

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 535 085**

51 Int. Cl.:

C07D 417/14	(2006.01)	A61P 31/04	(2006.01)
A61K 31/4164	(2006.01)	C07D 233/66	(2006.01)
A61K 31/4178	(2006.01)	C07D 401/12	(2006.01)
A61K 31/422	(2006.01)	C07D 401/14	(2006.01)
A61K 31/427	(2006.01)	C07D 403/12	(2006.01)
A61K 31/454	(2006.01)	C07D 409/14	(2006.01)
A61K 31/4545	(2006.01)	C07D 413/12	(2006.01)
A61K 31/506	(2006.01)	C07D 413/14	(2006.01)
A61K 31/538	(2006.01)	C07D 417/12	(2006.01)
A61P 31/00	(2006.01)	C07D 487/06	(2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **26.12.2008 E 08867971 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **21.01.2015 EP 2226322**

54 Título: **Compuesto de imidazol carbonilo**

30 Prioridad:

27.12.2007 JP 2007337693

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

05.05.2015

73 Titular/es:

**DAIICHI SANKYO COMPANY, LIMITED (100.0%)
3-5-1, Nihonbashi Honcho Chuo-ku
Tokyo 103-8426, JP**

72 Inventor/es:

**SONEDA, TSUYOSHI;
TAKESHITA, HIROSHI;
KAGOSHIMA, YOSHIKO;
YAMAMOTO, YUKO;
HOSOKAWA, TAKAFUMI;
KONOSU, TOSHIYUKI;
MASUDA, NOBUHISA;
UCHIDA, TAKUYA;
ACHIWA, ISSEI;
KUROYANAGI, JUNICHI;
FUJISAWA, TETSUNORI;
YOKOMIZO, AKI y
NOGUCHI, TETSUJI**

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 535 085 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

Compuesto de imidazol carbonilo

Campo técnico

5 La presente invención se refiere a compuestos que presentan actividad antibacteriana, sus procedimientos de producción, las composiciones farmacéuticas que comprenden los compuestos como principio activo, y el uso de los compuestos como agentes farmacéuticos. En particular, la presente invención se refiere a compuestos útiles para el tratamiento de enfermedades infecciosas bacterianas en un animal homeotermo (por ejemplo, un ser humano) y la producción y uso de agentes farmacéuticos utilizados en el tratamiento de una enfermedad infecciosa bacteriana en un animal homeotermo (por ejemplo, un ser humano).

Técnica antecedente

10 El problema de la resistencia bacteriana a los agentes antibacterianos ha representado una amenaza para los seres humanos durante muchos años. Los ejemplos de dichas bacterias resistentes difíciles de tratar incluyen *Staphylococcus aureus* resistente a metilicina (MRSA), *Streptococcus pneumoniae* resistente a la penicilina (PRSP), y *Enterococcus* resistente a vancomicina (VRE). Debido al uso clínico de antibacterianos existentes, tales β -lactama, quinolona, y agentes macrólidos, el número de bacterias resistentes a los anteriores va en aumento. Por otra parte, el número total de agentes antibacterianos novedosos creados ha ido disminuyendo desde finales de la década de los 80 del siglo XX. El problema de la resistencia bacteriana a los agentes antibacterianos se considera un problema más crítico que nunca antes (Nathan, C. 2004, Nature 431: 899-902). Para superar la amenaza de un número creciente de bacterias resistentes, existe la necesidad de desarrollar novedosos agentes antibacterianos, particularmente, agentes antibacterianos que tengan un novedoso mecanismo de acción eficaz incluso para diversas bacterias resistentes.

25 Entre las enfermedades infecciosas bacterianas, las infecciones respiratorias extrahospitalarias son las que se producen con la mayor frecuencia, y están mayoritariamente causadas por bacterias entre las que se incluyen una bacteria gram positiva *Streptococcus pneumoniae* y una bacteria gram negativa *Haemophilus influenzae*. Las bacterias gram positivas tienen solamente una membrana citoplásmica que consiste en una bicapa de fosfolípidos, mientras que las bacterias gram negativas tienen, además de una membrana citoplásmica (membrana interna), una membrana externa que consiste en una bicapa asimétrica de lipopolisacáridos y fosfolípidos y presentan por tanto resistencia a muchos agentes antibacterianos. Solamente algunos agentes antibacterianos utilizados clínicamente presentan eficacia para *Streptococcus pneumoniae* y *Haemophilus influenzae*. La mayoría de fármacos novedosos presentados en el siglo 21 y de los fármacos candidatos novedosos en ensayo clínico solo son eficaces para la bacteria gram positiva y tienen una eficacia inferior para *Haemophilus influenzae*. Existe demanda para desarrollar un agente antibacteriano novedoso que sea eficaz para *Streptococcus pneumoniae* y *Haemophilus influenzae* y que sea aplicable a una infección respiratoria extrahospitalaria.

35 La ácido desoxirribonucleico (ADN) girasa es una clase de topoisomerasa de tipo II que regula el estado topológico del ADN intracelular (Champoux, J.J., 2001, Ann. Rev. Biochem. 70: 369-413). La topoisomerasa de tipo II modifica la topología del ADN catalizando una serie de reacciones mediante las cuales un duplete de ADN se mella transitoriamente mediante el uso de energía libre generada como resultado de la hidrólisis del trifosfato de adenosina (ATP); se pasa una hebra a través de la melladura; y el ADN mellado se rehibrida. La ADN girasa regula el superenrollamiento del ADN y alivia el estrés topológico producido por la separación de un duplete de ADN progenitor durante el procedimiento de replicación. La ADN girasa es una enzima esencial para el crecimiento que se va a conservar en bacterias y se caracteriza, entre las topoisomerasas, por su capacidad de introducir un superenrollamiento negativo en el ADN.

40 La ADN girasa es una proteína tetrámera que consiste en dos subunidades (GyrA) y dos subunidades B (GyrB). GyrB consiste en un dominio en el extremo amino que tiene actividad hidrolítica de ATP y un dominio en el extremo carboxi que interactúa con GyrA y el ADN. La reacción de superenrollamiento se inicia mediante la unión del ATP a GyrB. Posteriormente, el ATP se hidroliza durante esta reacción. Esta unión al ATP y la posterior hidrólisis producen un cambio en la estructura de orden superior de la girasa unida al ADN. Esto es esencial para la actividad de la ADN girasa.

50 A diferencia de la ADN girasa, la topoisomerasa de tipo II eucariota es un homodímero que puede relajar los superenrollamientos negativos y positivos pero que no puede introducir un superenrollamiento negativo. Idealmente, un agente antibacteriano basado en la inhibición de la girasa del ADN bacteriano es selectivo para esta enzima y no tiene actividad inhibitoria o tiene una actividad inhibitoria relativamente débil frente a la topoisomerasa de tipo II eucariota.

55 Otra topoisomerasa de tipo II bacteriana se denomina topoisomerasa IV, que está principalmente implicada en la segregación de cromosomas circulares cerrados catenarios producidos durante la replicación. La topoisomerasa IV es una proteína tetrámera que consiste en dos subunidades ParC y dos subunidades ParE. ParE consiste en un dominio en el extremo amino que tiene actividad hidrolítica de ATP y un dominio en el extremo carboxi que interactúa con ParC. Estas subunidades ParC y ParE son muy homólogas para GyrA y GyrB, respectivamente. Se requiere la hidrólisis del ATP para que la enzima regrese a su estado inicial y reinicie los ciclos catalíticos. La TopoIV está muy conservada en bacterias y es esencial para la replicación bacteriana (Drlica, K. y Zhao, X., 1997, Microbiol. Mol. Biol. Rev. 61:

377-392).

La ADN girasa es diana de los agentes antibacterianos de quinolona. La quinolona se une a GyrA para formar un complejo tripartito de quinolona, ADN girasa, y ADN. Este agente induce la muerte celular por esta forma de inhibir la replicación del ADN. Además, algunos miembros de esta clase de agentes antibacterianos inhiben también la topoisomerasa IV. Como resultado, estos compuestos difieren en sus dianas primarias entre especies bacterianas y entre los compuestos. Aunque los agentes de quinolona son agentes antibacterianos eficaces, aumentan crecientemente el problema de la resistencia ocasionado por la mutación de las dianas (ADN girasa y topoisomerasa IV) en diversos tipos de organismos tales como *Staphylococcus aureus* y *Streptococcus pneumoniae* (Hooper, D.C., 2002, Lancet Infectious Diseases 2: 530-538). Además, se ha confirmado que los agentes antibacterianos de quinolona tienen reacciones adversas (trastornos de articulaciones o de cartílagos) en animales inmaduros y por tanto su uso no está autorizado en niños (Lipsky, B.A. y Baker, C.A., 1999, Clin. Infect. Dis. 28: 352-364). Los ejemplos de otras reacciones adversas de los agentes antibacterianos de quinolona incluyen cardiotoxicidad (intervalo QT prolongado), disminución de los niveles de azúcar en sangre, fotosensibilidad, y convulsiones producidas por el uso combinado con un agente antiinflamatorio no esteroideo.

Muchas quinolonas convencionales inhiben la topoisomerasa IV más fuertemente que la ADN girasa en muchas bacterias gram positivas e inhiben la ADN girasa más fuertemente que la topoisomerasa IV en muchas bacterias gram negativas. Algunas quinolonas novedosas presentan una actividad inhibidora más equilibrada frente a la ADN girasa y a la topoisomerasa IV en una especie bacteriana. La mayoría de las enzimas intracelulares muy sensibles (dianas primarias) se vuelven resistentes a las quinolonas como resultado de una mutación puntual. Sin embargo, una quinolona que inhibe igualmente la ADN girasa y la topoisomerasa IV inhibe una enzima diana secundaria incluso si su enzima diana primaria está mutada; de esta manera, el nivel de resistencia es bajo y limitado (Hooper, D.C., 2000, Clin Infect Dis. 31: S24-S28). La ADN girasa y la topoisomerasa IV son muy homólogas en sus secuencias de aminoácidos. Los compuestos que se dirigen a la topoisomerasa de tipo II tienen el potencial de inhibir estas dos dianas en la célula.

Existen diversos tipos de productos naturales conocidos que compiten con el ATP por la unión a GyrB e inhiben la ADN girasa (Maxwell, A. y Lawson, D.M., 2003, Curr. Topics in Med. Chem. 3: 283-303). Los agentes antibacterianos de cumarina son productos naturales aislados del género *Streptomyces*. Entre sus ejemplos se incluyen novobiocina, clorobiocina, y cumermicina A1. Aunque estos compuestos son potentes inhibidores de la ADN girasa, tienen toxicidad para los eucariotas y baja permeabilidad al interior de los cuerpos de las bacterias gram negativas y por tanto tienen baja eficacia en la aplicación clínica (Maxwell, A., 1997, Trends Microbiol. 5: 102-109). Los ejemplos de otros productos naturales que se dirigen a GyrB incluyen ciclotialidina aislada de *Streptomyces filipinensis* (Watanabe, J. y col., 1994, J. Antibiot. 47: 32-36) y cinodina aislada del género *Nocardia* (Martin, J.H. y col., 1978, J. Antibiot. 31: 398-404). Ciclotialidina es un agente antibacteriano inadecuado que presenta actividad solo frente a un número limitado de bacterias (Nakada, N. y col., 1993, Antimicrob. Agents Chemother. 37: 2656-2661). Cinodina tiene una fuerte toxicidad para los eucariotas y es por tanto imposible de usar clínicamente (Ellestad, G.A., 2006, Journal of Medicinal Chemistry. 49: 6627-6634). Existe demanda para conseguir un inhibidor de GyrB eficaz novedoso que supere las desventajas de estos productos naturales conocidos. Dicho inhibidor es un agente antibacteriano candidato interesante que es eficaz incluso frente a la diseminación de bacterias resistentes, que supera a los agentes antibacterianos existentes.

En el desarrollo de antibióticos que tienen un novedoso mecanismo de acción, se conocen en la técnica inhibidores sintéticos que se dirigen a la subunidad GyrB de la ADN girasa. Las publicaciones de patente con números WO 2005/026149, WO 2006/087543, WO 2006/087544, WO 2006/087548, WO 2006/092599, y WO 2006/092608 describen derivados de pirrol que tienen actividad antibacteriana. La publicación de patente N°. WO 2007/071965 describe compuestos heteroaromáticos bicíclicos. Estos compuestos tenían los problemas de actividad insuficiente, citotoxicidad, baja solubilidad en agua, y la producción de metabolitos reactivos electrófilos.

Documento de patente 1: WO 2005/026149
 Documento de patente 2: WO 2006/087543
 Documento de patente 3: WO 2006/087544
 Documento de patente 4: WO 2006/087548
 Documento de patente 5: WO 2006/092599
 Documento de patente 6: WO 2006/092608
 Documento de patente 7: WO 2007/071965

Divulgación de la invención

Problemas a resolver mediante la invención

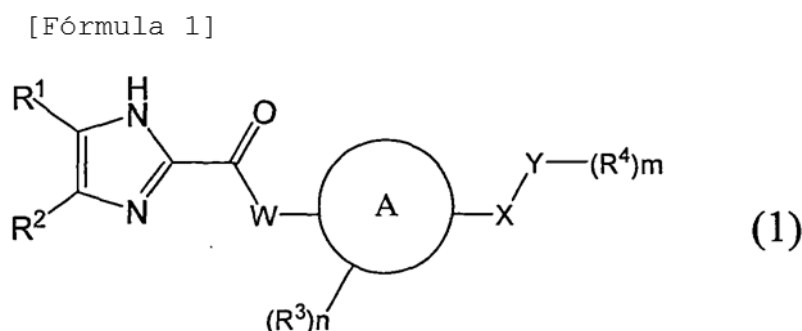
Para desarrollar un antibiótico que tenga un novedoso mecanismo de acción, los presentes inventores han buscado un compuesto que tuviera una citotoxicidad débil, la propiedad física de una elevada solubilidad en agua, el efecto de inhibir a la vez las subunidades GyrB de la ADN girasa y ParE de la topoisomerasa IV, y suficiente actividad antibacteriana. Como resultado, los presentes inventores han completado la presente invención encontrando que los compuestos de la presente invención representados por la fórmula general (1), sus sales farmacológicamente aceptables, y sus hidratos tienen propiedades deseables.

La presente invención proporciona una composición farmacéutica (particularmente, una composición preventiva o terapéutica para una enfermedad infecciosa) que comprende un compuesto representado por la fórmula (1), una de sus sales farmacológicamente aceptables, o uno de sus hidratos como principio activo, uso del compuesto representado por la fórmula (1), una de sus sales farmacológicamente aceptables, o uno de sus hidratos para producir una composición farmacéutica (particularmente, una composición preventiva o terapéutica para una enfermedad infecciosa), y un procedimiento para prevenir o tratar una enfermedad (particularmente, una enfermedad infecciosa), que comprende administrar una cantidad farmacológicamente eficaz del compuesto representado por la fórmula general (1), una de sus sales farmacológicamente aceptables, o uno de sus hidratos a un animal de sangre caliente (particularmente, un ser humano).

10 Medios para resolver los problemas

Específicamente, la presente invención proporciona:

(1) Un compuesto representado por la fórmula (1), una de sus sales farmacológicamente aceptables, o uno de sus hidratos:



15 en la que

cada uno de R^1 y R^2 se selecciona independientemente entre

un átomo de hidrógeno, un grupo nitro, un grupo hidroxilo, un átomo de halógeno, un grupo ciano, un grupo alquilo (C_1-C_4), un grupo alcoxi (C_1-C_4), un grupo alqueno (C_2-C_4), un grupo alquino (C_2-C_4), un grupo $-CO$ alquilo (C_1-C_4), un grupo $-S(O)_a$ alquilo (C_1-C_4) (en el que a es 0, 1 o 2), y un grupo cicloalquilo (C_3-C_6), y cada uno de R^1 y R^2 puede estar sustituido de manera independiente en sus átomos de carbono respectivos con uno o más átomos de halógeno, grupos ciclopropilo, grupos ciclobutilo, y/o grupos alcoxi (C_1-C_4);

W representa $-NR^5$;

el anillo A representa un anillo de indano, un anillo de ciclohexeno, un anillo de azetidina, un anillo de pirrolidina, o un anillo de piperidina; X representa un enlace simple, $-O-$, $-NR^8$, $-C(R^9)(R^{10})-$, $-C(O)-$, $-S(O)_p-$ (en el que p es un número entero de 0, 1 o 2), $-C(O)NR^{11}$, $-NR^{12}C(O)-$, $-S(O)_2NR^{13}$, o $-NR^{14}S(O)_2$;

Y representa un enlace simple, un grupo de anillo hidrocarburo, o un grupo de anillo de heterocíclico;

cada uno de R^3 y R^4 se selecciona independientemente entre los sustituyentes siguientes: los sustituyentes son un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo nitro, un grupo ciano, un grupo oxo, un grupo hidroxilo, un grupo trifluorometoxi, un grupo amino, un grupo carboxilo, un grupo carbamoilo, un grupo mercapto, un grupo sulfamoilo, un grupo sulfo, un grupo formilo, un grupo ureido, un grupo hidroxiliminometilo, un grupo alcoxi-iminometilo (C_1-C_4), un grupo N-hidroxiformamida, un grupo alquilhidrazino (C_1-C_4), un grupo hidrazinocarbonilo, un grupo N-hidroxietanimidoilo, un grupo alquilo (C_1-C_4), un grupo alqueno (C_2-C_4), un grupo alquino (C_2-C_4), un grupo alcoxi (C_1-C_4), $-CO$ (alquilo C_1-C_4), $-OC(O)$ (alquilo C_1-C_4), NH (alquilo C_1-C_4), $-N[di$ (alquilo C_1-C_4)], $-NHC(O)$ (alquilo C_1-C_4), $-C(O)NH$ (alquilo C_1-C_4), $C(O)N[di$ (alquilo C_1-C_4)], $-C(O)NH$ (alcoxi C_1-C_4), $-NHC(O)NH$ (alquilo C_1-C_4), $-NHC(O)N[di$ (alquilo C_1-C_4)], $-C(O)N[alquilo$ (C_1-C_4)] [$alcoxi$ (C_1-C_4)], $-S(O)_a$ (alquilo C_1-C_4) (en el que a es 0, 1 o 2), $-C(O)$ (alcoxi C_1-C_4), $-OC(O)$ (alcoxi C_1-C_4), $-NHC(O)$ (alcoxi C_1-C_4), $-S(O)_2NH$ (alquilo C_1-C_4), $-S(O)_2N[di$ (alquilo C_1-C_4)], $-NHSO_2$ (alquilo C_1-C_4), $-C(O)NHSO_2$ (alquilo C_1-C_4), $-C(O)NHNH$ (alquilo C_1-C_4), $-C(O)NHN[di$ (alquilo C_1-C_4)], $=CH$ (alquilo C_1-C_4), $=C[di$ (alquilo C_1-C_4)], $=N$ (alcoxi C_1-C_4), $=NN[di$ (alquilo C_1-C_4)], $-R^{15}$ -anillo hidrocarburo, y $-R^{16}$ -anillo heterocíclico, y cada uno de R^3 y R^4 puede estar sustituido independientemente con uno o más restos R^{17} ;

R^5 , R^8 , R^9 , R^{10} , R^{11} , R^{12} , R^{13} y R^{14} representan cada uno independientemente un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo (C_1-C_4), en el que el grupo alquilo (C_1-C_4) puede estar sustituido con R^{17} ;

n es un número entero de 0, 1, 2, 3 o 4, en el que una pluralidad de restos R^3 son iguales o diferentes; m es un número entero de 0, 1, 2, 3 o 4, en el que una pluralidad de restos R^4 son iguales o diferentes;

R^{17} se selecciona entre un grupo azida, un átomo de halógeno, un grupo nitro, un grupo ciano, un grupo oxo, un grupo hidroxilo, un grupo trifluorometoxi, un grupo amino, un grupo carboxilo, un grupo carbamoilo, un grupo mercapto, un grupo sulfamoilo, un grupo alquilo (C_1-C_4), un grupo alqueno (C_2-C_4), un grupo alquino (C_2-C_4), un grupo alcoxi (C_1-C_4), un grupo $-CO$ alquilo (C_1-C_4), un grupo $-OC(O)$ alquilo (C_1-C_4), $-OC(O)$ alcoxi (C_1-C_4), un grupo $-NH$ alquilo (C_1-C_4), un grupo $-N[di$ (alquilo C_1-C_4)], un grupo $-NHC(O)$ alquilo (C_1-C_4), $-C(O)NH$ alquilo (C_1-C_4), $-C(O)N[di$ (alquilo C_1-C_4)], $-C(O)NH$ alcoxi (C_1-C_4), $-NHC(O)NH$ alquilo (C_1-C_4), $-NHC(O)N[di$ (alquilo

(C₁-C₄), -C(O)N[dialquilo (C₁-C₄)] [alcoxi (C-C₄)], -S(O)_a alquilo (C₁-C₄) (en el que a es 0, 1 o 2), -C(O) alcoxi (C₁-C₄), -S(O)₂NH alquilo (C₁-C₄), -S(O)₂N[dialquilo (C₁-C₄)], -NHS(O)₂ alquilo (C₁-C₄), -NHC(O) alcoxi (C₁-C₄), =CH alquilo (C₁-C₄), =C[di-alquilo (C₁-C₄)], =N alcoxi (C₁-C₄), =NN[dialquilo (C₁-C₄)], -R¹⁸-anillo hidrocarburo, y -R¹⁹-anillo heterocíclico, y cada resto R¹⁷ puede estar sustituido independientemente con uno o más restos R²⁰; R¹⁵, R¹⁶, R¹⁸, y R¹⁹ se seleccionan cada uno independientemente entre un enlace simple, un doble enlace, -C(R²¹)(R²²)-, -O-, -N(R²³)-, -C(O)-, -N(R²⁴)C(O)-, -C(O)N(R²⁵)-, -S(O)_p- (en el que p es un número entero de 0, 1 o 2), -S(O)₂N(R²⁶)-, -N(R²⁷)S(O)₂-, -O(CO)O-, -C(R²⁸)=, y -N=, en los que R²¹, R²², R²³, R²⁴, R²⁵, R²⁶, R²⁷, y R²⁸ representan cada uno independientemente un átomo de hidrógeno y un grupo alquilo (C₁-C₄); y R²⁰ se selecciona entre un átomo de halógeno, un grupo nitro, un grupo ciano, un grupo oxo, un grupo hidroxilo, un grupo trifluorometoxi, un grupo trifluorometilo, un grupo amino, un grupo carboxilo, un grupo carbamoilo, un grupo mercapto, un grupo sulfamoilo, un grupo metilo, un grupo etilo, un grupo vinilo, un grupo metoxi, un grupo etoxi, un grupo acetilo, un grupo acetoxi, un grupo metilamino, un grupo etilamino, un grupo dimetilamino, un grupo dietilamino, -N(metil)(etilo), -NHC(O)-metilo, -C(O)NH-metilo, -C(O)NH-etilo, -C(O)N[di(metilo)], -C(O)N[di(etilo)], -C(O)N[(metil)(etilo)], un grupo metiltio, un grupo etiltio, -S(O)-metilo, -S(O)-etilo, -S(O)₂-metilo, -S(O)₂-etilo, un grupo metoxicarbonilo, un grupo etoxicarbonilo, -S(O)₂NH-metilo, -S(O)₂NH-etilo, -S(O)₂N[di(metilo)], -S(O)₂N[di(etilo)], y -S(O)₂N[(metil)(etilo)].

(2) El compuesto, sus sales farmacológicamente aceptables, o sus hidratos de acuerdo con (1), en la que el anillo A es un anillo de azetidina, un anillo de pirrolidina, o un anillo de piperidina.

(3) El compuesto, sus sales farmacológicamente aceptables, o sus hidratos de acuerdo con (1) o (2), en la que X se selecciona entre un enlace simple, -CH₂-, y -C(O)-.

(4) El compuesto, sus sales farmacológicamente aceptables, o sus hidratos de acuerdo con una cualquiera de (1) a (3), en la que Y se selecciona entre un enlace simple, un grupo fenilo, y un grupo de anillo de heterocíclico.

(5) El compuesto, sus sales farmacológicamente aceptables, o sus hidratos de acuerdo con (4), en la que Y se selecciona entre un enlace simple, un grupo fenilo, un grupo tiazolilo, un grupo oxazolilo, un grupo imidazolilo, un grupo pirazolilo, un grupo quinolinilo, un grupo isoquinolinilo, un grupo quinazolilo, un grupo benzoxazolilo, un grupo oxazolopiridilo, un grupo oxazolopirimidinilo, un grupo bencimidazolilo, un grupo imidazolopiridilo, un grupo imidazolopirimidinilo, un grupo pirazolopiridilo, un grupo pirazolopirimidinilo, un grupo tiazopiridilo, un grupo tiazopirimidinilo, un grupo benzotiazolilo, un grupo pirimidinilo, y un grupo piridilo.

(6) Un compuesto representado por la fórmula (1), seleccionado entre los siguientes, o una de sus sales farmacológicamente aceptables:

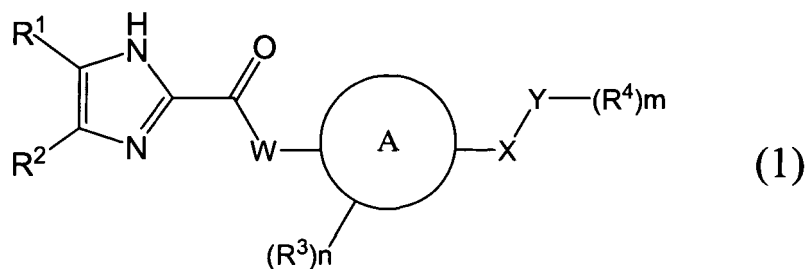
Ácido cis(±)-2-(4-[(4-cloro-5-metil-1H-imidazol-2-il)carbonil]amino)-3-metoxipiperidin-1-il)-1,3-benzotiazol-7-carboxílico,
 Ácido cis(±)-2-(4-[(4-cloro-5-etil-1H-imidazol-2-il)carbonil]amino)-3-metoxipiperidin-1-il)-1,3-benzotiazol-7-carboxílico,
 Ácido cis(±)-2-(4-[(4-cloro-5-etil-1H-imidazol-2-il)carbonil]amino)-3-metoxipiperidin-1-il)-4-etil-1,3-tiazol-5-carboxílico,
 Ácido cis(±)-2-(4-[(4-cloro-5-etil-1H-imidazol-2-il)carbonil]amino)-3-metoxipiperidin-1-il)-4-vinil-1,3-tiazol-5-carboxílico,
 Ácido cis(±)-2-(4-[(4-cloro-5-metil-1H-imidazol-2-il)carbonil]amino)-3-metoxipiperidin-1-il)-4-etil-1,3-tiazol-5-carboxílico,
 Ácido cis(±)-2-(4-[(4-cloro-5-etil-1H-imidazol-2-il)carbonil]amino)-3-etoxipiperidin-1-il)-1,3-benzotiazol-7-carboxílico,
 Ácido cis(±)-2-(4-[(4-cloro-5-etil-1H-imidazol-2-il)carbonil]amino)-3-metoxipiperidin-1-il)-4-(metilcarbamoil)-1,3-tiazol-5-carboxílico,
 Ácido cis(±)-2-(4-[(4-cloro-5-etil-1H-imidazol-2-il)carbonil]amino)-3-metoxipiperidin-1-il)-4-[(metoxietil)carbamoil]-1,3-tiazol-5-carboxílico,
 Ácido cis(±)2-(4-[(4-cloro-5-etil-1H-imidazol-2-il)carbonil]amino)-3-(2,2-difluoroetoxi)piperidin-1-il)-4-metil-1,3-tiazol-5-carboxílico,
 Ácido cis(±)-2-(4-[(4-cloro-5-etil-1H-imidazol-2-il)carbonil]amino)-3-propoxipiperidin-1-il)-1,3-benzotiazol-7-carboxílico,
 Ácido cis(±)-2-(4-[(4-cloro-5-etil-1H-imidazol-2-il)carbonil]amino)-3-metoxipiperidin-1-il)-4-acetil-1,3-tiazol-5-carboxílico,
 Ácido 2-[(3S,4R)-4-[(4-cloro-5-etil-1H-imidazol-2-il)carbonil]amino]-3-metoxipiperidin-1-il]-4-metil-1,3-tiazol-5-carboxílico,
 Ácido cis(±)-2-(4-[(4-cloro-5-etil-1H-imidazol-2-il)carbonil]amino)-3-etoxipiperidin-1-il)-4-acetil-1,3-tiazol-5-carboxílico,
 Ácido cis(±)2-(4-[(4-cloro-5-etil-1H-imidazol-2-il)carbonil]amino)-3-(2,2-difluoropropoxi)piperidin-1-il)-4-metil-1,3-tiazol-5-carboxílico,
 Ácido cis(±)-2-(4-[(4-cloro-5-etil-1H-imidazol-2-il)carbonil]amino)-3-etoxipiperidin-1-il)-4-[(metoxetil)carbamoil]-1,3-tiazol-5-carboxílico,
 Ácido cis(±)-2-(4-[(4-cloro-5-etil-1H-imidazol-2-il)carbonil]amino)-3-metoxi-

- 5 piperidin-1-il)-4-(dimetilcarbamoil)-1,3-tiazol-5-carboxílico,
 Ácido
 cis(±)-2-(4-[[4-cloro-5-etil-1H-imidazol-2-il)carbonil]amino]-3-propoxipiperidin-1-il)-4-[(metoxietil)carbamoil]-1,3-tiazol-5-carboxílico,
 5 Ácido
 cis(±)-2-(4-[[4-cloro-5-etil-1H-imidazol-2-il)carbonil]amino]-3-propoxipiperidin-1-il)-4-(metilcarbamoil)-1,3-tiazol-5-carboxílico,
 Ácido
 10 cis(±)-2-(4-[[4-cloro-5-etil-1H-imidazol-2-il)carbonil]amino]-3-etoxipiperidin-1-il)-4-(etilcarbamoil)-1,3-tiazol-5-carboxílico,
 Ácido
 cis(±)-2-(4-[[4-cloro-5-etil-1H-imidazol-2-il)carbonil]amino]-3-etoxipiperidin-1-il)-4-(isopropilcarbamoil)-1,3-tiazol-5-carboxílico,
 15 Ácido cis(±)-2-[3-(butilamino)-4-[[4-cloro-5-etil-1H-imidazol-2-il)carbonil]amino]piperidin-1-il]-1,3-benzotiazol-7-carboxílico,
 Ácido
 cis(±)-2-(4-[[4-cloro-5-etil-1H-imidazol-2-il)carbonil]amino]-3-etoxipiperidin-1-il)-4-[(2-fluoroetil)carbamoil]-1,3-tiazol-5-carboxílico,
 20 Ácido
 2-(((3R*,4S*)-4-[[4-cloro-5-etil-1H-imidazol-2-il)carbonil]amino]-3-etoxipiperidin-1-il)-4-[(2-metoxi-1-metiletil)carbamoil]-1,3-tiazol-5-carboxílico,
 Ácido
 cis(±)-2-(4-[[4-cloro-5-etil-1H-imidazol-2-il)carbonil]amino]-3-etoxipiperidin-1-il)-4-[(2-etoxietil)carbamoil]-1,3-tiazol-5-carboxílico,
 25 Ácido
 cis(±)-2-(4-[[4-cloro-5-etil-1H-imidazol-2-il)carbonil]amino]-3-isopropoyipiperidin-1-il)-4-(2-metoxietilcarbamoil)-1,3-tiazol-5-carboxílico,
 Ácido
 30 cis(±)-2-(4-[[4-cloro-5-etil-1H-imidazol-2-il)carbonil]amino]-3-[(ciclopropilmetil)amino]piperidin-1-il)-1,3-benzotiazol-7-carboxílico,
 Ácido cis(±)-2-[4-[[4-cloro-5-etil-1H-imidazol-2-il)carbonil]amino]-3-(pentilamino)piperidin-1-il]-1,3-benzotiazol-7-carboxílico,
 Ácido cis(±)-2-[4-[[4-cloro-5-etil-1H-imidazol-2-il)carbonil]amino]-3-(ciclopentilamino)piperidin-1-il]-1,3-benzotiazol-7-carboxílico,
 35 Ácido
 cis(±)-2-(4-[[4-cloro-5-etil-1H-imidazol-2-il)carbonil]amino]-3-[(3-metilbutil)amino]piperidin-1-il)-1,3-benzotiazol-7-carboxílico,
 Ácido
 40 cis(±)-2-[4-[[4-cloro-5-etil-1H-imidazol-2-il)carbonil]amino]-3-(ciclobutilamino)piperidin-1-il]-1,3-benzotiazol-7-carboxílico, y
 Ácido
 2-(((3S,4R)-4-[[4-cloro-5-etil-1H-imidazol-2-il)carbonil]amino]-3-[(1-etilpropil)amino]piperidin-1-il)-1,3-benzotiazol-7-carboxílico.

45 (7) Una composición farmacéutica que comprende un compuesto, sus sales farmacológicamente aceptables, o sus hidratos de acuerdo con una cualquiera de (1) a (6), junto con un excipiente o vehículo farmacéuticamente aceptable.

(8) Un compuesto, sus sales farmacológicamente aceptables, o sus hidratos de acuerdo con una cualquiera de (1) a (6), para su uso como agente farmacéutico.

50 (9) Un compuesto representado por la fórmula (1), una de sus sales farmacológicamente aceptables, o uno de sus hidratos:



en la que

el anillo A representa un anillo de indano, un anillo de ciclohexano, un anillo de ciclohexeno, un anillo de azetidina, un anillo de pirrolidina, o un anillo de piperidina, y R¹ y R⁴, W, X, Y, n y m son como se ha definido en uno cualquiera

de (1) a (6), para su uso como inhibidor de la ADN girasa bacteriana.

(10) Un compuesto, sus sales farmacológicamente aceptables, o sus hidratos tal como se ha definido en (9), para su uso como agente antibacteriano.

5 (11) Un compuesto, una de sus sales farmacológicamente aceptables, o sus hidratos tal como se ha definido en (9), para su uso en el tratamiento de una infección bacteriana en un animal de sangre caliente.

(12) Un compuesto, una de sus sales farmacológicamente aceptables, o sus hidratos tal como se ha definido en (9), para su uso en el tratamiento o prevención de una infección bacteriana en un animal de sangre caliente.

Ventajas de la invención

10 Un compuesto de carbonil imidazol de la presente invención representado por la fórmula general (1) es útil como agente farmacéutico, particularmente, un agente preventivo o terapéutico para una enfermedad infecciosa, que tiene el efecto de inhibir a la vez las subunidades GyrB de la ADN girasa bacteriana y ParE de la topoisomerasa IV, tiene una excelente actividad antibacteriana suficiente, y tiene una citotoxicidad débil y la propiedad física de una elevada solubilidad en agua.

Mejor modo de llevar a cabo la invención

15 En la presente memoria descriptiva, el término "alquilo" abarca grupos alquilo lineales y ramificados. Sin embargo, un grupo alquilo individual, por ejemplo, propilo, descrito en el presente documento se refiere solo a la forma lineal.

20 Se aplica también una regla similar a otros nombres genéricos. El término "alquilo" significa de forma ventajosa una cadena que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, preferentemente de 1 a 4 átomos de carbono, a menos que se especifique otra cosa. En la presente memoria descriptiva, todos los términos "alquenilo", "alquinilo", y "cicloalquenilo" abarcan los regioisómeros y los isómeros geométricos.

En la presente memoria descriptiva, el término "alcoxi" significa un grupo alquilo que se ha definido anteriormente unido a un átomo de oxígeno.

25 Cuando se seleccionan sustituyentes arbitrarios entre 0, 1, 2, o 3 tipos de grupos, esta definición abarca naturalmente todos los sustituyentes que se seleccionan entre un tipo cualquiera de estos grupos o sustituyentes especificados que se seleccionan entre dos o más tipos de los grupos especificados. Se aplica una regla similar a los sustituyentes seleccionados entre 0, 1 o 2 tipos de grupos; 1, 2, o 3 tipos de sustituyentes; y 1 o 2 tipos de grupos.

30 El grupo del anillo hidrocarburo se refiere a un anillo hidrocarburo que tiene un enlace monovalente o divalente. El término "anillo hidrocarburo" se refiere a un anillo de carbono monocíclico o bicíclico saturado, parcialmente saturado, o insaturado que contiene de 3 a 12 átomos de carbono, en el que un grupo $-CH_2-$ puede estar sustituido opcionalmente con $-C(O)-$. Preferentemente, el anillo hidrocarburo es un anillo de carbono monocíclico que contiene de 5 a 6 átomos o un anillo de carbono bicíclico que contiene 9 o 10 átomos. Sus ejemplos específicos preferidos incluyen un anillo de ciclopropano, un anillo de ciclobutano, un anillo de ciclopentano, un anillo de oxociclopentano, un anillo de ciclopenteno, un anillo de ciclohexano, un anillo de ciclohexeno, un anillo de benceno, un anillo de indano, un anillo de oxoindano, un anillo de indeno, un anillo de tetralina, y un anillo de naftaleno.

35 El grupo del anillo heterocíclico se refiere a un anillo heterocíclico que tiene un enlace monovalente o divalente. El término "anillo heterocíclico" se refiere a un anillo monocíclico o bicíclico saturado o insaturado opcionalmente sustituido, que contiene de 3 a 12 átomos (de los cuales, 1, 2, 3 o 4 átomos del anillo se seleccionan entre nitrógeno, azufre, y oxígeno y pueden unirse a carbono, nitrógeno, azufre, u oxígeno, a menos que se especifique otra cosa), en el que un grupo $-CH_2-$ puede estar sustituido opcionalmente con $-C(O)-$; un átomo de azufre del anillo puede oxidarse opcionalmente para formar un S-óxido; y un átomo de nitrógeno del anillo puede oxidarse opcionalmente para formar un N-óxido. Los ejemplos específicos del anillo heterocíclico incluyen un anillo de azetidina, un anillo de morfolina, un anillo de piperidina, un anillo de piridina, un anillo de N-óxido de piridilo, un anillo de pirano, un anillo de pirrol, un anillo de imidazolina, un anillo de tiazol, un anillo de tiofeno, un anillo de dioxolano, un anillo de tiadiazol, un anillo de piperazina, un anillo de isotiazol, un anillo de tiozolidino, un anillo de triazol, un anillo de tetrazol, un anillo de azepano, un anillo de pirrolidina, un anillo de oxazolidino, un anillo de isoxazolona, un anillo de tiomorfolino, un anillo de homopiperazina, un anillo de 3,5-dioxopiperidina, un anillo de pirazolona, un anillo de tetrahidropirano, un anillo de tetrahidrotiopirano, un anillo de 1-oxotetrahidrotiopirano, un anillo de 1,1-dioxotetrahidrotiopirano, un anillo de pirimidina, un anillo de pirazina, un anillo de piridazina, un anillo de pirazol, un anillo de pirazolona, un anillo de isooxazol, un anillo de 4-oxopirrolidina, un anillo de 2-oxopirrolidina, un anillo de 4-oxotiazolidina, un anillo de furano, un anillo de tiofeno, un anillo de oxazol, un anillo de oxadiazol, un anillo de quinolina, y un anillo de benzotiazol.

55 Preferentemente, el grupo de anillo de heterocíclico es un grupo de anillo de azetidina, un grupo de anillo de morfolina, un grupo de anillo de piperidina, un grupo de anillo de piperidina, un grupo de anillo de piridina, un grupo de anillo de pirano, un grupo de anillo de pirrol, un grupo de anillo de imidazol, un grupo de anillo de tiazol, un grupo de anillo de tiofeno, un grupo de anillo de tiadiazol, un grupo de anillo de piperizina, un grupo de anillo de tiazolidino, un grupo de anillo de 1,2,4-triazol, un grupo de anillo de tetrazol, un grupo de anillo de azepano, un grupo de anillo de pirrolidina, un grupo de anillo de tiomorfolina, un grupo de anillo de pirrolina, un grupo de anillo de homopiperazina, un grupo de anillo de 3,5-dioxopiperidina, un grupo de anillo de pirimidina, un grupo de anillo de pirazina, un grupo de anillo de piridazina, un grupo de anillo de pirazol, un grupo de anillo de pirazolona, un grupo de anillo de isoxazol, un grupo de anillo de

4-oxopirrolidina, un grupo de anillo de 2-oxopirrolidina, un grupo de anillo de 4-oxotiazolidina, un grupo de anillo de furano, un grupo de anillo de tiofeno, un grupo de anillo de oxazol, un grupo de anillo de 1,3,4-oxadiazol, un grupo de anillo de 1,2,4-oxadiazol, un grupo de anillo de quinolina, o un grupo de anillo de benzotiazol.

Más preferentemente, el grupo de anillo de heterocíclico es un grupo de anillo de azetidina, un grupo de anillo de piperidina, un grupo de anillo de pirimidina, un grupo de anillo de piridina, un grupo de anillo de oxazol, un grupo de anillo de tiazol, un grupo de anillo de quinolina, o un grupo de anillo de benzotiazol.

El átomo de halógeno es, por ejemplo, un átomo de flúor, cloro, bromo, o yodo.

El alquilo (C_1-C_4) es, por ejemplo, metilo, etilo, propilo, butilo, 1-metiletilo, 1,1-dimetiletilo, 1-metilpropilo, o 2-metilpropilo.

El alcoxi (C_1-C_4) es, por ejemplo, metoxi, etoxi, propoxi, 1-metiletoxi, butoxi, 2-metilpropoxi, 1,1-dimetil-etiletoxi, o 1-metilpropoxi.

Los ejemplos de alqueno(C_2-C_4) incluyen vinilo, propenilo, alilo, but-2-enilo, y but-3-enilo.

Los ejemplos de alquino(C_2-C_4) incluyen etinilo, prop-2-inilo, but-2-inilo, y but-3-inilo.

Los ejemplos de cicloalquilo (C_3-C_6) incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo.

A partir de ahora en el presente documento, R^1 a R^4 , W, anillo A, X, Y, m, y n se ilustrarán específicamente.

Los ejemplos específicos R^1 y R^2 incluyen cada uno de forma independiente un átomo de hidrógeno, un grupo nitro, un grupo hidroxilo, un átomo de flúor, un átomo de cloro, un átomo de bromo, un átomo de yodo, un grupo ciano, un grupo metilo, un grupo etilo, un grupo propilo, un grupo butilo, un grupo 1-metiletilo, un grupo 1,1-dimetiletilo, un grupo 1-metilpropilo, un grupo trifluorometilo, un grupo 2-metilpropilo, un grupo metoxi, un grupo metoximetilo, un grupo etoxi, un grupo propoxi, un grupo butoxi, un grupo vinilo, un grupo propenilo, un grupo alilo, un grupo but-2-enilo, un grupo but-3-enilo, un grupo etinilo, un grupo prop-2-inilo, un grupo but-2-inilo, un grupo but-3-inilo, un grupo acetilo, -CO-etilo, -CO-propilo, -CO-butilo, -CO-1-metil-etilo, -CO-1,1-dimetiletilo, -CO-1-metilpropilo, -CO-2-metilpropilo, -S-metilo, -S-etilo, -S-propilo, S-butilo, -S-1-metiletilo, -S-1, 1-dimetiletilo, -S-1-metilpropilo, -S-2-metilpropilo, -S(O)-metilo, -S(O)-etilo, -S(O)-propilo, -S(O)-butilo, -S(O)-1-metiletilo, -S(O)-1,1-dimetiletilo, -S(O)-1-metilpropilo, -S(O)-2-metilpropilo, -S(O)2-metilo, -S(O)2-etilo, -S(O)2-propilo, -S(O)2-butilo, -S(O)2-1-metiletilo, -S(O)2-1,1-dimetiletilo, -S(O)2-1-metilpropilo, -S(O)2-2-metilpropilo, un grupo ciclopropilo, un grupo ciclobutilo, un grupo ciclopentilo, y un grupo ciclohexilo. Preferentemente, R^1 y R^2 son cada uno independientemente un átomo de hidrógeno, un grupo metilo, un grupo etilo, un grupo propilo, un grupo 1-metiletilo, un grupo metoximetilo, un grupo trifluorometilo, -S-metilo, un átomo de cloro, un átomo de bromo, o un átomo de yodo, más preferentemente un grupo metilo, un grupo etilo, un átomo de cloro, o un átomo de bromo.

Los ejemplos específicos R^3 y R^4 incluyen cada uno de forma independiente un átomo de hidrógeno, un átomo de flúor, un átomo de cloro, un átomo de bromo, un átomo de yodo, un grupo nitro, un grupo ciano, un grupo oxo, un grupo hidroxilo, un grupo acetilo, un grupo fluorometilo, un grupo trifluorometilo, un grupo hidroximetilo, un grupo trifluorometoxi, un grupo amino, un grupo carboxilo, un grupo carbamoilo, un grupo mercapto, un grupo sulfamoilo, un grupo sulfo, un grupo formilo, un grupo ureido, un grupo hidroxiiiminometilo, un grupo metoxiiiminometilo, un grupo etoxiiiminometilo, un grupo propoxiiiminometilo, un grupo butoxiiiminometilo, un grupo N-hidroxiformamida, un grupo metilhidrazino, un grupo etilhidrazino, un grupo propilhidrazino, un grupo butilhidrazino, un grupo 1-metilhidrazino, un grupo 1,1-dimetilhidrazino, un grupo 1-metilpropilhidrazino, un grupo 2-metilpropilhidrazino, un grupo hidrazinocarbonilo, un grupo N-hidroxietanimidoilo, un grupo metilo, un grupo ciclopropilmetilo, un grupo etilo, un grupo propilo, un grupo butilo, un grupo pentilo, un grupo hexilo, un grupo 1-metiletilo, un grupo 1,1-dimetiletilo, un grupo 1-metilpropilo, un grupo 2-metilpropilo, un grupo 1-etilpropilo, un grupo 3-metilbutilo, un grupo vinilo, un grupo propenilo, un grupo alilo, un grupo but-2-enilo, un grupo but-3-enilo, un grupo etinilo, un grupo prop-2-inilo, un grupo but-2-inilo, un grupo but-3-inilo, un grupo metoxi, un grupo etoxi, un grupo 1-metiletoxi, un grupo 1,1-dimetiletoxi, un grupo 2-difluoroetoxi, un grupo 2-fluoroetoxi, un grupo propoxi, un grupo 1-etilpropoxi, un grupo 3-fluoropropoxi, un grupo 2-difluoropropoxi, un grupo butoxi, un grupo 2-metilpropoxi, un grupo 3-metilbutoxi, un grupo benciloxi, un grupo carboximetilo, un grupo 2-carboxietilo, un grupo 5-carboxi-4-metil-1,3-tiazolilo, un grupo 1-carboxi-ciclopropilo, -CO-Et, -CO-propilo, -CO-butilo, -CO-1-metiletilo, -CO-1,1-dimetiletilo, -CO-1-metilpropilo, -CO-2-metilpropilo, -CO-Ph, -OC(O)-metilo, -OC(O)-etilo, -OC(O)-propilo, -OC(O)-butilo, -OC(O)-1-metiletilo, -OC(O)-1,1-dimetiletilo, -OC(O)-1-metilpropilo, -OC(O)-2-metilpropilo, -NHMe, NHet, -NH-propilo, -NH-ciclopropilo, -NH-ciclopropilmetilo, -NH-butilo, -NHCH(Me)₂, -NH-1,1-dimetiletilo, -NH-1-metilpropilo, -NH-2-metilpropilo, -NHCH(Et)₂, -NH-3-metilbutilo, -NH-pentilo, -NH-hexilo, -NH-bencilo, -NH-ciclobutilo, -NH-ciclopentilo, -NMe₂, -N[metil][etilo], -N[etilo]₂, -N[metil][propilo], -N[propilo]₂, -N[butilo]₂, -N[metil][1-metiletilo], -N[1-metiletilo]₂, -N[1,1-dimetiletilo]₂, -N[1-metilpropilo]₂, -N[2-metilpropilo]₂, -NHAc, -NHC(O)-etilo, -NHC(O)-propilo, -NHC(O)-butilo, -NHC(O)-1-metiletilo, -NHC(O)-1,1-dimetiletilo, -NHC(O)-1-metilpropilo, -NHC(O)-2-metilpropilo, -C(O)NHMe, -C(O)NHet, -C(O)NH-propilo, -C(O)NH-butilo, -C(O)NHCH(Me)₂, -C(O)NH-1,1-dimetiletilo, -C(O)NH-1-metilpropilo, -C(O)NH-2-metilpropilo, -C(O)NH-Ph, -C(O)NH-ciclopropilo, un grupo piperidin-4-ilcarbamoilo, -C(O)NHCH₂COOH, -C(O)NH(CH₂)₂F, -C(O)NH(CH₂)₂NMe₂, -C(O)NH(CH₂)₂NEt₂, -C(O)NH(CH₂)₂NHAc, -C(O)NH(CH₂)₂OMe, -C(O)NH(CH₂)₂OEt, -C(O)NH(CH₂)₂CN, -C(O)NHCH(Me)CH₂OH, -C(O)NHCH(Me)CH₂OMe, -C(O)NHCH₂CHF₂, -C(O)NH-2-metilpropilo, -C(O)NMe₂, -C(O)N[metil][etilo], -C(O)N[etilo]₂, -C(O)N[metil][propilo], -C(O)N[metil][1-metiletilo], -C(O)N[propilo]₂, -C(O)N[butilo]₂, -C(O)N[1-metiletilo]₂, -C(O)N[1,1-dimetiletilo]₂, -C(O)N[1-metilpropilo]₂, -C(O)N[2-metilpropilo]₂, un grupo 4-metilpiperazin-1-ilcarbonilo, -C(O)NH-OMe, -C(O)NH-etoxi, -C(O)NH-propoxi, -C(O)NH-butoxi,

- NHC(O)NH-metilo, -NHC(O)NH-etilo, -NHC(O)NH-propilo, -NHC(O)NH-butilo, -NHC(O)NH-1-metiletilo,
 -NHC(O)NH-1,1-dimetiletilo, -NHC(O)NH-1-metilpropilo, -NHC(O)NH-2-metil-propilo, -NHC(O)N[metil]₂,
 -NHC(O)N[etil]₂, -NHC(O)N[propil]₂, -NHC(O)N[butil]₂, -NHC(O)N[1-metiletil]₂, -NHC(O)N[1,1-dimetiletil]₂,
 -NHC(O)N[1-metilpropil]₂, -NHC(O)N[2-metilpropil]₂, -C(O)N[metil][metoxi], -C(O)N[etil][metoxi],
 5 -C(O)N[propil][metoxi], -C(O)N[butil][metoxi], -C(O)N[1-metiletil][metoxi], -C(O)N[1,1-dimetiletil][metoxi],
 -C(O)N[1-metilpropil][metoxi], -C(O)N[2-metilpropil][metoxi], -C(O)N[metil][etoxi], -C(O)N[etil][etoxi],
 -C(O)N[propil][etoxi], -C(O)N[butil][etoxi], -C(O)N[1-metiletil][etoxi], -C(O)N[1,1-dimetiletil][etoxi],
 -C(O)N[1-metilpropil][etoxi], -C(O)N[2-metilpropil][etoxi], -C(O)N[metil][propoxi], -C(O)N[etil][propoxi],
 -C(O)N[propil][propoxi], -C(O)N[butil][propoxi], -C(O)N[1-metiletil][propoxi], -C(O)N[1,1-dimetiletil][propoxi],
 10 -C(O)N[1-metilpropil][propoxi], -C(O)N[2-metilpropil][propoxi], -C(O)N[metil][butoxi], -C(O)N[etil][butoxi],
 -C(O)N[propil][butoxi], -C(O)N[butil][butoxi], -C(O)N[1-metiletil][butoxi], -C(O)N[1,1-dimetiletil][butoxi],
 -C(O)N[1-metilpropil][butoxi], -C(O)N[2-metilpropil][butoxi], -S-metilo, -S-etilo, -S-propilo, -S-butilo, -S-1-metiletilo,
 -S-1,1-dimetiletilo, -S-1-metilpropilo, -S-2-metilpropilo, -S(O)-metilo, -S(O)-etilo, -S(O)-propilo, -S(O)-butilo,
 -S(O)-1-metiletilo, -S(O)-1,1-dimetiletilo, -S(O)-1-metilpropilo, -S(O)-2-metilpropilo, -S(O)₂-metilo, -S(O)₂-etilo,
 15 -S(O)₂-propilo, -S(O)₂-butilo, -S(O)₂-1-metiletilo, -S(O)₂-1,1-dimetiletilo, -S(O)₂-1-metilpropilo, -S(O)₂-2-metilpropilo, un
 grupo metoxicarbonilo, un grupo etoxicarbonilo, -C(O)-propoxi, -C(O)-butoxi, -C(O)(1,1-dimetiletoxi), -OC(O)-metoxi,
 -OC(O)-etoxi, -OC(O)-propoxi, -OC(O)-butoxi, -NHC(O)-metoxi, -NHC(O)-etoxi, -NHC(O)-propoxi, -NHC(O)-butoxi,
 -NHC(O)-benciloxi, -S(O)₂NH-metilo, -S(O)₂NH-etilo, -S(O)₂NH-propilo, -S(O)₂NH-butilo, -S(O)₂NH-1-metiletilo,
 -S(O)₂NH-1,1-dimetil-etilo, -S(O)₂NH-1-metilpropilo, -S(O)₂NH-2-metilpropilo, -S(O)₂N[metil]₂, -S(O)₂N[etil]₂,
 20 -S(O)₂N[propil]₂, -S(O)₂N[butil]₂, -S(O)₂N[1-metiletil]₂, -S(O)₂N[1,1-dimetiletil]₂, -S(O)₂N[1-metilpropil]₂,
 -S(O)₂N[2-metilpropil]₂, -NHSO₂-metil-NHSO₂-etilo, -NHSO₂-propilo, -NHSO₂-butilo, -NHSO₂-1-metiletilo,
 -NHSO₂-1,1-dimetiletilo, -NHSO₂-1-metilpropilo, -NHSO₂-2-metilpropilo, -C(O)NHSO₂-metilo, -C(O)NHSO₂-etilo,
 -C(O)NHSO₂-propilo, -C(O)NHSO₂-butilo, -C(O)NHSO₂-1-metiletilo, -C(O)NHSO₂-1,1-dimetiletilo,
 -C(O)NHSO₂-1-metilpropilo, -C(O)NHSO₂-2-metilpropilo, -C(O)NHNH-metilo, -C(O)NHNH-etilo, -C(O)NHNH-propilo,
 25 -C(O)NHNH-butilo, -C(O)NH-NH-1-metiletilo, -C(O)NH-NH-1,1-dimetiletilo, -C(O)NH-NH-1-metilpropilo,
 -C(O)NHNH-2-metilpropilo, -C(O)NHN[metil]₂, -C(O)NHN[etil]₂, -C(O)NHN[propil]₂, -C(O)NHN[butil]₂,
 -C(O)NHN[1-metiletil]₂, -C(O)NHN[1,1-dimetiletil]₂, -C(O)NHN[1-metilpropil]₂, -C(O)NHN[2-metilpropil]₂, =CH-metilo,
 =CH-etilo, =CH-propilo, =CH-butilo, =CH-1-metiletilo, =CH-1,1-dimetiletilo, =CH-1-metilpropilo, =CH-2-metilpropilo,
 =C[metil]₂, =C[etil]₂, =C[propil]₂, =C[butil]₂, =C[1-metiletil]₂, =C[1,1-dimetiletil]₂, =C[1-metilpropil]₂, =C[2-metilpropil]₂,
 30 =N-metoxi, =N-etoxi, =N-propoxi, =N-butoxi, =NN[metil]₂, =NN[etil]₂, =NN[propil]₂, =NN[butil]₂, =NN[1-metiletil]₂,
 =NN[1,1-dimetiletil]₂, =NN[1-metilpropil]₂, =NN[2-metilpropil]₂, un grupo tetrahidro-2H-piran-4-ilamino, un grupo
 (1E)-3-(metoxiamino)-3-oxoprop-1-en-1-ilo, un grupo (E)-2-carboxietenilo, un grupo (E)-2-(4-carboxifenil)etenilo, un
 grupo (E)-2-(2-fluoro-4-carboxifenil)etenilo, un grupo (E)-2-(2-metoxi-4-carboxifenil)etenilo, un grupo
 (1E)-N-metoxietanimidoilo, un (1Z)-N-metoxietanimidoilo, un grupo
 35 (Z)-[3-(carboximetil)-2,4-dioxo-1,3-tiazolidin-5-ilideno]metilo, un grupo (Z)-(2,4-dioxo-1,3-tiazolidin-5-ilideno)metilo, un
 grupo (1-acetoxi)etoxicarbonilo, un grupo (1,1-dimetilpropioniloxi)metoxicarbonilo, un grupo
 1-[(2-propoxi)carboniloxi]etoxicarbonilo, un grupo 1-(ciclohexiloxi)etoxicarbonilo, un grupo de anillo de
 ciclopropano, un grupo de anillo de ciclobutano, un grupo de anillo de ciclopentano, un grupo de anillo de
 oxociclopentano, un grupo de anillo de ciclopenteno, un grupo de anillo de ciclohexano, un grupo de anillo de
 40 ciclohexeno, un grupo de anillo de benceno, un grupo de anillo de indano, un grupo de anillo de oxoindano, un grupo de
 anillo de indeno, un grupo de anillo de tetralona, un grupo de anillo de naftaleno, un grupo de anillo de azetidina, un
 grupo de anillo de morfolina, un grupo de anillo de piperidina, un grupo de anillo de piridina, un grupo de anillo de
 N-óxido de piridilo, un grupo de anillo de pirano, un grupo de anillo de pirrol, un grupo de anillo de imidazolina, un grupo
 de anillo de tiazol, un grupo de anillo de tiofeno, un grupo de anillo de dioxolano, un grupo de anillo de tiadiazol, un
 45 grupo de anillo de piperizina, un grupo de anillo de isotiazol, un grupo de anillo de tiazolidina, un grupo de anillo de
 tiazol, un grupo de anillo de tetrazol, un grupo de anillo de azepano, un grupo de anillo de pirolidina, un grupo de anillo
 de oxazolidina, un grupo de anillo de isoxazolona, un grupo de anillo de tiomorfolina, un grupo de anillo de pirrol, un
 grupo de anillo de homopiperazina, un grupo de anillo de 3,5-dioxopiperidina, un grupo de anillo de pirazolona, un
 grupo de anillo de tetrahidropirano, un grupo de anillo de tetrahidrotiopirano, un grupo de anillo de
 50 1-oxotetrahidrotiopirano, un grupo de anillo de 1,1-dioxotetrahidrotiopirano, un grupo de anillo de pirimidina, un grupo
 de anillo de pirazina, un grupo de anillo de piridazina, un grupo de anillo de pirazol, un grupo de anillo de pirazolona, un
 grupo de anillo de isoxazol, un grupo de anillo de 4-oxopirrolidina, un grupo de anillo de 2-oxopirrolidina, un grupo de
 anillo de 4-oxotiazolidina, un grupo de anillo de furano, un grupo de anillo de tiofeno, un grupo de anillo de oxazol, un
 grupo de anillo de oxadiazol, un grupo de anillo de quinolina, y un grupo de anillo de benzotiazol.
- 55 De ellos, un grupo que tiene un enlace divalente puede unirse cuando el anillo A o Y es un anillo hidrocarburo saturado
 o parcialmente saturado o un anillo heterocíclico o es incluso un anillo aromático, que debe sin embargo ser, por
 ejemplo, un anillo de indeno o un anillo de 7H-ciclopenta[c]piridina.

Preferentemente, R³ representa un átomo de hidrógeno, un átomo de flúor, un átomo de cloro, un grupo metilo, un
 grupo etilo, un grupo metoxi, un grupo etoxi, un grupo 2-difluoroetoxi, un grupo 2-fluoroetoxi, un grupo 1-metiletoxi, un
 grupo propoxi, un grupo 2-metilpropoxi, un grupo 2-difluoropropoxi, un grupo 3-fluoropropoxi, NH₂, -NHCH(Et)₂,
 60 -NHCH(Me)₂, -NH-propilo, -NH-butilo, -NH-2-metilpropilo, -NH-3-metilbutilo, -NH-pentilo, -NH-hexilo, -NMe₂,
 -NH-bencilo, -NHC(O)-benciloxi, -NH-ciclobutilo, -NH-ciclopentilo, -NH-ciclopropilo, -NH-ciclopropilmetilo, un grupo de
 anillo de pirolidina, un grupo tetrahidro-2H-piran-4-ilamino, un grupo benciloxi, un grupo 3-metilbutoxi, o un grupo
 butoxi. Los ejemplos más preferidos de R³ incluyen un átomo de cloro, un grupo etilo, un grupo metoxi, un grupo etoxi,

un grupo 2-fluoroetoxi, un grupo 2-difluoroetoxi, un grupo 1-metiletoxi, un grupo propoxi, un grupo 2-metilpropoxi, un grupo 2-difluoropropoxi, un grupo 3-fluoropropoxi, -NH-2-metilpropilo, -NHCH(Et)₂, -NH-3-metilbutilo, -NH-butilo, -NH-pentilo, -NH-hexilo, -NH-bencilo, -NH-ciclobutilo, -NH-ciclopentilo, -NH-ciclopropilmetilo, y un grupo butoxi.

5 Preferentemente, R⁴ representa un átomo de hidrógeno, un átomo de cloro, un grupo oxo, un grupo metilo, un grupo fluorometilo, un grupo trifluorometilo, un grupo etilo, un grupo vinilo, un grupo 1-metiletilo, un grupo butilo, un grupo propilo, un grupo metoxi, un grupo 1,1-dimetiletoxi, un grupo hidroximetilo, un grupo carboxilo, un grupo acetilo, un grupo 1-carboxi-ciclopropilo, un grupo carboximetilo, un grupo 2-carboxietilo, un grupo 5-carboxi-4-metil-1,3-tiazolilo, -CO-Et, un grupo carbamoilo, -C(O)NHMe, -C(O)NH₂, -C(O)NHCH(Me)₂, -C(O)NH-Ph, -C(O)NH-ciclopropilo, un grupo (1E)-N-metoxietanimidoilo, un (1Z)-N-metoxietanimidoilo, -C(O)NH-OMe, -C(O)NMe₂, un grupo metoxycarbonilo, un grupo etoxycarbonilo, -C(O)(1,1-dimetiletoxi), -C(O)-Ph, un grupo (1E)-3-(metoxiamino)-3-oxoprop-1-en-1-ilo, -C(O)NH(CH₂)₂F, -C(O)NH(CH₂)₂NMe₂, -C(O)NH(CH₂)₂NHAc, -C(O)NH(CH₂)₂OMe, -C(O)NH(CH₂)₂OEt, -C(O)NHCH(Me)CH₂OH, -C(O)NHCH(Me)CH₂OMe, -C(O)NHCH₂COOH, -C(O)NH(CH₂)₂NEt₂, -C(O)NHCH₂CHF₂, -C(O)NH(CH₂)₂CN, un grupo 4-metilpiperazin-1-ilcarbonilo, un grupo metoxiiminometilo, un grupo piperidin-4-ilcarbamoilo, un grupo (E)-2-carboxietenilo, un grupo (E)-2-(4-carboxifenil)etenilo, un grupo (E)-2-(2-fluoro-4-carboxifenil)etenilo, un grupo (E)-2-(2-metoxi-4-carboxifenil)etenilo, -NHAc, un grupo de anillo de tetrazol, un grupo (Z)-[2,4-dioxo-1,3-tiazolidin-5-ilideno]metilo, o un grupo (Z)-[3-(carboximetil)-2,4-dioxo-1,3-tiazolidin-5-ilideno]metilo.

Más preferentemente, R⁴ representa un átomo de hidrógeno, un grupo oxo, un grupo metilo, un grupo etilo, un grupo vinilo, un grupo 1-metiletilo, un grupo propilo, un grupo butilo, un grupo acetilo, un grupo carbamoilo, -C(O)NHMe, -C(O)NH₂, -C(O)NH-CH(Me)₂, -C(O)NH-ciclopropilo, -C(O)NMe₂, -C(O)NH(CH₂)₂F, -C(O)NH(CH₂)₂OMe, -C(O)NH(CH₂)₂OEt, -C(O)NH-CH(Me)CH₂OMe, -C(O)NHCH₂CHF₂, -C(O)NH(CH₂)₂CN, un grupo carboxilo, un grupo (1E)-3-(metoxiamino)-3-oxoprop-1-en-1-ilo, un grupo (Z)-(2,4-dioxo-1,3-tiazolidin-5-ilideno)metilo.

Los ejemplos específicos de R⁵, R⁸, R⁹, R¹⁰, y R¹¹ incluyen cada uno de forma independiente un átomo de hidrógeno, un grupo metilo, un grupo etilo, un grupo 2-metoxietilo, un grupo propilo, un grupo butilo, un grupo 1-metiletilo, un grupo 1,1-dimetiletilo, un grupo 1-metilpropilo, y un grupo 2-metilpropilo.

Los ejemplos específicos de m y n incluyen cada uno independientemente un número entero de 0, 1, 2, 3 o 4. Preferentemente, m es un número entero de 0, 1, 2, o 4, y n es un número entero de 0 o 1. Más preferentemente, m es un entero de 1 o 2, y n es un entero de 1.

Los ejemplos específicos de W incluyen -NH-, -N[metil]-, -N[etil]-, -N[(CH₂)₂OMe]-, -N[propil]-, -N[butil]-, -N[1-metiletil]-, -N[1,1-dimetiletil]-, -N[1-metilpropil]-, y -N[2-metilpropil]-. Preferentemente, W es -NH-, -N[metil]-, -N[(CH₂)₂OMe]-, -N[propil]-, o -N[butil]-. Más preferentemente, W es -NH-, -N[propil]-, o -N[butil]-.

Los ejemplos específicos de X incluyen un enlace simple, -O-, -NH-, -N(metil)-, -N(etil)-, -N(propil)-, -N(butil)-, -N(1-metiletil)-, -N(1,1-dimetiletil)-, -N(1-metilpropil)-, -N(2-metilpropil)-, -CH₂-, -C(H)(metil)-, -C(H)(etil)-, -C(H)(propil)-, -C(H)(butil)-, -C(H)(1-metiletil)-, -C(H)(1,1-dimetiletil)-, -C(H)(1-metilpropil)-, -C(H)(2-metilpropil)-, -C(metil)(metil)-, -C(metil)(etil)-, -C(metil)(propil)-, -C(metil)(butil)-, -C(metil)(1-metiletil)-, -C(metil)(1,1-dimetiletil)-, -C(metil)(1-metilpropil)-, -C(metil)(2-metilpropil)-, -C(etil)(etil)-, -C(etil)(propil)-, -C(etil)(butil)-, -C(etil)(1-metiletil)-, -C(etil)(1,1-dimetiletil)-, -C(etil)(1-metilpropil)-, -C(etil)(2-metilpropil)-, -C(propil)(propil)-, -C(propil)(butil)-, -C(propil)(1-metiletil)-, -C(propil)(1,1-dimetiletil)-, -C(propil)(1-metilpropil)-, -C(propil)(2-metilpropil)-, -C(butil)(butil)-, -C(butil)(1-metiletil)-, -C(butil)(1,1-dimetiletil)-, -C(butil)(1-metilpropil)-, -C(butil)(2-metilpropil)-, -C(1-metiletil)(1-metiletil)-, -C(1-metiletil)(1,1-dimetiletil)-, -C(1-metiletil)(1-metilpropil)-, -C(1-metiletil)(2-metilpropil)-, -C(1,1-dimetiletil)(1,1-dimetiletil)-, -C(1,1-dimetiletil)(1-metilpropil)-, -C(1,1-dimetiletil)(2-metilpropil)-, -C(1-metilpropil)(1-metilpropil)-, -C(1-metilpropil)(2-metilpropil)-, -C(2-metilpropil)(2-metilpropil)-, -C(O)-, -S-, -S(O)-, -S(O)₂-, -C(O)NH-, -C(O)N(metil)-, -C(O)N(etil)-, -C(O)N(propil)-, -C(O)N(butil)-, -C(O)N(1-metiletil)-, -C(O)N(1,1-dimetiletil)-, -C(O)N(1-metilpropil)-, -C(O)N(2-metilpropil)-, -NHC(O)-, -N(metil)C(O)-, -N(etil)C(O)-, -N(propil)C(O)-, -N(butil)C(O)-, -N(1-metiletil)C(O)-, -N(1,1-dimetiletil)C(O)-, -N(1-metilpropil)C(O)-, -N(2-metilpropil)C(O)-, -S(O)₂NH-, -S(O)₂N(metil)-, -S(O)₂N(etil)-, -S(O)₂N(propil)-, -S(O)₂N(butil)-, -S(O)₂N(1-metiletil)-, -S(O)₂N(1,1-dimetiletil)-, -S(O)₂N(1-metilpropil)-, -S(O)₂N(2-metilpropil)-, -NHS(O)₂-, -N(metil)S(O)₂-, -N(etil)S(O)₂-, -N(propil)S(O)₂-, -N(butil)S(O)₂-, -N(1-metiletil)S(O)₂-, -N(1,1-dimetiletil)S(O)₂-, -N(1-metilpropil)S(O)₂-, y -N(2-metilpropil)S(O)₂-. Preferentemente, X es un enlace simple, -NHC(O)-, -CH₂-, o -C(O)-. Más preferentemente, X es un enlace simple, -CH₂-, o -C(O)-.

Los ejemplos específicos de Y incluyen un enlace simple, un grupo de anillo de ciclopropano, un grupo de anillo de ciclobutano, un grupo de anillo de ciclopentano, un grupo de anillo de oxociclopentano, un grupo de anillo de ciclopenteno, un grupo de anillo de ciclohexano, un grupo de anillo de ciclohexeno, un grupo de anillo de benceno, un grupo de anillo de indano, un grupo de anillo de oxoindano, un grupo de anillo de indeno, un grupo de anillo de tetralona, un grupo de anillo de naftaleno, un grupo de anillo de azetidina, un grupo de anillo de morfolina, un grupo de anillo de piperidina, un grupo de anillo de piridina, un grupo de anillo de N-óxido de piridilo, un grupo de anillo de pirano, un grupo de anillo de pirrol, un grupo de anillo de imidazolina, un grupo de anillo de tiazol, un grupo de anillo de tiofeno, un grupo de anillo de dioxolano, un grupo de anillo de tiadiazol, un grupo de anillo de piperizina, un grupo de anillo de isotiazol, un grupo de anillo de tiazolidina, un grupo de anillo de tiazol, un grupo de anillo de tetrazol, un grupo de anillo de azepano, un grupo de anillo de pirolidina, un grupo de anillo de oxazolidina, un grupo de anillo de isoxazolona, un

grupo de anillo de tiomorfolina, un grupo de anillo de pirrol, un grupo de anillo de homopiperazina, un grupo de anillo de 3,5-dioxopiperidina, un grupo de anillo de pirazolona, un grupo de anillo de tetrahidropirano, un grupo de anillo de tetrahidrotiopirano, un grupo de anillo de 1-oxotetrahidrotiopirano, un grupo de anillo de 1,1-dioxotetrahidrotiopirano, un grupo de anillo de pirimidina, un grupo de anillo de pirazina, un grupo de anillo de piridazina, un grupo de anillo de pirazol, un grupo de anillo de pirazolina, un grupo de anillo de isoxazol, un grupo de anillo de 4-oxopirrolidina, un grupo de anillo de 2-oxopirrolidina, un grupo de anillo de 4-oxotiazolidina, un grupo de anillo de furano, un grupo de anillo de tiofeno, un grupo de anillo de oxazol, un grupo de anillo de benzoxazol, un grupo de anillo de bencimidazol, un grupo de anillo de oxadiazol, un grupo de anillo de quinolina, un grupo de anillo de 1,4-dihidroquinolina, un grupo de anillo de 5,6-dihidro-4H-pirrolo [3,4-d] [1,3] tiazol, un grupo de anillo de 1,2-dihidropiridina, y un grupo de anillo de benzotiazol. Preferentemente, Y es un enlace simple, un grupo de anillo de benceno, un grupo de anillo de ciclopropano, un grupo de anillo de pirolidina, un grupo de anillo de oxazol, un grupo de anillo de benzoxazol, un grupo de anillo de bencimidazol, un grupo de anillo de tiazol, un grupo de anillo de tiadiazol, un grupo de anillo de tiofeno, un grupo de anillo de tetrazol, un grupo de anillo de 1,4-dihidroquinolina, un grupo de anillo de benzotiazol, un grupo de anillo de pirimidina, un grupo de anillo de 5,6-dihidro-4H-pirrolo [3,4-d] [1,3] tiazol, un grupo de anillo de 1,2-dihidropiridina, o un grupo de anillo de piridina. Más preferentemente, Y es un anillo de benzotiazol, un grupo de anillo de tiazol, o un grupo de anillo de benceno.

Cuando un compuesto de la presente invención representado por la fórmula general (I) tiene un grupo básico tal como un grupo amino, se puede formar una de "sus sales farmacológicamente aceptables" haciendo reaccionar el compuesto con un ácido. Como alternativa, cuando un compuesto de la presente invención representado por la fórmula general (I) tiene un grupo ácido tal como un grupo carboxilo, se puede formar una de "sus sales farmacológicamente aceptables" haciendo reaccionar el compuesto con una base. De esta manera, se mostrarán estas sales a continuación.

Los ejemplos preferidos de sales basadas en un grupo básico incluyen sales de ácidos inorgánicos tales como halohidratos (por ejemplo, clorhidrato, bromhidrato y yodhidrato), nitrato, perclorato, sulfato, y fosfato; sales de ácidos orgánicos tales como alcanosulfonatos (por ejemplo, metanosulfonato, trifluorometanosulfonato, y etanosulfonato), arilsulfonatos (por ejemplo, bencenosulfonato y p-toluenosulfonato), acetato, malato, fumarato, succinato, citrato, ascorbato, tartrato, oxalato, y maleato; y sales de aminoácidos tales como una sal de glicina, sal de lisina, sal de arginina, sal de ornitina, glutamato, y aspartato.

Por otra parte, los ejemplos preferidos de sales basadas en un grupo ácido incluyen: sales metálicas tales como sales de metales alcalinos (por ejemplo, sal de sodio, sal de potasio, y sal de litio), sales de metales alcalinotérreos (por ejemplo, sal de calcio y sal de magnesio), sal de aluminio, y sal de hierro; sales de amina tales como sales inorgánicas (sal de amonio) y sales orgánicas (por ejemplo, sal de t-octilamina, sal de dibencilamina, sal de morfolina, sal de glucosamina, sal de alquil éster de fenilglicina, sal de etilendiamina, sal de N-metilglucamina, sal de guanidina, sal de dietilamina, sal de trietilamina, sal de dicitclohexilamina, sal de N,N'-dibenciletilendiamina, sal de cloroprocaína, sal de procaína, sal de dietanolamina, sal de N-bencilfenetilamina, sal de piperazina, sal de tetrametilamonio, y sal de tris(hidroximetil)aminometano); y sales de aminoácidos tales como una sal de glicina, sal de lisina, sal de arginina, sal de ornitina, glutamato, y aspartato.

Cuando un compuesto de la presente invención representado por la fórmula general (I) o la sal farmacológicamente aceptable del mismo tiene un átomo de carbono asimétrico en la molécula, se incluyen los estereoisómeros con una configuración R o S. Cada uno de estos estereoisómeros y todas las mezclas de estereoisómeros en relaciones arbitrarias están también abarcados por la presente invención. Se pueden preparar los mencionados estereoisómeros, por ejemplo, sintetizando el compuesto (I) utilizando un compuesto de partida ópticamente resuelto o resolviendo ópticamente el compuesto sintetizado (I) mediante un procedimiento de resolución o separación óptica usual, según se desee.

El compuesto de la presente invención representado por la fórmula general (I) o las sales farmacológicamente aceptables del mismo incluyen isómeros ópticos. Cada uno de estos isómeros ópticos y todas las mezclas de estos isómeros ópticos están también abarcados por la presente invención.

El compuesto de la presente invención representado por la fórmula general (I) o las sales farmacológicamente aceptables del mismo, cuando se dejan al aire o se recristalizan, pueden absorber agua para asociarse con el agua adsorbida o para formar un hidrato. Dichos compuestos y sales que contienen agua están también abarcados por la presente invención.

De acuerdo con un aspecto adicional, la presente invención proporciona un compuesto representado por la fórmula (1) o una de sus sales farmacológicamente aceptables, previsto para su uso en un procedimiento para tratar terapéuticamente un organismo humano o animal.

Se ha comprobado que los compuestos de la presente invención inhiben la ADN girasa bacteriana y son por tanto importantes por los efectos antibacterianos.

Un aspecto adicional de la presente invención proporciona un compuesto representado por la fórmula (1) o una de sus sales farmacológicamente aceptables, previsto para su uso como agente farmacéutico. El agente farmacéutico es adecuadamente un agente antibacteriano.

En una realización conveniente, este es un compuesto representado por la fórmula (1) o una de sus sales farmacológicamente aceptables, previsto para su uso como agente farmacéutico para producir un efecto antibacteriano en un animal de sangre caliente (por ejemplo, un ser humano).

5 En otra realización conveniente, este es un compuesto representado por la fórmula (1) o una de sus sales farmacológicamente aceptables, que se pretende para uso como un agente farmacéutico para inhibir la ADN girasa bacteriana en un animal de sangre caliente (por ejemplo, un ser humano).

En particular, este es un compuesto representado por la fórmula (1) o una de sus sales farmacológicamente aceptables, previsto para su uso como agente farmacéutico para tratar una infección bacteriana en un animal de sangre caliente (por ejemplo, un ser humano).

10 De acuerdo con un aspecto adicional, la presente invención proporciona el uso de un compuesto representado por la fórmula (1) o una de sus sales farmacológicamente aceptables en la producción de un agente farmacéutico utilizado para producir un efecto antibacteriano en un animal de sangre caliente (por ejemplo, un ser humano).

15 De acuerdo con un aspecto adicional, la presente invención proporciona el uso de un compuesto representado por la fórmula (1) o una de sus sales farmacológicamente aceptables para la producción de un agente farmacéutico utilizado para inhibir una ADN girasa bacteriana en un animal de sangre caliente (por ejemplo, un ser humano).

De esta manera, de acuerdo con un aspecto adicional, la presente invención proporciona el uso de un compuesto representado por la fórmula (1) o una de sus sales farmacológicamente aceptables en la producción de un agente farmacéutico utilizado para tratar una infección bacteriana en un animal de sangre caliente (por ejemplo, un ser humano).

20 De acuerdo con un aspecto adicional, la presente invención proporciona un compuesto representado por la fórmula (1) o una de sus sales farmacológicamente aceptables, previsto para su uso para producir un efecto antibacteriano en un animal de sangre caliente (por ejemplo, un ser humano).

25 De acuerdo con un aspecto adicional, la presente invención proporciona un compuesto representado por la fórmula (1) o una de sus sales farmacológicamente aceptables, previsto para su uso para inhibir la ADN girasa bacteriana en un animal de sangre caliente (por ejemplo, un ser humano).

De esta manera, de acuerdo con un aspecto adicional, la presente invención proporciona un compuesto representado por la fórmula (1) o una de sus sales farmacológicamente aceptables, previsto para su uso para tratar una infección bacteriana en un animal de sangre caliente (por ejemplo, un ser humano).

30 El compuesto representado por la fórmula (1) o una sal farmacológicamente aceptable se usa para tratar terapéuticamente (incluyendo preventivamente) un mamífero tal como un ser humano, particularmente, en el tratamiento de una infección (que se mencionará posteriormente en este capítulo con respecto al compuesto o composición farmacéutica de la presente invención). Para este fin, el compuesto o la sal se prepara usualmente en una composición farmacéutica de acuerdo con la práctica farmacéutica normalizada.

35 Por lo tanto, en un aspecto adicional, la presente invención proporciona una composición farmacéutica que comprende el compuesto representado por la fórmula (1) o una de sus sales farmacológicamente aceptables y un diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable.

40 De acuerdo con un aspecto adicional, la presente invención proporciona una composición farmacéutica prevista para su uso para inhibir la ADN girasa bacteriana en un animal de sangre caliente (por ejemplo, un ser humano), la composición farmacéutica comprende un compuesto representado por la fórmula (1) tal como se ha definido anteriormente o una de sus sales farmacológicamente aceptables, junto con un excipiente o vehículo farmacéuticamente aceptable.

45 De acuerdo con un aspecto adicional, la presente invención proporciona una composición farmacéutica prevista para su uso para tratar una infección bacteriana en un animal de sangre caliente (por ejemplo, un ser humano), la composición farmacéutica comprende un compuesto representado por la fórmula (1) tal como se ha definido anteriormente o una de sus sales farmacológicamente aceptables, junto con un excipiente o vehículo farmacéuticamente aceptable.

50 La composición de la presente invención puede estar en una forma adecuada para el uso oral (por ejemplo, comprimidos, pastillas para chupar, cápsulas duras o blandas, suspensiones acuosas u oleosas, emulsiones, polvos o gránulos dispersables, jarabes, y elixires), uso tópico (por ejemplo, cremas, pomadas, geles, y soluciones o suspensiones acuosas u oleosas), administración mediante un procedimiento de inhalación (por ejemplo, polvos finamente molidos y aerosoles líquidos), administración mediante un procedimiento de aireación (por ejemplo, polvos pulverizados), o administración parenteral (por ejemplo, soluciones o suspensiones acuosas u oleosas estériles para la administración intravenosa, hipodérmica, o intramuscular y supositorios para la administración rectal).

Las composiciones de la presente invención pueden también obtenerse mediante soluciones convencionales

utilizando excipientes farmacéuticos convencionales bien conocidos en la técnica.

De esta manera, las composiciones previstas para el uso oral pueden contener, por ejemplo, uno o más agentes colorantes, edulcorantes, correctores, y/o conservantes.

5 Los ejemplos de los excipientes farmacéuticamente aceptables adecuados para la preparación de comprimidos incluyen: diluyentes inertes, por ejemplo, lactosa, carbonato sódico, fosfato de calcio, y carbonato de calcio; agentes de granulación y desintegrantes, por ejemplo, almidón de maíz o ácido algínico; aglutinantes, por ejemplo, almidón; lubricantes, por ejemplo, estearato de magnesio, ácido esteárico, y talco; conservantes, por ejemplo, p-hidroxibenzoato de etilo y p-hidroxibenzoato de propilo; y antioxidantes, por ejemplo, ácido ascórbico.

