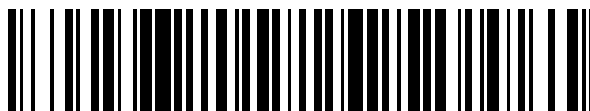


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 527 014**

51 Int. Cl.:

**C07D 277/46** (2006.01)

**C07D 417/06** (2006.01)

**A61K 31/426** (2006.01)

**A61K 31/427** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **30.01.2009 E 13172126 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **26.11.2014 EP 2639229**

54 Título: **Derivado de tiazol y su uso como inhibidor de VAP-1**

30 Prioridad:

**31.01.2008 JP 2008021588**

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

**19.01.2015**

73 Titular/es:

**R-TECH UENO, LTD. (100.0%)  
1-7, Uchisaiwai-cho 1-chome Chiyoda-ku  
Tokyo 100-0011, JP**

72 Inventor/es:

**MATSUKAWA, TATSUYA;  
MASUZAKI, KAZUHIRO;  
KAWAI, YOSUKE;  
KAWASAKI, AKIKO;  
AKASAKA, AKIKO y  
TAKEWAKI, MAKOTO**

74 Agente/Representante:

**DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto**

**ES 2 527 014 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**

Derivado de tiazol y su uso como inhibidor de VAP-1

**Campo técnico de la invención**

5 La presente invención se refiere a un nuevo derivado de tiazol (compuestos representados por la fórmula (I) mencionada posteriormente (en lo sucesivo también se denomina en la presente memoria compuesto (I)) y una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en lo sucesivo en la presente memoria denominados a veces colectivamente el compuesto de la presente invención). Además, la presente invención se refiere a un inhibidor de la proteína de adhesión vascular 1, a un agente farmacéutico para la profilaxis o el tratamiento de una enfermedad asociada con la proteína de adhesión vascular 1 y similares, que comprenden el compuesto de la presente invención como un ingrediente activo.

**Antecedentes de la invención**

15 La proteína de adhesión vascular 1 (en lo sucesivo abreviada en la presente memoria como VAP-1, por sus siglas en inglés) es una amina-oxidasa (amina-oxidasa sensible a semicarbácida, SSAO, por sus siglas en inglés) que existe abundantemente en el plasma humano, que muestra una expresión notablemente incrementada en el endotelio vascular y el músculo liso vascular en la lesión inflamatoria. Aunque el papel fisiológico de la VAP-1 no se ha elucidado hasta hace poco, el gen de VAP-1 se clonó en 1998, y se presenta que la VAP-1 es una proteína membranaria que, como una molécula de adhesión, controla la rotación y la migración de linfocitos y células NK bajo el control de la expresión de una citocina inflamatoria. Aunque la amina que va a ser el sustrato se desconoce, se considera que es metilamina producida en cualquier parte del cuerpo vivo. También se sabe que el peróxido de hidrógeno y el aldehído producidos debido a la actividad de amina-oxidasa intramolecular son factores importantes para la actividad de adhesión.

20 Informes recientes han demostrado que la actividad enzimática de VAP-1 en plasma se incrementa en pacientes diabéticos tanto tipo I como tipo II, y el incremento es particularmente notable en pacientes diabéticos afectados de complicaciones retinopáticas (Diabetologia, 42 (1999) 233-237 (documento no relacionado con la bibliografía de patentes 1), Diabetes Medicine, 16 (1999) 514-521 (documento no relacionado con la bibliografía de patentes 2)).

Por otra parte, se ha presentado que la VAP-1 está relacionada con las siguientes enfermedades (1)-(6): (1) cirrosis, hipertensión estabilizada esencial, diabetes, arteriosclerosis (véase JP-A-61-239891 (documento de patente 1) y la Patente de EE. UU. n.º 4.888.283 (documento de patente 2)); (2) daño endotelial (en la diabetes, la arteriosclerosis y la hipertensión), una enfermedad cardiovascular relacionada con diabetes o uremia, dolor relacionado con gota y artritis, retinopatía (en pacientes diabéticos) (véase el documento WO 1993/23023 (documento de patente 3)); (3) una enfermedad o un síntoma inflamatorio (de tejido de unión) (artritis reumatoide, espondilitis anquilosante, artritis psoriásica y osteoartritis o enfermedad degenerativa de las articulaciones, síndrome de Reiter, síndrome de Sjogren, síndrome de Behcet, policondritis recidivante, lupus eritematoso sistémico, lupus eritematoso discoide, escleritis sistémica, fascitis eosinofílica, polimiositis, dermatomiositis, polimialgia reumática, vasculitis, artritis temporal, poliarteritis nudosa, granulomatosis de Wegener, enfermedades mixtas del tejido conectivo y artritis reumatoide juvenil); una enfermedad o un síntoma inflamatorio del tracto gastrointestinal [enfermedad de Crohn, colitis ulcerativa, síndrome del intestino irritable (colon espástico), fibrosis del hígado, inflamación (estomatitis) de la membrana mucosa oral y estomatitis aftosa recurrente]; una enfermedad o un síntoma inflamatorio del sistema nervioso central (escleritis múltiple, enfermedad de Alzheimer y daño por isquemia-reperusión relacionado con accidente isquémico); una enfermedad o un síntoma inflamatorio pulmonar (asma, síndrome de dificultad respiratoria del adulto, enfermedades pulmonares obliterativas crónicas); una enfermedad o un síntoma inflamatorio (crónico) de la piel (psoriasis, una lesión alérgica, liquen plano, pitiriasis rosada, dermatitis de contacto, dermatitis atópica, pitiriasis roja pilosa); una enfermedad relacionada con el metabolismo de los carbohidratos (diabetes y complicaciones derivadas de la diabetes) incluyendo una enfermedades de los microvasos y los vasos principales (arteriosclerosis, retinopatía vascular, retinopatía, nefropatía, síndrome nefrótico y neuropatía (neuropatía múltiple, mononeuropatía y neuropatía autónoma), una úlcera podal, un problema articular y un incremento en el riesgo de infección); una enfermedad relacionada con una anomalía en la diferenciación o la función de los adipocitos o la función de las células del músculo liso (arteriosclerosis y obesidad); una enfermedad vascular [aterosclerosis, una enfermedad no aterosclerótica, enfermedades cardíacas isquémicas incluyendo infarto de miocardio y obstrucción arterial periférica, enfermedad de Raynaud y fenómeno de Raynaud, tromboangitis obliterante (enfermedad de Buerger)]; artritis crónica; enteropatía inflamatoria; una enfermedad cutánea (véanse el documento WO 2002/02090 (documento de patente 4), el documento WO 2002/02541 (documento de patente 5) y el documento US 2002/0173521 A (documento de patente 6)); (4) diabetes (véase el documento WO 2002/38152 (documento de patente 7)); (5) complicaciones mediadas por SSAO [diabetes (diabetes insulino dependiente (IDDM, por sus siglas en inglés) y diabetes no insulino dependiente (NIDDM, por sus siglas en inglés)) y complicaciones vasculares (ataque cardíaco, angina de pecho, apoplejía, amputación, ceguera y fallo renal)] (véase el documento WO 2002/38153 (documento de patente 8)); (6) una enfermedad vascular hiperpermeable [degeneración macular senil, degeneración macular disciforme senil, edema macular quistoide, edema palpebral, edema retiniano, retinopatía diabética, coriorretinopatía, maculopatía neovascular, glaucoma neovascular, uveitis, iritis, vasculitis retiniana, endoftalmitis, panoftalmitis, oftalmia metastática, coroiditis, epitelitis pigmentaria retiniana, conjuntivitis, ciclitis, escleritis,

epiescleritis, neuritis óptica, neuritis óptica retrobulbar, queratitis, blefaritis, desprendimiento de retina exudativo, úlcera corneal, úlcera conjuntival, queratitis numular crónica, queratitis de Thygeson, úlcera de Mooren progresiva, una enfermedad ocular inflamatoria provocada por infección bacteriana o viral y por una operación oftálmica, una enfermedad ocular inflamatoria provocada por un daño físico al ojo, un síntoma provocado por una enfermedad ocular inflamatoria incluyendo prurito, erupción, edema y úlcera, eritema, eritema exudativo multiforme, eritema nodular, eritema anular, escleredema, dermatitis, edema angioneurótico, edema laríngeo, edema glótico, laringitis subglótica, bronquitis, rinitis, faringitis, sinusitis y laringitis u otitis media] (véase el documento WO 2004/087138 (documento de patente 9)); y similares.

Los documentos WO 2004/067521 (documento de patente 10), WO 2004/087138 (documento de patente 9), WO 2006/011631 (documento de patente 11) y WO 2006/028269 (documento de patente 12) describen derivados de tiazol que tienen estructuras específicas y que se pueden usar para la profilaxis o el tratamiento de una enfermedad asociada con VAP-1 tal como edema macular, una enfermedad vascular hiperpermeable y similares.

Los derivados de tiazol que tienen estructuras específicas, que se describen en los documentos WO 2004/067521 (documento de patente 10), WO 2004/087138 (documento de patente 9) y WO 2006/028269 (documento de patente 12) también abarcan conceptualmente un compuesto que tiene un grupo hidracino o un grupo hidracinocarbonilo en el extremo molecular. Sin embargo, no divulgan un nuevo compuesto que tenga el grupo funcional específico de la presente invención (grupo éster de ácido carbácico, grupo tioéster de ácido carbácico o grupo semicarbácida).

Aunque el documento WO 2008/066145 (documento de patente 13) describe un derivado de tiazol que tiene una estructura particular, no divulga el nuevo compuesto de la presente invención.

documento de patente 1: JP-A-61-239891

documento de patente 2: Patente de EE. UU. nº 4.888.283

documento de patente 3: WO 1993/23023

documento de patente 4: WO 2002/02090

documento de patente 5: WO 2002/02541

documento de patente 6: US 2002/0173521 A

documento de patente 7: WO 2002/38152

documento de patente 8: WO 2002/38153

documento de patente 9: WO 2004/087138

documento de patente 10: WO 2004/067521

documento de patente 11: WO 2006/011631

documento de patente 12: WO 2006/028269

documento de patente 13: WO 2008/066145

documento no relacionado con la bibliografía de patentes 1: Diabetologia, 42 (1999) 233-237

documento no relacionado con la bibliografía de patentes 2: Diabetes Medicine, 16 (1999) 514-521

### 35 **Divulgación de la invención**

Problemas a resolver por la invención

La presente invención se dirige a proporcionar un nuevo derivado de tiazol útil como un inhibidor de VAP-1, un agente farmacéutico para la profilaxis o el tratamiento de VAP-1 y similares.

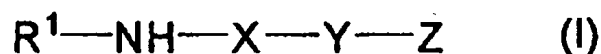
Medios para resolver los problemas

Como resultado de estudios intensivos, los presentes inventores han encontrado que un derivado de tiazol que tiene un grupo funcional específico (grupo éster de ácido carbácico, grupo tioéster de ácido carbácico o grupo semicarbácida) en el extremo molecular tiene una actividad inhibidora de VAP-1 superior, es superior en selectividad enzimática y puede eliminar efectos secundarios temidos, y efectuaron estudios adicionales que dieron como resultado la terminación de la presente invención.

45

Según esto, la presente invención es como sigue.

(1) Un compuesto representado por la fórmula (I):



en la que

5 R<sup>1</sup> es acilo;

X es un residuo divalente derivado de tiazol opcionalmente sustituido:

Y es la fórmula (III):

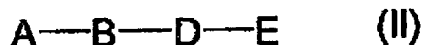


10 en la que J es un enlace, alquileo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alquenileno C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, alquinileno C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-O-, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-NH-, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-CO-O-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-SO<sub>2</sub>- (en donde n es un número entero de 0 a 6);

L es un enlace, -O-, -NH-, -CO- o -SO<sub>2</sub>-;

M es un enlace, alquileo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alquenileno C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> o alquinileno C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, con la condición de que cuando J sea -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-O-, L no sea -O-, -NH- ni -SO<sub>2</sub>-, cuando J sea -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-NH-, L no sea -O- ni -NH-, cuando J sea -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-CO-, L no sea -CO-, cuando J sea -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-SO<sub>2</sub>-, L no sea -O- ni -SO<sub>2</sub>- (en donde n es como se definió anteriormente),

15 Z es la fórmula (II):



en la que A es un residuo divalente derivado de benceno opcionalmente sustituido;

B es -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-O-CO- en donde m es un número entero de 0 a 6;

D es -NR<sup>3</sup>- en donde R<sup>3</sup> es hidrógeno, alquilo inferior, alcocarbonilo o acilo; y

20 E es amino opcionalmente sustituido; o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

(2) El compuesto del susodicho (1), en donde el compuesto representado por la citada fórmula (I) es

hidracinocarboxilato de 4-{2-[2-(acetilamino)-1,3-tiazol-4-il]etil}fenilo,

hidracinocarboxilato de 4-{2-[2-(acetilamino)-1,3-tiazol-4-il]etil}bencilo,

hidracinocarboxilato de 2-{4-[2-[2-(acetilamino)-1,3-tiazol-4-il]etil}fenil]etilo,

25 hidracinocarboxilato de 4-{2-[2-(acetilamino)-1,3-tiazol-4-il]etil}-2-fluorobencilo,

hidracinocarboxilato de 4-{2-[2-(acetilamino)-1,3-tiazol-4-il]etil}-3-fluorobencilo,

hidracinocarboxilato de 4-{2-[2-(acetilamino)-1,3-tiazol-4-il]etil}-2,3-difluorobencilo,

hidracinocarboxilato de 2-(4-{[2-(acetilamino)-1,3-tiazol-4-il]metoxi}fenil)etilo,

2-(acetilamino)-1,3-tiazol-4-carboxilato de 4-{2-[(hidracinocarbonil)oxi]etil}fenilo,

30 hidracinocarboxilato de 2-[4-({ [2-(acetilamino)-1,3-tiazol-4-il]carbonil}amino)fenil]etilo,

hidracinocarboxilato de 3-{2-[2-(acetilamino)-1,3-tiazol-4-il]etil}fenilo,

hidracinocarboxilato de 3-{2-[2-(acetilamino)-1,3-tiazol-4-il]etil}bencilo,

hidracinocarboxilato de 2-(3-{2-[2-(acetilamino)-1,3-tiazol-4-il]etil}fenil)etilo,

o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

35 (3) El compuesto del susodicho (1), en donde el compuesto representado por la citada fórmula (I) es

hidracinocarboxilato de 4-{2-[2-(acetilamino)-1,3-tiazol-4-il]etil}fenilo o hidracinocarboxilato de 4-{2-[2-(acetilamino)-1,3-tiazol-4-il]etil}bencilo, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

(4) El compuesto de uno cualquiera de los susodichos (1) a (3), o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, para el uso como un agente farmacéutico.

5 (5) Una composición farmacéutica que comprende el compuesto de uno cualquiera de los susodichos (1) a (3) o una de sus sales farmacéuticamente aceptables como un ingrediente activo.

(6) El compuesto de uno cualquiera de los susodichos (1) a (3) o una de sus sales farmacéuticamente aceptables para el uso como un inhibidor de VAP-1.

10 (7) Un agente farmacéutico para el uso en la profilaxis o el tratamiento de una enfermedad asociada con VAP-1, agente que comprende el compuesto de uno cualquiera de los susodichos (1) a (3) o una de sus sales farmacéuticamente aceptables como un ingrediente activo.

(8) El agente farmacéutico para el uso según el susodicho (7), en el que la citada enfermedad asociada con VAP-1 es edema macular (edema macular diabético y no diabético), degeneración macular senil, degeneración macular disciforme senil, edema macular quistoide, edema palpebral, edema retiniano, retinopatía diabética, coriorretinopatía, maculopatía neovascular, glaucoma neovascular, uveitis, iritis, vasculitis retiniana, endoftalmitis, panoftalmitis, oftalmia metastática, coroiditis, epitelitis pigmentaria retiniana, conjuntivitis, ciclitis, escleritis, epiescleritis, neuritis óptica, neuritis óptica retrobulbar, queratitis, blefaritis, desprendimiento de retina exudativo, úlcera corneal, úlcera conjuntival, queratitis numular crónica, queratitis de Thygeson, úlcera de Mooren progresiva, una enfermedad ocular inflamatoria provocada por infección bacteriana o viral y por una operación oftálmica, una enfermedad ocular inflamatoria provocada por un daño físico al ojo, un síntoma provocado por una enfermedad ocular inflamatoria incluyendo prurito, erupción, edema y úlcera, eritema, eritema exudativo multiforme, eritema nodular, eritema anular, escleredema, dermatitis (psoriasis, lesión alérgica, liquen plano, pitiriasis rosada, dermatitis de contacto, dermatitis atópica, pitiriasis roja pilosa), edema angioneurótico, edema laríngeo, edema glótico, laringitis subglótica, bronquitis, rinitis, faringitis, sinusitis y laringitis u otitis media, cirrosis, hipertensión estabilizada esencial, diabetes, arteriosclerosis, daño endotelial (en la diabetes, la arteriosclerosis y la hipertensión), una enfermedad cardiovascular relacionada con diabetes o uremia, dolor relacionado con gota y artritis, una enfermedad o un síntoma inflamatorio de un tejido de unión (artritis reumatoide, espondilitis anquilosante, artritis psoriásica y osteoartritis o una enfermedad degenerativa de las articulaciones, síndrome de Reiter, síndrome de Sjogren, síndrome de Behcet, policondritis recidivante, lupus eritematoso sistémico, lupus eritematoso discoide, escleritis sistémica, fascitis eosinofílica, polimiositis, dermatomiositis, polimialgia reumática, vasculitis, artritis temporal, poliarteritis nudosa, granulomatosis de Wegener, enfermedades mixtas del tejido conectivo y artritis reumatoide juvenil), una enfermedad o un síntoma inflamatorio del tracto gastrointestinal [enfermedad de Crohn, colitis ulcerativa, síndrome del intestino irritable (colon espástico), fibrosis del hígado, inflamación de la membrana mucosa oral (estomatitis y estomatitis aftosa recurrente)], una enfermedad o un síntoma inflamatorio del sistema nervioso central (escleritis múltiple, enfermedad de Alzheimer y daño por isquemia-reperusión relacionado con un accidente isquémico), una enfermedad o un síntoma inflamatorio pulmonar (asma, síndrome de dificultad respiratoria del adulto, enfermedades pulmonares obliterativas crónicas), una enfermedad relacionada con el metabolismo de los carbohidratos (diabetes y complicaciones derivadas de la diabetes (neuropatía diabética, nefropatía diabética)) incluyendo una enfermedad de los microvasos y los vasos principales (arteriosclerosis, retinopatía, nefropatía, síndrome nefrótico y neuropatía (neuropatía múltiple, mononeuropatía y neuropatía autónoma), una úlcera podal, un problema articular y un incremento en el riesgo de infección), una enfermedad relacionada con una anomalía en la diferenciación o la función de los adipocitos o la función de las células del músculo liso (arteriosclerosis y obesidad), una enfermedad vascular [aterosclerosis ateromatosa, enfermedad aterosclerótica no ateromatosa, enfermedades cardíacas isquémicas incluyendo infarto de miocardio y obstrucción arterial periférica, enfermedad de Raynaud y fenómeno de Raynaud, tromboangitis obliterante (enfermedad de Buerger)], artritis crónica, enteropatía inflamatoria, o complicaciones mediadas por SSAO [diabetes (diabetes insulino dependiente (IDDM) y diabetes no insulino dependiente (NIDDM)) y complicaciones vasculares (ataque cardíaco, angina de pecho, apoplejía, amputación, ceguera y fallo renal)], una enfermedad oftálmica asociada con hipoxia o isquemia [retinopatía del prematuro, retinopatía diabética proliferativa, vasculopatía coroidea polipoidal, proliferación angiomas retiniana, oclusión arterial retiniana, oclusión venosa retiniana, enfermedad de Coats, vitrorretinopatía exudativa familiar, arteritis de Takayasu, enfermedad de Eales, síndrome de anticuerpos antifosfolípidos, retinopatía leucémica, síndrome de hiperviscosidad sanguínea, macroglobulinemia, retinopatía asociada con interferones, retinopatía hipertensiva, retinopatía por radiación, deficiencia de células madre epiteliales corneales] o cataratas.

55 (9) Uso del compuesto según uno cualquiera de los susodichos (1) a (3), o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, para la producción de un agente farmacéutico para el uso como un inhibidor de VAP-1.

(10) Uso del compuesto según uno cualquiera de los susodichos (1) a (3), o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, para la producción de un agente farmacéutico para la profilaxis o el tratamiento de una enfermedad asociada con VAP-1.

(11) Uso del susodicho (10), en el que la citada enfermedad asociada con VAP-1 es edema macular (edema macular

diabético y no diabético), degeneración macular senil, degeneración macular disciforme senil, edema macular quistoide, edema palpebral, edema retiniano, retinopatía diabética, coriorretinopatía, maculopatía neovascular, glaucoma neovascular, uveitis, iritis, vasculitis retiniana, endoftalmitis, panoftalmitis, oftalmia metastática, coroiditis, epitelitis pigmentaria retiniana, conjuntivitis, ciclitis, escleritis, epiescleritis, neuritis óptica, neuritis óptica retrobulbar, queratitis, blefaritis, desprendimiento de retina exudativo, úlcera corneal, úlcera conjuntival, queratitis numular crónica, queratitis de Thygeson, úlcera de Mooren progresiva, una enfermedad ocular inflamatoria provocada por infección bacteriana o viral y por una operación oftálmica, una enfermedad ocular inflamatoria provocada por un daño físico al ojo, un síntoma provocado por una enfermedad ocular inflamatoria incluyendo prurito, erupción, edema y úlcera, eritema, eritema exudativo multiforme, eritema nodular, eritema anular, escleredema, dermatitis (psoriasis, lesión alérgica, liquen plano, pitiriasis rosada, dermatitis de contacto, dermatitis atópica, pitiriasis roja pilosa), edema angioneurótico, edema laríngeo, edema glótico, laringitis subglótica, bronquitis, rinitis, faringitis, sinusitis y laringitis u otitis media, cirrosis, hipertensión estabilizada esencial, diabetes, arteriosclerosis, daño endotelial (en la diabetes, la arteriosclerosis y la hipertensión), una enfermedad cardiovascular relacionada con diabetes o uremia, dolor relacionado con gota y artritis, una enfermedad o un síntoma inflamatorio de un tejido de unión (artritis reumatoide, espondilitis anquilosante, artritis psoriásica y osteoartritis o una enfermedad degenerativa de las articulaciones, síndrome de Reiter, síndrome de Sjogren, síndrome de Behcet, policondritis recidivante, lupus eritematoso sistémico, lupus eritematoso discoide, escleritis sistémica, fascitis eosinofílica, polimiositis, dermatomiositis, polimialgia reumática, vasculitis, artritis temporal, poliarteritis nudosa, granulomatosis de Wegener, enfermedades mixtas del tejido conectivo y artritis reumatoide juvenil), una enfermedad o un síntoma inflamatorio del tracto gastrointestinal [enfermedad de Crohn, colitis ulcerativa, síndrome del intestino irritable (colon espástico), fibrosis del hígado, inflamación de la membrana mucosa oral (estomatitis y estomatitis aftosa recurrente)], una enfermedad o un síntoma inflamatorio del sistema nervioso central (escleritis múltiple, enfermedad de Alzheimer y daño por isquemia-reperfusión relacionado con un accidente isquémico), una enfermedad o un síntoma inflamatorio pulmonar (asma, síndrome de dificultad respiratoria del adulto, enfermedades pulmonares obliterativas crónicas), una enfermedad relacionada con el metabolismo de los carbohidratos (diabetes y complicaciones derivadas de la diabetes (neuropatía diabética, nefropatía diabética)) incluyendo una enfermedad de los microvasos y los vasos principales (arteriosclerosis, retinopatía, nefropatía, síndrome nefrótico y neuropatía (neuropatía múltiple, mononeuropatía y neuropatía autónoma), una úlcera podal, un problema articular y un incremento en el riesgo de infección), una enfermedad relacionada con la anomalía en la diferenciación o la función de los adipocitos o la función de las células del músculo liso (arteriosclerosis y obesidad), una enfermedad vascular [aterosclerosis ateromatosa, enfermedad aterosclerótica no ateromatosa, enfermedades cardíacas isquémicas incluyendo infarto de miocardio y obstrucción arterial periférica, enfermedad de Raynaud y fenómeno de Raynaud, tromboangitis obliterante (enfermedad de Buerger)], artritis crónica, enteropatía inflamatoria, o complicaciones mediadas por SSAO [diabetes (diabetes insulino dependiente (IDDM) y diabetes no insulino dependiente (NIDDM)) y complicaciones vasculares (ataque cardíaco, angina de pecho, apoplejía, amputación, ceguera y fallo renal)], una enfermedad oftálmica asociada con hipoxia o isquemia [retinopatía del prematuro, retinopatía diabética proliferativa, vasculopatía coroidea polipoidal, proliferación angiomas retiniana, oclusión arterial retiniana, oclusión venosa retiniana, enfermedad de Coats, vitrorretinopatía exudativa familiar, arteritis de Takayasu, enfermedad de Eales, síndrome de anticuerpos antifosfolípidicos, retinopatía leucémica, síndrome de hiperviscosidad sanguínea, macroglobulinemia, retinopatía asociada con interferones, retinopatía hipertensiva, retinopatía por radiación, deficiencia de células madre epiteliales corneales] o cataratas.

