1H, dd, $J=5,7, 5,7\text{Hz}$).

30 MS (ESI)m/z: 461 [M+H].

Ejemplo 210

Síntesis de (2S)-N-[[4-(3,4-diclorobencil)morfolin-2-il]metil]-[3-(metoxicarbonil)metiltiopiridazin-6-iltio]acetamida



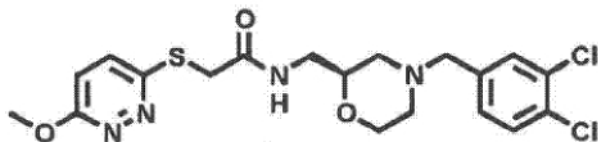
Mediante un procedimiento similar al de (1-4), el compuesto del título (54 mg) se obtuvo como un aceite amarillo a partir del producto resultante {462 mg} del Ejemplo 209 y tioglicolato de metilo (91 µl)

5 $^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6) δ 1,75-1,80(1H, m), 1,99-2,04(1H, m), 2,53-2,55(1H, m), 2,62-2,65(1H, m), 3,10-3,13(2H, m), 3,43-3,48(4H, m), 3,64(3H, s), 3,73-3,76(1H, m), 3,96(2H, s), 4,15 (2H, s), 7,28-7,30(1H, m), 7,53-7,59(4H, m), 8,24-8,27(1H, m).

MS(ESI)m/z:531 [M+H].

Ejemplo 211

Síntesis de (2S)-N- { (4- { 3, 4-diclorobencil) morfolin-2-il}metil)-(3-metoxipiridazin-6-iltio) acetamida



10 Mediante un procedimiento similar al de (144-2), el compuesto del título (109 mg) se obtuvo como un aceite marrón a partir de 3-metoxipiridazin-6-iltioacetato de metilo (214 mg) y dihidrocloruro de (2S)-2-aminometil-4-(3,4-diclorobencil)morfolina (348 mg).

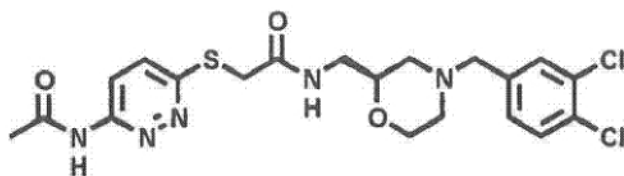
15 $^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6) δ 1,75-1,81(1H, m), 1,99-2,04(1H, m), 2,52-2,55(1H, m), 2,62-2,65(1H, m), 3,11-3,14(2H, m), 3,44-3,48(4H, m), 3,73-3,76(1H, m), 3,91(2H, s), 3,95(3H, s), 7,13(1H, d, J=9,0Hz), 7,27-7,29(1H, m), 7,52(1H, d, J=1,6Hz), 7,59(2H, t, J=9,4Hz), 8,19(1H, dd, J=5,8, 5,8Hz).

MS(ESI)m/z:457[M+H].

Ejemplo 212

Síntesis de (2S)-(3-acetaminopiridazin-6-iltio)-N-[(4-(3,4-diclorobencil)morfolin-2-il]metil}acetamida

20



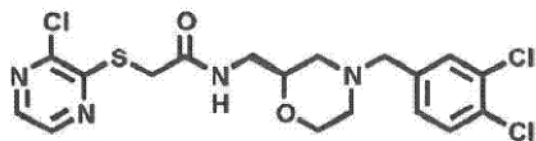
Mediante un procedimiento similar al de (144-2), el compuesto del título (55 mg) se obtuvo como un sólido marrón a partir de 3-acetaminopiridazin-6-iltioacetato de metilo (483 mg) y dihidrocloruro de (2S)-2-aminometil-4-(3,4-diclorobencil)morfolina (696 mg).

25 $^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6) δ 1,73-1,78 (1H, m), 2,00-2,02 (1H, m), 2,11(3H, s), 2,50-2,63(2H, m), 3,12(2H, brs), 3,37-3,43(4H, m), 3,72-3,75(1H, m), 3,94(2H, s), 7,27-7,29(1H, m), 7,52-7,66(3H, m), 8,15-8,20(2H, m), 10,99(1H, s).

MS (ESI)m/z:484 [M+H].

Ejemplo 213

Síntesis de (2S)-(2-cloropirazin-3-iltio)-N-((4-(3,4-diclorobencil)morfolin-2-il)metil}acetamida



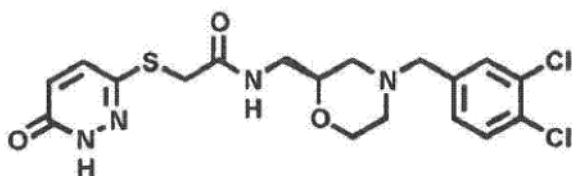
Mediante un procedimiento similar al de (144-2), el compuesto del título (170 mg) se obtuvo como un sólido amorfo amarillo pálido a partir de 2-cloropirazin-3-iltioacetato de metilo (981 mg) y dihidrocloruro de (2S)-aminometil-4-(3,4-diclorobencil)morfolina (1,57 g)

- 5 $^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6) δ 1,76-1,81 (1H, m), 2,00-2,07(1H, m), 2,50-2,57(1H, m), 2,63-2,66(1H, m), 3,09-3,13 (2H, m), 3,31-4,9(4H, m), 3,74-3,77(1H, m), 3,91(2H, s), 7,28-7,31(1H, m), 7,54-7,59(2H, m), 8,20-8,23(2H, m), 8,45(1H, d, $J=2,4\text{Hz}$).

MS (ESI) m/z :461 [M+H].

Ejemplo 214

- 10 Síntesis de (2S)-N-([4-(3,4-diclorobencil)morfolin-2-il]metil)-(6-oxo-1,6-dihidrapiridazin-3-iltio) acetamida



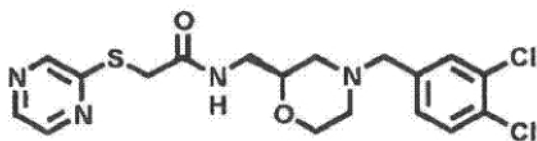
Mediante un procedimiento similar al de (144-2), el compuesto del título (108 mg) se obtuvo como un sólido marrón a partir de 6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-iltioacetato de metilo (203 mg) y dihidrocloruro de (2S)-2-aminometil-4-(3,4-diclorobencil)morfolina (348 mg).

- 15 $^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6) δ 1,75-1,80(1H, m), 2,00-2,05(1H, m), 2,50-2,65(2H, m), 3,11(2H, brs), 3,45(4H, brs), 3,72(3H, brs), 6,81-6,83(1H, m), 7,29-7,31(1H, m), 7,37-7,40(1H, m), 7,54-7,59(2H, m), 8,13(1H, brs), 12,97(1H, brs).

MS (ESI) m/z : 443 [M+H].

Ejemplo 215

Síntesis de (2S)-N-([4-(3,4-diclorobencil)morfolin-2-il]metil)-(pirazin-2-iltio)acetamida



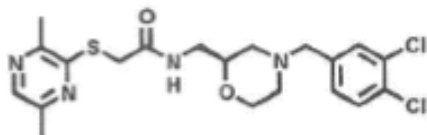
- 20 Mediante un procedimiento similar al de (144-2), el compuesto del título (1,0 g) se obtuvo como un sólido blanco a partir de pirazin-2-iltioacetato de metilo (829 mg) y dihidrocloruro de (2S)-2-aminometil-4-(3,4-diclorobencil)morfolina (1,57 g).

- 25 $^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6) δ 1,74-1,80(1H, m), 2,02-2,03(1H, m), 2,54-2,56(1H, m), 2,61-2,64(1H, m), 3,10-3,13(2H, m), 3,45-3,48(4H, m), 3,74-3,76(1H, m), 3,88(2H, s), 7,28-7,30(1H, m), 7,53(1H, s), 7,58(1H, d, $J=8,0\text{Hz}$), 8,20 (1H, brs), 8,33(1H, s), 8,42(1H, s), 8,62(1H, s).

MS (ESI) m/z : 427 [M+H].

Ejemplo 216

Síntesis de (2S)-N-([4-(3,4-diclorobencil)morfolin-2-il]metil)-(3,6-dimetilpirazin-2-iltio)acetamida



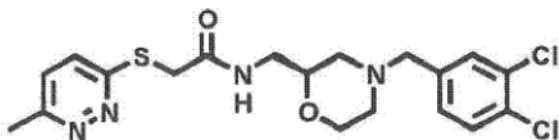
Mediante un procedimiento similar al de (144-2), el compuesto del título (330 mg) se obtuvo como un sólido blanco a partir de 3,6-dimetilpirazin--2-iltioacetato de metilo (488 mg) y dihidrocloruro de (2S)-2-aminometil-4-(3,4-diclorobencil)morfolina (800 mg).

- 5 $^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6) δ 1,73-1,78(1H, m), 1,95-2,02(1H, m), 2,38(3H, s), 2,40(3H, s), 2,49-2,55(1H, m), 2,60-2,63(1H, m), 3,10-3,13(2H, m), 3,41-3,48(4H, m), 3,72-3,75(1H, m), 3,85-3,90(2H, m), 7,27-7,29(1H, m), 7,52(1H, d, J=1,7Hz), 7,57(1H, d, J=8,4Hz), 8,09 (1H, s), 8,12(1H, dd, J=5,8, 5,8Hz) .

MS(ESI)m/z:455[M+H].

Ejemplo 217

- 10 Síntesis de (2S)-N-[[4-(3,4-diclorobencil)morfolin-2-il]metil]-(6-metilpiridazin-3-iltio)acetamida



(2171) Síntesis de 3-cloro- 6-di-(terc-butoxicarbonil)metilpiridazina

- 15 Hidruro de sodio (60%, 333 mg) se suspendió en dioxano (20 ml), se añadió di(terc-butil)malonato (1,13 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Se añadió 3,6-dicloropiridazina (0,75 g) a la mezcla de la reacción y la mezcla se calentó bajo reflujo durante 1 hora. La mezcla de la reacción se vertió en agua, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con a solución acuosa saturada de carbonato hidrógeno de sodio y salmuera saturada, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y el disolvente se evaporó bajo presión reducida. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice utilizando un disolvente mixto de acetato de etilo y hexano como un eluyente. El disolvente se evaporó a partir del eluyente para dar el compuesto del título (1,44 g) como un sólido amarillo.
- 20

(217-2) Síntesis de 6-di-(terc-butoxicarbonil)metilpiridazin-3-iltioacetato de metilo

Mediante un procedimiento similar al de (1-4), el compuesto del título (1,64 g) se obtuvo como un aceite amarillo a partir del producto resultante (1,82 g) de (217-1) y tioglicolato de metilo (499 μl).