10 Los comprimidos preparados pueden estar sin recubrir o pueden estar recubiertos para alterar su desintegración, y la posterior absorción entérica del principio activo, o para mejorar su estabilidad y/o apariencia. En ambos casos, se usan agentes de recubrimiento y soluciones convencionales bien conocidos en la técnica.

15 Las composiciones previstas para el uso oral pueden estar en la forma de una cápsula de gelatina dura. En este caso, el principio activo se mezcla con un diluyente sólido inerte, por ejemplo, carbonato de calcio, fosfato de calcio, o caolín. Como alternativa, para el uso como una cápsula de gelatina blanda, el principio activo se mezcla con agua o aceite, por ejemplo, aceite de cacahuete, parafina líquida, o aceite de oliva.

20 Las suspensiones acuosas comprenden generalmente el principio activo en una forma pulverizada, junto con uno o más agentes suspensores, por ejemplo, carboximetilcelulosa sódica, metilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, alginato sódico, polivinilpirrolidona, goma tragacanto, y goma arábiga; y dispersantes o agentes humectantes, por ejemplo, lecitina, productos de condensación de óxidos de alquileo y ácidos grasos (por ejemplo, estearato de polioxietileno), productos de condensación de óxido de etileno con alcoholes alifáticos de cadena larga (por ejemplo, heptadecaetileno oxicetanol), productos de condensación de óxido de etileno y ésteres parciales derivados de ácidos grasos y hexitoles (por ejemplo, monooleato de polioxietileno sorbitán), y los productos de condensación de óxido de etileno con ésteres parciales derivados de ácidos grasos y anhídridos de hexitol, (por ejemplo, monooleato de polioxietileno sorbitán).

25 Las suspensiones acuosas pueden contener también uno o más conservantes (por ejemplo, p-hidroxibenzoato de etilo y p-hidroxibenzoato de propilo), antioxidantes (por ejemplo, ácido ascórbico), agentes colorantes, correctores, y/o edulcorantes (por ejemplo, sacarosa, sacarina, y aspartame).

30 Se pueden preparar suspensiones oleosas suspendiendo el principio activo en un aceite vegetal (por ejemplo, aceite de cacahuete, aceite de oliva, aceite de sésamo, o aceite de coco) o un aceite mineral (por ejemplo, parafina líquida). Las suspensiones oleosas pueden contener un agente espesante tal como cera de abeja, parafina sólida, o alcohol cetílico. Para proporcionar preparaciones orales sabrosas, pueden añadirse al anterior los mencionados edulcorantes y correctores que se han descrito anteriormente. Se pueden almacenar estas composiciones mediante la adición a las mismas de un antioxidante tal como ácido ascórbico.

35 Los polvos y gránulos dispersables adecuados para producir suspensiones acuosas mediante la adición de agua comprenden generalmente el principio activo, junto con un agente dispersante o humectante, un agente suspensor, y uno o más conservantes. Los agentes dispersantes o humectantes y los agentes suspensores adecuados se han mostrado ya anteriormente. Además, pueden estar contenidos en el anterior excipientes, tales como edulcorantes, correctores, y agentes colorantes.

40 Además, las composiciones farmacéuticas de la presente invención pueden estar en la forma de emulsiones de agua en aceite. La fase oleosa puede ser un aceite vegetal (por ejemplo, aceite de oliva o aceite de cacahuete) o un aceite mineral (por ejemplo, parafina líquida), o cualquier mezcla de los mismos. Los agentes emulsionantes adecuados pueden ser, por ejemplo, gomas de origen natural (por ejemplo, goma arábiga y goma tragacanto), fosfátidos de origen natural (por ejemplo, soja y lecitina), ésteres o ésteres parciales derivados de ácidos grasos y anhídridos de hexitol, (por ejemplo, monooleato de sorbitán), y productos de condensación de ésteres parciales y óxido de etileno (por ejemplo, monolaurato de polioxietileno sorbitán). Las emulsiones pueden contener también un edulcorante, un corrector, y un conservante.

Se pueden preparar los jarabes y los elixires junto con un edulcorante tal como glicerol, propilenglicol, sorbitol, aspartame, o sacarosa y pueden contener un emoliente, un conservante, un corrector, y/o un agente colorante.

50 Las presentes composiciones farmacéuticas pueden estar en la forma de una solución oleosa o acuosa inyectable estéril. Estas suspensiones pueden prepararse de acuerdo con soluciones conocidas utilizando uno o más de los agentes dispersantes o humectantes y agentes suspensores adecuados descritos anteriormente.

Además, las formulaciones inyectables estériles pueden ser soluciones o suspensiones inyectables estériles en un diluyente o disolvente no tóxico parenteralmente aceptable y son por ejemplo, soluciones de 1,3-butanodiol.

55 Las composiciones para uso en administración mediante un procedimiento de inhalación pueden estar en la forma de un aerosol presurizado convencional que se ajusta para distribuir el principio activo tanto como un aerosol que contiene un sólido pulverizado o como un aerosol que contiene gotículas líquidas. Se pueden usar propulsores para

aerosol convencionales tales como hidrocarburos fluorados volátiles o hidrocarburos. Un aparato de aerosol se ajusta adecuadamente para distribuir una cantidad constante del principio activo.

Para una información adicional acerca de la preparación, los lectores pueden referirse al capítulo 2, en el vol. 5 de la *Comprehensive Medicinal Chemistry* (Corwin Hansch; editor jefe), Pergamon Press, 1990.

5 Se prevé que la cantidad del principio activo contenido junto con uno o más excipiente(s) para producir una forma de dosificación varíe irremediablemente de acuerdo con el hospedador que se va a tratar y la ruta de administración concreta. Por ejemplo, se prevé generalmente que una preparación prevista para la administración oral a un ser humano comprenda, por ejemplo, de 0,5 mg a 2 g del principio activo formulado junto con una cantidad adecuada y conveniente de excipientes. En este contexto, la cantidad de excipientes puede variar en el intervalo de aproximadamente 5 a aproximadamente 98 % en peso del peso total de la composición. Se prevé generalmente que una forma farmacéutica comprenda aproximadamente de 1 mg a aproximadamente 500 mg del principio activo. Para más información acerca de las rutas de administración y los calendarios de dosis, los lectores pueden referirse al capítulo 25,3 en el vol. 5 de la *Comprehensive Medicinal Chemistry* (Corwin Hansch; editor jefe), Pergamon Press, 1990.

15 Las composiciones farmacéuticas de la presente invención pueden comprender también, además de un compuesto de la presente invención, uno o más agentes seleccionados entre otros agentes antibacterianos clínicamente útiles (por ejemplo, agentes de tipo macrólido, quinolona, β -lactama, y aminoglicósidos) y/u otros agentes antiinfecciosos (por ejemplo, triazoles antifúngicos y anfotericina) o se pueden administrar simultáneamente con estos agentes (de forma simultánea, continua, o independiente). Los ejemplos de estos agentes conocidos incluyen carbapenemos, por ejemplo, meropenemo e imipenemo. El uso de estos agentes puede ampliar la eficacia terapéutica de las composiciones farmacéuticas de la presente invención. Los compuestos de la presente invención pueden comprender también un producto de proteína que aumente las propiedades bactericidas/de permeabilidad (BPI) o un inhibidor de la bomba de salida para aumentar su actividad frente a bacterias gram negativas y resistencia bacteriana al agente antibacteriano, o se puede administrar simultáneamente con estos agentes.

25 Tal como se ha descrito anteriormente, se prevé que la magnitud de la dosis necesaria para el tratamiento terapéutico o preventivo de una dolencia concreta varíe de forma inevitable de acuerdo con el hospedador que se va a tratar, la vía de administración, y la gravedad de la enfermedad que se va a tratar. Preferentemente, la dosis diaria se usa en el intervalo de 1 a 50 mg/kg. Sin embargo, se prevé que la dosis diaria varíe de forma inevitable de acuerdo con el hospedador que se va a tratar, la vía de administración concreta, y la gravedad de la enfermedad que se va a tratar. De esta manera, cualquier médico generalista puede determinar la dosis óptima que proporcione un tratamiento al paciente.

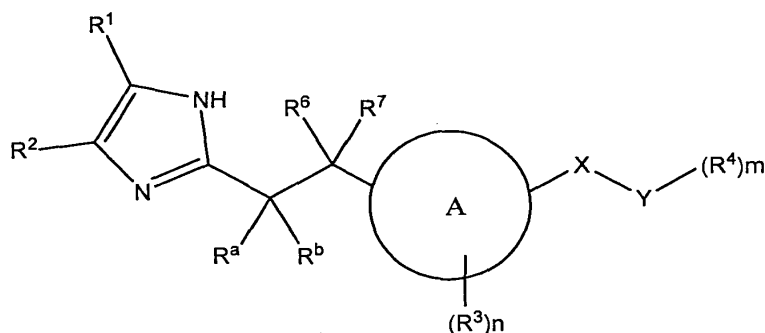
Además, los compuestos representados por la fórmula (1) y sus sales farmacológicas son útiles no solo para uso en agentes terapéuticos sino también como herramientas farmacológicas para el desarrollo y la normalización de sistemas de ensayo *in-vitro* e *in-vivo* para evaluar el efecto de un inhibidor de la ADN girasa en animales experimentales (por ejemplo, gatos, perros, conejos, monos, ratas, o ratones) como parte de una investigación de novedosos agentes terapéuticos.

Las realizaciones preferidas alternativas de los compuestos de la presente invención descritos en el presente documento se aplican también a los aspectos de las composiciones farmacéuticas adicionales, los procedimientos, procedimientos, usos, y la producción de agentes farmacéuticos diferentes de los descritos anteriormente.

40 La presente invención proporciona procedimientos de síntesis para producir los compuestos representados por la fórmula (1) o sus sales farmacológicamente aceptables.

Procedimiento de síntesis 1)

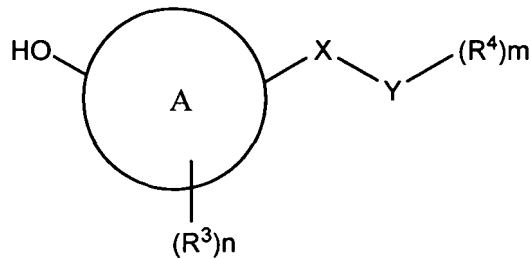
Un compuesto representado por la fórmula (1) en la que W es-C(R⁶)(R⁷)- se convierte a partir de un compuesto representado por la fórmula (2):



en la que R^a es ciano, y R^b es dimetilamino o dietilamino; o R^a y R^b se seleccionan cada uno de manera independiente entre grupos S alquilo (C_1 - C_4); o R^a y R^b pueden formar juntos un anillo de 1,3-ditiano o un anillo de 1,3-ditolano.

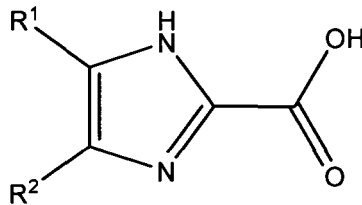
Procedimiento de síntesis 2)

- 5 Un compuesto representado por la fórmula (1) en la que W es -O- se sintetiza a partir de un compuesto representado por la fórmula (3):



(3)

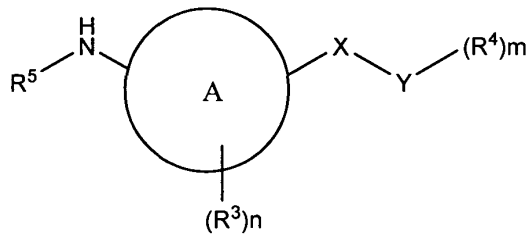
y un ácido carboxílico representado por la fórmula (4):



(4)

Procedimiento de síntesis 3)

- 10 Un compuesto representado por la fórmula (1) en la que W es -N(R^5) se sintetiza a partir de un compuesto representado por la fórmula (5):

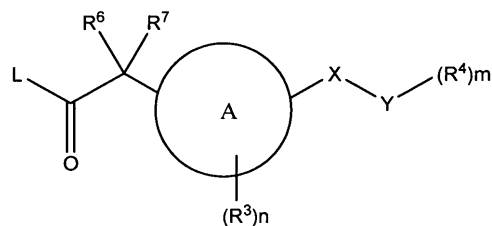


(5)

y el ácido carboxílico representado por la fórmula (4) o uno de sus derivados activados.

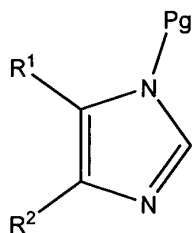
Procedimiento de síntesis 4)

- 15 Un compuesto representado por la fórmula (1) en la que W es -C(R^6)(R^7) se sintetiza a partir de un compuesto representado por la fórmula (6):



(6)

en la que L es un grupo que puede estar sustituido, y un compuesto representado por la fórmula (7):

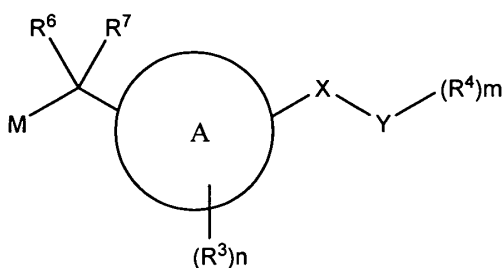


(7)

en la que Pg es un grupo protector.

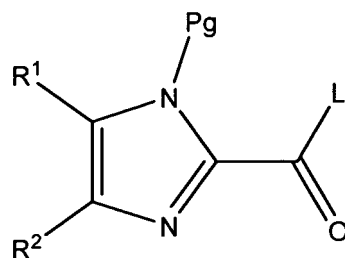
Procedimiento de síntesis 5)

- 5 Un compuesto representado por la fórmula (1) en la que W es $-C(R^6)(R^7)$ se sintetiza a partir de un compuesto representado por la fórmula (8):



(8)

en la que M es una especie organometálica, y un compuesto representado por la fórmula (9):

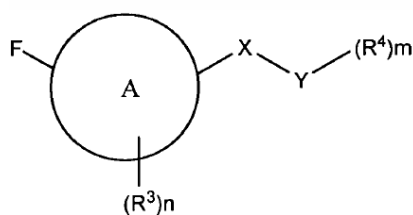


(9)

- 10 en la que L es un grupo que puede estar sustituido, y Pg es un grupo protector.

Procedimiento de síntesis 6)

Un compuesto representado por la fórmula (1) en la que W es un enlace simple se sintetiza a partir de un compuesto representado por la fórmula (10):



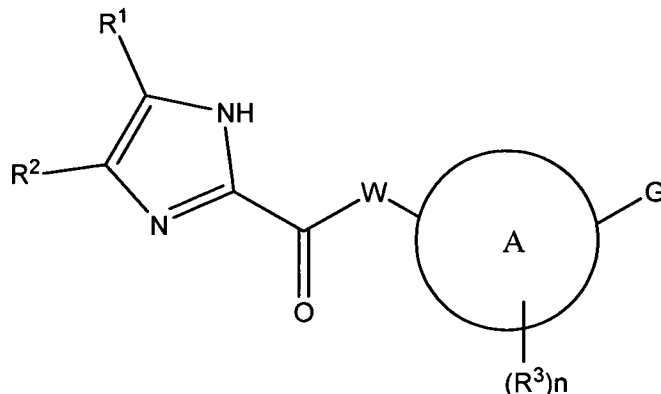
(10)

- 15 en la que F es hidrógeno o una especie organometálica, y el ácido carboxílico representado por la fórmula (4) o uno de

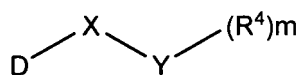
sus derivados activados.

Procedimiento de síntesis 7)

Un compuesto representado por la fórmula (1) se sintetiza a partir de un compuesto representado por la fórmula (11):



5 en la que G es una especie organometálica o hidrógeno, y un compuesto representado por la fórmula (12):



en la que D es un grupo que puede estar sustituido.

Procedimiento de síntesis 8)

10 Un compuesto representado por la fórmula (1) en la que X es -C(O)- se sintetiza a partir de un compuesto representado por la fórmula (11):

en la que G es hidrógeno o una especie organometálica, y un ácido carboxílico representado por la fórmula (13):



o uno de sus derivados activados.

Procedimiento de síntesis 9)

15 Conversión del compuesto representado por la fórmula (1) a otro compuesto representado por la fórmula (1)

Procedimiento de síntesis 10)

Conversión al compuesto representado por la fórmula (1) mediante eliminación del grupo protector Procedimiento de síntesis 11)

Conversión a una sal farmacológicamente aceptable que contiene el compuesto representado por la fórmula (1)

20 **Descripción de abreviaturas**

L representa un grupo que puede estar sustituido y abarca halo como un ejemplo adecuado, y sus ejemplos incluyen cloro, bromo, pentafluorofenoxi, y 2,5-oxopirrolidin-1-iloxi.

D representa un grupo que puede estar sustituido y abarca halo como un ejemplo adecuado, y sus ejemplos incluyen cloro, bromo, yodo, p-toluenosulfoniloxi, y metanosulfoniloxi.

Pg representa un grupo protector del grupo funcional y abarca trimetilsililetoximetilo o benciloxicarbonilo como un ejemplo adecuado, y sus ejemplos incluyen metoximetilo, tetrahidropiraniolo, y t-butiloxicarbonilo.

5 M abarca un compuesto de organocobre como ejemplo adecuado, y sus ejemplos incluyen cobre litio, compuestos de organocinc, cinc, y reactivos de Grignard (por ejemplo, cloruro de magnesio).

F representa un grupo que puede estar sustituido y abarca hidrógeno o un compuesto de organocobre como un ejemplo adecuado, y sus ejemplos incluyen cobre litio, compuestos de organocinc, cinc, y reactivos de Grignard (por ejemplo, cloruro de magnesio).

10 G representa un grupo que puede estar sustituido y abarca hidrógeno o un compuesto de organoboro como un ejemplo adecuado, y sus ejemplos incluyen $-B(OR^a)_2$ (en el que R^a es hidrógeno o alquilo C_1-C_4), compuestos de organocobre (por ejemplo, cobre litio), organocinc, cinc, reactivos de Grignard (por ejemplo, cloruro de magnesio), y compuestos de organoestaño (por ejemplo, trimetilestaño y tributilestaño).

Condiciones especiales de reacción para las reacciones que se muestran a continuación.

15 Procedimiento de síntesis 1)

Conversión del compuesto representado por la fórmula (1)

en la que W que es $-C(R^6)(R^7)-$ procede del compuesto representado por la fórmula (2)

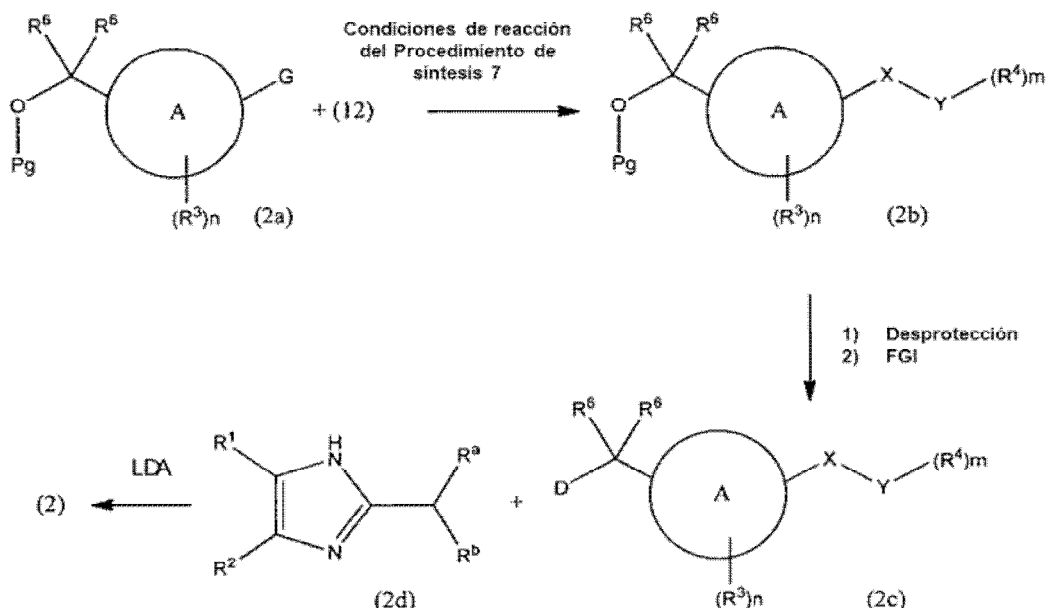
Para el caso en el que R^a sea ciano, $Y R^b$ sea dimetilamino o dietilamino

20 Por ejemplo, el compuesto representado por la fórmula (2) se trata en un disolvente adecuado, por ejemplo, una solución acuosa de metanol, a temperatura ambiente en presencia de una base tal como hidróxido sódico.

Para el caso en el que R^a y R^b se seleccionen cada uno independientemente entre grupos alquilo $S(C_1-C_4)$; O bien R^a y R^b juntos forman un anillo de 1,3-ditiano o un anillo de 1,3-ditolano

25 Por ejemplo, el compuesto representado por la fórmula (2) se trata en un disolvente adecuado, por ejemplo, metanol, etanol, o acetona, en el intervalo de la temperatura ambiente a la temperatura de reflujo en presencia de una sal de mercurio, sal de cobre, o sal de plata tal como perclorato de mercurio (II), cloruro de cobre (II), nitrato de plata, u óxido de plata.

El compuesto representado por la fórmula (2) se sintetiza de acuerdo con el esquema 1.



Esquema 1

en el que Pg es un grupo protector de un grupo hidroxilo que se ha definido anteriormente como un grupo protector para el grupo funcional; y D se ha definido anteriormente como un grupo que se puede sustituir.

La desprotección del grupo hidroxilo es bien conocida en la técnica.

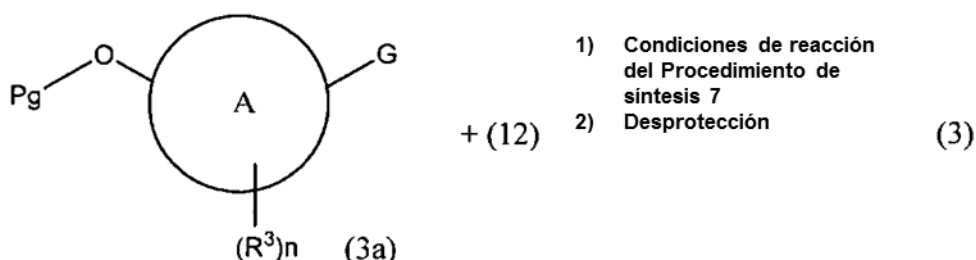
5 FGI significa interconversión del grupo funcional. La interconversión del grupo hidroxilo al grupo D en el esquema es bien conocida en la técnica y la puede practicar un experto en la técnica.

Los compuestos representados por la fórmula (2a) o (2b) son compuestos conocidos en documentos o sintetizados mediante procedimientos de síntesis normalizados bien conocidos en la técnica.

Procedimiento de síntesis 2)

10 El compuesto representado por la fórmula (3) y el compuesto representado por la fórmula (4) se pueden hacer reaccionar en un disolvente adecuado, por ejemplo, cloruro de metileno, THF, o dietil éter, en presencia de un agente de condensación tal como diciclohexilcarbodiimida o clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (EDCI).

El compuesto representado por la fórmula (3) se sintetiza de acuerdo con el esquema 2.



Esquema 2

15 en el que Pg es un grupo protector de un grupo hidroxilo que se ha definido anteriormente como un grupo protector para el grupo funcional.

Se describe la desprotección del grupo hidroxilo en documentos bien conocidos en la técnica.

Los compuestos representados por la fórmula (3a) o (4) son compuestos comercialmente disponibles, compuestos conocidos en documentos, o compuestos sintetizados mediante procedimientos de síntesis normalizados bien conocidos en la técnica.

20 Procedimiento de síntesis 3)

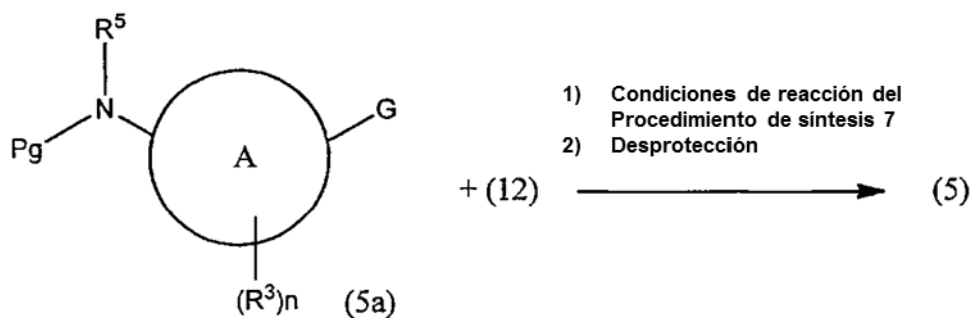
El compuesto representado por la fórmula (5) y el compuesto representado por la fórmula (4) se pueden condensar en presencia de un agente de condensación adecuado.

25 Se puede utilizar un reactivo de acoplamiento peptídico normalizado conocido en la técnica como un reactivo de acoplamiento adecuado. Los ejemplos alternativos del reactivo de acoplamiento incluyen carbonildiimidazol, diciclohexil-carbodiimida, y clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (EDCI). Se puede llevar a cabo la reacción opcionalmente en presencia de un catalizador (por ejemplo, 1-hidroxi-benzotriazol, HOBT, dimetilaminopiridina o 4-pirrolidinopiridina) y opcionalmente en presencia de una base (por ejemplo, trietilamina, di-isopropiletilamina, piridinina o 2,6-dialquil-piridina (por ejemplo, 2,6-lutidina o 2,6-di-*terc*-butilpiridina)).

30 Los ejemplos de disolventes adecuados incluyen dimetilacetamida, cloruro de metileno, tolueno, N-metilpirrolidona, tetrahidrofurano, y dimetilformamida. La reacción de acoplamiento se lleva a cabo en el intervalo de temperatura de -40 °C a 40 °C.

35 Los ejemplos adecuados de los derivados activados del ácido incluyen haluros de ácido, por ejemplo, cloruros de ácido. Sus ejemplos alternativos incluyen ésteres activos, por ejemplo, ésteres de pentafluorofenilo. Es bien conocida en la técnica la reacción de estos tipos de compuestos con aminas. Por ejemplo, se pueden hacer reaccionar en un disolvente adecuado (por ejemplo, el mencionado disolvente que se ha descrito anteriormente) en presencia de una base (por ejemplo, tal como la base que se ha descrito anteriormente). Dicha reacción se lleva a cabo en el intervalo de temperatura de -40 °C a 40 °C.

El compuesto representado por la fórmula (5) se sintetiza de acuerdo con el esquema 3.



Esquema 3

en el que Pg es un grupo protector de un grupo amino que se ha definido anteriormente como un grupo protector para el grupo funcional. Los expertos en la técnica pueden entender aquí que se necesita introducir un grupo protector adecuado cuando R⁵ es hidrógeno.

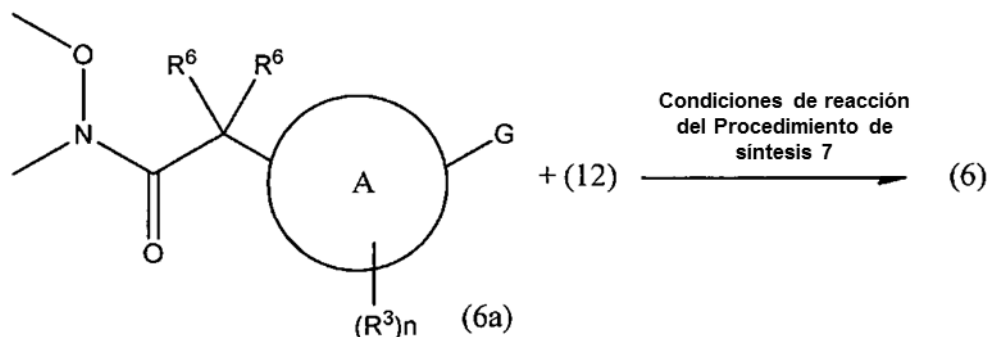
- 5 Se describe la desprotección del grupo amino en documentos bien conocidos en la técnica.

Los compuestos representados por la fórmula (5a) son compuestos comercialmente disponibles, compuestos conocidos en documentos, o compuestos sintetizados mediante procedimientos de síntesis normalizados bien conocidos en la técnica.

Procedimiento de síntesis 4)

- 10 El compuesto representado por la fórmula (6) y el compuesto representado por la fórmula (7) se pueden hacer reaccionar en el intervalo de -80 °C a 0 °C en un disolvente adecuado, por ejemplo, THF o dietil éter, en presencia de un alquil litio tal como butil litio.

El compuesto representado por la fórmula (6) se sintetiza de acuerdo con el esquema 4.



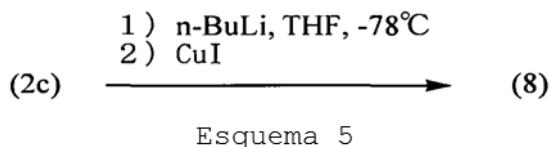
Esquema 4

- 15 Los compuestos representados por la fórmula (6a) o (7) son compuestos comercialmente disponibles, compuestos conocidos en documentos, o compuestos sintetizados mediante procedimientos de síntesis normalizados bien conocidos en la técnica.

Procedimiento de síntesis 5)

- 20 El compuesto representado por la fórmula (8) y el compuesto representado por la fórmula (9) se pueden hacer reaccionar en el intervalo de -80 °C a 0 °C en un disolvente adecuado, por ejemplo, THF o dietil éter.

El compuesto representado por la fórmula (8) se sintetiza a partir de un compuesto representado por la fórmula (2c) en condiciones normalizadas bien conocidas en la técnica. Por ejemplo, el compuesto representado por la fórmula (8) en la que M es un compuesto de organocobre que puede sintetizarse de acuerdo con el esquema 5.



Los compuestos representados por la fórmula (9) son compuestos comercialmente disponibles, compuestos conocidos en documentos, o compuestos sintetizados mediante procedimientos de síntesis normalizados bien conocidos en la técnica.

5 Procedimiento de síntesis 6)

Reacción entre el compuesto representado por la fórmula (10) y el compuesto representado por la fórmula (4)

Para el caso en el que F en el compuesto representado por la fórmula (10) se una a un átomo de nitrógeno

10 F en el compuesto representado por la fórmula (10) es hidrógeno, y el compuesto representado por la fórmula (10) y el compuesto representado por la fórmula (4) se pueden hacer reaccionar en las condiciones de reacción del Procedimiento de síntesis 3).

Para el caso en el que F en el compuesto representado por la fórmula (10) se una a un átomo de carbono

15 F en el compuesto representado por la fórmula (10) es una especie organometálica y abarca un compuesto de organocobre como compuesto organometálico adecuado. Por ejemplo, el compuesto representado por la fórmula (10) en la que F es un compuesto de organocobre que puede sintetizarse con referencia al esquema 5. Por ejemplo, el compuesto representado por la fórmula (10) y el derivado activado (por ejemplo, cloruro de ácido) del ácido carboxílico representado por la fórmula (4) se pueden hacer reaccionar en el intervalo de -80°C a 0°C en un disolvente aprótico adecuado, por ejemplo, THF o dietil éter.

Procedimiento de síntesis 7)

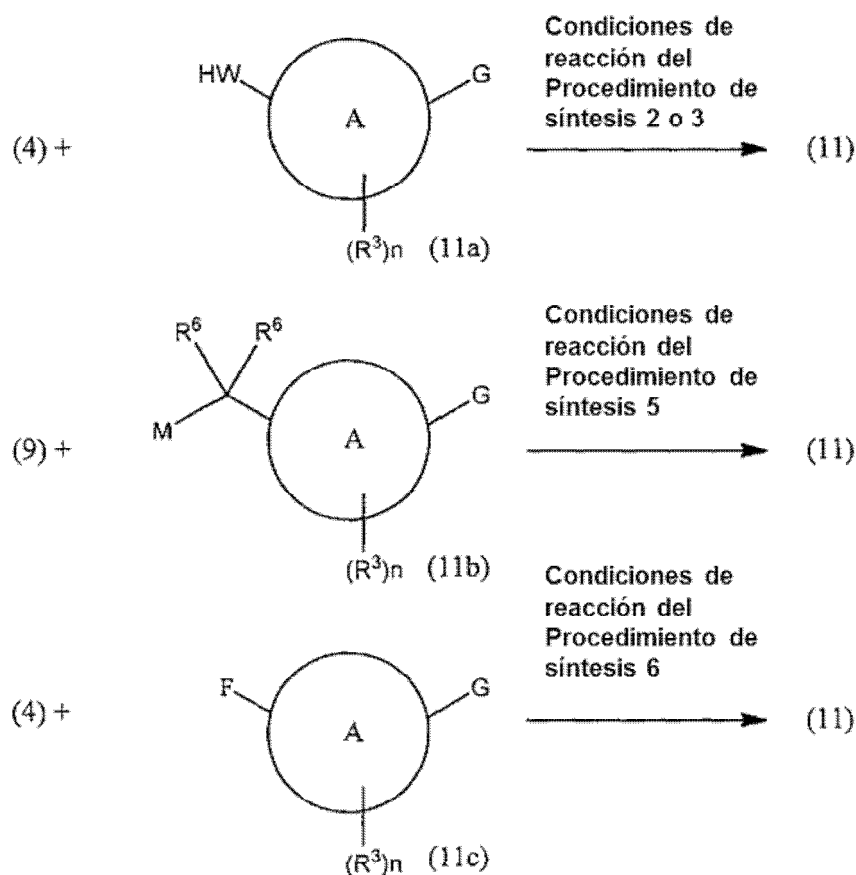
20 Reacción entre el compuesto representado por la fórmula (11) y el compuesto representado por la fórmula (12) para el caso en el que G en el compuesto representado por la fórmula (11) se una a un átomo de nitrógeno

25 G en el compuesto representado por la fórmula (11) es hidrógeno, y el compuesto representado por la fórmula (11) y el compuesto representado por la fórmula (12) se pueden hacer reaccionar en un disolvente adecuado, por ejemplo, dioxano, DMF, o dimetilaminoacetamida, en presencia de una base, tal como trietilamina, diisopropiletamina, o carbonato de cesio y opcionalmente en presencia de un catalizador tal como yoduro de cobre (I) o acetato de paladio (II) en condiciones de calentamiento o utilizando un reactor de irradiación por microondas.

Para el caso en el que G en el compuesto representado por la fórmula (11) se una a un átomo de carbono

30 G en el compuesto representado por la fórmula (11) es una especie organometálica y abarca un compuesto de organoboro como compuesto organometálico adecuado. Sus ejemplos incluyen $-\text{B}(\text{OR}^a)_2$ (en la que R^a es hidrógeno o alquilo $\text{C}_1\text{-C}_4$), compuestos de organocobre (por ejemplo, cobre litio), organocinc, cinc, reactivos de Grignard (por ejemplo, cloruro de magnesio), y compuestos de organoestaño (por ejemplo, trimetilestaño y tributilestaño). El compuesto representado por la fórmula (11) y el compuesto representado por la fórmula (12) se pueden hacer reaccionar en un disolvente adecuado, por ejemplo, dioxano, THF, tolueno, o DMF, opcionalmente en presencia de una base tal como carbonato de cesio o carbonato sódico, en presencia de un catalizador tal como tetrakis(trifenilfosfina)paladio, y opcionalmente en presencia de agua en condiciones de calentamiento o utilizando un reactor de irradiación por microondas.

35 El compuesto representado por la fórmula (11) se sintetiza de acuerdo con el esquema 6.



Esquema 6

en la que M se ha definido anteriormente como una especie organometálica. Los compuestos representados por la fórmula (11a), (11b), (11c), o (12) son compuestos comercialmente disponibles, compuestos conocidos en documentos, o compuestos sintetizados mediante procedimientos de síntesis normalizados bien conocidos en la técnica.

5

Procedimiento de síntesis 8)

Reacción entre el compuesto representado por la fórmula (11) y el compuesto representado por la fórmula (13)

Para el caso en el que G en el compuesto representado por la fórmula (11) se une a un átomo de nitrógeno

G en el compuesto representado por la fórmula (11) es hidrógeno, y el compuesto representado por la fórmula (11) y el compuesto representado por la fórmula (13) se pueden hacer reaccionar en las condiciones de reacción del Procedimiento de síntesis 3). Para el caso en el que G en el compuesto representado por la fórmula (11) se une a un átomo de carbono

10

G en el compuesto representado por la fórmula (11) es una especie organometálica y abarca un compuesto de organocobre como compuesto organometálico adecuado. Por ejemplo, el compuesto representado por la fórmula (11) en la que G es un compuesto de organocobre que puede sintetizarse de acuerdo con el esquema 5. Además, el compuesto representado por la fórmula (13) puede convertirse en un cloruro ácido mediante el procedimiento de síntesis conocido en la técnica. Por ejemplo, el compuesto representado por la fórmula (11) y el cloruro ácido convertido a partir del compuesto representado por la fórmula (13) pueden hacerse reaccionar en el intervalo de -80 °C a 0 °C en un disolvente aprótico adecuado, por ejemplo, THF o dietil éter.

15

En este contexto, Los compuestos representados por la fórmula (13) son compuestos comercialmente disponibles, compuestos conocidos en documentos, o compuestos sintetizados mediante procedimientos de síntesis normalizados bien conocidos en la técnica.

20

Un procedimiento de síntesis para producir la sal farmacológicamente aceptable está comprendido entre los conocimientos de los expertos que utilizan los químicos orgánicos usuales.

- Por supuesto, pueden introducirse sustituyentes para diversos anillos predeterminados en el compuesto de la presente invención mediante una reacción de sustitución aromática normalizada tanto antes de los procedimientos de síntesis como inmediatamente después de tal manera que estén incluidos en las realizaciones de los procedimientos de síntesis de la presente invención. Como alternativa, estos sustituyentes pueden formarse mediante la modificación convencional de los grupos funcionales. Los reactivos utilizados para introducir dichos sustituyentes para anillos están bien comercialmente disponibles o bien se producen mediante los procedimientos de síntesis conocidos en la técnica.
- Un determinado compuesto representado por la fórmula (1) se puede convertir en otro compuesto representado por la fórmula (1).
- Los ejemplos de dicha reacción y modificación incluyen la introducción de sustituyentes mediante una reacción de sustitución aromática, reducción de sustituyentes, alquilación de sustituyentes, oxidación de sustituyentes, esterificación de sustituyentes, aminación de sustituyentes, y formación de anillos de heteroarilo. Se conocen bien en el campo químico los reactivos y las condiciones de reacción de dichas soluciones. Los ejemplos de reacciones de sustitución aromática concretas incluyen la introducción de alcóxidos, una reacción de diazotación, y la introducción de grupos tiol, alcohol, o halógeno. Los ejemplos de la modificación incluyen la oxidación de alquiltio a alquilsulfinilo o alquilsulfonilo.
- Los químicos orgánicos expertos pueden obtener presumiblemente los materiales y productos de partida necesarios utilizando los documentos de referencia descritos a continuación, los Ejemplos descritos en los mismos, la información incluida en los Ejemplos del presente documento, y la información a la que se hace referencia en dichos ejemplos y la adaptación de la misma.
- Cuando los materiales de partida necesarios para dichas soluciones que se han descrito anteriormente no están comercialmente disponibles, pueden formarse mediante un abordaje seleccionado entre las técnicas químicas orgánicas normalizadas, técnicas similares a la síntesis de compuestos conocidos estructuralmente similares, y técnicas similares a las soluciones descritas en los procedimientos descritos anteriormente o en los Ejemplos.
- Debe señalarse que muchos materiales de partida para los procedimientos de síntesis están comercialmente disponibles y/o se han notificado ampliamente en documentos científicos o pueden formarse a partir de productos comercialmente disponibles utilizando adecuadamente los procedimientos de síntesis notificados en documentos científicos. Como una guía general para las condiciones o reactivos de reacción, véase además la *Advanced Organic Chemistry*, vol. 4 (Jerry March, ed., publicada por John Wiley and Sons, 1992).
- Por supuesto, para muchas de las reacciones descritas en el presente documento, se prevé también que se requiera o desee en algunos casos la protección de todos los grupos fuertemente reactivos del compuesto. Un experto en la técnica sabe en cada caso cuando dicha protección se requiere o desea como un procedimiento adecuado para la mencionada protección. Se pueden usar grupos protectores convencionales de acuerdo con las técnicas normalizadas (a fines ilustrativos, véase T.W. Greene, *Protective Groups in Organic Synthesis*, John Wiley and Sons, 1991).
- Los ejemplos de los grupos protectores adecuados para el grupo hidroxilo incluyen grupos acilo, por ejemplo, grupos alcanilo (por ejemplo, acetilo), grupos aroilo (por ejemplo, benzoilo), grupos sililo (por ejemplo, trimetilsililo), y grupos arilmetilo (por ejemplo, bencilo). Está previsto que las condiciones de desprotección de los grupos protectores varíen de forma inevitable de acuerdo con la selección de los grupos protectores.
- De esta manera, por ejemplo, se pueden eliminar los grupos acilo tales como grupos alcanilo o aroilo, por ejemplo, mediante hidrólisis con una base adecuada tal como un hidróxido de metal alcalino (por ejemplo, hidróxido de litio o hidróxido sodico).
- Como alternativa, pueden eliminarse los grupos sililo tales como trimetilsililo utilizando, por ejemplo, fluoruro o una solución acuosa ácida; o pueden eliminarse los grupos arilmetilo tales como un grupo bencilo, por ejemplo, mediante la adición de hidrógeno en presencia de un catalizador soportado por paladio (por ejemplo, carbón activo).
- Los ejemplos de los grupos protectores adecuados para el grupo amino incluyen grupos acilo, por ejemplo, grupos alcanilo (por ejemplo, acetilo), grupos alcoxycarbonilo (por ejemplo, metoxycarbonilo, etoxycarbonilo, y t-butoxycarbonilo), grupos arilmetoxycarbonilo (por ejemplo, benciloxycarbonilo), y grupos aroilo (por ejemplo, benzoilo). Las condiciones de desprotección de los grupos protectores varíen de forma inevitable de acuerdo con la selección de los grupos protectores.
- De esta manera, por ejemplo, se pueden eliminar los grupos acilo tales como grupos alcanilo o alcoxycarbonilo o aroilo, por ejemplo, mediante hidrólisis con una base adecuada tal como un hidróxido de metal alcalino (por ejemplo, hidróxido de litio o hidróxido sodico).
- Como alternativa, pueden eliminarse grupos alcoxycarbonilo (por ejemplo, un grupo t-butoxycarbonilo), por ejemplo, mediante tratamiento con un ácido adecuado tal como ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, o ácido trifluoroacético. Pueden eliminarse grupos arilmetoxycarbonilo (por ejemplo, un grupo benciloxycarbonilo), por ejemplo, mediante la adición de hidrógeno en presencia de un catalizador soportado por paladio (por ejemplo, carbón activo) o mediante tratamiento con un ácido de Lewis, por ejemplo, tris(trifluoro-acetato) de boro).

Además, los ejemplos de los grupos protectores adecuados para el grupo amino primario incluyen un grupo ftaloilo, que puede eliminarse mediante tratamiento con una alquilamina (por ejemplo, dimetilaminopropilamina o 2-hidroxiethylamina) o hidrazina.

- 5 Los ejemplos de los grupos protectores adecuados para el grupo carboxilo incluyen sustituyentes esterificables, por ejemplo, grupos metilo, etilo, t-butilo, y bencilo. Está previsto que las condiciones de desprotección de los grupos protectores varíen de forma inevitable de acuerdo con la selección de los grupos protectores.

- 10 De esta manera, por ejemplo, grupos se puede eliminar un grupo de éster metílico o éster etílico, por ejemplo, grupos mediante hidrólisis con una base adecuada tal como hidróxido sódico. Por ejemplo, se puede eliminar un grupo de éster t-butílico, por ejemplo, mediante tratamiento con un ácido orgánico tal como ácido trifluoroacético. Se puede eliminar un grupo de éster bencilico, por ejemplo, grupos mediante la adición de hidrógeno en presencia de un catalizador soportado por paladio (por ejemplo, carbón activo).

Estos grupos protectores pueden eliminarse en cualquier etapa de síntesis conveniente utilizando las técnicas convencionales bien conocidas en el campo químico. Como alternativa, los grupos protectores pueden eliminarse en posteriores etapas de reacción o durante la elaboración.

- 15 La eliminación de todos los grupos protectores y la formación de la sal farmacológicamente aceptable están comprendidas entre las capacidades habituales de los químicos orgánicos usuales para usar técnicas normalizadas. Se ha descrito anteriormente información adicional acerca de estas etapas.

- 20 Cuando se requiere una forma ópticamente activa del compuesto de la presente invención, esta forma puede obtenerse sometiendo un material de partida ópticamente activo (por ejemplo, formado por derivatización asimétrica en una etapa de reacción adecuada) en una cualquiera de las soluciones descritas anteriormente; o resolviendo una forma racémica del presente compuesto o uno de sus intermedios utilizando procedimientos normalizados; o separando un diastereoisómero, si se forma, mediante cromatografía.

Además, pueden ser también útiles técnicas enzimáticas en la producción del compuesto y/o intermedio ópticamente activo.

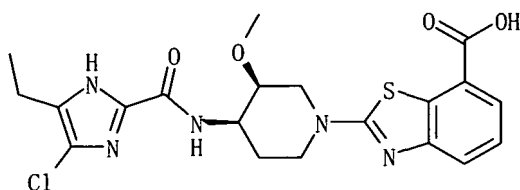
- 25 Del mismo modo, Cuando se requiere un regioisómero del compuesto de la presente invención, se puede obtener este isómero sometiendo un regioisómero puro como un material de partida a una cualquiera de las soluciones descritas anteriormente o resolviendo una mezcla de regioisómeros o sus intermedios utilizando procedimientos normalizados.

Ejemplos

- 30 La presente invención se describirá más detalladamente con referencia a los Ejemplos, Ejemplos de referencia y Ejemplos de ensayo; sin embargo, el alcance de la presente invención no está limitado a los mismos.

(Ejemplo 1) ácido cis(±)-2-(4-[(4-cloro-5-etil-1H-imidazol-2-il)carbonil]amino)-3-metoxi-piperidin-1-il)-1,3-benzotiazol-7-carboxílico

(Compuesto n° 1 ejemplificado)



- 35 (1a) Clorhidrato de 1-amino-butan-2-ona

El compuesto se sintetizó de acuerdo con el procedimiento descrito en el siguiente documento.

Synlett., 11, 2004, 2031-2033

(1b) 5-Etil-1H-imidazol-2-carboxilato de etilo

- 40 Acetato sódico (9,3 g, 113,4 mmol) se añadió a una solución de clorhidrato de 1-amino-butan-2-ona (3,41 g, 27,60 mmol) e imino(metilio)acetato tetrafluoroborato de etilo (7,45 g, 31,84 mmol) sintetizado de acuerdo con el procedimiento descrito en el documento (J. Med. Chem., 38, 1995, 2196-2201) en ácido acético (120 ml), y la mezcla se agitó a 100 °C durante cuatro horas. La solución de reacción se concentró a presión reducida y a continuación se añadió a la solución de reacción una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico, seguido de extracción con acetato de etilo. Después, la fase orgánica se lavó con salmuera y se secó con sulfato sódico anhidro. Tras concentrar a presión reducida, el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (solvente de elución: hexano/acetato de etilo = 5/1,2/1, 1/2) para obtener 3,35 g del compuesto del título en forma de un sólido de color
- 45

amarillo claro (72 %).

Espectro de RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 1,28 (3H, t, J = 7,66 Hz), 1,42 (3H, t, J = 7,15 Hz), 2,70 (2H, c, J = 7,66 Hz), 4,42 (2H, c, J = 7,15 Hz), 6,96 (1H, s).

(1c) 4-Cloro-5-etil-1H-imidazol-2-carboxilato de etilo

- 5 NCS (3,15 g, 23,59 mmol) se añadió a una solución de 5-etil-1H-imidazol-2-carboxilato de etilo obtenido en el Ejemplo (1b) (3,35 g, 19,92 mmol) en cloroformo (100 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 28 horas. Se añadió una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico a la solución de reacción, seguido de extracción con cloroformo. Después, la fase orgánica se lavó con salmuera y se secó con sulfato sódico anhidro. Tras concentrar a presión reducida, el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (disolvente de elución: hexano/acetato de etilo = 4/1,3/1) para obtener 1,81 g del compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo claro (45 %).

Espectro de RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 1,27 (3H, t, J = 7,61 Hz), 1,41 (3H, t, J = 7,12 Hz), 2,71 (2H, c, J = 7,61 Hz), 4,42 (2H, c, J = 7,12 Hz), 10,46 (1H, s).

(1d) Ácido 4-cloro-5-etil-1H-imidazol-2-carboxílico

- 15 El 4-cloro-5-etil-1H-imidazol-2-carboxilato de etilo obtenido en el Ejemplo (1c) (0,52 g, 2,56 mmol) se disolvió en metanol (8 ml) y diclorometano (2 ml), y la solución se añadió lentamente gota a gota a una solución acuosa de hidróxido de litio 3 N (3,5 ml, 10,5 mmol) calentada a 70 °C. Después de agitar a dicha temperatura durante 40 minutos, la solución de reacción se concentró a presión reducida y se añadió ácido clorhídrico 1 N gota a gota hasta que el pH sea 7. A continuación, la purificación mediante cromatografía en columna de gel de sílice en fase invertida (disolvente de elución: agua destilada) proporcionó 0,48 g del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (100 %).

Espectro de RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 1,10 (3H, t, J = 7,32 Hz), 2,44-2,51 (2H, m).

(1e) cis(l)-4-amino-3-metoxipiperidin-1-carboxilato de terc-butilo

El compuesto se sintetizó de acuerdo con el procedimiento descrito en el siguiente documento.

- 25 Documento WO 2006/087543 A1

(1f) 2-Bromo-1,3-benzotiazol-7-carboxilato de etilo

El compuesto se sintetizó de acuerdo con el procedimiento descrito en el siguiente documento.

Documento WO 2006/087543 A1

(1g) cis(±)-4-[[[4-Cloro-5-etil-1H-imidazol-2-il]carbonil]amino]-3-metoxipiperidin-1-carboxilato de terc-butilo

- 30 Clorhidrato de WSC (580 mg, 3,02 mmol) y DMAP (125 mg, 1,02 mmol) se añadieron a una solución de cis(±)-4-amino-3-metoxipiperidin-1-carboxilato de terc-butilo obtenido en el Ejemplo (1e) (230 mg, 0,99 mmol) y 4-cloro-5-etil-1H-imidazol-2-carboxilato de etilo obtenido en el Ejemplo (1d) (85 mg, 0,49 mmol) en DMA (5 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante tres horas. Se añadió a la solución de reacción ácido clorhídrico diluido, seguido de extracción con acetato de etilo. Después, la fase orgánica se lavó con agua, solución acuosa saturada de bicarbonato sódico y salmuera, y se secó con sulfato sódico anhidro. Tras concentrar a presión reducida, el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (disolvente de elución: hexano/acetato de etilo = 1/1, acetato de etilo) para obtener 117 mg del compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo claro (62 %).

- 35 Espectro de RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 1,26 (3H, t, J = 7,62 Hz), 1,47 (9H, s), 1,57-1,70 (1H, m), 1,78-1,92 (1H, m), 2,68 (2H, c, J = 7,62 Hz), 2,74-2,84 (2H, m), 3,33-3,39 (2H, m), 3,41 (3H, s), 4,05-4,50 (2H, m), 7,44-7,52 (1H, m), 11,27 (1H, s).

(1h) cis(±)-2-(4-[[[4-cloro-5-etil-1H-imidazol-2-il]carbonil]amino]-3-metoxipiperidin-1-il)-1,3-benzotiazol-7-carboxilato de etilo

- 45 cis(±)-4-[[[4-Cloro-5-etil-1H-imidazol-2-il]carbonil]amino]-3-metoxipiperidin-1-carboxilato de terc-butilo obtenido en el Ejemplo (1g) (117 mg, 0,30 mmol) se disolvió en metanol (2 ml). Se añadió una solución de ácido clorhídrico 4 N en acetato de etilo (5 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una hora. Después de concentrar a presión reducida, el residuo se disolvió en DMF (3 ml).

- 50 Se añadió diisopropiletilamina (0,32 ml, 1,84 mmol) y 2-bromo-1,3-benzotiazol-7-carboxilato de etilo obtenido en el Ejemplo (1f) (87 mg, 0,30 mmol), y la mezcla se agitó a 70 °C durante dos horas. Se añadió a la solución de reacción ácido clorhídrico diluido, seguido de extracción con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con agua, solución acuosa saturada de bicarbonato sódico y salmuera, y se secó con sulfato sódico anhidro. Tras concentrar a presión reducida, el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (disolvente de elución: hexano/acetato de etilo = 5/1, acetato de etilo) para obtener 97 mg del compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo claro (65 %).

Espectro de RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ ppm: 1,28 (3H, t, $J = 7,57$ Hz), 1,44 (3H, t, $J = 7,12$ Hz), 1,82-1,88 (1H, m), 2,05-2,16 (1H, m), 2,70 (2H, c, $J = 7,57$ Hz), 3,20-3,33 (2H, m), 3,45 (3H, s), 3,55 (1H, s a), 4,23-4,34 (2H, m), 4,45 (2H, c, $J = 7,12$ Hz), 4,58-4,67 (1H, m), 7,31-7,41 (1H, m), 7,53 (1H, d, $J = 9,03$ Hz), 7,70 (1H, dd, $J = 7,93, 1,10$ Hz), 7,74-7,83 (1H, m), 11,33 (1H, s).

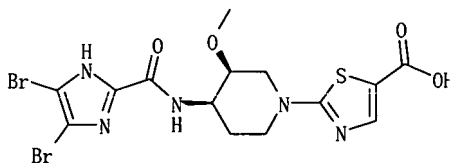
5 (1i) ácido $\text{cis}(\pm)$ -2-(4-[[4-Cloro-5-etil-1H-imidazol-2-il]carbonil]amino)-3-metoxipiperidin-1-il)-1,3-benzotiazol-7-carboxílico

10 $\text{cis}(\pm)$ -2-(4-[[4-Cloro-5-etil-1H-imidazol-2-il]carbonil]amino)-3-metoxipiperidin-1-il)-1,3-benzotiazol-7-carboxilato de etilo obtenido en el Ejemplo (1h) (95 mg, 0,19 mmol) se disolvió en metanol (5 ml) y diclorometano (2 ml). Se añadió una solución acuosa de hidróxido de litio 2 N (3 ml), y la mezcla se agitó a 70 °C durante 1,5 horas. El disolvente orgánico se evaporó opresión reducida y se añadió ácido clorhídrico 1 N hasta que el pH de la solución fue de aproximadamente 4. El sólido resultante se recogió por filtración y se lavó con agua destilada para obtener 75 mg del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (84 %).

15 Espectro de RMN ^1H (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 1,14 (3H, t, $J = 7,56$ Hz), 1,68-1,77 (1H, m), 1,85-1,99 (1H, m), 2,55 (2H, c, $J = 7,56$ Hz), 3,35-3,45 (5H, m), 3,60 (1H, s a), 4,07-4,17 (1H, m), 4,20-4,30 (1H, m), 4,36-4,48 (1H, m), 7,36-7,43 (1H, m), 7,63-7,71 (3H, m), 13,38 (1H, s a), 13,48 (1H, s a). Espectro de masas (IEN): m/z 464 (M+H) $^+$.

(Ejemplo 2) Ácido $\text{cis}(\pm)$ -2-(4-[[4,5-dibromo-1H-imidazol-2-il]carbonil]amino)-3-metoxipiperidin-1-il)-1,3-tiazol-5-carboxílico

(Compuesto n° 2 ejemplificado)



20 (2a) Ácido 4,5-dibromoimidazol-2-carboxílico

El compuesto se sintetizó de acuerdo con el procedimiento descrito en el siguiente documento.

J. Heterocycle. Chem., 17, 1980, 409-411

(2b) $\text{cis}(\pm)$ -4-[[4,5-Dibromo-1H-imidazol-2-il]carbonil]amino)-3-metoxipiperidin-1-carboxilato de terc-butilo

25 Se realizó la misma operación que en el Ejemplo (1g) usando el $\text{cis}(\pm)$ -4-amino-3-metoxipiperidin-1-carboxilato de terc-butilo obtenido de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo (1e) (300 mg, 1,30 mmol), ácido 4,5-dibromoimidazol-2-carboxílico obtenido en el Ejemplo (2a) (300 mg, 1,11 mmol), clorhidrato de WSC (460 mg, 2,40 mmol) y DMAP (50 mg, 0,41 mmol), para obtener 384 mg del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (72 %).

30 Espectro de RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ ppm: 1,48 (9H, s), 1,68-1,71 (1H, m), 1,86-1,93 (1H, m), 2,72-2,85 (2H, m), 3,39-3,42 (1H, m), 3,42 (3H, s), 4,18-4,21 (2H, m), 4,37-4,44 (1H, m), 7,55 (1H, s a).

(2c) $\text{cis}(\pm)$ -2-(4-[[4,5-Dibromo-1H-imidazol-2-il]carbonil]amino)-3-metoxipiperidin-1-il)-1,3-tiazol-5-carboxilato de etilo

35 Se realizó la misma operación que en el Ejemplo (1h) pero utilizando el $\text{cis}(\pm)$ -4-[[4,5-dibromo-1H-imidazol-2-il]carbonil]amino)-3-metoxipiperidin-1-carboxilato de terc-butilo obtenido en el Ejemplo (2b) (384 mg, 0,80 mmol), una solución de ácido clorhídrico 4 N en acetato de etilo (8 ml), diisopropiletilamina (0,7 ml, 4,02 mmol) y 2-bromo-1,3-tiazol-5-carboxilato de etilo (0,15 ml, 1,00 mmol), para obtener 249 mg del compuesto del título en forma de una sustancia sólida de color naranja (58 %).

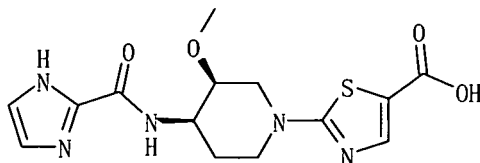
Espectro de RMN ^1H (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 1,25 (3H, t, $J = 7,05$ Hz), 1,67-1,71 (1H, m), 1,87-1,92 (1H, m), 3,32 (3H, s), 3,59 (1H, s a), 3,93-4,05 (2H, m), 4,21 (2H, c, $J = 7,05$ Hz), 4,21-4,25 (2H, m), 4,31-4,36 (1H, m), 7,82 (1H, s), 7,87 (1H, d, $J = 8,20$ Hz).

40 (2d) Ácido $\text{cis}(\pm)$ -2-(4-[[4,5-dibromo-1H-imidazol-2-il]carbonil]amino)-3-metoxipiperidin-1-il)-1,3-tiazol-5-carboxílico

45 Se realizó la misma operación que en el Ejemplo (1i) pero utilizando el $\text{cis}(\pm)$ -2-(4-[[4,5-dibromo-1H-imidazol-2-il]carbonil]amino)-3-metoxipiperidin-1-il)-1,3-tiazol-5-carboxilato de etilo obtenido en el Ejemplo (2c) (249 mg, 0,46 mmol) y una solución acuosa de hidróxido de litio 2 N (10 ml), para obtener 164 mg del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (69 %). Espectro de RMN ^1H (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 1,67-1,70 (1H, m), 1,85-1,93 (1H, m), 3,29-3,34 (2H, m), 3,33 (3H, s), 3,58 (1H, s a), 3,91-3,94 (1H, m), 4,19-4,23 (1H, m), 4,30-4,33 (1H, m), 7,74 (1H, s), 7,83 (1H, d, $J = 8,20$ Hz), 12,61 (1H, s a). Espectro de masas (BAR): m/z 510 (M+H) $^+$.

(Ejemplo 3) Ácido $\text{cis}(\pm)$ -4-[[1H-imidazol-2-il]carbonil]amino]-3-metoxipiperidin-1-il)-1,3-tiazol-5-carboxílico

(Compuesto n° 3 ejemplificado)



(3a) Ácido 1H-Imidazol-2-carboxílico

El compuesto se sintetizó de acuerdo con el procedimiento descrito en el siguiente documento.

5 J. Org. Chem., 60, 1995, 1090-1092

(3b) cis(±)-4-[(1H-Imidazol-2-ilcarbonyl)amino]-3-metoxipiperidin-1-carboxilato de terc-butilo

Se realizó la misma operación que en el Ejemplo (1g) pero utilizando el cis(±)-4-amino-3-metoxipiperidin-1-carboxilato de terc-butilo obtenido según el procedimiento descrito en el Ejemplo (1e) (0,20 g, 0,87 mmol), Ácido 1H-imidazol-2-carboxílico obtenido en el Ejemplo (3a) (91 mg, 0,81 mmol), clorhidrato de WSC (0,36 g, 1,88 mmol) y DMAP (10 mg, 0,083 mmol), para obtener 138 mg del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (58 %).

10 Espectro de RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 1,47 (9H, s), 1,80-1,93 (1H, m), 2,04-2,17 (1H, m), 2,72-3,01 (2H, m), 3,35-3,41 (1H, m), 3,42 (3H, s), 3,97-4,20 (2H, m), 4,33-4,56 (1H, m), 7,15-7,16 (2H, m), 7,60 (1H, s a).

(3c) cis(±)-{4-[(1H-imidazol-2-ilcarbonyl)amino]-3-metoxipiperidin-1-il}-1,3-tiazol-5-carboxilato de etilo

15 Se realizó la misma operación que en el Ejemplo (1 h) pero utilizando el cis(±)-4-[(1H-imidazol-2-ilcarbonyl)amino]-3-metoxipiperidin-1-carboxilato de terc-butilo obtenido en el Ejemplo (3b) (135 mg, 0,42 mmol), una solución de ácido clorhídrico 4 N en acetato de etilo (7 ml), diisopropiletamina (0,3 ml, 1,72 mmol) y 2-bromo-1,3-tiazol-5-carboxilato de etilo (0,06 ml, 0,41 mmol), para obtener 67 mg del compuesto del título en forma de una sustancia sólida de color naranja (43 %).

20 Espectro de RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 1,25 (3H, t, J = 7,07 Hz), 1,67-1,77 (1H, m), 1,78-1,90 (1H, m), 3,28-3,41 (2H, m), 3,34 (3H, s), 3,58 (1H, s a), 3,90-3,99 (1H, m), 4,20-4,28 (1H, m), 4,21 (2H, c, J = 7,07 Hz), 4,31-4,41 (1H, m), 7,04 (1H, s a), 7,29 (1H, s a), 7,68 (1H, d, J = 8,78 Hz), 7,82 (1H, s), 13,13 (1H, s a).

(3d) Ácido cis(±)-{4-[(1H-imidazol-2-ilcarbonyl)amino]-3-metoxipiperidin-1-il}-1,3-tiazol-5-carboxílico

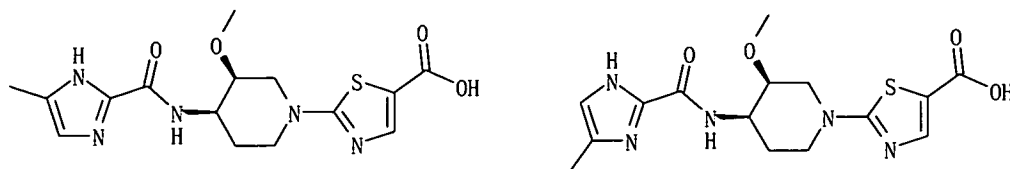
25 Se realizó la misma operación que en el Ejemplo (1i) pero utilizando el cis(±)-{4-[(1H-imidazol-2-ilcarbonyl)amino]-3-metoxipiperidin-1-il}-1,3-tiazol-5-carboxilato de etilo obtenido en el Ejemplo (3c) (67 mg, 0,18 mmol) y una solución acuosa de hidróxido de litio 2 N (4 ml), para obtener 45 mg del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (71 %).

30 Espectro de RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 1,64-1,74 (1H, m), 1,77-1,89 (1H, m), 3,10-3,21 (2H, m), 3,34 (3H, s), 3,53 (1H, s a), 3,76-3,86 (1H, m), 4,11-4,25 (2H, m), 7,03 (1H, s a), 7,13 (1H, s), 7,28 (1H, s a), 7,65 (1H, d, J = 8,54 Hz), 13,12 (1H, s a). Espectro de masas (BAR): m/z 352 (M+H)⁺.

(Ejemplo 4) Ácido

cis(±)-(3-Metoxi-4-[[4-metil-1H-imidazol-2-il]carbonyl]amino]piperidin-1-il)-1,3-tiazol-5-carboxílico y ácido cis(±)-(3-metoxi-4-[[5-metil-1H-imidazol-2-il]carbonyl]amino]piperidin-1-il)-1,3-tiazol-5-carboxílico

(Compuesto n° 4 ejemplificado)



35

(4a) 1-[[2-(Trimetilsilil)etoxi]metil]-4-metilimidazol y 1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-5-metilimidazol

Los compuestos se sintetizaron de acuerdo con el procedimiento descrito en el siguiente documento.

J. Org. Chem., 38, 1973, 1437-1438

40 (4b) 4-metil-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1H-imidazol-2-carboxilato de etilo y 5-metil-1-[[2-(trimetil-silil)etoxi]metil]-1H-imidazol-2-carboxilato de etilo

Una solución de una mezcla aproximadamente 1:1 de 1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-4-metilimidazol y 1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-5-metilimidazol obtenida en el Ejemplo (4a) (1,93 g, 9,01 mmol) en THF (50 ml) se enfrió a -78 °C. Una solución de n-butil litio 1,58 M en hexano (6 ml, 9,48 mmol) se añadió gota a gota a lo anterior y la mezcla se agitó durante una hora. A continuación, se añadió cloroformiato de etilo (1 ml, 10,46 mmol), y la mezcla se calentó a temperatura ambiente y se agitó adicionalmente durante una hora. Se añadió salmuera a la solución de reacción, seguido de extracción con acetato de etilo. Después, la fase orgánica se lavó con salmuera y se secó con sulfato sódico anhidro. Tras concentrar a presión reducida, el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (solvente de elución: hexano/acetato de etilo = 3/1,2/1, 1/1) para obtener 0,50 g del compuesto del título como una mezcla aproximadamente 1:1 y una sustancia oleosa de color amarillo pálido (20 %).

Espectro de RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: -0,01 (9H x 1/2, s), 0,00 (9H x 1/2, s), 0,86-1,00 (2H, m), 1,44 (3H, t, J = 7,07 Hz), 2,30 (3H x 1/2, s), 2,35 (3H x 1/2, s), 3,55-3,60 (2H, m), 4,39-4,46 (2H, m), 5,76 (2H x 1/2, s), 5,83 (2H x 1/2, s), 6,97 (1H x 1/2, s), 7,02 (1H x 1/2, s).

(4c) cis(±)-3-Metoxi-4-[[4-metil-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1H-imidazol-2-il]carbonil]amino}piperidin-1-carboxilato de terc-butilo y cis(±)-3-metoxi-4-[[5-metil-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1H-imidazol-2-il]carbonil]amino}piperidin-1-carboxilato de terc-butilo

La mezcla aproximadamente 1:1 del 4-metil-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1H-imidazol-2-carboxilato de etilo y el 5-metil-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1H-imidazol-2-carboxilato de etilo obtenida en el Ejemplo (4b) (0,35 g, 1,23 mmol) se disolvió en metanol (8 ml). Se añadió una solución acuosa de hidróxido sódico 1 N (8 ml, 8 mmol), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una hora. La solución de reacción se concentró a presión reducida y se añadió ácido clorhídrico 1 N gota a gota hasta que el pH sea 7. A continuación, la purificación mediante cromatografía en columna de gel de sílice de fase invertida (disolvente de elución: agua destilada, acetonitrilo/agua destilada: 3/7) proporcionó 0,12 g de ácido carboxílico. El ácido carboxílico resultante (0,12 g, 0,48 mmol) y el cis(±)-4-amino-3-metoxi piperidin-1-carboxilato de terc-butilo obtenido de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo (1e) (0,20 g, 0,87 mmol) se disolvieron en diclorometano. Se añadieron Clorhidrato de WSC (0,19 g, 0,99 mmol), trietilamina (0,2 ml, 1,43 mmol) y DMAP (10 mg, 0,083 mmol), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2,5 horas. Se añadió a la solución de reacción ácido clorhídrico diluido, seguido de extracción con diclorometano. Después, la fase orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico y salmuera, y se secó con sulfato sódico anhidro. Tras concentrar a presión reducida, el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (disolvente de elución: hexano/acetato de etilo = 5/1, 1/1) para obtener 92 mg del compuesto del título como una mezcla aproximadamente 3:1 y una sustancia oleosa de color amarillo pálido (16 %).

Espectro de RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: -0,04 (9H x 1/4, s), -0,02 (9H x 3/4, s), 0,86-0,94 (2H, m), 1,47 (9H x 3/4, s), 1,60 (9H x 1/4, s), 1,62-1,71 (1H, m), 1,78-1,92 (1H, m), 2,23 (3H x 3/4, s), 2,31 (3H x 1/4, s), 3,32-3,40 (2H, m), 3,41 (3H x 1/4, s), 3,43 (3H x 3/4, s), 3,53-3,61 (3H, m), 4,07-4,52 (3H, m), 5,81 (2H x 3/4, s), 5,91 (2H x 1/4, s), 6,80 (1H x 1/4, s), 6,92 (1H x 3/4, s), 7,70 (1H, s a).

(4d) cis(±)-(3-Metoxi-4-[[4-metil-1H-imidazol-2-il]carbonil]amino}piperidin-1-il)-1,3-tiazol-5-carboxilato de etilo y cis(±)-(3-metoxi-4-[[5-metil-1H-imidazol-2-il]carbonil]amino}piperidin-1-il)-1,3-tiazol-5-carboxilato de etilo

Se realizó la misma operación que en el Ejemplo (1h) pero utilizando la mezcla aproximadamente 3:1 del cis(±)-3-metoxi-4-[[4-metil-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1H-imidazol-2-il]carbonil]amino}piperidin-1-carboxilato de terc-butilo y el cis(±)-3-metoxi-4-[[5-metil-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1H-imidazol-2-il]carbonil]amino}piperidin-1-carboxilato de terc-butilo obtenida en el Ejemplo (4c) (90 mg, 0,19 mmol), una solución de ácido clorhídrico 4 N en acetato de etilo (4 ml, 16 mmol), diisopropiletilamina (0,14 ml, 0,80 mmol) y 2-bromo-1,3-tiazol-5-carboxilato de etilo (0,045 ml, 0,30 mmol), para obtener 80 mg del compuesto del título como una mezcla aproximadamente 3:1 y una sustancia oleosa de color amarillo (80 %).

Espectro de RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: -0,03 (9H x 1/4, s), -0,02 (9H x 3/4, s), 0,86-0,96 (2H, m), 1,34 (3H, t, J = 7,11 Hz), 1,55-1,58 (1H, m), 1,78-1,87 (1H, m), 2,23 (3H, s), 2,32 (3H x 3/4, s), 3,12-3,19 (1H x 1/4, m), 3,20-3,30 (1H, m), 3,43 (3H x 1/4, s), 3,44 (3H x 3/4, s), 3,52-3,62 (3H, m), 3,93-4,02 (1H, m), 4,21-4,31 (1H, m), 4,29 (2H, c, J = 7,11 Hz), 4,49-4,58 (1H, m), 5,82 (2H x 3/4, s), 5,90 (2H x 1/4, s), 6,81 (1H x 1/4, s), 6,93 (1H x 3/4, s), 7,68-7,78 (1H, m), 7,84 (1H, s).

(4e) Ácido cis(±)-(3-Metoxi-4-[[4-metil-1H-imidazol-2-il]carbonil]amino}piperidin-1-il)-1,3-tiazol-5-carboxílico y ácido cis(±)-(3-metoxi-4-[[5-metil-1H-imidazol-2-il]carbonil]amino}piperidin-1-il)-1,3-tiazol-5-carboxílico

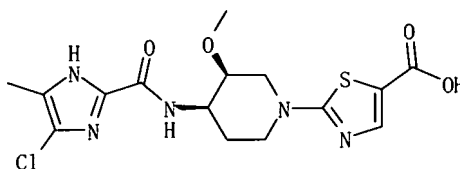
La mezcla aproximadamente 3:1 de cis(±)-(3-metoxi-4-[[4-metil-1H-imidazol-2-il]carbonil]amino}piperidin-1-il)-1,3-tiazol-5-carboxilato de etilo y cis(±)-(3-metoxi-4-[[5-metil-1H-imidazol-2-il]carbonil]amino}piperidin-1-il)-1,3-tiazol-5-carboxilato de etilo obtenida en el Ejemplo (4d) (79 mg, 0,15 mmol) se disolvió en etanol (1 ml). Se añadió una solución de ácido clorhídrico 4 N en acetato de etilo (5 ml, 20 mmol), y la mezcla se calentó a temperatura de reflujo durante dos horas. La solución de reacción se concentró a presión reducida, se diluyó con diclorometano, se lavó con una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico y salmuera, y se secó con sulfato sódico anhidro. Tras concentrar a presión reducida, el residuo se disolvió en metanol (5 ml) y diclorometano (2 ml). La solución se sometió a las mismas operaciones que en el Ejemplo (1i) usando una solución acuosa de hidróxido de litio 2 N (4 ml, 8 mmol), para obtener 42 mg del compuesto del título

como una mezcla aproximadamente 3:2 y un sólido de color blanco (77 %).

Espectro de RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆ δ (ppm): 1,70-1,86 (2H, m), 2,14 (3H x 2/5, s), 2,18 (3H x 3/5, s), 3,26-3,40 (2H, m), 3,31 (3H, s), 3,57 (1H, s a), 3,88-3,97 (1H, m), 4,16-4,40 (2H, m), 6,73 (1H x 2/5, s), 6,99 (1H x 3/5, s), 7,52-7,62 (1H, m), 7,73 (1H, s), 12,55-12,68 (1H, m), 12,75-12,90 (1H, m). Espectro de masas (BAR): m/z 366 (M+H)⁺.

5 **(Ejemplo 5) Ácido cis(±)-2-(4-[[[4-cloro-5-metil-1H-imidazol-2-il)carbonil]amino]-3-metoxi-piperidin-1-il)-1,3-tiazol-5-carboxílico**

(Compuesto n° 5 ejemplificado)



(5a) 5-Metil-1H-imidazol-2-carboxilato de etilo

10 El compuesto se sintetizó de acuerdo con el procedimiento descrito en el siguiente documento.

J. Org. Chem., 38, 1973, 1437-1438

(5b) 4-Cloro-5-metil-1H-imidazol-2-carboxilato de etilo

Se realizó la misma operación que en el Ejemplo (1c) pero utilizando el 5-metil-1H-imidazol-2-carboxilato de etilo obtenido en el Ejemplo (5a) (0,50 g, 3,23 mmol) y NCS (0,44 g, 3,25 mmol), para obtener 0,50 g del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (82 %).

15 Espectro de RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 1,41 (3H, t, J = 7,15 Hz), 2,32 (3H, s), 4,42 (2H, c, J = 7,15 Hz), 10,53 (1H, s a).

(5c) Ácido 4-cloro-5-metil-1H-imidazol-2-carboxílico

Se realizó la misma operación que en el Ejemplo (1d) pero utilizando el 4-cloro-5-metil-1H-imidazol-2-carboxilato de etilo obtenido en el Ejemplo (5b) (0,50 g, 2,65 mmol) y una solución acuosa de hidróxido de litio 3 N (4 ml), para obtener 0,35 g del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (82 %).

20 Espectro de RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆ δ (ppm): 2,21 (3H, s), 10,02 (1H, s a).

(5d) cis(±)-2-(4-Amino-3-metoxipiperidin-1-il)-1,3-tiazol-5-carboxilato de etilo

Se realizó la misma operación que en el Ejemplo (1h) pero utilizando el cis(±)-4-amino-3-metoxipiperidin-1-carboxilato de terc-butilo obtenido de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo (1e) (3,00 g, 13,03 mmol), una solución de ácido clorhídrico 4 N en acetato de etilo (120 ml, 480 mmol), diisopropiletilamina (13 ml, 78,16 mmol) y 2-bromo-4-metil-1,3-tiazol-5-carboxilato de etilo (3,23 g, 13,68 mmol), para obtener 2,41 g del compuesto del título en forma de una sustancia oleosa de color amarillo (65 %).

25 Espectro de RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ ppm: 1,32 (3H, t, J = 7,20 Hz), 1,66-1,85 (2H, m), 2,96-3,03 (1H, m), 3,20-3,26 (2H, m), 3,42 (3H, s), 3,42-3,46 (1H, m), 3,89-3,99 (1H, m), 4,23-4,38 (3H, m), 7,77 (1H, s).

(5e) cis(±)-2-(4-[[[4-Cloro-5-metil-1H-imidazol-2-il)carbonil]amino]-3-metoxipiperidin-1-il)-1,3-tiazol-5-carboxilato de etilo

Se realizó la misma operación que en el Ejemplo (1g) pero utilizando el cis(±)-2-(4-amino-3-metoxipiperidin-1-il)-1,3-tiazol-5-carboxilato de etilo obtenido en el Ejemplo (5d) (0,21 g, 0,73 mmol), el ácido 4-cloro-5-metil-1H-imidazol-2-carboxílico obtenido en el Ejemplo (5c) (0,10 g, 0,64 mmol), clorhidrato de WSC (0,27 g, 1,41 mmol) y DMAP (10 mg, 0,083 mmol), para obtener 54 mg del compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo claro (20 %).

35 Espectro de RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 1,34 (3H, t, J = 7,12 Hz), 1,78-1,86 (1H, m), 1,99-2,13 (1H, m), 2,30 (3H, s), 3,11-3,17 (1H, m), 3,20-3,30 (1H, m), 3,42 (3H, s), 3,53 (1H, s a), 3,95-4,04 (1H, m), 4,22-4,32 (1H, m), 4,30 (2H, c, J = 7,12 Hz), 4,52-4,60 (1H, m), 7,43-7,49 (1H, m), 7,84 (1H, s), 11,01 (1H, s a).

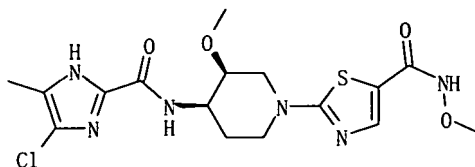
(5f) Ácido cis(±)-2-(4-[[[4-cloro-5-metil-1H-imidazol-2-il)carbonil]amino]-3-metoxipiperidin-1-il)-1,3-tiazol-5-carboxílico

Se realizó la misma operación que en el Ejemplo (1i) pero utilizando el cis(±)-2-(4-[[[4-cloro-5-metil-1H-imidazol-2-il)carbonil]amino]-3-metoxipiperidin-1-il)-1,3-tiazol-5-carboxilato de etilo obtenido en el Ejemplo (5e) (54 mg, 0,12 mmol) y una solución acuosa de hidróxido de litio 2 N (2 ml), para obtener 11 mg del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (22 %).

45 Espectro de RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆ δ (ppm): 1,65-1,74 (2H, m), 1,81-1,94 (2H, m), 2,16 (3H, s), 3,30-3,34 (1H, m), 3,32 (3H, s), 3,57 (1H, s a), 3,87-3,97 (1H, m), 4,17-4,38 (2H, m), 7,66 (1H, d, J = 8,54 Hz), 7,72 (1H, s), 13,35 (1H, s a). Espectro de masas (BAR): m/z 400 (M+H)⁺.

(Ejemplo 6) cis(±)-2-(4-[[4-cloro-5-metil-1H-imidazol-2-il]carbonil]amino)-3-metoxi-piperidin-1-il)-N-metoxi-1,3-tiazol-5-carboxamida

(Compuesto nº 6 ejemplificado)



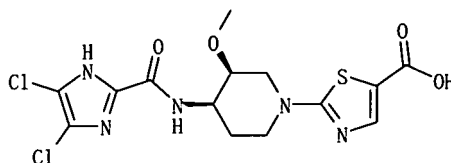
- 5 (6a) cis(±)-2-(4-[[4-Cloro-5-metil-1H-imidazol-2-il]carbonil]amino)-3-metoxi-piperidin-1-il)-N-metoxi-1,3-tiazol-5-carboxamida

Se realizó la misma operación que en el Ejemplo (1g) pero utilizando el ácido cis(±)-2-(4-[[4-cloro-5-metil-1H-imidazol-2-il]carbonil]amino)-3-metoxipiperidin-1-il)-1,3-tiazol-5-carboxílico obtenido de acuerdo con el procedimiento descrito en Ejemplo (5f) (17 mg, 0,045 mmol), O-metilhidroxilamina (15 mg, 0,18 mmol), clorhidrato de WSC (0,46 g, 0,24 mmol) y DMAP (5 mg, 0,042 mmol), para obtener 3,5 mg del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (18 %).

- 10 Espectro de RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 1,78-1,87 (1H, m), 1,98-2,11 (1H, m), 2,30 (3H, s), 3,12-3,18 (1H, m), 3,20-3,30 (1H, m), 3,42 (3H, s), 3,53 (1H, s a), 3,83 (3H, s), 3,96-4,04 (1H, m), 4,22-4,32 (1H, m), 4,52-4,62 (1H, m), 7,26 (OH, s), 7,43-7,50 (1H, m), 7,88 (1H, s), 8,29 (1H, s a), 10,87 (1H, s a). Espectro de masas (IEN): m/z 429 (M+H)⁺.