#### Efecto de la invención

El compuesto de la presente invención tiene una actividad inhibidora de VAP-1 superior y una selectividad enzimática superior, y por lo tanto puede eliminar efectos secundarios y similares que son indeseables como un producto farmacéutico. Por lo tanto, el compuesto es útil como un inhibidor de VAP-1, un agente farmacéutico para la profilaxis o el tratamiento de una enfermedad asociada con VAP-1 y similares.

#### Mejor modo para llevar a cabo la invención

Los términos usados para la presente invención en las descripciones mencionadas anteriormente y posteriormente de la presente memoria descriptiva se explica con detalle en lo siguiente.

El término "inferior" se usa para referirse a un grupo que tiene un número de carbonos de 1 a 6, preferiblemente de 1 a 4, a menos que se especifique otra cosa.

Ejemplos del "alquilo inferior" incluyen un alquilo de cadena lineal o cadena ramificada que tiene un número de carbonos de 1 a 6 (p. ej., metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo, pentilo, terc-pentilo y hexilo) y similares. Entre estos, se prefiere más un alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>.

Ejemplos del "alquilenos inferior" incluyen un alquilenos de cadena lineal o cadena ramificada que tiene un número de carbonos de 1 a 6 (p. ej., metileno, etileno, trimetileno, propileno, etilideno y propilideno) y similares. Entre estos, se prefiere más un alquilenos C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>.

Ejemplos del "alquilenos inferior" incluyen un alquilenos de cadena lineal o cadena ramificada que tiene un número de carbonos de 2 a 6 (p. ej., vinileno, 1-propenileno, 1-metil-1-propenileno, 2-metil-1-propenileno, 2-

propenileno, 2-butenileno, 1-butenileno, 3-butenileno, 2-pentenileno, 1-pentenileno, 3-pentenileno, 4-pentenileno, 1,3-butadienileno, 1,3-pentadienileno, 2-penten-4-inileno, 2-hexenileno, 1-hexenileno, 5-hexenileno, 3-hexenileno, 4-hexenileno, 3,3-dimetil-1-propenileno, 2-etil-1-propenileno, 1,3,5-hexatrienileno, 1,3-hexadienileno, 1,4-hexadienileno) y similares. Entre estos, se prefiere más un alquenileno C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>.

- 5 El susodicho alquenileno inferior puede ser una forma E o una forma Z. Cuando el compuesto de la presente invención tiene un resto alquenileno inferior, el compuesto de la presente invención abarca cualquier estereoisómero en el que el resto alquenileno inferior sea una estructura E o una estructura Z.

- 10 Ejemplos del "alquinileno inferior" incluyen un alquinileno de cadena lineal o cadena ramificada que tiene un número de carbonos de 2 a 6, que tiene de 1 a 3 triples enlaces (p. ej., etinileno, 1-propinileno, 1-metil-1-propinileno, 2-metil-1-propinileno, 2-propinileno, 2-butinileno, 1-butinileno, 3-butinileno, 2-pentinileno, 1-pentinileno, 3-pentinileno, 4-pentinileno, 2-pentin-4-inileno, 2-hexinileno, 1-hexinileno, 5-hexinileno, 3-hexinileno, 4-hexinileno, 3,3-dietil-1-propinileno, 2-etil-1-propinileno) y similares. Entre estos, se prefiere más un alquinileno C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>.

Ejemplos del "arilo" incluyen arilo C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub> (p. ej., fenilo y naftilo) y similares, donde el "arilo" pueden estar sustituido con de 1 a 3 sustituyentes y la posición de sustitución no está particularmente limitada.

- 15 Ejemplos del "aralquilo" incluyen un aralquilo en el que el resto arilo tiene un número de carbonos de 6 a 10 [esto es, el resto arilo es un arilo C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub> del susodicho "arilo"], y el resto alquilo tiene un número de carbonos de 1 a 6 [esto es, el resto alquilo es alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> del susodicho "alquilo inferior"] (p. ej., bencilo, fenetilo, 1-naftilmetilo, 2-naftilmetilo, 3-fenilpropilo, 4-fenilbutilo y 5-fenilpentilo) y similares.

- 20 Ejemplos del "ciclo-alquilo(inferior)" incluyen un cicloalquilo que tiene un número de carbonos de 3 a 6 (p. ej., ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo) y similares.

Ejemplos del "cicloalcoxi(inferior)-carbonilo" incluyen cicloalcoxycarbonilo en el que el resto cicloalquilo tiene un número de carbonos de 3 a 6 (p. ej., ciclopropiloxycarbonilo, ciclobutiloxycarbonilo, ciclopentiloxycarbonilo, ciclohexiloxycarbonilo) y similares.

- 25 Ejemplos del "heterociclo" incluyen un "heterociclo aromático" y un "heterociclo no aromático". Ejemplos del "heterociclo aromático" incluyen un heterociclo aromático de 5 a 10 miembros que contiene, además de átomos de carbono, de 1 a 3 heteroátomos seleccionados de un átomo de nitrógeno, oxígeno y azufre y similares, por ejemplo, tiofeno, furano, pirrol, imidazol, pirazol, tiazol, isotiazol, oxazol, isoxazol, piridina, piridacina, pirimidina, piracina y similares.

- 30 Ejemplos del "heterociclo no aromático" incluyen un heterociclo no aromático de 5 a 10 miembros que contiene, además de átomos de carbono, de 1 a 3 heteroátomos seleccionados de un átomo de nitrógeno, oxígeno y azufre y similares, por ejemplo, pirrolidina, imidazolina, pirazolidina, pirazolina, piperidina, piperacina, morfolina, tiomorfolina, dioxolano, oxazolidina, tiazolidina, triazolidina y similares.

Ejemplos del "acilo" incluyen alquilcarbonilo, arilcarbonilo y similares.

- 35 Ejemplos del "alquilcarbonilo" incluyen alquilcarbonilo en el que el resto alquilo tiene de 1 a 6 átomos de carbono [esto es, el resto alquilo es un alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> del susodicho "alquilo inferior"] (p. ej., acetilo, propionilo, butirilo, isobutirilo, valerilo, isovalerilo, pivaloilo, hexanoilo, heptanoilo y decanoilo) y similares.

Ejemplos del "arilcarbonilo" incluyen un arilcarbonilo en el que el resto arilo tiene de 6 a 10 átomos de carbono [esto es, el resto arilo es un arilo C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub> del susodicho "arilo"] (p. ej., benzoilo y naftoilo) y similares.

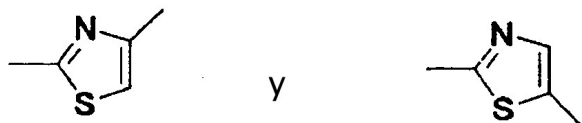
Ejemplos del "alcoxycarbonilo" incluyen alquiloxycarbonilo, aralquiloxycarbonilo y similares.

- 40 Ejemplos del "alquiloxycarbonilo" incluyen un alquiloxycarbonilo en el que el resto alquilo tiene un número de carbonos de 1 a 10 (p. ej., metoxycarbonilo, etoxycarbonilo, propoxycarbonilo, isopropoxycarbonilo, butoxycarbonilo, isobutoxycarbonilo, sec-butoxycarbonilo, terc-butoxycarbonilo, pentiloxycarbonilo, terc-pentiloxycarbonilo, hexiloxycarbonilo y deciloxycarbonilo, etc.) y similares.

- 45 Ejemplos del "aralquiloxycarbonilo" incluyen aralquiloxycarbonilo en el que el resto arilo tiene un número de carbonos de 6 a 10 [esto es, el resto arilo es un arilo C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub> del susodicho "arilo"], y el resto alquilo tiene un número de carbonos de 1 a 6 [esto es, el resto alquilo es un alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> del susodicho "alquilo inferior"] (p. ej., benciloxycarbonilo, fenetiloxycarbonilo, 1-naftilmetiloxycarbonilo, 2-naftilmetiloxycarbonilo, 3-fenilpropiloxycarbonilo, 4-fenilbutiloxycarbonilo y 5-fenilpentiloxycarbonilo, etc.) y similares.

- 50 Ejemplos del "acilo" para R<sup>1</sup> en la fórmula (I) incluyen los definidos anteriormente y similares, preferiblemente alquilcarbonilo (el alquilcarbonilo es como se definió anteriormente) y similares, de forma particularmente preferible, acetilo y similares.

Ejemplos del "residuo divalente derivado del tiazol opcionalmente sustituido" para X en la fórmula (I) incluyen



El "tiazol" puede tener un sustituyente, y la posición de sustitución no está particularmente limitada. Ejemplos del "sustituyente" del susodicho "tiazol opcionalmente sustituido" incluyen un grupo descrito en los siguientes (1)-(12) y similares.

- 5
- (1) halógeno (p. ej., flúor, cloro, bromo);
- (2) alcóxicarbonilo definido anteriormente (p. ej., etóxicarbonilo);
- (3) arilo opcionalmente sustituido (el arilo es como se definió anteriormente y puede estar sustituido con  $-\text{SO}_2-$  (alquilo inferior) en el que el alquilo inferior es como se definió anteriormente y similares, donde la posición de sustitución no está particularmente limitada) (p. ej., fenilo y 4-(metilsulfonil)fenilo);
- 10
- (4) un grupo de la fórmula:  $-\text{CONR}^a\text{R}^b$  en la que  $\text{R}^a$  es hidrógeno, alquilo inferior, arilo o aralquilo,  $\text{R}^b$  es hidrógeno, alquilo inferior, arilo o aralquilo, donde el alquilo inferior, el arilo y el aralquilo son como se definieron anteriormente (p. ej., N-metilaminocarbonilo, N-fenilaminocarbonilo, N,N-dimetilaminocarbonilo y N-bencilaminocarbonilo);
- (5) un grupo de la fórmula:  $-\text{CONH}-(\text{CH}_2)_k$ -arilo en la que k es un número entero de 0 a 6; el arilo es como se definió anteriormente, opcionalmente tiene de 1 a 5 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en  $-\text{NO}_2$ ,  $-\text{SO}_2-$  (alquilo inferior) en donde el alquilo inferior es como se definió anteriormente,  $-\text{CF}_3$  y  $-\text{O}$ -arilo en donde el arilo es como se definió anteriormente, donde la posición de sustitución no está particularmente limitada;
- 15
- (6) un grupo de la fórmula:  $-\text{CONH}-(\text{CH}_2)_s$ -heterociclo en la que s es un número entero de 0 a 6; y el heterociclo es como se definió anteriormente (p. ej., piridina);
- (7) un grupo de la fórmula:  $-\text{CO}$ -heterociclo en la que el heterociclo es como se definió anteriormente (p. ej., pirrolidina, piperidina, piperacina, tiomorfolina), y el heterociclo tiene opcionalmente de 1 a 5 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en  $-\text{CO}$ -(alquilo inferior) en donde el alquilo inferior es como se definió anteriormente,  $-\text{CO-O}$ -(alquilo inferior) en donde el alquilo inferior es como se definió anteriormente,  $-\text{SO}_2$ -(alquilo inferior) en donde el alquilo inferior es como se definió anteriormente, oxo (es decir,  $=\text{O}$ ) y un grupo de la fórmula:  $-\text{CONR}^c\text{R}^d$  en donde  $\text{R}^c$  es hidrógeno, alquilo inferior, arilo o aralquilo,  $\text{R}^d$  es hidrógeno, alquilo inferior, arilo o aralquilo, y el alquilo inferior, el arilo y el aralquilo son como se definieron anteriormente, donde la posición de sustitución no está particularmente limitada;
- 20
- (8) un grupo de la fórmula:  $-(\text{CH}_2)_t$ -arilo en la que t es un número entero de 1 a 6; el arilo es como se definió anteriormente, y opcionalmente tiene de 1 a 5 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en  $-\text{S}$ -(alquilo inferior) en donde el alquilo inferior es como se definió anteriormente,  $-\text{SO}_2$ -(alquilo inferior) en donde el alquilo inferior es como se definió anteriormente,  $-\text{SO}_2-\text{NR}^v\text{R}^w$  en donde  $\text{R}^v$  es hidrógeno, alquilo inferior, arilo o aralquilo,  $\text{R}^w$  es hidrógeno, alquilo inferior, arilo o aralquilo, y el alquilo inferior, el arilo y el aralquilo son como se definieron anteriormente,  $-\text{CO}_2$ -(alquilo inferior) en donde el alquilo inferior es como se definió anteriormente,  $-\text{NHCO-O}$ -(alquilo inferior) en donde el alquilo inferior es como se definió anteriormente y un grupo de la fórmula:  $-\text{CONR}^e\text{R}^f$  en la que  $\text{R}^e$  es hidrógeno, alquilo inferior, arilo o aralquilo,  $\text{R}^f$  es hidrógeno, alquilo inferior, arilo o aralquilo, y el alquilo inferior, el arilo y el aralquilo son como se definieron anteriormente, donde la posición de sustitución no está particularmente limitada;
- 25
- (9) un grupo de la fórmula:  $-(\text{CH}_2)_o$ -heterociclo en la que o es un número entero de 0 a 6; el heterociclo es como se definió anteriormente (p. ej., pirrolidina, piperidina, piperacina, morfolina, tiomorfolina), y opcionalmente tiene de 1 a 5 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en oxo (esto es,  $=\text{O}$ ):  $-\text{CO}$ -(alquilo inferior) en donde el alquilo inferior es como se definió anteriormente;  $-\text{CO-O}$ -(alquilo inferior) en donde el alquilo inferior es como se definió anteriormente;  $-\text{SO}_2$ -(alquilo inferior) en donde el alquilo inferior es como se definió anteriormente;  $-\text{CO}$ -(heterociclo) en donde el heterociclo es como se definió anteriormente (p. ej., pirrolidina, piperacina y morfolina), y opcionalmente tiene de 1 a 5 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en alquilo inferior (el alquilo inferior es como se definió anteriormente) y halógeno (p. ej., flúor, cloro, bromo), donde la posición de sustitución no está particularmente limitada; y un grupo de la fórmula:  $-\text{CONR}^g\text{R}^h$  en la que  $\text{R}^g$  es hidrógeno, alquilo inferior, arilo o aralquilo,  $\text{R}^h$  es hidrógeno, alquilo inferior, arilo o aralquilo, y el alquilo inferior, el arilo y el aralquilo son como se definieron anteriormente, donde la posición de sustitución no está particularmente limitada;
- 30
- (10) un grupo de la fórmula:  $-(\text{CH}_2)_p$ - $\text{NR}^i\text{R}^j$  en la que p es un número entero de 0-6;  $\text{R}^i$  es hidrógeno, acilo, alquilo inferior, arilo o aralquilo,  $\text{R}^j$  es hidrógeno, acilo, alquilo inferior, arilo o aralquilo, y el acilo, el alquilo inferior, el arilo y
- 35
- 40
- 45
- 50



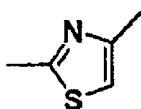
el aralquilo son como se definieron anteriormente, y el alquilo inferior tiene opcionalmente de 1 a 5 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en un grupo de la fórmula:  $-\text{CONR}^k\text{R}^l$  en la que  $\text{R}^k$  es hidrógeno, alquilo inferior, arilo o aralquilo,  $\text{R}^l$  es hidrógeno, alquilo inferior, arilo o aralquilo, y el alquilo inferior, el arilo y el aralquilo son como se definieron anteriormente, donde la posición de sustitución no está particularmente limitada;

- 5 (11) un grupo de la fórmula:  $-\text{CON}(\text{H o alquil inferior})-(\text{CHR}^m)_q-\text{T}$  en la que q es un número entero de 0 a 6; el alquilo inferior es como se definió anteriormente;  $\text{R}^m$  es hidrógeno, aralquilo definido anteriormente o alquilo definido anteriormente (particularmente alquilo inferior), estos están opcionalmente sustituidos con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en  $-\text{OH}$  y  $-\text{CONH}_2$ , donde la posición de sustitución no está particularmente limitada; T es hidrógeno; un grupo de la fórmula:  $-\text{CONR}^n\text{R}^o$  en la que  $\text{R}^n$  es hidrógeno, alquilo inferior, arilo o aralquilo,  $\text{R}^o$  es hidrógeno, alquilo inferior, arilo o aralquilo, y el alquilo inferior, el arilo y el aralquilo son como se definieron anteriormente;  $-\text{NH}-\text{CO}-\text{R}^p$  en donde  $\text{R}^p$  es alquilo inferior definido anteriormente o aralquilo definido anteriormente;  $-\text{NH}-\text{SO}_2$ -(alquilo inferior) en donde el alquilo inferior es como se definió anteriormente;  $-\text{SO}_2$ -(alquilo inferior) en donde el alquilo inferior es como se definió anteriormente; -heterociclo en donde el heterociclo es como se definió anteriormente (p. ej., piridina, pirrolidina y morfolina), opcionalmente tiene de 1 a 3 sustituyentes (p. ej., oxo (esto es, =O)), donde la posición de sustitución no está particularmente limitada: o  $-\text{CO}$ -(heterociclo) en donde el heterociclo es como se definió anteriormente (p. ej., piperidina y morfolina); y

(12) un grupo de la fórmula:  $-(\text{CH}_2)_r-\text{CO}-\text{NR}^t\text{R}^u$  en la que r es un número entero de 1 a 6;  $\text{R}^t$  es hidrógeno, alquilo inferior, arilo o aralquilo,  $\text{R}^u$  es hidrógeno, alquilo inferior, arilo o aralquilo, y el alquilo inferior, el arilo y el aralquilo son como se definieron anteriormente.

- 20 La posición de sustitución en el arilo o el heterociclo puede ser cualquiera y no está particularmente limitada. Un "sustituyente" preferible del susodicho "tiazol opcionalmente sustituido" es metilsulfonilbencilo, sulfamoilbencilo (p. ej., 4-sulfamoilbencilo) y similares. La posición de sustitución del grupo metilsulfonilo, el grupo sulfamoilo y similares no está particularmente limitada.

- 25 Como el resto de "residuo divalente derivado de tiazol" del "residuo divalente derivado de tiazol opcionalmente sustituido" para X en la fórmula (I), es preferible

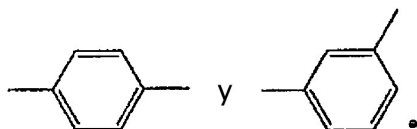


Como el "sustituyente" del "residuo divalente derivado de tiazol opcionalmente sustituido", son preferibles metilsulfonilbencilo, sulfamoilbencilo (p. ej., 4-sulfamoilbencilo) y similares.

- 30 El alquilenos  $\text{C}_1-\text{C}_6$ , el alquenileno  $\text{C}_2-\text{C}_6$  y el alquinileno  $\text{C}_2-\text{C}_6$  para J o M de la fórmula (III): J-L-M para Y en la fórmula (I) pueden ser los definidos anteriormente.

- 35 Ejemplos específicos de la fórmula (III): J-L-M para Y en la fórmula (I) incluyen  $-(\text{CH}_2)_n-$ ,  $-(\text{CH}_2)_n-\text{NH}-(\text{CH}_2)_{n'}$ ,  $-(\text{CH}_2)_n-\text{O}-(\text{CH}_2)_{n'}$ ,  $-(\text{CH}_2)_n-\text{CO}-\text{O}-(\text{CH}_2)_{n'}$ ,  $-(\text{CH}_2)_n-\text{O}-\text{CO}-(\text{CH}_2)_{n'}$ ,  $-(\text{CH}_2)_n-\text{CO}-\text{NH}-(\text{CH}_2)_{n'}$ ,  $-(\text{CH}_2)_n-\text{NH}-\text{CO}-(\text{CH}_2)_{n'}$ ,  $-(\text{CH}_2)_n-\text{SO}_2-\text{NH}-(\text{CH}_2)_{n'}$  y  $-(\text{CH}_2)_n-\text{NH}-\text{SO}_2-(\text{CH}_2)_{n'}$  (en donde n y n' son cada uno un número entero de 0 a 6, n es preferiblemente un número entero de 0 a 3 y n' es preferiblemente un número entero de 0 a 3). Entre estos, son preferibles  $-(\text{CH}_2)_n-$ ,  $-(\text{CH}_2)_n-\text{NH}-(\text{CH}_2)_{n'}$ ,  $-(\text{CH}_2)_n-\text{O}-(\text{CH}_2)_{n'}$ ,  $-(\text{CH}_2)_n-\text{CO}-\text{O}-(\text{CH}_2)_{n'}$  y  $-(\text{CH}_2)_n-\text{CO}-\text{NH}-(\text{CH}_2)_{n'}$  y se prefiere particularmente  $-(\text{CH}_2)_n-$ . Específicamente, también se pueden mencionar  $-(\text{CH}_2)_n-$ ,  $-\text{CH}_2-\text{CO}-$ ,  $-\text{CH}_2-\text{NH}-$ ,  $-\text{CH}_2-\text{O}-$ ,  $-\text{CO}-\text{O}-$ ,  $-\text{CO}-\text{NH}-$ .

Ejemplos específicos del residuo divalente derivado de benceno opcionalmente sustituido para A en la fórmula (II): A-B-D-E para Z en la fórmula (I) incluyen



- 40 El "benceno" puede tener un sustituyente, y la posición de sustitución no está particularmente limitada. Ejemplos del "sustituyente" del susodicho "benceno opcionalmente sustituido" incluyen halógeno (p. ej., flúor, cloro, bromo), alquilo inferior (p. ej., metilo, etilo), alcoxi inferior (p. ej., metoxi), acilo (p. ej., acetilo), alquilo halogenado (p. ej., trifluorometilo) y similares.

- 45 Ejemplos del alquilo  $\text{C}_1-\text{C}_6$  y el acilo para  $\text{R}^2$  de  $-(\text{CH}_2)_n-\text{NR}^2-\text{CO}-$  representado por B incluyen los definidos anteriormente.

m en  $-(\text{CH}_2)_m\text{-O-CO-}$  representado por B es un número entero de 0 a 6 (preferiblemente de 0 a 3).

Ejemplos específicos de B incluyen  $-\text{O-CO-}$ ,  $-\text{CH}_2\text{-O-CO-}$ ,  $-(\text{CH}_2)_2\text{-O-CO-}$  y  $-(\text{CH}_2)_3\text{-O-CO-}$ .

Ejemplos del alquilo  $\text{C}_1\text{-C}_6$ , el alcóxicarbonilo y el acilo para  $\text{R}^3$  in  $-\text{NR}^3$  representado por D incluyen los definidos anteriormente. Ejemplos específicos de D incluyen  $-\text{NH-}$ ,  $-\text{N}(\text{CH}_3)\text{-}$ .