- 25 (217-3) Síntesis de (2S)-[6-di-(terc-butoxicarbonil)-metilpiridazin-3-iltio]-N-1[4-(3,4-diclorobencil)morfolin-2-il]metil]acetamida

Mediante un procedimiento similar al de (144-2), el compuesto del título (940 mg) se obtuvo como un aceite marrón-rojo a partir del producto resultante (1,21 g) de (217-2) y dihidrocloruro de (2S)-2-aminometil-4-(3,4-diclorobencil)morfolina (1,04 g).

(217-4) Síntesis de (2S)-N-[[4-(3,4-diclorobencil)morfolin-2-il]metil]-(6-metilpiridazin-3-iltio)acetamida

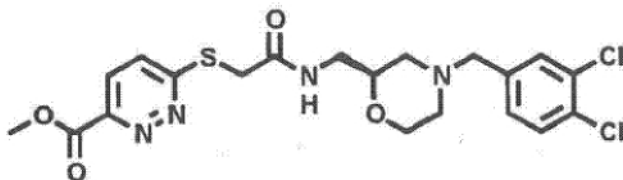
- 30 El producto resultante (940 mg) de (217-3) se disolvió en ácido trifluoroacético (6 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de la reacción se ajustó hasta pH=4 con una solución acuosa de hidróxido de sodio 1 mol/l. Se añadió salmuera saturada a la solución obtenida, y la mezcla se extrajo con un disolvente mixto de cloroformo-metanol. El extracto se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y el disolvente se evaporó bajo presión reducida. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice utilizando un disolvente mixto de cloroformo y metanol como un eluyente. El disolvente se evaporó a partir del eluyente para dar el compuesto del título (265 mg) como un sólido blanco.
- 35

$^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6) δ 1,79-1,82(1H, m), 1,99-2,03(1H, m), 2,52-2,56(4H, m), 2,68-2,70(1H, m), 3,12-3,15(2H, m), 3,41-3,43(4H, m), 3,73-3,76(1H, m), 3,95(2H, s), 7,28(1H, d, J=7,9Hz), 7,41(1H, d, J=8,8Hz), 7,52-7,58(3H, m), 8,23(1H, dd, J=5,6, 5,6Hz).

- 40 MS (ESI) m/z: 441 [M+H].

Ejemplo 218

Síntesis de (2S)-N-[[4-(3,4-diclorobencil)morfolin-2-il]metil]-(3-metoxicarbonilpiridazin-6-iltio)acetamida



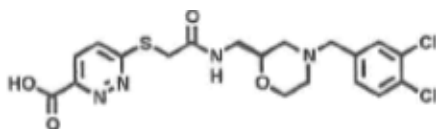
5 Mediante un procedimiento similar al del Ejemplo 16, el compuesto del título (388 mg) se obtuvo como un sólido blanco a partir de ácido 3-metoxicarbonilpiridazin-6-iltioacético (799 mg) y dihidrocloruro de (2S)-2-aminometil-4-(3,4-diclorobencil)morfolina (1,22 g).

$^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6) δ 1,77-1,82(1H, m), 1,98-2,05(1H, m), 2,49-2,54(1H, m), 2,66-2,69(1H, m), 3,12-3,15(2H, m), 3,45-3,51 (4H, m), 3,73-3,76(1H, m), 3,88(3H, s), 4,07(2H, s), 7,27-7,29(1H, m), 7,51(1H, s), 7,57(1H, d, J=8,0Hz), 7,87(1H, d, J=9,0Hz), 8,00 (1H, d, J=9,0Hz), 8,30(1H, dd, J=5,7, 5,7Hz).

10 MS (ESI)m/z: 485[M+H].

Ejemplo 219

Síntesis de (2S)-(3-carboxipiridazin-6-iltio)-N-[[4-(3,4-diclorobencil)morfolin-2-il]metil]acetamida



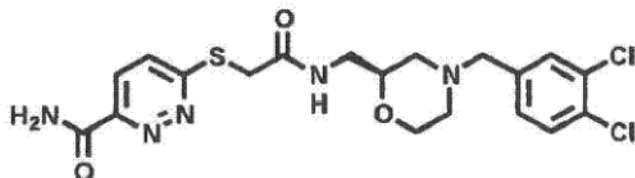
15 Mediante un procedimiento similar al de (1-5), el compuesto del título (164 mg) se obtuvo como un sólido blanco a partir del producto resultante (270 mg) del Ejemplo 218.

$^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6) δ 1,81-1,87(1H, m), 2,04-2,10(1H, m), 2,55-2,58(1H, m), 2,70-2,73(1H, m), 3,10-3,18(2H, m), 3,43-3,55(4H, m), 3,74-3,77(1H, m), 4,06(2H, s), 7,28-7,30(1H, m), 7,53(1H, d, J=1,3Hz), 7,57(1H, d, J=8,2Hz), 7,83(1H, d, J=9,0Hz), 7,97(1H, d, J=9,0Hz), 8,29(1H, dd, J=5,6, 5,6Hz)

MS(ESI)m/z:471[M+H].

20 Ejemplo 220

Síntesis de (2S)-(3-carbamoilpiridazin-6-iltio)-N-[[4-(3,4-diclorobencil)morfolin-2-il]metil]acetamida



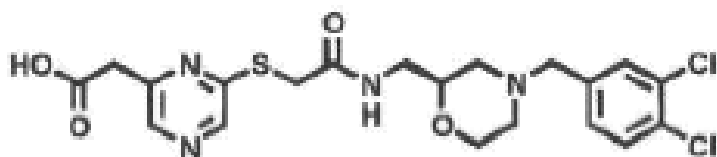
Mediante un procedimiento similar al del Ejemplo 16, el compuesto del título (46 mg) se obtuvo como un sólido amarillo pálido a partir del producto resultante (67 mg) del Ejemplo 219 y cloruro de amonio (46 mg).

25 $^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6) δ 1,74-1,80(1H, m), 1,98-2,04(1H, m), 2,50-2,55(1H, m), 2,62-2,65(1H, m), 3,12-3,14(2H, m), 3,42-3,48(4H, m), 3,73-3,76(1H, m), 4,06(2H, s), 7,27-7,29 (1H, m), 7,52(1H, d, J=1,2Hz), 7,57(1H, d, J=8,4Hz), 7,85(2H, d, J=9,0Hz), 7,99(1H, d, J=9,0Hz), 8,24(1H, dd, J=5,6, 5,6Hz), 8,40(1H, brs).

MS (ESI) m/z:470 [M+H] .

Ejemplo 221

30 Síntesis de (2S)-[6-(carboximetil)pirazin-2-iltio]-N-[[4-(3,4-diclorobencil)morfolin-2-il]metil]acetamida



(221-1) Síntesis de 2-cloro-6-di-(terc-butoxicarbonil)metilpirazina

Mediante un procedimiento similar al de (217-1), el compuesto del título (2,11 g) se obtuvo como un sólido blanco a partir de ácido di-(terc-butoxicarbonil)malónico (2,26 ml) y 2,6-dicloropirazina (1,49 g)

5 (221-2) Síntesis de 6-di-(terc-butoxicarbonil)metilpirazin-2-iltioacetato de metilo

Mediante un procedimiento similar al de (1-4), el compuesto del título (1,92 g) se obtuvo como un aceite amarillo a partir del producto resultante (2,11 g) de (221-1) y tioglicolato de metilo (581 µl)

(221-3) Síntesis de (2S)-[6-di-(terc-butoxicarbonil)-metilpirazin-2-iltio]-N-([4-(3,4-diclorobencil)morfolin-2-il]metil)acetamida

10 Mediante un procedimiento similar al de (144-2), el compuesto del título (1,57 g) se obtuvo como un sólido blanco a partir del producto resultante (1,20 g) de (221-2) y dihidrocloruro de (2S)-2-aminometil-4-(3,4-diclorobencil)morfolina (1,04 g).

(221-4) Síntesis de (2S)-[6-(carboximetil)pirazin-2-iltio]-N-([4-(3,4-diclorobencil)morfolin-2-il]metil)acetamida

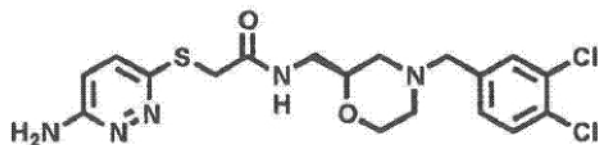
15 Mediante un procedimiento similar al de (217-4), el compuesto del título (707 mg) se obtuvo como un sólido blanco a partir del producto resultante (1,57 g) de (221-3).

¹H-RMN (DMSO-d₆) δ 1,91(1H, brs), 1,99(1H, brs), 2,49-2,51(1H, m), 2,67(1H, brs), 3,11-3,14(2H, m), 3,49-3,57(4H, m), 3,79-3,82(3H, m), 3,86(2H, s), 7,31-7,33 (1H, m), 7,59-1,61(2H, m), 8,21(1H, brs), 8,31(1H, s), 8,49(1H, s) 11,43 (1H, brs).

MS (ESI)m/z: 485 [M+H]

20 **Ejemplo 222**

Síntesis de (2S)-(3-aminopiridazin-6-iltio)-N-([4-(3,4-diclorobencil)morfolin-2-il]metil)acetamida



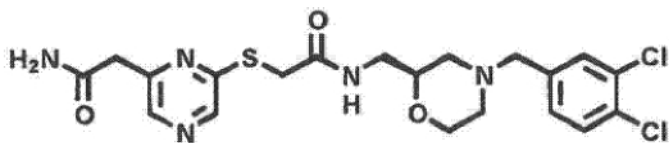
25 El producto resultante (270 mg) del Ejemplo 212 se disolvió en un ácido clorhídrico 1 mol/l, y la mezcla se calentó bajo reflujo durante 1 hora. La mezcla de la reacción se ajustó hasta pH=9 con una solución acuosa de hidróxido de sodio 1 mol/l. La solución obtenida se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera saturada se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y el disolvente se evaporó bajo presión reducida. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice utilizando un disolvente mixto de cloroformo y metanol como un eluente. El disolvente se evaporó a partir del eluente para dar el compuesto del título (56 mg) como un sólido blanco.

30 ¹H-RMN (DMSO-d₆) δ 1,79-1,84(1H, m), 2,06-2,08(1H, m), 2,55-2,58 (1H, m), 2,64-2,67(1H, m), 3,09-3,12(2H, m), 3,43-3,52(4H, m), 3,74-3,62(3H, m), 6,32(2H, s), 6,74(1H, d, J=9,4Hz), 7,25-7,31(2H, m), 7,54-7,59(2H, m), 8,13 (1H, dd, J=5,8, 5,8Hz).

MS (ESI)m/z:442 [M+H]

Ejemplo 223

Síntesis de (2S)-[6-(carbamoilmetil)pirazin-2-iltio]-N-([4-(3,4-diclorobencil)morfolin-2-il]metil)acetamida



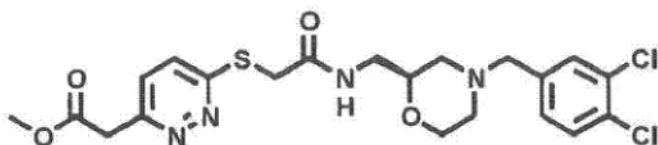
Mediante un procedimiento similar al del Ejemplo 16, el compuesto del título (200 mg) se obtuvo como un sólido blanco a partir del producto resultante (700 mg) del Ejemplo 221 y cloruro de amonio (430 mg)° mg).