- 15 **(Ejemplo 7) Ácido cis(±)-2-(4-[[4,5-dicloro-1H-imidazol-2-il]carbonil]amino)-3-metoxi-piperidin-1-il)-1,3-tiazol-5-carboxílico**

(Compuesto nº 7 ejemplificado)



(7a) 2-Bromo-4,5-dicloro-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1H-imidazol

- 20 2-Bromo-4,5-dicloro-1H-imidazol (1,1 g, 5,09 mmol) se disolvió en THF (30 ml), e hidruro sódico (0,29 g, 6,65 mmol) se añadió con enfriamiento mediante hielo, seguido por agitación durante 15 minutos. 2-(Clorometoxi)etiltrimetilsilano (1 ml, 5,65 mmol) se añadió a la solución de reacción, y la mezcla se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 40 minutos. Se añadió a la solución de reacción una solución acuosa de cloruro de amonio, seguido de extracción con acetato de etilo. Después, la fase orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico y salmuera, y se secó con sulfato sódico anhidro. Tras concentrar a presión reducida, el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (disolvente de elución: hexano/acetato de etilo = 20/1, 10/1) para obtener 1,76 g del compuesto del título en forma de una sustancia oleosa de color amarillo pálido (100 %).
- 25 Espectro de RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 0,00 (9H, s), 0,93 (2H, t, J = 8,23 Hz), 3,60 (2H, t, J = 8,23 Hz), 5,29 (2H, s).

- 30 (7b) 4,5-Dicloro-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1H-imidazol-2-carboxilato de etilo

Se realizó la misma operación que en el Ejemplo (4b) pero utilizando el 2-bromo-4,5-dicloro-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1H-imidazol obtenido en el Ejemplo (7a) (0,95 g, 2,55 mmol), una solución de n-butil litio 1,58 M en hexano (1,9 ml, 3,00 mmol) y cianoformiato de etilo (0,33 ml, 3,34 mmol), para obtener 0,59 g del compuesto del título en forma de una sustancia oleosa de color amarillo pálido (67 %).

- 35 Espectro de RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 0,01 (9H, s), 0,90-0,99 (2H, m), 1,46 (3H, t, J = 7,17 Hz), 3,61-3,68 (2H, m), 4,47 (2H, c, J = 7,17 Hz), 5,87 (2H, s).

(7c) 4,5-Dicloroimidazol-2-carboxilato de etilo

El 4,5-dicloro-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1 H-imidazol-2-carboxilato de etilo obtenido en el Ejemplo (7b) (0,61 g, 1,79 mmol) se disolvió en etanol (3 ml). Se añadió una solución de ácido clorhídrico 4 N en acetato de etilo (15 ml), y la mezcla se calentó a temperatura de reflujo durante una hora. La solución de reacción se concentró a presión reducida, se diluyó con acetato de etilo, se lavó con salmuera y se secó con sulfato sódico anhidro. Tras concentrar a presión reducida, el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (disolvente de elución: hexano/acetato de etilo = 10/1, 1/1) para obtener 0,24 g del compuesto del título en forma de una sustancia oleosa de color amarillo pálido (65 %).

- 45 Espectro de masas (BAR): m/z 210 (M+H)⁺.

(7d) Ácido 4,5-dicloroimidazol-2-carboxílico

Se realizó la misma operación que en el Ejemplo (1d) pero utilizando el 4,5-dicloroimidazol-2-carboxilato de etilo obtenido en el Ejemplo (7c) (0,24 g, 1,16 mmol) y una solución acuosa de hidróxido de litio 2 N (5 ml), para obtener 0,16 g del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (76 %).

5 Espectro de masas (BAR): m/z 181 (M+H)⁺.

(7e) cis(±)-2-(4-((4,5-Dicloro-1H-imidazol-2-il)carbonil)amino)-3-metoxipiperidin-1-il)-1,3-tiazol-5-carboxilato de etilo

Se realizó la misma operación que en el Ejemplo (1g) pero utilizando el cis(±)-2-(4-amino-3-metoxipiperidin-1-il)-1,3-tiazol-5-carboxilato de etilo obtenido de acuerdo con el procedimiento descrito en Ejemplo (5d) (0,23 g, 0,81 mmol), ácido 4,5-dicloroimidazol-2-carboxílico obtenido en el Ejemplo (7d) (84 mg, 0,46 mmol), clorhidrato de WSC (0,24 g, 1,25 mmol) y DMAP (10 mg, 0,083 mmol), para obtener 49 mg del compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo claro (24 %).

10 Espectro de RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 1,34 (3H, t, J = 7,12 Hz), 1,79-1,88 (1H, m), 1,99-2,10 (1H, m), 3,10-3,17 (1H, m), 3,20-3,30 (1H, m), 3,43 (3H, s), 3,53 (1H, s a), 3,94-4,04 (1H, m), 4,23-4,32 (1H, m), 4,30 (2H, c, J = 7,12 Hz), 4,52-4,61 (1H, m), 7,48 (1H, d, J = 8,79 Hz), 7,84 (1H, s).

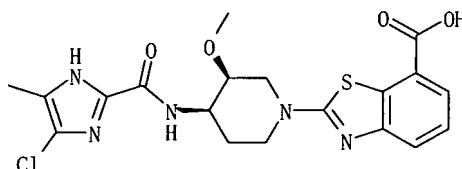
15 (7f) Ácido cis(±)-2-(4-((4,5-Dicloro-1H-imidazol-2-il)carbonil)amino)-3-metoxipiperidin-1-il)-1,3-tiazol-5-carboxílico

Se realizó la misma operación que en el Ejemplo (1i) pero utilizando el cis(±)-2-(4-((4,5-dicloro-1H-imidazol-2-il)carbonil)amino)-3-metoxipiperidin-1-il)-1,3-tiazol-5-carboxilato de etilo obtenido en el Ejemplo (7e) (49 mg, 0,11 mmol) y una solución acuosa de hidróxido de litio 2 N (2 ml), para obtener 18 mg del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (38 %).

20 Espectro de RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 1,63-1,73 (1H, m), 1,80-1,93 (1H, m), 3,27-3,36 (2H, m), 3,30 (3H, s), 3,56 (3H, s a), 3,87-3,98 (1H, m), 4,15-4,25 (1H, m), 4,27-4,38 (1H, m), 7,70-7,77 (1H, m), 7,74 (1H, s). Espectro de masas (IEN): m/z 421 (M+H)⁺.

(Ejemplo 8) Ácido cis(±)-2-(4-((4-cloro-5-metil-1H-imidazol-2-il)carbonil)amino)-3-metoxipiperidin-1-il)-1,3-benzotiazol-7-carboxílico

25 (Compuesto n° 8 ejemplificado)



(8a) cis(±)-4-((4-Cloro-5-metil-1H-imidazol-2-il)carbonil)amino)-3-metoxipiperidin-1-carboxilato de terc-butilo

30 Se realizó la misma operación que en el Ejemplo (1g) pero utilizando el cis(±)-4-amino-3-metoxipiperidin-1-carboxilato de terc-butilo obtenido según el procedimiento descrito en el Ejemplo (1e) (1 g, 4,34 mmol), ácido 4-cloro-5-metil-1H-imidazol-2-carboxílico obtenido de acuerdo con el procedimiento descrito en Ejemplo (5c) (0,35 g, 2,17 mmol), clorhidrato de WSC (1,25 g, 6,52 mmol) y HOBT (0,30 g, 2,22 mmol), para obtener 0,68 g del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (84 %).

Espectro de RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 1,47 (9H, s), 1,57-1,70 (1H, m), 1,78-1,92 (1H, m), 2,30 (3H, s), 2,74-2,84 (2H, m), 3,35-3,39 (2H, m), 3,42 (3H, s), 4,05-4,50 (2H, m), 7,44-7,52 (1H, m), 11,25 (1H, s).

35 (8b) cis(±)-2-(4-((4-Cloro-5-metil-1H-imidazol-2-il)carbonil)amino)-3-metoxipiperidin-1-il)-1,3-benzotiazol-7-carboxilato de etilo

Se realizó la misma operación que en el Ejemplo (1h) pero utilizando el cis(±)-4-((4-cloro-5-metil-1H-imidazol-2-il)carbonil)amino)-3-metoxipiperidin-1-carboxilato de terc-butilo obtenido en el Ejemplo (8a) (48 mg, 0,13 mmol), una solución de ácido clorhídrico 4 N en acetato de etilo (4 ml), diisopropiltilamina (0,1 ml, 0,52 mmol) y 2-bromo-1,3-benzotiazol-7-carboxilato de etilo obtenido de acuerdo con el procedimiento descrito en Ejemplo (1f) (42 mg, 0,15 mmol), para obtener 38 mg del compuesto del título en forma de una sustancia sólida de color naranja (61 %).

40 Espectro de RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 1,44 (3H, t, J = 7,11 Hz), 1,80-1,89 (1H, m), 2,01-2,14 (1H, m), 2,30 (3H, s), 3,20-3,34 (2H, m), 3,46 (3H, s), 3,55 (1H, s a), 4,21-4,34 (2H, m), 4,45 (2H, c, J = 7,11 Hz), 4,57-4,68 (1H, m), 7,34-7,44 (2H, m), 7,69 (2H, d, J = 7,80 Hz), 7,79 (2H, d, J = 8,05 Hz), 10,42 (1H, s a).

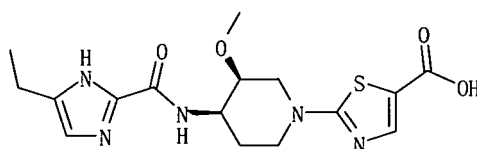
45 (8c) Ácido cis(±)-2-(4-((4-cloro-5-metil-1H-imidazol-2-il)carbonil)amino)-3-metoxipiperidin-1-il)-1,3-benzotiazol-7-carboxílico

Se realizó la misma operación que en el Ejemplo (1i) pero utilizando el cis(±)-2-(4-((4-cloro-5-metil-1H-imidazol-2-il)carbonil)amino)-3-metoxipiperidin-1-il)-1,3-benzotiazol-7-carboxilato de

etilo obtenido en el Ejemplo (8b) (38 mg, 0,079 mmol) y una solución acuosa de hidróxido de litio 4 N (2 ml), para obtener 21 mg del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (59 %). Espectro de RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆ δ (ppm): 1,67-1,83 (1H, m), 1,87-2,02 (1H, m), 2,16 (3H, s), 3,26-3,54 (2H, m), 3,38 (3H, s), 3,57-3,67 (1H, m), 4,06-4,57 (3H, m), 7,36-7,48 (1H, m), 7,61-7,77 (3H, m), 13,29-13,51 (1H, m). Espectro de masas (IEN): m/z 450 (M+H)⁺.

(Ejemplo 9) Ácido cis(±)-2-(4-[[5-etil-1H-imidazol-2-il]carbonil]amino)-3-metoxipiperidin-1-il)-1,3-tiazol-5-carboxílico

(Compuesto n° 9 ejemplificado)



10 (9a) Ácido 5-etil-1H-imidazol-2-carboxílico

Se realizó la misma operación que en el Ejemplo (1d) pero utilizando el 5-etil-1H-imidazol-2-carboxilato de etilo obtenido de acuerdo con el procedimiento descrito en Ejemplo (1b) (0,15 g, 0,89 mmol) y una solución acuosa de hidróxido de litio 2 N (2 ml), para obtener 0,12 g del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (100 %). Espectro de RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆ δ (ppm): 1,28 (3H, t, J = 7,66 Hz), 2,70 (2H, c, J = 7,66 Hz), 10,01 (1H, s a).

15 (9b) cis(±)-2-(4-[[5-Etil-1H-imidazol-2-il]carbonil]amino)-3-metoxipiperidin-1-il)-1,3-tiazol-5-carboxilato de etilo

Se realizó la misma operación que en el Ejemplo (1g) pero utilizando el cis(±)-2-(4-amino-3-metoxipiperidin-1-il)-1,3-tiazol-5-carboxilato de etilo obtenido de acuerdo con el procedimiento descrito en Ejemplo (5d) (0,21 g, 0,73 mmol), Ácido 5-etil-1H-imidazol-2-carboxílico obtenido en el Ejemplo (9a) (82 mg, 0,44 mmol), clorhidrato de WSC (0,53 g, 2,76 mmol) y DMAP (0,12 g, 0,94 mmol), para obtener 107 mg del compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo claro (60 %).

Espectro de RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 1,23-1,30 (3H, m), 1,34 (3H, t, J = 7,07 Hz), 1,80-1,88 (1H, m), 2,01-2,07 (1H, m), 2,61-2,72 (2H, m), 3,11-3,18 (1H, m), 3,22-3,32 (1H, m), 3,43 (3H, s), 3,54 (1H, s a), 3,95-4,04 (1H, m), 4,24-4,35 (1H, m), 4,29 (2H, c, J = 7,07 Hz), 4,50-4,60 (1H, m), 6,84-6,91 (1H, m), 7,52-7,59 (1H, m), 7,84 (1H, s), 10,42-10,63 (1H, m).

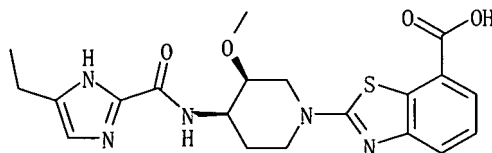
25 (9c) Ácido cis(±)-2-(4-[[5-etil-1H-imidazol-2-il]carbonil]amino)-3-metoxipiperidin-1-il)-1,3-tiazol-5-carboxílico

Se realizó la misma operación que en el Ejemplo (1i) pero utilizando cis(±)-2-(4-[[5-etil-1H-imidazol-2-il]carbonil]amino)-3-metoxipiperidin-1-il)-1,3-tiazol-5-carboxilato de etilo obtenido en el Ejemplo (9b) (106 mg, 0,26 mmol) y una solución acuosa de hidróxido de litio 2 N (2 ml) para obtener 63 mg del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (64 %).

Espectro de RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆ δ (ppm): 1,12-1,21 (3H, m), 1,66-1,76 (1H, m), 1,78-1,90 (1H, m), 2,51-2,60 (2H, m), 3,29-3,37 (2H, m), 3,34 (3H, s), 3,57 (1H, s a), 3,88-3,98 (1H, m), 4,18-4,40 (2H, m), 6,73-7,02 (1H, m), 7,54-7,60 (1H, m), 7,74 (1H, s), 12,52-12,63 (1H, m), 12,80-12,92 (1H, m). Espectro de masas (BAR): m/z 380 (M+H)⁺.

(Ejemplo 10) Ácido cis(±)-2-(4-[[5-etil-1H-imidazol-2-il]carbonil]amino)-3-metoxipiperidin-1-il)-1,3-benzotiazol-7-carboxílico

35 (Compuesto n° 10 ejemplificado)



(10a) cis(±)-4-[[5-Etil-1H-imidazol-2-il]carbonil]amino)-3-metoxipiperidin-1-carboxilato de terc-butilo

Se realizó la misma operación que en el Ejemplo (1g) pero utilizando el cis(±)-4-amino-3-metoxipiperidin-1-carboxilato de terc-butilo obtenido según el procedimiento descrito en el Ejemplo (1e) (0,20 g, 0,87 mmol), ácido 5-etil-1H-imidazol-2-carboxílico obtenido en el Ejemplo (1b) (85 mg, 0,44 mmol), clorhidrato de WSC (0,55 g, 2,87 mmol) y DMAP (115 mg, 0,94 mmol), para obtener 85 mg del compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo claro (55 %).

Espectro de RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 1,24-1,30 (3H, m), 1,47 (9H, s), 1,64-1,72 (1H, m), 1,78-1,92 (1H, m), 2,60-2,72 (2H, m), 3,34-3,44 (5H, m), 4,10-4,22 (2H, m), 4,35-4,54 (2H, m), 6,83-6,89 (1H, m), 7,48-7,59 (1H, m), 10,27-10,50 (1H, m).

(10b) *cis*(±)-2-(4-[[5-Etil-1H-imidazol-2-il]carbonil]amino)-3-metoxipiperidin-1-il)-1,3-benzotiazol-7-carboxilato de etilo

Se realizó la misma operación que en el Ejemplo (1h) pero utilizando *cis*(±)-4-[[5-etil-1H-imidazol-2-il]carbonil]amino)-3-metoxipiperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo obtenido en el Ejemplo (10a) (84 mg, 0,24 mmol), una solución de ácido clorhídrico 4 N en acetato de etilo (3 ml), diisopropiletilamina (0,25 ml, 1,43 mmol) y 2-bromo-1,3-benzotiazol-7-carboxilato de etilo obtenido de acuerdo con el procedimiento descrito en Ejemplo (1f) (71 mg, 0,24 mmol), para obtener 65 mg del compuesto del título en forma de una sustancia sólida de color amarillo (58 %).

Espectro de RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 1,23-1,32 (3H, m), 1,44 (3H, t, J = 7,18 Hz), 1,83-1,91 (1H, m), 2,02-2,19 (1H, m), 2,60-2,73 (2H, m), 3,22-3,36 (2H, m), 3,46 (3H, s), 3,57 (1H, s a), 4,21-4,37 (2H, m), 4,45 (2H, c, J = 7,18 Hz), 4,56-4,66 (1H, m), 6,83-6,92 (1H, m), 7,33-7,39 (1H, m), 7,52-7,59 (1H, m), 7,69 (1H, d, J = 8,06 Hz), 7,78 (1H, dd, J = 7,81, 0,98 Hz, 10,20-10,37 (1H, m).

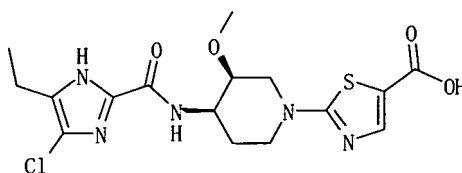
(10c) Ácido *cis*(±)-2-(4-[[5-etil-1H-imidazol-2-il]carbonil]amino)-3-metoxipiperidin-1-il)-1,3-benzotiazol-7-carboxílico

Se realizó la misma operación que en el Ejemplo (1i) pero utilizando *cis*(±)-2-(4-[[5-etil-1H-imidazol-2-il]carbonil]amino)-3-metoxipiperidin-1-il)-1,3-benzotiazol-7-carboxilato de etilo obtenido en el Ejemplo (10b) (65 mg, 0,14 mmol) y una solución acuosa de hidróxido de litio 2 N (2 ml, 4 mmol), para obtener 38 mg del compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo claro (62 %).

Espectro de RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 1,17 (3H, t, J = 7,56 Hz), 1,71-1,80 (1H, m), 1,84-1,90 (1H, m), 2,52-2,60 (2H, m), 3,28-3,46 (2H, m), 3,38 (3H, s), 3,60 (1H, s a), 4,07-4,17 (1H, m), 4,21-4,31 (1H, m), 4,37-4,50 (1H, m), 6,84-7,00 (1H, m), 7,36-7,43 (1H, m), 7,61-7,71 (3H, m), 13,47 (1H, s a). Espectro de masas (IEN): m/z 430 (M+H)⁺.

(Ejemplo 11) Ácido *cis*(±)-2-(4-[[4-cloro-5-etil-1H-imidazol-2-il]carbonil]amino)-3-metoxipiperidin-1-il)-1,3-tiazol-5-carboxílico

(Compuesto n° 11 ejemplificado)



(11a) *cis*(±)-2-(4-[[4-Cloro-5-etil-1H-imidazol-2-il]carbonil]amino)-3-metoxipiperidin-1-il)-1,3-tiazol-5-carboxilato de etilo

Se realizó la misma operación que en el Ejemplo (1g) pero utilizando el *cis*(±)-2-(4-amino-3-metoxipiperidin-1-il)-1,3-tiazol-5-carboxilato de etilo obtenido de acuerdo con el procedimiento descrito en Ejemplo (5d) (0,22 g, 0,77 mmol), ácido 4-cloro-5-etil-1H-imidazol-2-carboxílico obtenido de acuerdo con el procedimiento descrito en Ejemplo (1d) (85 mg, 0,49 mmol), clorhidrato de WSC (0,56 g, 2,92 mmol) y DMAP (0,13 g, 1,02 mmol), para obtener 0,15 g del compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo claro (71 %).

Espectro de RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 1,26 (3H, t, J = 7,56 Hz), 1,34 (3H, t, J = 7,19 Hz), 1,75-1,86 (1H, m), 2,03-2,09 (1H, m), 2,69 (2H, c, J = 7,56 Hz), 3,09-3,17 (1H, m), 3,19-3,31 (1H, m), 3,42 (3H, s), 3,52 (1H, s a), 3,95-4,05 (1H, m), 4,22-4,34 (3H, m), 4,51-4,61 (1H, m), 7,41-7,49 (1H, m), 7,84 (1H, s), 10,71 (1H, s).

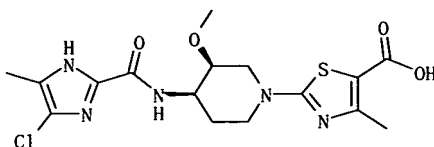
(11b) Ácido *cis*(±)-2-(4-[[4-cloro-5-etil-1H-imidazol-2-il]carbonil]amino)-3-metoxipiperidin-1-il)-1,3-tiazol-5-carboxílico

Se realizó la misma operación que en el Ejemplo (1i) pero utilizando *cis*(±)-2-(4-[[4-cloro-5-etil-1H-imidazol-2-il]carbonil]amino)-3-metoxipiperidin-1-il)-1,3-tiazol-5-carboxilato de etilo obtenido en el Ejemplo (11a) (0,15 g, 0,34 mmol) y una solución acuosa de hidróxido de litio 2 N (2 ml), para obtener 0,12 g del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (87 %).

Espectro de RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 1,14 (3H, t, J = 7,57 Hz), 1,64-1,73 (1H, m), 1,85-1,91 (1H, m), 2,52-2,60 (2H, m), 3,28-3,36 (2H, m), 3,32 (3H, s), 3,58 (1H, s a), 3,88-3,97 (1H, m), 4,18-4,26 (1H, m), 4,29-4,38 (1H, m), 7,65-7,70 (1H, m), 7,74 (1H, s), 13,37 (1H, s a). Espectro de masas (BAR): m/z 414 (M+H)⁺.

(Ejemplo 12) Ácido *cis*(±)-2-(4-[[4-cloro-5-metil-1H-imidazol-2-il]carbonil]amino)-3-metoxipiperidin-1-il)-4-metil-1,3-tiazol-5-carboxílico

(Compuesto n° 12 ejemplificado)



(12a) *cis*(±)-2-(4-[[4-cloro-5-metil-1H-imidazol-2-il]carbonil]amino)-3-metoxi-

piperidin-1-il)-4-metil-1,3-tiazol-5-carboxilato de etilo

Se realizó la misma operación que en el Ejemplo (1h) pero utilizando cis(±)-4-[[[(4-cloro-5-metil-1H-imidazol-2-il)carbonil]amino]-3-metoxipiperidin-1-carboxilato de terc-butilo obtenido de acuerdo con el procedimiento descrito en Ejemplo (8a) (42 mg, 0,11 mmol), una solución de ácido clorhídrico 4 N en acetato de etilo (4 ml), diisopropiletilamina (0,1 ml, 0,57 mmol) y 2-bromo-4-metil-1,3-tiazol-5-carboxilato de etilo (40 mg, 0,16 mmol), para obtener 33 mg del compuesto del título en forma de una sustancia sólida de color amarillo (66 %).

Espectro de RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 1,33 (3H, t, J = 7,19 Hz), 1,74-1,84 (1H, m), 2,00-2,05 (1H, m), 2,29 (3H, s), 2,54 (3H, s), 3,06-3,14 (1H, m), 3,16-3,25 (1H, m), 3,42 (3H, s), 3,51 (1H, s a), 3,95-4,04 (1H, m), 4,21-4,28 (3H, m), 4,46-4,55 (1H, m), 7,38-7,45 (1H, m), 10,32-10,46 (1H, m).

(12b) Ácido cis(±)-2-(4-[[[(4-cloro-5-metil-1H-imidazol-2-il)carbonil]amino]-3-metoxipiperidin-1-il)-4-metil-1,3-tiazol-5-carboxílico

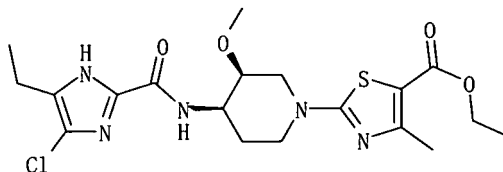
Se realizó la misma operación que en el Ejemplo (1i) pero utilizando el cis(±)-2-(4-[[[(4-cloro-5-metil-1H-imidazol-2-il)carbonil]amino]-3-metoxipiperidin-1-il)-4-metil-1,3-tiazol-5-carboxilato de etilo obtenido en el Ejemplo (12a) (32 mg, 0,072 mmol) y una solución acuosa de hidróxido de litio 2 N (2 ml), para obtener 24 mg del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (80 %).

Espectro de RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 1,63-1,72 (1H, m), 1,77-1,92 (1H, m), 2,16 (3H, s), 2,41 (3H, s), 3,22-3,36 (2H, m), 3,32 (3H, s), 3,56 (1H, s a), 3,87-3,98 (1H, m), 4,17-4,27 (2H, m), 7,65 (1H, d, J = 8,29 Hz), 12,39 (1H, s a), 13,35 (1H, s a).

Espectro de masas (BAR): m/z 414 (M+H)⁺.

(Ejemplo 13) cis(±)-2-(4-[[[(4-Cloro-5-etil-1H-imidazol-2-il)carbonil]amino]-3-metoxipiperidin-1-il)-4-metil-1,3-tiazol-5-carboxilato de etilo

(Compuesto n° 13 ejemplificado)



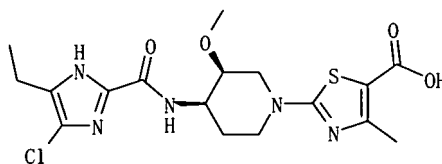
(13a) cis(±)-2-(4-[[[(4-Cloro-5-etil-1H-imidazol-2-il)carbonil]amino]-3-metoxipiperidin-1-il)-4-metil-1,3-tiazol-5-carboxilato de etilo

Se realizó la misma operación que en el Ejemplo (1h) pero utilizando el cis(±)-4-[[[(4-cloro-5-etil-1H-imidazol-2-il)carbonil]amino]-3-metoxipiperidin-1-carboxilato de terc-butilo obtenido de acuerdo con el procedimiento descrito en Ejemplo (1g) (57 mg, 0,15 mmol), una solución de ácido clorhídrico 4 N en acetato de etilo (3 ml), diisopropiletilamina (0,1 ml, 0,57 mmol) y 2-bromo-4-metil-1,3-tiazol-5-carboxilato de etilo (45 mg, 0,18 mmol), para obtener 52 mg del compuesto del título en forma de una sustancia sólida de color amarillo (78 %).

Espectro de RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 1,27 (3H, t, J = 7,66 Hz), 1,33 (3H, t, J = 7,19 Hz), 1,72-1,81 (1H, m), 1,97-2,11 (1H, m), 2,54 (3H, s), 2,69 (2H, c, J = 7,66 Hz), 3,06-3,13 (1H, m), 3,14-3,24 (1H, m), 3,42 (3H, s), 3,51 (1H, s a), 3,96-4,06 (1H, m), 4,21-4,31 (3H, m), 4,46-4,56 (1H, m), 7,54 (1H, d, J = 9,02 Hz), 11,61 (1H, s a). Espectro de masas (IEN): m/z 456 (M+H)⁺.

(Ejemplo 14) Ácido cis(±)-2-(4-[[[(4-cloro-5-etil-1H-imidazol-2-il)carbonil]amino]-3-metoxipiperidin-1-il)-4-metil-1,3-tiazol-5-carboxílico

(Compuesto n° 14 ejemplificado)



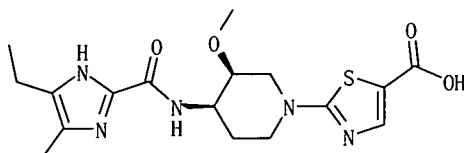
(14a) Ácido cis(±)-2-(4-[[[(4-cloro-5-etil-1H-imidazol-2-il)carbonil]amino]-3-metoxipiperidin-1-il)-4-metil-1,3-tiazol-5-carboxílico

Se realizó la misma operación que en el Ejemplo (1i) pero utilizando el cis(±)-2-(4-[[[(4-cloro-5-etil-1H-imidazol-2-il)carbonil]amino]-3-metoxipiperidin-1-il)-4-metil-1,3-tiazol-5-carboxilato de

etilo obtenido de acuerdo con el procedimiento descrito en Ejemplo (13a) (52 mg, 0,12 mmol) y una solución acuosa de hidróxido de litio 2 N (2 ml), para obtener 32 mg del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (65 %). Espectro de RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆ δ (ppm): 1,14 (3H, t, J = 7,56 Hz), 1,62-1,72 (1H, m), 1,81-1,87 (1H, m), 2,41 (3H, s), 2,55 (2H, c, J = 7,56 Hz), 3,22-3,36 (2H, m), 3,34 (3H, s), 3,56 (1H, s a), 3,86-3,98 (1H, m), 4,15-4,29 (2H, m), 7,64 (1H, d, J = 8,54 Hz), 12,38 (1H, s a), 13,36 (1H, s a). Espectro de masas (IEN): m/z 428 (M+H)⁺.

(Ejemplo 15) Ácido cis(±)-2-(4-[(5-etil-4-metil-1H-imidazol-2-il)carbonil]amino)-3-metoxipiperidin-1-il)-1,3-tiazol-5-carboxílico

(Compuesto n° 15 ejemplificado)



10 (15a) 2-Bromo-pentan-3-ona

El compuesto se sintetizó de acuerdo con el procedimiento descrito en el siguiente documento.

J. Org. Chem., 40, 1975, 1294-1298

(15b) 2-(1-Metil-2-oxobutil)-1H-isoindol-1,3(2H)-diona

15 La 2-bromo-pentan-3-ona obtenida en el Ejemplo (15a) (8,47 g, 35,57 mmol) se disolvió en DMF (120 ml). Se añadió ftalimida de potasio (6,9 g, 37,25 mmol), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 10 horas. Se añadió acetato de etilo a la solución de reacción, y la fase orgánica se lavó con ácido clorhídrico 1 N y salmuera, y se secó con sulfato sódico anhidro. Tras concentrar a presión reducida, el residuo se lavó con hexano para obtener 6,5 g del compuesto del título en forma de sólido de color blanco (79 %).

20 Espectro de RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 1,08 (3H, t, J = 7,19 Hz), 1,68 (3H, d, J = 7,32 Hz), 2,45-2,56 (2H, m), 4,82 (1H, c, J = 7,32 Hz), 7,74-7,80 (2H, m), 7,84-7,92 (2H, m).

(15c) Clorhidrato de 2-amino-pentan-3-ona

25 La 2-(1-metil-2-oxobutil)-1H-isoindol-1,3(2H)-diona obtenida en el Ejemplo (15b) (2,3 g, 9,95 mmol) se disolvió en ácido acético (20 ml). Se añadió ácido clorhídrico 6 N (20 ml), y la mezcla se calentó a temperatura de reflujo durante siete horas. La solución de reacción se dejó reposar durante la noche y el ácido ftálico precipitado se separó mediante filtración. El filtrado se concentró a presión reducida para obtener el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco. El compuesto resultante se utilizó en la siguiente reacción sin purificación.

(15d) 5-Etil-4-metil-1H-imidazol-2-carboxilato de etilo

30 Se realizó la misma operación que en el Ejemplo (1b) pero utilizando el clorhidrato de 2-amino-pentan-3-ona obtenido en el Ejemplo (15c) (aproximadamente 10 mmol) y imino(metil)acetato tetrafluoroborato de etilo obtenido de acuerdo con un procedimiento conocido en la bibliografía (J. Med. Chem., 38, 1995, 2196-2201) (aproximadamente 10 mmol), para obtener 1,1 g del compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo (60 %).

Espectro de RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 1,23 (3H, t, J = 7,56 Hz), 1,41 (3H, t, J = 7,17 Hz), 2,24 (3H, s), 2,61 (2H, s a), 4,41 (2H, c, J = 7,17 Hz), 9,88 (1H, s a).

(15e) Ácido 5-etil-4-metil-1H-imidazol-2-carboxílico

35 Se realizó la misma operación que en el Ejemplo (1d) pero utilizando el 5-etil-4-metil-1 H-imidazol-2-carboxilato de etilo obtenido en el Ejemplo (15d) (0,30 g, 1,66 mmol) y una solución acuosa de hidróxido de litio 3 N (2,5 ml), para obtener 0,26 g del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (100 %).

Espectro de RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆ δ (ppm): 1,12 (3H, t, J = 7,44 Hz), 2,13 (3H, s), 2,50-2,54 (2H, m).

(15f) cis(±)-4-[(5-Etil-4-metil-1H-imidazol-2-il)carbonil]amino)-3-metoxipiperidin-1-carboxilato de terc-butilo

40 Se realizó la misma operación que en el Ejemplo (1g) pero utilizando el cis(±)-4-amino-3-metoxipiperidin-1-carboxilato de terc-butilo obtenido de acuerdo con el procedimiento descrito en Ejemplo (1e) (0,77 g, 3,32 mmol), ácido 5-etil-4-metil-1H-imidazol-2-carboxílico obtenido en el Ejemplo (15e) (0,26 g, 1,66 mmol), clorhidrato de WSC (1,85 g, 9,65 mmol) y DMAP (0,2 g, 1,64 mmol), para obtener 0,43 g del compuesto del título en forma de una sustancia espumosa de color blanco (70 %).

45 Espectro de RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 1,19-1,28 (3H, m), 1,47 (9H, s), 1,58-1,71 (1H, m), 1,78-1,92 (1H, m), 2,19 (3H, s), 2,48-2,66 (2H, m), 3,34-3,44 (2H, m), 3,41 (3H, s), 3,97-4,25 (3H, m), 4,33-4,56 (1H, m), 7,41-7,51 (1H, m), 10,21-10,38 (1H, m).

(15g) cis(±)-2-(4-[[5-Etil-4-metil-1H-imidazol-2-il]carbonil]amino)-3-metoxipiperidin-1-il)-1,3-tiazol-5-carboxilato de terc-butilo

Se realizó la misma operación que en el Ejemplo (1h) pero utilizando el cis(±)-4-[[5-etil-4-metil-1H-imidazol-2-il]carbonil]amino)-3-metoxipiperidin-1-carboxilato de terc-butilo obtenido en el Ejemplo (15f) (0,11 g, 0,26 mmol), una solución de ácido clorhídrico 4 N en acetato de etilo (2 ml), diisopropiltilamina (0,2 ml, 1,15 mmol) y 2-bromo-1,3-tiazol-5-carboxilato de etilo (0,05 ml, 0,33 mmol), para obtener 97 mg del compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo (79 %).

Espectro de RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 1,26 (3H, t, J = 7,07 Hz), 1,34 (3H, t, J = 7,07 Hz), 1,78-1,87 (1H, m), 2,00-2,09 (1H, m), 2,18-2,26 (3H, m), 2,50-2,65 (2H, m), 3,12-3,19 (1H, m), 3,20-3,30 (1H, m), 3,42 (3H, s), 3,54 (1H, s a), 3,95-4,03 (1H, m), 4,23-4,33 (1H, m), 4,29 (3H, c, J = 7,07 Hz), 4,50-4,57 (1H, m), 7,42-7,49 (1H, m), 7,84 (1H, s), 10,00-10,13 (1H, m).

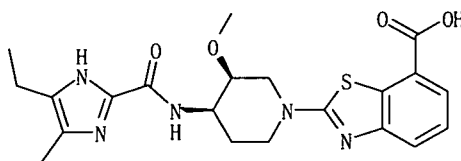
(15h) Ácido cis(±)-2-(4-[[5-etil-4-metil-1H-imidazol-2-il]carbonil]amino)-3-metoxipiperidin-1-il)-1,3-tiazol-5-carboxílico

Se realizó la misma operación que en el Ejemplo (1i) pero utilizando el cis(±)-2-(4-[[5-etil-4-metil-1H-imidazol-2-il]carbonil]amino)-3-metoxipiperidin-1-il)-1,3-tiazol-5-carboxilato de etilo obtenido en el Ejemplo (15g) (95 mg, 0,19 mmol) y una solución acuosa de hidróxido de litio 2 N (3 ml), para obtener 64 mg del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (72 %).

Espectro de RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 1,10 (3H, t, J = 7,44 Hz), 1,66-1,75 (1H, m), 1,77-1,87 (1H, m), 2,05-2,16 (3H, m), 2,46-2,55 (2H, m), 3,28-3,37 (2H, m), 3,34 (3H, s), 3,56 (1H, s a), 3,88-3,97 (1H, m), 4,18-4,23 (1H, m), 4,29-4,40 (1H, m), 7,41-7,51 (1H, m), 7,74 (1H, s), 12,57-12,67 (2H, m). Espectro de masas (IEN): m/z 394 (M+H)⁺.

(Ejemplo 16) Ácido cis(±)-2-(4-[[5-etil-4-metil-1H-imidazol-2-il]carbonil]amino)-3-metoxipiperidin-1-il)-1,3-benzotiazol-7-carboxílico

(Compuesto n° 16 ejemplificado)



(16a) cis(±)-2-(4-[[5-Etil-4-metil-1H-imidazol-2-il]carbonil]amino)-3-metoxipiperidin-1-il)-1,3-benzotiazol-7-carboxilato de terc-butilo

Se realizó la misma operación que en el Ejemplo (1h) pero utilizando el cis(±)-4-[[5-etil-4-metil-1H-imidazol-2-il]carbonil]amino)-3-metoxipiperidin-1-carboxilato de terc-butilo obtenido de acuerdo con el procedimiento descrito en Ejemplo (15f) (0,11 g, 0,26 mmol), una solución de ácido clorhídrico 4 N en acetato de etilo (2 ml), diisopropiltilamina (0,2 ml, 1,15 mmol) y 2-bromo-1,3-benzotiazol-7-carboxilato de etilo obtenido de acuerdo con el procedimiento descrito en Ejemplo (1f) (88 mg, 0,31 mmol), para obtener 80 mg del compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo (58 %).

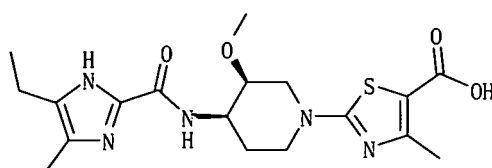
Espectro de RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 1,21-1,28 (3H, m), 1,44 (3H, t, J = 7,14 Hz), 1,81-1,90 (1H, m), 2,03-2,28 (4H, m), 2,48-2,68 (2H, m), 3,22-3,37 (2H, m), 3,46 (3H, s), 3,57 (1H, s a), 4,19-4,36 (2H, m), 4,45 (2H, c, J = 7,14 Hz), 4,54-4,64 (1H, m), 7,33-7,39 (1H, m), 7,43-7,54 (1H, m), 7,69 (1H, dd, J = 7,80, 1,04 Hz), 7,78 (1H, dd, J = 7,68, 1,04 Hz), 10,05-10,21 (1H, m).

(16b) Ácido cis(±)-2-(4-[[5-etil-4-metil-1H-imidazol-2-il]carbonil]amino)-3-metoxipiperidin-1-il)-1,3-benzotiazol-7-carboxílico

Se realizó la misma operación que en el Ejemplo (1i) pero utilizando el cis(±)-2-(4-[[5-etil-4-metil-1H-imidazol-2-il]carbonil]amino)-3-metoxipiperidin-1-il)-1,3-benzotiazol-7-carboxilato de etilo obtenido en el Ejemplo (16a) (78 mg, 0,17 mmol) y una solución acuosa de hidróxido de litio 2 N (2 ml), para obtener 36 mg del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (49 %). Espectro de RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 1,22 (3H, t, J = 7,56 Hz), 1,33 (3H, t, J = 7,07 Hz), 1,76-1,85 (1H, m), 1,98-2,10 (1H, m), 2,16-2,28 (3H, m), 2,54 (3H, s), 2,62 (2H, c, J = 7,56 Hz), 3,09-3,15 (1H, m), 3,18-3,25 (1H, m), 3,43 (3H, s), 3,52 (1H, s a), 3,95-4,03 (1H, m), 4,21-4,31 (3H, m), 4,46-4,53 (1H, m), 7,41-7,49 (1H, m), 9,95-10,07 (1H, m). Espectro de masas (IEN): m/z 444 (M+H)⁺.

(Ejemplo 17) Ácido cis(±)-2-(4-[[5-etil-4-metil-1H-imidazol-2-il]carbonil]amino)-3-metoxipiperidin-1-il)-4-metil-1,3-tiazol-5-carboxílico

(Compuesto n° 17 ejemplificado)



(17a) $\text{cis}(\pm)$ -2-(4-((5-Etil-4-metil-1H-imidazol-2-il)carbonyl]amino)-3-metoxipiperidin-1-il)-4-metil-1,3-tiazol-5-carboxilato de etilo

Se realizó la misma operación que en el Ejemplo (1h) pero utilizando el $\text{cis}(\pm)$ -4-((5-etil-4-metil-1H-imidazol-2-il)carbonyl]amino)-3-metoxipiperidin-1-carboxilato de terc-butilo obtenido de acuerdo con el procedimiento descrito en Ejemplo (15f) (0,11 g, 0,26 mmol), una solución de ácido clorhídrico 4 N en acetato de etilo (2 ml), diisopropiletilamina (0,2 ml, 1,15 mmol) y 2-bromo-4-metil-1,3-tiazol-5-carboxilato de etilo (83 mg, 0,33 mmol), para obtener 78 mg del compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo (61 %).

Espectro de RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ ppm: 1,22 (3H, t, J = 7,56 Hz), 1,33 (3H, t, J = 7,07 Hz), 1,76-1,85 (1H, m), 1,98-2,10 (1H, m), 2,16-2,28 (3H, m), 2,54 (3H, s), 2,62 (2H, c, J = 7,56 Hz), 3,09-3,15 (1H, m), 3,18-3,25 (1H, m), 3,43 (3H, s), 3,52 (1H, s a), 3,95-4,03 (1H, m), 4,21-4,31 (3H, m), 4,46-4,53 (1H, m), 7,41-7,49 (1H, m), 9,95-10,07 (1H, m).

(17b) Ácido $\text{cis}(\pm)$ -2-(4-((5-etil-4-metil-1H-imidazol-2-il)carbonyl]amino)-3-metoxipiperidin-1-il)-4-metil-1,3-tiazol-5-carboxílico

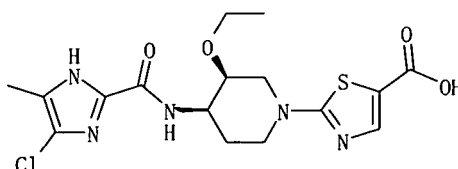
Se realizó la misma operación que en el Ejemplo (1i) pero utilizando el $\text{cis}(\pm)$ -2-(4-((5-etil-4-metil-1H-imidazol-2-il)carbonyl]amino)-3-metoxipiperidin-1-il)-4-metil-1,3-tiazol-5-carboxilato de etilo obtenido en el Ejemplo (17a) (75 mg, 0,17 mmol) y una solución acuosa de hidróxido de litio 2 N (2 ml), para obtener 60 mg del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (85 %).

Espectro de RMN ^1H (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 1,10 (3H, t, J = 7,56 Hz), 1,69 (1H, s), 1,81-1,85 (1H, m), 2,06-2,12 (3H, m), 2,40 (3H, s), 2,46-2,53 (2H, m), 3,26-3,37 (2H, m), 3,34 (3H, s), 3,90 (1H, s a), 4,12-4,32 (2H, m), 7,37-7,49 (1H, m), 12,33-12,43 (1H, m), 12,58-12,67 (1H, m). Espectro de masas (IEN): m/z 408 (M+H) $^+$.

(Ejemplo 18) Ácido

$\text{cis}(\pm)$ -2-(4-((4-cloro-5-metil-1H-imidazol-2-il)carbonyl]amino)-3-etoxipiperidin-1-il)-1,3-tiazol-5-carboxílico

(Compuesto n $^\circ$ 18 ejemplificado)



(18a) $\text{cis}(\pm)$ -4-Amino-3-etoxipiperidin-1-carboxilato de terc-butilo

El compuesto se sintetizó de acuerdo con el procedimiento descrito en el siguiente documento.

Documento WO 2006/087543 A1

(18b) $\text{cis}(\pm)$ -4-((4-Cloro-5-metil-1H-imidazol-2-il)carbonyl]amino)-3-etoxipiperidin-1-carboxilato de terc-butilo

Se realizó la misma operación que en el Ejemplo (1g) pero utilizando el $\text{cis}(\pm)$ -4-amino-3-etoxipiperidin-1-carboxilato de terc-butilo obtenido en el Ejemplo (18a) (0,34 g, 1,37 mmol), ácido 4-cloro-5-metil-1H-imidazol-2-carboxílico obtenido de acuerdo con el procedimiento descrito en Ejemplo (5c) (0,16 g, 0,91 mmol), clorhidrato de WSC (1,18 g, 6,15 mmol) y DMAP (0,12 g, 0,94 mmol), para obtener 0,23 g del compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo claro (43 %).

Espectro de RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ ppm: 1,17-1,29 (3H, m), 1,47 (9H, s), 1,56-1,69 (1H, m), 1,81-1,95 (1H, m), 2,28 (3H, s), 2,68-2,90 (2H, m), 3,40 (2H, m), 3,68-3,81 (1H, m), 4,00-4,51 (3H, m), 7,39-7,50 (1H, m), 10,93 (1H, s a).

(18c) $\text{cis}(\pm)$ -2-(4-((4-Cloro-5-metil-1H-imidazol-2-il)carbonyl]amino)-3-etoxipiperidin-1-il)-1,3-tiazol-5-carboxilato de etilo

Se realizó la misma operación que en el Ejemplo (1h) pero utilizando el $\text{cis}(\pm)$ -4-((4-cloro-5-metil-1H-imidazol-2-il)carbonyl]amino)-3-etoxipiperidin-1-carboxilato de terc-butilo obtenido en el Ejemplo (18b) (82 mg, 0,21 mmol), una solución de ácido clorhídrico 4 N en acetato de etilo (5 ml), diisopropiletilamina (0,2 ml, 1,15 mmol) y 2-bromo-1,3-tiazol-5-carboxilato de etilo (0,004 ml, 0,27 mmol), para obtener 79 mg del compuesto del título en forma de una sustancia sólida de color amarillo (85 %).

Espectro de RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ ppm: 1,15 (3H, t, J = 6,95 Hz), 1,34 (3H, t, J = 7,17 Hz), 1,76-1,84 (1H, m), 2,02-2,14 (1H, m), 2,30 (3H, s), 3,13-3,20 (1H, m), 3,20-3,29 (1H, m), 3,39-3,49 (1H, m), 3,62 (1H, s a), 3,68-3,78 (1H,

m), 3,98-4,06 (1H, m), 4,20-4,34 (1H, m), 4,30 (2H, c, J = 7,17 Hz), 4,41-4,51 (0H, m), 7,43 (1H, d, J = 9,02 Hz), 7,84 (1H, s), 10,65 (1H, s a).

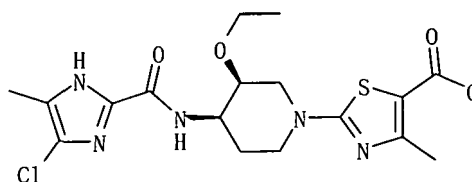
(18d) Ácido cis(±)-2-(4-[[4-cloro-5-metil-1H-imidazol-2-il]carbonil]amino)-3-etoxipiperidin-1-il)-1,3-tiazol-5-carboxílico

5 Se realizó la misma operación que en el Ejemplo (1i) pero utilizando el cis(±)-2-(4-[[4-cloro-5-metil-1H-imidazol-2-il]carbonil]amino)-3-etoxipiperidin-1-il)-1,3-tiazol-5-carboxilato de etilo obtenido en el Ejemplo (18c) (78 mg, 0,18 mmol) y una solución acuosa de hidróxido de litio 2 N (2 ml), para obtener 50 mg del compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo claro (68 %). Espectro de RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆ δ (ppm): 1,04 (3H, t, J = 6,95 Hz), 1,65-1,74 (1H, m), 1,84-1,90 (1H, m), 2,16 (3H, s), 3,25-3,48 (3H, m), 3,58-3,67 (2H, m), 3,92-4,04 (1H, m), 4,14-4,27 (2H, m), 7,64 (1H, d, J = 8,29 Hz), 7,73 (1H, s), 12,59 (1H, s a), 13,34 (1H, s a).

10 Espectro de masas (BAR): m/z 414 (M+H)⁺.

(Ejemplo 19) Ácido
cis(±)-2-(4-[[4-cloro-5-metil-1H-imidazol-2-il]carbonil]amino)-3-etoxipiperidin-1-il)-4-metil-1,3-tiazol-5-carboxílico

15 (Compuesto n° 19 ejemplificado)



(19a)

cis(±)-2-(4-[[4-Cloro-5-metil-1H-imidazol-2-il]carbonil]amino)-3-etoxipiperidin-1-il)-4-metil-1,3-tiazol-5-carboxilato de etilo

20 Se realizó la misma operación que en el Ejemplo (1h) pero utilizando el cis(±)-4-[[4-cloro-5-metil-1H-imidazol-2-il]carbonil]amino)-3-etoxipiperidin-1-carboxilato de terc-butilo obtenido de acuerdo con el procedimiento descrito en Ejemplo (18b) (82 mg, 0,21 mmol), una solución de ácido clorhídrico 4 N en acetato de etilo (5 ml), diisopropiletilamina (0,2 ml, 1,15 mmol) y 2-bromo-4-metil-1,3-tiazol-5-carboxilato de etilo (58 mg, 0,23 mmol), para obtener 74 mg del compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo (76 %).

25 Espectro de RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 1,16 (3H, t, J = 6,95 Hz), 1,33 (3H, t, J = 7,07 Hz), 1,74-1,83 (1H, m), 2,01-2,12 (1H, m), 2,29 (3H, s), 2,54 (3H, s), 3,08-3,26 (2H, m), 3,39-3,47 (1H, m), 3,61 (1H, s a), 3,70-3,78 (1H, m), 3,96-4,06 (1H, m), 4,19-4,30 (3H, m), 4,36-4,45 (1H, m), 7,40-7,47 (1H, m), 10,75 (1H, s a).

(19b)

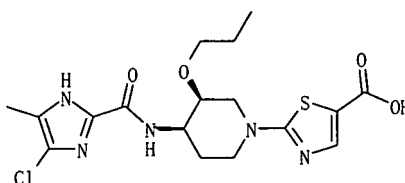
cis(±)-2-(4-[[4-cloro-5-metil-1H-imidazol-2-il]carbonil]amino)-3-etoxipiperidin-1-il)-4-metil-1,3-tiazol-5-carboxílico

30 Se realizó la misma operación que en el Ejemplo (1i) pero utilizando el cis(±)-2-(4-[[4-cloro-5-metil-1H-imidazol-2-il]carbonil]amino)-3-etoxipiperidin-1-il)-4-metil-1,3-tiazol-5-carboxilato de etilo obtenido en el Ejemplo (19a) (70 mg, 0,15 mmol) y una solución acuosa de hidróxido de litio 2 N (2 ml), para obtener 31 mg del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (47 %).

35 Espectro de RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆ δ (ppm): 1,04 (3H, t, J = 7,08 Hz), 1,61-1,72 (1H, m), 1,78-1,92 (1H, m), 2,16 (3H, s), 2,40 (3H, s), 3,22-3,47 (3H, m), 3,59-3,65 (2H, m), 3,91-4,01 (1H, m), 4,09-4,22 (2H, m), 7,62 (1H, d, J = 8,54 Hz), 13,34 (1H, s a). Espectro de masas (IEN): m/z 428 (M+H)⁺.

(Ejemplo 20) Ácido
cis(±)-2-(4-[[4-cloro-5-metil-1H-imidazol-2-il]carbonil]amino)-3-propoxipiperidin-1-il)-1,3-tiazol-5-carboxílico

(Compuesto n° 20 ejemplificado)



40

(20a) cis(±)-4-Amino-3-propoxipiperidin-1-carboxilato de terc-butilo

El compuesto se sintetizó de acuerdo con el procedimiento descrito en el siguiente documento.

Documento WO 2006/087543 A1

(20b) cis(±)-4-[[4-cloro-5-metil-1H-imidazol-2-il]carbonil]amino}-3-propoxipiperidin-1-carboxilato de terc-butilo

Se realizó la misma operación que en el Ejemplo (1g) pero utilizando el cis(±)-4-amino-3-propoxipiperidin-1-carboxilato de terc-butilo obtenido en el Ejemplo (20a) (0,22 g, 0,85 mmol), ácido 4-cloro-5-metil-1H-imidazol-2-carboxílico obtenido de acuerdo con el procedimiento descrito en Ejemplo (5c) (0,11 g, 0,64 mmol), clorhidrato de WSC (0,63 g, 3,28 mmol) y DMAP (84 mg, 0,69 mmol), para obtener 0,15 g del compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo claro (60 %).

Espectro de RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 0,90-0,99 (3H, m), 1,46 (9H, s), 1,57-1,67 (3H, m), 1,80-1,95 (1H, m), 2,28 (3H, s), 2,65-2,93 (2H, m), 3,22-3,31 (1H, m), 3,45 (1H, s a), 3,64 (1H, s a), 3,95-4,46 (3H, m), 7,40-7,51 (1H, m), 10,98 (1H, s a).

10 (20c) cis(±)-2-(4-[[4-cloro-5-metil-1H-imidazol-2-il]carbonil]amino)-3-propoxipiperidin-1-il)-1,3-tiazol-5-carboxilato de etilo

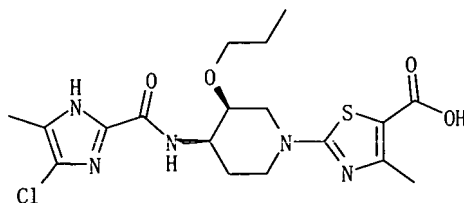
Se realizó la misma operación que en el Ejemplo (1h) pero utilizando el cis(±)-4-[[4-cloro-5-metil-1H-imidazol-2-il]carbonil]amino}-3-propoxipiperidin-1-carboxilato de terc-butilo obtenido en el Ejemplo (20b) (76 mg, 0,19 mmol), una solución de ácido clorhídrico 4 N en acetato de etilo (3 ml), diisopropiltilamina (0,15 ml, 0,86 mmol) y 2-bromo-1,3-tiazol-5-carboxilato de etilo (0,004 ml, 0,27 mmol), para obtener 65 mg del compuesto del título en forma de una sustancia sólida de color amarillo (74 %). Espectro de RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 0,86 (3H, t, J = 7,44 Hz), 1,34 (3H, t, J = 7,13 Hz), 1,49-1,60 (2H, m), 1,79-1,88 (1H, m), 2,05-2,16 (1H, m), 2,29 (3H, s), 3,14-3,36 (3H, m), 3,59-3,67 (2H, m), 3,96-4,06 (1H, m), 4,20-4,34 (1H, m), 4,30 (2H, c, J = 7,13 Hz), 4,43-4,52 (1H, m), 7,50 (1H, d, J = 8,78 Hz), 7,84 (1H, s), 11,33 (1H, s a).

20 (20d) Ácido
cis(±)-2-(4-[[4-cloro-5-metil-1H-imidazol-2-il]carbonil]amino)-3-propoxipiperidin-1-il)-1,3-tiazol-5-carboxílico

Se realizó la misma operación que en el Ejemplo (1i) pero utilizando el cis(±)-2-(4-[[4-cloro-5-metil-1H-imidazol-2-il]carbonil]amino)-3-propoxipiperidin-1-il)-1,3-tiazol-5-carboxilato de etilo obtenido en el Ejemplo (20c) (60 mg, 0,13 mmol) y una solución acuosa de hidróxido de litio 2 N (2 ml), para obtener 43 mg del compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo claro (76 %). Espectro de RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 0,80 (3H, t, J = 7,44 Hz), 1,38-1,49 (2H, m), 1,64-1,74 (1H, m), 1,81-1,96 (1H, m), 2,15 (3H, s), 3,28-3,35 (3H, m), 3,50-3,59 (1H, m), 3,66 (1H, s a), 3,89-4,00 (1H, m), 4,16-4,26 (2H, m), 7,63 (1H, d, J = 8,54 Hz), 7,73 (1H, s), 12,58 (1H, s a), 13,33 (1H, s a).
Espectro de masas (BAR): m/z 428 (M+H)⁺.

30 **(Ejemplo 21) Ácido**
cis(±)-2-(4-[[4-cloro-5-metil-1H-imidazol-2-il]carbonil]amino)-3-propoxipiperidin-1-il)-4-metil-1,3-tiazol-5-carboxílico

(Compuesto n° 21 ejemplificado)



35 (21a)
cis(±)-2-(4-[[4-cloro-5-metil-1H-imidazol-2-il]carbonil]amino)-3-propoxipiperidin-1-il)-4-metil-1,3-tiazol-5-carboxilato de etilo

Se realizó la misma operación que en el Ejemplo (1h) pero utilizando el cis(±)-4-[[4-cloro-5-metil-1H-imidazol-2-il]carbonil]amino}-3-propoxipiperidin-1-carboxilato de terc-butilo obtenido de acuerdo con el procedimiento descrito en Ejemplo (20b) (76 mg, 0,19 mmol), una solución de ácido clorhídrico 4 N en acetato de etilo (3 ml), diisopropiltilamina (0,15 ml, 0,86 mmol) y 2-bromo-4-metil-1,3-tiazol-5-carboxilato de etilo (63 mg, 0,25 mmol), para obtener 79 mg del compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo (89 %).

Espectro de RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 0,86 (3H, t, J = 7,44 Hz), 1,33 (3H, t, J = 7,07 Hz), 1,49-1,62 (2H, m), 1,76-1,81 (1H, m), 2,04-2,18 (1H, m), 2,29 (3H, s), 2,53 (3H, s), 3,10-3,35 (3H, m), 3,60-3,67 (2H, m), 3,95-4,06 (1H, m), 4,20-4,29 (3H, m), 4,40-4,50 (1H, m), 7,51 (1H, d, J = 8,78 Hz), 11,40 (1H, s a).

(21b) Ácido
cis(±)-2-(4-[[4-cloro-5-metil-1H-imidazol-2-il]carbonil]amino)-3-propoxipiperidin-1-il)-4-metil-1,3-tiazol-5-carboxílico

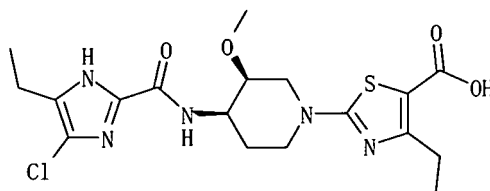
Se realizó la misma operación que en el Ejemplo (1i) pero utilizando el cis(±)-2-(4-[[4-cloro-5-metil-1H-imidazol-2-il]carbonil]amino)-3-propoxipiperidin-1-il)-4-metil-1,3-tiazol-5-carboxilato de etilo obtenido en el Ejemplo (21a) (75 mg, 0,16 mmol) y una solución acuosa de hidróxido de litio 2 N (2,5 ml), para

obtener 56 mg del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (80 %).

Espectro de RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆ δ (ppm): 0,81 (3H, t, J = 7,44 Hz), 1,39-1,46 (2H, m), 1,64-1,73 (1H, m), 1,80-1,93 (1H, m), 2,15 (3H, s), 2,40 (3H, s), 3,22-3,36 (3H, m), 3,51-3,59 (1H, m), 3,62-3,67 (1H, m), 3,88-4,00 (1H, m), 4,12-4,24 (2H, m), 7,62 (1H, d, J = 8,54 Hz), 12,37 (1H, s a), 13,33 (1H, s a). Espectro de masas (IEN): m/z 442 (M+H)⁺.

5 **(Ejemplo 22) Ácido cis(±)-2-(4-[[4-cloro-5-etil-1H-imidazol-2-il]carbonil]amino)-3-metoxipiperidin-1-il)-4-etil-1,3-tiazol-5-carboxílico**

(Compuesto n° 22 ejemplificado)



10 (22a) 2-Cloro-3-oxo-pentanoato de metilo

El compuesto se sintetizó de acuerdo con el procedimiento descrito en el siguiente documento.

US5925792A1

(22b) 2-Amino-4-etil-1,3-tiazol-5-carboxilato de metilo

15 El 2-cloro-3-oxo-pentanoato de metilo obtenido en el Ejemplo (22a) (1,91 g, 11,57 mmol) se disolvió en etanol (50 ml). Se añadió tiourea (0,77 g, 10,09 mmol), y la mezcla se calentó a temperatura de reflujo durante 1,5 horas. La solución de reacción se concentró a presión reducida, se diluyó con acetato de etilo, se lavó con una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico y salmuera, y se secó con sulfato sódico anhidro. Tras concentrar a presión reducida, el residuo se lavó con hexano/acetato de etilo: 5/1 para obtener 1,78 g del compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo claro (95 %).

20 Espectro de RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 1,23 (3H, t, J = 7,53 Hz), 2,97 (2H, c, J = 7,53 Hz), 3,80 (3H, s), 5,44 (2H, s a).

(22c) 2-Bromo-4-etil-1,3-tiazol-5-carboxilato de metilo

25 El 2-amino-4-etil-1,3-tiazol-5-carboxilato de metilo obtenido en el Ejemplo (22b) (0,5 g, 2,68 mmol) se suspendió en acetonitrilo (25 ml). Se añadieron bromuro cuproso (0,9 g, 4,03 mmol) y nitrito de terc-butilo (0,48 ml, 4,04 mmol), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante dos horas. La solución de reacción se concentró a presión reducida, se diluyó con acetato de etilo, se lavó con ácido clorhídrico 1 N y salmuera, y se secó con sulfato sódico anhidro. Tras concentrar a presión reducida, el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (disolvente de elución: hexano/acetato de etilo = 97/3, 95/5) para obtener 0,63 g del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (94 %).

30 Espectro de RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 1,28 (3H, t, J = 7,53 Hz), 3,13 (2H, c, J = 7,53 Hz), 3,87 (3H, s).

(22d) cis(±)-2-(4-[[4-cloro-5-etil-1H-imidazol-2-il]carbonil]amino)-3-metoxipiperidin-1-il)-4-etil-1,3-tiazol-5-carboxilato de metilo

35 Se realizó la misma operación que en el Ejemplo (1h) pero utilizando el cis(±)-4-[[4-cloro-5-etil-1H-imidazol-2-il]carbonil]amino)-3-metoxipiperidin-1-carboxilato de terc-butilo obtenido de acuerdo con el procedimiento descrito en Ejemplo (1g) (67 mg, 0,17 mmol), una solución de ácido clorhídrico 4 N en acetato de etilo (3 ml), diisopropiltilamina (0,12 ml, 0,69 mmol) y el 2-bromo-4-etil-1,3-tiazol-5-carboxilato de metilo obtenido en el Ejemplo (22c) (48 mg, 0,19 mmol), para obtener 49 mg del compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo (61 %).

40 Espectro de RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 1,19-1,34 (6H, m), 1,74-1,87 (1H, m), 1,98-2,10 (1H, m), 2,69 (2H, c, J = 7,64 Hz), 3,40-3,57 (4H, m), 3,43 (3H, s), 3,78-3,86 (1H, m), 3,79 (3H, s), 3,93-4,02 (2H, m), 4,20-4,34 (1H, m), 4,55-4,69 (1H, m), 4,85 (1H, s a), 7,50-7,60 (1H, m), 11,43 (1H, s a).

(22e) Ácido cis(±)-2-(4-[[4-cloro-5-etil-1H-imidazol-2-il]carbonil]amino)-3-metoxipiperidin-1-il)-4-etil-1,3-tiazol-5-carboxílico

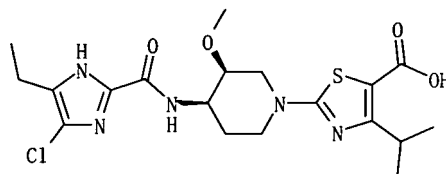
45 Se realizó la misma operación que en el Ejemplo (1i) pero utilizando el cis(±)-2-(4-[[4-cloro-5-etil-1H-imidazol-2-il]carbonil]amino)-3-metoxipiperidin-1-il)-4-etil-1,3-tiazol-5-carboxilato de etilo obtenido en el Ejemplo (22d) (49 mg, 0,11 mmol) y una solución acuosa de hidróxido de litio 2 N (1,5 ml), para obtener 31 mg del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (65 %).

Espectro de RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆ δ (ppm): 1,10-1,17 (6H, m), 1,65-1,72 (1H, m), 1,79-1,92 (1H, m), 2,51-2,59

(2H, m), 2,74-2,96 (2H, m), 3,24-3,36 (2H, m), 3,34 (3H, s), 3,56 (1H, s a), 3,82-3,88 (1H, m), 4,16-4,25 (1H, m), 4,28-4,40 (1H, m), 7,64 (1H, d, J = 8,54 Hz), 12,38 (1H, s a), 13,37 (1H, s a). Espectro de masas (IEN): m/z 442 (M+H)⁺.

5 **(Ejemplo 23) Ácido cis(±)-2-(4-[[4-cloro-5-etil-1H-imidazol-2-il]carbonil]amino)-3-metoxipiperidin-1-il)-4-isopropil-1,3-tiazol-5-carboxílico**

(Compuesto n° 23 ejemplificado)



(23a) 2-amino-4-isopropil-1,3-tiazol-5-carboxilato de etilo

El compuesto se sintetizó de acuerdo con el procedimiento descrito en el siguiente documento.

10 J. Heterocycl. Chem., 1985, 1621-1630

(23b) 2-Bromo-4-isopropil-1,3-tiazol-5-carboxilato de etilo

Se realizó la misma operación que en el Ejemplo (22c) pero utilizando el 2-amino-4-isopropil-1,3-tiazol-5-carboxilato de etilo obtenido en el Ejemplo (23a) (0,5 g, 2,33 mmol), bromuro cuproso (0,79 g, 3,53 mmol) y nitrito de terc-butilo (0,42 ml, 3,53 mmol), para obtener 0,60 g del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (92 %).

15 Espectro de RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 1,28 (6H, d, J = 6,84 Hz), 1,36 (3H, t, J = 7,12 Hz), 3,89-3,99 (1H, m), 4,32 (2H, c, J = 7,12 Hz).

(23c) cis(±)-2-(4-[[4-cloro-5-etil-1H-imidazol-2-il]carbonil]amino)-3-metoxipiperidin-1-il)-4-isopropil-1,3-tiazol-5-carboxilato de etilo

20 Se realizó la misma operación que en el Ejemplo (1h) pero utilizando el cis(±)-4-[[4-cloro-5-etil-1H-imidazol-2-il]carbonil]amino)-3-metoxipiperidin-1-carboxilato de terc-butilo obtenido de acuerdo con el procedimiento descrito en Ejemplo (1g) (67 mg, 0,17 mmol), una solución de ácido clorhídrico 4 N en acetato de etilo (3 ml), diisopropiletilamina (0,12 ml, 0,69 mmol) y 2-bromo-4-isopropil-1,3-tiazol-5-carboxilato de etilo obtenido en el Ejemplo (23b) (55 mg, 0,19 mmol), para obtener 55 mg del compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo (65 %).

25 Espectro de RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 1,10-1,43 (9H, m), 1,76-1,97 (1H, m), 1,94-2,10 (1H, m), 2,69 (2H, c, J = 7,64 Hz), 2,97-3,06 (1H, m), 3,10-3,29 (1H, m), 3,43 (3H, s), 3,49-3,52 (1H, m), 3,81-3,99 (2H, m), 4,21-4,30 (3H, m), 4,71-4,80 (1H, m), 7,47-7,53 (1H, m), 11,19 (1H, s a).

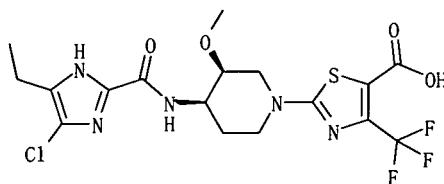
(23d) Ácido cis(±)-2-(4-[[4-cloro-5-etil-1H-imidazol-2-il]carbonil]amino)-3-metoxipiperidin-1-il)-4-isopropil-1,3-tiazol-5-carboxílico

30 Se realizó la misma operación que en el Ejemplo (1i) pero utilizando el cis(±)-2-(4-[[4-cloro-5-etil-1H-imidazol-2-il]carbonil]amino)-3-metoxipiperidin-1-il)-4-isopropil-1,3-tiazol-5-carboxilato de etilo obtenido en el Ejemplo (23c) (55 mg, 0,11 mmol) y una solución acuosa de hidróxido de litio 2 N (2 ml), para obtener 32 mg del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (62 %).

35 Espectro de RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 1,11-1,18 (9H, m), 1,62-1,72 (1H, m), 1,79-1,92 (1H, m), 2,51-2,59 (2H, m), 3,21-3,37 (2H, m), 3,34 (3H, s), 3,55 (1H, s a), 3,76-3,87 (2H, m), 4,14-4,25 (1H, m), 4,36-4,51 (1H, m), 7,64 (1H, d, J = 8,54 Hz), 12,40 (1H, s a), 13,37 (1H, s a). Espectro de masas (IEN): m/z 456 (M+H)⁺.

(Ejemplo 24) Ácido cis(±)-2-(4-[[4-cloro-5-etil-1H-imidazol-2-il]carbonil]amino)-3-metoxipiperidin-1-il)-4-trifluorometil-1,3-tiazol-5-carboxílico

(Compuesto n° 24 ejemplificado)



40 (24a) cis(±)-2-(4-[[4-cloro-5-etil-1H-imidazol-2-il]carbonil]amino)-3-metoxipiperidin-1-il)-4-trifluorometil-1,3-tiazol-5-carboxilato de etilo

Se realizó la misma operación que en el Ejemplo (1h) pero utilizando el *cis*(±)-4-[[4-cloro-5-etil-1H-imidazol-2-il)carbonil]amino]-3-metoxipiperidin-1-carboxilato de terc-butilo obtenido en el Ejemplo (1g) (77 mg, 0,20 mmol), una solución de ácido clorhídrico 4 N en acetato de etilo (3 ml), diisopropiletamina (0,14 ml, 0,80 mmol) y 2-cloro-4-trifluorometil-1,3-tiazol-5-carboxilato de etilo (62 mg, 0,24 mmol), para obtener 88 mg del compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo (86 %).

Espectro de RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 1,23-1,37 (6H, m), 1,77-1,94 (1H, m), 1,96-2,06 (1H, m), 2,69 (2H, c, J = 7,56 Hz), 3,06-3,15 (1H, m), 3,22-3,34 (1H, m), 3,42 (3H, s), 3,49-3,55 (1H, m), 3,88-4,00 (1H, m), 4,21-4,35 (3H, m), 4,57-4,67 (1H, m), 7,39-7,47 (1H, m), 10,58 (1H, s a).

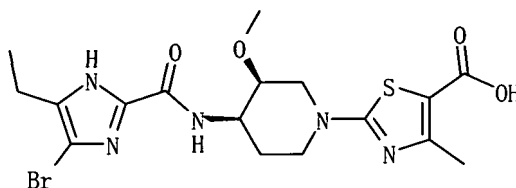
(24b) Ácido *cis*(±)-2-(4-[[4-cloro-5-etil-1H-imidazol-2-il)carbonil]amino]-3-metoxipiperidin-1-il)-4-trifluorometil-1,3-tiazol-5-carboxílico

Se realizó la misma operación que en el Ejemplo (1i) pero utilizando el *cis*(±)-2-(4-[[4-cloro-5-etil-1H-imidazol-2-il)carbonil]amino]-3-metoxipiperidin-1-il)-4-trifluorometil-1,3-tiazol-5-carboxilato de etilo obtenido en el Ejemplo (24a) (85 mg, 0,17 mmol) y una solución acuosa de hidróxido de litio 2 N (1,5 ml), para obtener 51 mg del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (63 %).

Espectro de RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 1,14 (3H, t, J = 7,51 Hz), 1,65-1,74 (1H, m), 1,81-1,95 (1H, m), 2,55 (2H, c, J = 7,51 Hz), 3,26-3,42 (5H, m), 3,59 (1H, s a), 3,82-3,99 (1H, m), 4,17-4,36 (2H, m), 7,69 (1H, d, J = 8,30 Hz), 13,35-13,46 (2H, m). Espectro de masas (IEN): m/z 482 (M+H)⁺.

(Ejemplo 25) Ácido *cis*(±)-2-(4-[[4-Bromo-5-etil-1H-imidazol-2-il)carbonil]amino]-3-metoxipiperidin-1-il)-4-metil-1,3-tiazol-5-carboxílico

(Compuesto n° 25 ejemplificado)



(25a) 4-Bromo-5-etil-1H-imidazol-2-carboxilato de etilo

Se realizó la misma operación que en el Ejemplo (1c) pero utilizando el 5-etil-1H-imidazol-2-carboxilato de etilo obtenido de acuerdo con el procedimiento descrito en Ejemplo (1b) (0,29 g, 1,30 mmol) y NBS (0,28 g, 1,28 mmol), para obtener 0,22 g del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (69 %).

Espectro de RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 1,27 (3H, t, J = 7,67 Hz), 1,41 (3H, t, J = 7,12 Hz), 2,70 (2H, c, J = 7,67 Hz), 4,42 (2H, c, J = 7,12 Hz), 10,39 (1H, s a).

(25b) Ácido 4-bromo-5-etil-1H-imidazol-2-carboxílico

Se realizó la misma operación que en el Ejemplo (1 d) pero utilizando el 4-bromo-5-etil-1H-imidazol-2-carboxilato de etilo obtenido en el Ejemplo (25a) (0,22 g, 0,87 mmol) y una solución acuosa de hidróxido de litio 3 N (3 ml), para obtener 0,18 g del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (95 %).

Espectro de RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 1,10 (3H, t, J = 7,45 Hz), 2,30-2,56 (2H, m).

(25c) *cis*(±)-4-[[4-Bromo-5-etil-1H-imidazol-2-il)carbonil]amino]-3-metoxipiperidin-1-carboxilato de terc-butilo

Se realizó la misma operación que en el Ejemplo (1g) pero utilizando el *cis*(±)-4-amino-3-metoxipiperidin-1-carboxilato de terc-butilo obtenido de acuerdo con el procedimiento descrito en Ejemplo (1e) (0,39 g, 1,67 mmol), ácido 4-bromo-5-etil-1H-imidazol-2-carboxílico obtenido en el Ejemplo (25b) (0,18 g, 0,82 mmol), clorhidrato de WSC (0,49 g, 2,53 mmol) y HOBT (0,11 g, 0,84 mmol), para obtener 0,33 g del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (92 %).

Espectro de RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 1,25 (3H, t, J = 7,61 Hz), 1,47 (9H, s), 1,60-1,67 (1H, m), 1,79-1,92 (1H, m), 2,61-2,90 (2H, m), 2,67 (2H, c, J = 7,61 Hz), 3,32-3,45 (2H, m), 3,41 (3H, s), 4,01-4,27 (1H, m), 4,34-4,57 (1H, m), 7,45-7,54 (1H, m), 11,22 (1H, s a).

(25d) *cis*(±)-2-(4-[[4-Bromo-5-etil-1H-imidazol-2-il)carbonil]amino]-3-metoxipiperidin-1-il)-4-metil-1,3-tiazol-5-carboxilato de etilo

Se realizó la misma operación que en el Ejemplo (1h) pero utilizando el *cis*(±)-4-[[4-bromo-5-etil-1H-imidazol-2-il)carbonil]amino]-3-metoxipiperidin-1-carboxilato de terc-butilo obtenido en el Ejemplo (25c) (74 mg, 0,17 mmol), una solución de ácido clorhídrico 4 N en acetato de etilo (3 ml), diisopropiletamina (0,12 ml, 0,69 mmol) y 2-bromo-4-metil-1,3-tiazol-5-carboxilato de etilo (56 mg, 0,22 mmol), para obtener 71 mg del compuesto del título en forma de una sustancia sólida de color naranja (83 %).

Espectro de RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 1,26 (3H, t, J = 7,61 Hz), 1,33 (3H, t, J = 7,08 Hz), 1,75-1,83 (1H, m), 1,98-2,10 (1H, m), 2,54 (3H, s), 2,68 (2H,

c, J = 7,61 Hz), 3,07-3,13 (1H, m), 3,15-3,24 (1H, m), 3,42 (3H, s), 3,51 (1H, s a), 3,97-4,05 (1H, m), 4,21-4,30 (3H, m), 4,47-4,56 (1H, m), 7,48-7,53 (1H, m), 11,17 (1H, s a).

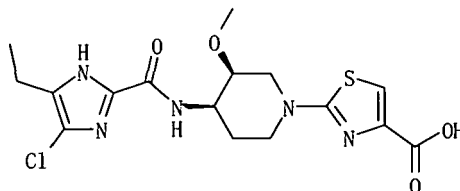
(25e) Ácido $\text{cis}(\pm)$ -2-(4-[[4-Bromo-5-etil-1H-imidazol-2-il]carbonil]amino)-3-metoxipiperidin-1-il)-4-etil-1,3-tiazol-5-carboxílico

5 Se realizó la misma operación que en el Ejemplo (1i) pero utilizando el $\text{cis}(\pm)$ -2-(4-[[4-bromo-5-etil-1H-imidazol-2-il]carbonil]amino)-3-metoxipiperidin-1-il)-4-etil-1,3-tiazol-5-carboxilato de etilo obtenido en el Ejemplo (25d) (70 mg, 0,14 mmol) y una solución acuosa de hidróxido de litio 2 N (2 ml), para obtener 36 mg del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (56 %).

10 Espectro de RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6 δ (ppm): 1,13 (3H, t, J = 7,44 Hz), 1,63-1,72 (1H, m), 1,79-1,92 (1H, m), 2,40 (3H, s), 2,50-2,57 (2H, m), 3,24-3,36 (2H, m), 3,34 (3H, s), 3,55 (1H, s a), 3,86-3,97 (1H, m), 4,14-4,29 (2H, m), 7,66 (1H, d, J = 8,54 Hz), 13,41 (1H, s a). Espectro de masas (IEN): m/z 473 (M+H) $^+$.

(Ejemplo 26) Ácido $\text{cis}(\pm)$ -2-(4-[[4-cloro-5-etil-1H-imidazol-2-il]carbonil]amino)-3-metoxipiperidin-1-il)-1,3-tiazol-4-carboxílico

(Compuesto n° 26 ejemplificado)



15 (26a) $\text{cis}(\pm)$ -2-(4-[[4-Cloro-5-etil-1H-imidazol-2-il]carbonil]amino)-3-metoxipiperidin-1-il)-1,3-tiazol-4-carboxilato de etilo

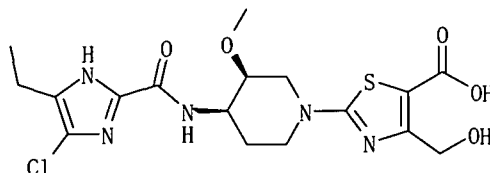
20 Se realizó la misma operación que en el Ejemplo (1h) pero utilizando el $\text{cis}(\pm)$ -4-[[4-cloro-5-etil-1H-imidazol-2-il]carbonil]amino)-3-metoxipiperidin-1-carboxilato de terc-butilo obtenido de acuerdo con el procedimiento descrito en Ejemplo (1g) (0,12 g, 0,30 mmol), una solución de ácido clorhídrico 4 N en acetato de etilo (3 ml), diisopropiltilamina (0,21 ml, 1,21 mmol), y 2-bromo-1,3-tiazol-4-carboxilato de etilo (75 mg, 0,32 mmol), para obtener 30 mg del compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo (22 %). Espectro de RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ ppm: 1,26 (3H, t, J = 7,60 Hz), 1,37 (3H, t, J = 7,19 Hz), 1,75-1,85 (1H, m), 2,01-2,15 (1H, m), 2,69 (2H, c, J = 7,60 Hz), 3,11-3,25 (2H, m), 3,43 (3H, s), 3,50-3,54 (1H, m), 3,96-4,04 (1H, m), 4,20-4,29 (1H, m), 4,31-4,40 (2H, m), 4,45-4,52 (1H, m), 7,43 (1H, s), 7,46-7,54 (1H, m), 11,21 (1H, s a).

(26b) Ácido $\text{cis}(\pm)$ -2-(4-[[4-cloro-5-etil-1H-imidazol-2-il]carbonil]amino)-3-metoxipiperidin-1-il)-1,3-tiazol-4-carboxílico

30 Se realizó la misma operación que en el Ejemplo (1i) pero utilizando $\text{cis}(\pm)$ -2-(4-[[4-cloro-5-etil-1H-imidazol-2-il]carbonil]amino)-3-metoxipiperidin-1-il)-1,3-tiazol-4-carboxilato de etilo obtenido en el Ejemplo (26a) (30 mg, 0,068 mmol) y una solución acuosa de hidróxido de litio 2 N (1 ml), para obtener 16 mg del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (58 %). Espectro de RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6 δ (ppm): 1,14 (3H, t, J = 7,56 Hz), 1,61-1,73 (1H, m), 1,84-1,93 (1H, m), 2,55 (2H, c, J = 7,56 Hz), 3,23-3,36 (2H, m), 3,33 (3H, s), 3,56 (1H, s a), 3,82-3,91 (1H, m), 4,14-4,25 (2H, m), 7,56 (1H, s), 7,65 (1H, d, J = 8,29 Hz). Espectro de masas (BAR): m/z 414 (M+H) $^+$.

35 (Ejemplo 27) Ácido $\text{cis}(\pm)$ -2-(4-[[4-cloro-5-etil-1H-imidazol-2-il]carbonil]amino)-3-metoxipiperidin-1-il)-4-hidroximetil-1,3-tiazol-5-carboxílico

(Compuesto n° 27 ejemplificado)



(27a) 2-Cloro-4-(hidroximetil)-1,3-tiazol-5-carboxilato de etilo

El compuesto se sintetizó de acuerdo con el procedimiento descrito en el siguiente documento.

40 Documento WO 2006/087543 A1

(27b) $\text{cis}(\pm)$ -2-(4-[[4-Cloro-5-etil-1H-imidazol-2-il]carbonil]amino)-3-metoxipiperidin-1-il)-4-hidroximetil-1,3-tiazol-5-carboxilato de etilo

Se realizó la misma operación que en el Ejemplo (1h) pero utilizando el *cis*(±)-4-[[[4-cloro-5-etil-1H-imidazol-2-il)carbonil]amino]-3-metoxipiperidin-1-carboxilato de terc-butilo obtenido de acuerdo con el procedimiento descrito en Ejemplo (1g) (0,23 g, 0,60 mmol), una solución de ácido clorhídrico 4 N en acetato de etilo (9 ml), diisopropiltilamina (0,42 ml, 2,41 mmol) y el 2-cloro-4-(hidroximetil)-1,3-tiazol-5-carboxilato de etilo obtenido en el Ejemplo (27a) (0,27 g, 1,01 mmol), para obtener 0,20 g del compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo (72 %).