- 5 Ejemplos del "amino opcionalmente sustituido" para E incluyen amino no sustituido y amino sustituido con 1 o 2 sustituyentes. El "amino opcionalmente sustituido" está representado por la fórmula  $-\text{NR}^4\text{R}^5$ .

10 Ejemplos de  $\text{R}^4$  y  $\text{R}^5$  incluyen grupos de alquilo inferior, acilo (particularmente, alquil(inferior)-carbonilo, hidroxi-alquil(inferior)-carbonilo), alcóxicarbonilo, hidroxialcóxicarbonilo, arilo, aralquilo, ciclo-alquilo(inferior), ciclo-alcoxi(inferior)-carbonilo, sulfurilo, sulfínico, fosforilo y heterociclo, que están cada uno no sustituidos u opcionalmente sustituidos con hidroxilo, etc., hidrógeno y similares. El alquilo inferior, el acilo (particularmente, alquil(inferior)-carbonilo), el alcóxicarbonilo, el arilo, el aralquilo, el ciclo-alquilo(inferior), el ciclo-alcoxi(inferior)-carbonilo y el heterociclo son como se definieron anteriormente.

Ejemplos específicos de  $\text{R}^4$  y  $\text{R}^5$  incluyen hidrógeno, alquilo inferior (p. ej., metilo, etilo), acetilo, butanoilo, decanoilo, 3-hidroxiopropanoilo, 6-hidroxihexanoilo, etóxicarbonilo, butóxicarbonilo, decilóxicarbonilo y 2-hidroxi-etóxicarbonilo.

- 15 El resto amino del "amino opcionalmente sustituido" para E se puede proteger (es decir, sustituir) según el método descrito en "Protective Groups in Organic Synthesis 3rd Edition" (John Wiley and Sons, 1999), y similares.  $\text{R}^4$  y  $\text{R}^5$  pueden ser iguales o diferentes.

20 En cuanto a la parte -B-D-E (extremo de la molécula) de la fórmula (II): A-B-D-E que se muestra mediante Z en la fórmula (I), B es  $-\text{O-CO-}$ ,  $-\text{CH}_2\text{-O-CO-}$ ,  $-(\text{CH}_2)_2\text{-O-CO-}$  o  $-(\text{CH}_2)_3\text{-O-CO-}$ ; D es  $-\text{NH-}$ ; y E es  $-\text{NH}_2$  y similares. Específicamente, la parte -B-D-E es, por ejemplo,  $-\text{O-CO-NH-NH}_2$ ,  $-\text{CH}_2\text{-O-CO-NH-NH}_2$ ,  $-(\text{CH}_2)_2\text{-O-CO-NH-NH}_2$  o  $-(\text{CH}_2)_3\text{-O-CO-NH-NH}_2$ . Se prefiere  $-\text{O-CO-NH-NH}_2$ ,  $-\text{CH}_2\text{-O-CO-NH-NH}_2$ ,  $-(\text{CH}_2)_2\text{-O-CO-NH-NH}_2$  o  $-(\text{CH}_2)_3\text{-O-CO-NH-NH}_2$ . Se prefiere particularmente  $-\text{CH}_2\text{-O-CO-NH-NH}_2$ .

Ejemplos del compuesto (I) incluyen

- 25 hidracinocarboxilato de 4-{2-[2-(acetilamino)-1,3-tiazol-4-il]etil}fenilo,  
 hidracinocarboxilato de 4-{2-[2-(acetilamino)-1,3-tiazol-4-il]etil}bencilo,  
 hidracinocarboxilato de 2-{4-[2-[2-(acetilamino)-1,3-tiazol-4-il]etil]fenil}etilo,  
 hidracinocarboxilato de 4-{2-[2-(acetilamino)-1,3-tiazol-4-il]etil}-2-fluorobencilo,  
 hidracinocarboxilato de 4-{2-[2-(acetilamino)-1,3-tiazol-4-il]etil}-3-fluorobencilo,  
 hidracinocarboxilato de 4-{2-[2-(acetilamino)-1,3-tiazol-4-il]etil}-2,3-difluorobencilo,  
 30 hidracinocarboxilato de 2-(4-[[2-(acetilamino)-1,3-tiazol-4-il]metoxi]fenil)etilo,  
 2-(acetilamino)-1,3-tiazol-4-carboxilato de 4-{2-[(hidracinocarbonil)oxi]etil}fenilo,  
 hidracinocarboxilato de 2-[4-([2-(acetilamino)-1,3-tiazol-4-il]carbonil)amino]fenil}etilo,  
 hidracinocarboxilato de 3-{2-[2-(acetilamino)-1,3-tiazol-4-il]etil}fenilo,  
 hidracinocarboxilato de 3-{2-[2-(acetilamino)-1,3-tiazol-4-il]etil}bencilo,  
 35 hidracinocarboxilato de 2-(3-{2-[2-(acetilamino)-1,3-tiazol-4-il]etil}fenil)etilo.

Se prefieren el hidracinocarboxilato de 4-{2-[2-(acetilamino)-1,3-tiazol-4-il]etil}fenilo y el hidracinocarboxilato de 4-{2-[2-(acetilamino)-1,3-tiazol-4-il]etil}bencilo.

Cuando el compuesto (I) tenga un átomo de carbono asimétrico en la estructura, la presente invención abarca todos los enantiómeros y diastereoisómeros.

- 40 El compuesto (I) también se puede convertir en una sal farmacéuticamente aceptable. La sal farmacéuticamente aceptable no está particularmente limitada en la presente invención con la condición de que sea una sal general farmacéuticamente aceptable atóxica, y se pueden mencionar una sal con una base inorgánica u orgánica, una sal por adición de ácido y similares. Ejemplos de la sal con una base inorgánica u orgánica incluyen una sal de metal alcalino (p. ej., una sal sódica, una sal potásica y similares), una sal de metal alcalinotérreo (p. ej., una sal cálcica, una sal magnésica y similares), una sal amónica y una sal de amina (p. ej., una sal de trietilamina, una sal de N-bencil-N-metilamina y similares) y similares. Ejemplos de la sal por adición de ácido incluyen sales derivadas de un ácido mineral (p. ej., ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido yodhídrico, ácido fosfórico, ácido metafosfórico,
- 45

ácido nítrico y ácido sulfúrico) y sales derivadas de un ácido orgánico (p. ej., ácido tartárico, ácido acético, ácido trifluoroacético, ácido cítrico, ácido málico, ácido láctico, ácido fumárico, ácido maleico, ácido benzoico, ácido glicólico, ácido glucónico, ácido succínico y ácido arilsulfónico (p. ej., ácido p-toluenosulfónico)) y similares.

5 El compuesto de la presente invención se puede usar como un profármaco para el agente farmacéutico mencionado posteriormente y similares. El término "profármaco" significa cualquier compuesto que se pueda convertir en un inhibidor de VAP-1 en el cuerpo después de la administración. El profármaco puede ser cualquier profármaco opcionalmente farmacéuticamente aceptable del compuesto de la presente invención.

10 El compuesto de la presente invención se puede usar como un ingrediente activo de un agente farmacéutico tal como un inhibidor de VAP-1, un agente farmacéutico para la profilaxis o el tratamiento de una enfermedad asociada con VAP-1 y similares.

15 La "enfermedad asociada con la proteína de adhesión vascular 1 (VAP-1)" no está particularmente limitada con la condición de que sea una enfermedad en la que la VAP-1 esté relacionada con la expresión y/o el avance de la enfermedad, e incluye una enfermedad seleccionada del grupo que consiste en una enfermedad vascular hiperpermeable [p. ej., edema macular (p. ej., edema macular diabético y no diabético), degeneración macular senil, degeneración macular disciforme senil, edema macular quistoide, edema palpebral, edema retiniano, retinopatía diabética, coriorretinopatía, maculopatía neovascular, glaucoma neovascular, uveítis, iritis, vasculitis retiniana, endoftalmítis, panoftalmítis, oftalmía metastática, coroidítis, epitelitis pigmentaria retiniana, conjuntivítis, ciclitis, esclerítis, epiesclerítis, neurítis óptica, neurítis óptica retrobulbar, queratítis, blefarítis, desprendimiento de retina exudativo, úlcera corneal, úlcera conjuntival, queratítis numular crónica, queratítis de Thygeson, úlcera de Mooren progresiva, una enfermedad ocular inflamatoria provocada por infección bacteriana o viral y por una operación oftálmica, una enfermedad ocular inflamatoria provocada por un daño físico al ojo, un síntoma provocado por una enfermedad ocular inflamatoria incluyendo prurito, erupción, edema y úlcera, eritema, eritema exudativo multiforme, eritema nodular, eritema anular, escleredema, dermatítis (p. ej., psoriasis, lesión alérgica, liquen plano, pitiriasis rosada, dermatítis de contacto, dermatítis atópica, pitiriasis roja pilosa), edema angioneurótico, edema laríngeo, edema glótico, laringítis subglótica, bronquítis, rinitis, faringítis, sinusítis y laringítis u otítis media], cirrosis, hipertensión estabilizada esencial, diabetes, arteriosclerosis, daño endotelial (en, por ejemplo, la diabetes, la arteriosclerosis y la hipertensión), una enfermedad cardiovascular relacionada con diabetes o uremia, dolor relacionado con gota y artritis, una enfermedad o un síntoma inflamatorio de un tejido de unión (p. ej., artritis reumatoide, espondilitis anquilosante, artritis psoriásica y osteoartritis o una enfermedad degenerativa de las articulaciones, Síndrome de Reiter, síndrome de Sjogren, síndrome de Behcet, policondritis recidivante, lupus eritematoso sistémico, lupus eritematoso discoide, esclerosis sistémica, fascitis eosinofílica, polimiosítis, dermatomiosítis, polimialgia reumática, vasculitis, artritis temporal, poliarterítis nudosa, granulomatosis de Wegener, enfermedades mixtas del tejido conectivo y artritis reumatoide juvenil), una enfermedad o un síntoma inflamatorio del tracto gastrointestinal [p. ej., enfermedad de Crohn, colítis ulcerativa, síndrome del intestino irritable (p. ej., colon espástico), fibrosis del hígado, inflamación de la membrana mucosa oral (p. ej., estomatítis y estomatítis aftosa recurrente)], una enfermedad o un síntoma inflamatorio del sistema nervioso central (p. ej., esclerosis múltiple, enfermedad de Alzheimer y daño por isquemia-reperfusión relacionada con un accidente isquémico), una enfermedad o un síntoma inflamatorio pulmonar (p. ej., asma, síndrome de dificultad respiratoria del adulto, enfermedades pulmonares obliterativas crónicas), una enfermedad relacionada con el metabolismo de los carbohidratos (p. ej., diabetes y complicaciones derivadas de la diabetes (p. ej., neuropatía diabética, nefropatía diabética)) incluyendo una enfermedad de los microvasos y los vasos principales (p. ej., arteriosclerosis, retinopatía, nefropatía, síndrome nefrótico and neuropatía (p. ej., neuropatía múltiple, mononeuropatía y neuropatía autónoma), una úlcera podal, un problema articular y un incremento en el riesgo de infección), una enfermedad relacionada con una anomalía en la diferenciación o la función de los adipocitos o la función de las células del músculo liso (p. ej., arteriosclerosis y obesidad), una enfermedad vascular (p. ej., aterosclerosis ateromatosa, enfermedad aterosclerótica no ateromatosa, enfermedades cardíacas isquémicas incluyendo infarto de miocardio y obstrucción arterial periférica, enfermedad de Raynaud y fenómeno de Raynaud, tromboangítis obliterante (enfermedad de Buerger)), artritis crónica, enteropatía inflamatoria, complicaciones mediadas por SSAO [p. ej., diabetes (p. ej., diabetes insulín dependiente (IDDM) y diabetes no insulín dependiente (NIDDM)) y complicaciones vasculares (p. ej., ataque cardíaco, angina de pecho, apoplejía, amputación, ceguera y fallo renal)], una enfermedad oftálmica asociada con hipoxia o isquemia [p. ej., retinopatía del prematuro, retinopatía diabética proliferativa, vasculopatía coroidea polipoidal, proliferación angiomasosa retiniana, oclusión arterial retiniana, oclusión venosa retiniana, enfermedad de Coats, vitrorretinopatía exudativa familiar, arterítis de Takayasu, enfermedad de Eales, síndrome de anticuerpos antifosfolípidicos, retinopatía leucémica, síndrome de hiperviscosidad sanguínea, macroglobulinemia, retinopatía asociada a interferones, retinopatía hipertensiva, retinopatía por radiación, deficiencia de células madre epiteliales corneales] y cataratas, y similares.

20 "La profilaxis o el tratamiento de una enfermedad asociada con la proteína de adhesión vascular 1 (VAP-1)" significa la administración del compuesto de la presente invención que tiene una acción inhibidora de VAP-1 (es decir, un inhibidor de VAP-1) a un sujeto de administración con propósitos de tratamiento (incluyendo profilaxis, mejoría de un síntoma, reducción de un síntoma, prevención del avance y curación) de la susodicha enfermedad asociada con VAP-1.

Los sujetos de la administración del agente farmacéutico, la composición farmacéutica, el inhibidor de VAP-1, el

agente farmacéutico para la profilaxis o el tratamiento de una enfermedad asociada con VAP-1 en la presente invención (en lo sucesivo, estos también se denominan colectivamente el agente farmacéutico de la presente invención) son diversos animales (p. ej., mamíferos tales como ser humano, ratón, rata, cerdo, perro, gato, caballo, bóvido y similares, particularmente ser humano) y similares.

5 El agente farmacéutico de la presente invención se puede administrar por cualquier vía. La vía de administración en la presente invención incluye administración sistémica (p. ej., administración oral o administración por inyección), administración tópica (p. ej., administración por instilación, administración intraocular y administración transdérmica) y similares. La vía de administración del agente farmacéutico de la presente invención se puede determinar apropiadamente según si la aplicación a una enfermedad asociada con VAP-1 es profiláctica o terapéutica y  
10 similares.

El agente farmacéutico de la presente invención preferiblemente se administra rápidamente después de que un sujeto de administración tal como un mamífero, particularmente un ser humano, sea diagnosticado de tener un riesgo de una enfermedad asociada con VAP-1 (tratamiento profiláctico), o se administra rápidamente después de que el sujeto de administración muestre la aparición de una enfermedad asociada con VAP-1 (tratamiento terapéutico). El plan de tratamiento se puede determinar apropiadamente según el tipo del ingrediente activo que se va a usar, la vía de administración, la causa y, cuando sea necesario, el nivel de conocimiento de la enfermedad asociada con VAP-1 y similares.  
15

Como un método de administración del agente farmacéutico de la presente invención, se puede usar un método conocido de por sí para agentes farmacéuticos generales. La vía de administración puede ser una apropiadamente eficaz y se pueden usar una o más vías. Según esto, las susodichas vías de administración son meras ejemplificaciones libres de limitación.  
20

La dosis del agente farmacéutico de la presente invención para un sujeto de administración tal como un animal incluyendo un ser humano, particularmente un ser humano, es una cantidad suficiente para proporcionar una respuesta deseada en el sujeto de administración durante un período de tiempo razonable. La dosis se determina apropiadamente según diversos factores incluyendo la concentración del ingrediente activo que se va a usar, la edad, el tipo, el síntoma, el estado de la enfermedad, el peso corporal y la gravedad de la enfermedad del sujeto de administración, la vía, la cronología y la frecuencia de la administración y similares. La dosis también se puede controlar apropiadamente según la vía, la cronología y la frecuencia de la administración y similares. Dependiendo del síntoma o el estado de la enfermedad, puede ser necesario un tratamiento a largo plazo que implica diferentes momentos de administración.  
25  
30

La dosis y el esquema de administración se pueden determinar mediante una técnica dentro de la gama conocida por los expertos normales en la especialidad. En general, el tratamiento o la profilaxis se inicia a partir de una dosis inferior a la dosis óptima del compuesto. Posteriormente, la dosis se incrementa gradualmente hasta que se obtiene el efecto óptimo bajo las circunstancias. El agente farmacéutico de la presente invención (inhibidor de VAP-1 y similares) se puede administrar generalmente en una dosis de aproximadamente 0,03 ng/kg de peso corporal/día - aproximadamente 300 mg/kg de peso corporal/día, preferiblemente aproximadamente 0,003 µg/kg de peso corporal/día - aproximadamente 10 mg/kg de peso corporal/día, mediante una sola administración o 2-4 porciones al día o de un modo sostenido.  
35

La composición farmacéutica de la presente invención contiene preferiblemente un "vehículo farmacéuticamente aceptable" y, como un ingrediente activo, el compuesto de la presente invención (inhibidor de VAP-1) en una cantidad suficiente para el tratamiento profiláctico o terapéutico de una enfermedad asociada con VAP-1. El vehículo puede ser cualquiera que se use generalmente como un agente farmacéutico y no está particularmente limitado excepto cuando está limitado por consideraciones fisicoquímicas (p. ej., solubilidad y falta de reactividad con el compuesto) y la vía de administración.  
40

Aunque la cantidad del compuesto de la presente invención en el agente farmacéutico de la presente invención varía dependiendo de la formulación de la composición, es generalmente 0,00001 - 10,0% en peso, preferiblemente 0,001 - 5% en peso, más preferiblemente 0,001 - 1% en peso.  
45

La forma de administración del agente farmacéutico de la presente invención no está particularmente limitada, y se puede administrar en diversas formas para alcanzar la acción inhibitoria de VAP-1 deseada. El agente farmacéutico de la presente invención se formula usando el compuesto de la presente invención solo o en combinación con un vehículo farmacéuticamente aceptable o un aditivo tal como un diluyente y similares, y se administra oralmente o parenteralmente. Las características y la propiedad de la preparación están determinados por la solubilidad y la propiedad química del ingrediente activo, la vía de administración seleccionada y la práctica farmacéutica estándar. La preparación que se va a usar para la administración oral puede ser una forma de dosificación sólida (p. ej., una cápsula, un comprimido, un polvo) o una forma líquida (p. ej., una solución o suspensión) y similares. La preparación que se va a usar para la administración parenteral puede ser una inyección, una infusión para goteo y similares, que están en la forma de una solución o suspensión aséptica. La preparación oral sólida puede contener un excipiente general y similares. La preparación oral líquida puede contener diversos agentes aromáticos, colorantes, conservantes, estabilizantes, solubilizantes, suspensivos y similares. La preparación parenteral es, por ejemplo, una  
50  
55

solución o suspensión aséptica acuosa o no acuosa, y puede contener diversos conservantes, estabilizantes, agentes tamponadores, solubilizantes, agentes suspensivos y similares particulares. Cuando sea necesario, se pueden añadir diversos agentes de isotonicidad.

5 El agente farmacéutico de la presente invención puede contener otro compuesto farmacéuticamente activo con la condición de que no inhiba el efecto de la invención.

10 El agente farmacéutico de la presente invención se puede administrar simultáneamente con otro compuesto farmacéuticamente activo con la condición de que no inhiba el efecto de la invención. La "administración simultánea" significa la administración de otro compuesto farmacéuticamente activo antes o simultáneamente (p. ej., en la misma preparación o una diferente) o después de la administración del agente farmacéutico de la presente invención. Por ejemplo, se puede administrar simultáneamente un corticosteroide, prednisona, metilprednisona, dexametasona o acetónido de triamcinolona o un compuesto antiinflamatorio no corticosteroide (p. ej., ibuprofeno o flurbiprofeno). De forma similar, se puede administrar simultáneamente una vitamina y un mineral (p. ej., cinc, un antioxidante (p. ej., un carotenoide (p. ej., zeaxantina similar a xantofilcarotenoide o luteína))) y un micronutriente y similares.

15 El compuesto de la presente invención es útil para la producción de un agente farmacéutico tal como un inhibidor de VAP-1 y un agente farmacéutico para la profilaxis o el tratamiento de una enfermedad asociada con VAP-1.

El compuesto (I) se puede producir mediante los siguientes procedimientos. Sin embargo, los procedimientos no se limitan a estos. Los procedimientos se pueden modificar según un método general conocido de por sí.

El compuesto (I) también se puede representar mediante la fórmula:



20 en la que cada símbolo es como se definió anteriormente.

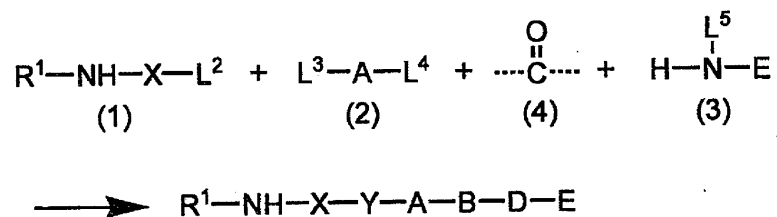
Las etapas del procedimiento de producción del compuesto (I) se muestran en el siguiente esquema 1.

El compuesto (I) se puede producir uniendo químicamente cuatro compuestos (1), (2), (3) y equivalente de monóxido de carbono (4) como las estructuras parciales mostradas en el siguiente esquema 1. Los compuestos (1), (2), (3) pueden estar en forma de sales.

25 El orden de unión puede ser unir (1) y (2) y posteriormente (3) a través del equivalente de monóxido de carbono (4), o unir en primer lugar (2) y (3) a través del equivalente de monóxido de carbono (4) y finalmente (1). El compuesto (I) se puede producir en ambos órdenes. Cuando sea necesario, se puede realizar la desprotección de D-E, la conversión en una sal farmacéuticamente aceptable y similares. El método de producción del compuesto (I) no está limitado a tener las anteriores etapas y se pueden modificar apropiadamente según un método general conocido de por sí.

30

Esquema 1



35 en donde R<sup>1</sup>, X, Y, A, B, D y E son como se definieron anteriormente. L<sup>2</sup> es un grupo funcional reactivo que forma un enlace químico con L<sup>3</sup> del compuesto (2) para formar Y. L<sup>3</sup> es un grupo funcional reactivo que forma un enlace químico con L<sup>2</sup> del compuesto (1) para formar Y. L<sup>4</sup> es un grupo funcional que reacciona con el compuesto (3) a través del equivalente de monóxido de carbono (4) para formar B, con lo que se construye una estructura de éster de ácido carbónico en el extremo de la molécula del compuesto (1). L<sup>5</sup> es hidrógeno, alquilo inferior, alcoxicarbonilo, acilo o un grupo protector.

40 L<sup>2</sup> del compuesto (1) es un grupo funcional reactivo que forma un enlace químico con L<sup>3</sup> del compuesto (2) para formar Y. Ejemplos del mismo incluyen, pero no se limitan a, -(CH<sub>2</sub>)<sub>u</sub>-CHO, -(CH<sub>2</sub>)<sub>u</sub>-OH, -(CH<sub>2</sub>)<sub>u</sub>-halógeno, -(CH<sub>2</sub>)<sub>u</sub>-COOH, -(CH<sub>2</sub>)<sub>u</sub>-CO-halógeno, -(CH<sub>2</sub>)<sub>u</sub>-NH<sub>2</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>u</sub>-SO<sub>3</sub>H, -(CH<sub>2</sub>)<sub>u</sub>-SO<sub>2</sub>-halógeno, -(CH<sub>2</sub>)<sub>u</sub>-O-acilo derivado de -(CH<sub>2</sub>)<sub>u</sub>-OH (p. ej., -(CH<sub>2</sub>)<sub>u</sub>-O-acetilo y similares), -(CH<sub>2</sub>)<sub>u</sub>-éster de ácido sulfónico (p. ej., -(CH<sub>2</sub>)<sub>u</sub>-OSO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> y similares), reactivo de Wittig derivado de -(CH<sub>2</sub>)<sub>u</sub>-halógeno y similares, y similares (en donde u es un número entero de 0-6 y el halógeno es cloro, bromo o yodo).

45 El compuesto (1) y una de sus sales puede estar disponible comercialmente, o se puede producir según el método

conocido de por sí, que se describe en el documento WO 2004/067521, y similares.