5 $^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6) δ 1,72-1,78 (13, m), 1,99-2,03(1H, m), 2,50-2,54(1H, m), 2,58-2,61(1H, m;), 3,10-3,13(2H, m), 3,42-3,47(4H, m), 3,61(2H, s), 3,72-3,75(1H, m), 3,85(2H, s), 7,07(1H, brs), 7,28(1H, d, J=7,9Hz), 7,52-7,58(3H, m), 8,15-8,16(1H, m), 8,27(1H, s), 8,46(1H, s).

MS (ESI) m/z :484 [M+H].

Ejemplo 224

Síntesis de (2S)-N-([4-(3,4-diclorobencil)morfolin-2-il]metil)-[6-(metoxicarbonil)metilpiridazin-3-iltio]-acetamida

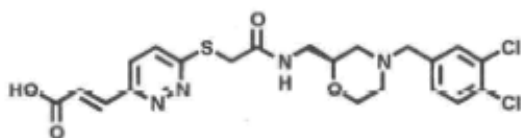


10 Mediante un procedimiento similar al de (1-4), el compuesto del título (88 mg) se obtuvo como un sólido blanco a partir del producto resultante (388 mg) de (1-2) y 3-mercapto-6-metoxi-carbonilmetilpiridazina (190 mg).

15 $^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6) δ 1,77-1,82(1H, m), 1,99-2,02(1H, m), 2,51-2,54(1H, m), 2,67-2,69 (1H, m), 3,11-3,14(2H, m), 3,42-3,49(4H, m), 3,62(3H, s), 3,73-3,75(1H, m), 3,97(2H, s), 4,06(2H, s), 7,28-7,30(1H, m), 7,51-7,54(2H, m), 7,58(1H, d, d=8,4Hz), 7,67(1H, d, J=6,4Hz), 8,24(1H, brs). MS(ESI)m/z:499[M+H].

Ejemplo 225

Síntesis de (2S)-(E)-[6-(2-carboxieten-1-il)piridazin-3-iltio]-N-([4-(3,4-diclorobencil)morfolin-2-il]metil)-acetamida



(225-1) Síntesis de (2S)-N-([4-(3,4-diclorobencil)morfolin-2-il]metil)-[6-(hidroximetil)piridazin-3-iltio]acetamida

20 Mediante un procedimiento similar al de (70-1), el compuesto del título (310 mg) se obtuvo como un aceite incoloro a partir del producto resultante (815 mg) del Ejemplo 218.

(225-2) Síntesis de (2S)-N-([4-(3,4-diclorobencil)morfolin-2-il]metil)-[3-formilpiridazin-6-iltio]acetamida

Mediante un procedimiento similar al de (70-2), el compuesto del título (134 mg) se obtuvo como un aceite incoloro a partir del producto resultante (310 mg) de (225-1).

25 (225-3) Síntesis de (2S)-(E)-[6-(2-carboxieten-1-il)piridazin-3-iltio]-N-([4-(3,4-diclorobencil)morfolin-2-il]metil)acetamida

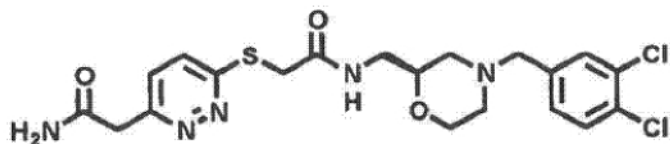
Mediante un procedimiento similar al de (70-3), el compuesto del título (16 mg) se obtuvo como un sólido amorfo blanco a partir del producto resultante (134 mg) de (225-2) y ácido malónico (61 mg).

30 $^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6) δ 1,76-1,82(1H, m), 1,98-2,03(1H, m), 2,50-2,54(1H, m), 2,64-2,67(1H, m), 3,12-3,15(2H, m), 3,37-3,48(4H, m), 3,73-3,76(1H, m), 4,00(2H, s), 6,91(1H, d, J=16,2Hz), 7,27(1H, d, J=7,7Hz), 7,50-7,57(2H, m), 7,65(1H, d, J=16,2Hz), 7,75(1H, d, J=9,0Hz), 7,99(1H, d, J=9,0Hz), 8,26(1H, dd, J=5,5, 5,5Hz), 12,74(1H, brs).

MS (ESI)m/z: 497 [M+H].

Ejemplo 226

Síntesis de (2S)-(6-(carbamoilmetil)piridazin-3-iltio)-N-[[4-(3,4-diclorobencil)morfolin-2-il]metil]acetamida



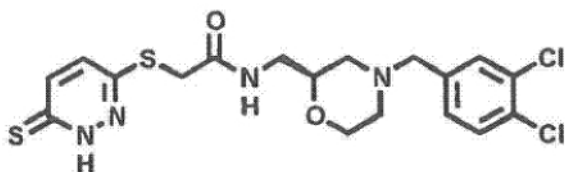
5 Mediante un procedimiento similar al del Ejemplo 25, el compuesto del título (415 mg) se obtuvo como un sólido blanco a partir del producto resultante (720 mg) del Ejemplo 224.

$^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6) δ 1,76-1,82(1H, m), 1,99-2,02(1H, m), 2,52-2,55(1H, m), 2,65-2,67(1H, m), 3,11-3,14(2H, m), 3,43-3,49(4H, m), 3,72-3,76(3H, m), 3,96(2H, s), 7,04(1H, brs), 7,28-7,30(1H, m), 7,47(1H, d, $J=8,8\text{Hz}$), 7,53(1H, d, $J=1,9\text{Hz}$), 7,56-7,62(3H, m), 8,23(1H, brs)

MS (ESI)m/z: 484 [M+H].

10 Ejemplo 227

Síntesis de (2S)-N-[[4-(3,4-diclorobencil)morfolin-2-il]metil]-6-tioxo-1,6-dihidropiridazin-3-iltio)acetamida



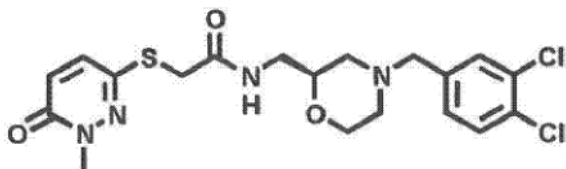
15 Mediante un procedimiento similar al de (144-2), el compuesto del título (157 mg) se obtuvo como un sólido amarillo a partir de 6-tioxo-1,6-dihidropiridazin-3-iltioacetato de metilo (432 mg) y dihidrocloruro de (2S)-2-aminometil-4-(3,4-diclorobencil)morfolina (696 mg).

$^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6) δ 1,74-1,79(1H, m), 1,99-2,02(1H, m), 2,05-2,56(1H, m), 2,63-2,66(1H, m), 3,10-3,13(2H, m), 3,44-3,49(4H, m), 3,74-3,80(3H, m), 7,28-7,32(2H, m), 7,47(1H, d, $J=9,5\text{Hz}$), 7,55-7,60(2H, m), 8,22-8,25 (1H, m), 14,68(1H, brs).

MS(ESI)m/z:459[M+H].

20 Ejemplo 228

Síntesis de (2S)-N-[[4-(3,4-diclorobencil)morfolin-2-il]metil]-6-oxo-1-metil-1,6-dihidropiridazin-3-iltio)-acetamida



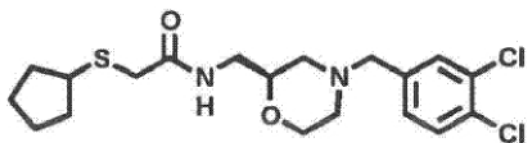
25 Mediante un procedimiento similar al de (144-2), el compuesto del título (143 mg) se obtuvo como un sólido blanco a partir de 6-oxo-1-metil-1,6-dihidropiridazin-3-iltioacetato de metilo (100 mg) y dihidrocloruro de (2S)-2-aminometil-4-(3,4-diclorobencil)morfolina (163 mg).

$^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6) δ 1,75-1,80(1H, m), 2,00-2,05 (1H, m), 2,50-2,56(1H, m), 2,62-2,65(1H, m), 3,11-3,14(2H, m), 3,43-3,47(4H, m), 3,59(3H, s), 3,72-3,77(3H, m), 6,87-6,89(1H, m), 7,28-7,32(1H, m), 7,40-7,42 (1H, m), 7,53-7,59(2H, m), 8,15-8,18 (1H, m).

MS (ESI)m/z:457 [M+H].

30 Ejemplo 229

Síntesis de (2S)-(ciclopentiltio)-N-[[4-(3,4-diclorobencil)morfolin-2-il]metil]acetamida



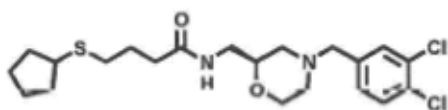
Mediante un procedimiento similar al de (1-4), el compuesto del título (150 mg) se obtuvo como cristales blancos a partir del producto resultante (388 mg) de (1-2) y ciclopentilmercaptan (118 μ l).

$^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6) δ 1,30-1,71(6H, m), 1,71-1,95(3H, m), 2,02-2,13(1H, m), 2,53-2,69(2H, m), 3,01-3,14(5H, m), 3,39-3,54(4H, m), 3,78(1H, d, $J=11,4\text{Hz}$), 7,30(1H, dd, $J=1,8, 8,4\text{Hz}$), 7,55(1H, d, $J=1,8\text{Hz}$), 7,58(1H, d, $J=8,4\text{Hz}$), 8,04(1H, t, $J=5,8\text{Hz}$).

M5(ESI)m/z:417[M+H].

Ejemplo 230

Síntesis de (2S)-4-(ciclopentiltio)-N-([4-(3,4-diclorobencil)morfolin-2-il]metil]butiramida



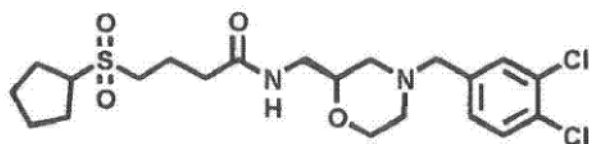
Mediante un procedimiento similar al del Ejemplo 16, el compuesto del título (325 mg) se obtuvo como cristales blancos a partir de ácido 4-ciclo-pentiltiobutírico (244 mg) y dihidrocloruro de (2S)-2-aminometil-4-(3,4-diclorobencil)morfolina (348 mg).