Espectro de RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 1,27 (3H, t, J = 7,56 Hz), 1,34 (3H, t, J = 7,19 Hz), 1,76-1,85 (1H, m), 1,97-2,10 (1H, m), 2,69 (2H, c, J = 7,56 Hz), 3,09-3,16 (1H, m), 3,19-3,28 (1H, m), 3,42 (3H, s), 3,52 (1H, s a), 3,96-4,02 (1H, m), 4,22-4,32 (3H, m), 4,50-4,61 (1H, m), 4,79 (2H, d, J = 6,34 Hz), 7,44 (1H, d, J = 8,78 Hz), 10,71 (1H, s a).

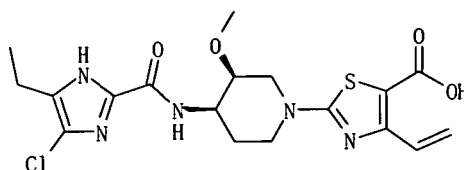
(27c) Ácido *cis*(±)-2-(4-[[[4-cloro-5-etil-1H-imidazol-2-il)carbonil]amino]-3-metoxipiperidin-1-il)-4-(hidroximetil)-1,3-tiazol-5-carboxílico

Se realizó la misma operación que en el Ejemplo (1i) pero utilizando el *cis*(±)-2-(4-[[[4-cloro-5-etil-1H-imidazol-2-il)carbonil]amino]-3-metoxipiperidin-1-il)-4-(hidroximetil)-1,3-tiazol-5-carboxilato de etilo obtenido en el Ejemplo (27b) (30 mg, 0,064 mmol) y una solución acuosa de hidróxido de litio 2 N (0,8 ml), para obtener 16 mg del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (57 %).

Espectro de RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 1,14 (3H, t, J = 7,56 Hz), 1,63-1,72 (1H, m), 1,80-1,93 (1H, m), 2,55 (2H, c, J = 7,56 Hz), 3,23-3,37 (2H, m), 3,34 (3H, s), 3,57 (1H, s a), 3,91-4,04 (1H, m), 4,16-4,34 (2H, m), 4,55-4,62 (2H, m), 7,66 (1H, d, J = 8,54 Hz), 13,37 (1H s a). Espectro de masas (IEN): m/z 444 (M+H)⁺.

(Ejemplo 28) *cis*(±)-2-(4-[[[4-cloro-5-etil-1H-imidazol-2-il)carbonil]amino]-3-metoxipiperidin-1-il)-4-vinil-1,3-tiazol-5-carboxílico

(Compuesto n° 28 ejemplificado)



(28a) *cis*(±)-2-(4-[[[4-Cloro-5-etil-1H-imidazol-2-il)carbonil]amino]-3-metoxipiperidin-1-il)-4-formil-1,3-tiazol-5-carboxilato de etilo

cis(±)-2-(4-[[[4-Cloro-5-etil-1H-imidazol-2-il)carbonil]amino]-3-metoxipiperidin-1-il)-4-(hidroximetil)-1,3-tiazol-5-carboxilato de etilo obtenido de acuerdo con el procedimiento descrito en Ejemplo (27b) (0,17 g, 0,36 mmol) se disolvió en diclorometano (8 ml). Se añadió reactivo de Dess-Martin (0,2 g, 0,48 mmol), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 45 minutos. Se añadió una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico a la solución de reacción, seguido de extracción con diclorometano. La fase orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de tiosulfato sódico, solución acuosa saturada de bicarbonato sódico y salmuera, y se secó con sulfato sódico anhidro. Tras concentrar a presión reducida, el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (disolvente de elución: hexano/acetato de etilo = 5/1, 1/1, 1/3) para obtener 0,16 g del compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo claro (92 %).

Espectro de RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 1,26 (6H, t, J = 7,67 Hz), 1,38 (3H, t, J = 7,20 Hz), 1,77-1,86 (1H, m), 1,98-2,10 (1H, m), 2,69 (2H, c, J = 7,67 Hz), 3,12-3,20 (1H, m), 3,23-3,33 (1H, m), 3,42 (3H, s), 3,53 (1H, s a), 4,02-4,10 (1H, m), 4,22-4,31 (1H, m), 4,33-4,41 (2H, m), 4,55-4,67 (1H, m), 7,46 (1H, d, J = 8,54 Hz), 10,50 (1H, s), 11,04 (1H, s a).

(28b) *cis*(±)-2-(4-[[[4-Cloro-5-etil-1H-imidazol-2-il)carbonil]amino]-3-metoxipiperidin-1-il)-4-vinil-1,3-tiazol-5-carboxilato de etilo

Bromuro de metiltrifenilfosfonio (0,19 g, 0,53 mmol) se suspendió en THF (4 ml), seguido por enfriamiento a -78 °C. Una solución de n-butil litio 1,58 M en hexano (0,34 ml, 0,54 mmol) se añadió gota a gota, seguido por agitación durante 25 minutos. *cis*(±)-2-(4-[[[4-Cloro-5-etil-1H-imidazol-2-il)carbonil]amino]-3-metoxipiperidin-1-il)-4-formil-1,3-tiazol-5-carboxilato de etilo obtenido en el Ejemplo (28a) (74 mg, 0,16 mmol), y la mezcla se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante una hora. Se añadió salmuera a la solución de reacción, seguido de extracción con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con salmuera y se secó con sulfato sódico anhidro. Tras concentrar a presión reducida, el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (solvente de elución: hexano/acetato de etilo = 4/1,3/1, 1/1) para obtener 15 mg del compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo claro (21 %).

Espectro de RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 1,27 (5H, t, J = 7,64 Hz), 1,34 (3H, t, J = 7,07 Hz), 1,75-1,84 (1H, m), 1,99-2,10 (1H, m), 2,70 (2H, c, J = 7,64 Hz), 3,07-3,14 (1H, m), 3,18-3,29 (1H, m), 3,43 (3H, s), 3,51 (1H, s a), 3,96-4,07 (1H, m), 4,22-4,32 (3H, m), 4,58-4,68 (1H, m), 5,54 (1H, dd, J = 10,73, 2,44 Hz), 6,24 (1H, dd, J = 17,32, 2,44

Hz), 7,44-7,52 (2H, m), 11,15 (1H, s a).

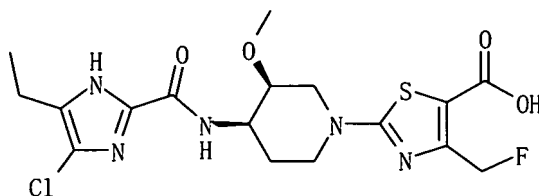
(28c) **Ácido** *cis*(±)-2-(4-[[4-cloro-5-etil-1H-imidazol-2-il)carbonil]amino]-3-metoxi-piperidin-1-il)-4-vinil-1,3-tiazol-5-carboxílico

Se realizó la misma operación que en el Ejemplo (1i) pero utilizando el *cis*(±)-2-(4-[[4-cloro-5-etil-1H-imidazol-2-il)carbonil]amino]-3-metoxipiperidin-1-il)-4-(vinil)-1,3-tiazol-5-carboxilato de etilo obtenido en el Ejemplo (28b) (15 mg, 0,033 mmol) y una solución acuosa de hidróxido de litio 2 N (0,5 ml), para obtener 10 mg del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (72 %).

Espectro de RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆ δ (ppm): 1,14 (3H, t, J = 7,56 Hz), 1,64-1,74 (1H, m), 1,81-1,94 (1H, m), 2,55 (19H, c, J = 7,56 Hz), 3,28-3,36 (3H, m), 3,35 (3H, s), 3,57 (1H, s a), 3,87-4,02 (1H, m), 4,17-4,26 (1H, m), 4,30-4,44 (1H, m), 5,52 (1H, dd, J = 10,61, 2,68 Hz), 6,14 (1H, dd, J = 17,32, 2,68 Hz), 7,38 (1H, dd, J = 17,32, 10,61 Hz), 7,66 (1H, d, J = 8,29 Hz), 12,74 (1H, s a), 13,37 (1H, s a). Espectro de masas (IEN): m/z 440 (M+H)⁺.

(Ejemplo 29) Ácido *cis*(±)-2-(4-[[4-cloro-5-etil-1H-imidazol-2-il)carbonil]amino]-3-metoxi-piperidin-1-il)-4-(fluorometil)-1,3-tiazol-5-carboxílico

(Compuesto n° 29 ejemplificado)



(29a) *cis*(±)-2-(4-[[4-Cloro-5-etil-1H-imidazol-2-il)carbonil]amino]-3-metoxi-piperidin-1-il)-4-(fluorometil)-1,3-tiazol-5-carboxilato de etilo

cis(±)-2-(4-[[4-Cloro-5-etil-1H-imidazol-2-il)carbonil]amino]-3-metoxi-piperidin-1-il)-4-(hidroximetil)-1,3-tiazol-5-carboxilato de etilo obtenido de acuerdo con el procedimiento descrito en Ejemplo (27b) (0,14 g, 0,30 mmol) se disolvió en diclorometano (5 ml). Una solución de DAST (0,05 ml, 0,38 mmol) en diclorometano (2 ml) se añadió gota a gota a -40 °C. La mezcla se agitó a dicha temperatura durante 30 minutos. Se añadió salmuera a la solución de reacción, seguido de extracción con diclorometano. La fase orgánica se lavó con salmuera y se secó con sulfato sódico anhidro. Tras concentrar a presión reducida, el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (solvente de elución: hexano/acetato de etilo = 4/1,3/1, 1/1) para obtener 83 mg del compuesto del título en forma de una sustancia oleosa incolora (59 %).

Espectro de RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 1,27 (3H, t, J = 7,62 Hz), 1,34 (3H, t, J = 7,19 Hz), 1,72-1,85 (1H, m), 1,99-2,12 (1H, m), 2,70 (2H, c, J = 7,62 Hz), 3,08-3,16 (1H, m), 3,19-3,29 (1H, m), 3,43 (3H, s), 3,52 (1H, s a), 3,97-4,07 (1H, m), 4,22-4,34 (3H, m), 4,55-4,65 (1H, m), 5,55 (1H, dd, J = 13,66, 11,22 Hz), 5,67 (1H, dd, J = 13,66, 11,22 Hz), 7,54 (1H, d, J = 9,02 Hz), 11,72 (1H, s a).

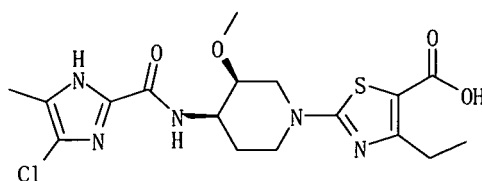
(29b) **Ácido** *cis*(±)-2-(4-[[4-cloro-5-etil-1H-imidazol-2-il)carbonil]amino]-3-metoxi-piperidin-1-il)-4-(fluorometil)-1,3-tiazol-5-carboxílico

Se realizó la misma operación que en el Ejemplo (1i) pero utilizando el *cis*(±)-2-(4-[[4-cloro-5-etil-1H-imidazol-2-il)carbonil]amino]-3-metoxi-piperidin-1-il)-4-(fluorometil)-1,3-tiazol-5-carboxilato de etilo obtenido en el Ejemplo (29a) (80 mg, 0,17 mmol) y una solución acuosa de hidróxido de litio 2 N (2 ml), para obtener 52 mg del compuesto del título en forma de un sólido de color rojo (69 %).

Espectro de RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆ δ (ppm): 1,14 (3H, t, J = 7,57 Hz), 1,65-1,73 (1H, m), 1,80-1,94 (1H, m), 2,55 (2H, c, J = 7,57 Hz), 3,28-3,36 (2H, m), 3,34 (3H, s), 3,58 (1H, s a), 3,88-4,01 (1H, m), 4,17-4,34 (2H, m), 5,43-5,59 (2H, m), 7,67 (1H, d, J = 8,30 Hz), 12,93-13,07 (1H, m), 13,37 (1H, s a). Espectro de masas (IEN): m/z 446 (M+H)⁺.

(Ejemplo 30) Ácido *cis*(±)-2-(4-[[4-cloro-5-metil-1H-imidazol-2-il)carbonil]amino]-3-metoxi-piperidin-1-il)-4-etil-1,3-tiazol-5-carboxílico

(Compuesto n° 30 ejemplificado)



(30a) *cis*(±)-2-(4-[[4-Cloro-5-metil-1H-imidazol-2-il)carbonil]amino]-3-metoxi-

piperidin-1-il)-4-etil-1,3-tiazol-5-carboxilato de metilo

Se realizó la misma operación que en el Ejemplo (1h) pero utilizando cis(±)-4-[[4-cloro-5-metil-1H-imidazol-2-il)carbonil]amino]-3-metoxipiperidin-1-carboxilato de terc-butilo obtenido de acuerdo con el procedimiento descrito en Ejemplo (8a) (0,27 g, 0,72 mmol), una solución de ácido clorhídrico 4 N en acetato de etilo (5 ml), diisopropiletilamina (0,5 ml, 2,87 mmol) y 2-bromo-4-etil-1,3-tiazol-5-carboxilato de metilo obtenido de acuerdo con el procedimiento descrito en Ejemplo (22c) (0,24 g, 0,96 mmol), para obtener 0,22 g del compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo (68 %).

Espectro de RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 1,23 (3H, t, J = 7,57 Hz), 1,76-1,85 (1H, m), 1,96-2,09 (1H, m), 2,30 (3H, s), 2,86-3,10 (3H, m), 3,17-3,27 (1H, m), 3,43 (3H, s), 3,51 (1H, s a), 3,79 (3H, s), 3,91-4,00 (1H, m), 4,20-4,30 (1H, m), 4,56-4,66 (1H, m), 7,41 (1H, d, J = 8,71 Hz), 10,43 (1H, s a).

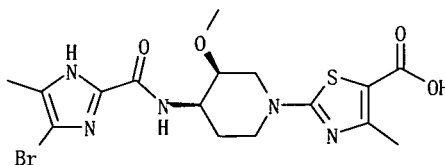
(30b) Ácido cis(+)-2-(4-[[4-cloro-5-metil-1H-imidazol-2-il)carbonil]amino]-3-metoxipiperidin-1-il)-4-etil-1,3-tiazol-5-carboxílico

Se realizó la misma operación que en el Ejemplo (1i) pero utilizando cis(±)-2-(4-[[4-cloro-5-metil-1H-imidazol-2-il)carbonil]amino]-3-metoxipiperidin-1-il)-4-etil-1,3-tiazol-5-carboxilato de metilo obtenido en el Ejemplo (30a) (0,22 g, 0,49 mmol) y una solución acuosa de hidróxido de litio 2 N (3,5 ml), para obtener 0,20 g del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (94 %).

Espectro de RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 1,13 (3H, t, J = 7,57 Hz), 1,63-1,72 (1H, m), 1,79-1,92 (1H, m), 2,16 (3H, s), 2,75-2,95 (2H, m), 3,24-3,32 (2H, m), 3,34 (3H, s), 3,56 (1H, s a), 3,81-3,96 (1H, m), 4,14-4,24 (1H, m), 4,27-4,40 (1H, m), 7,65 (1H, d, J = 8,25 Hz), 12,40 (1H, s a). Espectro de masas (IEN): m/z 428 (M+H)⁺.

(Ejemplo 31) Ácido cis(±)-2-(4-[[4-Bromo-5-metil-1H-imidazol-2-il)carbonil]amino]-3-metoxipiperidin-1-il)-4-metil-1,3-tiazol-5-carboxílico

(Compuesto n° 31 ejemplificado)



(31a) 4-Bromo-5-metil-1H-imidazol-2-carboxilato de etilo

Se realizó la misma operación que en el Ejemplo (1c) pero utilizando 5-metil-1H-imidazol-2-carboxilato de etilo obtenido de acuerdo con el procedimiento descrito en Ejemplo (5a) (0,30 g, 1,95 mmol) y NBS (0,35 g, 1,96 mmol), para obtener 0,43 g del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (94 %).

Espectro de RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 1,41 (3H, t, J = 7,15 Hz), 2,32 (3H, s), 4,42 (2H, c, J = 7,15 Hz), 10,53-11,21 (1H, m).

(31b) Ácido 4-bromo-5-metil-1H-imidazol-2-carboxílico

Se realizó la misma operación que en el Ejemplo (1d) pero utilizando el 4-bromo-5-metil-1H-imidazol-2-carboxilato de etilo obtenido en el Ejemplo (31a) (0,43 g, 1,82 mmol) y una solución acuosa de hidróxido de litio 3 N (3 ml), para obtener 0,37 g del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (99 %).

Espectro de RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 2,08 (3H, s).

(31c) cis(±)-4-[[4-Bromo-5-metil-1H-imidazol-2-il)carbonil]amino]-3-metoxipiperidin-1-carboxilato de terc-butilo

Se realizó la misma operación que en el Ejemplo (1g) pero utilizando el cis(±)-4-amino-3-metoxipiperidin-1-carboxilato de terc-butilo obtenido de acuerdo con el procedimiento descrito en Ejemplo (1e) (0,88 g, 3,82 mmol), ácido 4-bromo-5-metil-1H-imidazol-2-carboxílico obtenido en el Ejemplo (31b) (0,37 g, 1,80 mmol), clorhidrato de WSC (1,03 g, 5,37 mmol) y HOBT (0,25 g, 1,81 mmol), para obtener 0,63 g del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (83 %).

Espectro de RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 1,47 (9H, s), 1,61-1,70 (1H, m), 1,77-1,92 (1H, m), 2,28 (3H, s), 2,67-2,92 (2H, m), 3,33-3,47 (1H, m), 3,41 (3H, s), 3,97-4,27 (2H, m), 4,35-4,58 (1H, m), 7,43-7,51 (1H, m), 11,17 (1H, s a).

(31d) cis(±)-2-(4-[[4-Bromo-5-metil-1H-imidazol-2-il)carbonil]amino]-3-metoxipiperidin-1-il)-4-metil-1,3-tiazol-5-carboxilato de etilo

Se realizó la misma operación que en el Ejemplo (1h) pero utilizando el cis(±)-4-[[4-bromo-5-metil-1H-imidazol-2-il)carbonil]amino]-3-metoxipiperidin-1-carboxilato de terc-butilo obtenido en el Ejemplo (31c) (0,2 g, 0,48 mmol), una solución de ácido clorhídrico 4 N en acetato de etilo (5 ml), diisopropiletilamina (0,34 ml, 1,95 mmol) y 2-bromo-4-metil-1,3-tiazol-5-carboxilato de etilo (0,16 g, 0,62 mmol), para obtener 0,19 g del compuesto del título en forma de un sólido de color naranja (82 %).

Espectro de RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ ppm: 1,33 (3H, t, $J = 7,11$ Hz), 1,75-1,84 (1H, m), 1,96-2,09 (1H, m), 2,29 (3H, s), 2,54 (3H, s), 3,07-3,13 (1H, m), 3,15-3,25 (1H, m), 3,42 (3H, s), 3,51 (1H, s a), 3,95-4,04 (1H, m), 4,20-4,30 (3H, m), 4,47-4,56 (1H, m), 7,45 (1H, d, $J = 8,71$ Hz), 10,73 (1H, s a).

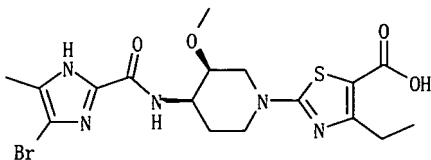
5 (31e) Ácido $\text{cis}(\pm)$ -2-(4-[[4-Bromo-5-metil-1H-imidazol-2-il]carbonil]amino)-3-metoxipiperidin-1-il)-4-etil-1,3-tiazol-5-carboxílico

Se realizó la misma operación que en el Ejemplo (1 i) pero utilizando el $\text{cis}(\pm)$ -2-(4-[[4-bromo-5-metil-1H-imidazol-2-il]carbonil]amino)-3-metoxipiperidin-1-il)-4-etil-1,3-tiazol-5-carboxilato de etilo obtenido en el Ejemplo (31d) (0,19 g, 0,39 mmol) e hidróxido de litio 2 N (4 ml), para obtener 0,11 g del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (61 %).

10 Espectro de RMN ^1H (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 1,63-1,73 (1H, m), 1,82-1,90 (1H, m), 2,15 (3H, s), 2,41 (3H, s), 3,20-3,32 (2H, m), 3,33 (3H, s), 3,56 (1H, s a), 3,87-3,99 (1H, m), 4,14-4,32 (2H, m), 7,66 (1H, d, $J = 8,25$ Hz), 12,41 (1H, s a). Espectro de masas (IEN): m/z 459 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

(Ejemplo 32) Ácido $\text{cis}(\pm)$ -2-(4-[[4-Bromo-5-metil-1H-imidazol-2-il]carbonil]amino)-3-metoxipiperidin-1-il)-4-etil-1,3-tiazol-5-carboxílico

15 (Compuesto n° 32 ejemplificado)



(32a) $\text{cis}(\pm)$ -2-(4-[[4-Bromo-5-metil-1H-imidazol-2-il]carbonil]amino)-3-metoxipiperidin-1-il)-4-etil-1,3-tiazol-5-carboxilato de metilo

20 Se realizó la misma operación que en el Ejemplo (1h) pero utilizando el $\text{cis}(\pm)$ -4-[[4-bromo-5-metil-1H-imidazol-2-il]carbonil]amino)-3-metoxipiperidin-1-carboxilato de terc-butilo obtenido de acuerdo con el procedimiento descrito en Ejemplo (31c) (0,2 g, 0,48 mmol), una solución de ácido clorhídrico 4 N en acetato de etilo (5 ml), diisopropiletilamina (0,34 ml, 1,95 mmol) y 2-bromo-4-etil-1,3-tiazol-5-carboxilato de metilo obtenido de acuerdo con el procedimiento descrito en Ejemplo (22c) (0,16 g, 0,63 mmol), para obtener 0,17 g del compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo (71 %).

25 Espectro de RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ ppm: 1,23 (3H, t, $J = 7,34$ Hz), 1,75-1,85 (1H, m), 1,96-2,09 (1H, m), 2,30 (3H, s), 2,85-2,96 (1H, m), 2,99-3,10 (2H, m), 3,18-3,25 (1H, m), 3,42 (3H, s), 3,51 (1H, s a), 3,79 (3H, s), 3,91-4,00 (1H, m), 4,20-4,30 (1H, m), 4,56-4,66 (1H, m), 7,44 (1H, d, $J = 9,17$ Hz), 10,54 (1H, s a).

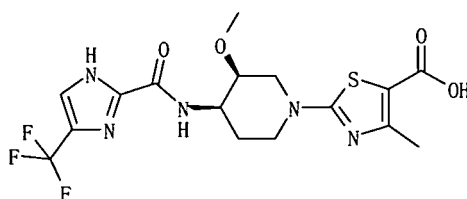
(32b) Ácido $\text{cis}(\pm)$ -2-(4-[[4-Bromo-5-metil-1H-imidazol-2-il]carbonil]amino)-3-metoxipiperidin-1-il)-4-etil-1,3-tiazol-5-carboxílico

30 Se realizó la misma operación que en el Ejemplo (1i) pero utilizando $\text{cis}(\pm)$ -2-(4-[[4-bromo-5-metil-1H-imidazol-2-il]carbonil]amino)-3-metoxipiperidin-1-il)-4-etil-1,3-tiazol-5-carboxilato de metilo obtenido en el Ejemplo (32a) (0,17 g, 0,34 mmol) y una solución acuosa de hidróxido de litio 2 N (4 ml), para obtener 0,15 g del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (91 %).

35 Espectro de RMN ^1H (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 1,13 (3H, t, $J = 7,57$ Hz), 1,63-1,72 (1H, m), 1,80-1,92 (1H, m), 2,15 (3H, s), 2,74-2,96 (2H, m), 3,23-3,32 (2H, m), 3,34 (3H, s), 3,56 (1H, s a), 3,81-3,93 (1H, m), 4,14-4,24 (1H, m), 4,27-4,41 (1H, m), 7,65 (1H, d, $J = 8,25$ Hz), 12,40 (1H, s a). Espectro de masas (IEN): m/z 473 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

(Ejemplo 33) Ácido $\text{cis}(\pm)$ -2-(4-[[4-Trifluorometil-1H-imidazol-2-il]carbonil]amino)-3-metoxipiperidin-1-il)-4-metil-1,3-tiazol-5-carboxílico

(Compuesto n° 33 ejemplificado)



40

(33a) 2-(Dimetoximetil)-4-(trifluorometil)-1H-imidazol

Se añadió acetato sódico (1,33 g, 16,2 mmol) a una solución de 3,3-dibromo-1,1,1-trifluoropropan-2-ona (2,0 g, 7,41 mmol) en agua (10 ml), y la mezcla se calentó a temperatura de reflujo durante 40 minutos. Tras enfriamiento a temperatura ambiente, se añadieron una solución acuosa de dimetoxiacetaldehído al 60 % (1,3 ml, 8,64 mmol), una

solución acuosa de amoniaco al 28 % (2 ml) y metanol (4 ml), y la mezcla se agitó durante 19 horas. La solución de reacción se extrajo con acetato de etilo. Después, la fase orgánica se lavó con salmuera, se secó con sulfato sódico anhidro y se concentró a presión reducida, para obtener 1,41 g del compuesto del título en forma de una sustancia oleosa de color amarillo pálido (90 %).

5 Espectro de RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 3,41 (6H, s), 5,49 (1H, s), 7,36 (1H, s), 9,60 (1H, s a).

(33b) 4-(Trifluorometil)-1H-imidazol-2-carbaldehido

Se añadió ácido sulfúrico 2 N (20 ml) al 2-(dimetoximetil)-4-(trifluorometil)-1H-imidazol obtenido en el Ejemplo (33a) (720 mg, 3,43 mmol), y la mezcla se agitó a 90 °C durante una hora. La solución de reacción se neutralizó con una solución acuosa de hidróxido sódico 1 N, seguido de extracción con acetato de etilo. Después, la fase orgánica se lavó con salmuera, se secó con sulfato sódico anhidro y se concentró a presión reducida, para obtener 0,376 g del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (67 %).

10 Espectro de RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 8,02-8,08 (1H, m), 8,20 (1H, s), 9,71 (1H, s).

(33c) Ácido 4-(trifluorometil)-1H-imidazol-2-carboxílico

Dihidrogenofosfato sódico dihidrato (720 mg, 4,62 mmol), 2-metil-2-buteno (1,2 ml, 11,4 mmol) y clorito sódico (420 mg, 4,64 mmol) se añadieron con enfriamiento de hielo a una solución de 4-(trifluorometil)-1H-imidazol-2-carbaldehido obtenido en el Ejemplo (33b) (375 mg, 2,29 mmol) en alcohol t-butílico (12 ml)/agua destilada (5 ml), seguido por agitación durante 1,5 horas. La solución de reacción se concentró a presión reducida, y a continuación el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice en fase invertida (disolvente de elución: agua destilada) para obtener 0,402 g del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (98 %).

15 Espectro de RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 7,41 (1H, s).

(33d) cis(±)-4-[[4-(Trifluorometil-1H-imidazol-2-il)carbonil]amino]-3-metoxipiperidin-1-carboxilato de terc-butilo

Se realizó la misma operación que en el Ejemplo (1g) pero utilizando el cis(±)-4-amino-3-metoxipiperidin-1-carboxilato de terc-butilo obtenido de acuerdo con el procedimiento descrito en Ejemplo (1e) (0,90 g, 3,91 mmol), ácido 4-trifluorometil-1H-imidazol-2-carboxílico obtenido en el Ejemplo (33c) (0,40 g, 2,22 mmol), clorhidrato de WSC (1,25 g, 6,52 mmol) y HOBT (0,30 g, 2,22 mmol), para obtener 0,67 g del compuesto del título en forma de una sustancia espumosa de color blanco (77 %).

25 Espectro de RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 1,48 (9H, s), 1,66-1,73 (1H, m), 1,86-1,89 (1H, m), 2,83-2,90 (1H, m), 3,35-3,43 (2H, m), 3,44 (3H, s), 4,04-4,21 (2H, m), 4,43-4,50 (1H, m), 7,49 (1H, s), 7,63-7,65 (1H, m), 11,46 (1H, s).

30 (33e) cis(±)-2-(4-[[4-(Trifluorometil-1H-imidazol-2-il)carbonil]amino]-3-metoxipiperidin-1-il)-4-metil-1,3-tiazol-5-carboxilato de etilo

Se realizó la misma operación que en el Ejemplo (1h) pero utilizando el cis(±)-4-[[4-(trifluorometil-1H-imidazol-2-il)carbonil]amino]-3-metoxipiperidin-1-carboxilato de terc-butilo obtenido en el Ejemplo (33d) (0,2 g, 0,51 mmol), una solución de ácido clorhídrico 4 N en acetato de etilo (6 ml), diisopropiletamina (0,35 ml, 2,01 mmol) y 2-bromo-4-metil-1,3-tiazol-5-carboxilato de etilo (0,13 g, 0,52 mmol), para obtener 0,19 g del compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo (79 %).

35 Espectro de RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 1,33 (3H, t, J = 7,11 Hz), 1,82-1,83 (1H, m), 2,01-2,13 (1H, m), 2,54 (3H, s), 3,10-3,14 (1H, m), 3,19-3,27 (1H, m), 3,45 (3H, s), 3,54 (1H, s a), 3,99-4,03 (1H, m), 4,21-4,32 (3H, m), 4,53-4,56 (1H, m), 7,50 (1H, s), 7,63 (1H, d, J = 8,71 Hz), 11,10 (1H, s).

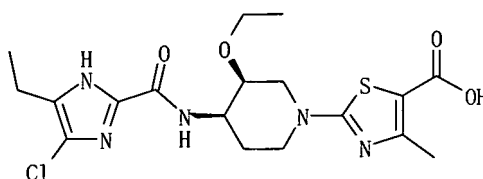
40 (33f) Ácido cis(±)-2-(4-[[4-(Trifluorometil-1H-imidazol-2-il)carbonil]amino]-3-metoxipiperidin-1-il)-4-metil-1,3-tiazol-5-carboxílico

Se realizó la misma operación que en el Ejemplo (1i) pero utilizando el cis(±)-2-(4-[[4-(trifluorometil-1H-imidazol-2-il)carbonil]amino]-3-metoxipiperidin-1-il)-4-metil-1,3-tiazol-5-carboxilato de etilo obtenido en el Ejemplo (33e) (65,2 mg, 0,14 mmol) y una solución acuosa de hidróxido de litio 2 N (2 ml), para obtener 41,6 mg del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (68 %).

45 Espectro de RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 1,68-1,71 (1H, m), 1,88-1,94 (1H, m), 2,41 (3H, s), 3,26-3,29 (2H, m), 3,34 (3H, s), 3,60 (1H, s a), 3,92-3,95 (1H, m), 4,21-4,29 (2H, m), 7,90 (1H, d, J = 8,71 Hz), 7,97 (1H, s), 12,40 (1H, s a). Espectro de masas (IEN): m/z 434 (M+H)⁺.

50 **(Ejemplo 34) Ácido cis(±)-2-(4-[[4-cloro-5-etil-1H-imidazol-2-il)carbonil]amino]-3-etoxipiperidin-1-il)-4-metil-1,3-tiazol-5-carboxílico**

(Compuesto n° 34 ejemplificado)



(34a) cis(±)-4-((4-Cloro-5-etil-1H-imidazol-2-il)carbonil]amino)-3-etoxipiperidin-1-carboxilato de terc-butilo

Se realizó la misma operación que en el Ejemplo (1g) pero utilizando el cis(±)-4-amino-3-etoxipiperidin-1-carboxilato de terc-butilo obtenido según el procedimiento descrito en el Ejemplo (112d) (0,48 g, 1,96 mmol), ácido 4-cloro-5-etil-1H-imidazol-2-carboxílico obtenido de acuerdo con el procedimiento descrito en Ejemplo (1d) (0,31 g, 1,51 mmol), clorhidrato de WSC (0,88 g, 4,59 mmol) y HOBT (0,21 g, 1,51 mmol), para obtener 0,59 g del compuesto del título en forma de una sustancia espumosa de color blanco (91 %). Espectro de RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 1,14-1,26 (6H, m), 1,47 (9H, s), 1,62-1,67 (1H, m), 1,91-2,00 (1H, m), 2,68 (2H, c, J = 7,64 Hz), 2,79-2,82 (2H, m), 3,36-3,43 (2H, m), 3,75 (1H, s a), 4,06-4,46 (3H, m), 7,50 (1H, s a), 11,14 (1H, s a).

(34b) cis(±)-2-(4-((4-Cloro-5-etil-1H-imidazol-2-il)carbonil]amino)-3-etoxipiperidin-1-il)-4-metil-1,3-tiazol-5-carboxilato de etilo

Se realizó la misma operación que en el Ejemplo (1h) pero utilizando el cis(±)-4-((4-cloro-5-etil-1H-imidazol-2-il)carbonil]amino)-3-etoxipiperidin-1-carboxilato de terc-butilo obtenido en el Ejemplo (34a) (0,29 g, 0,71 mmol), una solución de ácido clorhídrico 4 N en acetato de etilo (6 ml), diisopropiletamina (0,5 ml, 2,87 mmol) y 2-bromo-4-metil-1,3-tiazol-5-carboxilato de etilo (0,18 g, 0,71 mmol), para obtener 0,24 g del compuesto del título en forma de una sustancia espumosa de color amarillo (71 %).

Espectro de RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 1,16 (3H, t, J = 6,88 Hz), 1,25-1,27 (3H, m), 1,33 (3H, t, J = 7,11 Hz), 1,75-1,80 (1H, m), 2,04-2,10 (1H, m), 2,54 (3H, s), 2,69 (2H, c, J = 7,64 Hz), 3,15-3,19 (2H, m), 3,41-3,45 (1H, m), 3,60 (1H, s a), 3,72-3,76 (1H, m), 4,01-4,04 (1H, m), 4,20-4,30 (3H, m), 4,40-4,43 (1H, m), 7,45 (1H, d, J = 8,71 Hz), 10,87 (1H, s).

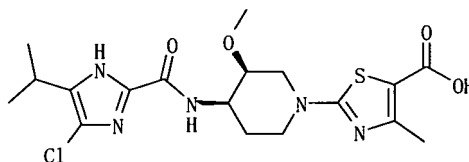
(34c) Ácido cis(±)-2-(4-((4-cloro-5-etil-1H-imidazol-2-il)carbonil]amino)-3-etoxipiperidin-1-il)-4-metil-1,3-tiazol-5-carboxílico

Se realizó la misma operación que en el Ejemplo (1i) pero utilizando el cis(±)-2-(4-((4-cloro-5-etil-1H-imidazol-2-il)carbonil]amino)-3-etoxipiperidin-1-il)-4-metil-1,3-tiazol-5-carboxilato de etilo obtenido en el Ejemplo (34b) (0,23 g, 0,49 mmol) y una solución acuosa de hidróxido de litio 2 N (3,5 ml), para obtener 0,20 g del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (91 %).

Espectro de RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 1,05 (3H, t, J = 6,88 Hz), 1,14 (3H, t, J = 7,57 Hz), 1,65-1,68 (1H, m), 1,83-1,89 (1H, m), 2,40 (3H, s), 2,55 (14H, c, J = 7,64 Hz), 3,23-3,31 (2H, m), 3,41-3,45 (1H, m), 3,59-3,67 (2H, m), 3,93-3,96 (1H, m), 4,14-4,19 (2H, m), 7,63 (1H, d, J = 8,25 Hz), 12,39 (1H, s). Espectro de masas (IEN): m/z 442 (M+H)⁺.

(Ejemplo 35) Ácido cis(±)-2-[4-((4-cloro-5-(propan-2-il)-1H-imidazol-2-il]carbonil]amino)-3-metoxipiperidin-1-il]-4-metil-1,3-tiazol-5-carboxílico

(Compuesto n° 35 ejemplificado)



(35a) 1-Bromo-3-metilbutan-2-ona

El compuesto se sintetizó de acuerdo con el procedimiento descrito en el siguiente documento.

Heterocycles, 57, 2002, 357-360

(35b) 2-(3-Metil-2-oxobutil)-1H-isoindol-1,3(2H)-diona

Se realizó la misma operación que en el Ejemplo (15b) pero utilizando la 1-bromo-3-metilbutan-2-ona obtenida en el Ejemplo (35a) (3,94 g, 23,9 mmol) y ftalimida de potasio (4,4 g, 23,8 mmol), para obtener 4,08 g del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (74 %).

Espectro de RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 1,09 (6H, d, J = 6,88 Hz), 2,81-2,91 (1H, m), 4,64 (2H, s), 7,90-7,92 (4H, m), 11,35 (1H, s a).

(35c) Clorhidrato de 1-amino-3-metilbutan-2-ona

Se realizó la misma operación que en el Ejemplo (15c) pero utilizando el 2-(3-metil-2-oxobutil)-1H-isoindol-1,3(2H)-di-ona obtenido en el Ejemplo (35b) (4,08 g, 17,6 mmol) y ácido clorhídrico 6 N (40 ml), para obtener el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco. El compuesto resultante se utilizó en la siguiente reacción sin purificación.

(35d) 5-(Propan-2-il)-1H-imidazol-2-carboxilato de etilo

Se realizó la misma operación que en el Ejemplo (1b) pero utilizando el clorhidrato de 1-amino-3-metilbutan-2-ona obtenido en el Ejemplo (35c) (aproximadamente 17,6 mmol) e imino(metiltio)acetato tetrafluoroborato de etilo obtenido de acuerdo con un procedimiento conocido de la bibliografía (J. Med. Chem., 38, 1995, 2196-2201) (aproximadamente 22 mmol), para obtener 1,83 g del compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo (57 %).
Espectro de RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 1,30 (6H, d, J = 6,88 Hz), 1,41 (3H, t, J = 7,14 Hz), 3,00-3,04 (1H, m), 4,43 (2H, c, J = 7,14 Hz), 6,96 (1H, s), 10,27 (1H, s a).

(35e) 4-Cloro-5-(propan-2-il)-1H-imidazol-2-carboxilato de etilo

Se realizó la misma operación que en el Ejemplo (1c) pero utilizando el 5-(propan-2-il)-1H-imidazol-2-carboxilato de etilo obtenido en el Ejemplo (35d) (0,82 g, 4,50 mmol) y NCS (0,60 g, 4,51 mmol), para obtener 0,75 g del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (77 %).
Espectro de RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 1,31 (6H, d, J = 7,34 Hz), 1,41 (3H, t, J = 7,14 Hz), 3,11-3,21 (1H, m), 4,42 (2H, c, J = 7,14 Hz), 10,15 (1H, s a).

(35f) Ácido 4-cloro-5-(propan-2-il)-1H-imidazol-2-carboxílico

Se realizó la misma operación que en el Ejemplo (1d) pero utilizando el 4-cloro-5-(propan-2-il)-1H-imidazol-2-carboxilato de etilo obtenido en el Ejemplo (35e) (0,40 g, 1,85 mmol) y una solución acuosa de hidróxido de litio 3 N (4 ml), para obtener 0,31 g del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (88 %).
Espectro de RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 1,19 (6H, d, J = 6,88 Hz), 2,90-3,00 (1H, m).

(35g) cis(±)-4-([4-Cloro-5-(propan-2-il)-1H-imidazol-2-il]carbonil)amino)-3-metoxipiperidin-1-carboxilato de terc-butilo

Se realizó la misma operación que en el Ejemplo (1g) pero utilizando el cis(±)-4-amino-3-metoxipiperidin-1-carboxilato de terc-butilo obtenido según el procedimiento descrito en el Ejemplo (1e) (0,50 g, 2,17 mmol), ácido 4-cloro-5-(propan-2-il)-1H-imidazol-2-carboxílico obtenido en el Ejemplo (35f) (0,30 g, 1,59 mmol), clorhidrato de WSC (0,92 g, 4,80 mmol) y HOBT (0,22 g, 1,63 mmol), para obtener 0,60 g del compuesto del título en forma de una sustancia espumosa de color blanco (94 %).
Espectro de RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 1,30 (6H, d, J = 6,88 Hz), 1,47 (9H, s), 1,61-1,64 (1H, m), 1,83-1,85 (1H, m), 2,76-2,79 (2H, m), 3,10-3,23 (1H, m), 3,32-3,35 (1H, m), 3,41 (3H, s), 4,03-4,20 (2H, m), 4,35-4,58 (1H, m), 7,49 (1H, s a), 10,91 (1H, s a).

(35h) cis(±)-2-[4-([4-Cloro-5-(propan-2-il)-1H-imidazol-2-il]carbonil)amino)-3-metoxipiperidin-1-il]-4-metil-1,3-tiazol-5-carboxilato de etilo

Se realizó la misma operación que en el Ejemplo (1h) pero utilizando el cis(±)-4-([4-cloro-5-(propan-2-il)-1H-imidazol-2-il]carbonil)amino)-3-metoxipiperidin-1-carboxilato de terc-butilo obtenido en el Ejemplo (35g) (0,31 g, 0,77 mmol), una solución de ácido clorhídrico 4 N en acetato de etilo (6 ml), diisopropiletilamina (0,54 ml, 3,10 mmol) y 2-bromo-4-metil-1,3-tiazol-5-carboxilato de etilo (0,22 g, 0,88 mmol), para obtener 0,25 g del compuesto del título en forma de una sustancia espumosa de color amarillo (67 %).
Espectro de RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 1,24-1,35 (9H, m), 1,77-1,81 (1H, m), 2,00-2,06 (1H, m), 2,54 (3H, s), 3,08-3,25 (3H, m), 3,43 (3H, s), 3,50 (1H, s a), 3,98-4,02 (1H, m), 4,24-4,29 (3H, m), 4,50-4,53 (1H, m), 7,45 (1H, d, J = 8,71 Hz), 10,56 (1H, s a).

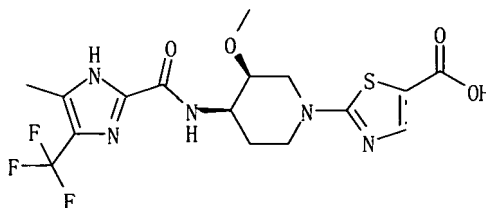
(35i) Ácido cis(±)-2-[4-([4-cloro-5-(propan-2-il)-1H-imidazol-2-il]carbonil)amino)-3-metoxipiperidin-1-il]-4-metil-1,3-tiazol-5-carboxílico

Se realizó la misma operación que en el Ejemplo (1i) pero utilizando el cis(±)-2-[4-([4-cloro-5-(propan-2-il)-1H-imidazol-2-il]carbonil)amino)-3-metoxipiperidin-1-il]-4-metil-1,3-tiazol-5-carboxilato de etilo obtenido en el Ejemplo (35h) (0,24 g, 0,51 mmol) y una solución acuosa de hidróxido de litio 2 N (3 ml), para obtener 204 mg del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (91 %).
Espectro de RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 1,22 (6H, d, J = 7,34 Hz), 1,65-1,69 (1H, m), 1,83-1,88 (1H, m), 2,41 (3H, s), 2,99-3,06 (1H, m), 3,23-3,30 (2H, m), 3,34 (3H, s), 3,55 (1H, s a), 3,91-3,93 (1H, m), 4,20-4,24 (2H, m), 7,65 (1H, d, J = 8,25 Hz), 12,39 (1H, s a). Espectro de masas (IEN): m/z 442 (M+H)⁺.

(Ejemplo 36) Ácido cis(±)-2-[4-([5-metil-4-trifluorometil-1H-imidazol-2-il]carbonil)amino]-3-metoxi-

piperidin-1-il)-1,3-tiazol-5-carboxílico

(Compuesto n° 36 ejemplificado)



(36a) 2,2,2-Trifluoro-1-(2-metil-1,3-ditian-2-il)etanona

- 5 2-metil-1,3-ditiano (1,50 g, 11,2 mmol) se disolvió en THF (50 ml), seguido por enfriamiento a -20 °C. Después, una solución de n-butil litio (1,58 M en hexano, 7 ml, 11,1 mmol) se añadió gota a gota y la mezcla se agitó durante dos horas. Se añadió trifluoroacetato de etilo (1,4 ml, 11,8 mmol), y la mezcla se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 20 horas. Se añadió a la solución de reacción una solución acuosa de cloruro de amonio, seguido de extracción con acetato de etilo. Después, la fase orgánica se lavó con salmuera y se secó con sulfato sódico anhidro.
- 10 Tras concentrar a presión reducida, el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (disolvente de elución: hexano/acetato de etilo = 100/0, 95/5, 85/15) para obtener 1,09 g del compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo claro (42 %).
Espectro de RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 1,58 (3H, s), 1,82-1,98 (1H, m), 2,05-2,16 (1H, m), 2,65-2,77 (2H, m), 2,91-3,09 (2H, m).

15 (36b) 2-(Dimetoximetil)-5-metil-4-(trifluorometil)-1H-imidazol

- NCS (870 mg, 6,51 mmol) y nitrato de plata (1,48 g, 8,71 mmol) se disolvieron en acetonitrilo (40 ml) y agua destilada (10 ml). Se añadió la 2,2,2-trifluoro-1-(2-metil-1,3-ditian-2-il)etanona obtenida en el Ejemplo (36a) (500 mg, 2,17 mmol), y la mezcla se agitó durante 40 minutos. A continuación, se añadieron dimetoxiacetaldehído (solución acuosa, 5,76 M, 0,4 ml, 23,0 mmol) y una solución acuosa de amoniaco al 28 % (2 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. La solución de reacción se filtró a través de celite y a continuación se concentró a presión reducida. El compuesto resultante se utilizó en la siguiente reacción sin purificación.

(36c) 5-Metil-4-(trifluorometil)-1H-imidazol-2-carbaldehído

- Se realizó la misma operación que en el Ejemplo (33b) pero utilizando el 2-(dimetoximetil)-5-metil-4-(trifluorometil)-1H-imidazol obtenido en el Ejemplo (36b) (aproximadamente 2,17 mmol) y ácido sulfúrico 2 N (15 ml), para obtener 30,5 mg del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (7,9 %).
- 25 Espectro de RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 2,52 (3H, s), 9,69 (1H, s), 10,47 (1H, s a).

(36d) Ácido 5-metil-4-(trifluorometil)-1H-imidazol-2-carboxílico

- Se realizó la misma operación que en el Ejemplo (33c) pero utilizando el 5-metil-4-(trifluorometil)-1H-imidazol-2-carbaldehído obtenido en el Ejemplo (36c) (90 mg, 0,51 mmol), clorito sódico (95 mg, 1,05 mmol), dihidrogenofosfato sódico (154 mg, 0,99 mmol) y 2-metil-2-buteno (0,3 ml, 2,84 mmol), para obtener 117 mg del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (100 %).
- 30 Espectro de masas (BAR): m/z 195 (M+H)⁺.

(36e) cis(±)-4-[[5-Metil-4-trifluorometil-1H-imidazol-2-il)carbonil]amino]-3-metoxipiperidin-1-carboxilato de terc-butilo

- 35 Se realizó la misma operación que en el Ejemplo (1g) pero utilizando el cis(±)-4-amino-3-metoxipiperidin-1-carboxilato de terc-butilo obtenido según el procedimiento descrito en el Ejemplo (1e) (0,22 g, 0,96 mmol), ácido 5-metil-4-(trifluorometil)-1H-imidazol-2-carboxílico obtenido en el Ejemplo (36d) (0,10 g, 0,51 mmol), clorhidrato de WSC (0,30 g, 1,57 mmol) y HOBT (70 mg, 0,52 mmol), para obtener 0,17 g del compuesto del título en forma de una sustancia espumosa de color blanco (83 %).
- 40 Espectro de RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 1,48 (9H, s), 1,65-1,68 (1H, m), 1,89-1,99 (1H, m), 2,44 (3H, d, J = 1,38 Hz), 2,79-2,83 (1H, m), 3,34-3,42 (2H, m), 3,43 (3H, s), 4,14-4,17 (2H, m), 4,42-4,51 (1H, m), 7,50-7,52 (1H, m), 10,61 (1H, s a).

(36f) cis(±)-2-(4-[[5-metil-4-trifluorometil-1H-imidazol-2-il)carbonil]amino]-3-metoxipiperidin-1-il)-1,3-tiazol-5-carboxilato de etilo

- 45 Se realizó la misma operación que en el Ejemplo (1h) pero utilizando el cis(±)-4-[[5-metil-4-trifluorometil-1H-imidazol-2-il)carbonil]amino]-3-metoxipiperidin-1-carboxilato de terc-butilo obtenido en el Ejemplo (36e) (53 mg, 0,13 mmol), una solución de ácido clorhídrico 4 N en acetato de etilo (3 ml), diisopropiletilamina (0,1 ml, 0,57 mmol) y 2-bromo-1,3-tiazol-5-carboxilato de etilo (50 µl, 0,40 mmol), para obtener

60 mg del compuesto del título en forma de una sustancia oleosa incolora (100 %). Espectro de RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 1,34 (3H, t, J = 7,11 Hz), 1,82-1,84 (1H, m), 2,04-2,11 (1H, m), 2,45 (3H, s), 3,14 (1H, d, J = 14,21 Hz), 3,23-3,28 (1H, m), 3,44 (3H, s), 3,54 (1H, s a), 3,98-4,02 (1H, m), 4,24-4,32 (3H, m), 4,57 (1H, d, J = 14,21 Hz), 7,53 (1H, d, J = 8,25 Hz), 7,84 (1H, s), 10,88 (1H, s a).

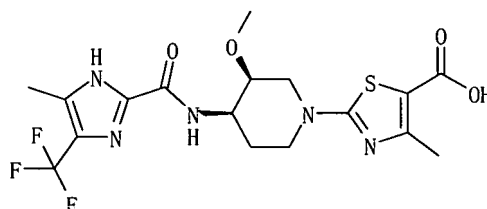
5 (36g) Ácido cis(±)-2-(4-[[[5-Metil-4-trifluorometil-1H-imidazol-2-il]carbonil]amino]-3-metoxi-piperidin-1-il)-1,3-tiazol-5-carboxílico

El cis(±)-2-(4-[[[5-metil-4-trifluorometil-1H-imidazol-2-il]carbonil]amino]-3-metoxipiperidin-1-il)-1,3-tiazol-5-carboxilato de etilo obtenido en el Ejemplo (36f) (30 mg, 0,065 mmol) se disolvió en metanol (1 ml). Se añadió una solución acuosa de hidróxido sódico 1 N (1 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 horas. La solución de reacción se neutralizó con ácido clorhídrico 1 N, y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de sílice de fase invertida (disolvente de elución: agua destilada, metanol/agua destilada = 20/80, 60/40) para obtener 9,1 mg del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (32 %).

10 Espectro de RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 1,70-1,71 (1H, m), 1,88-1,94 (1H, m), 2,33 (3H, s), 3,30-3,32 (2H, m), 3,33 (3H, s), 3,60 (1H, s a), 3,91-3,94 (1H, m), 4,22-4,24 (1H, m), 4,32-4,36 (1H, m), 7,74 (1H, s), 7,77 (1H, d, J = 8,25 Hz). Espectro de masas (IEN): m/z 434 (M+H)⁺.

15 **(Ejemplo 37) Ácido cis(±)-2-(4-[[[5-Metil-4-trifluorometil-1H-imidazol-2-il]carbonil]amino]-3-metoxi-piperidin-1-il)-4-metil-1,3-tiazol-5-carboxílico**

(Compuesto n° 37 ejemplificado)



20 (37a) cis(±)-2-(4-[[[5-Metil-4-trifluorometil-1H-imidazol-2-il]carbonil]amino]-3-metoxi-piperidin-1-il)-4-metil-1,3-tiazol-5-carboxilato de metilo

Se realizó la misma operación que en el Ejemplo (1h) pero utilizando el cis(±)-4-[[[5-metil-4-trifluorometil-1H-imidazol-2-il]carbonil]amino]-3-metoxipiperidin-1-carboxilato de terc-butilo obtenido de acuerdo con el procedimiento descrito en Ejemplo (36e) (52 mg, 0,13 mmol), una solución de ácido clorhídrico 4 N en acetato de etilo (3 ml), diisopropiletilamina (0,11 ml, 0,63 mmol) y 2-bromo-4-metil-1,3-tiazol-5-carboxilato de etilo (53 mg, 0,21 mmol), para obtener 48 mg del compuesto del título en forma de una sustancia oleosa incolora (80 %).

25 Espectro de RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 1,33 (3H, t, J = 7,11 Hz), 1,79-1,83 (1H, m), 2,05-2,09 (1H, m), 2,45 (3H, s), 2,54 (3H, s), 3,11 (1H, d, J = 13,75 Hz), 3,17-3,26 (1H, m), 3,44 (3H, s), 3,51 (1H, s a), 3,99-4,02 (1H, m), 4,25-4,27 (3H, m), 4,51-4,55 (1H, m), 7,54 (1H, d, J = 8,71 Hz), 10,92 (1H, s a).

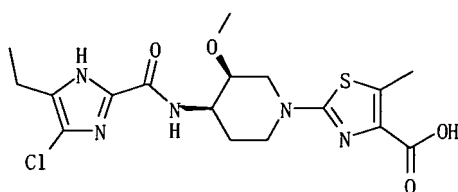
30 (37b) Ácido cis(±)-2-(4-[[[5-metil-4-trifluorometil-1H-imidazol-2-il]carbonil]amino]-3-metoxipiperidin-1-il)-4-metil-1,3-tiazol-5-carboxílico

Se realizó la misma operación que en el Ejemplo (36g) pero utilizando el cis(±)-2-(4-[[[5-metil-4-trifluorometil-1H-imidazol-2-il]carbonil]amino]-3-metoxi-piperidin-1-il)-4-metil-1,3-tiazol-5-carboxilato de etilo obtenido en el Ejemplo (37a) (48,3 mg, 0,10 mmol) y una solución acuosa de hidróxido sódico 1 N (1 ml, para obtener 22,3 mg del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (49 %).

35 Espectro de RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 1,67-1,70 (1H, m), 1,88-1,90 (1H, m), 2,33 (3H, s), 2,41 (3H, s), 3,16-3,32 (2H, m), 3,34 (3H, s), 3,59 (1H, s a), 3,91 (1H, s), 4,23-4,27 (2H, m), 7,76 (1H, d, J = 8,25 Hz), 12,39 (1H, s a).

40 **(Ejemplo 38) Ácido cis(±)-2-(4-[[[4-cloro-5-etil-1H-imidazol-2-il]carbonil]amino]-3-metoxi-piperidin-1-il)-5-metil-1,3-tiazol-4-carboxílico**

(Compuesto n° 38 ejemplificado)



(38a) 2-cloro-5-metil-1,3-tiazol-4-carboxilato de etilo El compuesto se sintetizó de acuerdo con el procedimiento descrito en el siguiente documento.

Documento WO 2006/087543 A1

5 (38b) $\text{cis}(\pm)$ -2-(4-[[4-cloro-5-etil-1H-imidazol-2-il)carbonil]amino]-3-metoxipiperidin-1-il)-5-metil-1,3-tiazol-4-carboxilato de etilo

El $\text{cis}(\pm)$ -4-[[4-cloro-5-etil-1H-imidazol-2-il)carbonil]amino]-3-metoxipiperidin-1-carboxilato de terc-butilo obtenido de acuerdo con el procedimiento descrito en Ejemplo (1g) (80 mg, 0,21 mmol) se disolvió en metanol (1 ml). Se añadió una solución de ácido clorhídrico 4 N en acetato de etilo (3 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una hora. Tras concentrar a presión reducida, el residuo se disolvió en DMF (2 ml). Se añadió diisopropilamina (0,16 ml, 0,92 mmol) y el 2-cloro-5-metil-1,3-tiazol-4-carboxilato de etilo obtenido en el Ejemplo (38a) (70 mg, 0,34 mmol), y la mezcla se agitó usando un reactor de microondas a 160 °C durante cuatro horas. Se añadió a la solución de reacción ácido clorhídrico diluido, seguido de extracción con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con agua, solución acuosa saturada de bicarbonato sódico y salmuera, y se secó con sulfato sódico anhidro. Tras concentrar a presión reducida, el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (disolvente de elución: hexano/acetato de etilo = 4/1, 1/1, acetato de etilo) para obtener 15,3 mg del compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo claro (16 %).

10 Espectro de RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ ppm: 1,26 (3H, t, J = 7,60 Hz), 1,37 (3H, t, J = 7,11 Hz), 1,76-1,78 (1H, m), 2,03-2,07 (1H, m), 2,59 (3H, s), 2,69 (2H, c, J = 7,60 Hz), 3,06 (1H, dd, J = 14,21, 1,38 Hz), 3,12-3,16 (1H, m), 3,43 (3H, s), 3,49 (1H, s a), 3,91-3,94 (1H, m), 4,19-4,28 (1H, m), 4,30-4,40 (3H, m), 7,49 (1H, d, J = 8,71 Hz), 11,19 (1H, s a).

(38c) $\text{cis}(\pm)$ -2-(4-[[4-cloro-5-etil-1H-imidazol-2-il)carbonil]amino]-3-metoxipiperidin-1-il)-5-metil-1,3-tiazol-4-carboxílico

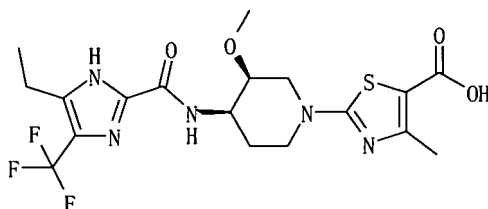
25 Se realizó la misma operación que en el Ejemplo (1i) pero utilizando el $\text{cis}(\pm)$ -2-(4-[[4-cloro-5-etil-1H-imidazol-2-il)carbonil]amino]-3-metoxipiperidin-1-il)-5-metil-1,3-tiazol-4-carboxilato de etilo obtenido en el Ejemplo (38b) (15,3 mg, 0,034 mmol) y una solución acuosa de hidróxido de litio 2 N (1 ml), para obtener 5,7 mg del compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo claro (40 %).

30 Espectro de RMN ^1H (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 1,14 (3H, t, J = 7,34 Hz), 1,64-1,67 (1H, m), 1,83-1,89 (1H, m), 2,46-2,52 (3H, m), 2,53-2,59 (2H, m), 3,15-3,52 (3H, m), 3,79-3,82 (1H, m), 4,13-4,17 (2H, m), 7,62 (1H, d, J = 8,25 Hz).

Espectro de masas (BAR): m/z 428 (M+H) $^+$.

(Ejemplo 39) Ácido $\text{cis}(\pm)$ -2-(4-[[5-Etil-4-trifluorometil-1H-imidazol-2-il)carbonil]amino]-3-metoxipiperidin-1-il)-4-metil-1,3-tiazol-5-carboxílico

(Compuesto n° 39 ejemplificado)



35 (39a) 2-etil-1,3-ditiano

El compuesto se sintetizó de acuerdo con el procedimiento descrito en el siguiente documento.

Tetrahedron, 52, 6, 1996, 2125-2154.

(39b) 2,2,2-Trifluoro-1-(2-etil-1,3-ditiano-2-il)etanona

40 Se realizó la misma operación que en el Ejemplo (36a) pero utilizando el 2-etil-1,3-ditiano obtenido en el Ejemplo (39a) (3,51 g, 23,7 mmol), una solución de n-butil litio (1,58 M en hexano, 18 ml, 28,3 mmol) y trifluoroacetato de etilo (4 ml, 33,6 mmol), para obtener 2,02 g del compuesto del título en forma de una sustancia oleosa de color amarillo pálido

(35 %).

Espectro de RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 1,14 (3H, t, J = 7,57 Hz), 1,76-1,95 (2H, m), 1,96-2,12 (2H, m), 2,69-2,74 (2H, m), 2,89-2,96 (1H, m), 2,99-3,07 (1H, m).

(39c) 2-(Dimetoximetil)-5-etil-4-(trifluorometil)-1H-imidazol

- 5 Se realizó la misma operación que en el Ejemplo (36b) pero utilizando NCS (1,35 g, 10,1 mmol), nitrato de plata (2,45 g, 14,4 mmol), 2,2,2-trifluoro-1-(2-etil-1,3-ditian-2-il)etanona obtenida en el Ejemplo (39b) (1,0 g, 4,09 mmol), dimetoxiacetaldehído (solución acuosa, 5,76 M, 1,0 ml, 5,76 mmol) y una solución acuosa de amoníaco al 28 % (4 ml). El compuesto resultante se utilizó en la siguiente reacción sin purificación.

(39d) 5-Etil-4-(trifluorometil)-1H-imidazol-2-carbaldehído

- 10 Se realizó la misma operación que en el Ejemplo (33b) pero utilizando el 2-(dimetoximetil)-5-etil-4-(trifluorometil)-1H-imidazol obtenido en el Ejemplo (39c) (aproximadamente 4,09 mmol) y ácido sulfúrico 2 N (30 ml), para obtener 228,3 mg del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (29 %).

Espectro de RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 1,33 (3H, t, J = 7,79 Hz), 2,87-2,93 (2H, m), 9,69 (1H, s).

- 15 (39e) Ácido 5-etil-4-(trifluorometil)-1H-imidazol-2-carboxílico

Se realizó la misma operación que en el Ejemplo (33c) pero utilizando el 5-etil-4-(trifluorometil)-1H-imidazol-2-carbaldehído obtenido en el Ejemplo (39d) (110 mg, 0,57 mmol), clorito sódico (108 mg, 1,19 mmol), dihidrogenofosfato sódico (178 mg, 1,14 mmol) y 2-metil-2-buteno (0,3 ml, 2,84 mmol), para obtener 117,5 mg del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (99 %).

- 20 Espectro de masas (BAR): m/z 209 (M+H)⁺.

(39f) cis(±)-4-[[5-etil-4-trifluorometil-1H-imidazol-2-il]carbonil]amino}-3-metoxipiperidin-1-carboxilato de terc-butilo

- 25 Se realizó la misma operación que en el Ejemplo (1g) pero utilizando el cis(±)-4-amino-3-metoxipiperidin-1-carboxilato de terc-butilo obtenido según el procedimiento descrito en el Ejemplo (1e) (0,26 g, 1,13 mmol), ácido 5-etil-4-(trifluorometil)-1H-imidazol-2-carboxílico obtenido en el Ejemplo (39e) (117,5 mg, 0,56 mmol), clorhidrato de WSC (0,38 g, 1,98 mmol) y HOBT (76 mg, 0,56 mmol), para obtener 0,19 g del compuesto del título en forma de una sustancia espumosa de color blanco (79 %).

Espectro de RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 1,29 (3H, t, J = 7,79 Hz), 1,48 (9H, s), 1,64-1,68 (1H, m), 1,87-1,90 (1H, m), 2,81 (4H, m), 3,34-3,42 (1H, m), 3,43 (3H, s), 4,05-4,22 (2H, m), 4,42-4,49 (1H, m), 7,57 (1H, s a), 11,18 (1H, s a).

- 30 (39g) cis(±)-2-(4-[[5-Etil-4-trifluorometil-1H-imidazol-2-il]carbonil]amino)-3-metoxipiperidin-1-il)-4-metil-1,3-tiazol-5-carboxilato de etilo

- 35 Se realizó la misma operación que en el Ejemplo (1h) pero utilizando el cis(±)-4-[[5-etil-4-trifluorometil-1H-imidazol-2-il]carbonil]amino}-3-metoxipiperidin-1-carboxilato de terc-butilo obtenido en el Ejemplo (39f) (67,2 mg, 0,16 mmol), una solución de ácido clorhídrico 4 N en acetato de etilo (3 ml), diisopropiletilamina (0,1 ml, 0,57 mmol) y 2-bromo-4-metil-1,3-tiazol-5-carboxilato de etilo (50 mg, 0,20 mmol), para obtener 65,3 mg del compuesto del título en forma de una sustancia oleosa de color amarillo (84 %).

Espectro de RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 1,24-1,35 (6H, m), 1,79-1,82 (1H, m), 2,03-2,09 (1H, m), 2,54 (3H, s), 2,84 (2H, c, J = 7,64 Hz), 3,09-3,13 (1H, m), 3,19-3,22 (1H, m), 3,44 (3H, s), 3,53 (1H, s a), 3,99-4,02 (1H, m), 4,24-4,28 (3H, m), 4,53 (1H, d, J = 14,21 Hz), 7,52 (1H, d, J = 8,71 Hz), 10,62 (1H, s a).

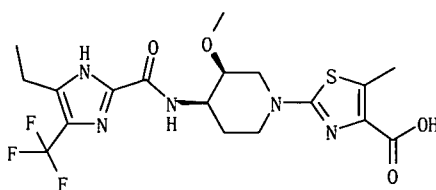
- 40 (39h) Ácido cis(±)-2-(4-[[5-etil-4-trifluorometil-1H-imidazol-2-il]carbonil]amino)-3-metoxipiperidin-1-il)-4-metil-1,3-tiazol-5-carboxílico

- 45 Se realizó la misma operación que en el Ejemplo (36g) pero utilizando el cis(±)-2-(4-[[5-etil-4-trifluorometil-1H-imidazol-2-il]carbonil]amino)-3-metoxipiperidin-1-il)-4-metil-1,3-tiazol-5-carboxilato de etilo obtenido en el Ejemplo (39g) (65 mg, 0,13 mmol) y una solución acuosa de hidróxido sódico 1 N (2 ml, para obtener 9,4 mg del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (15 %).

Espectro de RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 1,16 (3H, t, J = 7,56 Hz), 1,66-1,69 (1H, m), 1,87-1,90 (1H, m), 2,39 (3H, s), 2,68-2,72 (3H, m), 3,34 (3H, s), 3,57 (1H, s a), 3,87-3,90 (1H, m), 4,20-4,23 (1H, m), 7,75 (1H, d, J = 8,29 Hz). Espectro de masas (IEN): m/z 462 (M+H)⁺.

(Ejemplo 40) Ácido cis(±)-2-(4-[[5-Etil-4-trifluorometil-1H-imidazol-2-il]carbonil]amino)-3-metoxipiperidin-1-il)-5-metil-1,3-tiazol-4-carboxílico

- 50 (Compuesto n° 40 ejemplificado)



(40a) cis(±)-4-[[Benciloxi]carbonil]amino-3-metoxipiperidin-1-carboxilato de terc-butilo

El cis(±)-4-amino-3-metoxipiperidin-1-carboxilato de terc-butilo obtenido de acuerdo con el procedimiento descrito en Ejemplo (1e) (3,0 g, 13,0 mmol) se disolvió en THF (60 ml), seguido por enfriamiento a 0 °C. A continuación, se añadieron una solución acuosa de carbonato sódico (30 ml) y cloroformiato de bencilo (2,8 ml, 19,6 mmol), y la mezcla se agitó durante una hora. Se añadió acetato de etilo a la solución de reacción, y la fase orgánica se lavó con solución acuosa saturada de salmuera y se secó con sulfato sódico anhidro. Tras concentrar a presión reducida, el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (disolvente de elución: hexano/acetato de etilo = 90/10, 50/50) para obtener 4,29 g del compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo claro (90 %). (Bob)

El cis(±)-4-[[benciloxi]carbonil]amino-3-metoxipiperidin-1-carboxilato de terc-butilo obtenido en el Ejemplo (40a) (4,28 g, 11,7 mmol) se disolvió en metanol (20 ml). Se añadió una solución de ácido clorhídrico 4 N en acetato de etilo (60 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 40 minutos. La solución de reacción se concentró a presión reducida y a continuación se añadió una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico, seguido de extracción con THF. La fase orgánica se secó con sulfato sódico anhidro y se concentró a presión reducida. El compuesto resultante se utilizó en la siguiente reacción sin purificación.

(40c) 2-Bromo-5-metil-1,3-tiazol-4-carboxilato de etilo

Se realizó la misma operación que en el Ejemplo (22c) pero utilizando el 2-amino-5-metil-1,3-tiazol-4-carboxilato de etilo (sintetizado de acuerdo con el procedimiento descrito en el documento WO 2006/087543 A1, 0,5 g, 2,68 mmol), bromuro cuproso (0,62 g, 2,70 mmol) y nitrito de terc-butilo (0,35 ml, 2,94 mmol), para obtener 0,53 g del compuesto del título en forma de una sustancia oleosa de color amarillo pálido (80 %).
Espectro de RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 1,41 (3H, t, J = 7,14 Hz), 2,73 (3H, s), 4,41 (2H, c, J = 7,14 Hz).

(40d) cis(±)-2-(4-[[Benciloxi]carbonil]amino)-3-metoxipiperidin-1-il)-5-metil-1,3-tiazol-4-carboxilato de etilo

Se realizó la misma operación que en el Ejemplo (38b) pero utilizando el cis(±)-(3-metoxipiperidin-4-il)-carbamato de bencilo obtenido en el Ejemplo (40b) (0,2 g, 0,76 mmol), diisopropiltilamina (0,25 ml, 1,44 mmol) y el 2-bromo-5-metil-1,3-tiazol-4-carboxilato de etilo obtenido en el Ejemplo (40c) (0,2 g, 0,80 mmol), para obtener 157,6 mg del compuesto del título en forma de una sustancia oleosa de color amarillo (48 %).
Espectro de RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 1,36 (3H, t, J = 7,20 Hz), 1,74-1,83 (1H, m), 1,84-1,97 (1H, m), 2,58 (3H, s), 3,03-3,21 (2H, m), 3,39 (3H, s), 3,44 (1H, s a), 3,83-3,86 (2H, m), 4,26-4,39 (3H, m), 5,11 (2H, s), 7,32-7,36 (5H, m).

(40e) cis(±)-2-(4-Amino-3-metoxipiperidin-1-il)-5-metil-1,3-tiazol-4-carboxilato de etilo

El cis(±)-2-(4-[[benciloxi]carbonil]amino)-3-metoxipiperidin-1-il)-5-metil-1,3-tiazol-4-carboxilato de etilo obtenido en el Ejemplo (40d) (75 mg, 0,17 mmol) se disolvió en etanol (3 ml). Se añadió un catalizador de paladio al 10 % sobre carbono (40 mg), y la mezcla se agitó en atmósfera de hidrógeno durante 21 horas. La solución de reacción se filtró a través de celite y a continuación se concentró a presión reducida para obtener 44,9 mg del compuesto del título como una sustancia oleosa incolora. El compuesto resultante se utilizó en la siguiente reacción sin purificación.

(40f) cis(±)-2-(4-[[5-Etil-4-trifluorometil-1H-imidazol-2-il]carbonil]amino)-3-metoxipiperidin-1-il)-5-metil-1,3-tiazol-4-carboxilato de etilo

Se realizó la misma operación que en el Ejemplo (1g) pero utilizando el cis(±)-2-(4-amino-3-metoxipiperidin-1-il)-5-metil-1,3-tiazol-4-carboxilato de etilo obtenido en el Ejemplo (40e) (44,9 mg, 0,15 mmol), el ácido 5-etil-4-(trifluorometil)-1H-imidazol-2-carboxílico obtenido de acuerdo con el procedimiento descrito en Ejemplo (39e) (29 mg, 0,14 mmol), clorhidrato de WSC (80 mg, 0,42 mmol) y HOBT (20 mg, 0,15 mmol), para obtener 29,2 mg del compuesto del título en forma de una sustancia oleosa incolora (43 %).
Espectro de RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 1,29 (3H, t, J = 7,56 Hz), 1,38 (3H, t, J = 7,19 Hz), 1,78-1,80 (1H, m), 2,07-2,11 (1H, m), 2,60 (3H, s), 2,84 (2H, c, J = 7,56 Hz), 3,02-3,09 (1H, m), 3,12-3,17 (1H, m), 3,45 (3H, s), 3,52 (1H, s a), 3,92-3,96 (1H, m), 4,22-4,25 (1H, m), 4,30-4,41 (3H, m), 7,63 (1H, d, J = 8,78 Hz), 11,69 (1H, s a).

(40g) Ácido cis(±)-2-(4-[[5-etil-4-trifluorometil-1H-imidazol-2-il]carbonil]amino)-3-metoxipiperidin-1-il)-5-metil-1,3-tiazol-4-carboxílico

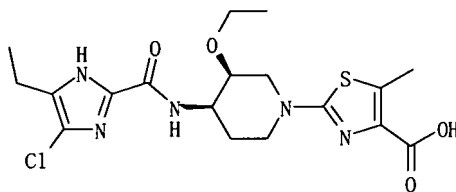
El cis(±)-2-(4-[[5-etil-4-trifluorometil-1H-imidazol-2-il]carbonil]amino)-3-metoxipiperidin-1-il)-5-metil-1,3-tiazol-4-carboxilato de etilo obtenido en el Ejemplo (40f) (29,2 mg, 0,060 mmol) se disolvió en

metanol (1 ml). La solución se sometió a las mismas operaciones que en el Ejemplo (36g) usando una solución acuosa de hidróxido sódico 1 N (1,5 ml, para obtener 24,0 mg del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (87 %).

5 Espectro de RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆ δ (ppm): 1,16 (3H, t, J = 7,57 Hz), 1,65-1,68 (1H, m), 1,86-1,91 (1H, m), 2,50 (3H, s), 2,70 (2H, c, J = 7,57 Hz), 3,16-3,21 (2H, m), 3,34 (3H, s), 3,56 (1H, s a), 3,79-3,83 (1H, m), 4,17-4,22 (2H, m), 7,74 (1H, d, J = 8,25 Hz), 12,43 (1H, s a). Espectro de masas (IEN): m/z 462 (M+H)⁺.

(Ejemplo 41) Ácido
cis(±)-2-(4-[[[(4-cloro-5-etil-1H-imidazol-2-il)carbonil]amino]-3-etoxipiperidin-1-il]-5-metil-1,3-tiazol-4-carboxilic
o

10 (Compuesto n° 41 ejemplificado)



(41a) cis(±)-2-(4-[[[(4-cloro-5-etil-1H-imidazol-2-il)carbonil]amino]-3-etoxipiperidin-1-il]-5-metil-1,3-tiazol-4-carboxilato de etilo

15 Se realizó la misma operación que en el Ejemplo (38b) pero utilizando el cis(±)-4-[[[(4-cloro-5-etil-1H-imidazol-2-il)carbonil]amino]-3-etoxipiperidin-1-carboxilato de terc-butilo obtenido de acuerdo con el procedimiento descrito en Ejemplo (34a) (142 mg, 0,35 mmol), diisopropiltilamina (0,3 ml, 1,72 mmol), una solución de ácido clorhídrico 4 N en acetato de etilo solución (4 ml) y el 2-bromo-5-metil-1,3-tiazol-4-carboxilato de etilo obtenido en el Ejemplo (40c) (102 mg, 0,41 mmol), para obtener 59,3 mg del compuesto del título en forma de una sustancia oleosa de color amarillo (36 %).

20 Espectro de RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 1,17 (3H, t, J = 7,11 Hz), 1,26 (3H, t, J = 7,57 Hz), 1,38 (3H, t, J = 7,11 Hz), 1,69-1,77 (1H, m), 2,05-2,17 (1H, m), 2,60 (3H, s), 2,69 (2H, c, J = 7,57 Hz), 3,07-3,17 (2H, m), 3,42-3,45 (1H, m), 3,59 (1H, s a), 3,71-3,78 (1H, m), 3,95-3,98 (1H, m), 4,20-4,25 (2H, m), 4,30-4,40 (2H, m), 7,53 (1H, d, J = 8,71 Hz), 11,66 (1H, s a).

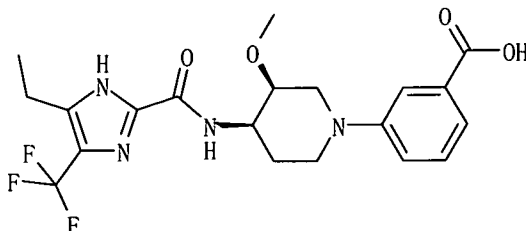
25 **(41b) Ácido**
cis(±)-2-(4-[[[(4-cloro-5-etil-1H-imidazol-2-il)carbonil]amino]-3-etoxipiperidin-1-il]-5-metil-1,3-tiazol-4-carboxilico

Se realizó la misma operación que en el Ejemplo (1i) pero utilizando el cis(±)-2-(4-[[[(4-cloro-5-etil-1H-imidazol-2-il)carbonil]amino]-3-etoxipiperidin-1-il]-5-metil-1,3-tiazol-4-carboxilato de etilo obtenido en el Ejemplo (41a) (59,3 mg, 0,13 mmol) y una solución acuosa de hidróxido de litio 2 N (3 ml), para obtener 51,5 mg del compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo claro (92 %).

30 Espectro de RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆ δ (ppm): 1,05 (3H, t, J = 6,88 Hz), 1,14 (3H, t, J = 7,34 Hz), 1,64-1,66 (1H, m), 1,85-1,88 (1H, m), 2,52-2,55 (5H, m), 3,19-3,40 (6H, m), 3,60-3,67 (2H, m), 3,82-3,85 (1H, m), 4,00-4,03 (1H, m), 4,14-4,16 (1H, m), 7,62 (1H, d, J = 8,25 Hz). Espectro de masas (IEN): m/z 442 (M+H)⁺.

(Ejemplo 42) Ácido
cis(±)-3-(4-[[[(5-etil-4-trifluorometil-1H-imidazol-2-il)carbonil]amino]-3-metoxipiperidin-1-il]benzoico

35 (Compuesto n° 42 ejemplificado)



(42a) cis(±)-3-(4-[[[(Benciloxi)carbonil]amino]-3-metoxipiperidin-1-il]benzoato de metilo

40 El cis(±)-4-(3-metoxipiperidin-4-il)-carbomato de bencilo obtenido de acuerdo con el procedimiento descrito en Ejemplo (40b) (0,5 g, 1,89 mmol) se disolvió en dioxano (20 ml) y DMF (6 ml). Se añadieron 3-bromobenzoato de metilo (0,35 g, 1,63 mmol), acetato de paladio (39 mg, 0,17 mmol), BINAP (214 mg, 0,34 mmol) y carbonato de cesio (1,35 g, 4,14 mmol), y la mezcla se agitó a 100 °C durante 17 horas. Se añadió a la solución de reacción una solución acuosa de cloruro de amonio, seguido de extracción con acetato de etilo. Después, la fase orgánica se lavó con salmuera, se secó con sulfato sódico anhidro y se concentró a presión reducida. A continuación, el residuo se purificó mediante

5 cromatografía en columna de gel de sílice (disolvente de elución: hexano/acetato de etilo = 90/10, 80/20, 0/100) para obtener 250,9 mg del compuesto del título en forma de una sustancia oleosa de color amarillo (39 %).

Espectro de RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 1,85-1,89 (1H, m), 2,01-2,13 (1H, m), 2,88-2,92 (2H, m), 3,41 (3H, s), 3,51 (1H, s a), 3,60-3,71 (1H, m), 3,85-3,89 (2H, m), 3,90 (3H, s), 5,12 (2H, s), 5,26-5,30 (1H, m), 7,12 (1H, dd, J = 8,02, 2,52 Hz), 7,25-7,40 (6H, m), 7,48-7,52 (1H, m), 7,59-7,63 (1H, m).

(42 b) Ácido cis(±)-3-(4-[[benciloxi]carbonil]amino)-3-metoxipiperidin-1-il)benzoico

10 El cis(±)-3-(4-[[benciloxi]carbonil]amino)-3-metoxipiperidin-1-il)benzoato de metilo obtenido en el Ejemplo (42a) (250 mg, 0,63 mmol) se disolvió en metanol (5 ml). Se añadió una solución acuosa de hidróxido sódico 1 N (4 ml), y la mezcla se agitó a 70 °C durante una hora. La solución de reacción se neutralizó con ácido clorhídrico 1 N, seguido de extracción con acetato de etilo. Después, la fase orgánica se lavó con salmuera, se secó con sulfato sódico anhidro y se concentró a presión reducida. El compuesto resultante se utilizó en la siguiente reacción sin purificación.

(42c) cis(±)-3-(4-[[benciloxi]carbonil]amino)-3-metoxipiperidin-1-il)benzoato de terc-butilo

15 El ácido cis(±)-3-(4-[[benciloxi]carbonil]amino)-3-metoxipiperidin-1-il)benzoico obtenido en el Ejemplo (42b) (200 mg, aproximadamente 0,52 mmol) se disolvió en THF (0,5 ml) y DMF (5 ml). Se añadió N,N-dimetilformamida di-terc-butylacetal (1 ml), y la mezcla se agitó a 90 °C durante 50 minutos. Se añadió acetato de etilo a la solución de reacción, que a continuación se lavó con una solución acuosa de hidróxido sódico 1 N y salmuera, se secó con sulfato sódico anhidro y se concentró a presión reducida. A continuación, el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (disolvente de elución: hexano/acetato de etilo = 75/25, 70/30) para obtener 117,7 mg del compuesto del título en forma de una sustancia oleosa incolora (51 %).

20 Espectro de RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 1,58 (9H, s), 1,87-1,88 (1H, m), 1,94-2,05 (1H, m), 2,86-2,90 (2H, m), 3,42 (3H, s), 3,51 (1H, s a), 3,58-3,62 (1H, m), 3,84-3,88 (2H, m), 5,12 (2H, s), 5,28 (1H, d, J = 8,25 Hz), 7,06-7,11 (1H, m), 7,25-7,40 (6H, m), 7,46 (1H, d, J = 7,79 Hz), 7,56 (1H, s).

(42d) cis(±)-3-(4-Amino-3-metoxipiperidin-1-il)benzoato de terc-butilo

25 Se realizó la misma operación que en el Ejemplo (40e) pero utilizando el cis(±)-3-(4-[[benciloxi]carbonil]amino)-3-metoxipiperidin-1-il)benzoato de terc-butilo obtenido en el Ejemplo (42c) (115 mg, 0,26 mmol) y un catalizador del paladio al 10 % sobre carbono (40 mg), para obtener el compuesto del título. El compuesto resultante se utilizó en la siguiente reacción sin purificación.