L<sup>3</sup> del compuesto (2) es un grupo funcional reactivo que forma un enlace químico con L<sup>2</sup> del compuesto (1) para formar Y. Ejemplos del mismo incluyen, pero no se limitan a, -(CH<sub>2</sub>)<sub>v</sub>-CHO, -(CH<sub>2</sub>)<sub>v</sub>-OH, -(CH<sub>2</sub>)<sub>v</sub>-halógeno, -(CH<sub>2</sub>)<sub>v</sub>-COOH, -(CH<sub>2</sub>)<sub>v</sub>-CO-halógeno, -(CH<sub>2</sub>)<sub>v</sub>-NH<sub>2</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>v</sub>-SO<sub>3</sub>H, -(CH<sub>2</sub>)<sub>v</sub>-SO<sub>2</sub>-halógeno, -(CH<sub>2</sub>)<sub>v</sub>-O-acilo derivado de -(CH<sub>2</sub>)<sub>v</sub>-OH (p. ej., -(CH<sub>2</sub>)<sub>v</sub>-O-acetilo y similares), -(CH<sub>2</sub>)<sub>v</sub>-éster de ácido sulfónico (p. ej., -(CH<sub>2</sub>)<sub>v</sub>-OSO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> y similares), reactivo de Wittig derivado de -(CH<sub>2</sub>)<sub>v</sub>-halógeno y similares, y similares (en donde v es un número entero de 0-6 y el halógeno es cloro, bromo o yodo). L<sup>4</sup> es un grupo funcional que reacciona con el compuesto (3) a través del equivalente de monóxido de carbono (4) o un compuesto obtenido uniendo previamente el equivalente de monóxido de carbono (4) al compuesto (3) para formar B, con lo que se construye una estructura de éster de ácido carbónico en el extremo de la molécula del compuesto (1). Ejemplos del mismo incluyen, pero no se limitan particularmente a, -(CH<sub>2</sub>)<sub>w</sub>-OH (en donde w es un número entero de 0-6) y R<sup>2</sup> es como se definió anteriormente.

El compuesto (2) y una de sus sales puede estar disponible comercialmente, o también se puede producir según el método conocido de por sí, que se describe en los documentos WO 2004/067521, WO 2006/011631 y similares.

El compuesto (3) es un equivalente de hidracina para construir una estructura de éster de ácido carbónico en el extremo de la molécula del compuesto (1), y puede estar disponible comercialmente o se puede producir según el método conocido de por sí. El grupo protector de L<sup>5</sup> es un grupo funcional introducido para evitar reacciones innecesarias y se retira en una etapa apropiada. Ejemplos del mismo incluyen grupos protectores de (CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>C-OCO- mostrados en los Ejemplos de producción y similares. Ejemplos del alquilo inferior, el alcóxicarbonilo y el acilo para L<sup>5</sup> son aquellos similares al alquilo inferior, el alcóxicarbonilo y el acilo para el susodicho R<sup>3</sup>.

(4) es un equivalente sintético (sintón) de monóxido de carbono que proporciona un grupo carbonilo a B, y puede estar disponible comercialmente o se puede producir según un método conocido de por sí. Específicamente, se pueden usar sin limitación 1,1'-carbonildiimidazol, ésteres de ácido clorofórmico, fosgeno, bis(triclorometil)carbonato [trifosgeno] y similares.

Cuando se produce el compuesto (1) en el que Y es una cadena carbonada, el compuesto (1) o una de sus sales se une químicamente al compuesto (2) o una de sus sales (o el compuesto obtenido mediante condensación del compuesto (2) y (3) por adelantado a través del equivalente de monóxido de carbono (4)) utilizando una reacción de Wittig, una reacción de Horner-Emmons, una reacción de condensación aldólica, una condensación de Claisen o una reacción similar de formación de uniones carbono-carbono para construir Y que contiene alquenileno inferior o alquinileno inferior. Sales apropiadas del compuesto (1) y (2) pueden ser iguales a las ejemplificadas con respecto al compuesto (1). Aunque son utilizables diversas reacciones de formación de enlaces carbono-carbono, cuando se utiliza una reacción de Wittig o una reacción similar, un ejemplo deseable incluye -(CH<sub>2</sub>)<sub>u</sub>-CHO para L<sup>2</sup> y una sal de fosfonio (reactivo de Wittig) derivada de -(CH<sub>2</sub>)<sub>v</sub>-halógeno, etc. para L<sup>3</sup>, o una sal de fosfonio (reactivo de Wittig) derivada de -(CH<sub>2</sub>)<sub>u</sub>-halógeno, etc. para L<sup>2</sup> y -(CH<sub>2</sub>)<sub>v</sub>-CHO para L<sup>3</sup> (en donde u y v son como se definieron anteriormente, y el halógeno es cloro, bromo o yodo). La reacción se realiza generalmente en un disolvente general tal como N,N-dimetilformamida, dimetilsulfóxido, tetrahidrofurano y diclorometano, u otro disolvente orgánico que no influya adversamente en la reacción, o una de sus mezclas, en presencia de una base general tal como terc-butóxido potásico, hidruro sódico, hidróxido sódico y similares. La temperatura de reacción no es particularmente importante, y la reacción se realiza bajo enfriamiento o bajo calentamiento. El producto resultante se aísla o se purifica por un medio de separación o purificación conocido, concentración, concentración bajo presión reducida, extracción con disolvente, cristalización, recristalización, transición de fase, cromatografía y similares, o también se puede convertir en una sal similar a las ejemplificadas para el compuesto (1).

Cuando sea necesario, el alquenileno inferior o el alquinileno inferior se hidrogena para la conversión en alquileo inferior. Cuando Y se convierte en un enlace alquileo, se realiza una reacción de hidrogenación en presencia de diversos catalizadores homogéneos o un catalizador heterogéneo según un método general. Particularmente, es preferible la hidrogenación catalítica usando un catalizador heterogéneo, que se realiza en presencia de un catalizador tal como paladio/carbono o níquel Raney.

Cuando se produce el compuesto (1) en el que Y es éster, amida o sulfonamida, el compuesto (1) o una de sus sales se condensa con el compuesto (2) o una de sus sales (o el compuesto obtenido mediante la condensación del compuesto (2) y (3) por adelantado a través del equivalente de monóxido de carbono (4)) para construir un enlace éster o amida. En este caso, L<sup>2</sup> es -(CH<sub>2</sub>)<sub>u</sub>-OH, -(CH<sub>2</sub>)<sub>u</sub>-NH<sub>2</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>u</sub>-halógeno y similares y L<sup>3</sup> es -(CH<sub>2</sub>)<sub>v</sub>-COOH, -(CH<sub>2</sub>)<sub>v</sub>-CO-halógeno, -(CH<sub>2</sub>)<sub>v</sub>-SO<sub>3</sub>H, -(CH<sub>2</sub>)<sub>v</sub>-SO<sub>2</sub>-halógeno y similares, o L<sup>2</sup> es -(CH<sub>2</sub>)<sub>u</sub>-COOH, -(CH<sub>2</sub>)<sub>u</sub>-CO-halógeno, -(CH<sub>2</sub>)<sub>u</sub>-SO<sub>3</sub>H, -(CH<sub>2</sub>)<sub>u</sub>-SO<sub>2</sub>-halógeno y similares and L<sup>3</sup> es -(CH<sub>2</sub>)<sub>v</sub>-OH, -(CH<sub>2</sub>)<sub>v</sub>-NH<sub>2</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>v</sub>-halógeno y similares, e Y se puede construir basándose en un método de síntesis orgánica general (en donde u y v son como se definieron anteriormente, y el halógeno es cloro, bromo o yodo). La reacción se realiza generalmente en un disolvente general tal como diclorometano, acetona, tetrahidrofurano, éter dietílico y N,N-dimetilformamida, y cualquier otro disolvente orgánico que no influya adversamente en la reacción, o una de sus mezclas. Cuando sea necesario, se usa un agente de condensación tal como hidrócloruro de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida, N,N'-dodiclohexilcarbodiimida, 2,2'-carbonildiimidazol y similares. La reacción se realiza además en presencia de un aditivo tal como N,N-dimetil-4-aminopiridina, 1-hidroxibenzotriazol, 1-hidroxisuccinimida y 3,4-dihidro-3-hidroxi-4-oxo-1,2,3-benzotriacina. La temperatura de reacción no es particularmente importante, y la reacción se realiza bajo

enfriamiento o bajo calentamiento.

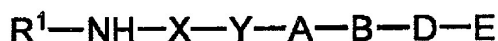
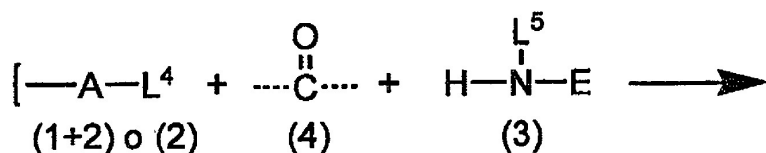
5 Cuando se produce el compuesto (I) en el que Y es un grupo que contiene amina, L<sup>2</sup> es -(CH<sub>2</sub>)<sub>u</sub>-NH<sub>2</sub> o una de sus sales y similares y L<sup>3</sup> es -(CH<sub>2</sub>)<sub>v</sub>-CHO, -(CH<sub>2</sub>)<sub>v</sub>-halógeno y similares, o L<sup>2</sup> es -(CH<sub>2</sub>)<sub>u</sub>-CHO, -(CH<sub>2</sub>)<sub>u</sub>-halógeno y similares y L<sup>3</sup> es -(CH<sub>2</sub>)<sub>v</sub>-NH<sub>2</sub> o una de sus sales y similares, e Y se puede construir basándose en un método de síntesis orgánica general (en donde u y v son como se definieron anteriormente, y el halógeno es cloro, bromo o yodo). Generalmente, una amina y un aldehído se condensa para dar una sal de Schiff, que se reduce mediante borohidruro sódico, cianoborohidruro sódico y similares en un disolvente general tal como tetrahidrofurano, éter dietílico, alcohol y similares, o cualquier otro disolvente orgánico que no influya adversamente en la reacción, o una de sus mezclas, como un disolvente de reacción, con lo que se construye una estructura de amina secundaria. La misma estructura también se construye mediante una reacción de condensación de amina y un compuesto halogenado. Cuando se utiliza un compuesto halogenado, una base tal como N,N-diisopropilamina, trietilamina, carbonato potásico y similares se usa como un agente de reacción, un disolvente general tal como tetrahidrofurano, acetonitrilo y N,N-dimetilformamida, u otro disolvente orgánico que no influya adversamente en la reacción, o una de sus mezclas, se usa como un disolvente de reacción. La temperatura de reacción no es particularmente importante, y la reacción se realiza bajo enfriamiento o bajo calentamiento. El producto resultante también se puede convertir en una sal similar a las ejemplificadas para el compuesto (I).

20 Cuando se produce el compuesto (I) en el que Y es un grupo que contiene un enlace éter, L<sup>2</sup> es -(CH<sub>2</sub>)<sub>u</sub>-OH y similares y L<sup>3</sup> es -(CH<sub>2</sub>)<sub>v</sub>-OH, -(CH<sub>2</sub>)<sub>v</sub>-halógeno, -(CH<sub>2</sub>)<sub>v</sub>-éster de ácido sulfónico y similares, o L<sup>2</sup> es -(CH<sub>2</sub>)<sub>u</sub>-OH, -(CH<sub>2</sub>)<sub>u</sub>-halógeno, -(CH<sub>2</sub>)<sub>u</sub>-éster de ácido sulfónico y similares y L<sup>3</sup> es -(CH<sub>2</sub>)<sub>v</sub>-OH y similares, e Y se puede construir basándose en un método de síntesis orgánica general (en donde u y v son como se definieron anteriormente, y el halógeno es cloro, bromo o yodo). Un enlace éter se puede formar mediante el método de Williamson, el método de síntesis de éteres a partir de un haluro aromático usando un catalizador de cobre y similares, la reacción de Mitsunobu, otro método de producción conocido de por sí. Estas reacciones se realizan generalmente en un disolvente general tal como acetonitrilo, diclorometano, acetona, tetrahidrofurano y N,N-dimetilformamida, o cualquier otro disolvente orgánico que no influya adversamente en la reacción, o una de sus mezclas. La temperatura de reacción no es particularmente importante, y la reacción se realiza bajo enfriamiento o bajo calentamiento. El producto resultante también se puede convertir en una sal similar a las ejemplificadas para el compuesto (I).

El extremo de la molécula del compuesto (I) es una estructura de ácido carbónico.

30 Un ejemplo del método para introducir una estructura de ácido carbónico en el extremo de la molécula del compuesto (I) se muestra en el siguiente Esquema 2.

Esquema 2



35 (en donde R<sup>1</sup>, X, Y, A, B, D y E son como se definieron para el compuesto (I) y L<sup>4</sup> y L<sup>5</sup> son como se definieron anteriormente).

40 Cuando se produce éster de ácido carbónico, es decir, el compuesto (I) en el que B es -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-O-CO-, L<sup>4</sup> del compuesto (2) (o el compuesto obtenido uniendo el compuesto (1) y (2) debe ser una estructura -(CH<sub>2</sub>)<sub>w</sub>-OH. Se puede incorporar como un grupo hidroxilo al compuesto (2) por adelantado como un material de partida, o se puede construir como parte de la etapa de síntesis mediante reducción del correspondiente ácido carboxílico, éster de ácido carboxílico o aldehído, hidrólisis del haluro o el éster, hidratación de la olefina, hidrobioración y similares.

45 L<sup>4</sup>: -(CH<sub>2</sub>)<sub>w</sub>-OH se hacer reaccionar, por ejemplo, con 1,1'-carbonildiimidazol como un equivalente sintético de monóxido de carbono (4), y a continuación se condensa con hidracina o hidracina protegida, con lo que se puede construir una estructura de éster de ácido carbónico (en la fórmula (I), B es -(CH<sub>2</sub>)<sub>w</sub>-O-CO-, D es -NR<sup>3</sup>- y E es un grupo amino opcionalmente sustituido) en el extremo de la molécula del compuesto (I), en donde w es como se define anteriormente. Alternativamente, se puede construir una estructura de éster de ácido carbónico en el extremo de la molécula del compuesto (I) haciendo reaccionar hidracina (o hidracina protegida) y 1H-imidazol-1-carbohidracina sintetizada, por ejemplo, a partir de 1,1'-carbonildiimidazol con L<sup>4</sup>: -(CH<sub>2</sub>)<sub>w</sub>-OH, o un alcoholato metálico del mismo [(CH<sub>2</sub>)<sub>w</sub>-ONa y similares]. Generalmente, la reacción se realiza en un disolvente general tal como tetrahidrofurano, N,N-dimetilformamida, diclorometano y acetonitrilo, o cualquier otro disolvente orgánico que

no influya adversamente en la reacción, o una de sus mezclas. Cuando sea necesario, la desprotección se realiza en una etapa apropiada para dar el compuesto buscado.

El compuesto (I) así producido se puede aislar o purificar por un medio de separación o purificación conocido tal como cristalización, recristalización, transición de fase, cromatografía y similares. Además, se puede convertir en una sal farmacéuticamente aceptable.

La presente invención se explica con más detalle en lo siguiente haciendo referencia a los Ejemplos (Ejemplos de producción y Ejemplos experimentales), que no se deben considerar limitativos.

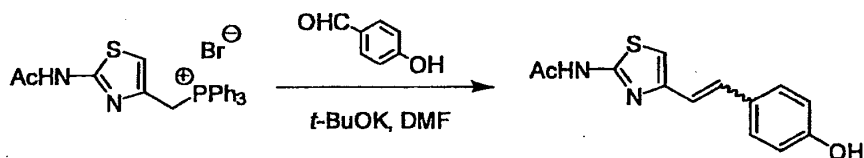
### Ejemplos

Los compuestos utilizados como material de partida usados en los siguientes Ejemplos de producción se pueden producir mediante un método conocido (documentos WO 2004/067521, WO 2006/011631, WO 2006/028269, WO 2008/066145 etc.) o adquirirse como reactivos disponibles comercialmente.

#### Ejemplo de producción 1

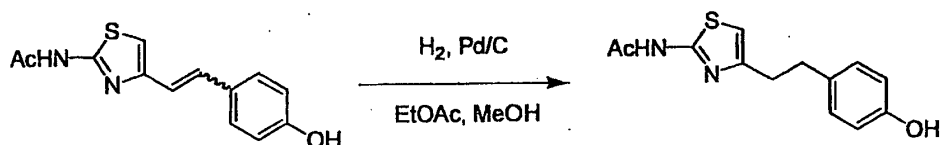
hidrocloruro de hidracinocarboxilato de 4-{2-[2-(acetilamino)-1,3-tiazol-4-il]etil}fenilo

##### Etapas



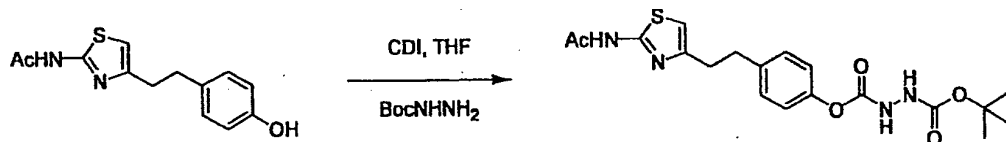
Se disolvieron bromuro de {[2-(acetilamino)-1,3-tiazol-4-il]metil}(trifenil)fosfonio (261,1 mg, 0,525 mmol) y 4-hidroxibenzaldehído (183,2 mg, 1,50 mmol) en N,N-dimetilformida anhidra (2 ml) y se añadió terc-butóxido potásico (56,1 mg, 0,50 mmol) a 0°C. Después de agitar a 90°C durante 12 h, la mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente. Se añadieron agua y acetato de etilo y la mezcla se agitó, se dejó reposar y a continuación se sometió a reparto. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo y la capa orgánica combinada se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato magnésico anhidro y se concentró bajo presión reducida. El residuo concentrado se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (FUJI SILYSIA CHEMICAL LTD. BW-300SP 25 g, acetato de etilo:hexano = 4:6→5:5) para dar N-{4-[2-(4-hidroxifenil)vinil]-1,3-tiazol-2-il}acetamida (87,9 mg, 0,338 mmol, rendimiento 67,5%) como un sólido blanco.

##### Etapas



Se añadió paladio al 10%-carbono a una solución de N-{4-[2-(4-hidroxifenil)vinil]-1,3-tiazol-2-il}acetamida (932,3 mg, 3,58 mmol) en acetato de etilo (50 ml) y la mezcla se hidrogenó a temperatura ambiente y presión atmosférica. Después de la terminación de la reacción, la mezcla de reacción se filtró a través de celita y el filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (FUJI SILYSIA CHEMICAL LTD. BW-300SP 30 g, diclorometano:metanol=40:1→20:1) para dar N-{4-[2-(4-hidroifenil)etil]-1,3-tiazol-2-il}acetamida (771,3 mg, 2,94 mmol, rendimiento 82,1%) como un sólido blanco.

##### Etapas

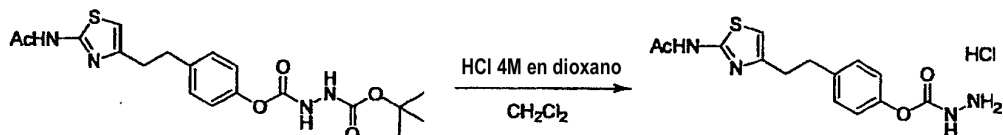


Se añadió 1,1'-carbonildiimidazol (608,1 mg, 3,75 mmol) a una solución de N-{4-[2-(4-hidroxifenil)etil]-1,3-tiazol-2-il}acetamida (655,8 mg, 2,50 mmol) en tetrahidrofurano anhidro (12 ml). Después de agitar a 45°C durante 1 h, la mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente. Se añadió carbazato de terc-butilo (495,6 mg, 3,75 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 h. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (FUJI SILYSIA CHEMICAL LTD. BW-300SP 80 g, acetato de etilo:hexano = 1:1→3:2) y cromatografía en columna de gel de sílice químicamente modificado (FUJI SILYSIA CHEMICAL LTD. DM-2035 45 g, diclorometano:metanol=50:1→20:1) para dar ter-butil-hidracino-1,2-



dicarboxilato de 4-{2-[2-(acetilamino)-1,3-tiazol-4-il]etil}fenilo (526,4 mg, 1,252 mmol, rendimiento 50,0%) como un sólido blanco.

## Etapa 4



- 5 Se añadió solución en dioxano de cloruro de hidrógeno 4M (5,3 ml, 21,3 mmol) a una suspensión de terc-butilhidracino-1,2-dicarboxilato de 4-{2-[2-(acetilamino)-1,3-tiazol-4-il]etil}fenilo (445,2 mg, 1,06 mmol) en diclorometano anhidro (5,3 ml). Después de agitar a temperatura ambiente durante 2 h, la mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida. Se añadió acetato de etilo al residuo concentrado y la mezcla se concentró de nuevo bajo presión reducida. Esta operación se realizó 3 veces para eliminar el cloruro de hidrógeno gaseoso azeotrópicamente. El residuo se suspendió en acetato de etilo y el sólido se recogió mediante filtración, se lavó dos veces con acetato de etilo y se secó bajo presión reducida para dar el compuesto del epígrafe (380,5 mg, cuantitativo) como un sólido blanco.

punto de fusión: 167 - 169°C

- 15  $^1\text{H-NMR}$  (200 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  (ppm): 12,11 (1H, s an), 10,97 (1H, a an), 7,25 (2H, d, J = 8,4 Hz), 7,06 (2H, d, J = 8,4Hz), 6,74 (1H, s), 3,05-2,77 (4H, m), 2,10 (3H, s)

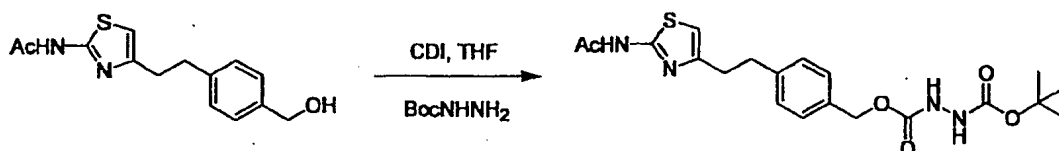
$^{13}\text{C-NMR}$  (50 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  (ppm): 168,5, 157,8, 154,4, 150,1, 148,4, 139,4, 129,6, 121,5, 107,7, 34,0, 32,9, 22,7

MS (ESI+): 321,1018 [M(libre)+H] $^+$

## Ejemplo de producción 2

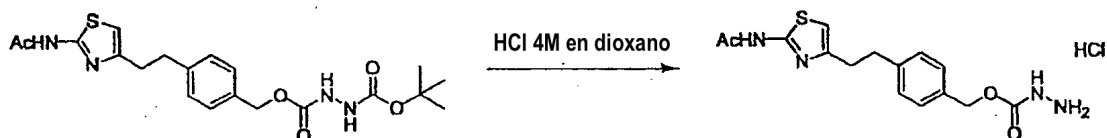
- 20 hidrocloreuro de hidracinocarboxilato de 4-{2-[2-(acetilamino)-1,3-tiazol-4-il]etil}bencilo

## Etapa 1



- 25 Se añadió 1,1'-carbonildiimidazol (142,1 mg, 0,876 mmol) a una suspensión de N-{4-[2-[4-(hidroximetil)fenil]etil]-1,3-tiazol-2-il}acetamida (161,5 mg, 0,584 mmol) en tetrahidrofurano anhidro (2,4 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 h. Se añadió carbazato de terc-butilo (115,9 mg, 0,877 mmol) y la mezcla se agitó durante 16 h. Se añadió carbazato de terc-butilo (77,3 mg, 0,584 mmol) y la mezcla se agitó durante 4 h. Se añadió de nuevo carbazato de terc-butilo (77,3 mg, 0,584 mmol) y la mezcla se agitó durante 2 h. Se añadió de nuevo carbazato de terc-butilo (115,9 mg, 0,877 mmol) y la mezcla se agitó durante 4 h. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (FUJI SILYSIA CHEMICAL LTD. BW-300SP 10 g, acetato de etilo:hexano = 5:5→6:4→7:3). El residuo se purificó adicionalmente mediante cromatografía en columna de gel de sílice (FUJI SILYSIA CHEMICAL LTD. DM2035 5 g, acetato de etilo:hexano = 5:5→1:0) para dar terc-butilhidracino-1,2-dicarboxilato de 4-{2-[2-(acetilamino)-1,3-tiazol-4-il]etil}bencilo (207,0 mg, 0,476 mmol, rendimiento 81,6%) como un sólido blanco.