$^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6) δ 1,30-1,82(9H, m), 1,84-2,10(5H, m), 2,45(2H, t, $J=7,2\text{Hz}$), 2,52-2,69(2H, m), 2,98-3,12(3H, m), 3,38-3,52(4H, m), 3,72-3,80(1H, m), 7,30(1H, dd, $J=1,9, 8,3\text{Hz}$), 7,54(1H, d, $J=1,9\text{Hz}$), 7,59(1H, d, $J=8,3\text{Hz}$), 7,91(1H, t, $J=5,8\text{Hz}$).

MS (ESI)m/z:445[M+H].

Ejemplo 231

Síntesis de (2S)-4-(ciclopentanosulfonil)-N-([4-(3,4-diclorobencil)morfolin-2-il]metil]butiramida



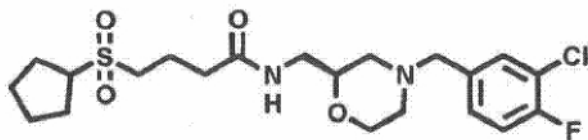
Mediante un procedimiento similar al del Ejemplo 16, el compuesto del título (39 mg) se obtuvo como cristales blancos a partir de ácido 4-ciclopentanosulfonilbutírico (264 mg) y dihidrocloruro de (2S)-2-amino-metil-4-(3,4-diclorobencil)morfolina (348 mg).

$^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6) δ 1,50-1,72(4H, m), 1,73-1,99(7H, m), 2,00-2,10(1H, m), 2,23(2H, t, $J=7,2\text{Hz}$), 2,52-2,70(2H, m), 2,95-3,12(4H, m), 3,38-3,62 (5H, m), 3,72-3,80(1H, m), 7,30(1H, dd, $J=1,2, 8,4\text{Hz}$), 7,55(1H, d, $J=1,2\text{Hz}$), 7,59(1H, d, $J=8,4\text{Hz}$), 7,96(1H, t, $J=5,7\text{Hz}$).

MS(ESI)m/z:477[M+H].

Ejemplo 232

Síntesis de (2S)-4-(ciclopentanosulfonil)-N-([4-(3-cloro-4-fluorobencil)morfolin-2-il]metil] butiramida



30

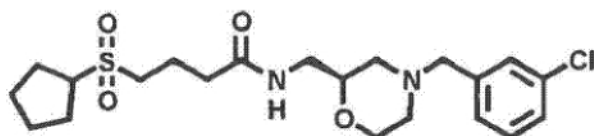
Mediante un procedimiento similar al del Ejemplo 16, el compuesto del título (317 mg) se obtuvo como cristales blancos a partir de ácido 4-ciclopentanosulfonilbutírico (264 mg) y dihidrocloruro de (2S)-2-aminometil-4-(3-cloro-4-fluorobencil)morfolina (332 mg).

5 $^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6) δ 1,50-1,72(4H, m), 1,73-1,99(7H, m), 2,00-2,10(1H, m), 2,23(2H, t, $J=7,2\text{Hz}$), 2,52-2,70(2H, m), 2,95-3,12(4H, m), 3,38-3,62(5H, m), 3,70-3,80(1H, m), 7,27-7,39(2H, m), 7,49(1H, dd, $J=1,8, 7,2\text{Hz}$), 7,96(1H, t, $J=5,7\text{Hz}$).

MS (ESI)m/z: 461 [M+H].

Ejemplo 233

Síntesis de (2S)-4-(ciclopentanosulfonil)-N-([4-(3-clorobencil)morfolin-2-il]metil]butiramida



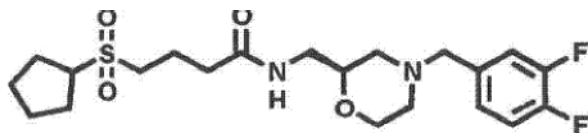
Mediante un procedimiento similar al del Ejemplo 16, el compuesto del título (290 mg) se obtuvo como cristales blancos a partir de ácido 4-ciclopentanosulfonilbutírico (264 mg) y dihidrocloruro de (2S)-2-aminometil-4-(3-clorobencil)morfolina (314 mg).

15 $^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6) δ 1,50-1,72(4H, m), 1,73-1,99(7H, m), 2,00-2,10(1H, m), 2,23(2H, t, $J=7,2\text{Hz}$), 2,52-2,70(2H, m), 2,95-3,12(4H, m), 3,39-3,62(5H, m), 3,70-3,80(1H, m), 7,21-7,39(4H, m), 7,96(1H, t, $J=5,7\text{Hz}$).

MS (ESI) m/z: 443 [M+H].

Ejemplo 234

Síntesis de (2S)-4-(ciclopentanosulfonil)-N-([4-(3,4-difluorobencil)morfolin-2-il]metil]butiramida



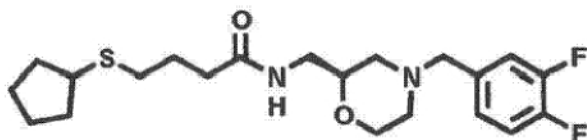
Mediante un procedimiento similar al del Ejemplo 16, el compuesto del título (336 mg) se obtuvo como cristales blancos a partir de ácido 4-ciclopentanosulfonilbutírico (264 mg) y dihidrocloruro de (2S)-2-aminometil-4-(3,4-difluorobencil)morfolina (315 mg).

25 $^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6) δ 1,50-1,72(4H, m), 1,73-1,99(7H, m), 2,00-2,10(1H, m), 2,23(2H, t, $J=7,2\text{Hz}$), 2,52-2,69(2H, m), 2,95-3,12(4H, m), 3,38-3,62(5H, m), 3,70-3,80(1H, m), 7,07-7,18 (1H, m), 7,28-7,44(2H, m), 7,96(1H, t, $J=5,7\text{Hz}$).

MS (ESI)m/z:445[M+H].

Ejemplo 235

Síntesis de (2S)-4-(ciclopentiltio)-N-([4-(3,4-difluorobencil)morfolin-2-il]metil]butiramida



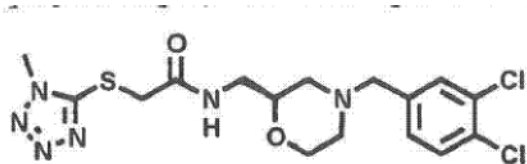
Mediante un procedimiento similar al del Ejemplo 16, el compuesto del título (353 mg) se obtuvo como un aceite incoloro a partir de ácido 4-ciclopentiltiobutírico (244 mg) y dihidrocloruro de (2S)-2-aminometil-4-(3,4-difluorobencil)morfolina (315 mg).

$^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6) δ 1,30-1,80(9H, m), 1,83-2,09(5H, m), 2,44(2H, t, $J=7,2\text{Hz}$), 2,52-2,69(2H, m), 2,98-3,12 (3H, m), 3,38-3,52 (4H, m), 3,72-3,80(1H, m), 7,09-7,18(1H, m), 7,28-7,41(2H, m), 7,89(1H, t, $J=5,7\text{Hz}$).

MS (ESI)m/z: 413[M+H].

Ejemplo 236

Síntesis de (2S)-N-([4-(3,4-diclorobencil)morfolin-2-il-metil]-(1-metil-1H-tetrazol-5-iltio) acetamida



- 5 Mediante un procedimiento similar al de (1-4), el compuesto del título (367 mg) se obtuvo como un aceite incoloro a partir del producto resultante (388 mg) de (1-2) y 5-mercapto-1-metil-1H-tetrazol (122 mg).

¹H-RMN (DMSO-d₆) δ 1,71-1,87(1H, m), 1,96-2,10(1H, m), 2,51-2,69(2H, m), 3,08-3,14(2H, m), 3,39-3,52(4H, m), 3,70-3,81(1H, m), 3,96(3H, s), 4,02 (2H, s), 7,30(1H, dd, J=1,8, 8,4Hz), 7,54 (1H, d, J=1,8Hz), 7,59(1H, d, J=8,4Hz), 8,37(1H, dd, J=5,7, 5,7Hz).

- 10 MS (ESI) m/z:431 [M+H].

Ejemplo 237

Síntesis de (2S)-(2-carboxitiofen-5-iltio)-N-([4-(3,4-diclorobencil)morfolin-2-il]metil)acetamida

- 15 (237-1) Síntesis de ácido 2-bromo-5-etoxicarboniltiofen 2-bromo-5-tiofenecarboxílico (500 mg) se disolvió en etanol (5 ml), se añadió ácido sulfúrico concentrado (50 µl) y la mezcla se calentó bajo reflujo durante 4 horas. Además se añadió ácido sulfúrico concentrado (50 µl) y la mezcla se calentó bajo reflujo durante 5 horas. Después, la mezcla se permitió que regrese a temperatura ambiente. Se añadió agua a la mezcla de la reacción, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera saturada, se secó, y el disolvente se evaporó bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice utilizando un disolvente mixto de acetato de etilo y hexano como un eluyente. El disolvente se evaporó a partir del eluyente para dar el compuesto del título (500 mg) como un aceite amarillo.

(237-2) Síntesis de ácido 2-etoxicarboniltiofen-5-iltioacético

Mediante un procedimiento similar al de (161-1), el compuesto del título (390 mg) se obtuvo como un aceite incoloro a partir del producto resultante (500 mg) de (237-1) y ácido tioglicol (150 µl).

(237-3) Síntesis de (2S)-N-([4-(3,4-diclorobencil)morfolin-2-il]metil]-(2-etoxicarboniltiofen-5-iltio)acetamida

- 25 Mediante un procedimiento similar al del Ejemplo 16, el compuesto del título se obtuvo como un sólido blanco a partir del producto resultante (390 mg) de (237-2) y dihidrocloruro de (2S)-2-aminometil-4-(3,4-diclorobencil)morfolina (550 mg).

(237-4) Síntesis de (2S)-(2-carboxitiofen-5-iltio)-N-([4-(3,4-diclorobencil)morfolin-2-il]metil]acetamida

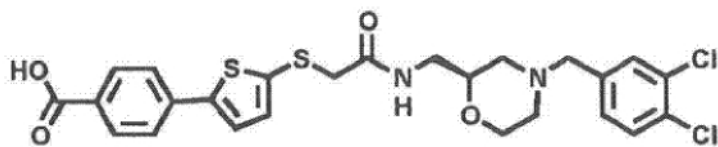
- 30 La cantidad total del producto resultante de (237-3) se disolvió en etanol (5 ml), se añadió una solución acuosa de hidróxido de sodio 1 mol/l (5 ml), y la mezcla se agitó durante toda la noche a temperatura ambiente. Se añadió ácido clorhídrico 1 mol/l a la mezcla de la reacción, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y el disolvente se evaporó bajo presión reducida. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice utilizando un disolvente mixto de cloroformo y metanol como un eluyente. El disolvente se evaporó a partir del eluyente para dar el compuesto del título (485 mg) como un sólido blanco.