(42e) ±)-3-(4-[[5-Etil-4-trifluorometil-1H-imidazol-2-il)carbonil]amino)-3-metoxipiperidin-1-il)benzoato de terc-butilo

30 Se realizó la misma operación que en el Ejemplo (1g) pero utilizando el cis(±)-3-(4-amino-3-metoxipiperidin-1-il)benzoato de terc-butilo obtenido en el Ejemplo (42d) (aproximadamente 0,26 mmol), el ácido 5-etil-4-(trifluorometil)-1H-imidazol-2-carboxílico obtenido de acuerdo con el procedimiento descrito en Ejemplo (39e) (50 mg, 0,24 mmol), clorhidrato de WSC (137 mg, 0,71 mmol) y HOBT (32 mg, 0,24 mmol), para obtener 79,7 mg del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (67 %).

35 Espectro de RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 1,30 (3H, t, J = 7,57 Hz), 1,59 (9H, s), 1,86-1,89 (1H, m), 2,14-2,19 (1H, m), 2,86-2,92 (4H, m), 3,46 (3H, s), 3,57 (1H, s a), 3,65-3,74 (1H, m), 3,95-3,99 (1H, m), 4,20-4,27 (1H, m), 7,12 (1H, dd, J = 8,25, 2,29 Hz), 7,26-7,32 (1H, m), 7,48 (1H, d, J = 7,79 Hz), 7,59-7,62 (2H, m), 11,27 (1H, s).

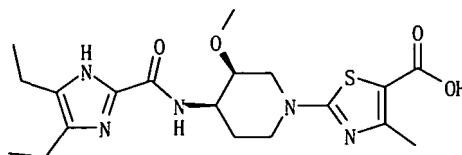
(42f) Ácido cis(±)-3-(4-[[5-etil-4-trifluorometil-1H-imidazol-2-il)carbonil]amino)-3-metoxipiperidin-1-il)benzoico

40 El cis(±)-3-(4-[[5-Etil-4-trifluorometil-1H-imidazol-2-il)carbonil]amino)-3-metoxipiperidin-1-il)benzoato de terc-butilo obtenido en el Ejemplo (42e) (78 mg, 0,16 mmol) se disolvió en diclorometano (3 ml). Se añadió ácido trifluoroacético (0,75 ml), seguido de agitación durante cinco horas. La solución de reacción se concentró a presión reducida, y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice de fase invertida (disolvente de elución: agua destilada, acetonitrilo) para obtener 60,1 mg del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (87 %).

45 Espectro de RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 1,16 (3H, t, J = 7,57 Hz), 1,71-1,75 (1H, m), 1,95-2,01 (1H, m), 2,70 (2H, c, J = 7,57 Hz), 2,93-2,97 (2H, m), 3,33 (3H, s), 3,58 (1H, s a), 3,63-3,66 (1H, m), 3,96-3,99 (1H, m), 4,14-4,18 (1H, m), 7,23-7,24 (1H, m), 7,30-7,32 (2H, m), 7,46-7,46 (1H, m), 7,68 (1H, d, J = 8,71 Hz). Espectro de masas (IEN): m/z 441 (M+H)⁺.

(Ejemplo 43) Ácido cis(±)-2-(4-[[4,5-dietil-1H-imidazol-2-il)carbonil]amino)-3-metoxipiperidin-1-il)-4-metil-1,3-tiazol-5-carboxílico

(Compuesto n° 43 ejemplificado)



(43a) 4,5-Dietil-2-(dimetoximetil)-1H-imidazol

Se realizó la misma operación que en el Ejemplo (36b) pero utilizando hexano-3,4-diona (1,0 g, 8,76 mmol), dimetoxiacetaldehído (solución acuosa, 5,76 M, 1,75 ml, 10,1 mmol) y una solución acuosa de amoníaco al 28 % (2,5 ml). El compuesto resultante se utilizó en la siguiente reacción sin purificación.

5 (43b) 4,5-Dietil-1H-imidazol-2-carbaldehído

Se realizó la misma operación que en el Ejemplo (33b) pero utilizando el 4,5-dietil-2-(dimetoximetil)-1H-imidazol obtenido en el Ejemplo (43a) (aproximadamente 8,12 mmol) y ácido sulfúrico 2 N (40 ml), para obtener 352 mg del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (28 %).

10 Espectro de RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 1,26-1,28 (6H, m), 2,61 (2H, c, J = 7,64 Hz), 2,69 (2H, c, J = 7,64 Hz), 9,59 (1H, s), 10,05 (1H, s a).

(43c) Ácido 4,5-dietil-1H-imidazol-2-carboxílico

15 Se realizó la misma operación que en el Ejemplo (33c) pero utilizando el 4,5-dietil-1H-imidazol-2-carbaldehído obtenido en el Ejemplo (43b) (352 mg, 2,31 mmol), clorito sódico (420 mg, 4,64 mmol), dihidrogenofosfato sódico (725 mg, 4,64 mmol) y 2-metil-2-buteno (1 ml, 9,45 mmol), para obtener 36,7 mg del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (9,4 %). Espectro de masas (BAR): m/z 169 (M+H)⁺.

(43d) cis(±)-4-[(4,5-Dietil-1H-imidazol-2-il)carbonil]amino}-3-metoxipiperidin-1-carboxilato de terc-butilo

20 Se realizó la misma operación que en el Ejemplo (1g) pero utilizando el cis(±)-4-amino-3-metoxipiperidin-1-carboxilato de terc-butilo obtenido de acuerdo con el procedimiento descrito en Ejemplo (1e) (120 mg, 0,52 mmol), ácido 4,5-dietil-1H-imidazol-2-carboxílico obtenido en el Ejemplo (43c) (36,7 mg, 0,22 mmol), clorhidrato de WSC (145 mg, 0,76 mmol) y HOBt (35 mg, 0,26 mmol), para obtener 55,0 mg del compuesto del título en forma de una sustancia espumosa de color blanco (66 %).

Espectro de RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 1,20-1,32 (6H, m), 1,48 (9H, s), 1,60-1,65 (1H, m), 1,85-1,88 (1H, m), 2,54 (2H, c, J = 7,64 Hz), 2,62 (2H, c, J = 7,49 Hz), 2,79-2,81 (2H, m), 3,42 (3H, s), 3,90-4,19 (2H, m), 4,40-4,49 (1H, m), 7,49 (1H, s a), 10,71 (1H, s a).

25 (43e) cis(±)-2-(4-[(4,5-Dietil-1H-imidazol-2-il)carbonil]amino)-3-metoxipiperidin-1-il)-4-metil-1,3-tiazol-5-carboxilato de etilo

30 Se realizó la misma operación que en el Ejemplo (1h) pero utilizando el cis(±)-4-[(4,5-dietil-1H-imidazol-2-il)carbonil]amino}-3-metoxipiperidin-1-carboxilato de terc-butilo obtenido en el Ejemplo (43d) (55,0 mg, 0,14 mmol), una solución de ácido clorhídrico 4 N en acetato de etilo (3 ml), diisopropiletilamina (0,15 ml, 0,86 mmol) y 2-bromo-4-metil-1,3-tiazol-5-carboxilato de etilo (43 mg, 0,17 mmol), para obtener 50,0 mg del compuesto del título en forma de una sustancia oleosa de color amarillo (77 %). Espectro de RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 1,15-1,26 (6H, m), 1,33 (3H, t, J = 7,11 Hz), 1,76-1,85 (1H, m), 2,03-2,09 (1H, m), 2,49-2,54 (4H, m), 2,63 (2H, c, J = 7,64 Hz), 3,06-3,13 (1H, m), 3,19-3,23 (1H, m), 3,43 (3H, s), 3,53 (1H, s a), 3,96-4,05 (1H, m), 4,20-4,31 (3H, m), 4,48-4,52 (1H, m), 7,51 (1H, d, J = 8,71 Hz), 10,70 (1H, s a).

35 (43f) Ácido cis(±)-2-(4-[(4,5-Dietil-1H-imidazol-2-il)carbonil]amino)-3-metoxipiperidin-1-il)-4-metil-1,3-tiazol-5-carboxílico

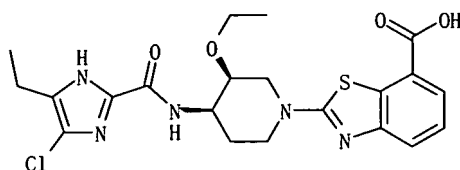
40 Se realizó la misma operación que en el Ejemplo (1i) pero utilizando el cis(±)-2-(4-[(4,5-dietil-1H-imidazol-2-il)carbonil]amino)-3-metoxipiperidin-1-il)-4-metil-1,3-tiazol-5-carboxilato de etilo obtenido en el Ejemplo (43e) (50 mg, 0,11 mmol) y una solución acuosa de hidróxido de litio 2 N (2 ml), para obtener 47 mg del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (100 %).

Espectro de RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 1,10-1,11 (6H, m), 1,64-1,66 (1H, m), 1,79-1,81 (1H, m), 2,35 (3H, s), 2,45-2,50 (4H, m), 3,11-3,15 (2H, m), 3,34 (3H, s), 3,51 (1H, s a), 3,82-3,85 (1H, m), 4,16-4,19 (2H, m), 7,43 (1H, d, J = 8,71 Hz).

Espectro de masas (BAR): m/z 422 (M+H)⁺.

45 (Ejemplo 44) Ácido cis(±)-2-(4-[(4-cloro-5-etil-1H-imidazol-2-il)carbonil]amino)-3-etoxipiperidin-1-il)-1,3-benzotiazol-7-carboxílico

(Compuesto n° 44 ejemplificado)



(44a) cis(±)-2-(4-[(4-Cloro-5-etil-1H-imidazol-2-il)carbonil]amino)-3-etoxipiperidin-1-il)-1,3-benzotiazol-7-carboxilato

de etilo

Se realizó la misma operación que en el Ejemplo (1h) pero utilizando el *cis*(±)-4-[[[4-cloro-5-etil-1H-imidazol-2-il)carbonil]amino]-3-etoxipiperidin-1-benzoato de *tert*-butilo obtenido de acuerdo con el procedimiento descrito en Ejemplo (34a) (126,4 mg, 0,32 mmol), una solución de ácido clorhídrico 4 N en acetato de etilo (5 ml), diisopropiletilamina (0,22 ml, 1,26 mmol) y 2-bromo-1,3-benzotiazol-7-carboxilato de etilo obtenido de acuerdo con el procedimiento descrito en Ejemplo (1f) (115 mg, 0,40 mmol), para obtener 127,4 mg del compuesto del título en forma de una sustancia oleosa de color amarillo (80 %).

Espectro de RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 1,14 (3H, t, J = 7,48 Hz), 1,27 (3H, t, J = 7,79 Hz), 1,44 (3H, t, J = 7,15 Hz), 1,81-1,84 (1H, m), 2,10-2,16 (1H, m), 2,70 (2H, c, J = 7,48 Hz), 3,26-3,31 (2H, m), 3,43-3,50 (1H, m), 3,65 (1H, s a), 3,76-3,84 (1H, m), 4,25-4,31 (2H, m), 4,45 (2H, c, J = 7,15 Hz), 4,48-4,55 (1H, m), 7,35-7,37 (1H, m), 7,47 (1H, d, J = 8,71 Hz), 7,69 (1H, d, J = 7,34 Hz), 7,79 (1H, d, J = 6,88 Hz), 10,79 (1H, s a).

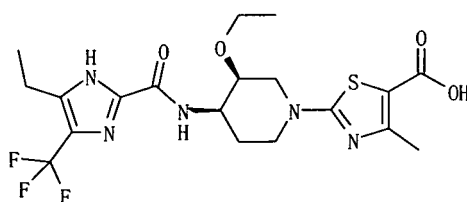
(44b) ácido *cis*(±)-2-(4-[[[4-Cloro-5-etil-1H-imidazol-2-il)carbonil]amino]-3-etoxipiperidin-1-il)-1,3-benzotiazol-7-carboxílico

Se realizó la misma operación que en el Ejemplo (1i) pero utilizando el *cis*(±)-2-(4-[[[4-cloro-5-etil-1H-imidazol-2-il)carbonil]amino]-3-etoxipiperidin-1-il)-1,3-benzotiazol-7-carboxilato de etilo obtenido en el Ejemplo (44a) (125 mg, 0,25 mmol) y una solución acuosa de hidróxido de litio 2 N (2 ml), para obtener 104,6 mg del compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo claro (90 %).

Espectro de RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 1,03 (3H, t, J = 6,88 Hz), 1,14 (3H, t, J = 7,53 Hz), 1,71-1,73 (1H, m), 1,89-1,95 (1H, m), 2,55 (2H, c, J = 7,53 Hz), 3,25-3,51 (3H, m), 3,64-3,72 (3H, m), 4,16-4,28 (2H, m), 7,38-7,40 (1H, m), 7,64-7,66 (3H, m). Espectro de masas (IEN): m/z 478 (M+H)⁺.

(Ejemplo 45) Ácido *cis*(±)-2-(4-[[[5-Etil-4-trifluorometil-1H-imidazol-2-il)carbonil]amino]-3-etoxipiperidin-1-il)-4-metil-1,3-tiazol-5-carboxílico

(Compuesto n° 45 ejemplificado)



(45a) *cis*(±)-4-[[[5-Etil-4-trifluorometil-1H-imidazol-2-il)carbonil]amino]-3-etoxipiperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo

Se realizó la misma operación que en el Ejemplo (1g) pero utilizando el *cis*(±)-4-amino-3-etoxipiperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo obtenido en el Ejemplo (112d) (178 mg, 0,73 mmol), el ácido 5-etil-4-(trifluorometil)-1H-imidazol-2-carboxílico obtenido de acuerdo con el procedimiento descrito en Ejemplo (39e) (100 mg, 0,48 mmol), clorhidrato de WSC (280 mg, 1,46 mmol) y HOBt (66 mg, 0,49 mmol), para obtener 173,5 mg del compuesto del título en forma de una sustancia espumosa de color blanco (91 %).

Espectro de RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 1,28 (3H, t, J = 7,57 Hz), 1,47 (9H, s), 1,63-1,66 (1H, m), 1,88-1,91 (1H, m), 2,73-2,86 (4H, m), 3,39-3,44 (2H, m), 3,77 (1H, s a), 4,19-4,37 (3H, m), 7,59 (1H, s a), 11,07 (1H, s a).

(45b) *cis*(±)-2-(4-[[[5-Etil-4-trifluorometil-1H-imidazol-2-il)carbonil]amino]-3-etoxipiperidin-1-il)-4-metil-1,3-tiazol-5-carboxilato de etilo

Se realizó la misma operación que en el Ejemplo (1h) pero utilizando el *cis*(±)-4-[[[5-etil-4-trifluorometil-1H-imidazol-2-il)carbonil]amino]-3-etoxipiperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo obtenido en el Ejemplo (45a) (170 mg, 0,39 mmol), una solución de ácido clorhídrico 4 N en acetato de etilo (6 ml), diisopropiletilamina (0,27 ml, 1,55 mmol) y 2-bromo-4-metil-1,3-tiazol-5-carboxilato de etilo (0,13 g, 0,52 mmol), para obtener 179,5 mg del compuesto del título en forma de una sustancia espumosa de color amarillo (91 %).

Espectro de RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 1,17 (3H, t, J = 6,88 Hz), 1,24-1,35 (6H, m), 1,78-1,81 (1H, m), 2,05-2,15 (1H, m), 2,54 (3H, s), 2,84 (2H, c, J = 7,49 Hz), 3,15-3,19 (2H, m), 3,42-3,46 (1H, m), 3,61 (1H, s a), 3,73-3,81 (1H, m), 4,02-4,05 (1H, m), 4,21-4,30 (3H, m), 4,42-4,45 (1H, m), 7,57 (1H, d, J = 8,71 Hz), 10,83 (1H, s a).

(45c) Ácido *cis*(±)-2-(4-[[[5-etil-4-trifluorometil-1H-imidazol-2-il)carbonil]amino]-3-etoxipiperidin-1-il)-4-metil-1,3-tiazol-5-carboxílico

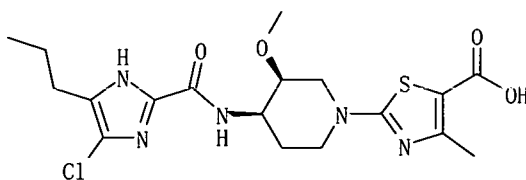
Se realizó la misma operación que en el Ejemplo (36g) pero utilizando el *cis*(±)-2-(4-[[[5-etil-4-trifluorometil-1H-imidazol-2-il)carbonil]amino]-3-etoxipiperidin-1-il)-4-metil-1,3-tiazol-5-carboxilato de etilo obtenido en el Ejemplo (45b) (178 mg, 0,35 mmol) y una solución acuosa de hidróxido sódico 1 N (3 ml, para

obtener 19,6 mg del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (12 %).

Espectro de RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆ δ (ppm): 1,05 (3H, t, J = 6,88 Hz), 1,16 (3H, t, J = 7,53 Hz), 1,68-1,70 (1H, m), 1,85-1,89 (1H, m), 2,40 (3H, s), 2,70 (2H, c, J = 7,53 Hz), 3,24-3,31 (2H, m), 3,41-3,45 (1H, m), 3,62-3,65 (2H, m), 3,96 (1H, s a), 4,19-4,21 (2H, m), 7,74 (1H, d, J = 8,71 Hz), 12,40 (1H, s a). Espectro de masas (IEN): m/z 476 (M+H)⁺.

5 **(Ejemplo 46) Ácido cis(±)-2-(4-(((4-cloro-5-propil-1H-imidazol-2-il)carbonil]amino)-3-metoxipiperidin-1-il)-4-metil-1,3-tiazol-5-carboxílico**

(Compuesto n° 46 ejemplificado)



(46a) Clorhidrato de 1-amino-pentan-2-ona

10 El compuesto se sintetizó de acuerdo con el procedimiento descrito en el siguiente documento.

Eur. J. Med. Chem., 1987, 22, 283-292

(46b) 5-Propil-1H-imidazol-2-carboxilato de etilo

15 Se realizó la misma operación que en el Ejemplo (1b) pero utilizando el clorhidrato de 1-amino-pentan-2-ona obtenido en el Ejemplo (46a) (aproximadamente 16,8 mmol) y imino(metil)acetato tetrafluoroborato de etilo obtenido de acuerdo con un procedimiento conocido en la bibliografía (J. Med. Chem., 38, 1995, 2196-2201) (aproximadamente 22,4 mmol), para obtener 2,61 g del compuesto del título en forma de una sustancia espumosa de color marrón (86 %). Espectro de RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 0,97 (3H, t, J = 7,45 Hz), 1,42 (3H, t, J = 7,14 Hz), 1,59-1,74 (2H, m), 2,64 (2H, t, J = 7,45 Hz), 4,42 (2H, c, J = 7,14 Hz), 6,96 (1H, s), 10,13 (1H, s a).

(46c) 4-Cloro-5-propil-1H-imidazol-2-carboxilato de etilo

20 Se realizó la misma operación que en el Ejemplo (1c) pero utilizando el 5-propil-1H-imidazol-2-carboxilato de etilo obtenido en el Ejemplo (46b) (1,01 g, 5,54 mmol) y NCS (0,74 g, 5,50 mmol), para obtener 876 mg del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (73 %). Espectro de RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 0,97 (3H, t, J = 7,34 Hz), 1,42 (3H, t, J = 7,07 Hz), 1,66-1,70 (2H, m), 2,62-2,68 (2H, m), 4,42 (2H, c, J = 7,07 Hz), 10,23 (1H, s a).

25 (46d) Ácido 4-cloro-5-propil-1H-imidazol-2-carboxílico

Se realizó la misma operación que en el Ejemplo (1d) pero utilizando el 4-cloro-5-propil-1H-imidazol-2-carboxilato de etilo obtenido en el Ejemplo (46c) (0,40 g, 1,85 mmol) y una solución acuosa de hidróxido de litio 3 N (8 ml), para obtener 0,32 g del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (100 %).

(46e) cis(±)-2-(((4-Cloro-5-propil-1H-imidazol-2-il)carbonil]amino)-3-metoxipiperidin-1-carboxilato de terc-butilo

30 Se realizó la misma operación que en el Ejemplo (1g) pero utilizando el cis(±)-4-amino-3-metoxipiperidin-1-carboxilato de terc-butilo obtenido de acuerdo con el procedimiento descrito en Ejemplo (1e) (0,39 g, 1,69 mmol), el ácido 4-cloro-5-propil-1H-imidazol-2-carboxílico obtenido en el Ejemplo (46d) (0,16 g, 0,85 mmol), clorhidrato de WSC (0,50 g, 2,58 mmol) y HOBT (0,12 g, 0,87 mmol), para obtener 0,32 g del compuesto del título en forma de una sustancia espumosa de color blanco (94 %).

35 Espectro de RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 0,96 (3H, t, J = 7,34 Hz), 1,47 (9H, s), 1,62-1,72 (3H, m), 1,83-1,85 (1H, m), 2,63 (2H, t, J = 7,34 Hz), 2,73-2,78 (2H, m), 3,32-3,38 (1H, m), 3,41 (3H, s), 4,03-4,51 (3H, m), 7,41-7,50 (1H, m), 10,88 (1H, s a).

(46f) cis(±)-2-(4-(((4-Cloro-5-propil-1H-imidazol-2-il)carbonil]amino)-3-metoxipiperidin-1-il)-4-metil-1,3-tiazol-5-carboxilato de etilo

40 Se realizó la misma operación que en el Ejemplo (1h) pero utilizando el cis(±)-4-(((4-cloro-5-propil-1H-imidazol-2-il)carbonil]amino)-3-metoxipiperidin-1-carboxilato de terc-butilo obtenido en el Ejemplo (46e) (160 mg, 0,40 mmol), una solución de ácido clorhídrico 4 N en acetato de etilo (6 ml), diisopropiltilamina (0,28 ml, 1,61 mmol) y 2-bromo-4-metil-1,3-tiazol-5-carboxilato de etilo (145 mg, 0,58 mmol), para obtener 118,9 mg del compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo (63 %).

45 Espectro de RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 0,96 (3H, t, J = 7,34 Hz), 1,33 (3H, t, J = 7,11 Hz), 1,65-1,69 (2H, m), 1,77-1,81 (1H, m), 2,00-2,06 (1H, m), 2,54 (3H, s), 2,64 (2H, t, J = 7,34 Hz), 3,08-3,12 (1H, m), 3,16-3,25 (1H, m), 3,43 (3H, s), 3,50 (1H, s a), 3,98-4,02 (1H, m), 4,24-4,27 (3H, m), 4,50-4,53 (1H, m), 7,45 (1H, d, J = 8,71 Hz), 10,71 (1H, s a).

a).

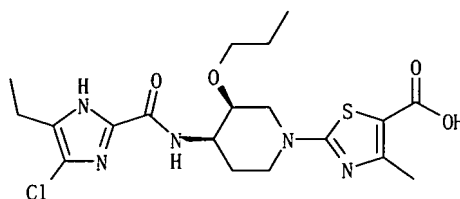
(46g) **Ácido** **cis(±)-2-(4-[[4-cloro-5-propil-1H-imidazol-2-il]carbonil]amino)-3-metoxi-**
 piperidin-1-il)-4-metil-1,3-tiazol-5-carboxílico

Se realizó la misma operación que en el Ejemplo (1i) pero utilizando el
 5 cis(±)-2-(4-[[4-cloro-5-propil-1H-imidazol-2-il]carbonil]amino)-3-metoxipiperidin-1-il)-4-metil-1,3-tiazol-5-carboxilato
 de etilo obtenido en el Ejemplo (46f) (115 mg, 0,24 mmol) y una solución acuosa de hidróxido de litio 2 N (3 ml), para
 obtener 104,6 mg del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (97 %).

Espectro de RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆ δ (ppm): 0,84 (3H, t, J = 7,34 Hz), 1,56-1,60 (2H, m), 1,65-1,69 (1H, m),
 10 1,80-1,99 (1H, m), 2,41 (3H, s), 2,50-2,53 (2H, m), 3,26-3,33 (2H, m), 3,34 (3H, s), 3,56 (1H, s a), 3,91-3,94 (1H, m),
 4,20-4,23 (2H, m), 7,66 (1H, d, J = 8,25 Hz), 12,40 (1H, s a). Espectro de masas (IEN): m/z 442 (M+H)⁺.

(Ejemplo 47) Ácido
cis(±)-2-(4-[[4-cloro-5-etil-1H-imidazol-2-il]carbonil]amino)-3-propoxipiperidin-1-il)-4-metil-1,3-tiazol-5-carboxi-
lico

(Compuesto n° 47 ejemplificado)



(47a) cis(±)-4-[[4-Cloro-5-etil-1H-imidazol-2-il]carbonil]amino)-3-propoxipiperidin-1-carboxilato de terc-butilo

Se realizó la misma operación que en el Ejemplo (1g) pero utilizando el cis(±)-4-amino-3-propoxipiperidin-1-carboxilato
 de terc-butilo obtenido de acuerdo con el procedimiento descrito en Ejemplo (113d) (125,5 mg, 0,49 mmol), ácido
 20 4-cloro-5-etil-1H-imidazol-2-carboxílico obtenido de acuerdo con el procedimiento descrito en Ejemplo (1d) (74 mg,
 0,42 mmol), clorhidrato de WSC (235 mg, 1,23 mmol) y HOBT (56 mg, 0,41 mmol), para obtener 145,6 mg del
 compuesto del título en forma de una sustancia espumosa de color blanco (83 %).

Espectro de RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 1,25-1,27 (6H, m), 1,47 (9H, s), 1,62-1,69 (1H, m), 1,86-1,88 (1H, m),
 2,68 (3H, c, J = 7,49 Hz), 2,77-2,81 (1H, m), 3,24-3,30 (1H, m), 3,40-3,49 (1H, m), 3,60-3,71 (1H, m), 4,08-4,51 (3H,
 m), 7,48 (1H, s a), 11,25 (1H, s a).

(47b)
 cis(±)-2-(4-[[4-Cloro-5-etil-1H-imidazol-2-il]carbonil]amino)-3-propoxipiperidin-1-il)-4-metil-1,3-tiazol-5-carboxilato de
 terc-butilo

Se realizó la misma operación que en el Ejemplo (1h) pero utilizando el cis(±)-4-[[4-cloro-5-etil-1H-imidazol-
 2-il]carbonil]amino)-3-propoxipiperidin-1-carboxilato de terc-butilo obtenido en el Ejemplo (47a) (100 mg, 0,71 mmol),
 30 una solución de ácido clorhídrico 4 N en acetato de etilo (5 ml), diisopropiletilamina (0,2 ml, 1,15 mmol) y
 2-bromo-4-metil-1,3-tiazol-5-carboxilato de etilo (82 mg, 0,33 mmol), para obtener 92,0 mg del compuesto del título en
 forma de una sustancia espumosa de color amarillo (79 %). Espectro de RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 0,87 (3H, t,
 J = 7,34 Hz), 1,27 (5H, t, J = 7,60 Hz), 1,33 (3H, t, J = 7,34 Hz), 1,49-1,61 (2H, m), 1,77-1,79 (1H, m), 2,01-2,13 (1H,
 m), 2,54 (3H, s), 2,69 (2H, c, J = 7,60 Hz), 3,09-3,13 (1H, m), 3,19-3,22 (1H, m), 3,31-3,34 (1H, m), 3,62-3,67 (2H, m),
 35 3,99-4,02 (1H, m), 4,20-4,30 (3H, m), 4,44-4,47 (1H, m), 7,49 (1H, d, J = 8,71 Hz), 11,19 (1H, s a).

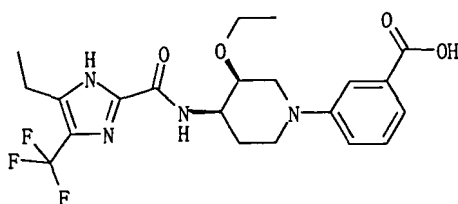
(47c) **Ácido**
 cis(±)-2-(4-[[4-cloro-5-etil-1H-imidazol-2-il]carbonil]amino)-3-propoxipiperidin-1-il)-4-metil-1,3-tiazol-5-carboxílico

Se realizó la misma operación que en el Ejemplo (1i) pero utilizando el
 40 cis(±)-2-(4-[[4-cloro-5-etil-1H-imidazol-2-il]carbonil]amino)-3-propoxipiperidin-1-il)-4-metil-1,3-tiazol-5-carboxilato de
 etilo obtenido en el Ejemplo (47b) (90 mg, 0,19 mmol) y una solución acuosa de hidróxido de litio 2 N (3 ml), para
 obtener 28,2 mg del compuesto del título en forma de un sólido de color rojo (33 %).

Espectro de RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆ δ (ppm): 0,81 (3H, t, J = 7,57 Hz), 1,14 (3H, t, J = 7,57 Hz), 1,42-1,46 (2H,
 m), 1,67-1,68 (1H, m), 1,83-1,89 (1H, m), 2,40 (3H, s), 2,51-2,59 (2H, m), 3,23-3,35 (3H, m), 3,54-3,57 (1H, m), 3,64
 (1H, s a), 3,91-3,93 (1H, m), 4,17-4,19 (2H, m), 7,63 (1H, d, J = 8,25 Hz), 12,39 (1H, s a). Espectro de masas (IEN): m/z
 45 456 (M+H)⁺.

(Ejemplo 48) Ácido
cis(±)-3-(4-[[5-etil-4-trifluorometil-1H-imidazol-2-il]carbonil]amino)-3-etoxipiperidin-1-il)benzoico

(Compuesto n° 48 ejemplificado)



(48a) cis(±)-4-((Benciloxi)carbonil)amino-3-etoxipiperidin-1-carboxilato de terc-butilo

- 5 Se realizó la misma operación que en el Ejemplo (40a) pero utilizando el cis(±)-4-amino-3-etoxipiperidin-1-carboxilato de terc-butilo obtenido según el procedimiento descrito en el Ejemplo (112d) (0,5 g, 2,05 mmol) y cloroforniato de bencilo (0,5 ml, 3,50 mmol), para obtener 0,73 g del compuesto del título en forma de una sustancia oleosa incolora (93 %).

Espectro de RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 1,15-1,16 (3H, m), 1,45 (9H, s), 1,61-1,77 (2H, m), 2,73-2,75 (2H, m), 3,32-3,45 (2H, m), 3,71-3,74 (2H, m), 4,09-4,28 (2H, m), 5,10 (2H, s), 5,23 (1H, s a), 7,32-7,38 (5H, m).

(48b) cis(±)-(3-Etoxipiperidin-4-il)-carbamato de bencilo

- 10 Se realizó la misma operación que en el Ejemplo (40b) pero utilizando el cis(±)-4-((benciloxi)carbonil)amino-3-etoxipiperidin-1-carboxilato de terc-butilo obtenido en el Ejemplo (48a) (0,72 g, 1,90 mmol) y una solución de ácido clorhídrico 4 N en acetato de etilo (15 ml), para obtener el compuesto del título. El compuesto resultante se utilizó en la siguiente reacción sin purificación.

(48c) cis(±)-3-(4-((Benciloxi)carbonil)amino)-3-etoxipiperidin-1-il)benzoato de metilo

- 15 Se realizó la misma operación que en el Ejemplo (42a) pero utilizando el cis(±)-(3-etoxipiperidin-4-il)-carbamato de bencilo obtenido en el Ejemplo (48b) (aproximadamente 1,90 mmol), acetato de paladio (46 mg, 0,20 mmol), BINAP (240 mg, 0,39 mmol) y carbonato de cesio (1,36 g, 4,17 mmol), para obtener 0,22 g del compuesto del título en forma de una sustancia oleosa de color amarillo (30 %).

- 20 Espectro de RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 1,15 (3H, t, J = 7,11 Hz), 1,83-1,87 (1H, m), 2,00-2,03 (1H, m), 2,92-2,95 (2H, m), 3,43-3,46 (1H, m), 3,59-3,72 (3H, m), 3,82-3,84 (2H, m), 3,90 (3H, s), 5,12 (2H, s), 5,21-5,29 (1H, m), 7,10 (1H, dd, J = 8,25, 1,83 Hz), 7,25-7,40 (6H, m), 7,46-7,51 (1H, m), 7,56-7,59 (1H, m).

(48d) cis(±)-3-(4-((Benciloxi)carbonil)amino)-3-etoxipiperidin-1-il)benzoato de terc-butilo

- 25 Se realizó la misma operación que en el Ejemplo (42 b) pero utilizando el cis(±)-3-(4-((benciloxi)carbonil)amino)-3-etoxipiperidin-1-il)benzoato de metilo obtenido en el Ejemplo (48c) (220 mg, 0,53 mmol) y una solución acuosa de hidróxido sódico 1 N (4 ml). El compuesto resultante se utilizó en la siguiente reacción sin purificación.

- 30 Se realizó la misma operación que en el Ejemplo (42c) pero utilizando el ácido cis(±)-3-(4-((benciloxi)carbonil)amino)-3-etoxipiperidin-1-il)benzoico obtenido mediante la operación anterior y N,N-dimetilformamida di-terc-butilacetil (1 ml), para obtener 102,2 mg del compuesto del título en forma de una sustancia oleosa de color amarillo (42 %).

Espectro de RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 1,16 (3H, t, J = 6,88 Hz), 1,58 (9H, s), 1,83-1,87 (1H, m), 1,99-2,03 (1H, m), 2,90-2,93 (2H, m), 3,43-3,47 (1H, m), 3,56-3,60 (2H, m), 3,67-3,71 (1H, m), 3,79-3,82 (2H, m), 5,12 (2H, s), 5,25 (1H, d, J = 8,25 Hz), 7,04-7,10 (1H, m), 7,23-7,40 (6H, m), 7,43-7,45 (1H, m), 7,53-7,56 (1H, m).

(48e) cis(±)-3-(4-Amino-3-metoxipiperidin-1-il)benzoato de terc-butilo

- 35 Se realizó la misma operación que en el Ejemplo (40e) pero utilizando el cis(±)-3-(4-((benciloxi)carbonil)amino)-3-etoxipiperidin-1-il)benzoato de terc-butilo obtenido en el Ejemplo (48d) (100 mg, 0,22 mmol) y un catalizador de paladio al 10 % sobre carbono (40 mg) para obtener el compuesto del título. El compuesto resultante se utilizó en la siguiente reacción sin purificación.

(48f) ±)-3-(4-((5-Etil-4-trifluorometil-1H-imidazol-2-il)carbonil)amino)-3-etoxipiperidin-1-il)benzoato de terc-butilo

- 40 Se realizó la misma operación que en el Ejemplo (1g) pero utilizando el cis(±)-3-(4-amino-3-etoxipiperidin-1-il)benzoato de terc-butilo obtenido en el Ejemplo (48e) (aproximadamente 0,22 mmol), el ácido 5-etil-4-(trifluorometil)-1H-imidazol-2-carboxílico obtenido de acuerdo con el procedimiento descrito en Ejemplo (39e) (40 mg, 0,19 mmol), clorhidrato de WSC (120 mg, 0,63 mmol) y HOBt (40 mg, 0,30 mmol), para obtener 81,0 mg del compuesto del título (83 %).

- 45 Espectro de RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 1,22 (3H, t, J = 6,88 Hz), 1,30 (3H, t, J = 7,53 Hz), 1,59 (9H, s), 1,85-1,89 (1H, m), 2,15-2,21 (1H, m), 2,85 (2H, c, J = 7,53 Hz), 2,93-2,97 (2H, m), 3,45-3,53 (1H, m), 3,70-3,74 (3H, m), 3,91-3,94 (1H, m), 4,18-4,25 (1H, m), 7,10 (1H, dd, J = 8,25, 2,75 Hz), 7,27-7,30 (1H, m), 7,46 (1H, d, J = 7,34 Hz), 7,58 (1H, s), 7,66 (1H, d, J = 8,71 Hz), 11,43 (1H, s a).

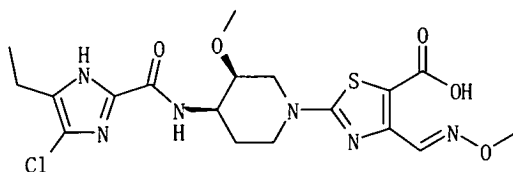
(48g) Ácido cis(±)-3-(4-((5-etil-4-trifluorometil-1H-imidazol-2-il)carbonil)amino)-3-etoxipiperidin-1-il)benzoico

Se realizó la misma operación que en el Ejemplo (42f) pero utilizando el cis(±)-3-(4-((5-etil-4-trifluorometil-1H-imidazol-2-il)carbonil)amino)-3-etoxipiperidin-1-il)benzoato de terc-butilo obtenido en el Ejemplo (48f) (80 mg, 0,16 mmol) y ácido trifluoroacético (1 ml), para obtener 61,1 mg del compuesto del título (86 %).

Espectro de RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆ δ (ppm): 1,04 (3H, t, J = 7,11 Hz), 1,16 (3H, t, J = 7,49 Hz), 1,72-1,74 (1H, m), 1,93-2,00 (1H, m), 2,70 (2H, c, J = 7,49 Hz), 2,96-2,99 (2H, m), 3,41-3,48 (1H, m), 3,58-3,66 (3H, m), 3,92-3,95 (1H, m), 4,13-4,17 (1H, m), 7,19-7,24 (1H, m), 7,30-7,31 (2H, m), 7,45 (1H, s), 7,68 (1H, d, J = 8,25 Hz). Espectro de masas (IEN): m/z 455 (M+H)⁺.

10 **(Ejemplo 49) Ácido cis(±)-2-(4-((4-cloro-5-etil-1H-imidazol-2-il)carbonil)amino)-3-metoxipiperidin-1-il)-4-(metoxi-imino)metil-1,3-tiazol-5-carboxílico**

(Compuesto n° 49 ejemplificado)



15 (49a) cis(±)-2-(4-((4-cloro-5-etil-1H-imidazol-2-il)carbonil)amino)-3-metoxipiperidin-1-il)-4-(metoxiimino)metil-1,3-tiazol-5-carboxilato de etilo

El cis(±)-2-(4-((4-cloro-5-etil-1H-imidazol-2-il)carbonil)amino)-3-metoxipiperidin-1-il)-4-formil-1,3-tiazol-5-carboxilato de etilo obtenido de acuerdo con el procedimiento descrito en Ejemplo (28a) (100 mg, 0,21 mmol) se disolvió en piridina (3 ml). Se añadió clorhidrato de metoxiamina (28 mg, 0,34 mmol), y la mezcla se agitó a 60 °C durante dos horas. La solución de reacción se concentró a presión reducida, se diluyó con acetato de etilo, se lavó con ácido clorhídrico 1 N y salmuera, y se secó con sulfato sódico anhidro. Tras concentrar a presión reducida, el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (disolvente de elución: hexano/acetato de etilo = 4/1, acetato de etilo) para obtener 107 mg del compuesto del título (100 %).

Espectro de RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 1,27 (5H, t, J = 7,60 Hz), 1,35 (3H, t, J = 7,11 Hz), 1,76-1,83 (1H, m), 2,04-2,09 (3H, m), 2,69 (2H, c, J = 7,60 Hz), 3,17-3,27 (2H, m), 3,43 (3H, s), 3,52 (1H, s a), 4,03 (3H, s), 4,10-4,19 (1H, m), 4,21-4,35 (3H, m), 4,44-4,48 (1H, m), 7,47 (1H, d, J = 8,71 Hz), 8,82 (1H, s), 11,15 (1H, s a).

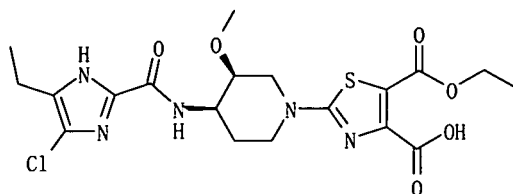
25 (49b) Ácido cis(±)-2-(4-((4-cloro-5-etil-1H-imidazol-2-il)carbonil)amino)-3-metoxipiperidin-1-il)-4-(metoxiimino)metil-1,3-tiazol-5-carboxílico

Se realizó la misma operación que en el Ejemplo (1i) pero utilizando el cis(±)-2-(4-((4-cloro-5-etil-1H-imidazol-2-il)carbonil)amino)-3-metoxipiperidin-1-il)-4-(metoxiimino)metil-1,3-tiazol-5-carboxilato de etilo obtenido en el Ejemplo (49a) (107 mg, 0,21 mmol) y una solución acuosa de hidróxido de litio 2 N (2,5 ml), para obtener 82,3 mg del compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo claro (83 %).

Espectro de RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆ δ (ppm): 1,14 (3H, t, J = 7,60 Hz), 1,68-1,70 (1H, m), 1,83-1,93 (1H, m), 2,55 (2H, c, J = 7,60 Hz), 3,29-3,31 (2H, m), 3,35 (3H, s), 3,58 (1H, s a), 3,91 (3H, s), 3,97-4,11 (1H, m), 4,21-4,23 (2H, m), 7,69 (1H, d, J = 8,25 Hz), 8,68 (1H, s). Espectro de masas (IEN): m/z 471 (M+H)⁺.

35 **(Ejemplo 50) Ácido cis(±)-2-(4-((4-cloro-5-etil-1H-imidazol-2-il)carbonil)amino)-3-metoxipiperidin-1-il)-5-(etoxicarbonil)-1,3-tiazol-4-carboxílico**

(Compuesto n° 50 ejemplificado)



40 (50a) Ácido cis(±)-2-(4-((4-cloro-5-etil-1H-imidazol-2-il)carbonil)amino)-3-etoxicarbonil-1-il)-5-metil-1,3-tiazol-4-carboxílico

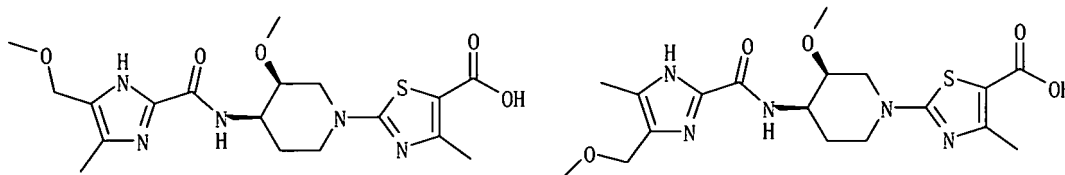
Se realizó la misma operación que en el Ejemplo (33c) pero utilizando el cis(±)-2-(4-((4-cloro-5-etil-1H-imidazol-2-il)carbonil)amino)-3-metoxipiperidin-1-il)-4-formil-1,3-tiazol-5-carboxilato de etilo obtenido de acuerdo con el procedimiento descrito en Ejemplo (28a) (400 mg, 0,85 mmol), clorito sódico (158 mg,

1,75 mmol), dihidrogenofosfato sódico (410 mg, 2,63 mmol) y 2-metil-2-buteno (0,55 ml, 5,20 mmol), para obtener 439 mg del compuesto del título (100 %).

Espectro de RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆ δ (ppm): 1,14 (3H, t, J = 7,57 Hz), 1,22 (3H, t, J = 7,11 Hz), 1,62-1,70 (1H, m), 1,84-1,90 (1H, m), 2,51-2,58 (2H, m), 3,33 (3H, s), 3,34-3,40 (2H, m), 3,57 (1H, s a), 3,96-4,03 (1H, m), 4,14-4,36 (4H, m), 7,69 (1H, d, J = 8,71 Hz). Espectro de masas (IEN): m/z 486 (M+H)⁺

(Ejemplo 51) Ácido cis(±)-2-(4-[[4-Metoximetil-5-metil-1H-imidazol-2-il]carbonil]amino)-3-metoxipiperidin-1-il)-4-metil-1,3-tiazol-5-carboxílico y ácido cis(±)-2-(4-[[5-metoximetil-4-metil-1H-imidazol-2-il]carbonil]amino)-3-metoxipiperidin-1-il)-4-metil-1,3-tiazol-5-carboxílico

(Compuesto n° 51 ejemplificado)



(51a) 4-([[terc-Butil(dimetil)silil]oxi]metil)-5-metil-1H-imidazol

4-(hidroximetil)-5-metil-1 H-imidazol (4 g, 26,9 mmol) se disolvió en DMF (80 ml). Se añadieron trietilamina (13,5 ml, 96,9 mmol) y cloruro de terc-butil(dimetil)sililo (4,68 g, 31,0 mmol), seguido de agitación durante tres horas. Se añadió acetato de etilo a la solución de reacción, y la fase orgánica se lavó con solución acuosa saturada de salmuera y se secó con sulfato sódico anhidro. Tras concentrar a presión reducida, el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (disolvente de elución: hexano/acetato de etilo = 4/1, diclorometano/metanol = 92/8) para obtener 4,67 g del compuesto del título (77 %).

Espectro de RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 0,08 (6H, s), 0,91 (9H, s), 2,23 (3H, s), 4,67 (2H, s), 7,48 (1H, s).

(51b) 4-([[terc-butil(dimetil)silil]oxi]metil)-5-metil-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1H-imidazol y 5-([[terc-butil(dimetil)silil]oxi]metil)-4-metil-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1H-imidazol

El 4-([[terc-butil(dimetil)silil]oxi]metil)-5-metil-1 H-imidazol obtenido en el Ejemplo (51a) obtenido en el Ejemplo (51a) (4,67 g, 20,6 mmol) se disolvió en THF (120 ml), seguido por enfriamiento a 0 °C. Después, Se añadieron hidruro sódico (1,5 g, 34,4 mmol) y cloruro de [2-(trimetilsilil)etoxi]metilo (5 ml, 28,3 mmol), y la mezcla se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante cuatro horas. Se añadió salmuera a la solución de reacción, seguido de extracción con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con salmuera y se secó con sulfato sódico anhidro. Tras concentrar a presión reducida, el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (disolvente de elución: hexano/acetato de etilo = 9/1,4/6) para obtener 2,57 g del compuesto del título en forma de una sustancia oleosa de color amarilló y una mezcla aproximadamente 3:2 (35 %).

Espectro de RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm:-0,04 (9H, s), -0,02 (6x 3/5H, s), 0,00-0,01 (2H, m), 0,07 (6x 2/5H, s), 0,87 (9x 3/5H, s), 0,89 (9x 2/5H, s), 2,19 (3x 3/5H, s), 2,26 (3x 2/5H, s), 3,41-3,52 (2H, m), 4,63 (2x 2/5H, s), 4,66 (2x 3/5H, s), 5,15 (2x 2/5H, s), 5,29 (2x 3/5H, s), 7,40 (1x 2/5H, s), 7,43 (1x 3/5H, s).

(51c) 4-([[terc-Butil(dimetil)silil]oxi]metil)-5-metil-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1H-imidazol-2-carboxilato de etilo y 5-([[terc-butil(dimetil)silil]oxi]metil)-4-metil-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1H-imidazol-2-carboxilato de etilo

Se realizó la misma operación que en el Ejemplo (4b) pero utilizando la mezcla de 4-([[terc-butil(dimetil)silil]oxi]metil)-5-metil-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1H-imidazol y 5-([[terc-butil(dimetil)silil]oxi]metil)-4-metil-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1H-imidazol obtenida en el Ejemplo (51b) (,7 g, 7,21 mmol), una solución de n-butil litio (1,57 M en hexano, 5,5 ml, 8,64 mmol) y cloroformiato de etilo (0,8 ml, 8,37 mmol), para obtener 1,95 g del compuesto del título en forma de una sustancia oleosa de color amarillo y una mezcla aproximadamente 1:1 (63 %).

Espectro de RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm:-0,03 (9H, s), 0,02-0,04 (2H, m), 0,08 (6x 1/2H, s), 0,08 (6x 1/2H, s), 0,89 (9x 1/2H, s), 0,90 (9x 1/2H, s), 1,36-1,44 (3H, m), 2,27 (3x 1/2H, s), 2,38 (3x 1/2H, s), 3,50-3,64 (2H, m), 4,34-4,48 (2H, m), 4,73 (2H, s), 5,80 (2x 1/2H, s), 5,92 (2x 1/2H, s).

(51d) 4-(Hidroximetil)-5-metil-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1H-imidazol-2-carboxilato de etilo y 5-(hy-droximetil)-4-metil-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1H-imidazol-2-carboxilato de etilo

La mezcla de 4-([[terc-Butil(dimetil)silil]oxi]metil)-5-metil-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1H-imidazol-2-carboxilato de etilo y 5-([[terc-butil(dimetil)silil]oxi]metil)-4-metil-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1H-imidazol-2-carboxilato de etilo obtenida en el Ejemplo (51c) (1,95 g, 4,54 mmol) se disolvió en THF (40 ml). Se añadió una solución de fluoruro de tetrabutilamonio (solución 1,0 M en THF, 5 ml), seguido de agitación durante una hora. Se añadió acetato de etilo a la solución de reacción, y la fase orgánica se lavó con solución acuosa saturada de salmuera y se secó con sulfato sódico anhidro. Tras concentrar a presión reducida, el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (solvente de elución: hexano/acetato de etilo = 4/1,4/6, acetato de etilo) para obtener 517,4 mg del compuesto del título

(36 %) y 421,9 mg del compuesto del título (30 %).

Espectro de RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: -0,02 (9H, s), 0,89-0,94 (2H, m), 1,43 (3H, t, J = 7,07 Hz), 2,32 (3H, s), 2,93 (1H, t, J = 6,08 Hz), 3,59-3,62 (2H, m), 4,43 (2H, c, J = 7,07 Hz), 4,64 (2H, d, J = 6,08 Hz), 5,96 (2H, s) -0,03 (9H, s), 0,85-0,97 (3H, m), 1,43 (3H, t, J = 7,03 Hz), 2,36 (3H, s), 3,53-3,64 (2H, m), 4,43 (2H, c, J = 7,03 Hz), 4,60-4,65 (2H, m), 5,81 (2H, s).

(51e) 4 (o 5)-(Metoximetil)-5 (o 4)-metil-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1H-imidazol-2-carboxilato de etilo

El 4 (o 5)-(Hidroximetil)-5 (o 4)-metil-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1H-imidazol-2-carboxilato de etilo obtenido en el Ejemplo (51d) (515 mg, 1,64 mmol) se disolvió en DMF (12 ml), seguido por enfriamiento a 0 °C. Después, se añadieron hidruro sódico (1,5 g, 34,4 mmol) y yodometano (0,3 ml, 4,82 mmol), y la mezcla se agitó durante dos horas. Se añadió salmuera a la solución de reacción, seguido de extracción con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con salmuera y se secó con sulfato sódico anhidro. Tras concentrar a presión reducida, el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (disolvente de elución: hexano/acetato de etilo = 1/1, acetato de etilo) para obtener 285,3 mg del compuesto del título en forma de una sustancia oleosa de color amarillo (53 %).

Espectro de RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: -0,03 (9H, s), 0,85-0,95 (2H, m), 1,42 (3H, t, J = 7,14 Hz), 2,30 (3H, s), 3,33 (3H, s), 3,53-3,59 (2H, m), 4,42 (2H, c, J = 7,14 Hz), 4,52 (2H, s), 5,88 (2H, s).

(51f) 4-(metoximetil)-5-metil-1H-imidazol-2-carboxilato de etilo

El 4 (o 5)-(Metoximetil)-5 (o 4)-metil-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1H-imidazol-2-carboxilato de etilo obtenido en el Ejemplo (51e) (285 mg, 0,87 mmol) se disolvió en metanol (2 ml). Se añadió una solución de ácido clorhídrico 4 N en acetato de etilo (5 ml), y la mezcla se agitó a 50 °C durante una hora. La solución de reacción se concentró a presión reducida, y se añadió acetato de etilo, y la fase orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico y salmuera, y se secó con sulfato sódico anhidro. Tras concentrar a presión reducida, el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (disolvente de elución: hexano/acetato de etilo = 4/1, 1/1, acetato de etilo) para obtener 145,6 mg del compuesto del título (53 %).

Espectro de RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 1,40 (3H, t, J = 7,11 Hz), 2,36 (3H, s), 3,37 (3H, s), 4,35-4,52 (4H, m), 10,64 (1H, s a).

(51g) Ácido 4-(metoximetil)-5-metil-1H-imidazol-2-carboxílico

Se realizó la misma operación que en el Ejemplo (1d) pero utilizando el 4-(metoximetil)-5-metil-1H-imidazol-2-carboxilato de etilo obtenido en el Ejemplo (51f) (145,6 mg, 0,73 mmol) y una solución acuosa de hidróxido de litio 2 N (2 ml), para obtener 109,9 mg del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (88 %).

Espectro de masas (BAR): m/z 171 (M+H)⁺.

(51h) cis(±)-3-Metoxi-4-[[4-(metoximetil-5-metil-1H-imidazol-2-il)carbonil]amino]piperidin-1-carboxilato de terc-butilo y cis(±)-3-metoxi-4-[[5-(metoximetil-4-metil-1H-imidazol-2-il)carbonil]amino]piperidin-1-carboxilato de terc-butilo

Se realizó la misma operación que en el Ejemplo (1g) usando el cis(±)-4-amino-3-metoxipiperidin-1-carboxilato de terc-butilo obtenido de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo (1e) (320 mg, 1,39 mmol), ácido 4-(metoximetil)-5-metil-1H-imidazol-2-carboxílico obtenido en el Ejemplo (51g) (109,9 mg, 0,65 mmol), clorhidrato de WSC (0,38 g, 1,98 mmol) y HOBT (85 mg, 0,63 mmol), para obtener 283,1 mg del compuesto del título (100 %).

Espectro de masas (BAR): m/z 383 (M+H)⁺.

(51i) cis(±)-2-(4-[[4-(Metoximetil-5-metil-1H-imidazol-2-il)carbonil]amino]-3-metoxi-piperidin-1-il)-4-metil-1,3-tiazol-5-carboxilato de etilo y cis(±)-2-(4-[[5-(metoximetil-4-metil-1H-imidazol-2-il)carbonil]amino]-3-metoxi-piperidin-1-il)-4-metil-1,3-tiazol-5-carboxilato de etilo

Se realizó la misma operación que en el Ejemplo (1h) pero utilizando la mezcla de cis(±)-3-metoxi-4-[[4-(metoximetil-5-metil-1H-imidazol-2-il)carbonil]amino]piperidin-1-carboxilato de terc-butilo y cis(±)-3-metoxi-4-[[5-(metoximetil-4-metil-1H-imidazol-2-il)carbonil]amino]piperidin-1-carboxilato de terc-butilo obtenida en el Ejemplo (51 h) (283 mg, 0,65 mmol), una solución de ácido clorhídrico 4 N en acetato de etilo (6 ml), diisopropiletilamina (0,8 ml, 4,60 mmol) y 2-bromo-4-metil-1,3-tiazol-5-carboxilato de etilo (258 mg, 1,03 mmol), para obtener 278,9 mg del compuesto del título en forma de una sustancia espumosa de color amarillo (96 %).

Espectro de RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 1,26-1,36 (3H, m), 1,78-1,81 (1H, m), 2,02-2,06 (1H, m), 2,33 (3H, s), 2,54 (3H, s), 3,33-3,36 (1H, m), 3,41-3,45 (6H, m), 3,52 (1H, s a), 3,96-4,04 (1H, m), 4,23-4,29 (3H, m), 4,36-4,39 (2H, m), 4,43-4,55 (2H, m), 7,45-7,56 (1H, m), 10,48-10,59 (1H, m).

(51j) Ácido cis(±)-2-(4-[[4-(metoximetil-5-metil-1H-imidazol-2-il)carbonil]amino]-3-metoxi-piperidin-1-il)-4-metil-1,3-tiazol-5-carboxílico y ácido cis(±)-2-(4-[[5-(metoximetil-4-metil-1H-imidazol-2-il)carbonil]amino]-3-metoxi-piperidin-1-il)-4-metil-1,3-tiazol-5-carboxílico

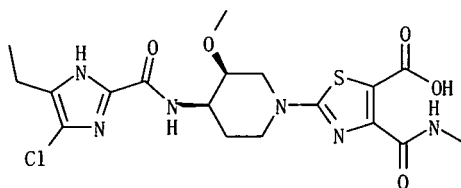
Se realizó la misma operación que en el Ejemplo (1 i) pero utilizando la mezcla de cis(±)-2-(4-[[4-(metoximetil-5-metil-1H-imidazol-2-il)carbonil]amino]-3-metoxi-

piperidin-1-il)-4-metil-1,3-tiazol-5-carboxilato de etilo y
 cis(±)-2-(4-[[5-metoximetil-4-metil-1H-imidazol-2-il]carbonil]amino)-3-metoxi-
 piperidin-1-il)-4-metil-1,3-tiazol-5-carboxilato de etilo obtenida en el Ejemplo (51i) (278 mg, 0,62 mmol) y una solución
 acuosa de hidróxido de litio 2 N (4,5 ml), para obtener 191,4 mg del compuesto del título en forma de un sólido de color
 blanco y una mezcla tautomérica aproximadamente 3:1 (73 %).

Espectro de RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆ δ (ppm): 1,62-1,67 (1H, m), 1,78-1,84 (1H, m), 2,13-2,22 (3H, m), 2,34 (3H, s), 3,06-3,11 (2H, m), 3,17-3,22 (3H, m), 3,34 (3H, s), 3,51 (1H, s a), 3,76-3,85 (1H, m), 4,13-4,16 (2H, m), 4,24 (2x 3/4H, s), 4,32 (2x 1/4H, s), 7,50-7,55 (1H, m). Espectro de masas (IEN): m/z 424 (M+H)⁺.

(Ejemplo 52) Ácido cis(±)-2-(4-[[4-cloro-5-etil-1H-imidazol-2-il]carbonil]amino)-3-metoxi-piperidin-1-il)-4-(metilcarbamoil)-1,3-tiazol-5-carboxílico

(Compuesto n° 52 ejemplificado)



(52a) cis(±)-2-(4-[[4-Cloro-5-etil-1H-imidazol-2-il]carbonil]amino)-3-metoxi-piperidin-1-il)-4-(metilcarbamoil)-1,3-tiazol-5-carboxilato de etilo

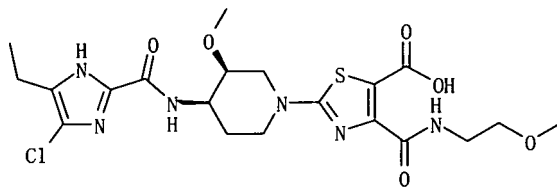
Se realizó la misma operación que en el Ejemplo (1g) pero utilizando el ácido
 cis(±)-2-(4-[[4-cloro-5-etil-1H-imidazol-2-il]carbonil]amino)-3-metoxi-
 piperidin-1-il)-5-(etoxicarbonil)-1,3-tiazol-4-carboxílico obtenido de acuerdo con el procedimiento descrito en Ejemplo
 (50a) (100 mg, 0,21 mmol), clorhidrato de metilamina (35 mg, 0,52 mmol), clorhidrato de WSC (120 mg, 0,63 mmol) y
 HOBT (28 mg, 0,21 mmol), para obtener 84,2 mg del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco
 (82 %). Espectro de RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆ δ (ppm): 1,14 (3H, t, J = 7,60 Hz), 1,21 (3H, t, J = 7,11 Hz), 1,67-1,69
 (1H, m), 1,82-1,88 (1H, m), 2,55 (2H, c, J = 7,60 Hz), 2,69 (3H, d, J = 4,58 Hz), 3,32-3,33 (2H, m), 3,33 (3H, s), 3,57
 (1H, s a), 3,97-4,24 (4H, m), 7,67 (1H, d, J = 8,71 Hz), 8,32 (1H, c, J = 4,58 Hz).

(52 b) Ácido cis(+)-2-(4-[[4-cloro-5-etil-1H-imidazol-2-il]carbonil]amino)-3-metoxi-piperidin-1-il)-4-(metilcarbamoil)-1,3-tiazol-5-carboxílico

Se realizó la misma operación que en el Ejemplo (1i) pero utilizando el
 cis(±)-2-(4-[[4-cloro-5-etil-1H-imidazol-2-il]carbonil]amino)-3-metoxi-
 piperidin-1-il)-4-(metilcarbamoil)-1,3-tiazol-5-carboxilato de etilo obtenido en el Ejemplo (52a) (82 mg, 0,16 mmol) y
 una solución acuosa de hidróxido de litio 2 N (3 ml), para obtener 66,7 mg del compuesto del título en forma de un
 sólido de color amarillo claro (86 %). Se estima que este compuesto era una mezcla de rotámeros aproximadamente
 6:1 de acuerdo con los datos de la RMN y el HPLC. Espectro de RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆ δ (ppm): 1,14 (3H, t,
 J = 7,11 Hz), 1,64-1,75 (1H, m), 1,83-1,96 (1H, m), 2,52-2,59 (2H, m), 2,75-2,91 (2H, m), 3,35 (3H, s), 3,36-3,42 (2H,
 m), 3,59 (1H, s a), 4,05-4,28 (3H, m), 7,65-7,73 (1H, m), 9,33-9,42 (1H, m).
 Espectro de masas (BAR): m/z 471 (M+H)⁺.

(Ejemplo 53) Ácido cis(±)-2-(4-[[4-cloro-5-etil-1H-imidazol-2-il]carbonil]amino)-3-metoxi-piperidin-1-il)-4-[(metoxietil)carbamoil]-1,3-tiazol-5-carboxílico

(Compuesto n° 53 ejemplificado)



(53a) cis(±)-2-(4-[[4-Cloro-5-etil-1H-imidazol-2-il]carbonil]amino)-3-metoxi-piperidin-1-il)-4-[(metoxietil)carbamoil]-1,3-tiazol-5-carboxilato de etilo

Se realizó la misma operación que en el Ejemplo (1g) pero utilizando el ácido
 cis(±)-2-(4-[[4-cloro-5-etil-1H-imidazol-2-il]carbonil]amino)-3-metoxi-
 piperidin-1-il)-5-(etoxicarbonil)-1,3-tiazol-4-carboxílico obtenido de acuerdo con el procedimiento descrito en Ejemplo
 (50a) (120 mg, 0,25 mmol), metoxietilamina (45 µl, 0,52 mmol), clorhidrato de WSC (120 mg, 0,63 mmol) y HOBT
 (35 mg, 0,26 mmol), para obtener 117,9 mg del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (88 %).
 Espectro de RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 1,26 (3H, t, J = 7,53 Hz), 1,34 (3H, t, J = 7,11 Hz), 1,79-1,81 (1H, m),

1,93-2,25 (1H, m), 2,69 (2H, c, J = 7,53 Hz), 3,12-3,15 (1H, m), 3,22-3,25 (1H, m), 3,39 (3H, s), 3,43 (3H, s), 3,52 (1H, s a), 3,60-3,64 (4H, m), 4,02-4,05 (1H, m), 4,22-4,34 (3H, m), 4,54-4,57 (1H, m), 7,47 (1H, d, J = 8,71 Hz), 8,46 (1H, s a), 11,30 (1H, s a).

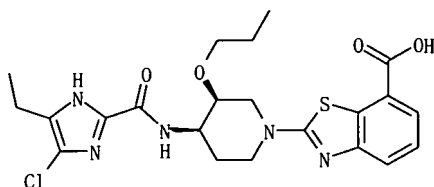
5 (53b) Ácido $cis(\pm)$ -2-(4-[[4-cloro-5-etil-1H-imidazol-2-il]carbonil]amino)-3-metoxipiperidin-1-il)-4-[(metoxietil)carbamoil]-1,3-tiazol-5-carboxílico

Se realizó la misma operación que en el Ejemplo (1i) pero utilizando el $cis(\pm)$ -2-(4-[[4-cloro-5-etil-1H-imidazol-2-il]carbonil]amino)-3-metoxipiperidin-1-il)-4-[(metoxietil)carbamoil]-1,3-tiazol-5-carboxilato de etilo obtenido en el Ejemplo (53a) (115 mg, 0,21 mmol) y una solución acuosa de hidróxido de litio 2 N (2,5 ml), para obtener 60,9 mg del compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo claro (56 %).

Espectro de RMN 1H (400 MHz, DMSO- d_6 δ (ppm): 1,14 (3H, t, J = 7,57 Hz), 1,66-1,75 (1H, m), 1,83-1,96 (1H, m), 2,52-2,60 (2H, m), 3,26 (3H, s), 3,30-3,40 (4H, m), 3,36 (3H, s), 3,49-3,51 (4H, m), 3,59 (1H, s a), 4,22-4,24 (1H, m), 7,70 (1H, d, J = 8,25 Hz), 9,36 (1H, s a). Espectro de masas (IEN): m/z 516 (M+H) $^+$.

15 (Ejemplo 54) Ácido $cis(\pm)$ -2-(4-[[4-cloro-5-etil-1H-imidazol-2-il]carbonil]amino)-3-propoxipiperidin-1-il)-1,3-benzotiazol-7-carboxílico

(Compuesto n° 54 ejemplificado)



20 (54a) $cis(\pm)$ -2-(4-[[4-Cloro-5-etil-1H-imidazol-2-il]carbonil]amino)-3-propoxipiperidin-1-il)-1,3-benzotiazol-7-carboxilato de etilo

Se realizó la misma operación que en el Ejemplo (1h) pero utilizando el $cis(\pm)$ -2-(4-[[4-cloro-5-etil-1H-imidazol-2-il]carbonil]amino)-3-propoxipiperidin-1-benzoato de terc-butilo obtenido de acuerdo con el procedimiento descrito en Ejemplo (47a) (208,6 mg, 0,50 mmol), una solución de ácido clorhídrico 4 N en acetato de etilo (5 ml), diisopropiltilamina (0,35 ml, 2,01 mmol) y 2-bromo-1,3-benzotiazol-7-carboxilato de etilo obtenido de acuerdo con el procedimiento descrito en Ejemplo (1f) (200 mg, 0,70 mmol), para obtener 199,6 mg del compuesto del título en forma de una sustancia oleosa de color amarillo (76 %).

Espectro de RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 0,82 (3H, t, J = 7,34 Hz), 1,27 (3H, t, J = 7,57 Hz), 1,44 (3H, t, J = 7,11 Hz), 1,51-1,57 (2H, m), 1,82-1,85 (1H, m), 2,11-2,17 (1H, m), 2,70 (2H, c, J = 7,64 Hz), 3,24-3,38 (3H, m), 3,64 (1H, s a), 3,67-3,75 (1H, m), 4,23-4,33 (2H, m), 4,45 (2H, c, J = 7,18 Hz), 4,53-4,56 (1H, m), 7,35-7,37 (1H, m), 7,49 (1H, d, J = 8,71 Hz), 7,69 (1H, d, J = 7,79 Hz), 7,79 (1H, d, J = 7,79 Hz), 10,83 (1H, s a).

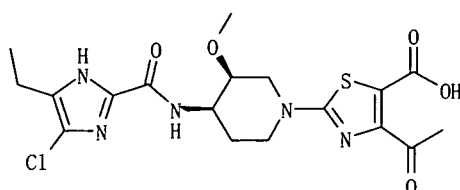
(54b) Ácido $cis(\pm)$ -2-(4-[[4-cloro-5-etil-1H-imidazol-2-il]carbonil]amino)-3-propoxipiperidin-1-il)-1,3-benzotiazol-7-carboxílico

Se realizó la misma operación que en el Ejemplo (1i) pero utilizando el $cis(\pm)$ -2-(4-[[4-cloro-5-etil-1H-imidazol-2-il]carbonil]amino)-3-propoxipiperidin-1-il)-1,3-benzotiazol-7-carboxilato de etilo obtenido en el Ejemplo (54a) (198 mg, 0,38 mmol) y una solución acuosa de hidróxido de litio 2 N (4 ml), para obtener 162,5 mg del compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo claro (87 %).

Espectro de RMN 1H (400 MHz, DMSO- d_6 δ (ppm): 0,76 (3H, t, J = 7,34 Hz), 1,14 (3H, t, J = 7,57 Hz), 1,40-1,43 (2H, m), 1,71-1,73 (1H, m), 1,89-1,95 (1H, m), 2,52-2,59 (2H, m), 3,35-3,40 (3H, m), 3,58-3,68 (2H, m), 4,19-4,26 (3H, m), 7,35-7,37 (1H, m), 7,61-7,65 (3H, m). Espectro de masas (IEN): m/z 493 (M+H) $^+$.

40 (Ejemplo 55) Ácido $cis(\pm)$ -2-(4-[[4-cloro-5-etil-1H-imidazol-2-il]carbonil]amino)-3-metoxipiperidin-1-il)-4-acetil-1,3-tiazol-5-carboxílico

(Compuesto n° 55 ejemplificado)



(55a) 4-Acetil-2-cloro-1,3-tiazol-5-carboxilato de metilo

El compuesto se sintetizó de acuerdo con el procedimiento descrito en el siguiente documento.

Documento WO 2006/087543 A1

(55b) $\text{cis}(\pm)$ -2-(4-[[4-cloro-5-etil-1H-imidazol-2-il]carbonil]amino)-3-metoxipiperidin-1-il)-4-metil-1,3-tiazol-5-carboxilato de metilo

5 Se realizó la misma operación que en el Ejemplo (1h) pero utilizando el $\text{cis}(\pm)$ -4-[[4-cloro-5-etil-1H-imidazol-2-il]carbonil]amino)-3-metoxipiperidin-1-carboxilato de terc-butilo obtenido de acuerdo con el procedimiento descrito en Ejemplo (1g) (142 mg, 0,37 mmol), una solución de ácido clorhídrico 4 N en acetato de etilo (6 ml), diisopropiletilamina (0,25 ml, 1,44 mmol) y 4-acetil-2-cloro-1,3-tiazol-5-carboxilato de metilo obtenido en el Ejemplo (55a) (110 mg, 0,50 mmol), para obtener 165,5 mg del compuesto del título en forma de una sustancia espumosa de color amarillo (96 %).

10 Espectro de RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ ppm: 1,27 (3H, t, J = 7,60 Hz), 1,80-1,82 (1H, m), 2,01-2,05 (1H, m), 2,55 (3H, s), 2,69 (2H, c, J = 7,60 Hz), 3,11-3,14 (1H, m), 3,23-3,26 (1H, m), 3,43 (3H, s), 3,52 (1H, s a), 3,81 (3H, s), 3,96-3,99 (1H, m), 4,25-4,27 (1H, m), 4,53-4,57 (1H, m), 7,45 (1H, d, J = 9,17 Hz), 10,82 (1H, s a).

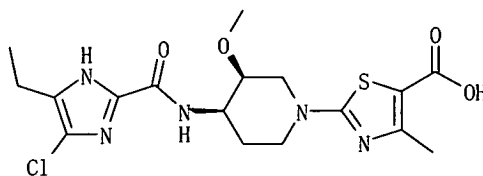
15 (55c) $\text{cis}(\pm)$ -2-(4-[[4-cloro-5-etil-1H-imidazol-2-il]carbonil]amino)-3-metoxipiperidin-1-il)-4-acetil-1,3-tiazol-5-carboxílico

Se realizó la misma operación que en el Ejemplo (1i) pero utilizando el $\text{cis}(\pm)$ -2-(4-[[4-cloro-5-etil-1H-imidazol-2-il]carbonil]amino)-3-metoxipiperidin-1-il)-4-acetil-1,3-tiazol-5-carboxilato de etilo obtenido en el Ejemplo (55b) (165 mg, 0,35 mmol) y una solución acuosa de hidróxido de litio 2 N (3 ml), para obtener 141,9 mg del compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo (89 %).

20 Espectro de RMN ^1H (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 1,14 (3H, t, J = 7,53 Hz), 1,68-1,71 (1H, m), 1,85-1,89 (1H, m), 2,49 (3H, s), 2,55 (2H, c, J = 7,53 Hz), 3,34 (3H, s), 3,36-3,39 (2H, m), 3,58 (1H, s a), 3,90-3,92 (1H, m), 4,22-4,25 (2H, m), 7,67 (1H, d, J = 8,25 Hz). Espectro de masas (IEN): m/z 456 (M+H) $^+$.

(Ejemplo 56) Ácido 2-[[3S,4R]-4-[[4-cloro-5-etil-1H-imidazol-2-il]carbonil]amino]-3-metoxipiperidin-1-il]-4-metil-1,3-tiazol-5-carboxílico

25 (Compuesto n° 56 ejemplificado)



(56a) (3S,4R)-4-Amino-3-metoxipiperidin-1-carboxilato de terc-butilo

El compuesto se sintetizó de acuerdo con el procedimiento descrito en el siguiente documento.

Documento WO 2006/087543 A1

30 (56b) (3S,4R)-4-[[4-cloro-5-etil-1H-imidazol-2-il]carbonil]amino]-3-metoxipiperidin-1-carboxilato de terc-butilo

Se realizó la misma operación que en el Ejemplo (1g) pero utilizando el (3S,4R)-4-amino-3-metoxipiperidin-1-carboxilato de terc-butilo obtenido en el Ejemplo (56a) (224,4 mg, 0,96 mmol), ácido 4-cloro-5-etil-1H-imidazol-2-carboxílico sintetizado de acuerdo con el procedimiento descrito en Ejemplo (1d) (140 mg, 0,80 mmol), clorhidrato de WSC (440 mg, 2,29 mmol) y HOBT (110 mg, 0,81 mmol), para obtener 222,4 mg del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (72 %).

35 Espectro de RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ ppm: 1,26 (3H, t, J = 7,57 Hz), 1,47 (9H, s), 1,61-1,69 (1H, m), 1,79-1,91 (1H, m), 2,68 (2H, c, J = 7,57 Hz), 2,72-2,89 (1H, m), 3,32-3,39 (2H, m), 3,41 (3H, s), 4,19-4,35 (3H, m), 7,45 (1H, s a), 10,90 (1H, s a).

40 (56c) 2-[[3S,4R]-4-[[4-cloro-5-etil-1H-imidazol-2-il]carbonil]amino]-3-metoxipiperidin-1-il]-4-metil-1,3-tiazol-5-carboxilato de etilo

Se realizó la misma operación que en el Ejemplo (1h) pero utilizando el (3S,4R)-4-[[4-cloro-5-etil-1H-imidazol-2-il]carbonil]amino]-3-metoxipiperidin-1-carboxilato de terc-butilo obtenido en el Ejemplo (56b) (210 mg, 0,54 mmol), una solución de ácido clorhídrico 4 N en acetato de etilo (6 ml), diisopropiletilamina (0,4 ml, 2,87 mmol) y 2-bromo-4-metil-1,3-tiazol-5-carboxilato de etilo (203 mg, 0,81 mmol), para obtener 228,4 mg del compuesto del título en forma de una sustancia espumosa de color amarillo pálido (92 %).

45 Espectro de RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ ppm: 1,27 (5H, t, J = 7,60 Hz), 1,33 (3H, t, J = 7,11 Hz), 1,78-1,80 (1H, m), 2,01-2,07 (1H, m), 2,54 (3H, s), 2,70 (2H, c, J = 7,60 Hz), 3,08-3,11 (1H, m), 3,15-3,24 (1H, m), 3,42 (3H, s), 3,51 (1H, s a), 4,00-4,03 (1H, m), 4,21-4,32 (3H, m), 4,50-4,53 (1H, m), 7,51 (1H, d, J = 8,71 Hz), 11,39 (1H, s a).

(56d) Ácido 2-[(3S,4R)-4-[[4-cloro-5-etil-1H-imidazol-2-il]carbonil]amino]-3-metoxipiperidin-1-il]-4-metil-1,3-tiazol-5-carboxílico

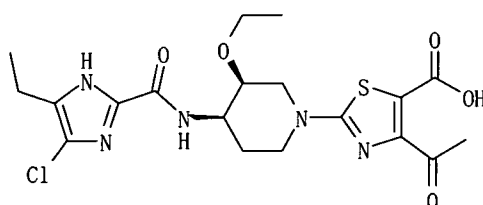
Se realizó la misma operación que en el Ejemplo (1i) pero utilizando el 2-[(3S,4R)-4-[[4-cloro-5-etil-1H-imidazol-2-il]carbonil]amino]-3-metoxipiperidin-1-il]-4-metil-1,3-tiazol-5-carboxilato de etilo obtenido en el Ejemplo (56c) (225 mg, 0,49 mmol) y una solución acuosa de hidróxido de litio 2 N (3,5 ml), para obtener 156,7 mg del compuesto del título en forma de un sólido de color rojo (74 %).

Espectro de RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆ δ (ppm): 1,14 (3H, t, J = 7,60 Hz), 1,65-1,69 (1H, m), 1,82-1,88 (1H, m), 2,41 (3H, s), 2,55 (2H, c, J = 7,60 Hz), 3,23-3,33 (2H, m), 3,34 (3H, s), 3,56 (1H, s a), 3,91-3,94 (1H, m), 4,20-4,23 (2H, m), 7,66 (1H, d, J = 8,25 Hz), 12,40 (1H, s a). Espectro de masas (BAR): m/z 428 (M+H)⁺.

[α]_D²⁴: +38,1 (c = 0,1185, THF/H₂O = 5/1)

(Ejemplo 57) Ácido
cis(±)-2-(4-[[4-cloro-5-etil-1H-imidazol-2-il]carbonil]amino)-3-etoxipiperidin-1-il)-4-acetil-1,3-tiazol-5-carboxílico

(Compuesto n° 57 ejemplificado)



(57a) cis(±)-2-(4-[[4-Cloro-5-etil-1H-imidazol-2-il]carbonil]amino)-3-etoxipiperidin-1-il)-4-acetil-1,3-tiazol-5-carboxilato de metilo

Se realizó la misma operación que en el Ejemplo (1h) pero utilizando el cis(±)-4-[[4-cloro-5-etil-1H-imidazol-2-il]carbonil]amino]-3-etoxipiperidin-1-benzoato de terc-butilo obtenido de acuerdo con el procedimiento descrito en Ejemplo (34a) (200 mg, 0,50 mmol), una solución de ácido clorhídrico 4 N en acetato de etilo (3 ml), diisopropiletilamina (0,35 ml, 2,01 mmol) y 4-acetil-2-cloro-1,3-tiazol-5-carboxilato de metilo obtenido de acuerdo con el procedimiento descrito en Ejemplo (55a) (100 mg, 0,46 mmol), para obtener 192,5 mg del compuesto del título en forma de una sustancia espumosa de color amarillo (87 %).

Espectro de RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 1,17 (3H, t, J = 6,88 Hz), 1,27 (3H, t, J = 7,57 Hz), 1,78-1,81 (1H, m), 2,05-2,09 (1H, m), 2,55 (3H, s), 2,69 (2H, c, J = 7,64 Hz), 3,13-3,17 (1H, m), 3,21-3,28 (1H, m), 3,44 (1H, m), 3,62 (1H, s a), 3,72-3,76 (1H, m), 3,81 (3H, s), 3,99-4,02 (1H, m), 4,23-4,27 (1H, m), 4,43-4,47 (1H, m), 7,44 (1H, d, J = 8,71 Hz), 10,74 (1H, s a).

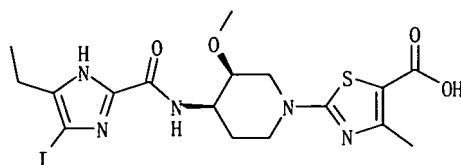
(57b) Ácido
cis(±)-2-(4-[[4-cloro-5-etil-1H-imidazol-2-il]carbonil]amino)-3-etoxipiperidin-1-il)-4-acetil-1,3-tiazol-5-carboxílico

Se realizó la misma operación que en el Ejemplo (1i) pero utilizando el cis(±)-2-(4-[[4-cloro-5-etil-1H-imidazol-2-il]carbonil]amino)-3-etoxipiperidin-1-il)-4-acetil-1,3-tiazol-5-carboxilato de etilo obtenido en el Ejemplo (57a) (190 mg, 0,39 mmol) y una solución acuosa de hidróxido de litio 2 N (3,5 ml), para obtener 154,3 mg del compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo (86 %).

Espectro de RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆ δ (ppm): 1,05 (3H, t, J = 6,88 Hz), 1,14 (3H, t, J = 7,57 Hz), 1,67-1,70 (1H, m), 1,84-1,91 (1H, m), 2,48 (3H, s), 2,52-2,58 (2H, m), 3,30-3,48 (3H, m), 3,63-3,65 (2H, m), 3,96 (1H, s a), 4,18-4,22 (2H, m), 7,66 (1H, d, J = 8,71 Hz). Espectro de masas (IEN): m/z 470 (M+H)⁺.

(Ejemplo 58) Ácido
cis(±)-2-(4-[[5-etil-4-yodo-1H-imidazol-2-il]carbonil]amino)-3-metoxipiperidin-1-il)-4-metil-1,3-tiazol-5-carboxílico

(Compuesto n° 58 ejemplificado)



(58a) 5-Etil-4-yodo-1H-imidazol-2-carboxilato de etilo

Se realizó la misma operación que en el Ejemplo (1c) pero utilizando el 5-etil-1H-imidazol-2-carboxilato de etilo obtenido de acuerdo con el procedimiento descrito en Ejemplo (1b) (0,20 g, 1,19 mmol) y NIS (0,29 g, 1,31 mmol), para obtener 0,35 g del compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo claro (100 %). Espectro de RMN ¹H

(400 MHz, CDCl_3) δ ppm: 1,27 (3H, t, J = 7,60 Hz), 1,41 (3H, t, J = 7,14 Hz), 2,68 (2H, c, J = 7,60 Hz), 4,43 (2H, c, J = 7,14 Hz), 10,44 (1H, s a).

(58b) Ácido 5-etil-4-yodo-1H-imidazol-2-carboxílico

5 Se realizó la misma operación que en el Ejemplo (1d) pero utilizando el 5-etil-4-yodo-1H-imidazol-2-carboxilato de etilo obtenido en el Ejemplo (58a) (230 mg, 0,78 mmol) y una solución acuosa de hidróxido de litio 3 N (2,5 ml), para obtener 187,7 mg del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (90 %). Espectro de masas (BAR): m/z 267 (M+H)⁺.

(58c) cis(±)-4-[[[5-Etil-4-yodo-1H-imidazol-2-il)carbonil]amino]-3-metoxipiperidin-1-carboxilato de terc-butilo

10 Se realizó la misma operación que en el Ejemplo (1g) pero utilizando el cis(±)-4-amino-3-metoxipiperidin-1-carboxilato de terc-butilo obtenido de acuerdo con el procedimiento descrito en Ejemplo (1e) (130 mg, 0,56 mmol), el ácido 5-etil-4-yodo-1H-imidazol-2-carboxílico obtenido en el Ejemplo (58b) (95 mg, 0,36 mmol), clorhidrato de WSC (220 mg, 1,15 mmol) y HOBt (46 mg, 0,34 mmol), para obtener 146,2 mg del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (86 %).