## Etapa 2



- 35 Se añadió solución en dioxano de cloruro de hidrógeno 4M (2,3 ml, 9,2 mmol) a una suspensión de terc-butilhidracino-1,2-dicarboxilato de 4-{2-[2-(acetilamino)-1,3-tiazol-4-il]etil}bencilo (203,0 mg, 0,467 mmol) en diclorometano anhidro (2,3 ml). Después de agitar a temperatura ambiente durante 2,5 h, la mezcla se concentró bajo presión reducida. Se añadió acetato de etilo al residuo concentrado y la mezcla se concentró de nuevo bajo

presión reducida. Esta operación se realizó 3 veces para eliminar el cloruro de hidrógeno gaseoso azeotrópicamente. El residuo se suspendió en acetato de etilo y se filtró. El producto filtrado se lavó con acetato de etilo y se secó bajo presión reducida para dar el compuesto del epígrafe (179,3 mg, cuantitativo) como un sólido blanco.

5 punto de fusión 162 – 164°C

<sup>1</sup>H-NMR (200 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ (ppm): 12,06 (1H, s an), 10,25 (3H, an), 7,29 (2H, d, J = 8,2 Hz), 7,20 (2H, d, J = 8,2 Hz), 6,71 (1H, s), 5,13 (2H, s), 3,00-2,78 (4H, m), 2,10 (3H, s)

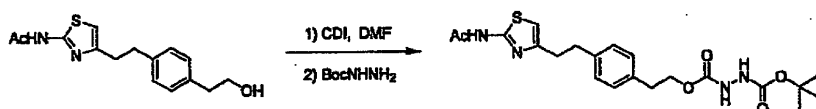
<sup>13</sup>C-NMR (50 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ (ppm): 168,5, 157,7, 155,8, 150,2, 141,8, 133,5, 128,6, 128,5, 107,7, 67,2, 34,4, 32,8, 22,7

10 MS(ESI<sup>+</sup>): 357,0965 [M(libre)+Na]<sup>+</sup>

Ejemplo de producción 3

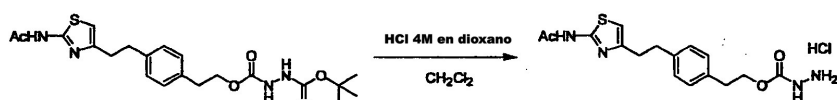
hidrocloruro de hidracinocarboxilato de 2-(4-{2-[2-(acetilamino)-1,3-tiazol-4-il]etil}fenil)etil)

Etapa 1



15 Se añadió 1,1'-carbonildiimidazol (437,8 mg, 2,700 mmol) a una suspensión de N-(4-{2-[2-(acetilamino)-1,3-tiazol-2-il]acetamida (552,5 mg, 1,799 mmol) en tetrahidrofurano anhidro (8 ml) y la mezcla se agitó a 45°C durante 0,5 h. Se añadió carbazato de terc-butilo (356,8 mg, 2,700 mmol). Después de agitar durante 1 h, se añadió carbazato de terc-butilo (356,6 mg, 2,698 mmol). Después de agitar durante 3 h, se añadió adicionalmente carbazato de terc-butilo (357,0 mg, 2,701 mmol). Después de agitar durante 24 h, la mezcla se concentró bajo presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (FUJI SILYSIA CHEMICAL LTD. DM1025 60 g, acetato de etilo:hexano = 5:5→7:3). El residuo se purificó adicionalmente mediante cromatografía en columna de gel de sílice (Sep pak-5 g, acetato de etilo:hexano = 7:3) para dar terc-butil-hidrácino-1,2-dicarboxilato de 2-(4-{2-[2-(acetilamino)-1,3-tiazol-4-il]etil}fenil)etil) (755,9 mg, 1,685 mmol, rendimiento 93,6%) como cristales blancos.

Etapa 2



25 Se añadió solución en dioxano de cloruro de hidrógeno 4M (6,9 ml, 27,6 mmol) a una suspensión de terc-butil-hidrácino-1,2-dicarboxilato de 2-(4-{2-[2-(acetilamino)-1,3-tiazol-4-il]etil}fenil)etil) (620,0 mg, 1,382 mmol) en diclorometano anhidro (6,9 ml). Después de agitar a temperatura ambiente durante 13 h, la mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida. Se añadió diclorometano al residuo, y la mezcla se concentró de nuevo bajo presión reducida. La operación se realizó dos veces. Se añadió adicionalmente acetato de etilo al residuo y la mezcla se concentró bajo presión reducida. Esta operación se realizó 3 veces para eliminar el cloruro de hidrógeno gaseoso azeotrópicamente. El residuo se secó bajo presión reducida para dar un producto bruto (570,4 mg). El producto bruto se disolvió en metanol (18 ml) y se añadió acetato de etilo (144 ml) para recrystallizar el producto bruto. Los cristales se recogieron mediante filtración, se lavaron con acetato de etilo y se secaron bajo presión reducida para dar el compuesto del epígrafe (474,8 mg, 1,234 mmol, rendimiento 89,3%) como un sólido blanco.

punto de fusión 172-174°C

<sup>1</sup>H-NMR (200 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ (ppm): 12,09 (1H, s an), 11,0-9,6 (3H, an), 7,25-6,95 (4H, m), 6,74 (1H, s), 4,27 (2H, t, J=6,7 Hz), 3,01-2,68 (6H, m), 2,11 (3H, s)

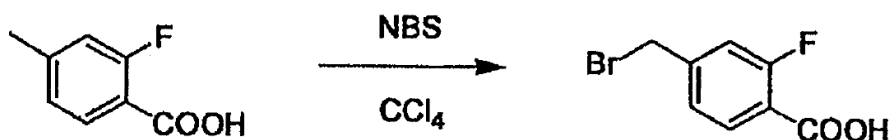
<sup>13</sup>C-NMR (50 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ (ppm): 168,5, 157,8, 155,9, 150,2, 139,7, 135,3, 129,1, 128,5, 107,6, 66,5, 34,3, 32,9, 22,7

40 MS (ESI<sup>+</sup>): 349,1332 [M(libre)+H]<sup>+</sup>, 371,1147 [M(libre)+Na]<sup>+</sup>

## Ejemplo de producción 4

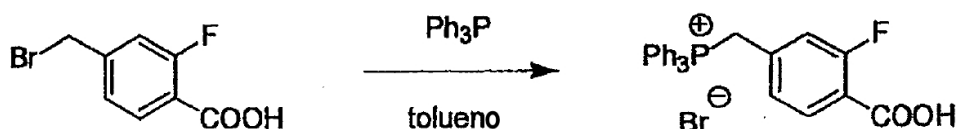
hidrocloruro de hidracinocarboxilato de 4-{2-[2-(acetilamino)-1,3-tiazol-4-il]etil}-2-fluorobencilo

## Etapa 1



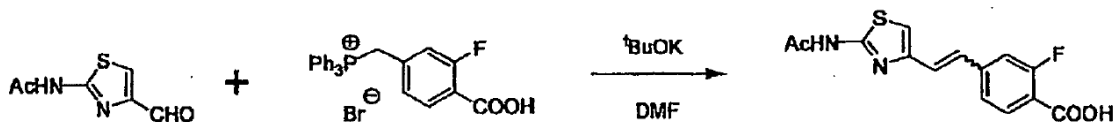
- 5 Se añadieron N-bromosuccinimida (1,189 g, 6,682 mmol) y 2,2'-azobisisobutironitrilo (43,9 mg, 0,267 mmol) a una solución de ácido 2-fluoro-4-metilbenzoico (1,029 g, 6,678 mmol) en tetracloruro de carbono (10 ml). Después de agitar a 90°C durante 30 min. y a 100°C durante 2,5 h, la mezcla se enfrió hasta 0°C. El precipitado se recogió mediante filtración y se lavó con hexano y agua para dar un producto bruto. El producto bruto se disolvió en acetato de etilo (5 ml) y se añadió hexano (10 ml). El sólido precipitado se recogió mediante filtración y se secó bajo presión reducida para dar ácido 4-(bromometil)-2-fluorobenzoico (838,6 mg, 3,599 mmol, rendimiento 53,9%) como un sólido ligeramente amarillo.

## Etapa 2



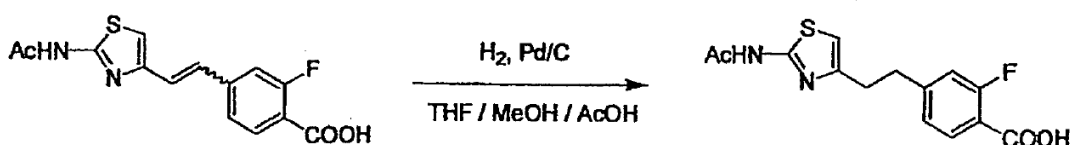
- 15 Se añadió trifetilfosfina (1,029 g, 3,923 mmol) a una suspensión de ácido 4-(bromometil)-2-fluorobenzoico (914,2 mg, 3,923 mmol) en tolueno (20 ml). Después de calentar la mezcla bajo reflujo durante 6 h, la mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente. El precipitado se recogió mediante filtración y se secó bajo presión reducida para dar bromuro de (4-carboxi-3-fluorobencil)(trifenil)fosfonio (2,057 g, cuantitativo) como un sólido blanco.

## Etapa 3



- 20 Se añadió terc-butóxido potásico (1,180 g, 10,52 mmol) a una solución de bromuro de (4-carboxi-3-fluorobencil)(trifenil)fosfonio (2,037g, 4,112 mmol) y N-(4-formil-1,3-tiazol-2-il)acetamida (599,5 mg, 3,523 mmol) en N,N-dimetilformamida anhidra (15 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. Se añadió agua (150 ml) a la mezcla de reacción y la mezcla se lavó 3 veces con acetato de etilo. Mientras se agitaba, se añadía ácido clorhídrico 1M (10,5 ml) a la capa acuosa. El sólido precipitado se recogió mediante filtración y se lavó con agua. El sólido se secó bajo presión reducida para dar ácido 4-{2-[2-(acetilamino)-1,3-tiazol-4-il]vinil}-2-fluorobenzoico (753,9 mg, 2,461 mmol, rendimiento 69,9%) como un sólido amarillo.

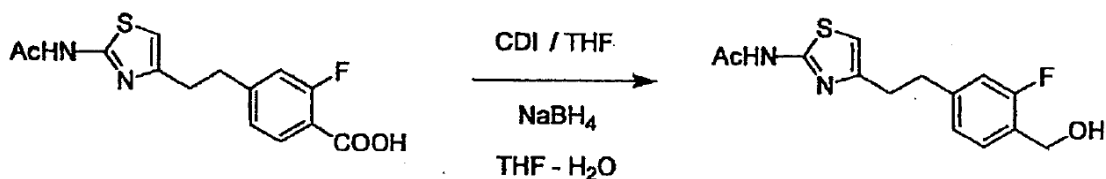
## Etapa 4



- 30 Se añadió paladio al 10%-carbono (593,0 mg, que contenía 50% de agua) a una solución mixta de ácido 4-{2-[2-(acetilamino)-1,3-tiazol-4-il]vinil}-2-fluorobenzoico (738,9 mg, 2,412 mmol) en tetrahidrofurano (105 ml), metanol (105 ml) y ácido acético (21 ml) y la mezcla se hidrogenó a temperatura ambiente y presión atmosférica. La mezcla de reacción se filtró a través de celita y el filtrado se concentró bajo presión reducida. El sólido resultante se recogió mediante filtración, se lavó con éter diisopropílico y se secó bajo presión reducida para dar ácido 4-{2-[2-(acetilamino)-1,3-tiazol-4-il]etil}-2-fluorobenzoico (576,2 mg, 1,869 mmol, rendimiento 77,5%) como un sólido blanco.

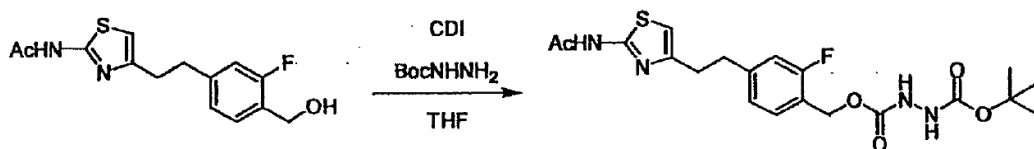
35

## Etapa 5



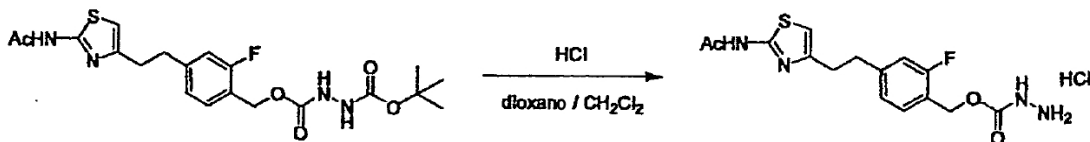
5 Se añadió 1,1'-carbonildiimidazol (364,8 mg, 2,250 mmol) a una suspensión de ácido 4-{2-[2-(acetilamino)-1,3-tiazol-4-il]etil}-2-fluorobenzoico (555,0 mg, 1,800 mmol) en tetrahidrofurano anhidro (4 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 h. La mezcla de reacción se añadió gota a gota a una mezcla de borohidruro sódico (1,362 g, 36,0 mmol), tetrahidrofurano (36 ml) y agua (9 ml), que se había enfriado hasta -25°C. Después de agitar a no más de 0°C durante 1 h, se añadió agua a la mezcla de reacción, y la mezcla se extrajo dos veces con acetato de etilo. La capa orgánica combinada se lavó con ácido clorhídrico 1 M, hidrogenocarbonato sódico acuoso saturado y salmuera saturada y se secó sobre sulfato magnésico anhidro. La capa orgánica se concentró bajo presión reducida, y se añadió al residuo una mezcla de metanol (0,5 ml) y éter diisopropílico (15 ml). El precipitado se recogió mediante filtración y se secó bajo presión reducida para dar N-(4-{2-[3-fluoro-4-(hidroximetil)fenil]etil}-1,3-tiazol-2-il)acetamida (342,8 mg, 1,165 mmol, rendimiento 64,7%) como un sólido blanco.

## Etapa 6



15 Se añadió 1,1'-carbonildiimidazol (98,1 mg, 0,605 mmol) a una suspensión de N-(4-{2-[3-fluoro-4-(hidroximetil)fenil]etil}-1,3-tiazol-2-il)acetamida (118,8 mg, 0,4036 mmol) en tetrahidrofurano anhidro (1,5 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2,5 h. Se añadió carbazato de terc-butilo (160,3 mg, 1,213 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 20 h. Se añadieron agua, ácido clorhídrico 1 M y acetato de etilo y la mezcla se agitó, se dejó en reposo y a continuación se sometió a reparto. La capa orgánica se lavó dos veces con agua y se lavó con salmuera saturada. Después de secar sobre sulfato magnésico anhidro, el residuo se concentró bajo presión reducida. El residuo se suspendió en diclorometano (15 ml) y se filtró. Después de lavar con diclorometano, el residuo se secó bajo presión reducida y se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (FUJI SILYSIA CHEMICAL LTD. BW-300SP 12 g, acetato de etilo:hexano = 1:1). Las fracciones que contenían el producto buscado se concentraron para dar un sólido, que se suspendió en una mezcla de terc-butil-metil-éter (5 ml) y hexano (5 ml) y se filtró. El producto filtrado se secó bajo presión reducida para dar terc-butil-hidracino-1,2-dicarboxilato de 4-{2-[2-(acetilamino)-1,3-tiazol-4-il]etil}-2-fluorobencilo (153,7 mg, 0,340 mmol, rendimiento 84,2%) como un sólido blanco.

## Etapa 7



30 Se añadió solución en dioxano de cloruro de hidrógeno 4 M (2 ml) a una suspensión de terc-butil-hidracino-1,2-dicarboxilato de 4-{2-[2-(acetilamino)-1,3-tiazol-4-il]etil}-2-fluorobencilo (147,0 mg, 0,325 mmol) en diclorometano anhidro (2 ml). Después de agitar a temperatura ambiente durante 2 h, la mezcla se concentró bajo presión reducida. Se añadió acetato de etilo al residuo concentrado y la mezcla se concentró de nuevo bajo presión reducida. Esta operación se realizó 3 veces para eliminar el cloruro de hidrógeno gaseoso azeotrópicamente. El residuo se suspendió en una mezcla de etanol (2 ml) y acetato de etilo (8 ml) y se filtró. El producto filtrado se lavó dos veces con acetato de etilo y se secó bajo presión reducida para dar hidrocloreto de hidracinocarboxilato de 4-{2-[2-(acetilamino)-1,3-tiazol-4-il]etil}-2-fluorobencilo (129,1 mg, cuantitativo) como un sólido blanco.

punto de fusión 162 - 165°C

40 <sup>1</sup>H-NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ (ppm): 12,07 (1H, s an), 10,5-9,8 (2H, an), 10,28 (1H, s an), 7,38 (1H, t, J = 7,9 Hz), 7,11 (1H, d, J = 11,1 Hz), 7,06 (1H, dd, J = 7,9, 1,4 Hz), 6,74 (1H, s), 5,19 (2H, s), 2,99-2,87 (4H, m), 2,12 (3H, s)

$^{13}\text{C}$ -NMR (100 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  (ppm): 168,2, 160,3 (d,  $J = 246,9$  Hz), 157,4, 155,4, 149,7, 145,1 (d,  $J = 8,2$  Hz), 131,0 (d,  $J = 4,5$  Hz), 124,3 (d,  $J = 3,0$  Hz), 119,8 (d,  $J = 15,0$  Hz), 115,1 (d,  $J = 21,0$  Hz), 107,5, 61,2, 33,8, 32,1, 22,4

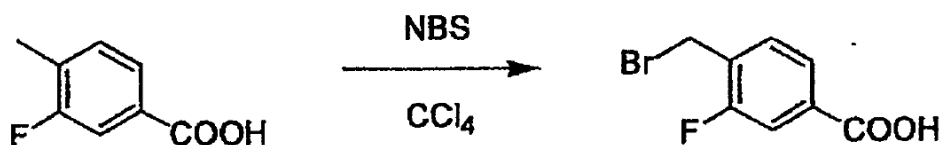
$^{19}\text{F}$ -NMR (376 Hz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  (ppm): -120,9

5 MS(ESI $^+$ ): 353,1037 [M(libre)+H] $^+$ , 375,0859 [M(libre)+Na] $^+$

Ejemplo de producción 5

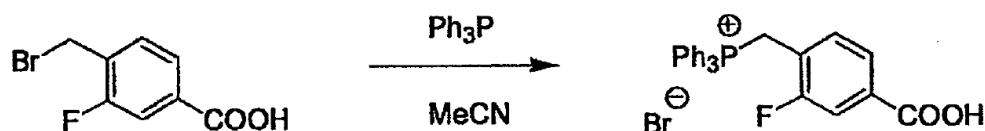
hidrocloruro de hidracinocarboxilato de 4-{2-[2-(acetilamino)-1,3-tiazol-4-il]etil}-3-fluorobencilo

Etapa 1



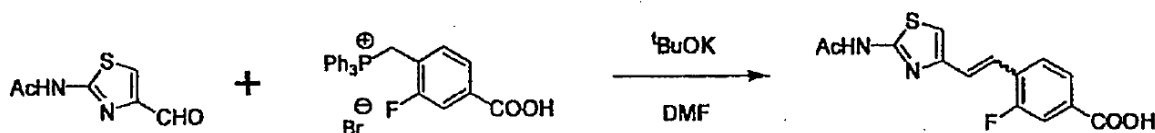
10 Se bromó ácido 3-fluoro-4-metilbenzoico (2,541 g, 16,49 mmol) mediante un método similar al del Ejemplo de producción 4, etapa 1, para dar ácido 4-(bromometil)-3-fluorobenzoico (2,539 g, 10,90 mmol, rendimiento 66,1%) como un sólido blanco.

Etapa 2



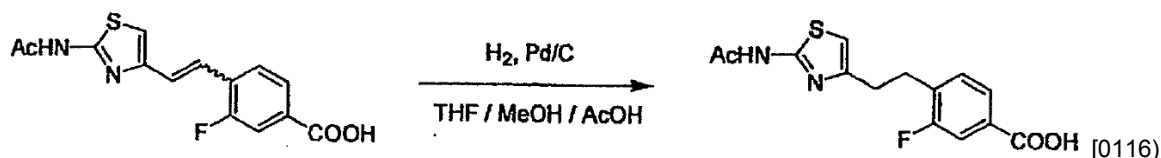
15 De un modo similar al del Ejemplo de producción 4, etapa 2, se obtuvo bromuro de (4-carboxi-3-fluorobencil)(trifenil)fosfonio (4,130 g, 8,338 mmol, rendimiento 76,9%) como un sólido blanco a partir de ácido 4-(bromometil)-3-fluorobenzoico (2,526 g, 10,84 mmol).

Etapa 3



20 Se condensaron N-(4-formil-1,3-tiazol-2-il)acetamida (941,7 mg, 5,533 mmol) y bromuro de (4-carboxi-3-fluorobencil)(trifenil)fosfonio (4,111 g, 8,300 mmol) mediante un método similar al del Ejemplo de producción 4, etapa 3, para dar ácido 4-{2-[2-(acetilamino)-1,3-tiazol-4-il]vinil}-3-fluorobenzoico (1,086 g, 3,547 mmol, rendimiento 64,1%) como un sólido amarillo claro.

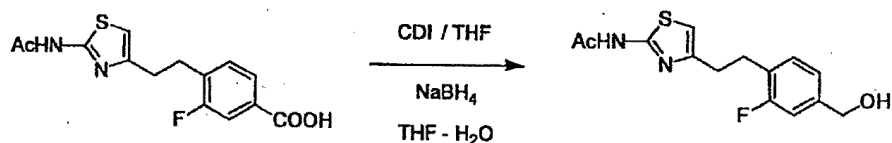
Etapa 4



25 Se hidrogenó ácido 4-{2-[2-(acetilamino)-1,3-tiazol-4-il]vinil}-3-fluorobenzoico (1,000 g, 3,265 mmol) mediante un método similar al del Ejemplo de producción 4, etapa 4, para dar ácido 4-{2-[2-(acetilamino)-1,3-tiazol-4-il]etil}-3-fluorobenzoico (620,0 mg, 2,011 mmol, rendimiento 61,7%) como un sólido amarillo claro.

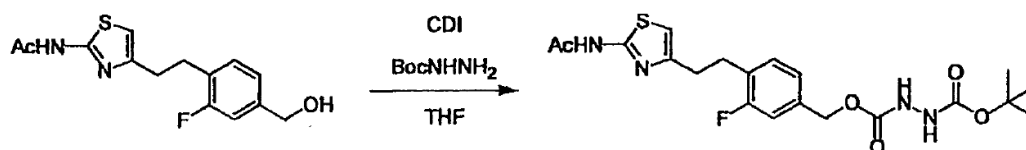
30

## Etapa 5



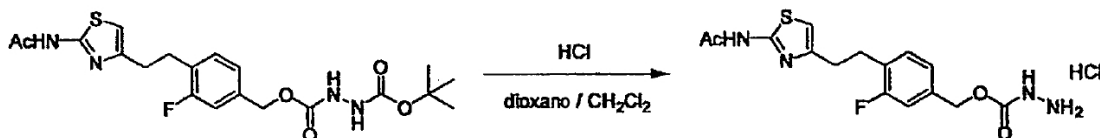
Se redujo ácido 4-{2-[2-(acetilamino)-1,3-tiazol-4-il]etil}-3-fluorobenzoico (593,4 mg, 1,924 mmol) mediante un método similar al del Ejemplo de producción 4, etapa 5, para dar N-(4-{2-[2-fluoro-4-(hidroximetil)fenil]etil}-1,3-tiazol-2-il)acetamida (406,9 mg, 1,382 mmol, rendimiento 71,8%) como un sólido blanco.