¹H-RMN (DMSO-d₆) δ 1,74-1,79(1H, m), 2,00-2,06(1H, m), 2,54(1H, d, J=11,4Hz), 2,62(1H, d, J=11,4Hz), 3,10-3,13 (2H, m), 3,40-3,49(4H, m), 3,65(2H, d, J=1,8Hz), 3,74-3,77(1H, m), 7,15(1H, d, J=3,9Hz), 7,29 (1H, dd, J=2,0, 8,4Hz), 7,53(1H, d, J=2,0Hz) 7,55-7,60 (2H, m), 8,17 (1H, dd, J=5,7, 5,7Hz).

MS(ESI)m/z:475[M+H].

- 40 **Ejemplo 238**

Síntesis de (2S)-[5-(4-carboxifenil)tiofen-2-iltio]-N-([9-(3,4-diclorobencil)morfolin-2-il]metil]acetamida



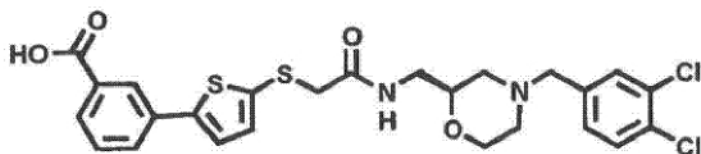
El producto resultante (200 mg) del Ejemplo 31, tetraquistrifenilfosfinapaladio (25 mg), carbonato de sodio (200 mg) y ácido 4-metoxicarbonilfenilborónico (105 mg) se disolvieron en una solución mixta de etilenglicol dimetil éter (4 ml) y agua (250 μ l), y la mezcla se calentó bajo reflujo a 130°C durante 6 horas. Después, se añadió agua a la mezcla de la reacción y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se evaporó bajo presión reducida, y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna utilizando cloroformo como un eluente. El eluente se evaporó y el aceite amarillo obtenido se disolvió en etanol (2 ml). Se añadió una solución acuosa de hidróxido de sodio 1N (50 μ l) y la mezcla se agitó durante toda la noche a temperatura ambiente. La mezcla de la reacción se ajustó hasta pH=5 con ácido clorhídrico 1N, y la mezcla se extrajo con cloroformo. El extracto se secó, y el disolvente se evaporó bajo presión reducida. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice utilizando un disolvente mixto de cloroformo y metanol como un eluente. El disolvente se evaporó a partir del eluente para dar el compuesto del título (90 mg) como un sólido amarillo pálido.

$^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6) δ 1,74-1,79(1H, m), 1,96-2,03(1H, m), 2,5(1H, m), 2,62(1H, d, J=11,0Hz), 3,10-3,13(2H, m), 3,3-3,4(4H, m), 3,57(2H, s), 3,73(1H, d, J=11,0Hz), 7,20-7,24(2H, m), 7,45(1H, s), 7,53(1H, d, J=8,1Hz), 7,57(1H, d, J=3,4Hz), 7,72(2H, d, J=8,1Hz), 7,94(2H, d, J=8,1Hz), 8,13(1H, brs).

MS(ESI)m/z:551[M+H].

Ejemplo 239

Síntesis de (2S)-[5-(3-carboxifenil)tiofen-2-iltio]-N-[[4-(3,4-diclorobencil)morfolin-2-il]metil]acetamida



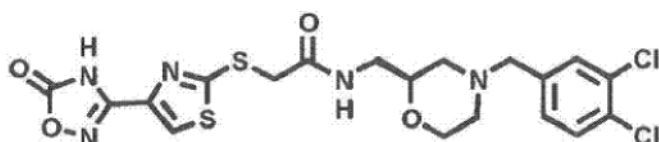
Mediante un procedimiento similar al del Ejemplo 238, el compuesto del título (45 mg) se obtuvo como un sólido amarillo pálido a partir del producto resultante (200 mg) del Ejemplo 31 y ácido 3-metoxicarbonilfenilborónico (105 mg).

$^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6) δ 1,74-1,79(1H, m), 1,97-2,03(1H, m), 2,5(1H, m), 2,62(1H, d, J=11,1Hz), 3,10-3,13(2H, m), 3,30-3,47(4H, m), 3,55(2H, s), 3,73(1H, d, J=11,1Hz), 7,19(1H, d, J=3,7Hz), 7,22(1H, dd, J=1,4, 8,0Hz), 7,45(1H, d, J=1,4Hz), 7,50-7,54(3H, m), 7,86(2H, dd, J=1,4, 8,0Hz), 8,00-8,14(2H, m).

MS (ESI)m/z:551 [M+H].

Ejemplo 240

Síntesis de hidrocloreto de (2S)-N-[[4-(3,4-diclorobencil)morfolin-2-il]metil]-[4-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)-tiazol-2-iltio]acetamida



El producto resultante (245 mg) de (22-2) se disolvió en 1,4-dioxano (5 ml), se añadió carbonildiimidazol (122 mg), y la mezcla se calentó bajo reflujo durante 2 horas. Después de permitir que se enfríe, se añadió carbonildiimidazol (122 mg), y la mezcla además se calentó bajo reflujo durante 2 horas. Se añadió acetato de etilo a la mezcla de la reacción, y la mezcla se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y el disolvente se evaporó bajo presión reducida. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice

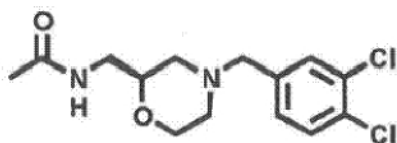
utilizando un disolvente mixto de cloroformo y metanol como un eluente. El disolvente se evaporó a partir del eluente para dar el compuesto del título (87 mg) como un sólido blanco.

5 $^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6) δ 1,71-1,84(1H, m), 1,98-2,10 (1H, m), 2,53-2,69(2H, m), 3,07-3,18(2H, m), 3,39-3,53(4H, m), 3,69-3,78(1H, m), 3,92-4,04(2H, fa), 7,29(1H, dd, J=2,1, 8,1Hz), 7,52(1H, d, J=2,1Hz), 7,57(1H, d, J=8,1Hz), 8,17(1H, s), 8,33(1H, dd, J=5,7, 5,7Hz).

MS (ESI)m/z:516 [M+H].

Ejemplo 241(Ejemplo de Referencia)

Síntesis de (2S)-N-[4-(3,4-diclorobencil)morfolin-2-il-metil]acetamida



10 Mediante un procedimiento similar al del Ejemplo 135, el compuesto del título (530 mg) se obtuvo como un sólido amorfo blanco a partir de (2S)-2-aminometil-4-(3,4-diclorobencil)morfolina (0,6 g) y cloruro de acetilo (370 μl).

$^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6) δ 1,75-1,81(4H, m), 2,01-2,08(1H, m), 2,54-2,58(1H, m), 2,65-2,68(1H, m), 3,03-3,08(2H, m), 3,41-3,50(4H, m), 3,74-3,78(1H, m), 7,30(1H, dd, J=1,6, 8,3Hz), 7,55(1H, d, J=1,6Hz), 7,59(1H, d, J=8,3Hz), 7,93(1H, dd, J=5,7, 5,7Hz).

15 MS (ESI)m/z:317 [M+H].

Ejemplo Experimental 1: Ensayo inhibidor de unión de quimiocina a eosinófilos humanos

Los eosinófilos humanos se separaron por el procedimiento de selección CD16 negativo a partir de sangre periférica tratada con anticoagulación de sujeto saludable (por ejemplo, J. Immunol. Methods, vol. 145, páginas 105-110, 1991). Los eosinófilos separados (2×10^5 células), 50 pmol/L [^{125}I]-eotaxina (2000 Ci/mmol, fabricado por Amersham Pharmacia Biotech) y un compuestos de ensayo se mezclaron en 0,1 ml de tampón de unión (50 mmol/l HEPES, 1 mmol/l CaCl_2 , 5 mmol/l MgCl_2 , albúmina de suero bovino 0,5% (BSA), 0,1 % azida sódica, pH 7,4), y la mezcla se incubó en una placa de selección múltiple (fabricada por MILLIPORE) a 25°C durante 1 hora. Después de la incubación, la mezcla de la reacción en la placa de selección múltiple se filtró por colector al vacío, y se lavó con 0,6 ml de un tampón de lavado frío (50 mmol/l HEPES, 1 mmol/l CaCl_2 , 5 mmol/l MgCl_2 , 0,5 mol/l NaCl, 0,1% azida sódica, pH 7,4), y se midió la radioactividad mantenida en el filtro. Los compuestos de la presente invención mostraron una actividad inhibidora de unión contra la quimiocina en este ensayo. Lo valores IC_{50} (concentración del compuesto de ensayo necesaria para la reducción de la unión de [^{125}I]-eotaxina a eosinófilos humano en 50 %) de algunos de lo compuestos de la presente invención fueron los siguientes.

Tabla 1

Compuestos	IC_{50} (mmol/l)
Ejemplo 2	2,4
Ejemplo 9	12,7
Ejemplo 10	2,4
Ejemplo 11	0,8
Ejemplo 13	0,4
Ejemplo 15	0,4
Ejemplo 17	0,9
Ejemplo 23	1,0
Ejemplo 27	2,3

Ejemplo Experimental 2: Efecto en la concentración de calcio intracelular

El efecto del compuesto de la presente invención en la movilización de calcio intracelular en los eosinófilos de la sangre periférica de sujeto saludable con la estimulación de CCL11 se examinó mediante el siguiente procedimiento.

5 Los eosinófilos separados de la sangre periférica de sujeto saludable se suspendieron en solución salina taponada con fosfato que contenía albúmina de suero bovino al 0,5%, y se incubaron a 37°C durante 45 minutos en presencia de 5µmol/l de Fura-2 AM (fabricado por DOJINDO LABORATORIES).

Después de la incubación, las células se lavaron 3 veces con un tampón de medición (10 mmol/l HEPES, y solución de sal balanceada de Hanks que contenía albúmina de suero bovino al 0,5%,) para eliminar Fura-2 AM que no se incorporó en las células. Finalmente, las células se ajustaron hasta 1×10^6 células/ml con el tampón de medición y se conservaron en un lugar oscuro hasta la medición. El calcio intracelular se midió utilizando FDSS3000 fabricado por Hamamatsu Photonics K.K. En otras palabras, la suspensión de células (0,1 ml) cargada con Fura-2 AM se colocó en una placa de 96 pocillo para la medición, la intensidad de fluorescencia a la luz de excitación en longitudes de onda 340 nm y 380 nm se midió por FDSS3000, la relación de la intensidad de fluorescencia a la luz de excitación en estas dos longitudes de onda se determinó, en base a lo que se calculó la concentración de calcio intracelular. Como agonista, se utilizó CCL11 (1,0 nmol/l), que es un ligando selectivo de CCR3, y la actividad antagonista se determinó como 50% de relación de supresión (valor IC_{50}) del incremento en la concentración de calcio intracelular, cuando los eosinófilos se trataron con diversas concentraciones del compuesto de la presente invención 3 minutos antes de la estimulación del agonista.