15 Espectro de RMN ¹H (400 MHz, CDCl_3) δ ppm: 1,24 (5H, t, J = 7,57 Hz), 1,48 (9H, s), 1,58-1,73 (1H, m), 1,86-1,87 (1H, m), 2,51-2,81 (4H, m), 3,39-3,42 (4H, m), 3,93-4,52 (3H, m), 7,51-7,61 (1H, m), 11,77 (1H, s a).

(58d) cis(±)-2-(4-[[[5-Etil-4-yodo-1H-imidazol-2-il)carbonil]amino]-3-metoxipiperidin-1-il)-4-metil-1,3-tiazol-5-carboxilato de etilo

20 Se realizó la misma operación que en el Ejemplo (1h) pero utilizando el cis(±)-4-[[[5-etil-4-yodo-1H-imidazol-2-il)carbonil]amino]-3-metoxipiperidin-1-carboxilato de terc-butilo obtenido en el Ejemplo (58c) (145 mg, 0,30 mmol), una solución de ácido clorhídrico 4 N en acetato de etilo (4 ml), diisopropiletilamina (0,21 ml, 1,21 mmol) y 2-bromo-4-metil-1,3-tiazol-5-carboxilato de etilo (113 mg, 0,45 mmol), para obtener 133 mg del compuesto del título (80 %).

25 Espectro de RMN ¹H (400 MHz, CDCl_3) δ ppm: 1,25 (3H, t, J = 7,69 Hz), 1,33 (3H, t, J = 7,16 Hz), 1,75-1,83 (1H, m), 2,03-2,08 (1H, m), 2,54 (3H, s), 2,67 (2H, c, J = 7,69 Hz), 3,06-3,10 (1H, m), 3,17-3,20 (1H, m), 3,42 (3H, s), 3,51 (1H, s a), 4,00-4,03 (1H, m), 4,22-4,31 (3H, m), 4,50-4,53 (1H, m), 7,58 (1H, d, J = 9,16 Hz), 11,69 (1H, s a).

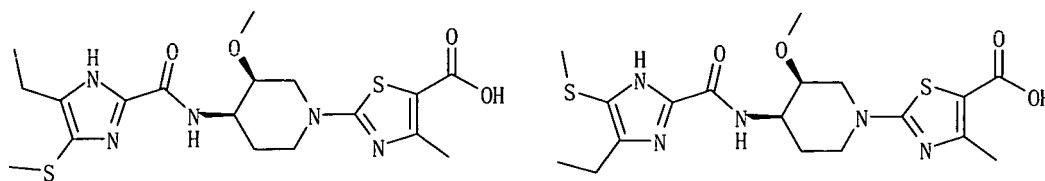
(58e) Ácido cis(±)-2-(4-[[[5-etil-4-yodo-1H-imidazol-2-il)carbonil]amino]-3-metoxipiperidin-1-il)-4-metil-1,3-tiazol-5-carboxílico

30 Se realizó la misma operación que en el Ejemplo (1i) pero utilizando el cis(±)-2-(4-[[[5-etil-4-yodo-1H-imidazol-2-il)carbonil]amino]-3-metoxipiperidin-1-il)-4-metil-1,3-tiazol-5-carboxilato de etilo obtenido en el Ejemplo (58d) (130 mg, 0,24 mmol) e hidróxido de litio 2 N (3 ml), para obtener 40,7 mg del compuesto del título en forma de un sólido de color rojo (32 %).

35 Espectro de RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 1,11 (3H, t, J = 7,45 Hz), 1,67-1,68 (1H, m), 1,84-1,88 (1H, m), 2,41 (3H, s), 2,43-2,53 (2H, m), 3,30-3,37 (5H, m), 3,56 (1H, s), 3,90-3,92 (1H, m), 4,21-4,24 (2H, m), 7,63 (1H, d, J = 8,59 Hz), 12,40 (1H, s a). Espectro de masas (IEN): m/z 520 (M+H)⁺.

(Ejemplo 59) Ácido cis(±)-2-[[[4-[[[5-etil-4-(metilsulfanil)-1H-imidazol-2-il)carbonil]amino]-3-metoxipiperidin-1-il]-4-metil-1,3-tiazol-5-carboxílico]amino]-3-metoxipiperidin-1-il]-4-metil-1,3-tiazol-5-carboxílico y ácido

(Compuesto n° 59 ejemplificado)



(59a) 5-etil-4-(metilsulfanil)-1H-imidazol-2-carboxilato de etilo y 4-etil-5-(metilsulfanil)-1H-imidazol-2-carboxilato de etilo

45 El 5-etil-4-yodo-1H-imidazol-2-carboxilato de etilo obtenido de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo (58a) (171 mg, 0,58 mmol) se disolvió en N-metil-pirrolidona (2 ml). Se añadieron cloruro cuproso (84 mg, 0,81 mmol) y sodio metil mercaptano (131 mg, 1,78 mmol), y la mezcla se agitó a 140 °C durante 1,5 horas. Se añadió a la solución de reacción una solución acuosa de amoníaco al 28 %, seguido de extracción con acetato de etilo. Después, la fase orgánica se lavó con salmuera y se secó con sulfato sódico anhidro. Tras concentrar a presión reducida, el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (disolvente de elución: hexano/acetato de etilo = 4/1, 1/1) para obtener 62,1 mg del compuesto del título en forma de una mezcla de aproximadamente 2:1 (50 %).

50 Espectro de RMN ¹H (400 MHz, CDCl_3) δ ppm: 1,12-1,31 (3H, m), 1,36-1,43 (3H, m), 2,34 (3x 1/3H, s), 2,43 (3x 2/3H,

s), 2,73-2,80 (2H, m), 4,38-4,46 (2H, m), 10,17-10,28 (1H, m).

(59b) Ácido 5-etil-4-(metilsulfanil)-1H-imidazol-2-carboxílico y 4-etil-5-(metilsulfanil)-1H-imidazol-2-carboxílico

5 Se realizó la misma operación que en el Ejemplo (1d) pero utilizando la mezcla de 5-etil-4-(metilsulfanil)-1H-imidazol-2-carboxilato de etilo y 4-etil-5-(metilsulfanil)-1H-imidazol-2-carboxilato de etilo obtenida en el Ejemplo (59a) (62,1 mg, 0,29 mmol) y una solución acuosa de hidróxido de litio 3 N (3 ml), para obtener 43,9 mg del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (81 %).
Espectro de masas (BAR): m/z 187 (M+H)⁺.

(59c) cis(±)-4-(((5-etil-4-(metilsulfanil)-1H-imidazol-2-il]carbonil]amino)-3-metoxipiperidin-1-carboxilato de terc-butilo y cis(±)-4-(((4-etil-5-(metilsulfanil)-1H-imidazol-2-il]carbonil]amino)-3-metoxipiperidin-1-carboxilato de terc-butilo

10 Se realizó la misma operación que en el Ejemplo (1g) usando el cis(±)-4-amino-3-metoxipiperidin-1-carboxilato de terc-butilo obtenido de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo (1e) (120 mg, 0,52 mmol), la mezcla de ácido 5-etil-4-(metilsulfanil)-1H-imidazol-2-carboxílico y ácido 4-etil-5-(metilsulfanil)-1H-imidazol-2-carboxílico obtenido en el Ejemplo (59b) (42 mg, 0,20 mmol), clorhidrato de WSC (120 mg, 0,63 mmol) y HOBt (25 mg, 0,19 mmol), para obtener 81,7 mg del compuesto del título en forma de una sustancia oleosa incolora y una mezcla aproximadamente 4:1.
15 Espectro de RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 1,23-1,29 (3H, m), 1,48 (9H, s), 1,63-1,71 (1H, m), 1,80-1,93 (1H, m), 2,32 (3x 1/5H, s), 2,38 (3 x 4/5H, s), 2,65-2,81 (2H, m), 3,27-3,46 (4H, m), 4,04-4,14 (2H, m), 4,42-4,48 (1H, m), 7,55-7,66 (1H, m), 11,47-11,69 (1H, m).

20 (59d) cis(±)-2-[(4-(((5-Etil-4-(metilsulfanil)-1H-imidazol-2-il]carbonil]amino)-3-metoxipiperidin-1-il]-4-metil-1,3-tiazol-5-carboxilato de etilo y cis(±)-2-[(4-(((4-etil-5-(metilsulfanil)-1H-imidazol-2-il]carbonil]amino)-3-metoxipiperidin-1-il]-4-metil-1,3-tiazol-5-carboxilato de etilo

25 Se realizó la misma operación que en el Ejemplo (1h) pero utilizando la mezcla de cis(±)-4-(((5-etil-4-(metilsulfanil)-1H-imidazol-2-il]carbonil]amino)-3-metoxipiperidin-1-carboxilato de terc-butilo y cis(±)-4-(((4-etil-5-(metilsulfanil)-1H-imidazol-2-il]carbonil]amino)-3-metoxipiperidin-1-carboxilato de terc-butilo obtenida en el Ejemplo (59c) (aproximadamente 0,20 mmol), una solución de ácido clorhídrico 4 N en acetato de etilo (2 ml), diisopropiletilamina (0,2 ml, 1,15 mmol) y 2-bromo-4-metil-1,3-tiazol-5-carboxilato de etilo (60 mg, 0,24 mmol), para obtener 83,3 mg del compuesto del título en forma de una sustancia oleosa de color amarillo y una mezcla aproximadamente 4:1 (91 %).

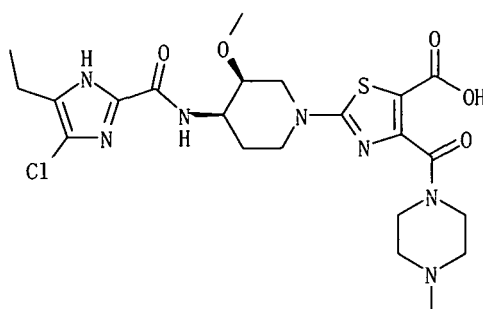
30 Espectro de RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 1,23-1,28 (3H, m), 1,31-1,36 (3H, m), 1,80-1,81 (1H, m), 2,01-2,10 (1H, m), 2,32 (3x 1/5H, s), 2,38 (3x4/5H, s), 2,54 (3H, s), 2,68 (2x 1/5H, c, J = 7,64 Hz), 2,77 (2x4/5H, c, J = 7,64 Hz), 3,10-3,13 (1H, m), 3,21-3,24 (1H, m), 3,42 (3x4/5H, s), 3,44 (3x 1/5H, s), 3,50-3,55 (1H, m), 3,96-4,06 (1H, m), 4,22-4,30 (3H, m), 4,48-4,56 (1H, m), 7,56-7,63 (1H, m), 10,96 (1x 1/5H, s), 11,14 (1x4/5H, s).

35 (59e) Ácido cis(±)-2-[(4-(((5-etil-4-(metilsulfanil)-1H-imidazol-2-il]carbonil]amino)-3-metoxipiperidin-1-il]-4-metil-1,3-tiazol-5-carboxílico y ácido cis(±)-2-[(4-(((4-etil-5-(metilsulfanil)-1H-imidazol-2-il]carbonil]amino)-3-metoxipiperidin-1-il]-4-metil-1,3-tiazol-5-carboxílico

40 Se realizó la misma operación que en el Ejemplo (1i) pero utilizando la mezcla de cis(±)-2-[(4-(((5-etil-4-(metilsulfanil)-1H-imidazol-2-il]carbonil]amino)-3-metoxipiperidin-1-il]-4-metil-1,3-tiazol-5-carboxilato de etilo y cis(±)-2-[(4-(((4-etil-5-(metilsulfanil)-1H-imidazol-2-il]carbonil]amino)-3-metoxipiperidin-1-il]-4-metil-1,3-tiazol-5-carboxilato de etilo obtenida en el Ejemplo (59d) (83,3 mg, 0,18 mmol) e hidróxido de litio 2 N (2 ml), para obtener 40,6 mg del compuesto del título en forma de una mezcla de aproximadamente 4:1 (32 %).
45 Espectro de RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 1,13 (3H, m), 1,68-1,70 (1H, m), 1,83-1,84 (1H, m), 2,28 (3x4/5H, s), 2,31 (3x 1/5H, s), 2,41 (3H, s), 2,59-2,63 (2H, m), 3,32-3,33 (2H, m), 3,35 (3H, s), 3,53-3,59 (1H, m), 3,87-3,99 (1H, m), 4,15-4,32 (2H, m), 7,56-7,64 (1H, m), 12,38-12,40 (1H, m). Espectro de masas (IEN): m/z 440 (M+H)⁺.

(Ejemplo 60) Ácido cis(±)-2-(4-(((4-cloro-5-etil-1H-imidazol-2-il]carbonil]amino)-3-metoxipiperidin-1-il)-4-[(4-metil-piperazin-1-il]carbonil]-1,3-tiazol-5-carboxílico

(Compuesto n° 60 ejemplificado)



(60a) cis(±)-2-(4-((4-cloro-5-etil-1H-imidazol-2-il)carbonyl)amino)-3-metoxi-piperidin-1-il)-4-((4-metil-piperazin-1-il)carbonyl)-1,3-tiazol-5-carboxilato de etilo

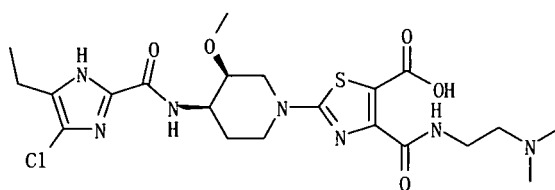
5 Se realizó la misma operación que en el Ejemplo (1g) pero utilizando el ácido cis(±)-2-(4-((4-cloro-5-etil-1H-imidazol-2-il)carbonyl)amino)-3-metoxi-piperidin-1-il)-5-(etoxicarbonil)-1,3-tiazol-4-carboxílico obtenido de acuerdo con el procedimiento descrito en Ejemplo (50a) (65 mg, 0,13 mmol), 4-metil-piperazina (35 µl, 0,27 mmol), clorhidrato de WSC (80 mg, 0,42 mmol) y HOBT (18 mg, 0,13 mmol), para obtener 52,1 mg del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (69 %).
10 Espectro de RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 1,26 (3H, t, J = 7,68 Hz), 1,31 (3H, t, J = 7,16 Hz), 1,67-1,82 (1H, m), 2,02-2,06 (1H, m), 2,33 (3H, s), 2,33-2,42 (2H, m), 2,46-2,55 (2H, m), 2,69 (2H, c, J = 7,68 Hz), 3,10-3,13 (1H, m), 3,23-3,25 (1H, m), 3,29-3,34 (2H, m), 3,42 (3H, s), 3,52 (1H, s a), 3,78-3,84 (2H, m), 3,95-3,97 (1H, m), 4,23-4,27 (3H, m), 4,56-4,58 (1H, m), 7,47 (1H, d, J = 9,16 Hz), 11,21 (1H, s a).

(60b) Ácido cis(±)-2-(4-((4-cloro-5-etil-1H-imidazol-2-il)carbonyl)amino)-3-metoxipiperidin-1-il)-4-((4-metilpiperazin-1-il)carbonyl)-1,3-tiazol-5-carboxílico

15 Se realizó la misma operación que en el Ejemplo (1i) pero utilizando el cis(±)-2-(4-((4-cloro-5-etil-1H-imidazol-2-il)carbonyl)amino)-3-metoxipiperidin-1-il)-4-((4-metilpiperazin-1-il)carbonyl)-1,3-tiazol-5-carboxilato de etilo obtenido en el Ejemplo (60a) (52,1 mg, 0,092 mmol) y una solución acuosa de hidróxido de litio 2 N (1 ml), para obtener 42,3 mg del compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo claro (85 %).
20 Espectro de RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 1,14 (3H, t, J = 7,55 Hz), 1,67-1,69 (1H, m), 1,83-1,90 (1H, m), 2,23 (3H, s), 2,38-2,49 (4H, m), 2,55 (2H, c, J = 7,55 Hz), 3,15-3,23 (2H, m), 3,28-3,33 (5H, m), 3,48-3,64 (3H, m), 3,83-3,85 (1H, m), 4,19-4,30 (2H, m), 7,67 (1H, d, J = 8,59 Hz). Espectro de masas (IEN): m/z 541 (M+H)⁺.

(Ejemplo 61) Ácido cis(±)-2-(4-((4-cloro-5-etil-1H-imidazol-2-il)carbonyl)amino)-3-metoxi-piperidin-1-il)-4-[[2-(dimetilamino)etil]carbamoil]-1,3-tiazol-5-carboxílico

(Compuesto n° 61 ejemplificado)



25 (61a) cis(±)-2-(4-((4-cloro-5-etil-1H-imidazol-2-il)carbonyl)amino)-3-metoxi-piperidin-1-il)-4-[[2-(dimetil-amino)etil]carbamoil]-1,3-tiazol-5-carboxilato de etilo

30 Se realizó la misma operación que en el Ejemplo (1g) pero utilizando el ácido cis(±)-2-(4-((4-cloro-5-etil-1H-imidazol-2-il)carbonyl)amino)-3-metoxi-piperidin-1-il)-5-(etoxicarbonil)-1,3-tiazol-4-carboxílico obtenido de acuerdo con el procedimiento descrito en Ejemplo (50a) (65 mg, 0,13 mmol), N,N-dimetilmetileno del título en forma de un sólido de color blanco (83 %).
35 Espectro de RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 1,26 (3H, t, J = 7,68 Hz), 1,33 (3H, t, J = 7,16 Hz), 1,78-1,81 (1H, m), 1,98-2,09 (1H, m), 2,27 (6H, s), 2,53 (2H, t, J = 6,30 Hz), 2,69 (2H, c, J = 7,68 Hz), 3,11-3,14 (1H, m), 3,22-3,24 (1H, m), 3,43 (3H, s), 3,48-3,55 (3H, m), 3,96-4,06 (1H, m), 4,26-4,30 (3H, m), 4,51-4,62 (1H, m), 7,48 (1H, d, J = 9,16 Hz), 8,11-8,16 (1H, m).

(61b) Ácido cis(±)-2-(4-((4-cloro-5-etil-1H-imidazol-2-il)carbonyl)amino)-3-metoxi-piperidin-1-il)-4-[[2-(dimetilami-no)etil]carbamoil]-1,3-tiazol-5-carboxílico

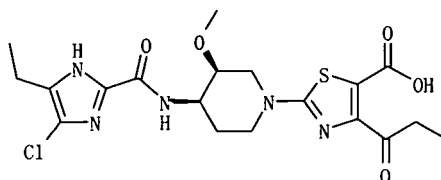
40 Se realizó la misma operación que en el Ejemplo (1i) pero utilizando cis(±)-2-(4-((4-cloro-5-etil-1H-imidazol-2-il)carbonyl)amino)-3-metoxi-piperidin-1-il)-4-[[2-(dimetilamino)etil]carbamoil]-1,3-tiazol-5-carboxilato de etilo obtenido en el Ejemplo (61a) (61,5 mg, 0,11 mmol) y una solución acuosa de hidróxido de litio 2 N (1 ml), para obtener 51,4 mg del compuesto del

título en forma de un sólido de color amarillo claro (88 %).

Espectro de RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆ δ (ppm): 1,14 (3H, t, J = 7,68 Hz), 1,67-1,69 (1H, m), 1,84-1,89 (1H, m), 2,34 (6H, s), 2,55 (3H, c, J = 7,68 Hz), 2,61-2,67 (2H, m), 3,24-3,34 (2H, m), 3,35 (3H, s), 3,37-3,43 (1H, m), 3,56 (1H, s a), 3,97-3,99 (1H, m), 4,18-4,22 (2H, m), 4,28-4,30 (1H, m), 7,66 (1H, d, J = 8,59 Hz). Espectro de masas (IEN): m/z 529 (M+H)⁺.

(Ejemplo 62) Ácido cis(±)-2-(4-[[4-cloro-5-etil-1H-imidazol-2-il]carbonil]amino)-3-metoxi-piperidin-1-il)-4-propanoil-1,3-tiazol-5-carboxílico

(Compuesto n° 62 ejemplificado)



10 (62a) 2-Amino-4-([terc-butil(dimetil)silil]oxi)metil)-1,3-tiazol-5-carboxilato de etilo

El compuesto se sintetizó de acuerdo con el procedimiento descrito en el siguiente documento.

Documento WO 2006/087543 A1

(62 b) 2-[bis(terc-Butoxicarbonil)amino]-4-([terc-butil(dimetil)silil]oxi)metil)-1,3-tiazol-5-carboxilato de etilo

15 El 2-amino-4-([terc-butil(dimetil)silil]oxi)metil)-1,3-tiazol-5-carboxilato de etilo obtenido en el Ejemplo (62a) (2,0 g, 6,32 mmol) se disolvió en THF (50 ml). Se añadieron dicarbonato de di-terc-butilo (4,1 g, 18,8 mmol), trietilamina (2 ml, 14,3 mmol) y DMAP (150 mg, 1,23 mmol), seguido por agitación durante 4,5 horas. Se añadió acetato de etilo a la solución de reacción, y la fase orgánica se lavó con ácido clorhídrico 1 N y salmuera, y se secó con sulfato sódico anhidro. Tras concentrar a presión reducida, el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (disolvente de elución: hexano/acetato de etilo = 97/3, 95/5) para obtener 2,87 g del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (88 %). Espectro de RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 0,08 (6H, s), 0,89 (9H, s), 1,34 (3H, t, J = 7,19 Hz), 1,57 (18H, s), 4,30 (2H, c, J = 7,19 Hz), 5,01 (2H, s).

20 (62c) 2-[bis(terc-Butoxicarbonil)amino]-4-(hidroximetil)-1,3-tiazol-5-carboxilato de etilo

25 2-[bis(terc-Butoxicarbonil)amino]-4-([terc-butil(dimetil)silil]oxi)metil)-1,3-tiazol-5-carboxilato de etilo obtenido en el Ejemplo (62b) (2,87 g, 5,55 mmol) se disolvió en THF (60 ml). TBAF (solución 1 M en THF, 9,3 ml) y ácido acético (0,48 ml, 8,39 mmol), seguido por agitación durante 15 horas. Se añadió acetato de etilo a la solución de reacción, y la fase orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico y salmuera, y se secó con sulfato sódico anhidro. Tras concentrar a presión reducida, el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (disolvente de elución: hexano/acetato de etilo = 90/10, 70/30) para obtener 1,83 g del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (82 %).

30 Espectro de RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 1,35 (3H, t, J = 7,15 Hz), 1,58 (18H, s), 3,84 (1H, t, J = 6,54 Hz), 4,33 (2H, c, J = 7,15 Hz), 4,86 (2H, d, J = 6,54 Hz).

(62d) 2-[bis(terc-Butoxicarbonil)amino]-4-formil-1,3-tiazol-5-carboxilato de etilo

35 Se realizó la misma operación que en el Ejemplo (28a) pero utilizando el 2-[bis(terc-butoxicarbonil)amino]-4-(hidroximetil)-1,3-tiazol-5-carboxilato de etilo obtenido en el Ejemplo (62c) (1 g, 2,48 mmol) y el reactivo de Dess-Martin (1,28 g, 3,02 mmol), para obtener 915,5 mg del compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo (92 %).

Espectro de RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 1,39 (3H, t, J = 7,14 Hz), 1,59 (18H, s), 4,40 (2H, c, J = 7,14 Hz), 10,54 (1H, s).

(62e) 2-[bis(terc-Butoxicarbonil)amino]-4-(1-hidroxipropil)-1,3-tiazol-5-carboxilato de etilo

40 El 2-[bis(terc-butoxicarbonil)amino]-4-formil-1,3-tiazol-5-carboxilato de etilo obtenido en el Ejemplo (62d) (915,5 mg, 2,29 mmol) se disolvió en dietil éter (30 ml), seguido por enfriamiento a -78 °C. Después, se añadieron bromuro de tetra-n-butilamonio (890 mg, 2,76 mmol) y bromuro de metilmagnesio (solución 1 M en THF, 2,8 ml), y la mezcla se agitó durante una hora. Se añadió dietil éter a la solución de reacción, y la fase orgánica se lavó con solución acuosa saturada de salmuera y se secó con sulfato sódico anhidro. Tras concentrar a presión reducida, el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (disolvente de elución: hexano/acetato de etilo = 91/9, 85/15) para obtener 327,2 mg del compuesto del título (33 %).

45 Espectro de RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 0,96 (3H, t, J = 7,35 Hz), 1,35 (3H, t, J = 7,16 Hz), 1,57 (18H, s), 1,75-1,89 (2H, m), 3,86 (1H, d, J = 9,16 Hz), 4,32 (2H, c, J = 7,35 Hz), 5,00-5,08 (1H, m).

(62f) 2-[bis(terc-Butoxicarbonil)amino]-4-propanoil-1,3-tiazol-5-carboxilato de etilo

Se realizó la misma operación que en el Ejemplo (28a) pero utilizando el 2-[bis(terc-butoxicarbonil)amino]-4-(1-hidroxipropil)-1,3-tiazol-5-carboxilato de etilo obtenido en el Ejemplo (62e) (327,2 mg, 0,76 mmol) y el reactivo de Dess-Martin (420 mg, 0,99 mmol), para obtener 270,5 mg del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (83 %).

Espectro de RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 1,18 (3H, t, J = 7,26 Hz), 1,33 (3H, t, J = 7,14 Hz), 1,57 (18H, s), 2,91 (2H, c, J = 7,26 Hz), 4,32 (2H, c, J = 7,14 Hz).

(62g) 2-cloro-4-metil-1,3-tiazol-5-carboxilato de etilo

El 2-[bis(terc-butoxicarbonil)amino]-4-propanoil-1,3-tiazol-5-carboxilato de etilo obtenido en el Ejemplo (62f) (270,5 mg, 0,63 mmol) se disolvió en metanol (2 ml). Se añadió una solución de ácido clorhídrico 4 N en acetato de etilo (6 ml), y la mezcla se agitó a 50 °C durante 50 minutos. La solución de reacción se lavó con una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico, se secó con sulfato sódico anhidro, y a continuación se concentró a presión reducida.

Se realizó la misma operación que en el Ejemplo (22c) pero utilizando el producto bruto resultante, cloruro cuproso (96 mg, 0,71 mmol) y nitrito de terc-butilo (86 µl, 0,72 mmol), para obtener 49,0 mg del compuesto del título en forma de una sustancia oleosa incolora (31 %). Espectro de RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 1,21 (3H, t, J = 7,11 Hz), 1,35 (3H, t, J = 7,21 Hz), 2,98 (2H, c, J = 7,11 Hz), 4,36 (2H, c, J = 7,21 Hz).

(62h) cis(±)-2-(4-[[4-cloro-5-etil-1H-imidazol-2-il]carbonil]amino)-3-metoxipiperidin-1-il)-4-propanoil-1,3-tiazol-5-carboxilato de etilo

Se realizó la misma operación que en el Ejemplo (1h) pero utilizando el cis(±)-4-[[4-cloro-5-etil-1H-imidazol-2-il]carbonil]amino)-3-metoxipiperidin-1-carboxilato de terc-butilo obtenido de acuerdo con el procedimiento descrito en Ejemplo (1g) (62 mg, 0,16 mmol), 2-cloro-4-propanoil-1,3-tiazol-5-carboxilato de etilo obtenido en el Ejemplo (62g) (24 mg, 0,097 mmol), una solución de ácido clorhídrico 4 N en acetato de etilo (2 ml) y diisopropiletilamina (0,11 ml, 0,63 mmol), para obtener 20,2 mg del compuesto del título (42 %).

Espectro de RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 1,19 (3H, t, J = 7,16 Hz), 1,25-1,34 (6H, m), 1,79-1,82 (1H, m), 2,02-2,05 (1H, m), 2,69 (2H, c, J = 7,64 Hz), 2,85-2,91 (2H, m), 3,11-3,12 (1H, m), 3,22-3,26 (1H, m), 3,42 (3H, s), 3,52 (1H, s a), 3,95-3,98 (1H, m), 4,22-4,28 (3H, m), 4,55-4,58 (1H, m), 7,48 (1H, d, J = 8,59 Hz), 11,17 (1H, s a).

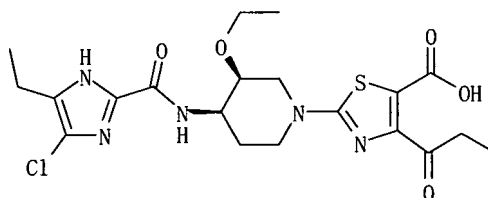
(62i) Ácido cis(±)-2-(4-[[4-cloro-5-etil-1H-imidazol-2-il]carbonil]amino)-3-metoxipiperidin-1-il)-4-propanoil-1,3-tiazol-5-carboxílico

Se realizó la misma operación que en el Ejemplo (1i) pero utilizando el cis(±)-2-(4-[[4-cloro-5-etil-1H-imidazol-2-il]carbonil]amino)-3-metoxipiperidin-1-il)-4-propanoil-1,3-tiazol-5-carboxilato de etilo obtenido en el Ejemplo (62h) (20,2 mg, 0,041 mmol) y una solución acuosa de hidróxido de litio 2 N (0,7 ml), para obtener 22,2 mg del compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo (100 %).

Espectro de RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 1,04 (3H, t, J = 7,11 Hz), 1,14 (3H, t, J = 7,26 Hz), 1,65-1,74 (1H, m), 1,83-1,92 (1H, m), 2,52-2,59 (2H, m), 2,84 (2H, c, J = 7,26 Hz), 3,33 (5H, m), 3,58 (1H, s a), 3,89-3,91 (1H, m), 4,19-4,28 (2H, m), 7,68 (1H, d, J = 8,71 Hz). Espectro de masas (IEN): m/z 470 (M+H)⁺.

(Ejemplo 63) Ácido cis(±)-2-(4-[[4-cloro-5-etil-1H-imidazol-2-il]carbonil]amino)-3-etoxipiperidin-1-il)-4-propanoil-1,3-tiazol-5-carboxílico

(Compuesto n° 63 ejemplificado)



(63a) cis(±)-2-(4-[[4-cloro-5-etil-1H-imidazol-2-il]carbonil]amino)-3-etoxipiperidin-1-il)-4-propanoil-1,3-tiazol-5-carboxilato de etilo

Se realizó la misma operación que en el Ejemplo (1h) pero utilizando el cis(±)-4-[[4-cloro-5-etil-1H-imidazol-2-il]carbonil]amino)-3-etoxipiperidin-1-benzoato de terc-butilo obtenido de acuerdo con el procedimiento descrito en Ejemplo (34a) (66 mg, 0,16 mmol), 2-cloro-4-propanoil-1,3-tiazol-5-carboxilato de etilo obtenido en el Ejemplo (62g) (24 mg, 0,097 mmol), una solución de ácido clorhídrico 4 N en acetato de etilo (2 ml) y diisopropiletilamina (0,11 ml, 0,63 mmol), para obtener 33,1 mg del compuesto del título (67 %).

Espectro de RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ ppm: 1,14-1,22 (6H, m), 1,23-1,39 (6H, m), 1,74-1,81 (1H, m), 2,06-2,10 (1H, m), 2,70 (2H, c, J = 7,49 Hz), 2,86-2,88 (2H, m), 3,12-3,15 (1H, m), 3,19-3,27 (1H, m), 3,42-3,45 (1H, m), 3,62 (1H, s a), 3,70-3,82 (1H, m), 3,93-4,06 (1H, m), 4,22-4,27 (3H, m), 4,44-4,47 (1H, m), 7,50 (1H, d, J = 8,71 Hz), 11,37 (1H, s a).

(63b)

Ácido

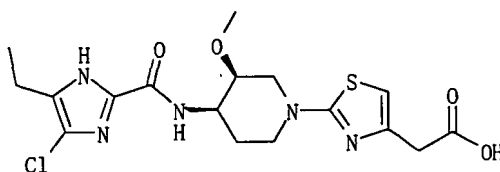
5 cis(\pm)-2-(4-[[4-cloro-5-etil-1H-imidazol-2-il]carbonil]amino)-3-etoxipiperidin-1-il)-4-propanoil-1,3-tiazol-5-carboxílico

Se realizó la misma operación que en el Ejemplo (1i) pero utilizando el cis(\pm)-2-(4-[[4-cloro-5-etil-1H-imidazol-2-il]carbonil]amino)-3-etoxipiperidin-1-il)-4-propanoil-1,3-tiazol-5-carboxilato de etilo obtenido en el Ejemplo (63a) (33,1 mg, 0,065 mmol) y una solución acuosa de hidróxido de litio 2 N (0,8 ml), para obtener 26,4 mg del compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo (84 %).

10 Espectro de RMN ^1H (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 1,04-1,06 (6H, m), 1,14 (3H, t, J = 7,45 Hz), 1,67-1,69 (1H, m), 1,86-1,88 (1H, m), 2,52-2,58 (2H, m), 2,83 (2H, c, J = 7,06 Hz), 3,29-3,47 (1H, m), 3,62-3,65 (2H, m), 3,94-3,96 (1H, m), 4,18-4,21 (2H, m), 7,65 (1H, d, J = 8,59 Hz). Espectro de masas (IEN): m/z 484 (M+H) $^+$.

(Ejemplo 64) Ácido cis(\pm)-[2-(4-[[4-cloro-5-etil-1H-imidazol-2-il]carbonil]amino)-3-metoxipiperidin-1-il]-1,3-tiazol-4-il]acético

15 (Compuesto n° 64 ejemplificado)



(64a) cis(\pm)-[1-(1H-imidazol-1-iltiocarbonil)-3-metoxipiperidin-4-il]-carbamato de bencilo

20 El cis(\pm)-4-(3-metoxipiperidin-4-il)-carbamato de bencilo obtenido de acuerdo con el procedimiento descrito en Ejemplo (40b) (735 mg, 1,37 mmol) se disolvió en THF (8 ml). Se añadió 1,1'-tiocarbonildiimidazol (270 mg, 1,36 mmol), y la mezcla se agitó durante 1,5 horas. Se añadió a la solución de reacción ácido clorhídrico 0,5 M, seguido de extracción con acetato de etilo y diclorometano. La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro y a continuación se concentró a presión reducida. El compuesto resultante se utilizó en la siguiente reacción sin purificación.

(64b) cis(\pm)-(1-Carbamotioil-3-metoxipiperidin-4-il)-carbamato de bencilo

25 El cis(\pm)-[1-(1H-imidazol-1-iltiocarbonil)-3-metoxipiperidin-4-il]-carbamato de bencilo obtenido en el Ejemplo (64a) (aproximadamente 1,36 mmol) se disolvió en THF (2 ml). Se añadió una solución de amoniaco 2 N en metanol (10 ml), y la mezcla se agitó durante 42 horas. Se añadió salmuera a la solución de reacción, seguido de extracción con acetato de etilo. La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro y a continuación se concentró a presión reducida. El sólido precipitado se recogió mediante filtración para obtener 296,5 mg del producto del título en forma de un sólido de color blanco (67 %).

30 Espectro de masas (BAR): m/z 324 (M+H) $^+$.

(64c) cis(\pm)-[2-(4-[[Benciloxi]carbonil]amino)-3-metoxipiperidin-1-il]-1,3-tiazol-4-il]acetato de etilo

35 Se realizó la misma operación que en el Ejemplo (22b) pero utilizando el cis(\pm)-(1-carbamotioil-3-metoxipiperidin-4-il)-carbamato de bencilo obtenido en el Ejemplo (64b) (97 mg, 0,30 mmol) y 4-cloro-acetoacetato de etilo (60 μl , 0,44 mmol), para obtener 125,4 mg del compuesto del título en forma de una sustancia oleosa incolora (96 %). Espectro de RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ ppm: 1,26 (3H, t, J = 7,11 Hz), 1,78-1,80 (1H, m), 1,88-1,93 (1H, m), 3,01-3,04 (1H, m), 3,10-3,12 (1H, m), 3,38 (3H, s), 3,45 (1H, s a), 3,56 (2H, s), 3,81-3,84 (2H, m), 4,17 (2H, c, J = 7,11 Hz), 4,34-4,38 (1H, m), 5,11 (2H, s), 5,27 (1H, d, J = 9,16 Hz), 6,34 (1H, s), 7,32-7,36 (5H, m).

(64d) cis(\pm)-[2-(4-Amino-3-metoxipiperidin-1-il)-1,3-tiazol-4-il]acetato de etilo

40 El cis(\pm)-[2-(4-[[benciloxi]carbonil]amino)-3-metoxipiperidin-1-il]-1,3-tiazol-4-il]acetato de etilo obtenido en el Ejemplo (64c) (124 mg, 0,29 mmol) se disolvió en etanol (5 ml). Se añadieron un catalizador de paladio al 10 % en carbono (75 mg) y formiato de amonio (90 mg, 1,43 mmol), y la mezcla se calentó a temperatura de reflujo durante 15 horas. La solución de reacción se filtró a través de celite. El filtrado se lavó con bicarbonato sódico saturado, se secó con sulfato sódico anhidro y a continuación se concentró a presión reducida. El compuesto resultante se utilizó en la siguiente reacción sin purificación.

45 (64e) cis(\pm)-[2-(4-[[4-Cloro-5-etil-1H-imidazol-2-il]carbonil]amino)-3-metoxipiperidin-1-il]-1,3-tiazol-4-il]acetato de etilo

Se realizó la misma operación que en el Ejemplo (1g) pero utilizando el cis(\pm)-[2-(4-amino-3-metoxipiperidin-1-il)-1,3-tiazol-4-il]acetato de etilo obtenido en el Ejemplo (64d) (aproximadamente 0,29 mmol), ácido 4-cloro-5-etil-1H-imidazol-2-carboxílico obtenido de acuerdo con el procedimiento descrito en Ejemplo (1d) (45 mg, 0,26 mmol), clorhidrato de WSC (150 mg, 0,78 mmol) y HOBt (35 mg, 0,26 mmol), para obtener 42,6 mg del

compuesto del título (36 %).

Espectro de RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 1,25-1,30 (6H, m), 1,86-1,88 (1H, m), 2,03-2,12 (1H, m), 2,69 (2H, c, J = 7,64 Hz), 3,03-3,06 (1H, m), 3,12-3,14 (1H, m), 3,41 (3H, s), 3,50 (1H, s a), 3,58 (2H, s), 3,89-3,92 (1H, m), 4,13-4,26 (3H, m), 4,43-4,45 (1H, m), 6,38 (1H, s), 7,56 (1H, d, J = 9,16 Hz), 11,81 (1H, s a).

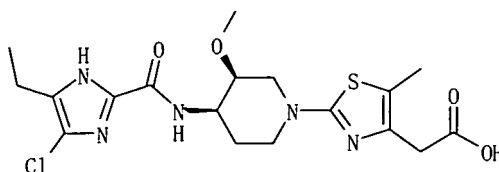
5 (64f) Ácido cis(±)-[2-(4-[[4-cloro-5-etil-1H-imidazol-2-il]carbonil]amino)-3-metoxipiperidin-1-il]-1,3-tiazol-4-il]acético

Se realizó la misma operación que en el Ejemplo (1i) pero utilizando el cis(±)-[2-(4-[[4-cloro-5-etil-1H-imidazol-2-il]carbonil]amino)-3-metoxipiperidin-1-il]-1,3-tiazol-4-il]acetato de etilo obtenido en el Ejemplo (64e) (42,6 mg, 0,093 mmol) y una solución acuosa de hidróxido de litio 2 N, (0,8 ml) para obtener 22,0 mg del compuesto del título en forma de un sólido de color rojo (55 %). Espectro de RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 1,14 (3H, t, J = 7,55 Hz), 1,67-1,68 (1H, m), 1,87-1,89 (1H, m), 2,55 (2H, c, J = 7,55 Hz), 3,23-3,26 (2H, m), 3,33 (3H, s), 3,47-3,55 (4H, m), 3,79-3,82 (1H, m), 4,18-4,20 (2H, m), 6,55 (1H, s), 7,65 (1H, d, J = 8,59 Hz). Espectro de masas (BAR): m/z 428 (M+H)⁺.

10

(Ejemplo 65) Ácido cis(±)-[2-(4-[[4-cloro-5-etil-1H-imidazol-2-il]carbonil]amino)-3-metoxipiperidin-1-il]-5-metil-1,3-tiazol-4-il]acético

15 (Compuesto n° 65 ejemplificado)



(65a) 4-Bromo-3-oxopentanoato de metilo

3-Oxopentanoato de metilo (1 g, 7,68 mmol) se disolvió en cloroformo (30 ml). Se añadió bromo (0,4 ml, 7,80 mmol) con enfriamiento de hielo y la mezcla se agitó durante 40 minutos. La solución de reacción se lavó con una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico, se secó con sulfato sódico anhidro y a continuación se concentró a presión reducida. El compuesto resultante se utilizó en la siguiente reacción sin purificación.

20

(65b) cis(±)-4-Cloro-5-etil-N-[1-(1H-imidazol-1-iltiocarbonil)-3-metoxipiperidin-4-il]-1H-imidazol-2-carboxamida

El cis(±)-4-[[4-cloro-5-etil-1H-imidazol-2-il]carbonil]amino)-3-metoxipiperidin-1-carboxilato de terc-butilo obtenido de acuerdo con el procedimiento descrito en Ejemplo (1g) (130 mg, 0,34 mmol) se disolvió en metanol (1 ml). Se añadió una solución de ácido clorhídrico 4 N en acetato de etilo (3 ml), y la mezcla se agitó durante 15 minutos. La solución de reacción se concentró a presión reducida, y a continuación la misma operación que en el Ejemplo (64a) pero utilizando 1,1'-tiorcarbonildiimidazol (81 mg, 0,45 mmol), para obtener el compuesto del título. El compuesto resultante se utilizó en la siguiente reacción sin purificación.

25

(65c) cis(±)-N-(1-Carbamotioil-3-metoxipiperidin-4-il)-4-cloro-5-etil-1H-imidazol-2-carboxamida

Se realizó la misma operación que en el Ejemplo (64b) pero utilizando la cis(±)-4-cloro-5-etil-N-[1-(1H-imidazol-1-iltiocarbonil)-3-metoxipiperidin-4-il]-1H-imidazol-2-carboxamida obtenida en el Ejemplo (65b) (aproximadamente 0,34 mmol) y una solución de amoniaco 2 N en metanol (5 ml), para obtener 80,4 mg del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (69 %). Espectro de masas (BAR): m/z 346 (M+H)⁺.

30

(65d) cis(±)-[2-(4-[[4-Cloro-5-etil-1H-imidazol-2-il]carbonil]amino)-3-metoxipiperidin-1-il]-5-metil-1,3-tiazol-4-il]acetato de metilo

Se realizó la misma operación que en el Ejemplo (22b) pero utilizando la cis(±)-N-(1-carbamotioil-3-metoxipiperidin-4-il)-4-cloro-5-etil-1H-imidazol-2-carboxamida (40 mg, 0,12 mmol) obtenida en el Ejemplo (65c) y el 4-bromo-3-oxopentanoato de metilo obtenido en el Ejemplo (65a) (45 mg, 0,22 mmol), para obtener 44,5 mg del compuesto del título (84 %). Espectro de RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 1,26 (3H, t, J = 7,68 Hz), 1,73-1,77 (1H, m), 2,03-2,06 (1H, m), 2,23 (3H, s), 2,69 (2H, c, J = 7,68 Hz), 2,97-3,00 (1H, m), 3,07-3,09 (1H, m), 3,41 (3H, s), 3,48 (1H, s a), 3,52 (2H, s), 3,69 (3H, s), 3,82-3,83 (1H, m), 4,19-4,21 (1H, m), 4,35-4,38 (1H, m), 7,54 (1H, d, J = 8,59 Hz), 11,75 (1H, s a).

40

(65e) Ácido cis(±)-[2-(4-[[4-cloro-5-etil-1H-imidazol-2-il]carbonil]amino)-3-metoxipiperidin-1-il]-5-metil-1,3-tiazol-4-il]acético

Se realizó la misma operación que en el Ejemplo (1 i) pero utilizando el cis(±)-[2-(4-[[4-cloro-5-etil-1H-imidazol-2-il]carbonil]amino)-3-metoxipiperidin-1-il]-5-metil-1,3-tiazol-4-il]acetato de metilo obtenido en el Ejemplo (65d) (44,5 mg, 0,098 mmol) y una solución acuosa de hidróxido de litio 2 N (0,8 ml), para obtener 35,6 mg del compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo claro (83 %).

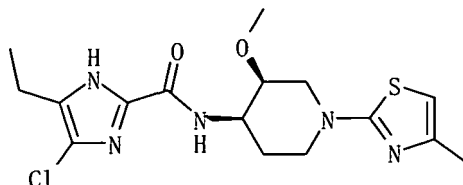
Espectro de RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 1,14 (3H, t, J = 7,45 Hz), 1,63-1,65 (1H, m), 1,83-1,86 (1H, m), 2,17

45

(3H, s), 2,55 (2H, c, J = 7,45 Hz), 3,11-3,14 (2H, m), 3,30-3,35 (2H, m), 3,37 (3H, s), 3,51 (1H, s a), 3,71-3,74 (1H, m), 4,11-4,15 (2H, m), 7,60 (1H, d, J = 8,59 Hz). Espectro de masas (IEN): m/z 442 (M+H)⁺.

(Ejemplo 66)**4-cloro-5-etil-N-[(3S,4R)-3-metoxi-1-(5-metil-1,3-tiazol-2-il)]piperidin-4-il]-1H-imidazol-2-carboxamida**

5 (Compuesto n° 66 ejemplificado)



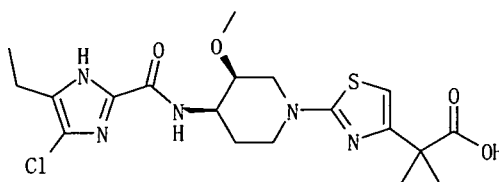
(66a) 4-cloro-5-etil-N-[(3S,4R)-3-metoxi-1-(5-metil-1,3-tiazol-2-il)]piperidin-4-il]-1H-imidazol-2-carboxamida

10 El ácido 2-[(3S,4R)-4-[[4-cloro-5-etil-1H-imidazol-2-il]carbonil]amino]-3-metoxi-piperidin-1-il]-4-metil-1,3-tiazol-5-carboxílico obtenido de acuerdo con el procedimiento descrito en Ejemplo (56d) (15 mg, 0,035 mmol) se disolvió en THF (3 ml). Se añadió ácido clorhídrico 1 N (1 ml), y la mezcla se agitó a 60 °C durante 40 minutos. Se añadió una solución acuosa de hidróxido sódico 1 N a la solución de reacción, seguido de extracción con acetato de etilo. Después, la fase orgánica se lavó con salmuera y se secó con sulfato sódico anhidro. Tras concentrar a presión reducida, el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (disolvente de elución: hexano/acetato de etilo = 1/1, acetato de etilo) para obtener 13,5 mg del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (100 %).

15 Espectro de RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 1,27 (3H, t, J = 7,55 Hz), 1,77-1,80 (1H, m), 2,06-2,11 (1H, m), 2,24 (3H, s), 2,69 (2H, c, J = 7,55 Hz), 3,04-3,15 (2H, m), 3,42 (3H, s), 3,51 (1H, s a), 3,92-3,95 (1H, m), 4,22-4,25 (1H, m), 4,39-4,40 (1H, m), 6,11 (1H, s), 7,56 (1H, d, J = 8,59 Hz), 11,70 (1H, s a).

20 **(Ejemplo 67) Ácido cis(±)-[2-(4-[[4-cloro-5-etil-1H-imidazol-2-il]carbonil]amino)-3-metoxi-piperidin-1-il]-1,3-tiazol-4-il]ciclopropanocarboxílico**

(Compuesto n° 67 ejemplificado)



(67a) cis(±)-[2-(4-[[4-cloro-5-etil-1H-imidazol-2-il]carbonil]amino)-3-metoxi-piperidin-1-il]-1,3-tiazol-4-il]ciclopropanocarboxilato de etilo

25 Se realizó la misma operación que en el Ejemplo (22b) pero utilizando la cis(±)-N-(1-carbamotioil-3-metoxi-piperidin-4-il)-4-cloro-5-etil-1H-imidazol-2-carboxamida obtenida de acuerdo con el procedimiento descrito en Ejemplo (65c) (40 mg, 0,12 mmol) y el 1-(bromoacetil)ciclopropanocarboxilato de etilo obtenido de acuerdo con un procedimiento conocido en la bibliografía (Heterocycles, 63, 3, 2004, 699-706) (60 mg, 0,26 mmol), para obtener 23,5 mg del compuesto del título en forma de una sustancia oleosa incolora (42 %).

30 Espectro de RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 1,12-1,31 (6H, m), 1,37-1,48 (2H, m), 1,53-1,63 (2H, m), 1,77-1,78 (1H, m), 2,05-2,09 (1H, m), 2,69 (2H, c, J = 7,64 Hz), 3,00-3,02 (1H, m), 3,10-3,12 (1H, m), 3,41 (3H, s), 3,50 (1H, s a), 3,85-3,87 (1H, m), 4,10-4,25 (3H, m), 4,42-4,46 (1H, m), 6,68 (1H, s), 7,54 (1H, d, J = 8,59 Hz), 11,67 (1H, s a).

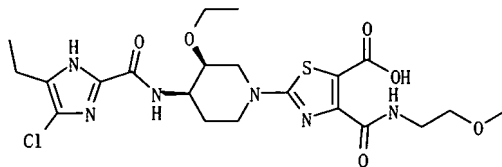
(67b) Ácido cis(±)-[2-(4-[[4-cloro-5-etil-1H-imidazol-2-il]carbonil]amino)-3-metoxi-piperidin-1-il]-1,3-tiazol-4-il]ciclopropanocarboxílico

35 Se realizó la misma operación que en el Ejemplo (1i) pero utilizando el cis(±)-[2-(4-[[4-cloro-5-etil-1H-imidazol-2-il]carbonil]amino)-3-metoxi-piperidin-1-il]-1,3-tiazol-4-il]ciclopropanocarboxilato de etilo obtenido en el Ejemplo (67a) (23,5 mg, 0,049 mmol) y una solución acuosa de hidróxido de litio 2 N (0,8 ml), para obtener 14,3 mg del compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo claro (65 %).

40 Espectro de RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 1,14 (3H, t, J = 7,53 Hz), 1,25-1,30 (2H, m), 1,37-1,40 (2H, m), 1,64-1,67 (1H, m), 1,82-1,88 (1H, m), 2,55 (2H, c, J = 7,53 Hz), 3,14-3,21 (2H, m), 3,32 (3H, s), 3,52 (1H, s a), 3,72-3,76 (1H, m), 4,15-4,19 (2H, m), 6,73 (1H, s), 7,60 (1H, d, J = 8,71 Hz), 12,39 (1H, s a). Espectro de masas (IEN): m/z 454 (M+H)⁺.

(Ejemplo 68) Ácido
cis(±)-2-(4-[[4-cloro-5-etil-1H-imidazol-2-il]carbonil]amino)-3-etoxipiperidin-1-il)-4-[(metoxietil)carbamoil]-1,3-tiazol-5-carboxílico

(Compuesto n° 68 ejemplificado)



5
 (68a) cis(±)-2-(4-[[4-Cloro-5-etil-1H-imidazol-2-il]carbonil]amino)-3-etoxipiperidin-1-il)-4-(hidroximetil)-1,3-tiazol-5-carboxilato de etilo

10 Se realizó la misma operación que en el Ejemplo (1h) pero utilizando el cis(±)-4-[[4-cloro-5-etil-1H-imidazol-2-il]carbonil]amino)-3-etoxipiperidin-1-benzoato de terc-butilo obtenido de acuerdo con el procedimiento descrito en Ejemplo (34a) (600 mg, 1,50 mmol), una solución de ácido clorhídrico 4 N en acetato de etilo (15 ml), diisopropiletilamina (1,2 ml, 6,89 mmol) y el 2-cloro-4-(hidroximetil)-1,3-tiazol-5-carboxilato de etilo obtenido de acuerdo con el procedimiento descrito en Ejemplo (27a) (700 mg, 2,63 mmol), para obtener 607,2 mg del compuesto del título (83 %).

15 (68b) cis(±)-2-(4-[[4-Cloro-5-etil-1H-imidazol-2-il]carbonil]amino)-3-etoxipiperidin-1-il)-4-formil-1,3-tiazol-5-carboxilato de etilo

Se realizó la misma operación que en el Ejemplo (28a) pero utilizando el cis(±)-2-(4-[[4-cloro-5-etil-1H-imidazol-2-il]carbonil]amino)-3-etoxipiperidin-1-il)-4-(hidroximetil)-1,3-tiazol-5-carboxilato de etilo obtenido en el Ejemplo (68a) (305 mg, 0,63 mmol) y el reactivo de Dess-Martin (365 mg, 0,86 mmol), para obtener 319,4 mg del compuesto del título (100 %).

20 (68c) Ácido
 cis(±)-2-(4-[[4-cloro-5-etil-1H-imidazol-2-il]carbonil]amino)-3-etoxipiperidin-1-il)-5-(etoxicarbonil)-1,3-tiazol-4-carboxílico

25 Se realizó la misma operación que en el Ejemplo (33c) pero utilizando el cis(±)-2-(4-[[4-cloro-5-etil-1H-imidazol-2-il]carbonil]amino)-3-etoxipiperidin-1-il)-4-formil-1,3-tiazol-5-carboxilato de etilo obtenido en el Ejemplo (68b) (aproximadamente 0,63 mmol), clorito sódico (113 mg, 1,25 mmol), dihidrogenofosfato sódico (320 mg, 2,05 mmol) y 2-metil-2-buteno (0,33 ml, 3,12 mmol), para obtener 312,7 mg del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (99 %).

30 Espectro de RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆ δ (ppm): 1,08 (3H, t, J = 6,87 Hz), 1,15-1,17 (6H, m), 1,65-1,67 (1H, m), 1,85-1,86 (1H, m), 2,52-2,57 (2H, m), 3,20-3,23 (1H, m), 3,31-3,33 (2H, m), 3,40-3,46 (1H, m), 3,63-3,65 (2H, m), 3,98-4,10 (3H, m), 4,17-4,19 (1H, m), 7,66 (1H, d, J = 8,59 Hz).

(68d)
 cis(±)-2-(4-[[4-Cloro-5-etil-1H-imidazol-2-il]carbonil]amino)-3-etoxipiperidin-1-il)-4-[(metoxietil)carbamoil]-1,3-tiazol-5-carboxilato de etilo

35 Se realizó la misma operación que en el Ejemplo (1g) pero utilizando el ácido cis(±)-2-(4-[[4-cloro-5-etil-1H-imidazol-2-il]carbonil]amino)-3-etoxipiperidin-1-il)-5-(etoxicarbonil)-1,3-tiazol-4-carboxílico obtenido en el Ejemplo (68c) (112 mg, 0,22 mmol), metoxietilamina (40 µl, 0,46 mmol), clorhidrato de WSC (130 mg, 0,68 mmol) y HOBt (30 mg, 0,22 mmol), para obtener 88,8 mg del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (71 %).

40 Espectro de RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 1,16 (3H, t, J = 7,11 Hz), 1,26 (3H, t, J = 7,53 Hz), 1,34 (3H, t, J = 7,11 Hz), 1,77-1,80 (1H, m), 2,04-2,10 (1H, m), 2,69 (2H, c, J = 7,53 Hz), 3,15-3,27 (2H, m), 3,39 (3H, s), 3,42-3,46 (1H, m), 3,57-3,65 (5H, m), 3,73-3,77 (1H, m), 4,06-4,10 (1H, m), 4,21-4,34 (3H, m), 4,41-4,45 (1H, m), 7,43 (1H, d, J = 9,17 Hz), 8,42-8,44 (1H, m), 10,73 (1H, s a).

45 (68e) Ácido
 cis(±)-2-(4-[[4-cloro-5-etil-1H-imidazol-2-il]carbonil]amino)-3-etoxipiperidin-1-il)-4-[(metoxietil)carbamoil]-1,3-tiazol-5-carboxílico

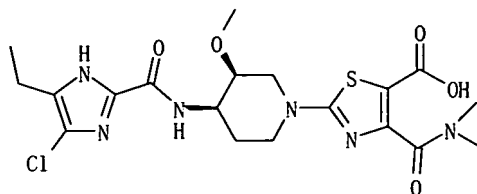
Se realizó la misma operación que en el Ejemplo (1i) pero utilizando el cis(±)-2-(4-[[4-cloro-5-etil-1H-imidazol-2-il]carbonil]amino)-3-etoxipiperidin-1-il)-4-[(metoxietil)carbamoil]-1,3-tiazol-5-carboxilato de etilo obtenido en el Ejemplo (68d) (85 mg, 0,15 mmol) y una solución acuosa de hidróxido de litio 2 N (1,2 ml), para obtener 65,1 mg del compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo claro (81 %).

50 Espectro de RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆ δ (ppm): 1,03 (3H, t, J = 6,87 Hz), 1,14 (3H, t, J = 7,55 Hz), 1,68-1,71 (1H, m), 1,86-1,91 (1H, m), 2,55 (2H, c, J = 7,55 Hz), 3,27 (3H, s), 3,32-3,34 (2H, m), 3,40-3,54 (7H, m), 3,65-3,69 (2H, m),

4,20-4,23 (1H, m), 7,65 (1H, d, J = 8,59 Hz), 9,32-9,33 (1H, m). Espectro de masas (IEN): m/z 530 (M+H)⁺.

(Ejemplo 69) Ácido cis(±)-2-(4-[[4-cloro-5-etil-1H-imidazol-2-il]carbonil]amino)-3-metoxipiperidin-1-il)-4-(dimetil-carbamoil)-1,3-tiazol-5-carboxílico

(Compuesto n° 69 ejemplificado)



5
(69a) cis(±)-2-(4-[[4-Cloro-5-etil-1H-imidazol-2-il]carbonil]amino)-3-metoxipiperidin-1-il)-4-(dimetilcarbamoil)-1,3-tiazol-5-carboxilato de etilo

10 Se realizó la misma operación que en el Ejemplo (1g) pero utilizando el ácido cis(±)-2-(4-[[4-cloro-5-etil-1H-imidazol-2-il]carbonil]amino)-3-metoxipiperidin-1-il)-5-(etoxicarbonil)-1,3-tiazol-4-carboxílico obtenido de acuerdo con el procedimiento descrito en Ejemplo (50a) (65 mg, 0,13 mmol), clorhidrato de dimetilamina (29 mg, 0,36 mmol), clorhidrato de WSC (78 mg, 0,41 mmol) y HOBT (20 mg, 0,15 mmol), para obtener 52,9 mg del compuesto del título (77 %).

15 Espectro de RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 1,21-1,35 (6H, m), 1,77-1,81 (1H, m), 2,00-2,03 (1H, m), 2,69 (2H, c, J = 7,64 Hz), 2,91 (3H, s), 3,11 (3H, s), 3,15 (1H, s a), 3,19-3,29 (1H, m), 3,42 (3H, s), 3,51 (1H, s a), 3,98-4,01 (1H, m), 4,23-4,27 (3H, m), 4,53-4,56 (1H, m), 7,46 (1H, d, J = 8,71 Hz), 11,07 (1H, s a).

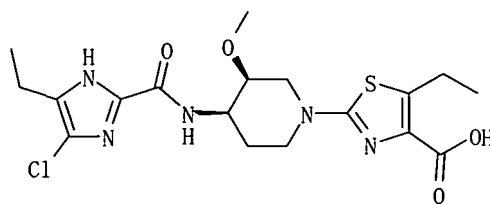
(69b) Ácido cis(±)-2-(4-[[4-cloro-5-etil-1H-imidazol-2-il]carbonil]amino)-3-metoxipiperidin-1-il)-4-(dimetilcarbamoil)-1,3-tiazol-5-carboxílico

20 Se realizó la misma operación que en el Ejemplo (1i) pero utilizando el cis(±)-2-(4-[[4-cloro-5-etil-1H-imidazol-2-il]carbonil]amino)-3-metoxipiperidin-1-il)-4-(dimetilcarbamoil)-1,3-tiazol-5-carboxilato de etilo obtenido en el Ejemplo (69a) (52,9 mg, 0,10 mmol) y una solución acuosa de hidróxido de litio 2 N (0,8 ml), para obtener 39,2 mg del compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo claro (78 %).

25 Espectro de RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 1,14 (3H, t, J = 7,57 Hz), 1,67-1,69 (1H, m), 1,86-1,88 (1H, m), 2,55-2,57 (2H, m), 2,78 (3H, s), 2,91 (3H, s), 3,30-3,33 (2H, m), 3,33 (3H, s), 3,56 (1H, s a), 3,83-3,94 (1H, m), 4,20-4,22 (2H, m), 7,67 (1H, d, J = 8,71 Hz). Espectro de masas (IEN): m/z 485 (M+H)⁺.

(Ejemplo 70) Ácido cis(±)-2-(4-[[4-cloro-5-etil-1H-imidazol-2-il]carbonil]amino)-3-metoxipiperidin-1-il)-5-etil-1,3-tiazol-4-carboxílico

(Compuesto n° 70 ejemplificado)



30 (70a) cis(±)-2-(4-[[4-Cloro-5-etil-1H-imidazol-2-il]carbonil]amino)-3-metoxipiperidin-1-il)-5-etil-1,3-tiazol-4-carboxilato de butilo

35 Se realizó la misma operación que en el Ejemplo (22b) pero utilizando la cis(±)-N-(1-carbamotioil-3-metoxipiperidin-4-il)-4-cloro-5-etil-1H-imidazol-2-carboxamida obtenida de acuerdo con el procedimiento descrito en Ejemplo (65c) (78,5 mg, 0,23 mmol) y el 3-bromo-2-oxopentanoato de butilo obtenido en el Ejemplo (110a) (95 mg, 0,38 mmol), para obtener 87,8 mg del compuesto del título (78 %).

Espectro de RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 0,96 (3H, t, J = 7,45 Hz), 1,21-1,34 (6H, m), 1,40-1,49 (2H, m), 1,70-1,80 (3H, m), 2,02-2,12 (1H, m), 2,69 (2H, c, J = 7,64 Hz), 3,04-3,20 (4H, m), 3,43 (3H, s), 3,51 (1H, s a), 3,90-3,97 (1H, m), 4,19-4,34 (3H, m), 4,37-4,44 (1H, m), 7,57 (1H, d, J = 8,59 Hz), 12,10 (1H, s a).

40 (70b) Ácido cis(±)-2-(4-[[4-cloro-5-etil-1H-imidazol-2-il]carbonil]amino)-3-metoxipiperidin-1-il)-5-etil-1,3-tiazol-4-carboxílico

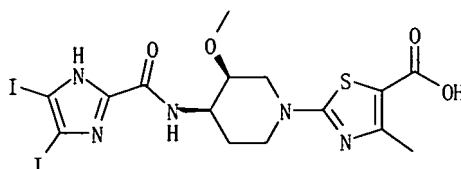
Se realizó la misma operación que en el Ejemplo (1i) pero utilizando el cis(±)-2-(4-[[4-cloro-5-etil-1H-imidazol-2-il]carbonil]amino)-3-metoxipiperidin-1-il)-5-etil-1,3-tiazol-4-carboxilato de

butilo obtenido en el Ejemplo (70a) (80 mg, 0,16 mmol) y una solución acuosa de hidróxido de litio 2 N (2 ml), para obtener 49,2 mg del compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo claro (69 %).

Espectro de RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆ δ (ppm): 1,12-1,19 (6H, m), 1,64-1,67 (1H, m), 1,84-1,91 (1H, m), 2,55 (2H, c, J = 7,64 Hz), 3,02 (2H, c, J = 7,45 Hz), 3,14-3,21 (2H, m), 3,33 (3H, s), 3,53 (1H, s a), 3,77-3,85 (1H, m), 4,14-4,17 (2H, m), 7,63 (1H, d, J = 8,59 Hz). Espectro de masas (IEN): m/z 442 (M+H)⁺.

(Ejemplo 71) Ácido cis(±)-2-(4-((4,5-diyodo-1H-imidazol-2-il)carbonil)amino)-3-metoxipiperidin-1-il)-4-metil-1,3-tiazol-5-carboxílico

(Compuesto n° 71 ejemplificado)



10 (71a) 4,5-Diyodoimidazol-2-carboxilato de etilo

Se realizó la misma operación que en el Ejemplo (1c) pero utilizando 1H-imidazol-2-carboxilato de etilo (200 mg, 1,43 mmol) y NIS (970 mg, 4,31 mmol), para obtener 439,8 mg del compuesto del título (79 %). Espectro de masas (BAR): m/z 560 (M+H)⁺.

(71b) Ácido 4,5-diyodoimidazol-2-carboxílico

15 Se realizó la misma operación que en el Ejemplo (1d) pero utilizando el 4,5-diyodoimidazol-2-carboxilato de etilo obtenido en el Ejemplo (71a) (132 mg, 0,34 mmol) y una solución acuosa de hidróxido de litio 3 N (3 ml), para obtener 127,7 mg del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (100 %). Espectro de masas (IEN): m/z 364 (M+H)⁺.

(71c) cis(±)-4-((4,5-Diyodo-1H-imidazol-2-il)carbonil)amino)-3-metoxipiperidin-1-carboxilato de terc-butilo

20 Se realizó la misma operación que en el Ejemplo (1g) usando el cis(±)-4-amino-3-metoxipiperidin-1-carboxilato de terc-butilo obtenido de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo (1e) (170 mg, 0,74 mmol), el ácido 4,5-diyodoimidazol-2-carboxílico obtenido en el Ejemplo (71b) (aproximadamente 0,34 mmol), clorhidrato de WSC (195 mg, 1,02 mmol) y HOBT (46 mg, 0,34 mmol), para obtener 83,1 mg del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (43 %).

25 Espectro de RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 1,47 (9H, s), 1,68-1,70 (1H, m), 1,84-1,86 (1H, m), 2,79-2,82 (2H, m), 3,27-3,43 (4H, m), 4,03-4,05 (1H, m), 4,20-4,22 (1H, m), 4,41-4,51 (1H, m), 7,52 (1H, s a), 11,74 (1H, s a).

(71d) cis(±)-2-(4-((4,5-Diyodo-1H-imidazol-2-il)carbonil)amino)-3-metoxipiperidin-1-il)-4-metil-1,3-tiazol-5-carboxilato de etilo

30 Se realizó la misma operación que en el Ejemplo (1h) pero utilizando el cis(±)-4-((4,5-diyodo-1H-imidazol-2-il)carbonil)amino)-3-metoxipiperidin-1-carboxilato de terc-butilo obtenido en el Ejemplo (71c) (85 mg, 0,14 mmol), una solución de ácido clorhídrico 4 N en acetato de etilo (4 ml), carbonato sódico (101 mg, 0,95 mmol) y 2-bromo-4-metil-1,3-tiazol-5-carboxilato de etilo (58 mg, 0,23 mmol), para obtener 83,4 mg del compuesto del título (89 %).

35 Espectro de RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 1,33 (3H, t, J = 7,16 Hz), 1,82-1,84 (1H, m), 2,03-2,09 (1H, m), 2,54 (3H, s), 3,09-3,12 (1H, m), 3,19-3,21 (1H, m), 3,43 (3H, s), 3,54 (1H, s a), 3,99-4,02 (1H, m), 4,24-4,29 (3H, m), 4,51-4,54 (1H, m), 7,54 (1H, s a).

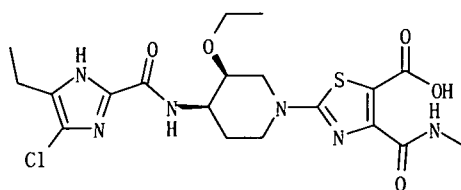
(71e) Ácido cis(±)-2-(4-((4,5-Diyodo-1H-imidazol-2-il)carbonil)amino)-3-metoxipiperidin-1-il)-4-metil-1,3-tiazol-5-carboxílico

40 Se realizó la misma operación que en el Ejemplo (1i) pero utilizando el cis(±)-2-(4-((4,5-diyodo-1H-imidazol-2-il)carbonil)amino)-3-metoxipiperidin-1-il)-4-metil-1,3-tiazol-5-carboxilato de etilo obtenido en el Ejemplo (71 d) (83 mg, 0,13 mmol) e hidróxido de litio 2 N (2 ml), para obtener 66,9 mg del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (84 %).

45 Espectro de RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆ δ (ppm): 1,65-1,68 (1H, m), 1,84-1,89 (1H, m), 2,40 (3H, s), 3,23-3,27 (2H, m), 3,33 (3H, s), 3,56 (1H, s a), 3,90-3,92 (1H, m), 4,16-4,26 (2H, m), 7,74 (1H, d, J = 8,59 Hz), 12,39 (1H, s a). Espectro de masas (IEN): m/z 618 (M+H)⁺.

(Ejemplo 72) Ácido cis(±)-2-(4-((4-cloro-5-etil-1H-imidazol-2-il)carbonil)amino)-3-metoxipiperidin-1-il)-4-(dimetil-carbamoi)-1,3-tiazol-5-carboxílico

(Compuesto n° 72 ejemplificado)



(72a)

cis(±)-2-(4-[[4-cloro-5-etil-1H-imidazol-2-il]carbonil]amino)-3-etoxipiperidin-1-il)-4-(metilcarbamoil)-1,3-tiazol-5-carboxilato de etilo

- 5 Se realizó la misma operación que en el Ejemplo (1g) pero utilizando el ácido cis(±)-2-(4-[[4-cloro-5-etil-1H-imidazol-2-il]carbonil]amino)-3-etoxipiperidin-1-il)-5-(etoxicarbonil)-1,3-tiazol-4-carboxílico obtenido de acuerdo con el procedimiento descrito en Ejemplo (68c) (100 mg, 0,20 mmol), clorhidrato de metilamina (45 mg, 0,67 mmol), clorhidrato de WSC (117 mg, 0,61 mmol) y HOBT (23 mg, 0,17 mmol), para obtener 78,6 mg del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (77 %). Espectro de RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 1,16 (3H, t, J = 6,87 Hz), 1,26 (3H, t, J = 7,68 Hz), 1,35 (3H, t, J = 7,16 Hz), 1,78-1,79 (1H, m), 2,04-2,12 (1H, m), 2,69 (2H, c, J = 7,68 Hz), 2,98 (3H, d, J = 5,15 Hz), 3,11-3,26 (2H, m), 3,44-3,46 (1H, m), 3,62 (1H, s a), 3,73-3,76 (1H, m), 4,04-4,14 (1H, m), 4,21-4,35 (3H, m), 4,42-4,45 (1H, m), 7,48 (1H, d, J = 9,16 Hz), 8,45-8,52 (1H, m), 11,34 (1H, s a).

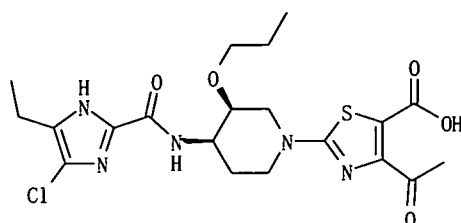
(72 b) Ácido cis(±)-2-(4-[[4-cloro-5-etil-1H-imidazol-2-il]carbonil]amino)-3-etoxipiperidin-1-il)-4-(metilcarbamoil)-1,3-tiazol-5-carboxílico

- 15 Se realizó la misma operación que en el Ejemplo (1i) pero utilizando el cis(±)-2-(4-[[4-cloro-5-etil-1H-imidazol-2-il]carbonil]amino)-3-etoxipiperidin-1-il)-4-(metilcarbamoil)-1,3-tiazol-5-carboxilato de etilo obtenido en el Ejemplo (72a) (78,6 mg, 0,15 mmol) y una solución acuosa de hidróxido de litio 2 N (2 ml), para obtener 55,8 mg del compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo claro (75 %). Espectro de RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 1,03 (3H, t, J = 7,16 Hz), 1,14 (3H, t, J = 7,55 Hz), 1,68-1,70 (1H, m), 1,88-1,90 (1H, m), 2,55 (2H, c, J = 7,55 Hz), 2,86 (3H, d, J = 5,15 Hz), 3,31-3,33 (3H, m), 3,42-3,46 (2H, m), 3,64-3,67 (2H, m), 4,20-4,22 (1H, m), 7,66 (1H, d, J = 8,59 Hz), 9,32-9,38 (1H, m). Espectro de masas (IEN): m/z 485 (M+H)⁺.

(Ejemplo**73)****Ácido**

cis(±)-2-(4-[[4-cloro-5-etil-1H-imidazol-2-il]carbonil]amino)-3-propoxi-1-il)-4-acetil-1,3-tiazol-5-carboxílico

- 25 (Compuesto n° 73 ejemplificado)



(73a)

cis(±)-2-(4-[[4-cloro-5-etil-1H-imidazol-2-il]carbonil]amino)-3-propoxipiperidin-1-il)-4-metil-1,3-tiazol-5-carboxilato de metilo

- 30 Se realizó la misma operación que en el Ejemplo (1h) pero utilizando el cis(±)-4-[[4-cloro-5-etil-1H-imidazol-2-il]carbonil]amino)-3-propoxipiperidin-1-benzoato de terc-butilo obtenido de acuerdo con el procedimiento descrito en Ejemplo (47a) (180 mg, 0,43 mmol), una solución de ácido clorhídrico 4 N en acetato de etilo (4 ml), carbonato sódico (300 mg, 2,83 mmol) y 4-acetil-2-cloro-1,3-tiazol-5-carboxilato de metilo obtenido de acuerdo con el procedimiento descrito en Ejemplo (55a) (100 mg, 0,46 mmol), para obtener 215,5 mg del compuesto del título en forma de una sustancia espumosa de color amarillo (99 %). Espectro de RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 0,88 (3H, t, J = 7,45 Hz), 1,27 (3H, t, J = 7,55 Hz), 1,54-1,58 (2H, m), 1,80-1,81 (1H, m), 2,04-2,13 (1H, m), 2,55 (3H, s), 2,69 (2H, c, J = 7,55 Hz), 3,14-3,15 (1H, m), 3,23-3,26 (1H, m), 3,32-3,34 (1H, m), 3,62-3,65 (2H, m), 3,81 (3H, s), 3,95-4,03 (1H, m), 4,23-4,26 (1H, m), 4,46-4,49 (1H, m), 7,48 (1H, d, J = 9,16 Hz), 10,99 (1H, s a).

(73b)

Ácido

cis(±)-2-(4-[[4-cloro-5-etil-1H-imidazol-2-il]carbonil]amino)-3-propoxipiperidin-1-il)-4-acetil-1,3-tiazol-5-carboxílico

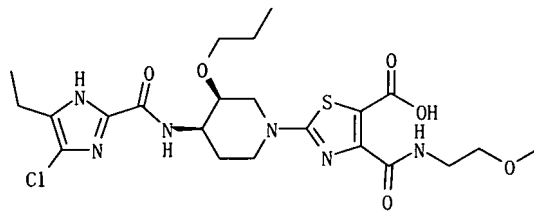
Se realizó la misma operación que en el Ejemplo (1i) pero utilizando el cis(±)-2-(4-[[4-cloro-5-etil-1H-imidazol-2-il]carbonil]amino)-3-propoxipiperidin-1-il)-4-acetil-1,3-tiazol-5-carboxilato de etilo obtenido en el Ejemplo (73a) (212 mg, 0,43 mmol) y una solución acuosa de hidróxido de litio 2 N (2,5 ml), para

obtener 183,4 mg del compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo (89 %).

Espectro de RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆ δ (ppm): 0,82 (3H, t, J = 7,45 Hz), 1,14 (3H, t, J = 7,55 Hz), 1,43-1,46 (2H, m), 1,68-1,71 (1H, m), 1,86-1,91 (1H, m), 2,48 (3H, s), 2,55 (2H, c, J = 7,55 Hz), 3,32-3,38 (3H, m), 3,54-3,57 (1H, m), 3,66 (1H, s a), 3,93-3,95 (1H, m), 4,19-4,22 (1H, m), 7,65 (1H, d, J = 8,59 Hz). Espectro de masas (IEN): m/z 484 (M+H)⁺.

(Ejemplo 74) Ácido
cis(±)-2-(4-[[4-cloro-5-etil-1H-imidazol-2-il)carbonil]amino]-3-propoxipiperidin-1-il)-4-[(metoxietil)carbamoil]-1,3-tiazol-5-carboxílico

(Compuesto n° 74 ejemplificado)



(74a)

cis(±)-2-(4-[[4-Cloro-5-etil-1H-imidazol-2-il)carbonil]amino]-3-propoxipiperidin-1-il)-4-(hidroximetil)-1,3-tiazol-5-carboxilato de etilo

Se realizó la misma operación que en el Ejemplo (1h) pero utilizando el cis(±)-4-[[4-cloro-5-etil-1H-imidazol-2-il)carbonil]amino]-3-propoxipiperidin-1-benzoato de terc-butilo obtenido de acuerdo con el procedimiento descrito en Ejemplo (47a) (440 mg, 1,50 mmol), una solución de ácido clorhídrico 4 N en acetato de etilo (6 ml), carbonato sódico (600 mg, 5,66 mmol) y el 2-cloro-4-(hidroximetil)-1,3-tiazol-5-carboxilato de etilo obtenido de acuerdo con el procedimiento descrito en Ejemplo (27a) (423 mg, 1,59 mmol), para obtener 493,6 mg del compuesto del título (93 %).

Espectro de RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 0,87 (3H, t, J = 7,45 Hz), 1,26 (3H, t, J = 7,80 Hz), 1,34 (3H, t, J = 7,16 Hz), 1,51-1,62 (2H, m), 1,78-1,81 (1H, m), 2,03-2,12 (1H, m), 2,69 (2H, c, J = 7,80 Hz), 3,13-3,15 (1H, m), 3,23-3,25 (1H, m), 3,32-3,34 (1H, m), 3,61-3,64 (2H, m), 3,97-3,98 (2H, m), 4,25-4,28 (3H, m), 4,45-4,47 (1H, m), 4,76-4,80 (2H, m), 7,45 (1H, d, J = 9,16 Hz), 10,65 (1H, s a).

(74b)

cis(±)-2-(4-[[4-Cloro-5-etil-1H-imidazol-2-il)carbonil]amino]-3-propoxipiperidin-1-il)-4-formil-1,3-tiazol-5-carboxilato de etilo

Se realizó la misma operación que en el Ejemplo (28a) pero utilizando etil cis(±)-2-(4-[[4-cloro-5-etil-1H-imidazol-2-il)carbonil]amino]-3-propoxipiperidin-1-il)-4-(hidroximetil)-1,3-tiazol-5-carboxilato obtenido en el Ejemplo (74a) (490 mg, 0,98 mmol) y el reactivo de Dess-Martin (500 mg, 1,18 mmol), para obtener 448,1 mg del compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo (92 %).

Espectro de RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 0,84 (3H, t, J = 7,45 Hz), 1,26 (3H, t, J = 7,55 Hz), 1,38 (3H, t, J = 7,21 Hz), 1,48-1,59 (2H, m), 1,80-1,81 (1H, m), 2,09-2,13 (1H, m), 2,69 (2H, c, J = 7,55 Hz), 3,17-3,19 (1H, m), 3,27-3,33 (2H, m), 3,62-3,67 (2H, m), 4,03-4,15 (1H, m), 4,22-4,30 (1H, m), 4,37 (2H, c, J = 7,21 Hz), 4,50-4,52 (1H, m), 7,46 (1H, d, J = 9,16 Hz), 10,50 (1H, s), 10,98 (1H, s a).

(74c)

cis(±)-2-(4-[[4-cloro-5-etil-1H-imidazol-2-il)carbonil]amino]-3-propoxipiperidin-1-il)-5-(etoxicarbonil)-1,3-tiazol-4-carboxílico

Se realizó la misma operación que en el Ejemplo (33c) pero utilizando el cis(±)-2-(4-[[4-cloro-5-etil-1H-imidazol-2-il)carbonil]amino]-3-propoxipiperidin-1-il)-4-formil-1,3-tiazol-5-carboxilato de etilo obtenido en el Ejemplo (74b) (445 mg, 0,89 mmol), clorito sódico (180 mg, 1,99 mmol), dihidrogenofosfato sódico (557,6 mg, 3,57 mmol) y 2-metil-2-buteno (0,57 ml, 5,36 mmol), para obtener 445,4 mg del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (97 %).

Espectro de RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆ δ (ppm): 0,84 (3H, t, J = 7,34 Hz), 1,12-1,24 (6H, m), 1,45-1,48 (2H, m), 1,65-1,68 (1H, m), 1,83-1,89 (1H, m), 2,51-2,59 (2H, m), 3,15-3,28 (2H, m), 3,54-3,57 (1H, m), 3,63 (1H, s a), 3,95-3,98 (1H, m), 4,07-4,09 (3H, m), 4,13-4,16 (2H, m), 7,63-7,70 (1H, m).

(74d)

cis(±)-2-(4-[[4-Cloro-5-etil-1H-imidazol-2-il)carbonil]amino]-3-propoxipiperidin-1-il)-4-[(metoxietil)carbamoil]-1,3-tiazol-5-carboxilato de etilo

Se realizó la misma operación que en el Ejemplo (1g) pero utilizando el ácido cis(±)-2-(4-[[4-cloro-5-etil-1H-imidazol-2-il)carbonil]amino]-3-propoxipiperidin-1-il)-5-(etoxicarbonil)-1,3-tiazol-4-carbo

xílico obtenido en el Ejemplo (74c) (222 mg, 0,43 mmol), metoxietilamina (0,1 ml, 1,15 mmol), clorhidrato de WSC (260 mg, 1,36 mmol) y HOBT (55 mg, 0,41 mmol), para obtener 154,6 mg del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (63 %).

5 Espectro de RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 0,87 (3H, t, J = 7,34 Hz), 1,26 (3H, t, J = 7,60 Hz), 1,34 (3H, t, J = 7,11 Hz), 1,50-1,62 (2H, m), 1,80-1,85 (1H, m), 2,05-2,15 (1H, m), 2,69 (2H, c, J = 7,60 Hz), 3,12-3,28 (2H, m), 3,30-3,36 (1H, m), 3,39 (3H, s), 3,55-3,69 (6H, m), 4,07-4,15 (1H, m), 4,20-4,36 (3H, m), 4,39-4,51 (1H, m), 7,53 (1H, d, J = 8,71 Hz), 8,45-8,52 (1H, m), 11,80 (1H, s a).