## Etapa 6



De un modo similar al del Ejemplo de producción 4, etapa 6, se obtuvo terc-butil-hidracino-1,2-dicarboxilato de 4-{2-[2-(acetilamino)-1,3-tiazol-4-il]etil}-3-fluorobencilo (196,0 mg, 0,433 mmol, rendimiento 66,7%) como un sólido amarillo claro a partir de N-(4-{2-[2-fluoro-4-(hidroximetil)fenil]etil}-1,3-tiazol-2-il)acetamida (191,0 mg, 0,649 mmol).

## Etapa 7



Se desprotegió terc-butil-hidracino-1,2-dicarboxilato de 4-{2-[2-(acetilamino)-1,3-tiazol-4-il]etil}-3-fluorobencilo (154,0 mg, 0,341 mmol) mediante un método similar al del Ejemplo de producción 4, etapa 7, para dar el compuesto del epígrafe (123,0 mg, 0,316 mmol, rendimiento 92,9%) como un sólido blanco.

punto de fusión 204 – 208°C

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  (ppm): 12,09 (1H, s an), 10,43 (3H, s an), 7,27 (1H, t, J = 8,0 Hz), 7,17 (1H, d, J = 10,4 Hz), 7,14 (1H, t, J = 8,0 Hz), 6,74 (1H, s), 5,14 (2H, s), 2,97-2,82 (4H, m), 2,10 (3H, s)

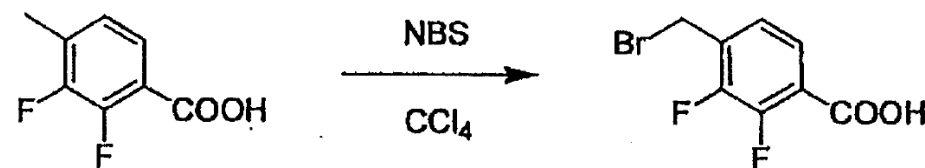
$^{13}\text{C-NMR}$  (100 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  (ppm): 168,4, 160,5 (d, J = 24,2 Hz), 157,7, 149,9, 136,3 (d, J = 7,4 Hz), 131,0, 128,0 (d, J = 14,9 Hz), 124,0, 114,8 (d, J = 14,9 Hz), 107,7, 66,3, 31,5, 27,8, 22,6

MS (ESI+): 353,1075 [M(libre) + H] $^+$ , 375,0895 [M(libre) + Na] $^+$

## Ejemplo de producción 6

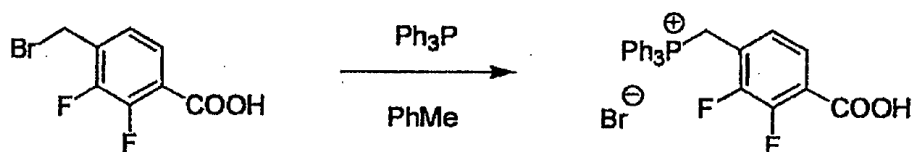
hidrocloruro de hidracinocarboxilato de 4-{2-[2-(acetilamino)-1,3-tiazol-4-il]etil}-2,3-difluorobencilo

## Etapa 1



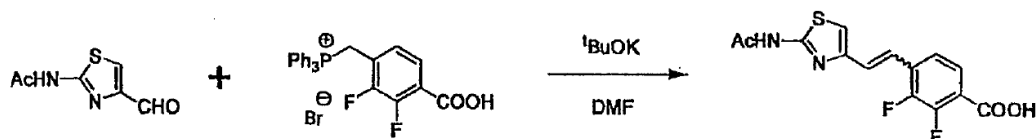
Se bromó ácido 2,3-difluoro-4-metilbenzoico (4,689 g, 27,24 mmol) mediante un método similar al del Ejemplo de producción 4, etapa 1, para dar ácido 4-(bromometil)-2,3-difluorobenzoico (1,724 g, 6,869 mmol, rendimiento 25,2%) como un sólido ligeramente amarillo.

## Etapa 2



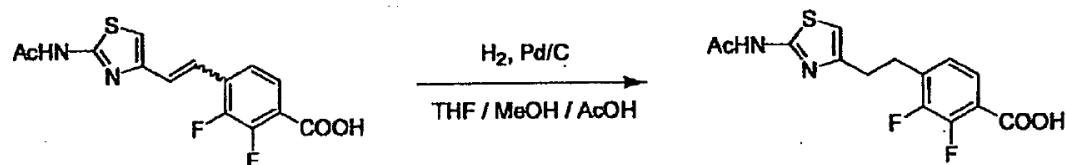
De un modo similar al del Ejemplo de producción 4, etapa 2, se obtuvo bromuro de (4-carboxi-2,3-difluorobencil)(trifenil)fosfonio (3,246 g, 6,323 mmol, rendimiento 95,2%) como un sólido blanco a partir de ácido 4-(bromometil)-2,3-difluorobenzoico (1,667 g, 6,640 mmol).

## Etapa 3



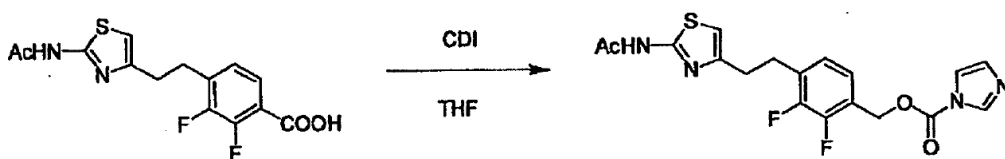
Se condensaron N-(4-formil-1,3-tiazol-2-il)acetamida (1,071 g, 6,292 mmol) y bromuro de (4-carboxi-2,3-difluorobencil)(trifenil)fosfonio (3,227 g, 6,287 mmol) mediante un método similar al del Ejemplo de producción 4, etapa 3, para dar ácido 4-{2-[2-(acetilamino)-1,3-tiazol-4-il]vinil}-2,3-difluorobenzoico (1,550 g, 4,778 mmol, rendimiento 76,0%) como un sólido amarillo.

## Etapa 4



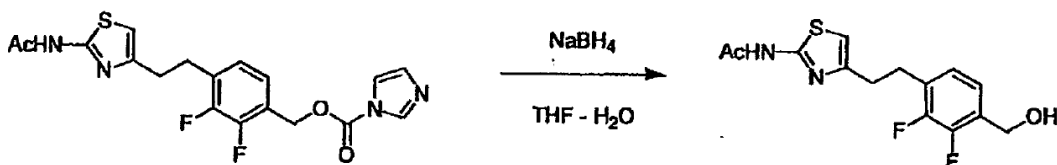
Se hidrogenó ácido 4-{2-[2-(acetilamino)-1,3-tiazol-4-il]vinil}-2,3-difluorobenzoico (1,533 g, 4,728 mmol) mediante un método similar al del Ejemplo de producción 4, etapa 4, para dar ácido 4-{2-[2-(acetilamino)-1,3-tiazol-4-il]etil}-2,3-difluorobenzoico (1,325 g, 4,059 mmol, rendimiento 85,8%) como un sólido amarillo claro.

## Etapa 5



Se añadió 1,1'-carbonildiimidazol (408,2 mg, 2,517 mmol) a una suspensión de ácido 4-{2-[2-(acetilamino)-1,3-tiazol-4-il]etil}-2,3-difluorobenzoico (654,0 mg, 2,004 mmol) en tetrahidrofurano anhidro (5 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2,5 h. Se añadió 1,1'-carbonildiimidazol (61,0 mg, 0,376 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 0,5 h. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida y el precipitado se suspendió en acetato de etilo (10 ml) y se filtró. El producto filtrado se secó bajo presión reducida para dar N-(4-{2-[2,3-difluoro-4-(1H-imidazol-1-ilcarbonil)fenil]etil}-1,3-tiazol-2-il)acetamida (516,0 mg, 1,371 mmol, rendimiento 68,4%) como un sólido blanco.

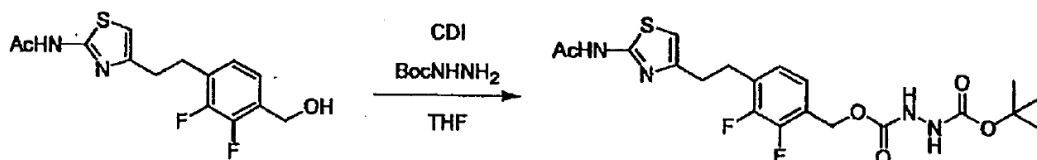
## Etapa 6



Se suspendió borohidruro sódico (1,009 g, 26,66 mmol) en una mezcla de tetrahidrofurano (36 ml) y agua (9 ml), y la

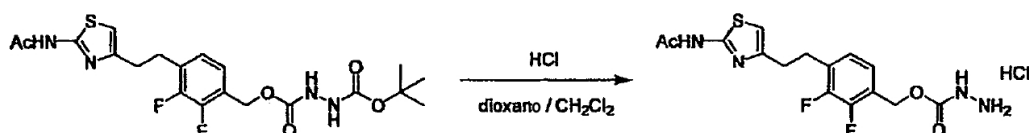
suspensión se enfrió hasta  $-20^{\circ}\text{C}$ . Se añadió gota a gota una suspensión de N-(4-{2-[2,3-difluoro-4-(1H-imidazol-1-  
 5 ilcarbonil]fenil]etil}-1,3-tiazol-2-il)acetamida (503,5 mg, 1,338 mmol) en tetrahidrofurano anhidro (4 ml). Después de agitar a no más de  $0^{\circ}\text{C}$  durante 2,5 h, se añadió cloruro amónico acuoso saturado (50 ml). La mezcla se extrajo 3 veces con acetato de etilo y la capa orgánica combinada se lavó con cloruro amónico acuoso saturado y salmuera saturada. La capa orgánica se secó sobre sulfato magnésico anhidro y se concentró bajo presión reducida. Se añadieron al residuo metanol (0,5 ml) y éter diisopropílico (25 ml) y la mezcla se agitó y se filtró. El producto filtrado se secó bajo presión reducida para dar N-(4-{2-[2,3-difluoro-4-(hidroximetil)fenil]etil}-1,3-tiazol-2-il)acetamida (316,8 mg, 1,014 mmol, 75,8%) como un sólido blanco.

## Etapa 7



De un modo similar al del Ejemplo de producción 4, etapa 6, se obtuvo terc-butil-hidracino-1,2-dicarboxilato de 4-{2-[2-(acetilamino)-1,3-tiazol-4-il]etil}-2,3-  
 difluorobencilo (173,4 mg, 0,369 mmol, rendimiento 92,3%) como un sólido blanco a partir de N-(4-{2-[2,3-difluoro-4-(hidroximetil)fenil]etil}-1,3-tiazol-2-il)acetamida (125,0 mg, 0,400 mmol).

## Etapa 8



Se desprotegió terc-butil-hidracino-1,2-dicarboxilato de 4-{2-[2-(acetilamino)-1,3-tiazol-4-il]etil}-2,3-difluorobencilo (164,8 mg, 0,350 mmol) mediante un método similar al del Ejemplo de producción 4, etapa 7, para dar el compuesto del epígrafe (145,2 mg, cuantitativo) como un sólido blanco.

punto de fusión  $154 - 160^{\circ}\text{C}$

20  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  (ppm): 12,10 (1H, s an), 10,41 (4H, s an), 7,22 (1H, t,  $J = 7,3$  Hz), 7,12 (1H, t,  $J = 7,3$  Hz), 6,76 (1H, s), 5,23 (2H, s), 3,03-2,87 (4H, m), 2,12 (3H, s)

$^{13}\text{C-NMR}$  (100 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  (ppm): 168,2, 157,5, 155,2, 149,3, 148,1 (dd,  $J = 248,7, 12,6$  Hz), 147,9 (dd,  $J = 244,6, 11,9$  Hz), 131,0 (d,  $J = 12,8$  Hz), 125,2, 125,1, 122,6 (d,  $J = 12,0$  Hz), 107,7, 60,7, 30,9, 27,5, 22,4

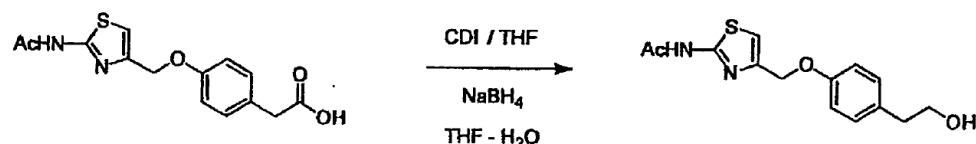
$^{19}\text{F-NMR}$  (376Hz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  (ppm): -144,8 (1F, d,  $J_{\text{FF}} = 19,1$ Hz), -145,9 (1F, d,  $J_{\text{FF}} = 19,1$ Hz)

25 MS(ESI+): 371,0950 [M(libre)+H] $^+$ , 393,0768 [M(libre)+Na] $^+$

## Ejemplo de producción 7

hidracinocarboxilato de 2-(4-{[2-(acetilamino)-1,3-tiazol-4-il]metoxi}fenil)etilo

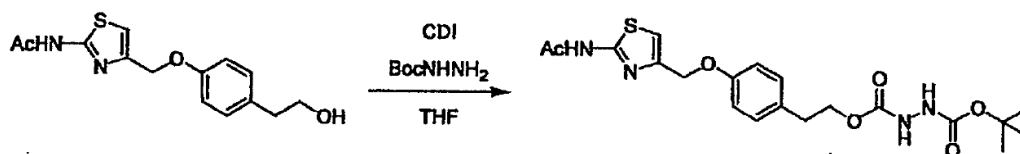
## Etapa 1



Se redujo ácido (4-{[2-(acetilamino)-1,3-tiazol-4-il]metoxi}fenil)acético (644,0 mg, 2,102 mmol) mediante un método similar al del Ejemplo de producción 4, etapa 5, para dar N-(4-{[4-(2-hidroxi)etil]fenoxi]metil}-1,3-tiazol-2-il)acetamida (577,6 mg, 1,976 mmol, rendimiento 94,0%) como un sólido blanco.

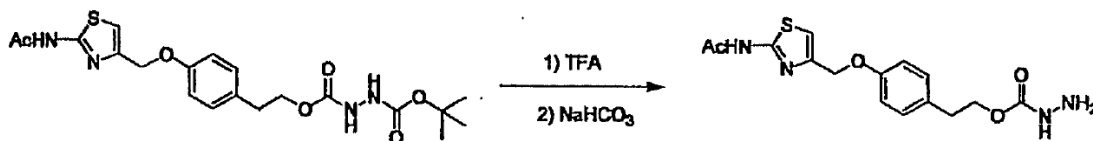


## Etapa 2



De un modo similar al del Ejemplo de producción 4, etapa 6, se obtuvo terc-butil-hidracino-1,2-dicarboxilato de 2-(4{[2-(acetilamino)-1,3-tiazol-4-il]metoxi}fenil)etil) (479,4 mg, cuantitativo) como un sólido blanco a partir de N-(4-{ [4-(2- hidroxietil)fenoxi]metil}-1,3-tiazol-2-il)acetamida (250,0 mg, 0,855 mmol).

## Etapa 3



Se añadió ácido trifluoroacético (3,18 ml, 42,8 mmol) a una solución de terc-butil-hidracino-1,2-dicarboxilato de 2-(4{[2-(acetilamino)-1,3-tiazol-4-il]metoxi}fenil)etil) (0,855 mmol) en diclorometano (30 ml) a 0°C. Después de agitar a 0°C durante 30 min., la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla de reacción se concentró, se añadió al residuo solución acuosa de hidrogenocarbonato sódico y la mezcla se extrajo 4 veces con acetato de etilo. La capa orgánica combinada se lavó con solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico y salmuera saturada, se secó sobre sulfato magnésico anhidro y se concentró bajo presión reducida. Se añadió acetato de etilo (20 ml) para suspender el residuo. La suspensión se filtró y se lavó una vez con acetato de etilo y 5 veces con éter dietílico, y se secó bajo presión reducida para dar el compuesto del epígrafe (105,9 mg, 0,302 mmol, rendimiento 35,3%) como un sólido blanco.

punto de fusión 177 - 180°C

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ (ppm): 12,13 (1H, s an), 8,09 (1H, s an), 7,16 (1H, s), 7,14 (2H, d, J = 8,6 Hz), 6,92 (2H, d, J = 8,6 Hz), 5,00 (2H, s), 4,10 (2H, t, J = 6,9 Hz), 3,99 (2H, s an), 2,77 (2H, t, J = 6,9 Hz), 2,12 (3H, s)

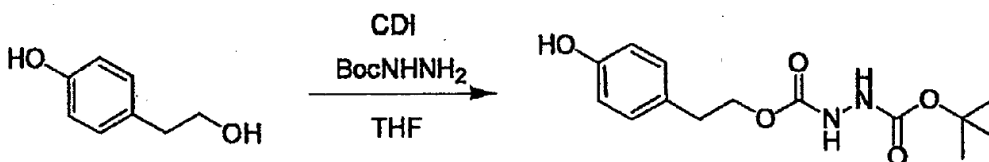
<sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ (ppm): 168,6, 158,2, 156,9, 146,6, 130,4, 130,0, 114,8, 111,4, 65,6, 64,9, 34,2, 22,6

MS(ESI<sup>+</sup>): 351,1090 [M+H]<sup>+</sup>, 373,0911 [M+Na]<sup>+</sup>

## Ejemplo de producción 8

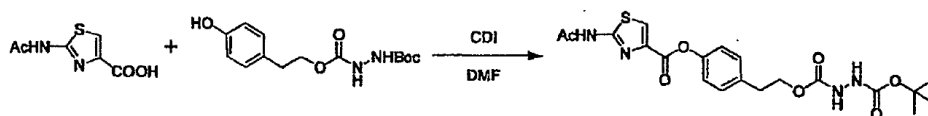
hidrocloruro de 2-(acetilamino)-1,3-tiazol-4-carboxilato de 4-{2-[(hidracinocarbonil)oxi]etil}fenilo

## Etapa 1



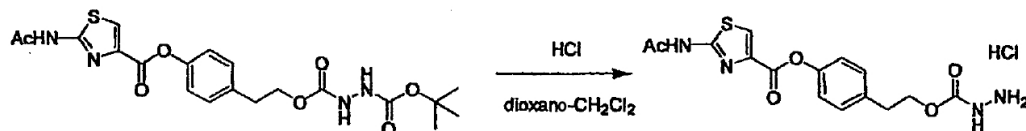
Se añadió 2-(4-hidroxifenil)etanol (1,383 g, 10,01 mmol) a una suspensión de 1,1'-carbonildiimidazol (1,620 g, 9,989 mmol) en tetrahidrofurano anhidro (20 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. Se añadió carbazato de terc-butilo (1,323 g, 10,01 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 h. Se añadieron a la mezcla de reacción agua (100 ml) y acetato de etilo (100 ml) y la mezcla se agitó, se dejó reposar y a continuación se sometió a reparto. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo y la capa orgánica combinada se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato magnésico anhidro y se concentró bajo presión reducida, y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (FUJI SILYSIA CHEMICAL LTD. BW-300SP 40 g, acetato de etilo:hexano = 4:6→5:5). Las fracciones que contenían el producto buscado se concentraron bajo presión reducida y el sólido obtenido se suspendió en éter diisopropílico (50 ml) y se filtró. El producto filtrado se lavó 3 veces con éter diisopropílico y se secó bajo presión reducida para dar hidracino-1,2-dicarboxilato de 2-(4-hidroxifenil)etil) (616,7 mg, 2,08 mmol, rendimiento 20,8%) como un sólido blanco.

## Etapa 2



5 Se añadió 1,1'-carbonildiimidazol (405,7 mg, 2,502 mmol) a una suspensión de ácido 2-(acetilamino)-1,3-tiazol-4-carboxílico (466,2 mg, 2,504 mmol) en N,N-dimetilformamida anhidra (5 ml) y la mezcla se agitó a 50°C durante 2,5 h. Se añadió hidracino-1,2-dicarboxilato de terc-butil-2-(4-hidroxifenil)etilo (594,8 mg, 2,001 mmol) y la mezcla se agitó a 50°C durante 18 h. Se añadieron a la mezcla de reacción agua (40 ml) y acetato de etilo (40 ml) y la mezcla se agitó, se dejó reposar y a continuación se sometió a reparto. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera saturada, se secó sobre sulfato magnésico anhidro y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (FUJII SILYSIA CHEMICAL LTD. BW-300SP 40 g, hexano:acetato de etilo = 6:4→5:5). Las fracciones que contenían el producto buscado se concentraron bajo presión reducida y el sólido obtenido se suspendió en una mezcla de hexano (40 ml) y terc-butil-metil-éter (20 ml). La suspensión se filtró y se secó bajo presión reducida para dar terc-butil-hidracino-1,2-dicarboxilato de 2-[4-([2-(acetilamino)-1,3-tiazol-4-il]carbonil)oxi]fenil]etilo (539,2 mg, 1,161 mmol, rendimiento 58,0%) como un sólido blanco.

## Etapa 3



15 Se añadió solución en dioxano de cloruro de hidrógeno 4M (4 ml) a una suspensión de terc-butil-hidracino-1,2-dicarboxilato de 2-[4-([2-(acetilamino)-1,3-tiazol-4-il]carbonil)oxi]fenil]etilo (371,6 mg, 0,800 mmol) en diclorometano anhidro (4 ml). Después de agitar a temperatura ambiente durante 2,5 h, la mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida. Se añadió acetato de etilo al residuo concentrado y la mezcla se concentró de nuevo bajo presión reducida. La operación se realizó dos veces para eliminar el cloruro de hidrógeno gaseoso azeotrópicamente. El residuo se suspendió en una mezcla de etanol (5 ml) y acetato de etilo (30 ml) y la suspensión se filtró. El producto filtrado se lavó dos veces con acetato de etilo y se secó bajo presión reducida para dar el compuesto del epígrafe (317,7 mg, 0,793 mmol, rendimiento 99,1%) como un sólido blanco.

punto de fusión 179 - 184°C

25 <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ (ppm): 12,55 (1H, s an), 10,09 (4H, an), 8,28 (1H, s), 7,35 (2H, d, J = 8,6Hz), 7,19 (2H, d, J = 8,6 Hz), 4,35 (2H, t, J = 6,6 Hz), 2,95 (2H, t, J = 6,6 Hz), 2,16 (3H, s)

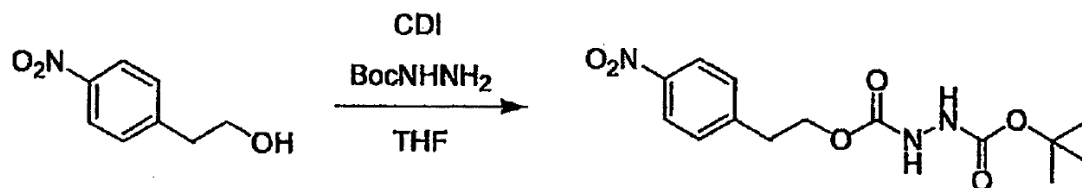
<sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ (ppm): 169,1, 159,4, 158,2, 155,7, 148,9, 139,7, 135,4, 129,9, 124,4, 121,6, 66,0, 33,7, 22,3

MS(ESI<sup>+</sup>): 387,0729 [M(libre)+Na]<sup>+</sup>, 403,0478 [M(libre)+K]<sup>+</sup>

## 30 Ejemplo de producción 9

hidrocloruro de hidracinocarboxilato de 2-[4-([2-(acetilamino)-1,3-tiazol-4-il]carbonil)amino]fenil]etilo

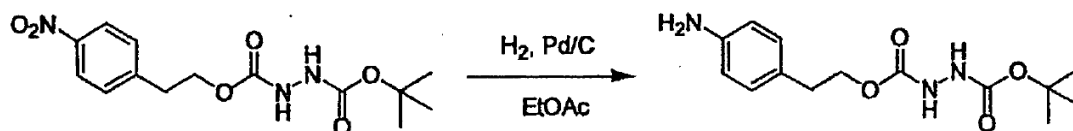
## Etapa 1



35 Se añadió 1,1'-carbonildiimidazol (5,839 g, 36,01 mmol) a una solución de 2-(4-nitrofenil)etanol (5,015 g, 30,00 mmol) en tetrahidrofurano anhidro (50 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. Se añadió carbazato de terc-butilo (5,956 g, 45,06 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 h y además a 50°C durante 8 h. Se añadieron a la mezcla de reacción ácido clorhídrico 0,5 M (100 ml) y acetato de etilo (100 ml) y la mezcla se agitó, se dejó reposar y a continuación se sometió a reparto. La capa orgánica se lavó con ácido clorhídrico 0,5 M, agua y salmuera saturada, se secó sobre sulfato magnésico anhidro y se concentró bajo presión

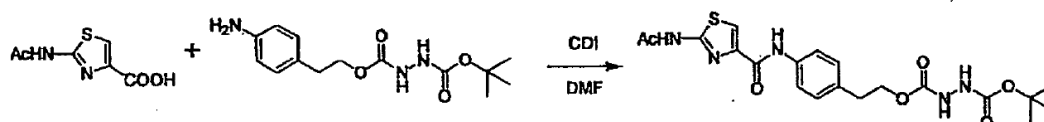
reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (FUJI SILYSIA CHEMICAL LTD. BW-300SP 200 g, acetato de etilo:hexano = 4:6→5:5) para dar hidracino-1,2-dicarboxilato de terc-butil-2-(4-nitrofenil)etilo (9,780 g, cuantitativo) como un sólido ligeramente amarillo.