Tabla 2

compuestos	IC_{50} (nmol/l)
Ejemplo 2	1,8
Ejemplo 15	1,6
Ejemplo 17	2,5
Ejemplo 23	0,8
Ejemplo 46	3,1
Ejemplo 53	5,3
Ejemplo 55	1,1
Ejemplo 59	2,1
Ejemplo 64	0,3
Ejemplo 71	0,5
Ejemplo 79	0,9
Ejemplo 107	2,5
Ejemplo 109	22,3
Ejemplo 110	1,5
Ejemplo 112	0,9
Ejemplo 115	2,6
Ejemplo 123	2,6
Ejemplo 125	3,6
Ejemplo 146	2,5
Ejemplo 174	16,2

Ejemplo 198	3,9
Ejemplo 207	2,4
Ejemplo 223	0,1
Ejemplo 232	38,5

Ejemplo Experimental 3: Efecto en el modelo de edema de oreja bifásico y alergia inducida por antígeno

5 El efecto in del compuesto de la presente invención se examinó utilizando un modelo de edema de oreja bifásico y alergia inducida por ovoalbúmina de ratón (OVA). El modelo se preparó en conformidad con el procedimiento de Sugawara et al. (Allergy & Clinical Immunology International, Supplement No. 2, P 785, 2000). En otras palabras, los ratones BALB/c macho se inmunizaron por inyección intraperitoneal con 10 µg de OVA y 1 mg de gel de hidróxido de aluminio (Alum). A los 14 días después de la inmunización, OVA (5 µg) se inyectó por vía subcutánea a ambas orejas del ratón, por lo que se indujo el edema de oreja. El espesor de las orejas se midió utilizando un medidor de enfermedad dial inmediatamente antes de la inyección subcutánea y 1 y 24 horas después de la inyección subcutánea de OVA. El compuesto de la presente se administró por vía oral a 3 mg/kg o 10 mg/kg una vez por día utilizando una aguja de cebadura por vía oral desde 2 días antes de la inducción del edema de oreja. Las dosis de algunos de los compuestos de la presente invención que mostraron una acción supresora significativa en comparación con el grupo de administración del vehículo se muestran en la siguiente Tabla.

Tabla 3

compuestos	Fase inmediata (mg/kg}	Fase tardía (mg/kg)
Ejemplo 2	3	3
Ejemplo 17	3	3
Ejemplo 46	10	10
Ejemplo 53	3	3
Ejemplo 64	10	3
Ejemplo 123	10	10
Ejemplo 125	10	3
Ejemplo 146	3	3
Ejemplo 198	10	10

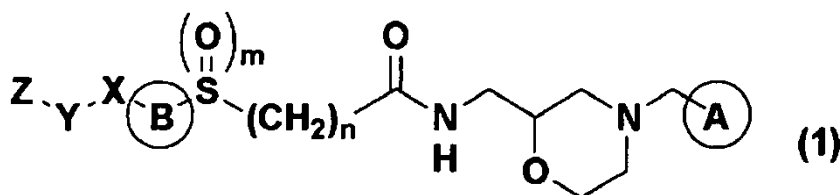
15 **Aplicabilidad Industrial**

El compuesto de la presente invención es un antagonista que inhibe la unión de los eosinófilos humanos y CCL11, que es una quimiocina selectiva de CCR3, y también inhibe un incremento en la movilización de calcio intracelular, que es inducido por CCL11. Por ello, el compuesto es considerado útil como agente farmacéutico para el tratamiento y/o prevención de enfermedades inmunes e inflamatorias.

20

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto representado por la fórmula (1)



en la que

- 5 anillo A es un arilo C₆₋₁₄ monocíclico a tricíclico que puede estar parcialmente hidrogenado y que puede tener sustituyente/s, o un grupo heterocíclico (monocíclico) aromático de 5 a 7 miembros que contiene, como átomo anular además del átomo de carbono, 1 a 3 clases de 1 a 4 heteroátomos seleccionados de átomo de nitrógeno, átomo de azufre y átomo de oxígeno o grupos obtenidos de un heterociclo aromático (bicíclico o superior) obtenido mediante la condensación de un heterociclo aromático de 5 a 7 miembros que contiene, como átomo anular además del átomo de carbono, 1 a 3 clases de 1 a 4 heteroátomos seleccionados de átomo de nitrógeno, átomo de azufre y átomo de oxígeno y un anillo benceno o el grupo heterociclo (monocíclico) aromático mencionado más arriba, cada uno de los que puede estar parcialmente hidrogenado y puede tener sustituyente/s,

- 15 anillo B es un grupo heterocíclico monocíclico a tricíclico de 5 a 14 miembros divalente que contiene, como átomo anular además del átomo de carbono, 1 a 3 clases de 1 a 4 heteroátomos seleccionados de átomo de nitrógeno, átomo de azufre y átomo de oxígeno que puede tener sustituyente/s, o un cicloalquileo monocíclico a tricíclico (incluyendo cicloalquileo reticulado) que tiene 3 a 8 átomos de carbono y que puede tener sustituyente/s, en los que dicho/s sustituyente/s es/son seleccionado/s de átomo de halógeno, alquilo C, cicloalquilo C₃₋₈, cicloalquilo C₃₋₈, haloalquilo C₁₋₆, arilo C₆₋₁₄, alcoxi C₁₋₅, haloalcoxi C₁₋₆, ariloxi C₆₋₁₄, nitro, amino, mono- o di-alquiloamino C₁₋₆, mono- o di-(cicloalquil C₃₋₈)amino, mono- o di-(aril C₆₋₁₄)amino, acilo C₁₋₁₁, mono- o di-(acil C₁₋₁₁)amino, mono- o di-(alcoxi carbonil C₁₋₆)amino, sulfonilamino, amino-alquilo C₁₋₆, mono- o di-(alquil C₁₋₆)amino-alquilo C₁₋₆, amino cíclico C₃₋₈, hidrazino, guanidino, amidino, hidroxiamidino, alcoxi amidino C₁₋₆, aminometilenoamino, imino, carboxi, alcoxi C₁₋₆-carbonilo, carbamoilo, mono- o di-(alquil C₁₋₆)aminocarbonilo, mono- o di-(aril C₆₋₁₄)aminocarbonilo, ciano, aralquilo C₇₋₁₃, mono- o di-(aralquil C₇₋₁₃)aminocarbonilo, heteroarilo, heteroaril-alquilo C₁₋₃, mono- o di-(heteroaril-alquil C₁₋₃)aminocarbonilo, hidroxil, mercapto, alquiltio C₁₋₆, ariltio C₆₋₁₄, -SO₃H, -SO₂NH₂, sulfonamida, oxo y tioxo,

- 25 m es un número entero de 0 a 2,

n es un número entero de 1 a 5,

- 30 X es un enlace, -NH-, -NR¹- en el que R¹ es alquilo C₁₋₆ que puede tener sustituyente/s según lo que se define más arriba, -CO-, -CO₂-, -OCO-, -CONR^a en el que R^a, aquí y a continuación, es átomo de hidrógeno o alquilo C₁₋₆ que puede tener sustituyente/s según lo que se define más arriba, -NR^aCO-, NR²CONR³- en el que R² y R³ pueden ser iguales o diferentes y cada uno es átomo de hidrógeno o alquilo C₁₋₆ que puede tener sustituyente/s según lo que se define más arriba, o R² y R³ en combinación opcionalmente forman, junto con los átomos unidos a los mismos, un anillo que puede tener sustituyente/s según lo que se define más arriba, átomo de oxígeno, átomo de azufre, -SO-, -SO₂-, NR^aSO₂-, -SO₂NR^a-, alquileo C₁₋₆ que puede tener sustituyente/s según lo que se define más arriba, un alquilenilo de cadena ramificada o cadena lineal que tiene 2 a 6 átomos de carbono, que tiene enlace/s doble/s en cualquier posición de la cadena alquileo que tiene 2 a 6 átomos de carbono y que puede tener sustituyente/s según lo que se define más arriba, un alquilenilo de cadena ramificada o cadena lineal que tiene 2 a 6 átomos de carbono, que tiene enlace/s triple/s en cualquier posición de la cadena alquileo que tiene 2 a 6 átomos de carbono y que puede tener sustituyente/s según lo que se define más arriba, -O-X^a- en el que X^a, aquí y a continuación, es alquileo C₁₋₆ que puede tener sustituyente/s según lo que se define más arriba, -X^a-O-, -CO-X^a-, -X^a-CO-, -CONR^a-X^a-, -X^a-CONR^a-, -NR^aCO-X^a-, -X^a-NR^aCO-, -S-X^a-, -X^a-S-, -SO-X^a-, -X^a-SO-, -NR^a-X^a-, -X^a-NR^a-, -SO₂-X^a-, -X^a-SO₂-, -C(=N-CO₂-R')-, -C(=N-SO₂-R')-, -C(=N-SO₂NH₂)-, -C(=CH-NO₂)-, -C(=N-CN)- o un cicloalquilideno monocíclico a tricíclico (incluyendo cicloalquilideno reticulado) que tiene 3 a 8 átomos de carbono que puede tener sustituyente/s según lo que se define más arriba,

- 45 Y es un enlace, -NH-, -NR⁴- en el que R⁴, aquí y a continuación, es alquilo C₁₋₆ que puede tener sustituyente/s según lo que se define más arriba, -CO-, -CO₂-, -OCO-, -CONR^b- en el que R^b, aquí y a continuación, es átomo de hidrógeno o alquilo C₁₋₆ que puede tener sustituyente/s según lo que se define más arriba, -NR^bCO-, -NR⁵CONR⁶- en el que R⁵ y R⁶ pueden ser iguales o diferentes y cada uno es átomo de hidrógeno o alquilo C₁₋₆ que puede tener sustituyente/s según lo que se define más arriba, o R⁵ y R⁶ en combinación opcionalmente forman, junto con los átomos unidos a los mismos, un anillo que puede tener sustituyente/s según lo que se define más arriba, átomo de oxígeno, átomo de azufre, -SO-, -SO₂-, NR^bSO₂-, -SO₂NR^b-, alquileo C₁₋₆ que puede tener sustituyente/s según lo que se define más arriba, un alquilenilo de cadena ramificada o cadena lineal que tiene 2 a 6 átomos de carbono,

que tiene enlace/s doble/s en cualquier posición de la cadena alquileo que tiene 2 a 6 átomos de carbono y que puede tener sustituyente/s según lo que se define más arriba, un alquileo de cadena ramificada o cadena lineal que tiene 2 a 6 átomos de carbono, que tiene enlace/s triple/s en cualquier posición de la cadena alquileo que tiene 2 a 6 átomos de carbono y que puede tener sustituyente/s según lo que se define más arriba, $-O-X^b$ en el que X^b , aquí y a continuación, es alquileo C_{1-6} que puede tener sustituyente/s según lo que se define más arriba, $-X^b-O-$, $-CO-X^b-$, $-X^b-CO-$, $-CONR^b-X^b-$, $-X^b-CONR^b-$, $-NR^bCO-X^b-$, $-X^b-NR^bCO-$, $-S-X^b-$, $-X^b-S-$, $-SO-X^b-$, $-X^b-SO-$, $-NR^b-X^b-$, $-X^b-NR^b-$, $-SO_2-X^b-$, $-X^b-SO_2-$ $C(=N-CO_2-R^4)-$, $-C(=N-SO_2NH_2)-$, $-C(=CH-NO_2)-$ o $-C(=N-CN)-$, y

Z es átomo de hidrógeno, átomo de halógeno, alquilo C_{1-6} que puede tener sustituyente/s según lo que se define más arriba, un cicloalquilo monocíclico a tricíclico (incluyendo cicloalquilo reticulado) que tiene 3 a 8 átomos de carbono que puede tener sustituyente/s según lo que se define más arriba, un arilo C_{6-14} monocíclico a tricíclico que puede estar parcialmente hidrogenado que puede tener sustituyente/s según lo que se define más arriba, un grupo heterociclo que puede tener sustituyente/s según lo que se define más arriba, hidroxilo, nitro, amino, ciano, alcoxi C_{1-6} que puede tener sustituyente/s según lo que se define más arriba, mono o di-alquilamino C_{1-6} que puede tener sustituyente/s según lo que se define más arriba, acilamino C_{1-7} que puede tener sustituyente/s según lo que se define más arriba, sulfonilamino que puede tener sustituyente/s según lo que se define más arriba, hidrazino que puede tener sustituyente/s según lo que se define más arriba, guanidino que puede tener sustituyente/s según lo que se define más arriba o amidino que puede tener sustituyente/s según lo que se define más arriba,

o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, o un hidrato o solvato de los mismos.