(74e) Ácido
 10 cis(±)-2-(4-[[4-cloro-5-etil-1H-imidazol-2-il]carbonil]amino)-3-propoxipiperidin-1-il)-4-[(metoxietil)carbamoil]-1,3-tiazol-5-carboxílico

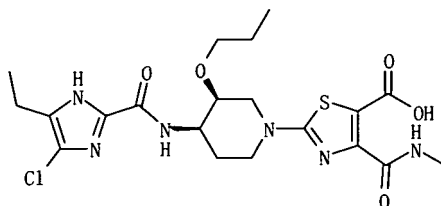
Se realizó la misma operación que en el Ejemplo (1i) pero utilizando el cis(±)-2-(4-[[4-cloro-5-etil-1H-imidazol-2-il]carbonil]amino)-3-propoxipiperidin-1-il)-4-[(metoxietil)carbamoil]-1,3-tiazol-5-carboxilato de etilo obtenido en el Ejemplo (74d) (154,6 mg, 0,27 mmol) y una solución acuosa de hidróxido de litio 2 N (2,5 ml), para obtener 117,6 mg del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (80 %).

15 Espectro de RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 0,79 (3H, t, J = 7,45 Hz), 1,14 (3H, t, J = 7,55 Hz), 1,37-1,47 (2H, m), 1,70-1,71 (1H, m), 1,83-1,95 (1H, m), 2,55 (2H, c, J = 7,55 Hz), 3,34-3,38 (7H, m), 3,45-3,52 (5H, m), 3,58-3,60 (1H, m), 3,67 (1H, s a), 4,20-4,23 (1H, m), 7,65 (1H, d, J = 8,59 Hz), 9,35 (1H, s a).

Espectro de masas (BAR): m/z 544 (M+H)⁺.

20 **(Ejemplo 75) Ácido**
 cis(±)-2-(4-[[4-cloro-5-etil-1H-imidazol-2-il]carbonil]amino)-3-propoxipiperidin-1-il)-4-(metilcarbamoil)-1,3-tiazol-5-carboxílico

(Compuesto n° 75 ejemplificado)



25 (75a)
 cis(±)-2-(4-[[4-cloro-5-etil-1H-imidazol-2-il]carbonil]amino)-3-propoxipiperidin-1-il)-4-(metilcarbamoil)-1,3-tiazol-5-carboxilato de etilo

30 Se realizó la misma operación que en el Ejemplo (1g) pero utilizando el ácido cis(±)-2-(4-[[4-cloro-5-etil-1H-imidazol-2-il]carbonil]amino)-3-propoxipiperidin-1-il)-5-(etoxicarbonil)-1,3-tiazol-4-carboxílico obtenido de acuerdo con el procedimiento descrito en Ejemplo (74c) (223 mg, 0,43 mmol), clorhidrato de metilamina (60 mg, 0,89 mmol), clorhidrato de WSC (260 mg, 1,36 mmol) y HOBT (60 mg, 0,44 mmol), para obtener 142,5 mg del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (77 %). Espectro de RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 0,86 (3H, t, J = 7,45 Hz), 1,26 (3H, t, J = 7,68 Hz), 1,35 (3H, t, J = 7,16 Hz), 1,53-1,56 (2H, m), 1,77-1,81 (1H, m), 2,05-2,10 (1H, m), 2,68 (2H, c, J = 7,68 Hz), 2,98 (3H, d, J = 5,15 Hz), 3,14-3,19 (1H, m), 3,23-3,26 (1H, m), 3,32-3,34 (1H, m), 3,61-3,67 (2H, m), 4,03-4,12 (1H, m), 4,21-4,33 (3H, m), 4,44-4,47 (1H, m), 7,45 (1H, d, J = 9,16 Hz), 8,41-8,48 (1H, m), 10,80 (1H, s a).

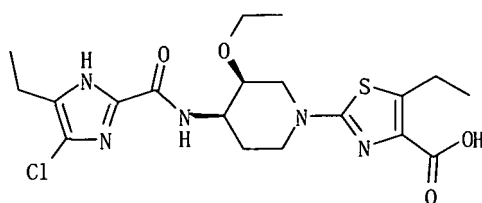
35 (75b) Ácido
 cis(±)-2-(4-[[4-cloro-5-etil-1H-imidazol-2-il]carbonil]amino)-3-propoxipiperidin-1-il)-4-(metilcarbamoil)-1,3-tiazol-5-carboxílico

40 Se realizó la misma operación que en el Ejemplo (1i) pero utilizando el cis(±)-2-(4-[[4-cloro-5-etil-1H-imidazol-2-il]carbonil]amino)-3-propoxipiperidin-1-il)-4-(metilcarbamoil)-1,3-tiazol-5-carboxilato de etilo obtenido en el Ejemplo (75a) (140 mg, 0,27 mmol) y una solución acuosa de hidróxido de litio 2 N (2 ml), para obtener 121,5 mg del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (92 %).

45 Espectro de RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 0,79 (3H, t, J = 7,45 Hz), 1,14 (3H, t, J = 7,68 Hz), 1,40-1,44 (2H, m), 1,69-1,71 (1H, m), 1,86-1,93 (1H, m), 2,55 (2H, c, J = 7,68 Hz), 2,86 (3H, d, J = 5,15 Hz), 3,30-3,36 (5H, m), 3,56-3,62 (1H, m), 3,64-3,69 (1H, m), 4,20-4,23 (1H, m), 7,65 (1H, d, J = 8,59 Hz), 9,31-9,39 (1H, m). Espectro de masas (IEN): m/z 499 (M+H)⁺.

(Ejemplo 76) Ácido
 cis(±)-2-(4-[[4-cloro-5-etil-1H-imidazol-2-il]carbonil]amino)-3-etoxipiperidin-1-il)-5-etil-1,3-tiazol-4-carboxílico

(Compuesto n° 76 ejemplificado)



(76a) cis(±)-4-cloro-5-etil-N-[1-[1H-imidazol-1-iltiocarbonil]-3-etoxipiperidin-4-il]-1H-imidazol-2-carboxamida

5 Se realizó la misma operación que en el Ejemplo (64a) pero utilizando el cis(±)-4-[[4-cloro-5-etil-1H-imidazol-2-il]carbonil]amino}-3-etoxipiperidin-1-carboxilato de terc-butilo obtenido de acuerdo con el procedimiento descrito en Ejemplo (34a) (300 mg, 0,75 mmol), una solución de ácido clorhídrico 4 N en acetato de etilo (5 ml) y 1,1'-tiocarbonildiimidazol (180 mg, 0,91 mmol), para obtener el compuesto del título. El compuesto resultante se utilizó en la siguiente reacción sin purificación.

(76b) cis(±)-N-(1-Carbamotiioil-3-etoxipiperidin-4-il)-4-cloro-5-etil-1H-imidazol-2-carboxamida

10 Se realizó la misma operación que en el Ejemplo (64b) pero utilizando la cis(±)-4-cloro-5-etil-N-[1-[1H-imidazol-1-iltiocarbonil]-3-etoxipiperidin-4-il]-1H-imidazol-2-carboxamida obtenida en el Ejemplo (76a) (aproximadamente 0,75 mmol) y una solución de amoniaco 2 N en metanol (8 ml), para obtener 104,0 mg del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (39 %). Espectro de masas (IEN): m/z 360 (M+H)⁺.

15 (76c) cis(±)-2-(4-[[4-Cloro-5-etil-1H-imidazol-2-il]carbonil]amino)-3-etoxipiperidin-1-il)-5-etil-1,3-tiazol-4-carboxilato de butilo

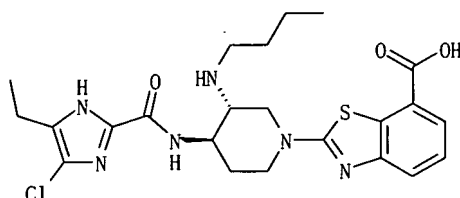
20 Se realizó la misma operación que en el Ejemplo (22b) pero utilizando la cis(±)-N-(1-carbamotiioil-3-etoxipiperidin-4-il)-4-cloro-5-etil-1H-imidazol-2-carboxamida obtenida en el Ejemplo (76b) (104 mg, 0,29 mmol) y el 3-bromo-2-oxopentanoato de butilo obtenido de acuerdo con el procedimiento descrito en el en el Ejemplo (110a) (113 mg, 0,45 mmol), para obtener 132,1 mg del compuesto del título (89 %). Espectro de RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 0,96 (3H, t, J = 7,45 Hz), 1,17 (3H, t, J = 7,16 Hz), 1,23-1,38 (6H, m), 1,41-1,46 (2H, m), 1,72-1,76 (3H, m), 2,05-2,17 (1H, m), 2,69 (2H, c, J = 7,64 Hz), 3,06-3,20 (4H, m), 3,38-3,53 (1H, m), 3,60 (1H, s a), 3,73-3,76 (1H, m), 3,95-3,97 (1H, m), 4,18-4,33 (4H, m), 7,54 (1H, d, J = 8,59 Hz), 11,73 (1H, s a).

(76d) Ácido
cis(±)-2-(4-[[4-cloro-5-etil-1H-imidazol-2-il]carbonil]amino)-3-etoxipiperidin-1-il)-5-etil-1,3-tiazol-4-carboxílico

25 Se realizó la misma operación que en el Ejemplo (1i) pero utilizando el cis(±)-2-(4-[[4-cloro-5-etil-1H-imidazol-2-il]carbonil]amino)-3-etoxipiperidin-1-il)-5-etil-1,3-tiazol-4-carboxilato de butilo obtenido en el Ejemplo (76c) (130 mg, 0,25 mmol) y una solución acuosa de hidróxido de litio 2 N (2 ml), para obtener 110,3 mg del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (95 %). Espectro de RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 1,05 (3H, t, J = 6,87 Hz), 1,11-1,18 (6H, m), 1,62-1,68 (1H, m), 1,82-1,93 (1H, m), 2,55 (2H, c, J = 7,64 Hz), 2,99-3,04 (2H, m), 3,13-3,26 (2H, m), 3,41-3,44 (1H, m), 3,62-3,66 (2H, m), 3,84-3,87 (1H, m), 4,03-4,04 (1H, m), 4,14-4,16 (1H, m), 7,61 (1H, d, J = 8,59 Hz), 12,38 (1H, s a). Espectro de masas (BAR): m/z 456 (M+H)⁺.

35 **(Ejemplo 77) Ácido**
trans(±)-2-[3-(Butilamino)-4-[[4-cloro-5-etil-1H-imidazol-2-il]carbonil]amino]piperidin-1-il]-1,3-benzotiazol-7-carboxílico

(Compuesto n° 77 ejemplificado)



(77a) trans(±)-4-Amino-3-hidroxipiperidin-1-carboxilato de terc-butilo

El compuesto se sintetizó de acuerdo con el procedimiento descrito en el siguiente documento.

40 J. Med. Chem., 41, 19, 1998, 3563-3567

(77b) trans(±)-4-[[4-Cloro-5-etil-1H-imidazol-2-il]carbonil]amino}-3-hidroxipiperidin-1-carboxilato de terc-butilo

Se realizó la misma operación que en el Ejemplo (1g) pero utilizando el trans(±)-4-amino-3-hidroxipiperidin-1-carboxilato de terc-butilo obtenido en el Ejemplo (77a) (510 mg, 2,36 mmol), ácido 4-cloro-5-etil-1H-imidazol-2-carboxílico obtenido de acuerdo con el procedimiento descrito en Ejemplo (1d) (440 mg, 2,14 mmol), clorhidrato de WSC (1,2 g, 6,26 mmol) y HOBT (284 mg, 2,10 mmol), para obtener 604,1 mg del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (76 %).

Espectro de RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆ δ (ppm): 1,14 (3H, t, J = 7,45 Hz), 1,40 (9H, s), 1,44-1,51 (1H, m), 1,67-1,74 (1H, m), 2,55 (2H, c, J = 7,45 Hz), 3,29-3,32 (4H, m), 3,42-3,48 (1H, m), 3,70-3,74 (1H, m), 3,86-3,99 (2H, m), 5,02 (1H, d, J = 5,15 Hz), 8,22 (1H, d, J = 9,16 Hz).

(77 c) 4-[[4-Cloro-5-etil-1H-imidazol-2-il]carbonil]amino]-3-oxopiperidin-1-carboxilato de terc-butilo

El trans(±)-4-[[4-cloro-5-etil-1H-imidazol-2-il]carbonil]amino]-3-hidroxipiperidin-1-carboxilato de terc-butilo obtenido en el Ejemplo (77b) (300 mg, 0,80 mmol) se disolvió en DMSO (3 ml). Se añadieron trietilamina (1,2 ml, 8,61 mmol) y complejo de trióxido de azufre-piridina (737 mg, 4,63 mmol), y la mezcla se agitó durante 15 horas. Se añadió acetato de etilo, a la solución de reacción. Esta se lavó con una solución de suero salino al 5 %, se secó con sulfato sódico anhidro, y a continuación se concentró a presión reducida. El compuesto resultante se utilizó en la siguiente reacción sin purificación.

(77d) trans(±)-3-(Butilamino)-4-[[4-cloro-5-etil-1H-imidazol-2-il]carbonil]amino]piperidin-1-carboxilato de terc-butilo y cis(±)-3-(butilamino)-4-[[4-cloro-5-etil-1H-imidazol-2-il]carbonil]amino]piperidin-1-carboxilato de terc-butilo

El 4-[[4-cloro-5-etil-1H-imidazol-2-il]carbonil]amino]-3-oxopiperidin-1-carboxilato de terc-butilo obtenido en el Ejemplo (77c) (aproximadamente 0,80 mmol) se disolvió en THF (5 ml). Se añadió butilamina (0,24 ml, 2,43 mmol), seguido de agitación durante dos horas. A continuación, metanol (4 ml), ácido acético (0,2 ml) y cianoborohidruro sódico (171 mg, 2,72 mmol) se añadieron a la solución de reacción, seguido de agitación durante una hora. Se añadió una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico a la solución de reacción, seguido de extracción con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó con sulfato sódico anhidro, y a continuación se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (disolvente de elución: hexano/acetato de etilo = 85/15, 75/25, 70/30, 1/1, acetato de etilo) para obtener 16,3 mg del isómero trans del compuesto del título (4,73 %) y 12,3 mg del isómero cis del compuesto del título (3,57 %).

Espectro de RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 0,89-0,96 (3H, m), 1,25 (3H, t, J = 7,55 Hz), 1,34-1,44 (2H, m), 1,47 (9H, s), 1,50-1,58 (1H, m), 1,75-1,86 (1H, m), 2,45-2,49 (2H, m), 2,68 (2H, c, J = 7,55 Hz), 2,78-2,96 (3H, m), 3,21-3,25 (1H, m), 3,87-3,93 (1H, m), 4,00-4,08 (2H, m), 4,22-4,25 (1H, m), 7,88 (1H, d, J = 8,02 Hz), 11,51 (1H, s a).: Espectro de RMN ¹H del isómero trans (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 0,86 (3H, t, J = 7,16 Hz), 1,26 (3H, t, J = 7,45 Hz), 1,38-1,44 (2H, m), 1,48 (9H, s), 1,65-1,83 (1H, m), 1,97-2,06 (1H, m), 2,34-2,59 (4H, m), 2,67-2,70 (3H, m), 2,82-2,84 (1H, m), 3,78-3,88 (1H, m), 4,00-4,11 (1H, m), 7,01-7,07 (1H, m).: cis (77e) trans(±)-2-[3-(Butilamino)-4-[[4-cloro-5-etil-1H-imidazol-2-il]carbonil]amino]piperidin-1-il]-1,3-benzotiazol-7-carboxilato de etilo

Se realizó la misma operación que en el Ejemplo (1h) pero utilizando el trans(±)-3-(butilamino)-4-[[4-cloro-5-etil-1H-imidazol-2-il]carbonil]amino]piperidin-1-carboxilato de terc-butilo obtenido en el Ejemplo (77d) (16,3 mg, 0,038 mmol), carbonato sódico (40 mg, 0,38 mmol) y 2-bromo-1,3-benzotiazol-7-carboxilato de etilo obtenido de acuerdo con el procedimiento descrito en Ejemplo (1f) (13,2 mg, 0,046 mmol), para obtener 15,5 mg del compuesto del título (76 %). Espectro de RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 0,89 (3H, t, J = 7,16 Hz), 1,27 (3H, t, J = 7,55 Hz), 1,34-1,42 (4H, m), 1,44 (3H, t, J = 7,11 Hz), 1,79-1,84 (1H, m), 1,97-2,00 (1H, m), 2,55-2,57 (1H, m), 2,70 (2H, c, J = 7,55 Hz), 2,87-2,90 (2H, m), 3,23-3,36 (2H, m), 4,21-4,27 (3H, m), 4,46 (2H, c, J = 7,11 Hz), 7,37-7,39 (1H, m), 7,71 (1H, d, J = 8,02 Hz), 7,81 (1H, d, J = 6,87 Hz), 7,93 (1H, d, J = 8,02 Hz), 11,55 (1H, s a).

(77f) Ácido trans(±)-2-[3-(Butilamino)-4-[[4-cloro-5-etil-1H-imidazol-2-il]carbonil]amino]piperidin-1-il]-1,3-benzotiazol-7-carboxílico

Se realizó la misma operación que en el Ejemplo (1i) pero utilizando el trans(±)-2-[3-(butilamino)-4-[[4-cloro-5-etil-1H-imidazol-2-il]carbonil]amino]piperidin-1-il]-1,3-benzotiazol-7-carboxilato de etilo obtenido en el Ejemplo (77e) (15,5 mg, 0,029 mmol) y una solución acuosa de hidróxido de litio 2 N (0,3 ml), para obtener 10,8 mg del compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo claro (73 %).

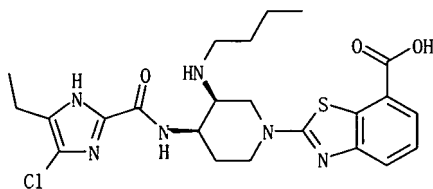
Espectro de RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆ δ (ppm): 0,81 (3H, t, J = 7,16 Hz), 1,14 (3H, t, J = 7,73 Hz), 1,27-1,35 (4H, m), 1,74-1,76 (1H, m), 1,90-1,92 (1H, m), 2,53-2,59 (2H, m), 2,73-2,75 (1H, m), 2,91 (1H, s a), 3,31-3,33 (3H, m), 3,37-3,39 (1H, m), 3,46-3,48 (1H, m), 4,01-4,03 (2H, m), 4,17-4,19 (1H, m), 7,37-7,38 (1H, m), 7,59-7,68 (2H, m), 8,05 (1H, d, J = 8,02 Hz).

Espectro de RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆ δ (ppm): 0,81 (3H, t, J = 7,16 Hz), 1,14 (3H, t, J = 7,73 Hz), 1,27-1,35 (4H, m), 1,74-1,76 (1H, m), 1,90-1,92 (1H, m), 2,53-2,59 (2H, m), 2,73-2,75 (1H, m), 2,91 (1H, s a), 3,31-3,33 (3H, m), 3,37-3,39 (1H, m), 3,46-3,48 (1H, m), 4,01-4,03 (2H, m), 4,17-4,19 (1H, m), 7,37-7,38 (1H, m), 7,59-7,68 (2H, m), 8,05 (1H, d, J = 8,02 Hz).

Espectro de masas (BAR): m/z 506 (M+H)⁺.

(Ejemplo 78) Ácido
cis(±)-2-[3-(butilamino)-4-[[4-cloro-5-etil-1H-imidazol-2-il]carbonil]amino]piperidin-1-il]-1,3-benzo-tiazol-7-carboxílico

(Compuesto n° 78 ejemplificado)



(78a) cis(±)-2-[3-(Butilamino)-4-[[4-cloro-5-etil-1H-imidazol-2-il]carbonil]amino]piperidin-1-il]-1,3-benzotiazol-7-carboxilato de etilo

Se realizó la misma operación que en el Ejemplo (1h) pero utilizando el cis(±)-3-(butilamino)-4-[[4-cloro-5-etil-1H-imidazol-2-il]carbonil]amino]piperidin-1-carboxilato de terc-butilo obtenido de acuerdo con el procedimiento descrito en Ejemplo (77d) (1, mg, 0,029 mmol), carbonato sódico (45 mg, 0,42 mmol) y 2-bromo-1,3-benzotiazol-7-carboxilato de etilo obtenido en el Ejemplo (1f) (10,4 mg, 0,036 mmol), para obtener 10,0 mg del compuesto del título (65 %).

Espectro de RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 0,89 (3H, t, J = 7,16 Hz), 1,27 (3H, t, J = 7,45 Hz), 1,31-1,37 (4H, m), 1,44 (3H, t, J = 7,16 Hz), 1,69-1,77 (1H, m), 2,20-2,22 (1H, m), 2,60-2,63 (1H, m), 2,69-2,72 (3H, m), 2,80-2,82 (1H, m), 2,95-2,99 (1H, m), 3,22-3,28 (1H, m), 3,94-4,01 (1H, m), 4,27-4,30 (1H, m), 4,45-4,46 (3H, m), 7,12 (1H, d, J = 8,59 Hz), 7,37-7,39 (1H, m), 7,72 (1H, d, J = 8,02 Hz), 7,81 (1H, d, J = 8,02 Hz).

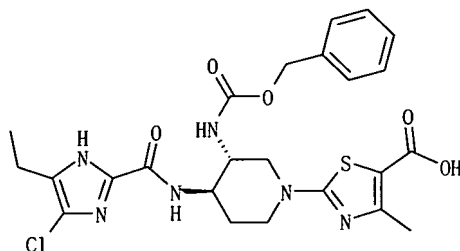
(78b) Ácido cis(±)-2-[3-(Butilamino)-4-[[4-cloro-5-etil-1H-imidazol-2-il]carbonil]amino]piperidin-1-il]-1,3-benzotiazol-7-carboxílico

Se realizó la misma operación que en el Ejemplo (1i) pero utilizando el cis(±)-2-[3-(butilamino)-4-[[4-cloro-5-etil-1H-imidazol-2-il]carbonil]amino]piperidin-1-il]-1,3-benzotiazol-7-carboxilato de etilo obtenido en el Ejemplo (78a) (10,0 mg, 0,019 mmol) y una solución acuosa de hidróxido de litio 2 N (0,3 ml), para obtener 6,9 mg del compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo claro (73 %).

Espectro de RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 0,82 (3H, t, J = 7,45 Hz), 1,14 (3H, t, J = 7,45 Hz), 1,24-1,30 (4H, m), 1,78-1,80 (1H, m), 1,87-1,89 (1H, m), 2,53-2,61 (2H, m), 2,98-3,00 (1H, m), 3,26-3,30 (3H, m), 3,92-3,94 (1H, m), 4,08-4,10 (2H, m), 4,24-4,26 (1H, m), 7,36 (1H, t, J = 7,73 Hz), 7,61-7,65 (2H, m), 8,46 (1H, d, J = 8,02 Hz). Espectro de masas (IEN): m/z 506 (M+H)⁺.

(Ejemplo 79) Ácido
trans(±)-2-[3-[[benciloxi]carbonil]amino]-4-[[4-cloro-5-etil-1H-imidazol-2-il]carbonil]amino]piperidin-1-il]-4-metil-1,3-tiazol-5-carboxílico

(Compuesto n° 79 ejemplificado)



(79a) trans(±)-4-[[Benciloxi]carbonil]amino]-3-[[metilsulfonil]oxi]piperidin-1-carboxilato de terc-butilo

El compuesto se sintetizó de acuerdo con el procedimiento descrito en el siguiente documento.

Documento WO 2005/66176 A1

(79b) trans(±)-4-Azido-3-[[benciloxi]carbonil]amino]piperidin-1-carboxilato de terc-butilo

trans(±)-4-[[Benciloxi]carbonil]amino]-3-[[metilsulfonil]oxi]piperidin-1-carboxilato de terc-butilo obtenido en el Ejemplo (79a) (538,1 mg, 1,26 mmol) se disolvió en DMF (12 ml). Se añadieron trimetilsilil azida (0,72 ml, 5,42 mmol) y TBAF (solución 1 M en THF, 5,3 ml), y la mezcla se agitó a 80 °C durante 3,5 horas. Se añadió acetato de etilo a la solución de reacción, y la fase orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de hidróxido sódico 1 N solución salina al 5 %, y se secó con sulfato sódico anhidro. El residuo obtenido mediante concentración a presión reducida se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (disolvente de elución: hexano/acetato de etilo = 95/5, 85/15,

65/35) para obtener 265,6 mg del compuesto del título en forma de una sustancia oleosa incolora (56 %).
Espectro de RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 1,45 (9H, s), 1,63-1,68 (1H, m), 1,88-2,05 (1H, m), 3,21-3,33 (1H, m), 3,54-3,60 (2H, m), 3,76-3,87 (1H, m), 4,98-5,01 (1H, m), 5,09-5,16 (3H, m), 7,30-7,39 (5H, m).

(79c) trans(±)-4-Amino-3-[[benciloxi]carbonil]amino]piperidin-1-carboxilato de terc-butilo

- 5 El trans(±)-4-azido-3-[[benciloxi]carbonil]amino]piperidin-1-carboxilato de terc-butilo obtenido en el Ejemplo (79b) (265,6 mg, 0,71 mmol) se disolvió en THF (6 ml) y DMF (3 ml). Cloruro de níquel dihidrato (345 mg, 1,42 mmol) y borohidruro sódico (117 mg, 2,85 mmol) se añadieron con enfriamiento de hielo, y la mezcla se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 30 minutos. Se añadió una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico a la solución de reacción, seguido de filtración a través de celite y extracción con acetato de etilo. La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro y a continuación se concentró a presión reducida. El compuesto resultante se utilizó en la siguiente reacción sin purificación.

(79d) trans(±)-3-[[Benciloxi]carbonil]amino]-4-[[4-cloro-5-etil-1H-imidazol-2-il]carbonil]amino]piperidin-1-carboxilato de terc-butilo

- 15 Se realizó la misma operación que en el Ejemplo (1g) pero utilizando el trans(±)-4-amino-3-[[benciloxi]carbonil]amino]piperidin-1-carboxilato de terc-butilo obtenido en el Ejemplo (79c) (98 mg, 0,28 mmol), ácido 4-cloro-5-etil-1H-imidazol-2-carboxílico obtenido de acuerdo con el procedimiento descrito en Ejemplo (1d) (48 mg, 0,25 mmol), clorhidrato de WSC (150 mg, 0,78 mmol) y HOBT (35 mg, 0,26 mmol), para obtener 88,2 mg del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (69 %).

20 Espectro de RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 1,20-1,27 (3H, m), 1,48 (9H, s), 1,66-1,69 (1H, m), 1,94-1,96 (1H, m), 2,64-2,73 (3H, m), 3,46-3,51 (1H, m), 3,91-4,09 (2H, m), 4,42-4,44 (1H, m), 5,09-5,17 (3H, m), 7,01 (1H, d, J = 9,17 Hz), 7,30-7,37 (5H, m).

(79e)

trans(±)-2-(3-[[Benciloxi]carbonil]amino)-4-[[4-cloro-5-etil-1H-imidazol-2-il]carbonil]amino]piperidin-1-il)-4-metil-1,3-tiazol-5-carboxilato de etilo

- 25 Se realizó la misma operación que en el Ejemplo (1h) pero utilizando el trans(±)-3-[[benciloxi]carbonil]amino]-4-[[4-cloro-5-etil-1H-imidazol-2-il]carbonil]amino]piperidin-1-carboxilato de terc-butilo obtenido en el Ejemplo (79d) (85 mg, 0,17 mmol), carbonato sódico (160 mg, 1,51 mmol) y 2-bromo-4-metil-1,3-tiazol-5-carboxilato de etilo (55 mg, 0,22 mmol), para obtener 82,3 mg del compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo (85 %).

30 Espectro de RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 1,15 (3H, t, J = 7,45 Hz), 1,24 (3H, t, J = 7,11 Hz), 1,79-1,88 (2H, m), 2,45 (3H, s), 2,56 (2H, c, J = 7,45 Hz), 2,99-3,02 (1H, m), 3,15-3,17 (1H, m), 3,71-3,78 (1H, m), 3,94-4,04 (3H, m), 4,18 (2H, c, J = 7,11 Hz), 4,95 (1H, d, J = 12,60 Hz), 5,07 (1H, d, J = 12,60 Hz), 7,24-7,28 (6H, m), 8,43 (1H, d, J = 9,16 Hz).

(79f)

35 trans(±)-2-(3-[[benciloxi]carbonil]amino)-4-[[4-cloro-5-etil-1H-imidazol-2-il]carbonil]amino]piperidin-1-il)-4-metil-1,3-tiazol-5-carboxílico Ácido

Se realizó la misma operación que en el Ejemplo (1i) pero utilizando el trans(±)-2-(3-[[benciloxi]carbonil]amino)-4-[[4-cloro-5-etil-1H-imidazol-2-il]carbonil]amino]piperidin-1-il)-4-metil-1,3-tiazol-5-carboxilato de etilo obtenido en el Ejemplo (79e) (20 mg, 0,035 mmol) y una solución acuosa de hidróxido de litio 2 N (0,6 ml), para obtener 16,1 mg del compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo (85 %).

40 Espectro de RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 1,15 (3H, t, J = 7,45 Hz), 1,77-1,87 (2H, m), 2,42 (3H, s), 2,56 (2H, c, J = 7,45 Hz), 2,96-2,99 (1H, m), 3,13-3,15 (1H, m), 3,76-3,85 (2H, m), 4,02-4,05 (2H, m), 4,95 (1H, d, J = 12,60 Hz), 5,06 (1H, d, J = 12,60 Hz), 7,07-7,40 (6H, m), 8,43 (1H, d, J = 8,59 Hz). Espectro de masas (IEN): m/z 548 (M+H)⁺.

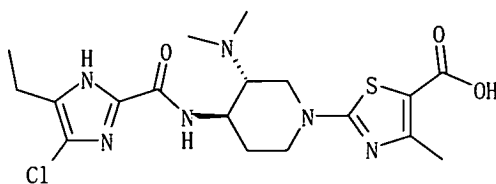
(Ejemplo

80)

Ácido

45 **trans(±)-2-[4-[[4-cloro-5-etil-1H-imidazol-2-il]carbonil]amino]-3-(dimetilamino)piperidin-1-il]-4-metil-1,3-tiazol-5-carboxílico**

(Compuesto n° 80 ejemplificado)



(80a)

50 trans(±)-2-(3-Amino-4-[[4-cloro-5-etil-1H-imidazol-2-il]carbonil]amino]piperidin-1-il)-4-metil-1,3-tiazol-5-carboxilato de etilo

Una solución de ácido bromhídrico en ácido acético (1 ml) se añadió al trans(±)-2-(3-[[[benciloxi]carbonil]amino]-4-[[[4-cloro-5-etil-1H-imidazol-2-il]carbonil]amino]piperidin-1-il]-4-metil-1,3-tiazol-5-carboxilato de etilo obtenido de acuerdo con el procedimiento descrito en Ejemplo (79e) (62 mg, 0,11 mmol), y la mezcla se agitó durante 25 minutos. Se añadió una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico a la solución de reacción. La purificación mediante cromatografía en gel de sílice de fase invertida (disolvente de elución: agua destilada, agua destilada/THF = 70/30, 60/40) produjo 51,3 mg del compuesto del título (100 %).

(80b)

trans(±)-2-[4-[[[4-Cloro-5-etil-1H-imidazol-2-il]carbonil]amino]-3-(dimetilamino)piperidin-1-il]-4-metil-1,3-tiazol-5-carboxilato de etilo

Se realizó la misma operación que en el Ejemplo (77d) pero utilizando el trans(±)-2-(3-amino-4-[[[4-cloro-5-etil-1H-imidazol-2-il]carbonil]amino]piperidin-1-il)-4-metil-1,3-tiazol-5-carboxilato de etilo obtenido en el Ejemplo (80a) (25,2 mg, 0,053 mmol), solución acuosa de formalina (30 µl) y (triacetoxi)borohidruro sódico (111 mg, 0,52 mmol), para obtener 13,4 mg del compuesto del título (54 %). Espectro de RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 1,26 (3H, t, J = 7,73 Hz), 1,33 (3H, t, J = 7,16 Hz), 1,53-1,65 (1H, m), 2,39 (6H, s), 2,45-2,51 (1H, m), 2,55 (3H, s), 2,65-2,73 (3H, m), 2,97-3,13 (2H, m), 3,95-4,08 (2H, m), 4,24-4,27 (3H, m), 7,43-7,48 (1H, m), 11,51 (1H, s a).

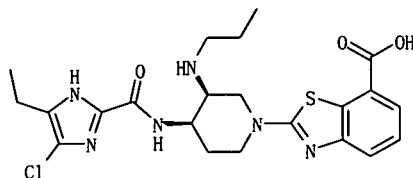
(80c)

trans(±)-2-[4-[[[4-cloro-5-etil-1H-imidazol-2-il]carbonil]amino]-3-(dimetilamino)piperidin-1-il]-4-metil-1,3-tiazol-5-carboxílico

Se realizó la misma operación que en el Ejemplo (1i) pero utilizando el trans(±)-2-[4-[[[4-cloro-5-etil-1H-imidazol-2-il]carbonil]amino]-3-(dimetilamino)piperidin-1-il]-4-metil-1,3-tiazol-5-carboxilato de etilo obtenido en el Ejemplo (80b) (13,4 mg, 0,035 mmol) y una solución acuosa de hidróxido de litio 2 N (0,6 ml), para obtener 13 mg del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (100 %). Espectro de RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 1,26 (3H, t, J = 7,73 Hz), 1,52-1,67 (2H, m), 2,56 (6H, s), 2,65-2,71 (2H, m), 3,02-3,14 (2H, m), 4,04-4,25 (4H, m), 7,16-7,29 (1H, m). Espectro de masas (IEN): m/z 441 (M+H)⁺.

(Ejemplo 81) Ácido cis(±)-2-[4-[[[4-cloro-5-etil-1H-imidazol-2-il]carbonil]amino]-3-(propilamino)piperidin-1-il]-1,3-benzotiazol-7-carboxílico

(Compuesto n° 81 ejemplificado)



(81a) cis(±)-4-Amino-3-azidopiperidin-1-carboxilato de terc-butilo

El compuesto se sintetizó de acuerdo con el procedimiento descrito en el siguiente documento.

Documento WO 2006/087543 A1

(81b) Cloruro de 4-cloro-5-etil-1H-imidazol-2-carbonilo

El ácido 4-cloro-5-etil-1H-imidazol-2-carboxílico obtenido de acuerdo con el procedimiento descrito en Ejemplo (1d) (55 mg, 0,29 mmol) se disolvió en cloruro de tionilo (1,5 ml), y la mezcla se agitó a 50 °C durante 75 minutos. La solución de reacción se concentró a presión reducida. El compuesto resultante se utilizó en la siguiente reacción sin purificación.

(81c) cis(±)-3-Azido-4-[[[4-cloro-5-etil-1H-imidazol-2-il]carbonil]amino]piperidin-1-carboxilato de terc-butilo

Cis(±)-4-amino-3-azidopiperidin-1-carboxilato de terc-butilo obtenido en el Ejemplo (81a) (aproximadamente 0,29 mmol) se disolvió en diclorometano (4 ml). Se añadió diisopropilamina (0,2 ml, 1,15 mmol) y el cloruro de 4-cloro-5-etil-1H-imidazol-2-carbonilo obtenido en el Ejemplo (81b) (aproximadamente 0,29 mmol), seguido por agitación durante 2,5 horas. Se añadió diclorometano a la solución de reacción, y la fase orgánica se lavó con ácido clorhídrico 1 N, una solución acuosa de hidróxido sódico 1 N y salmuera, y se secó con sulfato sódico anhidro. El residuo obtenido mediante concentración a presión reducida se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (disolvente de elución: hexano/acetato de etilo = 90/10, 70/30, 55/45) para obtener 90,4 mg del compuesto del título (78 %).

Espectro de RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 1,26 (3H, t, J = 7,68 Hz), 1,49 (9H, s), 1,62-1,71 (1H, m), 1,77-1,86 (1H, m), 2,69 (3H, c, J = 7,68 Hz), 2,73-2,83 (1H, m), 3,01-3,14 (1H, m), 3,89 (1H, s a), 4,13-4,20 (1H, m), 4,26-4,51 (2H, m),

7,25-7,27 (1H, m), 11,24 (1H, s a).

(81d) cis(±)-2-(3-Azido-4-[[4-cloro-5-etil-1H-imidazol-2-il]carbonil]amino)piperidin-1-il)-1,3-benzotiazol-7-carboxilato de etilo

5 Se realizó la misma operación que en el Ejemplo (1h) pero utilizando el cis(±)-3-(azido)-4-[[4-cloro-5-etil-1H-imidazol-2-il]carbonil]amino)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo obtenido en el Ejemplo (81c) (90 mg, 0,23 mmol), una solución de ácido clorhídrico 4 N en acetato de etilo (4 ml), carbonato sódico (216 mg, 2,04 mmol) y 2-bromo-1,3-benzotiazol-7-carboxilato de etilo obtenido en el Ejemplo (1f) (83 mg, 0,29 mmol), para obtener 84,2 mg del compuesto del título (74 %).

10 Espectro de RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 1,28 (3H, t, J = 7,45 Hz), 1,44 (3H, t, J = 7,11 Hz), 1,83-1,90 (1H, m), 2,01-2,11 (1H, m), 2,70 (2H, c, J = 7,45 Hz), 3,27-3,35 (1H, m), 3,48-3,52 (1H, m), 4,08-4,10 (1H, m), 4,25-4,36 (2H, m), 4,46 (2H, c, J = 7,11 Hz), 4,61-4,63 (1H, m), 7,23-7,25 (1H, m), 7,38-7,39 (1H, m), 7,73 (1H, t, J = 4,01 Hz), 7,82 (1H, dd, J = 7,45, 1,15 Hz), 10,49 (1H, s a).

(81e) cis(±)-2-(3-Amino-4-[[4-cloro-5-etil-1H-imidazol-2-il]carbonil]amino)piperidin-1-il)-1,3-benzotiazol-7-carboxilato de etilo

15 El cis(±)-2-(3-azido-4-[[4-cloro-5-etil-1H-imidazol-2-il]carbonil]amino)piperidin-1-il)-1,3-benzotiazol-7-carboxilato de etilo obtenido en el Ejemplo (81d) (84 mg, 0,17 mmol) se disolvió en THF (3 ml). Se añadieron trifetilfosfina (63 mg, 0,24 mmol) y agua destilada (0,2 ml), y la mezcla se calentó a temperatura de reflujo durante 15 horas. La solución de reacción se concentró a presión reducida y el sólido precipitado se recogió por filtración, para obtener 59,6 mg del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (75 %).

20 Espectro de RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 1,14 (3H, t, J = 7,68 Hz), 1,37 (3H, t, J = 7,11 Hz), 1,76-1,78 (1H, m), 1,86-1,92 (1H, m), 2,56 (2H, c, J = 7,68 Hz), 3,31-3,34 (2H, m), 3,54-3,62 (1H, m), 3,95-3,97 (1H, m), 4,07-4,19 (2H, m), 4,39 (2H, c, J = 7,11 Hz), 7,42-7,43 (1H, m), 7,67-7,71 (2H, m), 8,06-8,10 (1H, m).

(81f)

25 cis(±)-2-[4-[[4-Cloro-5-etil-1H-imidazol-2-il]carbonil]amino]-3-(propilamino)piperidin-1-il]-1,3-benzo-tiazol-7-carboxilat o de etilo

Se realizó la misma operación que en el Ejemplo (77d) pero utilizando el cis(±)-2-(3-amino-4-[[4-cloro-5-etil-1H-imidazol-2-il]carbonil]amino)piperidin-1-il)-1,3-benzotiazol-7-carboxilato de etilo obtenido en el Ejemplo (81e) (38 mg, 0,080 mmol), 1-propanal (7 µl, 0,097 mmol) y (triacetoxi)borohidruro sódico (80 mg, 0,38 mmol), para obtener 31,9 mg del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (77 %).

30 Espectro de RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 0,92 (3H, t, J = 7,45 Hz), 1,27 (3H, t, J = 7,55 Hz), 1,45 (3H, t, J = 7,11 Hz), 1,47-1,58 (2H, m), 1,77-1,87 (1H, m), 1,98-2,00 (1H, m), 2,50-2,57 (1H, m), 2,70 (2H, c, J = 7,55 Hz), 2,83-2,86 (1H, m), 2,91-2,92 (1H, m), 3,24-3,39 (2H, m), 4,17-4,30 (3H, m), 4,46 (2H, c, J = 7,11 Hz), 7,36-7,40 (1H, m), 7,70-7,73 (1H, m), 7,80-7,83 (1H, m), 7,92 (1H, d, J = 8,59 Hz), 11,54 (1H, s a).

35 (81g) Ácido cis(±)-2-[4-[[4-cloro-5-etil-1H-imidazol-2-il]carbonil]amino]-3-(propilamino)piperidin-1-il]-1,3-benzo-tiazol-7-carboxílico

Se realizó la misma operación que en el Ejemplo (1i) pero utilizando el cis(±)-2-[4-[[4-cloro-5-etil-1H-imidazol-2-il]carbonil]amino]-3-(propilamino)piperidin-1-il]-1,3-benzotiazol-7-carboxilato de etilo obtenido en el Ejemplo (81f) (31,9 mg, 0,061 mmol) y una solución acuosa de hidróxido de litio 2 N (2 ml), para obtener 20,7 mg del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (69 %).

40 Espectro de RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 0,86 (3H, t, J = 7,45 Hz), 1,15 (3H, t, J = 7,68 Hz), 1,39-1,51 (2H, m), 1,76-1,85 (1H, m), 1,89-2,00 (1H, m), 2,56 (2H, c, J = 7,68 Hz), 2,72-2,87 (1H, m), 3,31-3,33 (3H, m), 3,43-3,68 (1H, m), 3,98-4,04 (2H, m), 4,24-4,38 (1H, m), 7,39-7,41 (1H, m), 7,63-7,71 (2H, m). Espectro de masas (IEN): m/z 492 (M+H)⁺.

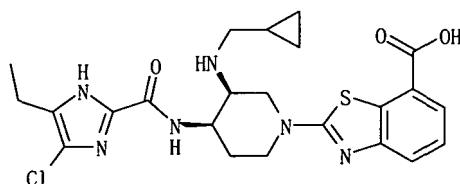
(Ejemplo

82)

Ácido

45 **cis(±)-2-(4-[[4-cloro-5-etil-1H-imidazol-2-il]carbonil]amino)-3-[(ciclopropilmetil)amino]piperidin-1-il)-1,3-benzo tiazol-7-carboxílico**

(Compuesto n° 82 ejemplificado)



50 (82a) cis(±)-2-(4-[[4-Cloro-5-etil-1H-imidazol-2-il]carbonil]amino)-3-[(ciclopropilmetil)amino]piperidin-1-il)-1,3-benzo-tiazol-7-carboxilato de etilo

Se realizó la misma operación que en el Ejemplo (77d) pero utilizando el cis(±)-2-(3-amino-4-[[4-cloro-5-etil-1H-imidazol-2-il)carbonil]amino]piperidin-1-il)-1,3-benzotiazol-7-carboxilato de etilo obtenido de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo (81e) (37 mg, 0,071 mmol), ciclopropanocarbaldehído (6,5 µl, 0,087 mmol) y (triacetoxi)borohidruro sódico (44 mg, 0,21 mmol), para obtener

35,3 mg del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (93 %).
Espectro de RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 0,01-0,07 (1H, m), 0,16-0,18 (1H, m), 0,35-0,42 (1H, m), 0,44-0,51 (1H, m), 0,96-1,00 (1H, m), 1,28 (3H, t, J = 7,57 Hz), 1,44 (3H, t, J = 7,15 Hz), 1,81-1,87 (1H, m), 1,97-2,01 (1H, m), 2,44-2,52 (1H, m), 2,68-2,72 (3H, m), 2,97-2,97 (1H, m), 3,28-3,35 (2H, m), 4,17-4,32 (3H, m), 4,45 (2H, c, J = 7,15 Hz), 7,37-7,39 (1H, m), 7,69-7,72 (1H, m), 7,81 (1H, d, J = 7,79 Hz), 7,94 (1H, d, J = 8,25 Hz), 11,31 (1H, s a).

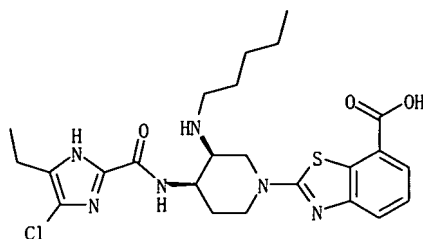
(82b) Ácido
cis(±)-2-(4-[[4-cloro-5-etil-1H-imidazol-2-il)carbonil]amino]-3-[(ciclopropilmetil)amino]piperidin-1-il)-1,3-benzotiazol-7-carboxílico

Se realizó la misma operación que en el Ejemplo (1i) pero utilizando el cis(±)-2-(4-[[4-cloro-5-etil-1H-imidazol-2-il)carbonil]amino]-3-[(ciclopropilmetil)amino]piperidin-1-il)-1,3-benzotiazol-7-carboxilato de etilo obtenido en el Ejemplo (82a) (35,3 mg, 0,066 mmol) y una solución acuosa de hidróxido de litio 2 N (2 ml), para obtener 30,4 mg del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (91 %).

Espectro de RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 0,04-0,05 (1H, m), 0,12-0,14 (1H, m), 0,31-0,40 (2H, m), 0,85-0,86 (1H, m), 1,14 (3H, t, J = 7,57 Hz), 1,72-1,81 (1H, m), 1,86-1,98 (1H, m), 2,52-2,60 (2H, m), 3,00-3,02 (1H, m), 3,28-3,32 (2H, m), 3,39-3,53 (2H, m), 4,01-4,05 (2H, m), 4,19-4,22 (1H, m), 7,37-7,39 (1H, m), 7,60-7,67 (2H, m), 8,05-8,12 (1H, m). Espectro de masas (IEN): m/z 504 (M+H)⁺.

(Ejemplo 83) Ácido
cis(±)-2-[4-[[4-cloro-5-etil-1H-imidazol-2-il)carbonil]amino]-3-(pentilamino)piperidin-1-il]-1,3-benzotiazol-7-carboxílico

(Compuesto n° 83 ejemplificado)



(83a)
cis(±)-2-[4-[[4-cloro-5-etil-1H-imidazol-2-il)carbonil]amino]-3-(pentilamino)piperidin-1-il]-1,3-benzotiazol-7-carboxilato de etilo

Se realizó la misma operación que en el Ejemplo (77d) pero utilizando el cis(±)-2-(3-amino-4-[[4-cloro-5-etil-1H-imidazol-2-il)carbonil]amino]piperidin-1-il)-1,3-benzotiazol-7-carboxilato de etilo obtenido de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo (81e) (30 mg, 0,063 mmol), 1-pentanal (14 µl, 0,13 mmol) y (triacetoxi)borohidruro sódico (120 mg, 0,57 mmol), para obtener 30,8 mg del compuesto del título en forma de una sustancia oleosa incolora (90 %).

Espectro de RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 0,84 (3H, t, J = 7,16 Hz), 1,25-1,34 (7H, m), 1,44-1,45 (6H, m), 1,47-1,58 (2H, m), 1,79-1,84 (1H, m), 1,97-2,00 (1H, m), 2,54-2,56 (1H, m), 2,70 (2H, c, J = 7,64 Hz), 2,85-2,91 (2H, m), 3,27-3,32 (2H, m), 4,17-4,38 (3H, m), 4,45 (2H, c, J = 7,06 Hz), 7,36-7,39 (1H, m), 7,71 (1H, d, J = 8,02 Hz), 7,81 (1H, t, J = 4,30 Hz), 7,92 (1H, d, J = 8,02 Hz), 11,40 (1H, s a).

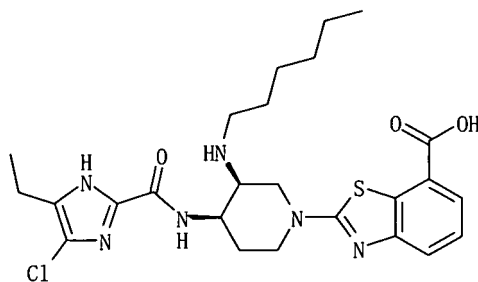
(83b) Ácido
cis(±)-2-[4-[[4-cloro-5-etil-1H-imidazol-2-il)carbonil]amino]-3-(pentilamino)piperidin-1-il]-1,3-benzotiazol-7-carboxílico

Se realizó la misma operación que en el Ejemplo (1i) pero utilizando cis(±)-2-[4-[[4-cloro-5-etil-1H-imidazol-2-il)carbonil]amino]-3-(pentilamino)piperidin-1-il]-1,3-benzotiazol-7-carboxilato de etilo obtenido en el Ejemplo (83a) (30,8 mg, 0,056 mmol) y una solución acuosa de hidróxido de litio 2 N (2 ml), para obtener 26,2 mg del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (90 %).

Espectro de RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 0,78 (3H, t, J = 6,87 Hz), 1,14 (3H, t, J = 7,55 Hz), 1,20-1,28 (4H, m), 1,37-1,49 (4H, m), 1,74-1,84 (1H, m), 1,88-2,01 (1H, m), 2,56 (2H, c, J = 7,55 Hz), 3,31-3,34 (3H, m), 3,94-4,12 (3H, m), 7,39-7,41 (1H, m), 7,65-7,68 (2H, m). Espectro de masas (IEN): m/z 520 (M+H)⁺.

(Ejemplo 84) Ácido
cis(±)-2-[4-[[4-cloro-5-etil-1H-imidazol-2-il)carbonil]amino]-3-(hexilamino)piperidin-1-il]-1,3-benzotiazol-7-carboxílico

(Compuesto n° 84 ejemplificado)



(84a) cis(±)-2-[4-[[4-(4-cloro-5-etil-1H-imidazol-2-il)carbonyl]amino]-3-(hexilamino)piperidin-1-il]-1,3-benzotiazol-7-carboxilato de etilo

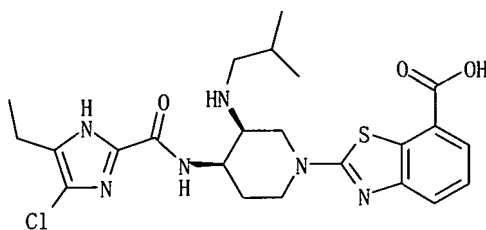
- 5 Se realizó la misma operación que en el Ejemplo (77d) pero utilizando el cis(±)-2-(3-amino-4-[[4-(4-cloro-5-etil-1H-imidazol-2-il)carbonyl]amino]piperidin-1-il)-1,3-benzotiazol-7-carboxilato de etilo obtenido de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo (81e) (30 mg, 0,063 mmol), 1-hexanal (22 µl, 0,18 mmol) y (triacetoxi)borohidruro sódico (175 mg, 0,83 mmol), para obtener 28,4 mg del compuesto del título en forma de una sustancia oleosa incolora (80 %).
- 10 Espectro de RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 0,83 (3H, t, J = 6,87 Hz), 1,20-1,35 (9H, m), 1,48 (5H, m), 1,79-1,84 (1H, m), 1,96-2,00 (1H, m), 2,53-2,58 (1H, m), 2,70 (2H, c, J = 7,64 Hz), 2,87-2,90 (2H, m), 3,27-3,32 (2H, m), 4,19-4,34 (3H, m), 4,45 (2H, c, J = 7,26 Hz), 7,36-7,39 (1H, m), 7,69-7,72 (1H, m), 7,81 (1H, d, J = 7,45 Hz), 7,91 (1H, d, J = 8,02 Hz), 11,42 (1H, s a).

15 (84b) Ácido cis(±)-2-[4-[[4-(4-cloro-5-etil-1H-imidazol-2-il)carbonyl]amino]-3-(hexilamino)piperidin-1-il]-1,3-benzotiazol-7-carboxílico

- Se realizó la misma operación que en el Ejemplo (1i) pero utilizando cis(±)-2-[4-[[4-(4-cloro-5-etil-1H-imidazol-2-il)carbonyl]amino]-3-(hexilamino)piperidin-1-il]-1,3-benzotiazol-7-carboxilato de etilo obtenido en el Ejemplo (84a) (28,4 mg, 0,051 mmol) y una solución acuosa de hidróxido de litio 2 N (2 ml), para obtener 25,0 mg del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (93 %).
- 20 Espectro de RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 0,78-0,84 (3H, m), 1,15 (3H, t, J = 7,45 Hz), 1,20-1,27 (8H, m), 1,51-1,53 (2H, m), 1,85-1,94 (1H, m), 1,96-2,07 (1H, m), 2,57 (2H, c, J = 7,45 Hz), 3,31-3,33 (3H, m), 3,94-3,96 (2H, m), 4,11-4,13 (1H, m), 7,42-7,44 (1H, m), 7,68-7,71 (3H, m). Espectro de masas (IEN): m/z 534 (M+H)⁺.

25 **(Ejemplo 85) Ácido cis(±)-2-[4-[[4-(4-cloro-5-etil-1H-imidazol-2-il)carbonyl]amino]-3-[(2-metilpropil)amino]piperidin-1-il]-1,3-benzotiazol-7-carboxílico**

(Compuesto n° 85 ejemplificado)



(85a) cis(±)-2-[4-[[4-(4-cloro-5-etil-1H-imidazol-2-il)carbonyl]amino]-3-[(2-metilpropil)amino]piperidin-1-il]-1,3-benzotiazol-7-carboxilato de etilo

- 30 Se realizó la misma operación que en el Ejemplo (77d) pero utilizando el cis(±)-2-(3-amino-4-[[4-(4-cloro-5-etil-1H-imidazol-2-il)carbonyl]amino]piperidin-1-il)-1,3-benzotiazol-7-carboxilato de etilo obtenido de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo (81e) (30 mg, 0,063 mmol), 2-metilpropanal (7 µl, 0,077 mmol) y (triacetoxi)borohidruro sódico (60 mg, 0,28 mmol), para obtener 29,6 mg del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (88 %).
- 35 Espectro de RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 0,88 (3H, d, J = 6,87 Hz), 0,94 (3H, d, J = 6,87 Hz), 1,26 (3H, t, J = 7,73 Hz), 1,44 (3H, t, J = 7,11 Hz), 1,65-1,71 (1H, m), 1,79-1,84 (1H, m), 1,94-2,02 (1H, m), 2,33-2,39 (1H, m), 2,68-2,71 (3H, m), 2,87-2,89 (1H, m), 3,26-3,35 (2H, m), 4,20-4,28 (3H, m), 4,45 (2H, c, J = 7,11 Hz), 7,37-7,38 (1H, m), 7,71 (1H, d, J = 8,02 Hz), 7,79-7,83 (1H, m), 7,89 (1H, d, J = 8,59 Hz), 10,55 (1H, s a).

40 (85b) Ácido cis(±)-2-[4-[[4-(4-cloro-5-etil-1H-imidazol-2-il)carbonyl]amino]-3-[(2-metilpropil)amino]piperidin-1-il]-1,3-benzotiazol-7-carboxílico

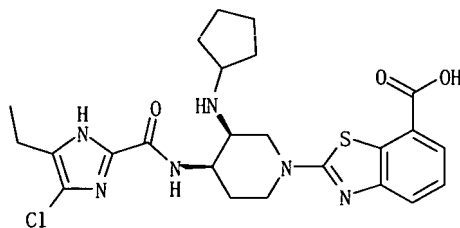
Se realizó la misma operación que en el Ejemplo (1i) pero utilizando el *cis*(±)-2-(4-[[4-cloro-5-etil-1H-imidazol-2-il]carbonil]amino)-3-[(2-metilpropil)amino]piperidin-1-il)-1,3-benzotiazol-7-carboxilato de etilo obtenido en el Ejemplo (85a) (29,6 mg, 0,051 mmol) y una solución acuosa de hidróxido de litio 2 N (2 ml), para obtener 25,1 mg del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (90 %).

Espectro de RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆ δ (ppm): 0,81-0,92 (6H, m), 1,14 (3H, t, J = 7,55 Hz), 1,60-1,85 (2H, m), 1,90-2,01 (2H, m), 2,56 (2H, c, J = 7,55 Hz), 3,16-3,17 (1H, m), 3,30-3,34 (3H, m), 3,92-4,11 (3H, m), 7,39-7,41 (1H, m), 7,65-7,68 (2H, m).

Espectro de masas (BAR): m/z 506 (M+H)⁺.

(Ejemplo 86) Ácido
***cis*(±)-2-[4-[[4-cloro-5-etil-1H-imidazol-2-il]carbonil]amino]-3-(ciclopentilamino)piperidin-1-il]-1,3-benzotiazol-7-carboxílico**

(Compuesto n° 86 ejemplificado)



(86a) *cis*(±)-2-[4-[[4-Cloro-5-etil-1H-imidazol-2-il]carbonil]amino]-3-(ciclopentilamino)piperidin-1-il]-1,3-benzotiazol-7-carboxilato de etilo

Se realizó la misma operación que en el Ejemplo (77d) pero utilizando el *cis*(±)-2-(3-amino-4-[[4-cloro-5-etil-1H-imidazol-2-il]carbonil]amino)piperidin-1-il)-1,3-benzotiazol-7-carboxilato de etilo obtenido de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo (81e) (30 mg, 0,063 mmol), ciclopentanona (33,5 µl, 0,038 mmol) y (triacetoxi)borohidruro sódico (175 mg, 0,83 mmol), para obtener 25,6 mg del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (75 %).

Espectro de RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 1,27 (5H, m), 1,34-1,41 (1H, m), 1,44 (3H, t, J = 7,11 Hz), 1,50-1,60 (1H, m), 1,67-1,86 (5H, m), 1,94-1,97 (1H, m), 2,69 (2H, c, J = 7,68 Hz), 2,93-2,93 (1H, m), 3,20-3,34 (3H, m), 4,16-4,19 (1H, m), 4,28-4,30 (2H, m), 4,46 (2H, c, J = 7,11 Hz), 7,37-7,39 (1H, m), 7,71 (1H, dd, J = 8,02, 1,15 Hz), 7,81 (1H, dd, J = 8,02, 1,15 Hz), 7,89 (1H, d, J = 8,59 Hz), 11,01 (1H, s a).

(86b) Ácido
cis(±)-2-[4-[[4-cloro-5-etil-1H-imidazol-2-il]carbonil]amino]-3-(ciclopentilamino)piperidin-1-il]-1,3-benzotiazol-7-carboxílico

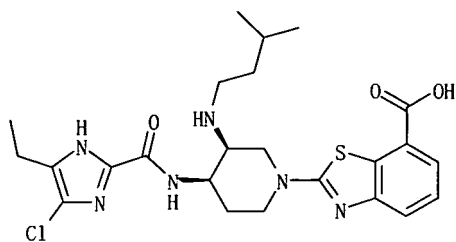
Se realizó la misma operación que en el Ejemplo (1i) pero utilizando el *cis*(±)-2-[4-[[4-cloro-5-etil-1H-imidazol-2-il]carbonil]amino]-3-(ciclopentilamino)piperidin-1-il]-1,3-benzotiazol-7-carboxilato de etilo obtenido en el Ejemplo (86a) (25,6 mg, 0,047 mmol) y una solución acuosa de hidróxido de litio 2 N (2 ml), para obtener 21,8 mg del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (90 %).

Espectro de RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆ δ (ppm): 1,15 (3H, t, J = 7,53 Hz), 1,23-1,52 (4H, m), 1,72-1,87 (5H, m), 2,56 (2H, c, J = 7,53 Hz), 3,30-3,35 (3H, m), 3,97-4,09 (3H, m), 4,25-4,27 (2H, m), 7,40-7,41 (1H, m), 7,66-7,68 (2H, m), 8,12 (1H, s a).

Espectro de masas (BAR): m/z 518 (M+H)⁺.

(Ejemplo 87) Ácido
***cis*(±)-2-[4-[[4-cloro-5-etil-1H-imidazol-2-il]carbonil]amino]-3-[(3-metilbutil)amino]piperidin-1-il]-1,3-benzotiazol-7-carboxílico**

(Compuesto n° 87 ejemplificado)



(87a) *cis*(±)-2-[4-[[4-Cloro-5-etil-1H-imidazol-2-il]carbonil]amino]-3-[(3-metilbutil)amino]piperidin-1-il)-1,3-benzotiazol-7-carboxilato de etilo

Se realizó la misma operación que en el Ejemplo (77d) pero utilizando el cis(±)-2-(3-amino-4-[[4-cloro-5-etil-1H-imidazol-2-il)carbonil]amino]piperidin-1-il)-1,3-benzotiazol-7-carboxilato de etilo obtenido de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo (81e) (30 mg, 0,063 mmol), 3-metilbutanal (10,8 µl, 0,010 mmol) y (triacetoxi)borohidruro sódico (87 mg, 0,41 mmol), para obtener 34,2 mg del compuesto del título en forma de una sustancia oleosa incolora (99 %).

Espectro de RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 0,86-0,89 (6H, m), 1,27 (3H, t, J = 7,55 Hz), 1,36-1,42 (2H, m), 1,44 (3H, t, J = 7,11 Hz), 1,65-1,73 (1H, m), 1,78-1,83 (1H, m), 1,97-2,00 (1H, m), 2,55-2,58 (1H, m), 2,70 (2H, c, J = 7,55 Hz), 2,90-2,92 (2H, m), 3,27-3,32 (2H, m), 4,16-4,28 (2H, m), 4,30-4,36 (1H, m), 4,45 (2H, c, J = 7,11 Hz), 7,37-7,39 (1H, m), 7,69-7,72 (1H, m), 7,80-7,83 (1H, m), 7,93 (1H, d, J = 8,02 Hz), 11,56 (1H, s a).

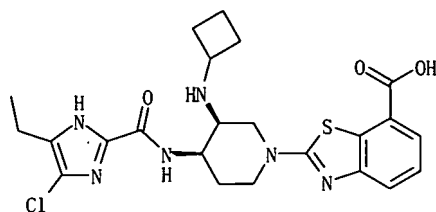
10 (87b) Ácido
cis(±)-2-[4-[[4-cloro-5-etil-1H-imidazol-2-il)carbonil]amino]-3-[(3-metilbutil)amino]piperidin-1-il]-1,3-benzotiazol-7-carboxílico

Se realizó la misma operación que en el Ejemplo (1i) pero utilizando el cis(±)-2-[4-[[4-cloro-5-etil-1H-imidazol-2-il)carbonil]amino]-3-[(3-metilbutil)amino]piperidin-1-il]-1,3-benzotiazol-7-carboxilato de etilo obtenido en el Ejemplo (87a) (34,2 mg, 0,063 mmol) y una solución acuosa de hidróxido de litio 2 N (2 ml), para obtener 30,3 mg del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (94 %).

Espectro de RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 0,79-0,85 (6H, m), 1,14 (3H, t, J = 7,55 Hz), 1,23-1,38 (2H, m), 1,62-1,67 (1H, m), 1,73-1,84 (1H, m), 1,88-2,00 (1H, m), 2,56 (2H, c, J = 7,55 Hz), 2,79-2,90 (1H, m), 3,29-3,34 (3H, m), 3,41-3,50 (1H, m), 3,96-4,14 (2H, m), 4,23-4,35 (1H, m), 7,39-7,41 (1H, m), 7,64-7,67 (2H, m). Espectro de masas (IEN): m/z 520 (M+H)⁺.

20 **(Ejemplo 88) Ácido**
cis(±)-2-[4-[[4-cloro-5-etil-1H-imidazol-2-il)carbonil]amino]-3-(ciclobutilamino)piperidin-1-il]-1,3-benzotiazol-7-carboxílico

(Compuesto n° 88 ejemplificado)



25 (88a)
cis(±)-2-[4-[[4-Cloro-5-etil-1H-imidazol-2-il)carbonil]amino]-3-(ciclobutilamino)piperidin-1-il]-1,3-benzotiazol-7-carboxilato de etilo

Se realizó la misma operación que en el Ejemplo (77d) pero utilizando el cis(±)-2-(3-amino-4-[[4-cloro-5-etil-1H-imidazol-2-il)carbonil]amino]piperidin-1-il)-1,3-benzotiazol-7-carboxilato de etilo obtenido de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo (81e) (30 mg, 0,063 mmol), ciclobutanona (95 µl, 1,27 mmol) y (triacetoxi)borohidruro sódico (245 mg, 1,16 mmol), para obtener 17,6 mg del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (53 %).

Espectro de RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 1,28 (3H, t, J = 7,68 Hz), 1,45 (3H, t, J = 7,11 Hz), 1,54-1,88 (5H, m), 1,97-2,02 (1H, m), 2,11-2,29 (2H, m), 2,70 (2H, c, J = 7,68 Hz), 2,91-2,91 (1H, m), 3,23-3,29 (1H, m), 3,35-3,40 (2H, m), 4,15-4,18 (2H, m), 4,22-4,25 (1H, m), 4,46 (2H, c, J = 7,11 Hz), 7,37-7,40 (1H, m), 7,72 (1H, d, J = 8,02 Hz), 7,82-7,83 (2H, m), 11,42 (1H s a).

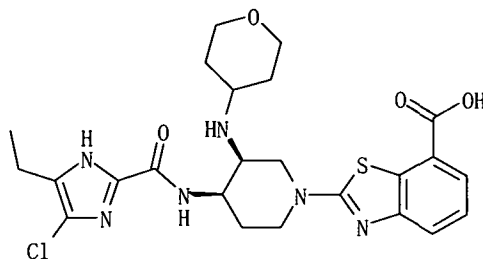
(88b) Ácido cis(±)-2-[4-[[4-cloro-5-etil-1H-imidazol-2-il)carbonil]amino]-3-(ciclobutilamino)piperidin-1-il]-1,3-benzotiazol-7-carboxílico

Se realizó la misma operación que en el Ejemplo (1i) pero utilizando el cis(±)-2-[4-[[4-cloro-5-etil-1H-imidazol-2-il)carbonil]amino]-3-(ciclobutilamino)piperidin-1-il]-1,3-benzotiazol-7-carboxilato de etilo obtenido en el Ejemplo (88a) (17,6 mg, 0,033 mmol) y una solución acuosa de hidróxido de litio 2 N (1 ml), para obtener 10,3 mg del compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo claro (63 %).

Espectro de RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 1,15 (3H, t, J = 7,45 Hz), 1,61-1,76 (5H, m), 1,92-1,97 (2H, m), 2,13-2,15 (2H, m), 2,56 (2H, c, J = 7,45 Hz), 3,31-3,33 (3H, m), 3,95-3,97 (3H, m), 7,40-7,41 (1H, m), 7,67-7,68 (2H, m). Espectro de masas (IEN): m/z 504 (M+H)⁺.

(Ejemplo 89) Ácido
cis(±)-2-[4-[[4-cloro-5-etil-1H-imidazol-2-il]carbonil]amino]-3-(tetrahydro-2H-piran-4-ilamino)piperidin-1-il]-1,3-benzotiazol-7-carboxílico

(Compuesto n° 89 ejemplificado)



5

(89a)
 cis(±)-2-[4-[[4-Cloro-5-etil-1H-imidazol-2-il]carbonil]amino]-3-(tetrahydro-2H-piran-4-ilamino)piperidin-1-il]-1,3-benzotiazol-7-carboxilato de etilo

Se realizó la misma operación que en el Ejemplo (77d) pero utilizando el cis(±)-2-[3-amino-4-[[4-cloro-5-etil-1H-imidazol-2-il]carbonil]amino]piperidin-1-il]-1,3-benzotiazol-7-carboxilato de etilo obtenido de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo (81e) (30 mg, 0,063 mmol), tetrahydro-4H-piran-4-ona (0,11 ml, 1,19 mmol) y (triacetoxi)borohidruro sódico (238 mg, 1,12 mmol), para obtener 19,1 mg del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (54 %).

Espectro de RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 1,27 (3H, t, J = 7,55 Hz), 1,45 (3H, t, J = 7,11 Hz), 1,65-1,67 (3H, m), 1,76-1,86 (2H, m), 1,94-2,01 (1H, m), 2,70 (2H, c, J = 7,55 Hz), 2,84-2,90 (1H, m), 3,04-3,04 (1H, m), 3,24-3,27 (1H, m), 3,32-3,48 (3H, m), 3,91-4,03 (2H, m), 4,15-4,23 (1H, m), 4,28-4,37 (2H, m), 4,46 (2H, c, J = 7,11 Hz), 7,37-7,40 (1H, m), 7,69-7,72 (1H, m), 7,81-7,83 (2H, m), 11,33 (1H, s a).

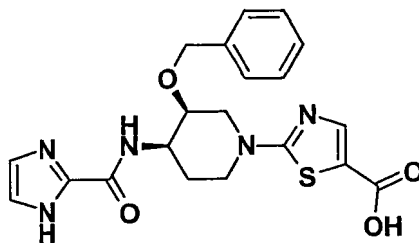
(89b) Ácido
 cis(±)-2-[4-[[4-cloro-5-etil-1H-imidazol-2-il]carbonil]amino]-3-(tetrahydro-2H-piran-4-ilamino)piperidin-1-il]-1,3-benzotiazol-7-carboxílico

Se realizó la misma operación que en el Ejemplo (1i) pero utilizando el cis(±)-2-[4-[[4-cloro-5-etil-1H-imidazol-2-il]carbonil]amino]-3-(tetrahydro-2H-piran-4-ilamino)piperidin-1-il]-1,3-benzotiazol-7-carboxilato de etilo obtenido en el Ejemplo (89a) (19,1 mg, 0,034 mmol) y una solución acuosa de hidróxido de litio 2 N (1 ml), para obtener 10,5 mg del compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo claro (58 %).

Espectro de RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 1,14 (3H, t, J = 7,45 Hz), 1,22-1,32 (3H, m), 1,61-1,63 (1H, m), 1,73-1,75 (2H, m), 1,89-1,91 (1H, m), 2,55 (2H, c, J = 7,45 Hz), 2,80-2,82 (1H, m), 3,06-3,08 (1H, m), 3,24-3,31 (3H, m), 3,35-3,52 (1H, m), 3,77-3,85 (2H, m), 4,02-4,17 (2H, m), 7,38-7,40 (1H, m), 7,63-7,67 (2H, m), 7,99-8,06 (1H, m). Espectro de masas (IEN): m/z 534 (M+H)⁺.

(Ejemplo 90) Ácido
cis(±)-2-[3-(benciloxi)-4-[[1H-imidazol-2-il]carbonil]amino]piperidin-1-il]-1,3-tiazol-5-carboxílico

(Compuesto n° 90 ejemplificado)



(90a) 3-(Benciloxi)-4,4-dimetoxipiperidin-1-carboxilato de terc-butilo

Hidruro sódico (contenido del 55 %, 0,79 g, 18 mmol) se añadió a una solución de 3-hidroxi-4,4-dimetoxipiperidin-1-carboxilato de terc-butilo (descrito en Tetrahedron Lett.; 46; 3; 2005; 447-450, 3,9 g, 15 mmol) en DMF (50 ml). Después de agitar a temperatura ambiente durante 30 minutos, se añadió bromuro de bencilo (2,82 g, 16,5 mmol), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante dos horas. Se añadió a la mezcla de reacción una solución acuosa de ácido clorhídrico 0,5 N, seguido de extracción con acetato de etilo. Después, la fase orgánica se lavó con agua (tres veces) y salmuera, y se secó con sulfato de magnesio anhidro. Tras concentrar a presión reducida, el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (disolvente de elución: hexano/acetato de etilo = 10/1,4/1,2/1) para obtener 4,99 g del compuesto del título en forma de un sólido incoloro (95 %).

40

Espectro de masas (CLEM): m/z 352 (M+H)⁺.

(90b) 3-(Benciloxi)-4-oxopiperidin-1-carboxilato de terc-butilo

Una solución mixta de agua/TFA (1/1, 35 ml) se añadió al 3-(benciloxi)-4,4-dimetoxipiperidin-1-carboxilato de terc-butilo obtenido en el Ejemplo (90a) (4,99 g, 14,2 mmol), y la mezcla se agitó a 60 °C durante una hora. La solución de reacción se concentró para obtener la sal de TFA de la 3-(benciloxi)piperidin-4-ona bruta como una sustancia oleosa de color marrón. Una solución acuosa de hidróxido sódico 2 N (20 ml) se añadió a la sal de TFA de 3-(benciloxi)piperidin-4-ona, y una solución de dicarbonato de di-terc-butilo (4,36 g, 20 mmol) en THF (10 ml) se añadió a temperatura ambiente. Después de agitar durante una hora, la solución de reacción se diluyó con agua, seguido de extracción con acetato de etilo. Después, la fase orgánica se lavó con salmuera y se secó con sulfato de magnesio anhidro. Tras concentrar a presión reducida, el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (disolvente de elución: hexano/acetato de etilo = 10/1, 5/1,2/1) para obtener 3,81 g del compuesto del título como una sustancia oleosa de color marrón claro (88 %).

Espectro de masas (CLEM): m/z 306 (M+H)⁺.

(90c) cis(±)-4-(Bencilamino)-3-(benciloxi)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo

Bencilamina (1,47 g, 13,7 mmol) y triacetoxiborohidruro sódico (5,30 g, 25 mmol) se añadieron a una solución de 3-(benciloxi)-4-oxopiperidin-1-carboxilato de terc-butilo obtenido en el Ejemplo (90b) (3,81 g, 12,5 mmol) en 1,2-dicloroetano (40 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 40 minutos. La solución de reacción se diluyó con diclorometano, se lavó con una solución acuosa de hidróxido sódico 1 N y salmuera, y se secó con sulfato de magnesio. Tras concentrar a presión reducida, el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (disolvente de elución: hexano/acetato de etilo = 4/1, 1/1, 1/3, 0/1) para obtener 4,34 g del compuesto del título en forma de un sólido incoloro (91 %). Espectro de RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 1,44 (9,0H, s), 1,61-1,64 (2,0H, m), 2,74 (1,0H, dt, J = 9,60, 3,54 Hz), 2,95 (1,0H, dd, J = 13,92, 2,20 Hz), 2,96-2,90 (1,0H, m), 3,70-3,64 (3,0H, m), 3,97-3,87 (1,0H, m), 4,22-4,16 (1,0H, m), 4,41 (1,0H, d, J = 11,47 Hz), 4,73 (1,0H, d, J = 11,47 Hz), 7,22-7,37 (10,0H, m).

(90d) cis(±)-4-Amino-3-(benciloxi)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo

Pd al 10 %/C (húmedo, 1,1 g) y formiato de amonio (2,87 g, 46 mmol) se añadieron a una solución de cis(±)-4-(bencilamino)-3-(benciloxi)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo obtenido en el Ejemplo (90c) (4,84 g, 11,4 mmol) en metanol (30 ml) bajo atmósfera de nitrógeno, y la mezcla se agitó a 70 °C durante 40 minutos. La solución de reacción se filtró para eliminar el Pd/C. Tras concentrar a presión reducida, se añadió al residuo una solución acuosa de hidróxido sódico 1 N, seguido de extracción con diclorometano tres veces. La fase orgánica se secó con sulfato de magnesio anhidro y a continuación se concentró a presión reducida para obtener 3,15 g del compuesto del título bruto en forma de una sustancia oleosa incolora (94 %). Espectro de RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 1,44 (9,0H, s), 1,68-1,71 (2,0H, m), 2,87-2,97 (3,0H, m), 3,47 (1,0H, s a), 3,86-3,98 (1,0H, m), 4,16-4,26 (1,0H, m), 4,41-4,44 (1,0H, m a), 4,77 (1,0H, d, J = 11,46 Hz), 7,34-7,29 (5,0H, m).

(90e) (±)-3-(Benciloxi)-4-[(1H-imidazol-2-ilcarbonil)amino]piperidin-1-carboxilato de terc-butilo

El cis(±)-4-amino-3-(benciloxi)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo obtenido en el Ejemplo (90d) (0,92 g, 3,0 mmol) se disolvió en DMA (10 ml). Ácido 1H-imidazol-2-ilcarboxílico (0,19 g, 1,70 mmol), WSC (0,82 g, 0,43 mmol) y DMAP (60 mg, 0,49 mmol), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una hora. La solución de reacción se diluyó con diclorometano, se lavó con agua y salmuera, y se secó con sulfato de magnesio anhidro. Tras concentrar a presión reducida, el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (disolvente de elución: hexano/acetato de etilo = 2/1, 1/1, 1/3) para obtener 0,31 g del compuesto del título en forma de un sólido incoloro (46 %).

Espectro de RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 1,37 (9,0H, s), 1,57-1,60 (1,0H, m), 1,68-1,80 (1,0H, m), 2,84-2,98 (2,0H, m), 3,61 (1,0H, s a), 3,93-4,10 (2,0H, m), 4,28-4,46 (2,0H, m), 4,70-4,73 (1,0H, m), 7,13-7,37 (6,0H, m), 7,71-7,73 (1,0H, m).

(90f) cis(±)-2-{3-(Benciloxi)-4-[(1H-imidazol-2-ilcarbonil)amino]piperidin-1-il}-1,3-tiazol-5-carboxilato de etilo

Una solución de ácido clorhídrico 4 N en acetato de etilo (10 ml, 40 mmol) se añadió al cis(±)-3-(benciloxi)-4-[(1H-imidazol-2-ilcarbonil)amino]piperidin-1-carboxilato de terc-butilo obtenido en el Ejemplo (90e) (0,3 g, 0,75 mmol), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 20 minutos. Tras concentrar a presión reducida, el residuo se disolvió en DMF (8 ml). Se añadieron diisopropiletilamina (0,45 g, 3,5 mmol) y 2-bromo-1,3-tiazol-5-carboxilato de etilo (0,21 g, 0,9 mmol), y la mezcla se agitó a 70 °C durante 1,5 horas. Se añadió a la solución de reacción ácido clorhídrico diluido, seguido de extracción con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con agua, solución acuosa saturada de bicarbonato sódico y salmuera, y se secó con sulfato de magnesio anhidro. Tras concentrar a presión reducida, el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (disolvente de elución: hexano/acetato de etilo = 5/1, acetato de etilo) para obtener 0,26 g del compuesto del título en forma de un sólido de color marrón claro (76 %).

Espectro de RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 1,25 (3,0H, t, J = 7,19 Hz), 1,73-1,76 (1,0H, m), 1,95 (1,0H, dc, J = 4,05, 12,20 Hz), 3,39-3,42 (2,0H, m), 3,77 (1,0H, s a), 3,97-4,02 (1,0H, m), 4,21 (2,0H, c, J = 7,19 Hz), 4,24-4,28

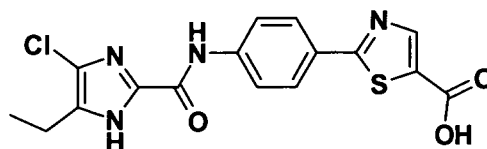
(1,0H, m), 4,40-4,44 (1,0H, m), 4,48 (1,0H, d, J = 11,95 Hz), 4,69 (1,0H, d, J = 11,95 Hz), 7,06-7,07 (1,0H, m), 7,18-7,21 (3,0H, m), 7,26-7,30 (3,0H, m), 7,79-7,81 (2,0H, m), 13,08 (1,0H, s). Espectro de masas (BAR): m/z 456 (M+H)⁺.

(90g) Ácido cis(±)-2-{3-(benciloxi)-4-[(1H-imidazol-2-ilcarbonil)amino]piperidin-1-il}-1,3-tiazol-5-carboxílico

- 5 cis(±)-2-{3-(Benciloxi)-4-[(1H-imidazol-2-ilcarbonil)amino]piperidin-1-il}-1,3-tiazol-5-carboxilato de etilo obtenido en el Ejemplo (90f) (0,25 g, 0,55 mmol) se disolvió en metanol (5 ml) y diclorometano (1 ml). Se añadió una solución acuosa de hidróxido de litio 2 N (5 ml, 10 mmol), y la mezcla se agitó a 70 °C durante 20 minutos. El disolvente orgánico se evaporó a presión reducida, y se añadió ácido clorhídrico 1 N hasta que el pH de la solución fue de aproximadamente 4. La purificación mediante cromatografía en fase invertida (disolvente de elución: acetonitrilo/agua = 1/1,4/1)
- 10 proporcionó 0,15 g del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (66 %). Espectro de RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆ δ (ppm): 1,73-1,75 (1,0H, m), 1,94 (1,0H, dc, J = 4,88, 11,95 Hz), 3,37-3,40 (2,0H, m), 3,76 (1,0H, s a), 3,98 (1,0H, d, J = 12,93 Hz), 4,23-4,27 (1,0H, m), 4,39-4,42 (1,0H, m), 4,48 (1,0H, d, J = 12,19 Hz), 4,69 (1,0H, d, J = 12,19 Hz), 7,07 (1,0H, s), 7,18-7,21 (3,0H, m), 7,27-7,28 (3,0H, m), 7,73 (1,0H, s), 7,80 (1,0H, d, J = 8,54 Hz), 13,08 (1,0H, s a). Espectro de masas (BAR): m/z 428 (M+H)⁺.

- 15 **(Ejemplo 91-Referencia) Ácido**
2-(4-[(4-cloro-5-etil-1H-imidazol-2-il)carbonil]amino)fenil)-1,3-tiazol-5-carboxílico

(Compuesto n° 91 ejemplificado)



(91a) 2-(4-Nitrofenil)-1,3-tiazol-5-carboxilato de etilo

- 20 Se añadió agua (5 ml) y 1,4-dioxano (5 ml) se añadieron a ácido 4-nitrofenilborónico (667 mg, 4 mmol), 2-bromo-1,3-tiazol-5-carboxilato de etilo (448 µl, 4 mmol), bicarbonato sódico (1,01 g, 12 mmol) y tetraquis(trifenilfosfina)paladio (462 mg, 0,4 mmol), y la mezcla se agitó en atmósfera de nitrógeno a 100 °C durante 1,5 horas. Se añadió acetato de etilo a la solución de reacción, y la fase orgánica se lavó con agua y salmuera, y se secó con sulfato de magnesio anhidro. Tras concentrar a presión reducida, el residuo se purificó mediante
- 25 cromatografía en columna de gel de sílice (disolvente de elución: hexano/acetato de etilo = 10/1,4/1,2/1) para obtener 0,6 g del compuesto del título en forma de un sólido incoloro (54 %). Espectro de RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 1,42 (3,0H, t, J = 7,19 Hz), 4,42 (2,0H, c, J = 7,19 Hz), 8,17 (2,0H, d, J = 8,12 Hz), 8,34 (2,0H, d, J = 8,12 Hz), 8,49 (1,0H, s).