## Etapa 2



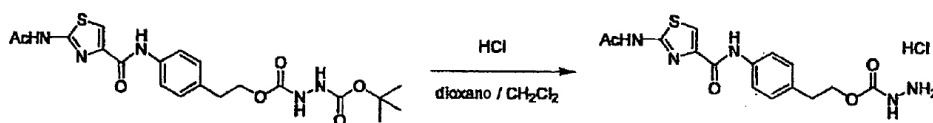
Se añadió paladio al 10%-carbono (980,0 mg, que contenía 50% de agua) a una solución de hidracino-1,2-dicarboxilato de terc-butil-2-(4-nitrofenil)etilo (9,780 g, 30,00 mmol) en acetato de etilo (100 ml) y la mezcla se hidrogenó a temperatura ambiente y presión atmosférica. La mezcla de reacción se filtró a través de celita y el filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo se suspendió en una mezcla de hexano (70 ml) y acetato de etilo (30 ml), se filtró y se secó bajo presión reducida para dar terc-butil-hidracino-1,2-dicarboxilato de 2-(4-aminofenil)etilo (5,207 g, 17,63 mmol, rendimiento 58,8%) como un sólido blanco.

## Etapa 3



Se añadió 1,1'-carbonildiimidazol (531,7 mg, 3,279 mmol) a una suspensión de ácido 2-(acetilamino)-1,3-tiazol-4-carboxílico (557,3 mg, 2,993 mmol) en N,N-dimetilformamida anhidra (10 ml) y la mezcla se agitó a 50°C durante 2 h. Se añadió terc-butil-hidracino-1,2-dicarboxilato de 2-(4-aminofenil)etilo (1,065 g, 3,607 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. Se añadieron a la mezcla de reacción agua (100 ml) y acetato de etilo (100 ml) y la mezcla se agitó, se dejó reposar y se sometió a reparto. La capa orgánica se lavó con ácido clorhídrico 0,5 M, hidrogenocarbonato sódico acuoso saturado y salmuera saturada, se secó sobre sulfato magnésico anhidro y se concentró bajo presión reducida. El residuo se suspendió en terc-butil-metil-éter (30 ml), se filtró, se lavó 3 veces con terc-butil-metil-éter y se secó bajo presión reducida para dar terc-butil-hidracino-1,2-dicarboxilato de 2-[4-([2-(acetilamino)-1,3-tiazol-4-il]carbonil)amino]fenil]etilo (1,098 g, 2,368 mmol, rendimiento 79,1%) como un sólido blanco.

## Etapa 4



Se añadió solución en dioxano de cloruro de hidrógeno 4 M (4 ml) a una suspensión de terc-butil-hidracino-1,2-dicarboxilato de 2-[4-([2-(acetilamino)-1,3-tiazol-4-il]carbonil)amino]fenil]etilo (370,8 mg, 0,800 mmol) en diclorometano anhidro (4 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida. Se añadió al residuo concentrado acetato de etilo y la mezcla se concentró bajo presión reducida. La operación se realizó dos veces para eliminar el cloruro de hidrógeno gaseoso azeotrópicamente. El residuo se suspendió en acetato de etilo, se filtró, se lavó 3 veces con acetato de etilo y 3 veces con metanol, y se secó bajo presión reducida para dar hidrocloreto de hidracinocarboxilato de 2-[4-([2-(acetilamino)-1,3-tiazol-4-il]carbonil)amino]fenil]etilo (280,8 mg, 0,702 mmol, rendimiento 87,8%) como un sólido blanco.

punto de fusión 225 - 233°C

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  (ppm): 12,33 (1H, s an), 10,18 (3H, s an), 9,71 (1H, s an), 7,94 (1H, s), 7,67 (2H, d,  $J = 8,5$  Hz), 7,24 (2H, d,  $J = 8,4$  Hz), 4,30 (2H, t,  $J = 6,7$  Hz), 2,89 (2H, t,  $J = 6,6$  Hz), 2,18 (3H, s)

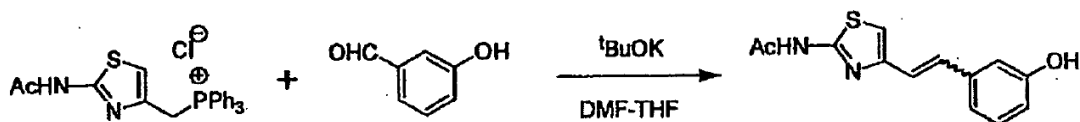
$^{13}\text{C-NMR}$  (100 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  (ppm): 169,2, 159,3, 158,0, 155,9, 144,5, 136,9, 133,2, 129,3, 120,1, 118,3, 66,3, 34,1, 22,6

MS(ESI $^+$ ): 364,1066 [M(libre)+H] $^+$ , 386,0889 [M(libre)+Na] $^+$

## Ejemplo de producción 10

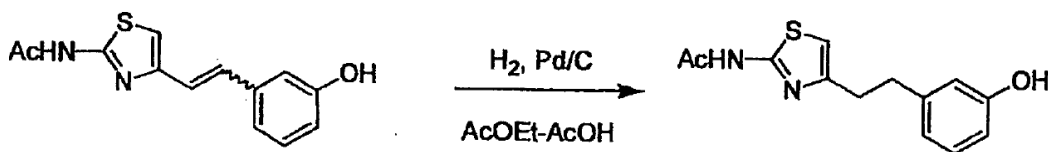
hidrocloruro de hidracinocarboxilato de 3-{2-[2-(acetilamino)-1,3-tiazol-4-il]etil}fenilo

## Etapa 1



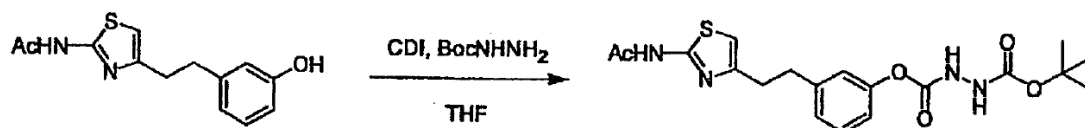
- 5 Se añadió gota a gota solución en tetrahidrofurano de terc-butóxido potásico (1M, 25,4 ml, 25,4 mmol) a una solución de cloruro de {[2-(acetilamino)-1,3-tiazol-4-il]metil}(trifenil)fosfonio (3,894 g, 8,598 mmol) y 3-hidroxibenzaldehído (1,000 g, 8,189 mmol) en N,N-dimetilformamida anhidra (42 ml) a 0°C. Después de agitar a 0°C durante 30 min., la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se enfrió hasta 0°C y se añadió agua de hielo (100 ml). La mezcla se lavó dos veces con acetato de etilo y la capa acuosa se acidificó con ácido clorhídrico 1 M (pH 2,5). La mezcla se extrajo 3 veces con acetato de etilo y la capa orgánica combinada se lavó dos veces con salmuera saturada, se secó sobre sulfato magnésico anhidro y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (FUJI SILYSIA CHEMICAL LTD. BW-300SP 120 g, acetato de etilo:hexano = 1:1) para dar N-{3-[2-(4-hidroxifenil)vinil]-1,3-tiazol-2-il}acetamida (1,953 g, 7,503 mmol, rendimiento 91,6%) como un sólido ligeramente amarillo.

## 15 Etapa 2



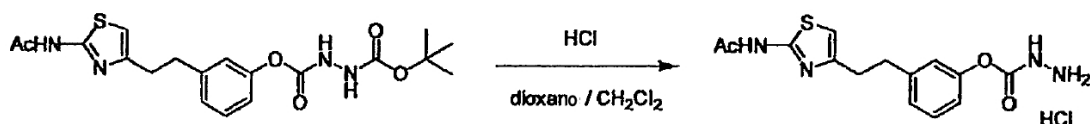
- 20 Se disolvió N-{3-[2-(4-hidroxifenil)vinil]-1,3-tiazol-2-il}acetamida (1,900 g, 7,299 mmol) en una mezcla de acetato de etilo (300 ml) y ácido acético (50 ml) y se añadió paladio al 10%-carbono (760 mg, que contenía 50% de agua). La mezcla se hidrogenó a temperatura ambiente bajo 4 - 5 atm. Después de la terminación de la reacción, la mezcla de reacción se filtró a través de celita y el filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo se disolvió en acetato de etilo mediante calentamiento, y se recristalizó mediante enfriamiento para dar N-{3-[2-(4-hidroxifenil)etil]-1,3-tiazol-2-il}acetamida (1,834 g, 6,993 mmol, rendimiento 95,8%) como un sólido blanco.

## Etapa 3



- 25 De un modo similar al del Ejemplo de producción 1, etapa 3, se obtuvo terc-butil-hidracino-1,2-dicarboxilato de 4-{2-[2-(acetilamino)-1,3-tiazol-4-il]etil}fenilo (636,1 mg, 1,513 mmol, rendimiento 52,9%) como un sólido blanco a partir de N-{3-[2-(4-hidroxifenil)etil]-1,3-tiazol-2-il}acetamida (750,0 mg, 2,859 mmol).

## Etapa 4



- 30 De un modo similar al del Ejemplo de producción 1, etapa 4, se desprotegió terc-butil-hidracino-1,2-dicarboxilato de 4-{2-[2-(acetilamino)-1,3-tiazol-4-il]etil}fenilo (260,0 mg, 0,618 mmol) para dar el compuesto del epígrafe (219,0 mg, 0,614 mmol, rendimiento 99,3%) como un sólido blanco.

punto de fusión 158 - 162°C

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  (ppm): 12,11 (1H, s an), 10,99 (1H, s an), 11,2-9,8 (2H, an), 8,8-7,6 (1H, an), 7,32 (1H, t,  $J = 7,7$  Hz), 7,11 (1H, d,  $J = 7,4$  Hz), 7,02-6,97 (2H, m), 6,74 (1H, s), 2,97-2,86 (4H, m), 2,11 (3H, s)

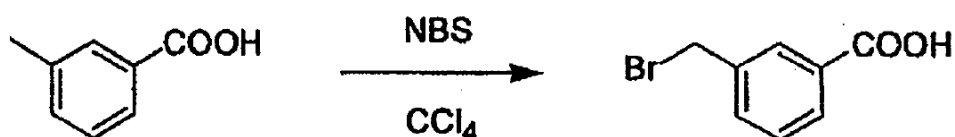
$^{13}\text{C-NMR}$  (100 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  (ppm): 168,6, 157,9, 154,3, 150,4, 150,3, 143,8, 129,8, 126,4, 121,6, 119,4, 107,9, 34,5, 32,8, 22,9

5 MS(ESI $^+$ ): 321,0972 [M(libre)+H] $^+$ , 343,0793 [M(libre)+Na] $^+$

Ejemplo de producción 11

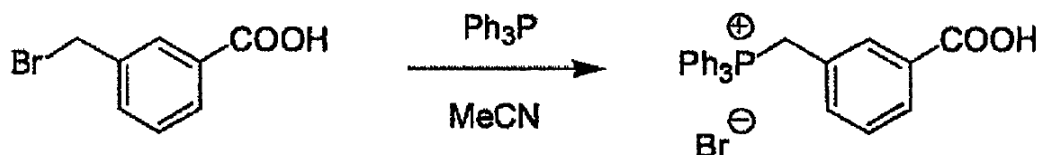
hidrocloruro de hidracinocarboxilato de 3-{2-[2-(acetilamino)-1,3-tiazol-4-il]etil}benzilo

Etapa 1



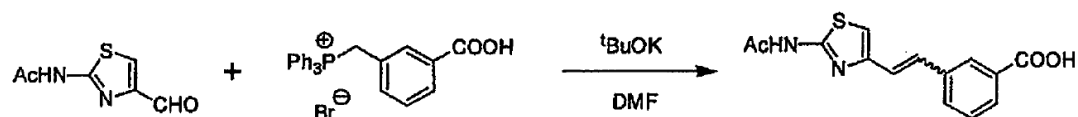
10 Se bromó ácido m-toluico (13,62 g, 100,0 mmol) mediante un método similar al del Ejemplo de producción 4, etapa 1, para dar ácido 3-(bromometil)benzoico (16,85 g, 78,36 mmol, rendimiento 78,4%) como un sólido amarillo claro.

Etapa 2



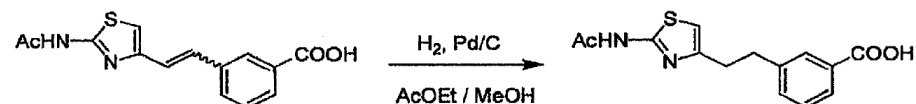
15 Se añadió trifetilfosfina (22,14 g, 84,40 mmol) a una solución de ácido 3-(bromometil)benzoico (16,50 g, 76,73 mmol) en acetonitrilo (76,7 ml). Después de calentar la mezcla bajo reflujo durante 2 h, la mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente. El precipitado se recogió mediante filtración y se secó bajo presión reducida para dar bromuro de (3-carboxibencil)(trifenil)fosfonio (30,13 g, 63,12 mmol, rendimiento 82,3%) como un sólido blanco.

Etapa 3



20 Se condensaron N-(4-formil-1,3-tiazol-2-il)acetamida (1,702 g, 10,00 mmol) y bromuro de (3-carboxibencil)(trifenil)fosfonio (5,251 g, 11,00 mmol) mediante un método similar al del Ejemplo de producción 4, etapa 3, para dar ácido 3-{2-[2-(acetilamino)-1,3-tiazol-4-il]vinil}benzoico (2,862 g, 9,926 mmol, rendimiento 99,3%) como un sólido amarillo claro.

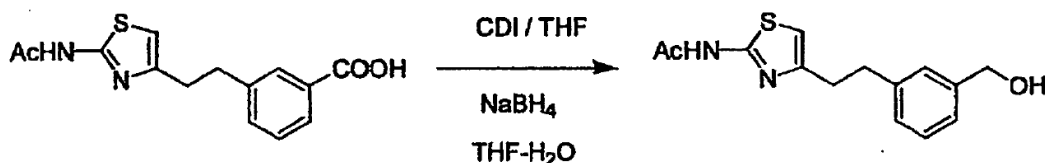
Etapa 4



25 Se hidrogenó ácido 3-{2-[2-(acetilamino)-1,3-tiazol-4-il]vinil}benzoico (1,780 g, 6,174 mmol) mediante un método similar al del Ejemplo de producción 4, etapa 4, para dar ácido 3-{2-[2-(acetilamino)-1,3-tiazol-4-il]etil}benzoico (1,323 g, 4,557 mmol, rendimiento 73,8%) como un sólido blanco.

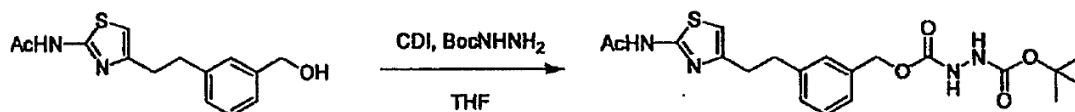
30

## Etapa 5



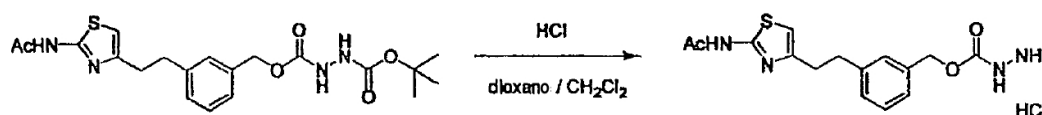
Se redujo ácido 3-{2-[2-(acetilamino)-1,3-tiazol-4-il]etil}benzoico (844,6 mg, 2,909 mmol) mediante un método similar al del Ejemplo de producción 4, etapa 5, para dar N-(4-{2-[3-(hidroximetil)fenil]etil}-1,3-tiazol-2-il)acetamida (850,0 mg, cuantitativo) como un sólido blancuzco.

## Etapa 6



De un modo similar al del Ejemplo de producción 4, etapa 6, se obtuvo terc-butil-hidracino-1,2-dicarboxilato de 3-{2-[2-(acetilamino)-1,3-tiazol-4-il]etil}bencilo (710,0 mg, 1,634 mmol, rendimiento 86,2%) como un sólido blanco a partir de N-(4-{2-[3-(hidroximetil)fenil]etil}-1,3-tiazol-2-il)acetamida (524,0 mg, 1,896 mmol).

## Etapa 7



De un modo similar al del Ejemplo de producción 1, etapa 4, se desprotegió terc-butil-hidracino-1,2-dicarboxilato de 3-{2-[2-(acetilamino)-1,3-tiazol-4-il]etil}bencilo (406,0 mg, 0,934 mmol) para dar el compuesto del epígrafe (329,1 mmol, 0,887 mmol, rendimiento 95,0%) como un sólido blanco.

punto de fusión 113 - 119°C

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ (ppm): 12,07 (1H, s an), 10,37 (3H, s an), 7,30-7,16 (4H, m), 6,74 (1H, s), 5,14 (2H, s), 3,55-2,86 (4H, m), 2,11 (3H, s)

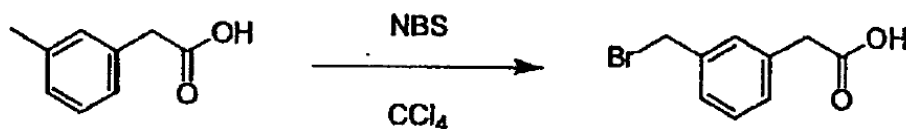
<sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ (ppm): 168,7, 157,9, 156,2, 150,6, 142,2, 136,2, 128,9, 128,7, 128,5, 126,2, 107,9, 67,6, 34,9, 33,2, 22,9

MS(ESI<sup>+</sup>): 335,1145 [M(libre)+H]<sup>+</sup>, 357,0957 [M(libre)+Na]<sup>+</sup>

## Ejemplo de producción 12

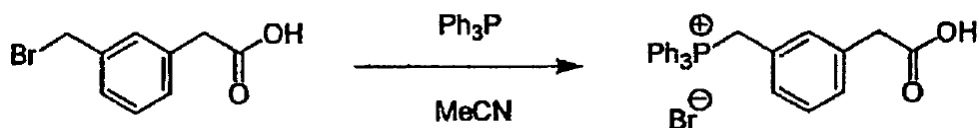
hidrocloruro de hidracinocarboxilato de 2-(3-{2-[2-(acetilamino)-1,3-tiazol-4-il]etil}fenil)etil

## Etapa 1



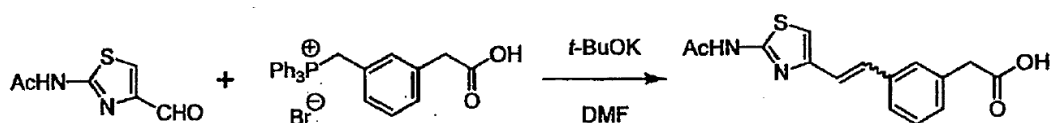
Se añadió N-bromosuccinimida (30,00 g, 168,6 mmol) a una solución de ácido m-tolilacético (25,00 g, 166,5 mmol) en tetrahidrocloruro de carbono anhidro (200 ml) y la mezcla se calentó gradualmente hasta el punto de ebullición. Después de calentar la mezcla bajo reflujo durante 5,5 h, la mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, el material insoluble se retiró mediante filtración y se lavó dos veces con tetracloruro de carbono (100 ml). El filtrado se concentró, se añadió tetracloruro de carbono (60 ml) y el residuo se disolvió calentando a aproximadamente 70°C. La solución se enfrió hasta aproximadamente 40°C, y se añadió gota a gota hexano (300 ml). Después de agitar a temperatura ambiente durante 30 min, los cristales precipitados se filtraron, se lavaron con hexano y se secaron bajo presión reducida para dar ácido (3-bromometilfenil)acético (22,80 g, 99,53 mmol, rendimiento 59,8%) como un sólido blanco.

## Etapa 2



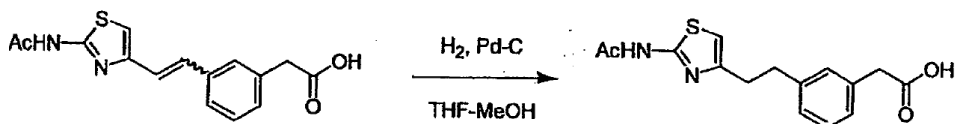
Una solución de ácido (3-bromometilfenil)acético (22,00 g, 96,04 mmol) y trifetilfosfina (30,23 g, 115,2 mmol) en acetonitrilo anhidro (300 ml) se calentó bajo reflujo durante 16 h. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, la solución se concentró bajo presión reducida hasta aproximadamente 100 g. Se añadió éter dietílico (200 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Los cristales precipitados se recogieron mediante filtración, se lavaron 3 veces con éter dietílico y se secaron bajo presión reducida para dar bromuro de [(3-carbonilmetil)encil](trifenil)fosfonio (43,60 g, 88,73 mmol, rendimiento 92,4%) como un sólido blanco.

## Etapa 3



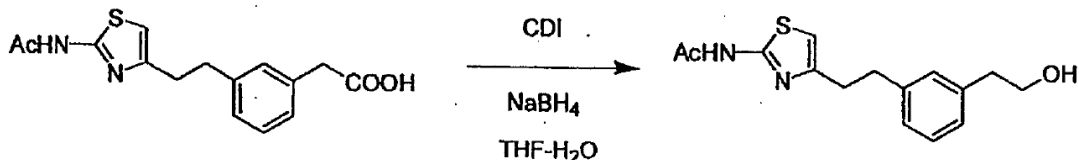
Se añadió terc-butóxido potásico (5,935 g, 52,89 mmol) a 0°C en pequeñas porciones a una suspensión de bromuro de [(3-carbonilmetil)encil](trifenil)fosfonio (9,529 g, 19,39 mmol) en N,N-dimetilformamida anhidra (85 ml). Después de agitar a temperatura ambiente durante 30 min., se añadió (4-formil-1,3-tiazol-2-il)acetamida (3,000 g, 17,63 mmol) y la mezcla se agitó durante 3 h. Después de enfriar hasta 0°C, se añadió agua (200 ml) y la mezcla se lavó dos veces con acetato de etilo (100 ml). Se añadió gota a gota ácido clorhídrico 6 M a la capa acuosa a 0°C para ajustar hasta pH 3, y la mezcla se agitó durante 30 min. El precipitado se recogió mediante filtración, se lavó 3 veces con agua y dos veces con éter diisopropílico y se secó bajo presión reducida para dar ácido 3-{2-[2-(acetilamino)-1,3-tiazol-4-il]vinil}fenilacético (4,625 g, 15,30 mmol, rendimiento 86,8%) como un sólido blanco.