2. El compuesto de la reivindicación 1, en el que anillo B es un grupo heterocíclico monocíclico a tricíclico de 5 a 14 miembros divalente que contiene, como átomo anular además del átomo de carbono, 1 a 3 clases de 1 a 4 heteroátomos seleccionados de átomo de nitrógeno, átomo de azufre y átomo de oxígeno que puede tener sustituyente/s según lo definido en la reivindicación 1, y X es un enlace, $-NH-$, $-NR^1-$ en la que R^1 es alquilo C_{1-6} que puede tener sustituyente/s según lo definido en la reivindicación 1, $-CO-$, $-CO_2-$, $-OCO-$, $-CONR^a-$ en el que R^a , aquí y a continuación, es átomo de hidrógeno o alquilo C_{1-6} que puede tener sustituyente/s según lo definido en la reivindicación 1, $-NR^aCO-$, $-NR^2CONR^3-$ en el que R^2 y R^3 pueden ser iguales o diferentes y cada uno es átomo de hidrógeno o alquilo C_{1-6} que puede tener sustituyente/s según lo definido en la reivindicación 1, o R^2 y R^3 en combinación opcionalmente forman, junto con los átomos unidos a los mismos, un anillo que puede tener sustituyente/s según lo definido en la reivindicación 1, átomo de oxígeno, átomo de azufre, $SO-$, $-SO_2-$, $-NR^aSO_2-$, $-SO_2NR^a-$, alquileo C_{1-6} que puede tener sustituyente/s según lo definido en la reivindicación 1, un alquileo de cadena ramificada o cadena lineal que tiene 2 a 6 átomos de carbono, que tiene enlace/s doble/s en cualquier posición de la cadena alquileo que tiene 2 a 6 átomos de carbono y que puede tener sustituyente/s según lo definido en la reivindicación 1, un alquileo de cadena ramificada o cadena lineal que tiene 2 a 6 átomos de carbono, que tiene enlace/s triple/s en cualquier posición de la cadena alquileo que tiene 2 a 6 átomos de carbono y que puede tener sustituyente/s según lo definido en la reivindicación 1, $-O-X^a$ en el que X^a , aquí y a continuación, es alquileo C_{1-6} que puede tener sustituyente/s según lo definido en la reivindicación 1, $-X^a-O-$, $-CO-X^a-$, $-X^a-CO-$, $-CONR^a-X^a-$, $-X^a-CONR^a-$, $-NR^aCO-X^a-$, $-X^a-NR^aCO-$, $-S-X^a-$, $-X^a-S-$, $-SO-X^a-$, $-X^a-SO-$, $-NR^a-X^a-$, $-X^a-NR^a-$, $-SO_2-X^a-$, $-X^a-SO_2-$, $-C(=N-CO_2-R^1)-$, $-C(=N-SO_2-R^1)-$, $-C(=N-SO_2NH_2)-$, $-C(=CH-NO_2)-$ o $-C(=N-CN)-$, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, o un hidrato o solvato de los mismos.

3. El compuesto de la reivindicación 1 o 2, en el que, en la fórmula (1), m es 0 o 2, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o un hidrato o solvato del mismo.

4. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en el que, en la fórmula (1), m es 0, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o un hidrato o solvato del mismo.

5. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en el que, en la fórmula (1), X es un enlace, $-NH-$, $-NR^1-$ en el que R^1 es alquilo C_{1-6} que puede tener sustituyente/s según lo definido en la reivindicación 1, $-CO-$, $-CO_2-$, $-OCO-$, $-CONR^a$ en el que R^a , aquí y a continuación, es átomo de hidrógeno o alquilo C_{1-6} que puede tener sustituyente/s según lo definido en la reivindicación 1, $-NR^aCO-$, NR^2CONR^3- en el que R^2 y R^3 pueden ser iguales o diferentes y cada uno es átomo de hidrógeno o alquilo C_{1-6} que puede tener sustituyente/s según lo definido en la reivindicación 1, átomo de oxígeno, átomo de azufre, $-SO-$, $-SO_2-$, $-NR^aSO_2-$, $-SO_2NR^a-$, un alquileo de cadena ramificada o cadena lineal que tiene 2 a 6 átomos de carbono, que tiene enlace/s doble/s en cualquier posición de la cadena alquileo que tiene 2 a 6 átomos de carbono que puede tener sustituyente/s según lo definido en la reivindicación 1, $-CO-X^a$ en el que X^a , aquí y a continuación, es alquileo C_{1-6} que opcionalmente tiene sustituyente/s según lo definido en la reivindicación 1, $-X^a-CO-$, $-CONR^a-X^a-$, $-X^a-CONR^a-$, $-NR^aCO-X^a-$, $-X^a-NR^aCO-$ o un cicloalquilideno monocíclico a tricíclico (incluyendo cicloalquilideno reticulado) que tiene 3 a 8 átomos de carbono que puede tener sustituyente/s según lo definido en la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, o un hidrato o solvato de los mismos.

6. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en la que, en la fórmula (1), X es un enlace, $-CO-$, $-CONR^a$ en el que R^a , aquí y a continuación, es átomo de hidrógeno o alquilo C_{1-6} que puede tener sustituyente/s según lo definido en la reivindicación 1, $-NR^aCO-$, $-CO-X^a$ en el que X^a , aquí y a continuación, es alquileo C_{1-6} que puede tener sustituyente/s según lo definido en la reivindicación 1, $-X^a-CO-$, $-CONR^a-X^a-$, $-X^a-$

CONR^a-, -NR^aCO-X^a- o -X^a-NR^aCO-, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, o un hidrato o solvato de los mismos.

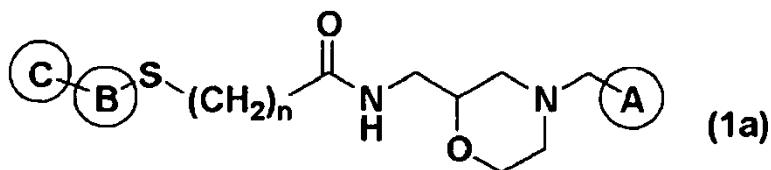
7. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en el que, en la fórmula (1), Y es un enlace, -NH-, -NR⁴- en el que R⁴ es alquilo C₁₋₆ que puede tener sustituyente/s según lo definido en la reivindicación 1, -CO-, -CO₂-, -OCO-, -CONR^b en el que R^b, aquí y a continuación, es átomo de hidrógeno o alquilo C₁₋₆ que puede tener sustituyente/s según lo definido en la reivindicación 1, -NR^bCO-, NR⁵CONR⁶- en el que R⁵ y R⁶ pueden ser iguales o diferentes y cada uno es átomo de hidrógeno o alquilo C₁₋₆ que puede tener sustituyente/s según lo definido en la reivindicación 1, átomo de oxígeno, átomo de azufre, -SO-, -SO₂-, -NR^bSO₂-, -SO₂NR^b-, -CO-X^b- en el que X^b, aquí y a continuación, es alquileo C₁₋₆ que puede tener sustituyente/s según lo definido en la reivindicación 1, -X^b-CO-, -CONR^b-X^b-, -X^b-CONR^b-, -NR^bCO-X^b- o -X^b-NR^bCO-, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, o un hidrato o solvato de los mismos.

8. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en la que, en la fórmula (1), Y es un enlace, -CO-, -CONR^b- en el que R^b, aquí y a continuación, es átomo de hidrógeno o alquilo C₁₋₆ que puede tener sustituyente/s según lo definido en la reivindicación 1, -NR^bCO-, -CO-X^b- en el que X^b, aquí y a continuación, es alquileo C₁₋₆ que puede tener sustituyente/s según lo definido en la reivindicación 1, -X^b-CO-, -CONR^b-X^b-, -X^b-CONR^b-, -NR^bCO-X^b- o -X^b-NR^bCO-, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, o un hidrato o solvato de los mismos.

9. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en el que, en la fórmula (1), Z es átomo de hidrógeno, átomo de halógeno, alquilo C₁₋₆ que puede tener sustituyente/s según lo definido en la reivindicación 1, cicloalquilo monocíclico a tricíclico (incluyendo cicloalquilo reticulado) que tiene 3 a 8 átomos de carbono que puede tener sustituyente/s según lo definido en la reivindicación 1, arilo C₆₋₁₄ monocíclico a tricíclico que puede estar parcialmente hidrogenado que puede tener sustituyente/s según lo definido en la reivindicación 1, grupo heterocíclico que puede tener sustituyente/s según lo definido en la reivindicación 1, hidroxilo, nitro, amino, ciano, alcoxi C₁₋₆ que puede tener sustituyente/s según lo definido en la reivindicación 1, mono- o di- alquilamino C₃₋₆ que puede tener sustituyente/s según lo definido en la reivindicación 1, acilamino C₁₋₇ que puede tener sustituyente/s según lo definido en la reivindicación 1, sulfonilamino que puede tener sustituyente/s según lo definido en la reivindicación 1, hidrazino que puede tener sustituyente/s según lo definido en la reivindicación 1, guanidino que puede tener sustituyente/s según lo definido en la reivindicación 1, o amidino que puede tener sustituyente/s según lo definido en la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, o un hidrato o solvato de los mismos.

10. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, en la que, en la fórmula (1), Z es átomo de hidrógeno, hidroxilo, amino, alquilo C₁₋₆ que puede tener sustituyente/s según lo definido en la reivindicación 1, alcoxi C₁₋₆ que puede tener sustituyente/s según lo definido en la reivindicación 1, arilo C₆₋₁₄ monocíclico a tricíclico que puede estar parcialmente hidrogenado que puede tener sustituyente/s según lo definido en la reivindicación 1 o grupo heterocíclico que puede tener sustituyente/s, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, o un hidrato o solvato de los mismos.

11. El compuesto de la reivindicación 1, que está representado por la fórmula (1a)



en la que anillo C es un arilo C₆₋₁₄ monocíclico a tricíclico que puede estar parcialmente hidrogenado que puede tener sustituyente/s según lo definido en la reivindicación 1, o un grupo heterocíclico (monocíclico) aromático de 5 a 7 miembros que contiene, como átomo anular además del átomo de carbono, 1 a 3 clases de 1 a 4 heteroátomos seleccionados de átomo de nitrógeno, átomo de azufre y átomo de oxígeno o grupos obtenidos de un heterociclo aromático (bicíclico o superior) obtenido mediante la condensación de un heterociclo aromático de 5 a 7 miembros que contiene, como átomo anular además del átomo de carbono, 1 a 3 clases de 1 a 4 heteroátomos seleccionados de átomo de nitrógeno, átomo de azufre y átomo de oxígeno y un anillo benceno o el grupo heterociclo (monocíclico) aromático mencionado más arriba, cada uno de los que puede estar parcialmente hidrogenado y que puede tener sustituyente/s según lo definido en la reivindicación 1, y los otros símbolos son según lo definido en la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o un hidrato o solvato del mismo.

12. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, en el que, en la fórmula (1), anillo A es fenilo que opcionalmente tiene sustituyente/s según lo definido en la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o un hidrato o solvato del mismo,

13. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, en el que, en la fórmula (1), n es 1 a 3, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o un hidrato o solvato del mismo.
14. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, en el que, en la fórmula (1), la configuración absoluta en la posición 2 de morfolina es la configuración S, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o un hidrato o solvato del mismo.
15. El compuesto de la reivindicación 1, que es seleccionado de
- (2S)-[4-(carboximetil)tiazol-2-iltio]-N-[[4-(3,4-diclorobencil)morfolin-2-il]metil]acetamida,
- (2S)-[4-(3-aminofenil)tiazol-2-iltio]-N-[[4-(3,4-diclorobencil)morfolin-2-il]metil]acetamida,
- (2S)-[4-(3-carbamoil-4-hidroxifenil)tiazol-2-iltio]-N-[[4-(3,4-diclorobencil)morfolin-2-il]metil]acetamida,
- 10 (2S)-N-[[4-(3,4-diclorobencil)morfolin-2-il]metil]-[4-(piridin-4-il)tiazol-2-iltio]acetamida,
- (2S)-N-[[4-(3,4-diclorobencil)morfolin-2-il]metil]-[4-(3,4-dimetoxifenil)tiazol-2-iltio]acetamida,
- (2S)-(4-carbamoiltiazol-2-iltio)-N-[[4-(3,4-diclorobencil)morfolin-2-il]metil]acetamida,
- (2S)-{4-[(2-amino-2-oxoetil)aminocarbonil]tiazol-2-iltio}-N-[[4-(3,4-diclorobencil)morfolin-2-il]metil]acetamida,
- (2S)-N-[[4-(3,4-diclorobencil)morfolin-2-il]metil]-[4-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)tiazol-2-iltio]acetamida,
- 15 (2S)-(5-amino-8H-indeno(1,2-d]tiazol-2-iltio)-N-[[4-(3,4-diclorobencil)morfolin-2-il]metil]acetamida,
- (2S)-{4-[(2-amino-2-oxoetil)aminocarbonil]feniltio}-N-[[4-(3,4-diclorobencil)morfolin-2-il]metil]acetamida,
- (2S)-{4-[(2-carboxietil)aminocarbonil]tiazol-2-iltio}-N-[[4-(3,4-diclorobencil)morfolin-2-il]metil]acetamida,
- (2S)-(5-acetamino-1,3,4-tiadiazol-2-iltio)-N-[[4-(3,4-diclorobencil)morfolin-2-il]metil]acetamida,
- (2S)-4-(4-carbamoiltiazol-2-iltio)-N-[[4-(3,4-diclorobencil)morfolin-2-il]metil]butiramida,
- 20 (2S)-N-[[4-(3,4-diclorobencil)morfolin-2-il]metil]-[4-(1H-tetrazol-5-il)tiazol-2-iltio]acetamida,
- (2S)-N-[[4-(3,4-diclorobencil)morfolin-2-il]metil]-[1,3]tiazol[5,4-b]piridin-2-iltio]acetamida,
- (2S)-(E)-[4-(2-carbamoiletlen-1-il)tiazol-2-iltio]-N-[[4-(3,4-diclorobencil)morfolin-2-il]metil]acetamida,
- (2S)-[4-(carbamoilmetil)tiazol-2-iltio]-N-[[4-(3,4-difluorobencil)morfolin-2-il]metil]acetamida,
- (2S)-[4-(carbamoilmetil)tiazol-2-iltio]-N-[[4-(4-fluorobencil)morfolin-2-il]metil]acetamida,
- 25 (2S)-(4-carboxi-5-metiltiazol-2-iltio)-N-[[4-(3,4-diclorobencil)morfolin-2-il]metil]acetamida,
- (2S)-(4-carbamoil-5-metiltiazol-2-iltio)-N-[[4-(3,4-diclorobencil)morfolin-2-il]metil]acetamida,
- (2S)-(4-carbamoiltiazol-2-iltio)-N-[[4-(3-cloro-4-fluorobencil)morfolin-2-il]metil]acetamida,
- (2S)-[4-(2-amino-2-oxoetil)aminocarboniltiazol-2-iltio]-N-[[4-(3,4-difluorobencil)morfolin-2-il]metil]acetamida,
- (2S)-(5-amino-7,3,4-tiadiazol-2-iltio)-N-[[4-(3-clorobencil)morfolin-2-il]metil]acetamida,
- 30 (2S)-(5-amino-1,3,4-tiadiazol-2-iltio)-N-[[4-(3,4-difluorobencil)morfolin-2-il]metil]acetamida,
- (2S)-N-[[4-(3,4-diclorobencil)morfolin-2-il]metil]-(pirimidin-2-iltio)acetamida,
- (2S)-(3-acetil-2-oxo-2H-cromen-5-iltio)-N-[[4-(3,4-diclorobencil)morfolin-2-il]metil]acetamida,
- (2S)-N-[[4-(3,4-difluorobencil)morfolin-2-il]metil]-(6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-iltio)acetamida,
- (2S)-[5-(carbamoilmetil)pirazin-2-iltio]-N-[[4-(3,4-diclorobencil)morfolin-2-il]metil]acetamida, y
- 35 (2S)-4-(ciclopentanosulfonil)-N-[[4-(3-cloro-4-fluorobencil)morfolin-2-il]metil]butiramida, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, o un hidrato o solvato de los mismos.

16. Un antagonista CCR3 que comprende como ingrediente activo, el compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o un hidrato o solvato del mismo.

17. Una composición farmacéutica que comprende el compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o un hidrato o solvato del mismo, y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

18. La composición farmacéutica de la reivindicación 17, que es un agente para la profilaxis o tratamiento de asma, sinusitis, rinitis alérgica, dermatitis atópica, conjuntivitis alérgica, mielitis alérgica, colitis ulcerativa, enfermedad de Crohn o artritis reumatoidea.

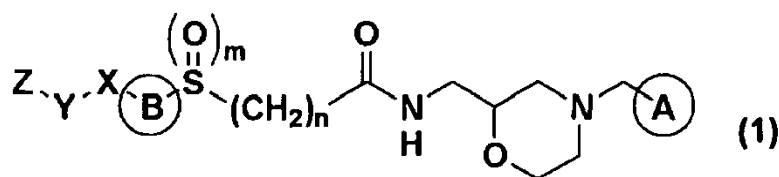
19. Un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o un hidrato o solvato del mismo para su uso en la profilaxis y/o tratamiento de una enfermedad que incluye CCR3.

20. El compuesto para el uso en la profilaxis y/o tratamiento de una enfermedad que incluye CCR3 de la reivindicación 19, en la que la enfermedad que incluye CCR3 es asma, sinusitis, rinitis alérgica, dermatitis atópica, conjuntivitis alérgica, mielitis alérgica, colitis ulcerativa, enfermedad de Crohn o artritis reumatoidea.

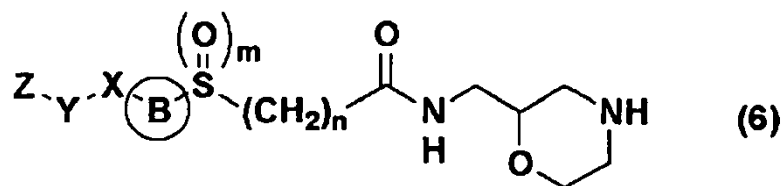
21. El uso del compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o un hidrato o solvato del mismo para la producción de un agente para la profilaxis o tratamiento de una enfermedad que incluye CCR3.

22. Uso de la reivindicación 21, en la que la enfermedad que incluye CCR3 es asma, sinusitis, rinitis alérgica, dermatitis atópica, conjuntivitis alérgica, mielitis alérgica, colitis ulcerativa, enfermedad de Crohn o artritis reumatoidea.

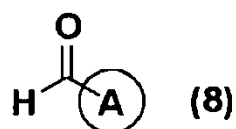
23. Un procedimiento de producción de un compuesto representado por la fórmula (1)



en la que anillo A, anillo B, m, n, X, Y y Z son según lo definido en la reivindicación 1, o una sal del mismo, que comprende hacer reaccionar un compuesto representado por la fórmula (6)



en la que cada símbolo es según lo que se define más arriba, o una sal del mismo, con un compuesto representado por la fórmula (8)



en la que anillo A es según lo que se define más arriba, o una sal del mismo.

24. (2S)-[4-(carboximetil)tiazol-2-iltio]-N-[[4-(3,4-diclorobencil)morfolin-2-il]metil]acetamida.

25. (2S)-[4-(2-carboxipropan-2-il)tiazol-2-iltio]-N-[[4-(3,4-diclorobencil)morfolin-2-il]metil]acetamida.

26. (2S)-(5-amino-1,3,4-tiadiazol-2-iltio)-N-[[4-(3,4-difluorobencil)morfolin-2-il]metil]acetamida.

27. (2S)-N-[[4-(3,4-difluorobencil)morfolin-2-il]metil]-(6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-iltio)acetamida.

28. Una composición farmacéutica que comprende el compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 24 a 27, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o un hidrato o solvato del mismo, y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

5 29. La composición farmacéutica de la reivindicación 28, que es un agente para la profilaxis o tratamiento de asma, sinusitis, rinitis alérgica, dermatitis atópica, conjuntivitis alérgica, mielitis alérgica, colitis ulcerativa, enfermedad de Crohn o artritis reumatoidea.