## Etapa 4



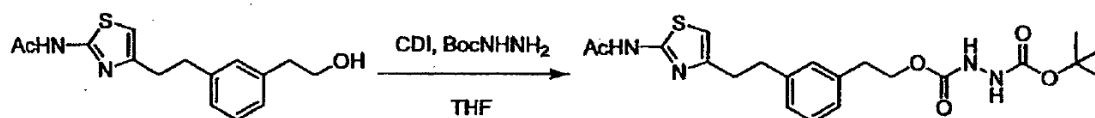
Se disolvió ácido 3-{2-[2-(acetilamino)-1,3-tiazol-4-il]vinil}fenilacético (4,500 g, 14,88 mmol) en un disolvente mixto de tetrahidrofurano (225 ml) y metanol (90 ml), y se añadió paladio al 20%-carbono (que contenía 50% de agua, 1,800 g). La hidrogenación se realizó a temperatura ambiente - 30°C, 4 atm. Después de la terminación de la reacción, la mezcla de reacción se filtró a través de celita, y el filtrado se concentró. Se añadió éter dietílico (100 ml) al residuo y el precipitado se recogió mediante filtración. El producto filtrado se lavó 3 veces con éter dietílico y se secó bajo presión reducida para dar ácido 3-{2-[2-(acetilamino)-1,3-tiazol-4-il]etil}fenilacético (4,152 g, 13,64 mmol, rendimiento 91,7%) como un sólido blanco.

## Etapa 5



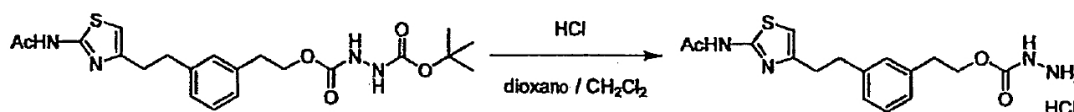
Se redujo ácido (3-{2-[2-(acetilamino)-1,3-tiazol-4-il]etil}fenil)acético (935,0 mg, 3,072 mmol) mediante un método similar al del Ejemplo de producción 4, etapa 5, para dar N-(4-{2-[3-(2-hidroxi)etil]fenil}etil)-1,3-tiazol-2-il)acetamida (670,0 mg, 2,307 mmol, rendimiento 75,1%) como un sólido blanco.

## Etapa 6



De un modo similar al del Ejemplo de producción 4, etapa 6, se obtuvo terc-butil-hidracino-1,2-dicarboxilato de 2-(3-{2-[2-(acetilamino)-1,3-tiazol-4-il]etil}fenil)etilo (534,9 mg, cuantitativo) como un sólido blanco a partir de N-(4-{2-[3-(2-hidroxiethyl)fenil]etil}-1,3-tiazol-2-il)acetamida (300,0 mg, 1,033 mmol).

## Etapa 7



Se desprotegió terc-butil-hidracino-1,2-dicarboxilato de 2-(3-{2-[2-(acetilamino)-1,3-tiazol-4-il]etil}fenil)etilo (1,033 mmol) mediante un método similar al del Ejemplo de producción 4, etapa 7, para dar el compuesto del epígrafe (399,5 mg, cuantitativo) como un sólido blanco.

punto de fusión 138 - 140°C

<sup>1</sup>H-NMR (400M Hz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ (ppm): 12,06 (1H, s an), 10,8-9,8 (4H, an), 7,20 (1H, t, J = 7,6 Hz), 7,11-7,04 (3H, m), 6,73 (1H, s), 4,30 (2H, t, J = 6,9 Hz), 2,92-2,85 (6H, m), 2,11 (3H, s)

<sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ (ppm): 168,7, 157,9, 156,2, 150,8, 142,0, 138,0, 129,3, 128,8, 126,9, 107,8, 66,7, 35,0, 34,9, 33,3, 22,9

MS(ESI<sup>+</sup>): 349,1292 [M(libre)+H]<sup>+</sup>, 371,1106 [M(libre)+Na]<sup>+</sup>

## Ejemplo experimental 1

Efecto inhibitor de la actividad enzimática sobre enzima VAP-1 humana y de rata (SSAO)

Los compuestos de la presente invención obtenidos en los Ejemplos de producción se examinaron con respecto al efecto inhibitor de la actividad enzimática sobre enzima VAP-1 humana y de rata (SSAO) mediante el siguiente método. La actividad de la enzima VAP-1 (SSAO) tanto en ser humano como en rata se midió mediante un ensayo radioquímico-enzimático usando <sup>14</sup>C-bencilamina como un sustrato artificial. Se clonó VAP-1 humana o de rata a partir de la biblioteca de cDNA y se expresó en una célula. El extracto celular se preincubó con una solución de compuesto de prueba (concentración final 1x10<sup>-7</sup>-1x10<sup>-11</sup> mol/l) a temperatura ambiente durante 20 minutos. A continuación, se añadió <sup>14</sup>C-bencilamina (concentración final 1x10<sup>-5</sup> mol/l) y la mezcla se incubó en un volumen final de 200 μl a 37°C durante 2 horas. La reacción enzimática se detuvo mediante la adición de 2 mol/l (200 μl) de ácido cítrico. El producto de oxidación se extrajo con 1 ml de tolueno/acetato de etilo (1:1) y su radiactividad se midió mediante un contador de centelleo de líquidos. Los resultados se muestran en la Tabla 1.

Como se muestra en la Tabla 1, el compuesto de la presente invención inhibía notablemente la actividad enzimática de SSAO humana y de rata.



ES 2 527 014 T3

Tabla 1: Efecto inhibitor de la actividad enzimática sobre enzima VAP-1 humana y de rata (SSAO)

Ejemplo de Producción	Estructura química	IC50 (nM)	
		ser humano	rata
1		2,5	0,2
2		0,9	0,7
3		11,7	2,3
4		0,8	0,4
5		1,2	1,1
6		1,3	0,6
7		57,0	7,1
8		6,4	1,7
9		17,1	1,0
11		1,3	0,2
12		3,2	0,5

Ejemplo experimental 2

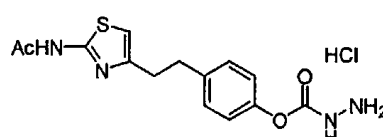
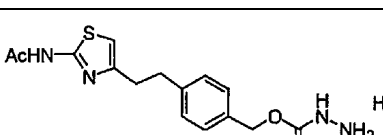
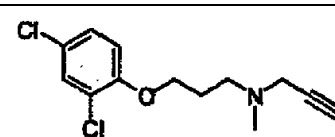
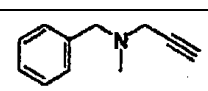
Efecto inhibitor de la actividad enzimática sobre enzimas monoamina-oxidasa (MAO-A y MAO-B) humanas

Los compuestos de la presente invención obtenidos en los Ejemplos de producción se examinaron con respecto al efecto inhibitor de la actividad enzimática sobre enzimas monoamina-oxidasa (MAO-A y MAO-B) humanas mediante el siguiente método.

Las enzimas MAO-A y MAO-B humanas recombinantes se adquirieron de Sigma Ltd. Las actividades de MAO-A y MAO-B humanas se midieron usando el MAO Detection Kit (Fluoro MAO, Cell Technology Inc.). El ensayo se realizó usando una placa de 96 pocillos. Se añadió 1xTampón de reacción (40 µl) a cada pocillo y se añadieron además 50 µl de MAO-A o MAO-B. A continuación, se añadió una solución de compuesto de prueba (10 µl, concentración final  $1 \times 10^{-5}$ - $1 \times 10^{-10}$  mol/l) y la mezcla se incubó a 37°C durante 20 minutos. Se añadió el cóctel de reacción (100 µl) y la mezcla se incubó en un volumen final de 200 µl a 37°C durante 2 horas. A continuación, la fluorescencia a 590 nm se detectó mediante un lector de microplacas multiespectral (Varioskan, Thermo Fisher Scientific K.K.) usando una luz de excitación a 570 nm. Los resultados se muestran en la Tabla 2.

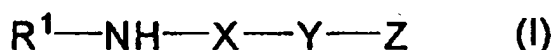
Como se muestra en la Tabla 2, el compuesto de la presente invención no mostraba una acción inhibitora marcada sobre MAO-A o MAO-B humana. Puesto que el compuesto no muestra sustancialmente una acción inhibitora sobre otras monoamina-oxidosas, está claro que el compuesto de la presente invención muestra una acción inhibitora selectiva y específica sobre SSAO.

Tabla 2: Efecto inhibitor de la actividad enzimática sobre enzimas monoamina-oxidasa (MAO-A y MAO-B) humanas

Compuesto	Estructura química	Inhibición de MAO-A IC <sub>50</sub> (µM)	Inhibición de MAO-B IC <sub>50</sub> (µM)
Ejemplo de Producción 1		>100	>100
Ejemplo de Producción 2		>100	>100
Clorgilina		0,0011	Sin datos
Pargilina		Sin datos	0,103

20 **Aplicabilidad industrial**

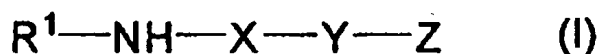
La presente invención proporciona un compuesto representado por la fórmula (I)



en la que cada símbolo es como se definió anteriormente, útil como un inhibidor de VAP-1, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, una composición farmacéutica, un agente farmacéutico para la profilaxis o el tratamiento de enfermedades asociadas con VAP-1 tales como edema macular, una enfermedad vascular hiperpermeable, enfermedades oftálmicas asociadas con hipoxia o isquemia y cataratas y similares, y similares.

## REIVINDICACIONES

1. Un compuesto representado por la fórmula (I):



en la que

5  $R^1$  es acilo;

X es un residuo divalente derivado de tiazol opcionalmente sustituido:

Y es la fórmula (III):

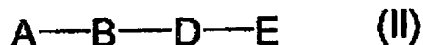


10 en la que J es un enlace, alquileo  $C_1-C_6$ , alquenileno  $C_2-C_6$ , alquinileno  $C_2-C_6$ ,  $-(CH_2)_n-O-$ ,  $-(CH_2)_n-NH-$ ,  $-(CH_2)_n-CO-$  o  $-(CH_2)_n-SO_2-$  (en donde n es un número entero de 0 a 6);

L es un enlace,  $-O-$ ,  $-NH-$ ,  $-CO-$  o  $-SO_2-$ ;

M es un enlace, alquileo  $C_1-C_6$ , alquenileno  $C_2-C_6$  o alquinileno  $C_2-C_6$ , con la condición de que cuando J sea  $-(CH_2)_n-O-$ , L no sea  $-O-$ ,  $-NH-$  ni  $-SO_2-$ , cuando J sea  $-(CH_2)_n-NH-$ , L no sea  $-O-$  ni  $-NH-$ , cuando J sea  $-(CH_2)_n-CO-$ , L no sea  $-CO-$ , cuando J sea  $-(CH_2)_n-SO_2-$ , L no sea  $-O-$  ni  $-SO_2-$  (en donde n es como se definió anteriormente),

15 Z es la fórmula (II):



en la que A es un residuo divalente derivado de benceno opcionalmente sustituido;

B es  $-(CH_2)_m-O-CO-$  en m es un número entero de 0 a 6;

D es  $-NR^3-$  en donde  $R^3$  es hidrógeno, alquilo  $C_1-C_6$ , alcoxicarbonilo o acilo; y

20 E es amino opcionalmente sustituido; o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

2. El compuesto según la reivindicación 1, en donde el compuesto representado por la citada fórmula (I) es

hidracinocarboxilato de 4-{2-[2-(acetilamino)-1,3-tiazol-4-il]etil}fenilo,

hidracinocarboxilato de 4-{2-[2-(acetilamino)-1,3-tiazol-4-il]etil}bencilo,

hidracinocarboxilato de 2-{4-[2-[2-(acetilamino)-1,3-tiazol-4-il]etil]fenil}etilo,

25 hidracinocarboxilato de 4-{2-[2-(acetilamino)-1,3-tiazol-4-il]etil}-2-fluorobencilo,

hidracinocarboxilato de 4-{2-[2-(acetilamino)-1,3-tiazol-4-il]etil}-3-fluorobencilo,

hidracinocarboxilato de 4-{2-[2-(acetilamino)-1,3-tiazol-4-il]etil}-2,3-difluorobencilo,

hidracinocarboxilato de 2-(4-{[2-(acetilamino)-1,3-tiazol-4-il]metoxi}fenil)etilo,

2-(acetilamino)-1,3-tiazol-4-carboxilato de 4-{2-[(hidracinocarbonil)oxi]etil}fenilo,

30 hidracinocarboxilato de 2-[4-({ [2-(acetilamino)-1,3-tiazol-4-il]carbonil}amino)fenil]etilo,

hidracinocarboxilato de 3-{2-[2-(acetilamino)-1,3-tiazol-4-il]etil}fenilo,

hidracinocarboxilato de 3-{2-[2-(acetilamino)-1,3-tiazol-4-il]etil}bencilo,

hidracinocarboxilato de 2-(3-{2-[2-(acetilamino)-1,3-tiazol-4-il]etil}fenil)etilo,

o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

35 3. El compuesto según la reivindicación 1, en donde el compuesto representado por la citada fórmula (I) es

hidracinocarboxilato de 4-{2-[2-(acetilamino)-1,3-tiazol-4-il]etil}fenilo o hidracinocarboxilato de 4-{2-[2-(acetilamino)-1,3-tiazol-4-il]etil}bencilo, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

4. El compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, para el uso como un agente farmacéutico.

5 5. Una composición farmacéutica que comprende el compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 o una de sus sales farmacéuticamente aceptables como un ingrediente activo.

6. El compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 o una de sus sales farmacéuticamente aceptables para el uso como un inhibidor de VAP-1.

10 7. Un agente farmacéutico para el uso en la profilaxis o el tratamiento de una enfermedad asociada con VAP-1, agente que comprende el compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 o una de sus sales farmacéuticamente aceptables como un ingrediente activo.

8. El agente farmacéutico para el uso según la reivindicación 7, en el que la citada enfermedad asociada con VAP-1 es edema macular (edema macular diabético y no diabético), degeneración macular senil, degeneración macular disciforme senil, edema macular quistoide, edema palpebral, edema retiniano, retinopatía diabética, coriorretinopatía, maculopatía neovascular, glaucoma neovascular, uveitis, iritis, vasculitis retiniana, endoftalmitis, panoftalmitis, oftalmia metastática, coroiditis, epitelitis pigmentaria retiniana, conjuntivitis, ciclitis, escleritis, epiescleritis, neuritis óptica, neuritis óptica retrobulbar, queratitis, blefaritis, desprendimiento de retina exudativo, úlcera corneal, úlcera conjuntival, queratitis numular crónica, queratitis de Thygeson, úlcera de Mooren progresiva, una enfermedad ocular inflamatoria provocada por infección bacteriana o viral y por una operación oftálmica, una enfermedad ocular inflamatoria provocada por un daño físico al ojo, un síntoma provocado por una enfermedad ocular inflamatoria incluyendo prurito, erupción, edema y úlcera, eritema, eritema exudativo multiforme, eritema nodular, eritema anular, escleredema, dermatitis (psoriasis, lesión alérgica, liquen plano, pitiriasis rosada, dermatitis de contacto, dermatitis atópica, pitiriasis roja pilosa), edema angioneurótico, edema laríngeo, edema glótico, laringitis subglótica, bronquitis, rinitis, faringitis, sinusitis y laringitis u otitis media, cirrosis, hipertensión estabilizada esencial, diabetes, arteriosclerosis, daño endotelial (en la diabetes, la arteriosclerosis y la hipertensión), una enfermedad cardiovascular relacionada con diabetes o uremia, dolor relacionado con gota y artritis, una enfermedad o un síntoma inflamatorio de un tejido de unión (artritis reumatoide, espondilitis anquilosante, artritis psoriásica y osteoartritis o una enfermedad degenerativa de las articulaciones, síndrome de Reiter, síndrome de Sjogren, síndrome de Behcet, policondritis recidivante, lupus eritematoso sistémico, lupus eritematoso discoide, escleritis sistémica, fascitis eosinofílica, polimiositis, dermatomiositis, polimialgia reumática, vasculitis, artritis temporal, poliarteritis nudosa, granulomatosis de Wegener, enfermedades mixtas del tejido conectivo y artritis reumatoide juvenil), una enfermedad o un síntoma inflamatorio del tracto gastrointestinal [enfermedad de Crohn, colitis ulcerativa, síndrome del intestino irritable (colon espástico), fibrosis del hígado, inflamación de la membrana mucosa oral (estomatitis y estomatitis aftosa recurrente)], una enfermedad o un síntoma inflamatorio del sistema nervioso central (escleritis múltiple, enfermedad de Alzheimer y daño por isquemia-reperusión relacionado con un accidente isquémico), una enfermedad o un síntoma inflamatorio pulmonar (asma, síndrome de dificultad respiratoria del adulto, enfermedades pulmonares obliterativas crónicas), una enfermedad relacionada con el metabolismo de los carbohidratos (diabetes y complicaciones derivadas de la diabetes (neuropatía diabética, nefropatía diabética)) incluyendo una enfermedad de los microvasos y los vasos principales (arteriosclerosis, retinopatía, nefropatía, síndrome nefrótico y neuropatía (neuropatía múltiple, mononeuropatía y neuropatía autónoma), una úlcera podal, un problema articular y un incremento en el riesgo de infección), una enfermedad relacionada con una anomalía en la diferenciación o la función de los adipocitos o la función de las células del músculo liso (arteriosclerosis y obesidad), una enfermedad vascular [aterosclerosis ateromatosa, enfermedad aterosclerótica no ateromatosa, enfermedades cardíacas isquémicas incluyendo infarto de miocardio y obstrucción arterial periférica, enfermedad de Raynaud y fenómeno de Raynaud, tromboangitis obliterante (enfermedad de Buerger)], artritis crónica, enteropatía inflamatoria, o complicaciones mediadas por SSAO [diabetes (diabetes insulino dependiente (IDDM) y diabetes no insulino dependiente (NIDDM)) y complicaciones vasculares (ataque cardíaco, angina de pecho, apoplejía, amputación, ceguera y fallo renal)], una enfermedad oftálmica asociada con hipoxia o isquemia [retinopatía del prematuro, retinopatía diabética proliferativa, vasculopatía coroidea polipoidal, proliferación angiomas retiniana, oclusión arterial retiniana, oclusión venosa retiniana, enfermedad de Coats, vitrorretinopatía exudativa familiar, arteritis de Takayasu, enfermedad de Eales, síndrome de anticuerpos antifosfolípidos, retinopatía leucémica, síndrome de hiperviscosidad sanguínea, macroglobulinemia, retinopatía asociada con interferones, retinopatía hipertensiva, retinopatía por radiación, deficiencia de células madre epiteliales corneales] o cataratas.

55 9. Uso del compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, para la producción de un agente farmacéutico para el uso como un inhibidor de VAP-1.

10. Uso del compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, para la producción de un agente farmacéutico para la profilaxis o el tratamiento de una enfermedad asociada con VAP-1.

11. Uso según la reivindicación 10, en el que la citada enfermedad asociada con VAP-1 es edema macular (edema

macular diabético y no diabético), degeneración macular senil, degeneración macular disciforme senil, edema macular quistoide, edema palpebral, edema retiniano, retinopatía diabética, coriorretinopatía, maculopatía neovascular, glaucoma neovascular, uveítis, iritis, vasculitis retiniana, endoftalmítis, panoftalmítis, oftalmía metastática, coroidítis, epitelitis pigmentaria retiniana, conjuntivítis, ciclítis, esclerítis, epiesclerítis, neurítis óptica, neurítis óptica retrobulbar, queratítis, blefarítis, desprendimiento de retina exudativo, úlcera corneal, úlcera conjuntival, queratítis numular crónica, queratítis de Thygeson, úlcera de Mooren progresiva, una enfermedad ocular inflamatoria provocada por infección bacteriana o viral y por una operación oftálmica, una enfermedad ocular inflamatoria provocada por un daño físico al ojo, un síntoma provocado por una enfermedad ocular inflamatoria incluyendo prurito, erupción, edema y úlcera, eritema, eritema exudativo multiforme, eritema nodular, eritema anular, escleredema, dermatítis (psoriasis, lesión alérgica, liquen plano, pitiriasis rosada, dermatítis de contacto, dermatítis atópica, pitiriasis roja pilosa), edema angioneurótico, edema laríngeo, edema glótico, laringítis subglótica, bronquítis, rinitis, faringítis, sinusítis y laringítis u otítis media, cirrosis, hipertensión estabilizada esencial, diabetes, arteriosclerosis, daño endotelial (en la diabetes, la arteriosclerosis y la hipertensión), una enfermedad cardiovascular relacionada con diabetes o uremia, dolor relacionado con gota y artrítis, una enfermedad o un síntoma inflamatorio de un tejido de unión (artrítis reumatoide, espondilitis anquilosante, artrítis psoriásica y osteoartrítis o una enfermedad degenerativa de las articulaciones, síndrome de Reiter, síndrome de Sjogren, síndrome de Behcet, policondritis recidivante, lupus eritematoso sistémico, lupus eritematoso discoide, esclerosis sistémica, fascitis eosinofílica, polimiosítis, dermatomiosítis, polimialgia reumática, vasculítis, artrítis temporal, poliarterítis nudosa, granulomatosis de Wegener, enfermedades mixtas del tejido conectivo y artrítis reumatoide juvenil), una enfermedad o un síntoma inflamatorio del tracto gastrointestinal [enfermedad de Crohn, colítis ulcerativa, síndrome del intestino irritable (colon espástico), fibrosis del hígado, inflamación de la membrana mucosa oral (estomatítis y estomatítis aftosa recurrente)], una enfermedad o un síntoma inflamatorio del sistema nervioso central (esclerosis múltiple, enfermedad de Alzheimer y daño por isquemia-reperfusión relacionado con un accidente isquémico), una enfermedad o un síntoma inflamatorio pulmonar (asma, síndrome de dificultad respiratoria del adulto, enfermedades pulmonares obliterativas crónicas), una enfermedad relacionada con el metabolismo de los carbohidratos (diabetes y complicaciones derivadas de la diabetes (neuropatía diabética, nefropatía diabética)) incluyendo una enfermedad de los microvasos y los vasos principales (arteriosclerosis, retinopatía, nefropatía, síndrome nefrótico y neuropatía (neuropatía múltiple, mononeuropatía y neuropatía autónoma), una úlcera podal, un problema articular y un incremento en el riesgo de infección), una enfermedad relacionada con la anormalidad en la diferenciación o la función de los adipocitos o la función de las células del músculo liso (arteriosclerosis y obesidad), una enfermedad vascular [aterosclerosis ateromatosa, enfermedad aterosclerótica no ateromatosa, enfermedades cardíacas isquémicas incluyendo infarto de miocardio y obstrucción arterial periférica, enfermedad de Raynaud y fenómeno de Raynaud, tromboangítis obliterante (enfermedad de Buerger)], artrítis crónica, enteropatía inflamatoria, o complicaciones mediadas por SSAO [diabetes (diabetes insulín dependiente (IDDM) y diabetes no insulín dependiente (NIDDM)) y complicaciones vasculares (ataque cardíaco, angina de pecho, apoplejía, amputación, ceguera y fallo renal)], una enfermedad oftálmica asociada con hipoxia o isquemia [retinopatía del prematuro, retinopatía diabética proliferativa, vasculopatía coroidea polipoidal, proliferación angiomasosa retiniana, oclusión arterial retiniana, oclusión venosa retiniana, enfermedad de Coats, vitrorretinopatía exudativa familiar, arterítis de Takayasu, enfermedad de Eales, síndrome de anticuerpos antifosfolipídicos, retinopatía leucémica, síndrome de hiperviscosidad sanguínea, macroglobulinemia, retinopatía asociada con interferones, retinopatía hipertensiva, retinopatía por radiación, deficiencia de células madre epiteliales corneales] o cataratas.