(91b) 2-(4-Aminofenil)-1,3-tiazol-5-carboxilato de etilo

- 30 Se realizó la misma operación que en el Ejemplo (90d) pero utilizando el 2-(4-nitrofenil)-1,3-tiazol-5-carboxilato de etilo obtenido en el Ejemplo (91a) (0,18 g, 0,65 mmol), Pd al 10 %/C (húmedo, 0,1 g), formiato de amonio (0,2 g, 3,24 mmol) y metanol (5 ml), para obtener 0,12 g del compuesto del título bruto en forma de un sólido de color amarillo (75 %).
- 35 Espectro de RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 1,39 (3,0H, t, J = 7,19 Hz), 4,01 (2,0H, s), 4,37 (2,0H, c, J = 7,19 Hz), 6,71 (2,0H, d, J = 8,54 Hz), 7,80 (2,0H, d, J = 8,54 Hz), 8,32 (1,0H, s).

(91c) 2-(4-[(4-Cloro-5-etil-1H-imidazol-2-il)carbonil]amino)fenil)-1,3-tiazol-5-carboxilato de etilo

- Se añadió cloruro de tionilo (4 ml) a ácido 4-cloro-5-etil-1H-imidazol-2-carboxílico (descrita en el Ejemplo 1c, 200 mg, 0,8 mmol), y la mezcla se agitó a 85 °C durante 40 minutos. Tras concentrar a presión reducida, el residuo se sometió a destilación azeotrópica con tolueno dos veces para obtener el cloruro del ácido
- 40 4-cloro-5-etil-1H-imidazol-2-carboxílico. Se añadió 5 ml de piridina y a continuación se añadió el 2-(4-aminofenil)-1,3-tiazol-5-carboxilato de etilo obtenido en el Ejemplo (91b). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una hora. La solución de reacción se diluyó con acetato de etilo. El sólido precipitado se recogió por filtración y se lavó con acetato de etilo, para obtener 214 mg del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (73 %).
- 45 Espectro de RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆ δ (ppm): 1,17 (3,0H, t, J = 7,49 Hz), 1,32 (3,0H, t, J = 7,11 Hz), 2,58 (2,0H, c, J = 7,49 Hz), 4,34 (2,0H, c, J = 7,11 Hz), 8,00 (2,0H, d, J = 9,17 Hz), 8,03 (2,0H, d, J = 9,17 Hz), 8,46 (1,0H, s), 10,54 (1,0H, s a).

(91d) Ácido 2-(4-[(4-cloro-5-etil-1H-imidazol-2-il)carbonil]amino)fenil)-1,3-tiazol-5-carboxílico

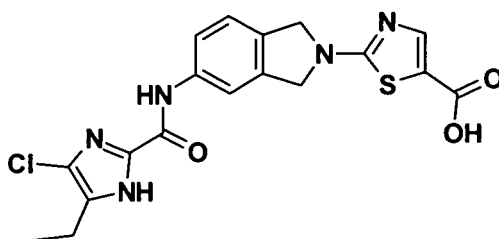
- 2-(4-[(4-cloro-5-etil-1H-imidazol-2-il)carbonil]amino)fenil)-1,3-tiazol-5-carboxilato de etilo obtenido en el Ejemplo (91c) (89 mg, 0,22 mmol) se disolvió en metanol (15 ml) y diclorometano (10 ml). Se añadió una solución acuosa de hidróxido de litio 2 N (3 ml, 6 mmol), y la mezcla se agitó a 70 °C durante 30 minutos. El disolvente orgánico se evaporó

opresión reducida y se añadió ácido clorhídrico 1 N hasta que el pH de la solución fue de aproximadamente 4. El sólido resultante se recogió por filtración y se lavó con agua destilada para obtener 67 mg del compuesto del título en forma de un sólido de color marrón claro (80 %).

Espectro de RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆ δ (ppm): 1,18 (3,0H, t, J = 7,49 Hz), 2,61 (2,0H, c, J = 7,49 Hz), 8,00 (2,0H, d, J = 9,17 Hz), 8,04 (2,0H, d, J = 9,17 Hz), 8,39 (1,0H, s), 10,75 (1,0H, s). Espectro de masas (BAR): m/z 377 (M+H)⁺.

(Ejemplo **92-Referencia** **Ácido**
2-(5-[[4-cloro-5-etil-1H-imidazol-2-il]carbonil]amino)-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)-1,3-tiazol-5-carboxílico

(Compuesto n° 92 ejemplificado)



10 (92a) 5-[[4-Cloro-5-etil-1H-imidazol-2-il]carbonil]amino]-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-carboxilato de terc-butilo

Se realizó la misma operación que en el Ejemplo (91c) pero utilizando ácido 4-cloro-5-etil-1H-imidazol-2-carboxílico (410 mg, 2,36 mmol), cloruro de tionilo (5 ml), 5-amino-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-carboxilato de terc-butilo (descrito en Andronati, S. A.; Kryś'ko, A. A.; Chugunov, B. M.; Kabanova, T. A.; Artemenko, A. G.; Russ. J. Org. Chem., 42, 8, 2006, 1174-1182, 0,94 g, 4 mmol) y piridina (5 ml), para obtener 619 mg del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (64 %).

15 Espectro de RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆ δ (ppm): 1,17 (3,0H, t, J = 7,45 Hz), 1,46 (9,0H, s), 2,60 (2,0H, c, J = 7,45 Hz), 4,56 (4,0H, t, J = 15,18 Hz), 7,25-7,29 (1,0H, m), 7,70 (1,0H, t, J = 8,88 Hz), 7,83 (1,0H, d, J = 17,18 Hz), 10,40 (1,0H, s).

(92b) 2-(5-[[4-Cloro-5-etil-1H-imidazol-2-il]carbonil]amino)-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)-1,3-tiazol-5-carboxilato de etilo

20 Se realizó la misma operación que en el Ejemplo (90f) pero utilizando el 5-[[4-cloro-5-etil-1H-imidazol-2-il]carbonil]amino]-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-carboxilato de terc-butilo obtenido en el Ejemplo (92a) (0,28 g, 0,69 mmol), una solución de ácido clorhídrico 4 N en acetato de etilo (15 ml, 60 mmol), diisopropiletilamina (0,45 g, 3,5 mmol), 2-bromo-1,3-tiazol-5-carboxilato de etilo (0,18 ml, 1,2 mmol) y DMF (10 ml), para obtener 0,28 g del compuesto del título en forma de un sólido de color marrón claro (90 %). Espectro de RMN ¹H

25 (400 MHz, DMSO-d₆ δ (ppm): 1,18 (3,0H, t, J = 7,57 Hz), 1,29 (3,0H, t, J = 7,03 Hz), 2,61 (2,0H, c, J = 7,57 Hz), 4,24 (2,0H, c, J = 7,03 Hz), 4,80 (4,0H, d, J = 15,59 Hz), 7,38 (1,0H, d, J = 8,25 Hz), 7,77 (1,0H, d, J = 8,25 Hz), 7,95 (1,0H, s), 7,96 (1,0H, s), 10,50 (1,0H, s).

(92c) Ácido 2-(5-[[4-cloro-5-etil-1H-imidazol-2-il]carbonil]amino)-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)-1,3-tiazol-5-carboxílico

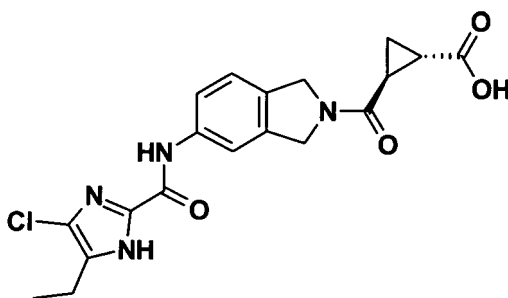
30 Se realizó la misma operación que en el Ejemplo (90g) pero utilizando el 2-(5-[[4-cloro-5-etil-1H-imidazol-2-il]carbonil]amino)-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)-1,3-tiazol-5-carboxilato de etilo obtenido en el Ejemplo (92b) (92 mg, 0,21 mmol), hidróxido de litio 2 N (3 ml, 6 mmol), metanol (5 ml) y diclorometano (5 ml). La purificación mediante cromatografía en fase invertida (disolvente de elución acetonitrilo/agua = 0/1, 1/1, 4/1) produjo 49 mg del compuesto del título en forma de un sólido de color marrón claro (57 %).

35 Espectro de RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆ δ (ppm): 1,18 (3,0H, t, J = 7,57 Hz), 2,60 (2,0H, c, J = 7,57 Hz), 4,78 (4,0H, d, J = 15,13 Hz), 6,87 (1,0H, s), 7,38 (1,0H, d, J = 8,25 Hz), 7,76 (1,0H, d, J = 8,25 Hz), 7,83 (1,0H, s), 7,94 (1,0H, s), 10,49 (1,0H, s).

Espectro de masas (BAR): m/z 418 (M+H)⁺.

(Ejemplo **93-Referencia** **Ácido**
trans(±)-2-[[5-[[4-Cloro-5-etil-1H-imidazol-2-il]carbonil]amino]-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il]carbonil]ciclopropa
nocarboxílico

40 (Compuesto n° 93 ejemplificado)



(93a)

trans(±)-2-[(5-[(4-Chloro-5-etil-1H-imidazol-2-il)carbonil]amino)-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il]carbonil]ciclopropanecarb oxilato de etilo

5 El 5-[(4-Chloro-5-etil-1H-imidazol-2-il)carbonil]amino)-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-carboxilato de terc-butilo (descrito en el Ejemplo (92a), 0,17 g, 0,42 mmol) se disolvió en diclorometano (3 ml) y metanol (1 ml). Una solución de ácido clorhídrico 4 N en acetato de etilo (15 ml, 60 mmol), seguido por agitación durante 20 minutos. El disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo resultante se disolvió en diclorometano (5 ml) y DMA (5 ml). Ácido trans-2-(etoxicarbonil)ciclopropanocarboxílico (descrito en Wessjohann, Ludger A.; Fulhorst, Michael; Zakharova, Svetlana, Pol. J. Chem., 80, 4, 2006, 673-678, 87 mg, 0,55 mmol), Se añadieron WSC (191 mg, 1 mmol) y DMAP (10 mg), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una hora. La solución de reacción se concentró, se diluyó con acetato de etilo, se lavó con agua y salmuera, y se secó con sulfato de magnesio anhidro. Tras concentrar a presión reducida, el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (disolvente de elución: cloroformo/metanol = 95/5, 90/10) para obtener 117 mg del compuesto del título en forma de un sólido de color marrón claro (65 %).

15 Espectro de RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆ δ (ppm): 1,17 (3,0H, t, J = 7,34 Hz), 1,21 (3,0H, t, J = 7,18 Hz), 1,31-1,33 (2,0H, m), 1,97-2,02 (1,0 m), 2,32-2,37 (1,0H, m), 2,60 (2,0H, c, J = 7,34 Hz), 4,11 (2,0H, c, J = 7,18 Hz), 4,63 (2,0H, d, J = 15,13 Hz), 4,98-5,06 (2,0H, m), 7,31 (1,0H, d, J = 8,25 Hz), 7,73 (1,0H, d, J = 8,25 Hz), 7,88 (1,0H, s), 10,45 (1,0H, d, J = 6,88 Hz).

20 (93b)

Ácido

trans(±)-2-[(5-[(4-Chloro-5-etil-1H-imidazol-2-il)carbonil]amino)-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il]carbonil]ciclopropanocarbo xílico

El

25 trans(±)-2-[(5-[(4-cloro-5-etil-1H-imidazol-2-il)carbonil]amino)-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il]carbonil]ciclopropanecarbo xilato de etilo obtenido en el Ejemplo (93a) (0,11 g, 0,26 mmol) se disolvió en metanol (5 ml) y diclorometano (2 ml). La solución se sometió a las mismas operaciones que en el Ejemplo (91d) usando una solución acuosa de hidróxido de litio 2 N (2 ml, 4 mmol), para obtener 71 mg del compuesto del título en forma de un sólido de color marrón claro (69 %).

30 Espectro de RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆ δ (ppm): 1,18 (3,0H, t, J = 7,57 Hz), 1,26-1,32 (2,0H, m), 1,90-1,92 (1,0H, m), 2,27-2,34 (1,0H, m), 2,60 (2,0H, c, J = 7,57 Hz), 4,63 (2,0H, d, J = 15,13 Hz), 4,95-5,09 (2,0H, m), 7,31 (1,0H, d, J = 8,25 Hz), 7,73 (1,0H, d, J = 8,25 Hz), 7,87 (1,0H, s), 10,45 (1,0H, d, J = 6,88 Hz). Espectro de masas (BAR): m/z 403 (M+H)⁺.

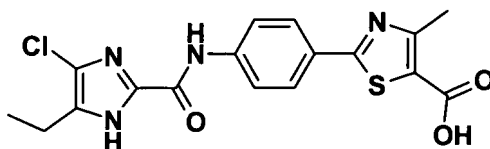
(Ejemplo

94-Referencia)

Ácido

2-(4-[(4-cloro-5-etil-1H-imidazol-2-il)carbonil]amino)fenil)-4-metil-1,3-tiazol-5-carboxílico

35 (Compuesto n° 94 ejemplificado)



(94a) 4-Metil-2-(4-nitrofenil)-1,3-tiazol-5-carboxilato de etilo

40 Se realizó la misma operación que en el Ejemplo (91a) pero utilizando el ácido 4-nitrofenilborónico (1 g, 6 mmol), 2-bromo-4-metil-1,3-tiazol-5-carboxilato de etilo (1 g, 4 mmol), bicarbonato sódico (1,34 g, 16 mmol), tetrakis(trifenilfosfina)paladio (460 mg, 0,4 mmol), agua (5 ml) y 1,4-dioxano (10 ml), para obtener 0,97 g del compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo claro (83 %).

Espectro de RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 1,41 (3,0H, t, J = 7,06 Hz), 2,81 (3,0H, s), 4,38 (2,0H, c, J = 7,06 Hz), 8,14 (2,0H, d, J = 8,59 Hz), 8,31 (2,0H, d, J = 8,59 Hz).

(94b) 2-(4-Aminofenil)-4-metil-1,3-tiazol-5-carboxilato de etilo

Se realizó la misma operación que en el Ejemplo (90d) pero utilizando el 4-metil-2-(4-nitrofenil)-1,3-tiazol-5-carboxilato de etilo obtenido en el Ejemplo (94a) (0,40 g, 1,36 mmol), Pd al 10 %/C (húmedo, 1,2 g), formiato de amonio (0,52 g, 8,22 mmol) y metanol (10 ml), para obtener 0,27 g del compuesto del título bruto en forma de un sólido de color amarillo claro (75 %).

5 Espectro de RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 1,38 (3,0H, t, J = 7,18 Hz), 2,75 (3,0H, s), 4,34 (2,0H, c, J = 7,18 Hz), 6,69 (2,0H, d, J = 8,51 Hz), 7,78 (2,0H, d, J = 8,51 Hz). (c/c) 2-(4-[[[4-Cloro-5-etil-1H-imidazol-2-il)carbonil]amino]fenil]-4-metil-1,3-tiazol-5-carboxilato de etilo

Se realizó la misma operación que en el Ejemplo (91c) pero utilizando ácido 4-cloro-5-etil-1H-imidazol-2-carboxílico (50 mg, 0,29 mmol), cloruro de tionilo (3 ml), piridina (5 ml) y 2-(4-aminofenil)-4-metil-1,3-tiazol-5-carboxilato de etilo obtenido en el Ejemplo (94b) (113 mg, 0,43 mmol), para obtener 96 mg del compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo claro (80 %).

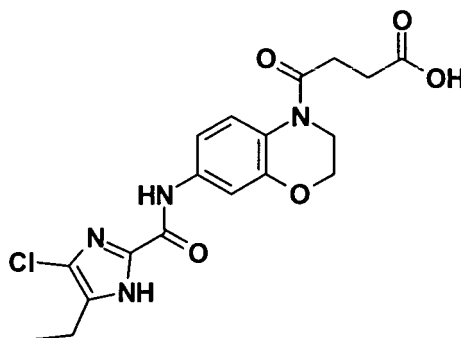
10 Espectro de RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 1,18 (3,0H, t, J = 7,57 Hz), 1,31 (3,0H, t, J = 7,03 Hz), 2,61 (2,0H, c, J = 7,57 Hz), 2,69 (3,0H, s), 4,30 (2,0H, c, J = 7,03 Hz), 7,97 (2,0H, d, J = 9,17 Hz), 8,02 (2,0H, d, J = 9,17 Hz), 10,74 (1,0H, s).

15 (94d) Ácido 2-(4-[[[4-cloro-5-etil-1H-imidazol-2-il)carbonil]amino]fenil)-4-metil-1,3-tiazol-5-carboxílico

Se realizó la misma operación que en el Ejemplo (90g) pero utilizando el 2-(4-[[[4-cloro-5-etil-1H-imidazol-2-il)carbonil]amino]fenil)-4-metil-1,3-tiazol-5-carboxilato de etilo obtenido en el Ejemplo (94c) (96 mg, 0,23 mmol), hidróxido de litio 2 N (2 ml, 4 mmol), metanol (5 ml) y diclorometano (3 ml). La purificación mediante cromatografía en fase invertida (disolvente de elución: THF/agua = 0/1, 1/1, 4/1) produjo 69 mg del compuesto del título en forma de un sólido de color marrón claro (77 %).

20 Espectro de RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 1,18 (3,0H, t, J = 7,57 Hz), 2,61 (2,0H, c, J = 7,57 Hz), 2,62 (3,0H, s), 7,87 (2,0H, d, J = 8,71 Hz), 7,97 (2,0H, d, J = 9,17 Hz), 10,66 (1,0H, s). Espectro de masas (BAR): m/z 391 (M+H)⁺.

(Compuesto n° 95 ejemplificado)



25 **(Ejemplo 95-Referencia) Ácido 4-(7-[[[4-cloro-5-etil-1H-imidazol-2-il)carbonil]amino]-2,3-dihidro-4H-1,4-benzoxazin-4-il)-4-oxobutanoico**

(95a) 7-nitro-2,3-dihidro-4H-1,4-benzoxazina-4-carboxilato de terc-butilo

30 Dicarbonato de di-terc-butilo (0,76 g, 3,48 mmol) y DMAP (10 mg) se añadieron a una solución de 7-nitro-2,3-dihidro-4H-1,4-benzoxazina (descrita en Higuchi, Robert I.; Arienti, Kristen L.; Lopez, Francisco J.; Mani, Neelakhanda S.; Mais, Dale E.; Caferro, Thomas R.; Long, Yun Oliver; Jones, Todd K.; Edwards, James P.; Zhi, Lin; Schrader, William T.; y col., J. Med. Chem., 50, 10, 2007, 2486-2496, 0,47 g, 2,61 mmol) en THF (15 ml), y la mezcla se agitó a 70 °C durante una hora. La solución de reacción se concentró a presión reducida, y el residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (disolvente de elución: hexano/acetato de etilo = 10/1, 4/1) para obtener 0,81 g del compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo pálido (100 %).

35 Espectro de masas (CLEM): m/z 281 (M+H)⁺.

(95b) 7-Amino-2,3-dihidro-4H-1,4-benzoxazina-4-carboxilato de terc-butilo

40 Se añadió Pd al 10 %/C (0,24 g) a una solución de 7-nitro-2,3-dihidro-4H-1,4-benzoxazin-2-carboxilato de terc-butilo obtenido en el Ejemplo (95a) (0,81 g, 2,89 mmol) en metanol (10 ml) bajo atmósfera de nitrógeno. La atmósfera se sustituyó con hidrógeno y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. El Pd al 10 %/C se eliminó por filtración y el licor madre se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (disolvente de elución: hexano/acetato de etilo = 3/1, 2/1, 2/3) para obtener 0,66 g del compuesto del título en forma de un sólido amorfo de color marrón claro (100 %).

Espectro de masas (CLEM): m/z 251 (M+H)⁺.

(95c) 7-[[[4-Cloro-5-etil-1H-imidazol-2-il)carbonil]amino]-2,3-dihidro-4H-1,4-benzoxazina-4-carboxilato de terc-butilo

45 Se realizó la misma operación que en el Ejemplo (91c) pero utilizando ácido 4-cloro-5-etil-1H-imidazol-2-carboxílico

(100 mg, 0,59 mmol), cloruro de tionilo (5 ml), piridina (10 ml) y 7-amino-2,3-dihidro-4H-1,4-benzoxazina-4-carboxilato de terc-butilo obtenido en el Ejemplo (95b) (0,3 g, 1,20 mmol), para obtener 0,13 g del compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo claro (56 %).

Espectro de masas (CLEM): m/z 407 (M+H)⁺.

- 5 (95d) 4-(7-[[4-cloro-5-etil-1H-imidazol-2-il]carbonil]amino)-2,3-dihidro-4H-1,4-benzoxazin-4-il)-4-oxobutanoato de etilo

Se realizó la misma operación que en el Ejemplo (93a) pero utilizando el 7-[[4-cloro-5-etil-1H-imidazol-2-il]carbonil]amino)-2,3-dihidro-4H-1,4-benzoxazina-4-carboxilato de terc-butilo obtenido en el Ejemplo (95c) (0,11 g, 0,27 mmol), una solución de ácido clorhídrico 4 N en acetato de etilo (8 ml, 32 mmol), succinato de monoetilo (150 mg, 1 mmol), clorhidrato de WSC (288 mg, 1,5 mmol), N,N-Diisopropiletilamina (0,52 g, 4 mmol) y DMAP (10 mg). La purificación mediante cromatografía en columna de gel de sílice (solvente de elución: hexano/acetato de etilo = 3/1,2/1,2/3, 0/1) produjo 45 mg del compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo claro (38 %).

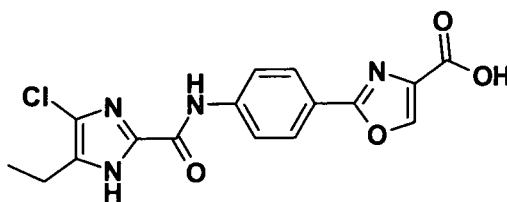
Espectro de masas (CLEM): m/z 435 (M+H)⁺.

- 15 (95e) Ácido 4-(7-[[4-cloro-5-etil-1H-imidazol-2-il]carbonil]amino)-2,3-dihidro-4H-1,4-benzoxazin-4-il)-4-oxobutanoico

Se realizó la misma operación que en el Ejemplo (91d) pero utilizando el 4-(7-[[4-cloro-5-etil-1H-imidazol-2-il]carbonil]amino)-2,3-dihidro-4H-1,4-benzoxazin-4-il)-4-oxobutanoato de etilo obtenido en el Ejemplo (95d) (45 mg, 0,10 mmol), hidróxido de litio 2 N (3 ml, 6 mmol) y metanol (5 ml), para obtener 10,4 mg del compuesto del título en forma de un sólido incoloro (25 %).

- 20 Espectro de RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆ δ (ppm): 1,17 (3,0H, t, J = 7,57 Hz), 2,59 (2,0H, c, J = 7,57 Hz), 2,77 (2,0H, t, J = 6,42 Hz), 3,16-3,17 (2,0H, m), 3,86 (2,0H, t, J = 4,12 Hz), 4,23 (2,0H, t, J = 4,12 Hz), 7,36 (1,0H, d, J = 7,79 Hz), 7,51 (1,0H, s), 10,40 (1H, s), 12,13 (1H, s a). Espectro de masas (BAR): m/z 406 (M+H)⁺.

(Compuesto n° 96 ejemplificado)



- 25 **(Ejemplo 96-Referencia) Ácido 2-(4-[[4-cloro-5-etil-1H-il]carbonil]amino)fenil)-1,3-oxazol-4-carboxílico (96a) 2-(4-Nitrofenil)-1,3-oxazol-4-carboxilato de etilo**

α,α-Bisisobutironitrilo (66 mg, 0,4 mmol) se añadió a una solución de 2-(4-nitrofenil)-4,5-dihidro-1,3-oxazol-4-carboxilato de metilo (descrito en Kline, Toni; Andersen, Niels H.; Harwood, Eric A.; Bowman, Jason; Malanda, Andre; Endsley, Stephanie; Erwin, Alice L.; Doyle, Michael; Fong, Susan; Harris, Alex L.; Mendelsohn, Brian; y col., J. Med. Chem., 45, 14, 2002, 3112-3129, 1,95 g, 7,8 mmol) en benceno (30 ml). La mezcla se calentó a 80 °C y N-bromosuccinimida (1,53 g, 8,58 mmol) se añadió a lo anterior. La mezcla se agitó a la misma temperatura durante 1,5 horas y a continuación se añadieron acetato de etilo y diclorometano, seguido por lavado sucesivamente con agua y salmuera. Esta se secó con sulfato de magnesio anhidro y a continuación se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (disolvente de elución: cloroformo/metanol = 100/0, 20/1, 10/1) para obtener 1,29 g del compuesto del título en forma de un sólido incoloro (67 %).

Espectro de RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆ δ (ppm): 3,87 (3,0H, s), 8,28 (2,0H, d, J = 9,17 Hz), 8,40 (2,0H, d, J = 9,17 Hz).

(96b) 2-(4-Aminofenil)-1,3-oxazol-4-carboxilato de metilo

- 40 Se realizó la misma operación que en el Ejemplo (95b) pero utilizando el 2-(4-nitrofenil)-1,3-oxazol-4-carboxilato de metilo obtenido en (96a) (1,29 g, 5,20 mmol), Pd al 10 %/C (0,55 g) y metanol (20 ml), para obtener 0,99 g del compuesto del título en forma de un sólido incoloro (83 %).

Espectro de RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 3,82 (3,0H, s), 5,87 (2,0H, s a), 6,65 (2,0H, d, J = 8,71 Hz), 7,67 (2,0H, d, J = 8,71 Hz), 8,76 (1,0H, s).

- 45 (96c) 2-(4-[[4-cloro-5-etil-1 H-imidazol-2-il]carbonil]amino)fenil)-1,3-oxazol-4-carboxilato de metilo

Se realizó la misma operación que en el Ejemplo (91c) pero utilizando ácido 4-cloro-5-etil-1H-imidazol-2-carboxílico (0,13 g, 0,75 mmol), cloruro de tionilo (5 ml), 2-(4-Aminofenil)-1,3-oxazol-4-carboxilato de metilo obtenido en el Ejemplo (96b) (0,15 g, 0,69 mmol) y piridina (5 ml), para obtener 0,12 g del compuesto del título en forma de un sólido de color púrpura claro (47 %).

- 50 Espectro de RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆ δ (ppm): 1,19 (3,0H, t, J = 7,49 Hz), 2,61 (2,0H, c, J = 7,49 Hz), 3,85 (3,0H,

s), 7,98 (2,0H, d, J = 8,71 Hz), 8,06 (2,0H, d, J = 8,71 Hz), 8,94 (1,0H, s), 10,74 (1,0H, s).

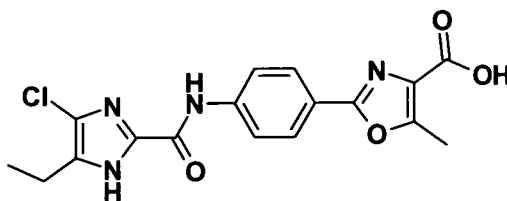
(96d) Ácido 2-(4-((4-cloro-5-etil-1H-imidazol-2-il)carbonil)amino)fenil)-1,3-oxazol-4-carboxílico

Se realizó la misma operación que en el Ejemplo (91d) pero utilizando 2-(4-((4-cloro-5-etil-1H-imidazol-2-il)carbonil)amino)fenil)-1,3-oxazol-4-carboxilato de metilo obtenido en el Ejemplo (96c) (0,12 g, 0,32 mmol), hidróxido de litio 2 N (2 ml, 4 mmol), metanol (3 ml) y tetrahidrofurano (5 ml), para obtener 56 mg del compuesto del título en forma de un sólido de color marrón claro (48 %).

Espectro de RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆ δ (ppm): 1,19 (3,0H, t, J = 7,57 Hz), 2,61 (2,0H, c, J = 7,57 Hz), 7,97 (2,0H, d, J = 8,71 Hz), 8,06 (2,0H, d, J = 8,71 Hz), 8,79 (1,0H, s), 10,72 (1,0H, s). Espectro de masas (BAR): m/z 361 (M+H)⁺.

(Ejemplo 97-Referencia) Ácido
10 2-(4-((4-cloro-5-etil-1H-imidazol-2-il)carbonil)amino)fenil)-5-metil-1,3-oxazol-4-carboxílico

(Compuesto n° 97 ejemplificado)



(97a) Éster metílico de N-(4-nitrobenzoi)l)treonina

Se añadió diclorometano (80 ml) al clorhidrato de éster metílico de treonina (3,39 g, 20 mmol), ácido 4-nitrobenzoico (3,34 g, 20 mmol), clorhidrato de WSC (3,83 g, 20 mmol), HOBT (2,87 g, 20 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (2,58 g, 20 mmol), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante tres días. La solución de reacción se lavó con agua y salmuera, se secó con sulfato de magnesio anhidro, y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (disolvente de elución: acetato de etilo/hexano= 1/2, 1/1, 1/2) para obtener 5,31 g del compuesto del título en forma de un sólido incoloro (94 %).

Espectro de RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 1,32 (3,0H, d, J = 6,78 Hz), 3,83 (3,0H, s), 4,51 (1,0H, dc, J = 3,67, 6,78 Hz), 4,82-4,84 (1,0H, m), 7,02 (1,0H, d, J = 8,25 Hz), 8,03 (2,0H, d, J = 8,14 Hz), 8,32 (2,0H, d, J = 8,14 Hz).

(97b) 5-Metil-2-(4-nitrofenil)-4,5-dihidro-1,3-oxazol-4-carboxilato de metilo}

El reactivo de Burgess (0,60 g, 2,5 mmol) se añadió a una solución del éster metílico de N-(4-nitrobenzoi)l)treonina obtenido en el Ejemplo (97a) (0,57 g, 3 mmol) en THF (20 ml), y la mezcla se agitó a 60 °C durante dos horas. La solución de reacción se concentró a presión reducida, y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (disolvente de elución: acetato de etilo/hexano= 1/4, 1/2, 1/1, 1/2) para obtener 1,06 g del compuesto del título en forma de un sólido incoloro (100 %).

Espectro de RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 1,42 (3,0H, d, J = 6,42 Hz), 3,81 (3,0H, s), 5,05 (1,0H, d, J = 10,09 Hz), 5,13-5,18 (1,0H, m), 8,17 (2,0H, d, J = 8,25 Hz), 8,28 (2,0H, d, J = 8,25 Hz).

30 (97 c) 5-Metil-2-(4-nitrofenil)-1,3-oxazol-4-carboxilato de metilo

Se realizó la misma operación que en el Ejemplo (96a) pero utilizando el 5-metil-2-(4-nitrofenil)-4,5-dihidro-1,3-oxazol-4-carboxilato de metilo obtenido en el Ejemplo (97b) (1,1 g, 4,16 mmol), α,α-bisisobutironitrilo (33 mg, 0,2 mmol), N-bromosuccinimida (0,78 g, 4,37 mmol) y benceno (20 ml). La purificación mediante cromatografía en columna de gel de sílice (disolvente de elución: acetato de etilo/hexano= 1/4, 1/2, 1/1,2/1) produjo 0,75 g del compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo claro (69 %).

Espectro de RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 2,76 (3,0H, s), 3,98 (3,0H, s), 8,25 (2,0H, d, J = 8,71 Hz), 8,33 (2,0H, d, J = 8,71 Hz).

(97d) 2-(4-Aminofenil)-5-metil-1,3-oxazol-4-carboxilato de metilo

Se realizó la misma operación que en el Ejemplo (95b) pero utilizando el 5-metil-2-(4-nitrofenil)-1,3-oxazol-4-carboxilato de metilo obtenido en el Ejemplo (97c) (0,75 g, 2,86 mmol), Pd al 10 %/C (0,3 g) y metanol (10 ml). La purificación mediante cromatografía en columna de gel de sílice (disolvente de elución: acetato de etilo/hexano= 1/2, 1/1, 1/2, 1/4) produjo 0,44 g del compuesto del título en forma de un sólido incoloro (66 %).

Espectro de RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 7,62 (2,0H, d, J = 8,71 Hz), 6,63 (2,0H, d, J = 8,71 Hz), 3,80 (3,0H, s), 2,61 (3,0H, s).

(97e) 2-(4-((4-Cloro-5-etil-1H-imidazol-2-il)carbonil)amino)fenil)-5-metil-1,3-oxazol-4-carboxilato de metilo

Se realizó la misma operación que en el Ejemplo (91c) pero utilizando ácido 4-cloro-5-etil-1H-imidazol-2-carboxílico

(0,17 g, 1 mmol), cloruro de tionilo (5 ml), 2-(4-Aminofenil)-5-metil-1,3-oxazol-4-carboxilato de metilo obtenido en el Ejemplo (97d) (0,15 g, 0,65 mmol) y piridina (5 ml), para obtener 0,14 g del compuesto del título en forma de un sólido de color rosa claro (56 %). Espectro de RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆ δ (ppm): 1,19 (3,0H, t, J = 7,57 Hz), 2,61 (2,0H, c, J = 7,57 Hz), 2,66 (3,0H, s), 3,84 (3,0H, s), 7,93 (2,0H, d, J = 8,71 Hz), 8,04 (2,0H, d, J = 8,71 Hz), 10,70 (1,0H, s).

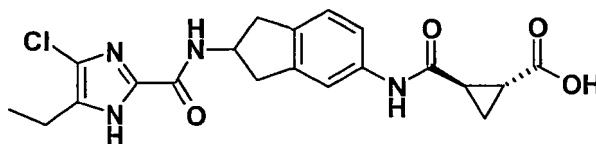
5 (97f) Ácido 2-(4-[[[4-cloro-5-etil-1H-imidazol-2-il]carbonil]amino]fenil)-5-metil-1,3-oxazol-4-carboxílico

Se realizó la misma operación que en el Ejemplo (91d) pero utilizando el 2-(4-[[[4-cloro-5-etil-1H-imidazol-2-il]carbonil]amino]fenil)-5-metil-1,3-oxazol-4-carboxilato de metilo obtenido en el Ejemplo (97e) (0,14 g, 0,36 mmol), hidróxido de litio 2 N (2 ml, 4 mmol), metanol (3 ml) y tetrahidrofurano (5 ml), para obtener 107 mg del compuesto del título en forma de un sólido de color rosa claro (79 %).

10 Espectro de RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆ δ (ppm): 1,19 (3,0H, t, J = 7,57 Hz), 2,62 (2,0H, c, J = 7,57 Hz), 7,92 (2,0H, d, J = 8,71 Hz), 8,03 (2,0H, d, J = 8,71 Hz), 10,69 (1,0H, s). Espectro de masas (BAR): m/z 375 (M+H)⁺.

(Ejemplo 98 Ácido
trans(±)-2-[[2-[[[4-cloro-5-etil-1H-imidazol-2-il]carbonil]amino]-2,3-dihidro-1H-inden-5-il]carbamoil]ciclopropa
nocarboxílico

15 (Compuesto n° 98 ejemplificado)



(98a) trans(±)-2-[[2-Amino-2,3-dihidro-1H-inden-5-il]carbamoil]ciclopropanecarboxilato de metilo

20 Se realizó la misma operación que en el Ejemplo (93a) pero utilizando el 5-amino-1,3-dihidro-2H-inden-2-carboxilato de terc-butilo (descrito en Andronati, S. A.; Krysko, A. A.; Chugunov, B. M.; Kabanova, T. A.; Artemenko, A. G.; Russ. J. Org. Chem.; 42; 8; 2006; 1174-1182, 0,19 g, 0,77 mmol), ácido trans-2-(etoxicarbonil)ciclopropanecarboxílico (descrito en Wessjohann, Ludger A.; Fulhorst, Michael; Zakharova, Svetlana; Pol. J. Chem.; 80; 4; 2006; 673-678, 182 mg, 1,15 mmol), clorhidrato de WSC (0,29 g, 1,5 mmol), DMAP (10 mg) y diclorometano (20 ml). La purificación mediante cromatografía en columna de gel de sílice (disolvente de elución: hexano/acetato de etilo = 4/1, 2/1, 1/1, 1/2) produjo 0,24 g del compuesto del título en forma de un sólido incoloro (81 %).

25 Espectro de masas (CLEM): m/z 389 (M+H)⁺.

(98b) trans(±)-2-[[2-[[[4-Cloro-5-etil-1H-imidazol-2-il]carbonil]amino]-2,3-dihidro-1H-inden-5-il]carbamoil]ciclopropanecarboxilato de etilo

30 Se realizó la misma operación que en el Ejemplo (91c) pero utilizando ácido 4-cloro-5-etil-1H-imidazol-2-carboxílico (0,23 g, 1,32 mmol), cloruro de tionilo (4 ml), trans(±)-2-[[2-Amino-2,3-dihidro-1H-inden-5-il]carbamoil]ciclopropanecarboxilato de etilo obtenido en el Ejemplo (98a) (95 mg, 0,24 mmol) y piridina (5 ml). La purificación mediante cromatografía en columna de gel de sílice (disolvente de elución: hexano/acetato de etilo = 1/2, 3/2, 1/0) produjo 0,10 g del compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo claro (92 %).

35 Espectro de RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆ δ (ppm): 1,23-1,31 (8,5H, m), 1,41-1,43 (0,5H, m), 2,11-2,15 (1,0H, m), 2,25-2,27 (1,0H, m), 2,68 (2,0H, c, J = 7,64 Hz), 2,88 (2,0H, dd, J = 15,98, 4,02 Hz), 3,29 (2,0H, dd, J = 16,71, 6,95 Hz), 4,18 (2,0H, c, J = 7,32 Hz), 4,83-4,85 (1,0H, m a), 7,14-7,61 (3,0H, m), 11,16 (1,0H s a).

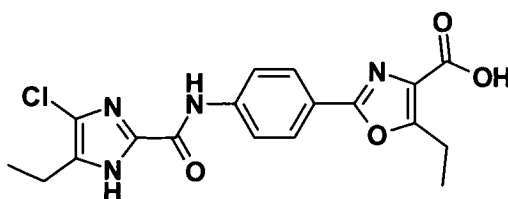
(98c) Ácido
trans(±)-2-[[2-[[[4-Cloro-5-etil-1H-imidazol-2-il]carbonil]amino]-2,3-dihidro-1H-inden-5-il]carbamoil]ciclopropanecarboxílico

40 Se realizó la misma operación que en el Ejemplo (91d) pero utilizando el trans(±)-2-[[2-[[[4-cloro-5-etil-1H-imidazol-2-il]carbonil]amino]-2,3-dihidro-1H-inden-5-il]carbamoil]ciclopropanecarboxilato de etilo obtenido en el Ejemplo (98b) (100 mg, 0,23 mmol), hidróxido de litio 2 N (3 ml, 6 mmol) y metanol (3 ml), para obtener 71 mg del compuesto del título en forma de un sólido incoloro (76 %).

45 Espectro de RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆ δ (ppm): 1,08-1,09 (3,0H, m), 1,14 (3,0H, t, J = 7,57 Hz), 1,73 (1,0H, t, J = 8,67 Hz), 2,13 (1,0H, d, J = 3,42 Hz), 2,55 (2,0H, c, J = 7,57 Hz), 2,91-2,97 (2,0H, m), 4,60-4,68 (1,0H, m), 7,09 (1,0H, d, J = 8,30 Hz), 7,32 (1,0H, d, J = 8,30 Hz), 7,50 (1,0H, s), 8,64 (1,0H, d, J = 7,81 Hz), 10,23 (1,0H, s). Espectro de masas (BAR): m/z 417 (M+H)⁺.

(Ejemplo 99-Referencia Ácido
2-(4-[[[4-cloro-5-etil-1H-imidazol-2-il]carbonil]amino]fenil)-5-etil-1,3-oxazol-4-carboxílico

50 (Compuesto n° 99 ejemplificado)



(99a) 5-Etil-2-(4-nitrofenil)-1,3-oxazol-4-carboxilato de etilo

5 Se añadió dioxano (30 ml) a 5-etil-1,3-oxazol-4-carboxilato de etilo (descrito en Armarego, Wilfred L. F.; Taguchi, Hiroyasu; Cotton, Richard G. H.; Battiston, Sandra; Leong, Lillian; Eur. J. Med. Chem. Chim. Ther.; 22; 1987; 283-292, 1,69 g, 10 mmol), 1-yodo-4-nitrobenceno (2,74 g, 11 mmol), acetato de paladio (179,6 mg, 0,8 mmol), tris(2-metilfenil)fosfina (0,49 g, 1,6 mmol) y carbonato de cesio (3,25 g, 10 mmol), y la mezcla se agitó a 100 °C durante 13 horas. Se añadió agua, seguido de extracción con acetato de etilo y lavado con salmuera. Esta se secó con sulfato de magnesio anhidro y a continuación se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (disolvente de elución: hexano/acetato de etilo = 5/1,3/1,2/1) para obtener 1,08 g del compuesto del título en forma de un sólido incoloro (37 %).

10 Espectro de RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 1,38 (3,0H, t, J = 7,64 Hz), 1,43 (3,0H, t, J = 7,07 Hz), 3,17 (2,0H, c, J = 7,64 Hz), 4,45 (2,0H, c, J = 7,07 Hz), 8,26 (2,0H, d, J = 9,02 Hz), 8,33 (2,0H, d, J = 9,02 Hz).

(99b) 2-(4-Aminofenil)-5-etil-1,3-oxazol-4-carboxilato de etilo

15 Se realizó la misma operación que en el Ejemplo (95b) pero utilizando el 5-etil-2-(4-nitrofenil)-1,3-oxazol-4-carboxilato de etilo obtenido en el Ejemplo (99a) (0,57 g, 2 mmol), Pd al 10 %/C (0,2 g) y metanol (10 ml), para obtener 0,45 g del compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo (88 %). Espectro de RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 1,32 (3,0H, t, J = 7,57 Hz), 1,41 (3,0H, t, J = 7,08 Hz), 3,10 (2,0H, c, J = 7,57 Hz), 4,41 (2,0H, c, J = 7,08 Hz), 6,70 (2,0H, d, J = 8,44 Hz), 7,87 (2,0H, d, J = 8,44 Hz).

(99c) 2-(4-[[4-Cloro-5-etil-1H-imidazol-2-il]carbonil]amino)fenil)-5-etil-1,3-oxazol-4-carboxilato de etilo

20 Se realizó la misma operación que en el Ejemplo (91c) pero utilizando ácido 4-cloro-5-etil-1H-imidazol-2-carboxílico (0,21 g, 1,2 mmol), cloruro de tionilo (5 ml), 2-(4-Aminofenil)-5-etil-1,3-oxazol-4-carboxilato de etilo obtenido en el Ejemplo (99b) (0,2 g, 0,77 mmol) y piridina (5 ml), para obtener 0,23 g del compuesto del título en forma de un sólido de color rosa claro (72 %). Espectro de RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 1,18 (3,0H, t, J = 7,56 Hz), 1,28 (3,0H, t, J = 7,56 Hz), 1,32 (3,0H, t, J = 7,07 Hz), 2,61 (2,0H, c, J = 7,56 Hz), 3,08 (2,0H, c, J = 7,56 Hz), 4,31 (2,0H, c, J = 7,07 Hz), 7,94 (2,0H, d, J = 8,78 Hz), 8,04 (2,0H, d, J = 8,78 Hz), 10,68 (1,0H, s), 13,53 (1,0H, s a).

25 (99d) Ácido 2-(4-[[4-cloro-5-etil-1H-imidazol-2-il]carbonil]amino)fenil)-5-etil-1,3-oxazol-4-carboxílico

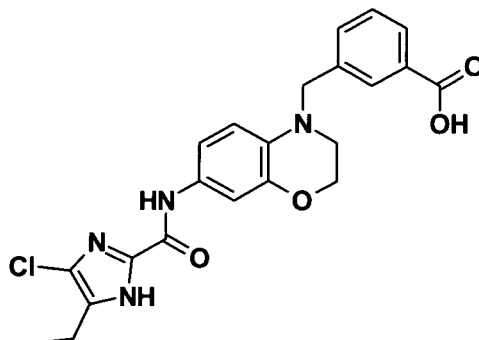
Se realizó la misma operación que en el Ejemplo (91d) pero utilizando el 2-(4-[[4-cloro-5-etil-1H-imidazol-2-il]carbonil]amino)fenil)-5-etil-1,3-oxazol-4-carboxilato de etilo obtenido en el Ejemplo (99c) (0,12 g, 2,88 mmol), hidróxido de litio 2 N (2 ml, 4 mmol), metanol (2 ml) y tetrahidrofurano (5 ml), para obtener 97 mg del compuesto del título en forma de un sólido de color rosa claro (87 %).

30 Espectro de RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 1,19 (3,0H, t, J = 7,56 Hz), 1,27 (3,0H, t, J = 7,56 Hz), 2,61 (2,0H, c, J = 7,56 Hz), 3,07 (2,0H, c, J = 7,56 Hz), 7,93 (2,0H, d, J = 8,78 Hz), 8,04 (2,0H, d, J = 8,78 Hz), 10,68 (1,0H, s), 13,54 (1,0H, s a).

Espectro de masas (BAR): m/z 389 (M+H)⁺.

35 **(Ejemplo 100-Referencia) Ácido 3-[[7-[[4-cloro-5-etil-1H-imidazol-2-il]carbonil]amino]-2,3-dihidro-4H-1,4-benzoxazin-4-il]metil]benzoico**

(Compuesto n° 100 ejemplificado)



(100a) 3-[[7-Nitro-2,3-dihidro-4H-1,4-benzoxazin-4-il]metil]benzoato de metilo

Se realizó la misma operación que en el Ejemplo (90a) pero utilizando 7-nitro-2,3-dihidro-4H-1,4-benzoxazina (descrita en Higuchi, Robert I.; Arienti, Kristen L.; Lopez, Francisco J.; Mani, Neelakhanda S.; Mais, Dale E.; Caferro, Thomas R.; Long, Yun Oliver; Jones, Todd K.; Edwards, James P.; Zhi, Lin; Schrader, William T.; y col.; J. Med. Chem.; 50; 10; 2007; 2486-2496, 0,6 g, 3,3 mmol), hidruro sódico (contenido del 55 %, 145 mg, 3,3 mmol), 3-bromometil-benzoato de metilo (0,76 g, 3,3 mmol) y DMF (50 ml). La purificación mediante cromatografía en columna de gel de sílice (disolvente de elución: hexano/acetato de etilo = 1/1) proporcionó 1,11 g del compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo profundo (100 %).

Espectro de RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆ δ (ppm): 3,62 (2,0H, t, J = 4,36 Hz), 3,84 (3,0H, s), 4,29 (2,0H, t, J = 4,36 Hz), 4,81 (2,0H, s), 6,78 (1,0H, d, J = 9,17 Hz), 7,51-7,56 (3,0H, m), 7,70 (1,0H, dd, J = 8,94, 2,52 Hz), 7,86-7,89 (2,0H, m).

(100b) 3-[(7-Amino-2,3-dihidro-4H-1,4-benzoxazin-4-il)metil]benzoato de metilo

DMF (5 ml), agua (5 ml), Se añadieron cinc (0,7 g, 10,7 mmol) y tricloruro de hierro hexahidratado (0,12 g, 0,4 mmol) a 3-[(7-nitro-2,3-dihidro-4H-1,4-benzoxazin-4-il)metil]benzoato de metilo obtenido en el Ejemplo (100a) (0,35 g, 1,07 mmol), y la mezcla se agitó a 50 °C durante 100 minutos. El material insoluble se eliminó por filtración y se añadió acetato de etilo al licor madre, y la fase orgánica se lavó con agua y salmuera, y se secó con sulfato de magnesio anhidro. La concentración a presión reducida proporcionó 0,28 g del compuesto del título bruto en forma de una sustancia oleosa de color marrón (88 %). Espectro de masas (CLEM): m/z 299 (M+H)⁺

(100c) 3-[(7-[(4-Cloro-5-etil-1H-imidazol-2-il)carbonil]amino)-2,3-dihidro-4H-1,4-benzoxazin-4-il)metil]benzoato de metilo

Se realizó la misma operación que en el Ejemplo (91c) pero utilizando ácido 4-cloro-5-etil-1H-imidazol-2-carboxílico (0,21 g, 1,2 mmol), cloruro de tionilo (4 ml), 3-[(7-amino-2,3-dihidro-4H-1,4-benzoxazin-4-il)metil]benzoato de metilo obtenido en el Ejemplo (100b) (0,28 g, 0,97 mmol) y piridina (5 ml). El sólido resultante se lavó con diclorometano/hexano = 1/1 para obtener 0,29 g del compuesto del título en forma de un sólido incoloro (66 %).

Espectro de RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆ δ (ppm): 1,16 (3,0H, t, J = 7,49 Hz), 2,57 (2,0H, c, J = 7,49 Hz), 3,35 (2,0H, t, J = 4,36 Hz), 3,84 (3,0H, s), 4,23 (2,0H, t, J = 4,36 Hz), 4,52 (2,0H, s), 6,61 (1,0H, d, J = 8,91 Hz), 7,16 (1,0H, dd, J = 8,91, 2,29 Hz), 7,31 (1,0H, d, J = 2,29 Hz), 7,50 (1,0H, t, J = 7,79 Hz), 7,59 (1,0H, d, J = 7,79 Hz), 7,86 (1,0H, d, J = 7,79 Hz), 7,92 (1,0H, s), 10,07 (1,0H, s).

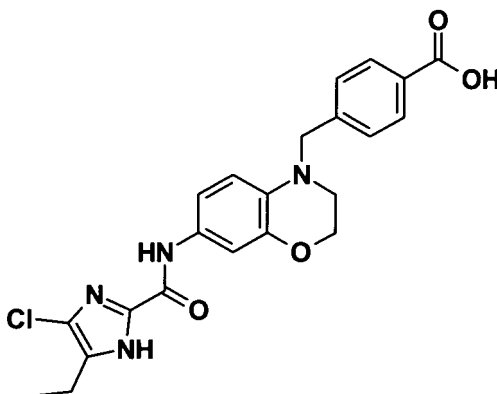
(100d) Ácido 3-[(7-[(4-cloro-5-etil-1H-imidazol-2-il)carbonil]amino)-2,3-dihidro-4H-1,4-benzoxazin-4-il)metil]benzoico

Se realizó la misma operación que en el Ejemplo (91d) pero utilizando el 3-[(7-[(4-cloro-5-etil-1H-imidazol-2-il)carbonil]amino)-2,3-dihidro-4H-1,4-benzoxazin-4-il)metil]benzoato de metilo obtenido en el Ejemplo (100c) (0,16 g, 0,35 mmol), hidróxido de litio 2 N (3 ml, 6 mmol), metanol (3 ml) y tetrahidrofurano (8 ml), para obtener 0,11 g del compuesto del título en forma de un sólido de color rosa claro (71 %).

Espectro de RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆ δ (ppm): 1,16 (3,0H, t, J = 7,57 Hz), 2,57 (2,0H, c, J = 7,57 Hz), 3,33 (2,0H, t, J = 4,36 Hz), 4,21 (2,0H, t, J = 4,36 Hz), 4,45 (2,0H, s), 6,63 (1,0H, d, J = 8,71 Hz), 7,16 (1,0H, dd, J = 8,71, 2,75 Hz), 7,27-7,29 (2,0H, m), 7,30 (1,0H, d, J = 2,75 Hz), 7,76-7,77 (1,0H, m), 7,84 (1,0H, s), 10,07 (1,0H, s). Espectro de masas (IEN): m/z 441 (M+H)⁺.

(Ejemplo 101-Referencia) Ácido 4-[(7-[(4-cloro-5-etil-1H-imidazol-2-il)carbonil]amino)-2,3-dihidro-4H-1,4-benzoxazin-4-il)metil]benzoico

(Compuesto n° 101 ejemplificado)



(101a) 4-[(7-Nitro-2,3-dihidro-4H-1,4-benzoxazin-4-il)metil]benzoato de metilo

Se realizó la misma operación que en el Ejemplo (90a) pero utilizando 7-nitro-2,3-dihidro-4H-1,4-benzoxazina (descrita en Higuchi, Robert I.; Arienti, Kristen L.; Lopez, Francisco J.; Mani, Neelakhanda S.; Mais, Dale E.; Caferro, Thomas R.; Long, Yun Oliver; Jones, Todd K.; Edwards, James P.; Zhi, Lin; Schrader, William T.; y col.; J. Med. Chem.; 50; 10;

2007; 2486-2496, 0,6 g, 3,3 mmol), hidruro sódico (contenido del 55 %, 145 mg, 3,3 mmol), 4-bromometil-benzoato de metilo (0,76 g, 3,3 mmol) y DMF (20 ml). El sólido resultante se lavó con acetato de etilo/hexano = 1/1 para obtener 0,98 g del compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo (90 %).

5 Espectro de RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆ δ (ppm): 3,64 (2,0H, t, J = 4,39 Hz), 3,84 (3,0H, s), 4,30 (2,0H, t, J = 4,39 Hz), 4,81 (2,0H, s), 6,71 (1,0H, d, J = 9,09 Hz), 7,42 (2,0H, d, J = 8,18 Hz), 7,54 (1,0H, d, J = 2,62 Hz), 7,69 (1,0H, dd, J = 9,09, 2,62 Hz), 7,94 (2,0H, d, J = 8,18 Hz).

(101b) 4-[(7-Amino-2,3-dihidro-4H-1,4-benzoxazin-4-il)metil]benzoato de metilo

10 Se realizó la misma operación que en el Ejemplo (100b) pero utilizando el 4-[(7-nitro-2,3-dihidro-4H-1,4-benzoxazin-4-il)metil]benzoato de metilo obtenido en el Ejemplo (101a) (0,35 g, 1,07 mmol). Se añadieron cinc (0,7 g, 10,7 mmol), tricloruro de hierro hexahidratado (0,12 g, 0,4 mmol), DMF (5 ml) y agua (5 ml), para obtener 0,28 g del compuesto del título bruto en forma de una sustancia oleosa de color marrón (88 %).

Espectro de masas (CLEM): m/z 299 (M+H)⁺.

15 (101c) 4-[(7-[(4-Cloro-5-etil-1H-imidazol-2-il)carbonil]amino)-2,3-dihidro-4H-1,4-benzoxazin-4-il)metil]benzoato de metilo

20 Se realizó la misma operación que en el Ejemplo (91c) pero utilizando ácido 4-cloro-5-etil-1H-imidazol-2-carboxílico (0,21 g, 1,2 mmol), cloruro de tionilo (2 ml), 4-[(7-amino-2,3-dihidro-4H-1,4-benzoxazin-4-il)metil]benzoato de metilo obtenido en el Ejemplo (101b) (0,28 g, 0,97 mmol) y piridina (5 ml). El sólido resultante se lavó con diclorometano/hexano = 1/1 para obtener 0,31 g del compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo claro (70 %).

Espectro de RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆ δ (ppm): 1,16 (3,0H, t, J = 7,57 Hz), 2,57 (2,0H, c, J = 7,57 Hz), 3,38 (2,0H, t, J = 4,13 Hz), 3,84 (3,0H, s), 4,24 (2,0H, t, J = 4,13 Hz), 4,53 (2,0H, s), 6,54 (1,0H, d, J = 9,17 Hz), 7,15 (1,0H, dd, J = 9,17, 2,29 Hz), 7,30 (1,0H, d, J = 2,29 Hz), 7,45 (2,0H, d, J = 8,01 Hz), 7,94 (2,0H, d, J = 8,01 Hz), 10,06 (1,0H, s).

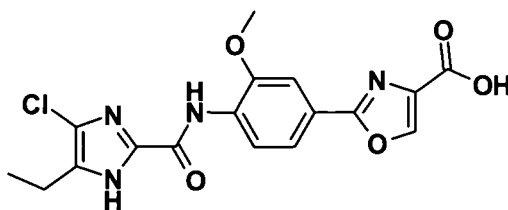
(101d) Ácido 4-[(7-[(4-cloro-5-etil-1H-imidazol-2-il)carbonil]amino)-2,3-dihidro-4H-1,4-benzoxazin-4-il)metil]benzoico

25 Se realizó la misma operación que en el Ejemplo (91d) pero utilizando el 4-[(7-[(4-cloro-5-etil-1H-imidazol-2-il)carbonil]amino)-2,3-dihidro-4H-1,4-benzoxazin-4-il)metil]benzoato de metilo obtenido en el Ejemplo (101c) (0,13 g, 0,29 mmol), hidróxido de litio 2 N (3 ml, 6 mmol), metanol (3 ml) y tetrahidrofurano (8 ml), para obtener 0,13 g del compuesto del título en forma de un sólido de color marrón claro (100 %).

30 Espectro de RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆ δ (ppm): 1,15 (3,0H, t, J = 7,57 Hz), 2,56 (2,0H, c, J = 7,57 Hz), 3,38 (2,0H, t, J = 4,13 Hz), 4,20 (2,0H, t, J = 4,13 Hz), 4,41 (2,0H, s), 6,62 (1,0H, d, J = 9,17 Hz), 7,14-7,17 (3,0H, m), 7,28 (1,0H, d, J = 2,29 Hz), 7,77 (2,0H, d, J = 7,79 Hz). Espectro de masas (IEN): m/z 441 (M+H)⁺.

(Ejemplo 102-Referencia) Ácido
2-(4-[(4-cloro-5-etil-1H-imidazol-2-il)carbonil]amino)-3-metoxifenil)-1,3-oxazol-4-carboxílico

35 (Compuesto n° 102 ejemplificado)



(102a) Éster metílico de N-(3-Metoxi-4-nitrobenzoi)serina

40 Se añadió diclorometano (80 ml) al clorhidrato de éster metílico de serina (2,64 g, 17 mmol), ácido 3-metoxi-4-nitrobenzoico (3 g, 15,2 mmol), clorhidrato de WSC (3,83 g, 20 mmol), DMAP (0,18 g, 1,5 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (2,58 g, 20 mmol), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante un día. La solución de reacción se lavó con agua y salmuera, se secó con sulfato de magnesio anhidro, y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (disolvente de elución: acetato de etilo/hexano= 1/2, 1/1,2/1, 1/0) para obtener 3,11 g del compuesto del título en forma de un sólido incoloro (69 %).

45 Espectro de RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 3,85 (3,0H, s), 4,02 (3,0H, s), 4,04-4,08 (1,0H, m), 4,13-4,17 (1,0H, m), 4,86-4,89 (1,0H, m), 7,15 (1,0H, d, J = 6,88 Hz), 7,26 (1,0H, s), 7,39 (1,0H, dd, J = 8,25, 1,83 Hz), 7,64 (1,0H, d, J = 1,83 Hz), 7,87 (1,0H, d, J = 8,25 Hz).

(102b) 2-(3-Metoxi-4-nitrofenil)-4,5-dihidro-1,3-oxazol-4-carboxilato de metilo

Se realizó la misma operación que en el Ejemplo (97b) pero utilizando el éster metílico de N-(3-metoxi-4-nitrobenzoi)serina obtenido en el Ejemplo (102a) (2,46 g, 8,26 mmol), el reactivo de Burgess (2,56 g,

10,7 mmol) y THF (50 ml). La purificación mediante cromatografía en columna de gel de sílice (disolvente de elución: acetato de etilo/hexano= 1/4, 1/2, 1/1, 1/2) produjo 1,72 g del compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo claro (74 %).

Espectro de masas (CLEM): m/z 281 (M+H)⁺.

5 (102c) 2-(3-Metoxi-4-nitrofenil)-1,3-oxazol-4-carboxilato de metilo

Se realizó la misma operación que en el Ejemplo (96a) pero utilizando 2-(3-metoxi-4-nitrofenil)-4,5-dihidro-1,3-oxazol-4-carboxilato de metilo obtenido en el Ejemplo (102b) (1,72 g, 6,14 mmol), α,α -bisisobutironitrilo (50 mg, 0,3 mmol), N-bromosuccinimida (1,20 g, 6,75 mmol) y benceno (30 ml). La purificación mediante cromatografía en columna de gel de sílice (disolvente de elución: cloroformo/metanol = 99/1, 98/2, 95/5) produjo 1,46 g del compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo claro (85 %).

10 Espectro de RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 3,98 (3,0H, s), 4,07 (3,0H, s), 7,75 (1,0H, dd, J = 8,25, 1,38 Hz), 7,87 (1,0H, d, J = 1,38 Hz), 7,94 (1,0H, d, J = 8,25 Hz), 8,36 (1,0H, s).

(102d) 2-(4-Amino-3-metoxifenil)-1,3-oxazol-4-carboxilato de metilo

15 Se realizó la misma operación que en el Ejemplo (95b) pero utilizando 2-(3-metoxi-4-nitrofenil)-1,3-oxazol-4-carboxilato de metilo obtenido en el Ejemplo (102c) (1,46 g, 5,25 mmol), Pd al 10 %/C (0,3 g) y etanol (20 ml). El sólido resultante se lavó con diclorometano/hexano para obtener 0,88 g del compuesto del título en forma de un sólido incoloro (67 %).

Espectro de RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 3,94 (3,0H, s), 3,95 (3,0H, s), 6,75 (1,0H, d, J = 8,51 Hz), 7,54-7,56 (2,0H, m), 8,21 (1,0H, s).

20 (102e) 2-(4-[[4-Cloro-5-etil-1H-imidazol-2-il]carbonil]amino}-3-metoxifenil)-1,3-oxazol-4-carboxilato de metilo

Se realizó la misma operación que en el Ejemplo (91c) pero utilizando ácido 4-cloro-5-etil-1H-imidazol-2-carboxílico (0,13 g, 0,75 mmol), cloruro de tionilo (2 ml), 2-(4-Amino-3-metoxifenil)-1,3-oxazol-4-carboxilato de metilo obtenido en el Ejemplo (102d) (0,25 g, 1,01 mmol) y piridina (5 ml), para obtener 0,26 g del compuesto del título en forma de un sólido incoloro (86 %). Espectro de RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 1,18 (3,0H, t, J = 7,57 Hz), 2,60 (2,0H, c, J = 7,57 Hz), 3,85 (3,0H, s), 4,06 (3,0H, s), 7,64 (1,0H, d, J = 1,83 Hz), 7,70 (1,0H, dd, J = 8,45, 1,83 Hz), 8,47 (1,0H, d, J = 8,45 Hz), 8,97 (1,0H, s), 9,48 (1,0H, s).

25

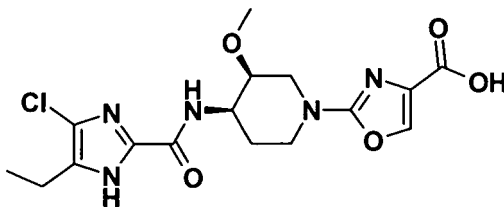
(102f) Ácido 2-(4-[[4-cloro-5-etil-1H-imidazol-2-il]carbonil]amino}-3-metoxifenil)-1,3-oxazol-4-carboxílico

Se realizó la misma operación que en el Ejemplo (91d) pero utilizando el 2-(4-[[4-cloro-5-etil-1H-imidazol-2-il]carbonil]amino}-3-metoxifenil)-1,3-oxazol-4-carboxilato de metilo obtenido en el Ejemplo (102e) (0,26 g, 0,64 mmol), hidróxido de litio 2 N (3 ml, 6 mmol), metanol (3 ml) y tetrahidrofurano (5 ml), para obtener 156 mg del compuesto del título en forma de un sólido incoloro (62 %).

30 Espectro de RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 1,18 (3,0H, t, J = 7,57 Hz), 2,60 (2,0H, c, J = 7,57 Hz), 4,04 (3,0H, s), 7,62-7,64 (2,0H, m), 8,43 (1,0H, d, J = 9,03 Hz), 9,45 (1,0H, s). Espectro de masas (IEN): m/z 391 (M+H)⁺.

35 **(Ejemplo 103) Ácido cis(\pm)-2-(4-[[4-cloro-5-etil-1H-imidazol-2-il]carbonil]amino}-3-metoxipiperidin-1-il)-1,3-oxazol-4-carboxílico**

(Compuesto n° 103 ejemplificado)



(103a) cis(\pm)-4-[[Benciloxi]carbonil]amino}-3-metoxipiperidin-1-carboxilato de terc-butilo

40 THF (20 ml) y agua (15 ml) se añadieron a cis(\pm)-4-amino-3-metoxipiperidin-1-carboxilato de terc-butilo (descrito en el Ejemplo (1e), 4,6 g, 20 mmol). La mezcla se agitó, durante lo cual bicarbonato sódico (3,44 g, 40 mmol) y cloroformiato de bencilo (3,95 g, 22 mmol) se añadieron a temperatura ambiente, seguido de agitación durante una hora. La solución de reacción se diluyó con agua, seguido de extracción con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó con sulfato de magnesio anhidro, y a continuación se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (disolvente de elución: acetato de etilo/hexano= 1/4, 1/2, 1/1) para obtener 6,89 g del compuesto del título en forma de un sólido incoloro (95 %).

45 Espectro de masas (CLEM): m/z 365 (M+H)⁺.

(103b) cis(\pm)-(1-carbamoil-3-metoxipiperidin-4-il)carbamato de bencilo

Una solución de ácido clorhídrico 4 N en acetato de etilo (30 ml, 120 mmol) se añadió a una solución del cis(±)-4-[[benciloxi]carbonil]amino-3-metoxipiperidin-1-carboxilato de terc-butilo obtenido en el Ejemplo (103a) en acetato de etilo (10 ml). La mezcla se agitó durante 45 minutos y el solvente se evaporó a presión reducida. El residuo se diluyó con diclorometano, se lavó con una solución acuosa de hidróxido sódico 1 N y salmuera, se secó con sulfato de magnesio anhidro, y a continuación se concentró a presión reducida. Se añadió isocianato de trimetilsililo (0,86 g, 7,5 mmol) y se añadió agua al residuo resultante, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 horas. Se añadió metanol (1 ml), seguido por agitación durante 30 minutos. El sólido precipitado se eliminó mediante filtración y se lavó con diclorometano para obtener 1,44 g del compuesto del título en forma de un sólido incoloro (81 %). Espectro de RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆ δ (ppm): 1,40-1,44 (1,0H, m), 1,54-1,62 (1,0H, m), 2,49-2,51 (2,0H, m), 3,25 (3,0H, s), 3,64-3,70 (2,0H, m), 3,95 (1,0H, dd, J = 13,90, 4,39 Hz), 5,03 (2,0H, s), 5,85 (2,0H, s a), 7,12 (1,0H, d, J = 8,05 Hz), 7,28-7,39 (5,0H, m).

(103c) cis(±)-2-(4-[[Benciloxi]carbonil]amino)-3-metoxipiperidin-1-il)-1,3-oxazol-4-carboxilato de etilo

Bromopiruvato de etilo (2,93 g, 15 mmol) y bicarbonato sódico (2,10 g, 25 mmol) se añadieron a una solución del cis(±)-(1-carbamoi-3-metoxipiperidin-4-il)carbamato de bencilo obtenido en el Ejemplo (103b) (1,4 g, 4,56 mmol) en THF (30 ml), y la mezcla se agitó a 70 °C durante tres horas. El material insoluble se eliminó mediante filtración, seguido por dilución con acetato de etilo. Este se lavó con agua y salmuera, se secó con sulfato de magnesio anhidro, y a continuación se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (disolvente de elución: acetato de etilo/hexano= 1/4, 1/2, 1/1,2/1,4/1) para obtener 1,46 g del compuesto del título en forma de un sólido incoloro (79 %).

Espectro de RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 1,34 (3,0H, t, J = 7,56 Hz), 1,59-1,62 (1,0H, m), 1,73-1,79 (1,0H, m), 1,87 (1,0H, ddd, J = 24,45, 12,26, 4,57 Hz), 3,36 (3,0H, s), 3,43-3,43 (1,0H, m), 3,79-3,85 (1,0H, m a), 4,09-4,17 (1,0H, m), 4,30-4,40 (3,0H, m), 5,11 (2,0H, s), 5,23 (1,0H, d, J = 8,29 Hz), 7,32-7,37 (5,0H, m), 7,74 (1,0H, s).

(103d) cis(±)-2-(4-Amino-3-metoxipiperidin-1-il)-1,3-oxazol-4-carboxilato de etilo

Se realizó la misma operación que en el Ejemplo (95b) pero utilizando el cis(±)-2-(4-[[benciloxi]carbonil]amino)-3-metoxipiperidin-1-il)-1,3-oxazol-4-carboxilato de etilo obtenido en el Ejemplo (103c) (0,7 g, 1,74 mmol), Pd al 10 %/C (0,25 g) y etanol (10 ml), para obtener 0,48 g del compuesto del título en forma de un sólido amorfo de color amarillo (100 %).

Espectro de RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 1,35 (3,0H, t, J = 7,18 Hz), 1,73-1,79 (1,0H, m), 1,82-1,91 (1,0H, m), 3,14-3,21 (3,0H, m), 3,41 (3,0H, s), 3,48-3,49 (1,0H, m), 4,02-4,05 (1,0H, m), 4,19 (1,0H, dc, J = 4,15, 12,21 Hz), 4,34 (2,0H, c, J = 7,18 Hz), 7,74 (1,0H, s).

(103e) cis(±)-2-(4-[[4-Cloro-5-etil-1H-imidazol-2-il]carbonil]amino)-3-metoxipiperidin-1-il)-1,3-oxazol-4-carboxilato de etilo

Se realizó la misma operación que en el Ejemplo (91c) pero utilizando ácido 4-cloro-5-etil-1H-imidazol-2-carboxílico (0,13 g, 0,75 mmol), cloruro de tionilo (2 ml) y el cis(±)-2-(4-amino-3-metoxipiperidin-1-il)-1,3-oxazol-4-carboxilato de etilo obtenido en el Ejemplo (103d) (0,3 g, 1,12 mmol). La purificación mediante cromatografía en columna de gel de sílice (disolvente de elución: acetato de etilo/hexano= 4/1, 1/0) produjo 0,19 g del compuesto del título en forma de una sustancia oleosa de color marrón (60 %).

Espectro de RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 1,26 (3,0H, t, J = 7,49 Hz), 1,36 (3,0H, t, J = 7,18 Hz), 1,74-1,79 (2,0H, m), 2,69 (2,0H, c, J = 7,49 Hz), 3,03-3,13 (2,0H, m), 3,40 (3,0H, s), 3,48 (1,0H, s a), 4,19-4,38 (2,0H, m), 4,36 (2,0H, c, J = 7,18 Hz), 4,46 (1,0H, d, J = 14,21 Hz), 7,52 (1,0H, d, J = 9,17 Hz), 11,72 (1,0H, s).

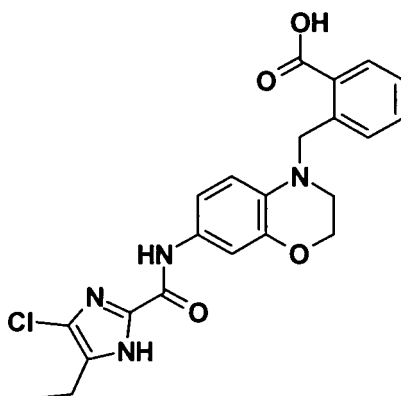
(103f) ácido cis(±)-2-(4-[[4-Cloro-5-etil-1H-imidazol-2-il]carbonil]amino)-3-metoxipiperidin-1-il)-1,3-oxazol-4-carboxílico

Se realizó la misma operación que en el Ejemplo (91d) pero utilizando el cis(±)-2-(4-[[4-cloro-5-etil-1H-imidazol-2-il]carbonil]amino)-3-metoxipiperidin-1-il)-1,3-oxazol-4-carboxilato de etilo obtenido en el Ejemplo (103e) (0,19 g, 0,45 mmol), hidróxido de litio 2 N (2 ml, 4 mmol) y metanol (3 ml), para obtener 76 mg del compuesto del título en forma de un sólido incoloro (43 %).

Espectro de RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆ δ (ppm): 1,14 (3,0H, t, J = 7,57 Hz), 1,62-1,64 (1,0H, m), 1,86 (1,0H, dc, J = 4,15, 12,21 Hz), 2,56 (2,0H, c, J = 7,57 Hz), 3,13-3,19 (2,0H, m), 3,51 (1,0H, s a), 3,92 (1,0H, d, J = 13,43 Hz), 4,13-4,20 (2,0H, m), 7,60 (1,0H, d, J = 8,54 Hz), 8,01 (1,0H, s), 13,37 (1,0H, s). Espectro de masas (BAR): m/z 398 (M+H)⁺.

(Ejemplo 104-Referencia) Ácido 2-[[7-[[4-cloro-5-etil-1H-imidazol-2-il]carbonil]amino]-2,3-dihidro-4H-1,4-benzoxazin-4-il]metil]benzoico

(Compuesto n° 104 ejemplificado)



(104a) 2-[[7-Nitro-2,3-dihidro-4H-1,4-benzoxazin-4-il]metil]benzoato de etilo

Se realizó la misma operación que en el Ejemplo (90a) pero utilizando 7-nitro-2,3-dihidro-4H-1,4-benzoxazina (descrita en Higuchi, Robert I.; Arienti, Kristen L.; Lopez, Francisco J.; Mani, Neelakhanda S.; Mais, Dale E.; Caferro, Thomas R.; Long, Yun Oliver; Jones, Todd K.; Edwards, James P.; Zhi, Lin; Schrader, William T.; y col.; J. Med. Chem.; 50; 10; 2007; 2486-2496, 0,6 g, 3,3 mmol), hidruo sódico (contenido del 55 %, 145 mg, 3,3 mmol), 2-clorometil-benzoato de etilo (1,95 g, 10,8 mmol) y DMF (30 ml). El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (disolvente de elución: acetato de etilo/hexano= 1/3, 2/3, 3/2, 3/1) para obtener 2,68 g del compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo (72 %). Espectro de RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 1,42 (3,0H, t, J = 7,07 Hz), 3,57 (2,0H, t, J = 4,58 Hz), 4,32 (2,0H, t, J = 4,58 Hz), 4,38 (2,0H, c, J = 7,07 Hz), 5,02 (2,0H, s), 6,41 (1,0H, d, J = 8,25 Hz), 7,21 (1,0H, d, J = 7,79 Hz), 7,26 (1,0H, s), 7,38 (1,0H, t, J = 7,57 Hz), 7,48 (1,0H, t, J = 7,57 Hz), 7,70-7,73 (1,0H, m), 8,08 (1,0H, d, J = 7,79 Hz).

(104b) 2-[[7-Amino-2,3-dihidro-4H-1,4-benzoxazin-4-il]metil]benzoato de etilo

Se realizó la misma operación que en el Ejemplo (100b) pero utilizando el 4-[[7-nitro-2,3-dihidro-4H-1,4-benzoxazin-4-il]metil]benzoato de metilo obtenido en el Ejemplo (101a) (0,75 g, 2 mmol), Se añadieron cinc (1,4 g, 20 mmol), tricloruro de hierro hexahidratado (0,26 g, 0,8 mmol), DMF (5 ml) y agua (5 ml), para obtener 0,51 g del compuesto del título bruto en forma de una sustancia oleosa de color marrón (75 %). Espectro de RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 1,37 (3,0H, t, J = 7,14 Hz), 3,25 (2,0H, t, J = 4,13 Hz), 3,30 (2,0H, s), 4,26 (2,0H, t, J = 4,13 Hz), 4,33 (2,0H, c, J = 7,14 Hz), 4,66 (2,0H, s), 6,15 (1,0H, dd, J = 8,25, 2,75 Hz), 6,26 (1,0H, d, J = 2,75 Hz), 6,38 (1,0H, d, J = 8,25 Hz), 7,32 (1,0H, t, J = 7,57 Hz), 7,45 (1,0H, t, J = 7,57 Hz), 7,51 (1,0H, d, J = 7,57 Hz), 7,92 (1,0H, d, J = 7,57 Hz).

(104c) 2-[[7-[[4-Cloro-5-etil-1H-imidazol-2-il]carbonyl]amino]-2,3-dihidro-4H-1,4-benzoxazin-4-il]metil]benzoato de etilo

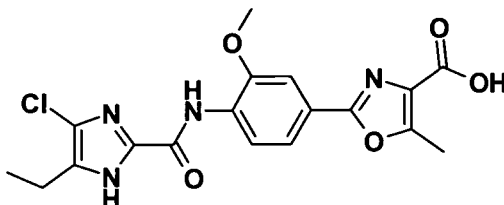
Se realizó la misma operación que en el Ejemplo (91c) pero utilizando ácido 4-cloro-5-etil-1H-imidazol-2-carboxílico (0,14 g, 0,8 mmol), cloruro de tionilo (3 ml), 2-[[7-amino-2,3-dihidro-4H-1,4-benzoxazin-4-il]metil]benzoato de etilo obtenido en el Ejemplo (104b) (0,35 g, 1,12 mmol) y piridina (5 ml). El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (disolvente de elución: acetato de etilo/hexano= 1/3, 2/3, 3/2, 3/1) para obtener 0,29 g del compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo (77 %). Espectro de RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 1,21 (3,0H, t, J = 7,49 Hz), 1,40 (3,0H, t, J = 7,18 Hz), 2,70 (2,0H, c, J = 7,49 Hz), 3,41 (2,0H, t, J = 4,25 Hz), 4,31 (2,0H, t, J = 4,25 Hz), 4,36 (2,0H, c, J = 7,18 Hz), 4,82 (2,0H, s), 6,44 (1,0H, d, J = 8,71 Hz), 6,91 (1,0H, dd, J = 8,71, 2,29 Hz), 7,28 (1,0H, d, J = 2,29 Hz), 7,35 (1,0H, t, J = 7,57 Hz), 7,41-7,49 (2,0H, m), 8,00 (1,0H, d, J = 7,79 Hz), 8,70 (1,0H, s), 12,01 (1,0H, s).

(104d) Ácido 2-[[7-[[4-cloro-5-etil-1H-imidazol-2-il]carbonyl]amino]-2,3-dihidro-4H-1,4-benzoxazin-4-il]metil]benzoico

Se realizó la misma operación que en el Ejemplo (91d) pero utilizando el 2-[[7-[[4-cloro-5-etil-1H-imidazol-2-il]carbonyl]amino]-2,3-dihidro-4H-1,4-benzoxazin-4-il]metil]benzoato de metilo obtenido en el Ejemplo (104c) (0,13 g, 0,29 mmol), hidróxido de litio 2 N (3 ml, 6 mmol), metanol (3 ml) y tetrahidrofurano (3 ml), para obtener 0,13 g del compuesto del título en forma de un sólido de color marrón claro (92 %). Espectro de RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 1,16 (3,0H, t, J = 7,56 Hz), 2,57 (2,0H, c, J = 7,56 Hz), 3,36 (2,0H, t, J = 4,27 Hz), 4,25 (2,0H, t, J = 4,27 Hz), 4,74 (2,0H, s), 6,36 (1,0H, d, J = 8,78 Hz), 7,11 (1,0H, dd, J = 8,78, 2,44 Hz), 7,30 (1,0H, d, J = 2,44 Hz), 7,35-7,37 (1,0H, m), 7,39-7,39 (1,0H, m), 7,50-7,52 (1,0H, m), 7,87 (1,0H, dd, J = 7,44, 1,10 Hz), 10,04 (1,0H, s), 13,34 (1,0H, s). Espectro de masas (IEN): m/z 463 (M+Na)+.

(Ejemplo 105-Referencia) Ácido 2-4-[[4-cloro-5-etil-1H-imidazol-2-il]carbonyl]amino]-3-metoxifenil]-5-metil-1,3-oxazol-4-carboxílico

(Compuesto nº 105 ejemplificado)



(105a) Éster metílico de N-(3-Metoxi-4-nitrobenzoyl)treonina

5 Se realizó la misma operación que en el Ejemplo (102a) pero utilizando el clorhidrato del éster metílico de treonina (2,88 g, 17 mmol), ácido 3-metoxi-4-nitrobenzoico (3 g, 15,2 mmol), clorhidrato de WSC (3,83 g, 20 mmol), DMAP (0,18 g, 1,5 mmol), N,N-Diisopropiletilamina (2,58 g, 20 mmol) y diclorometano (40 ml). El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (disolvente de elución: acetato de etilo/hexano= 1/2, 1/1,2/1, 1/0) para obtener 4,49 g del compuesto del título en forma de un sólido amorfo de color amarillo claro (95 %). Espectro de masas (CLEM): m/z 313 (M+H)⁺.

10 (105b) 2-(3-Metoxi-4-nitrofenil)-5-metil-4,5-dihidro-1,3-oxazol-4-carboxilato de metilo

Se realizó la misma operación que en el Ejemplo (97b) pero utilizando el éster metílico de N-(3-metoxi-4-nitrobenzoyl)treonina obtenido en el Ejemplo (105a) (4,49 g, 14,4 mmol), el reactivo de Burgess (3,94 g, 16,5 mmol) y THF (50 ml). La purificación mediante cromatografía en columna de gel de sílice (disolvente de elución: acetato de etilo/hexano= 1/4, 1/2, 1/1, 1/2) produjo 3,6 g del compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo claro (85 %). Espectro de masas (CLEM): m/z 295 (M+H)⁺.

(105c) 2-(3-Metoxi-4-nitrofenil)-5-metil-1,3-oxazol-4-carboxilato de metilo

20 Se realizó la misma operación que en el Ejemplo (96a) pero utilizando el 2-(3-metoxi-4-nitrofenil)-5-metil-4,5-dihidro-1,3-oxazol-4-carboxilato de metilo obtenido en el Ejemplo (105b) (3,6 g, 12,2 mmol), α,α-bisisobutironitrilo (99 mg, 0,6 mmol), N-bromosuccinimida (2,40 g, 13,5 mmol) y benceno (50 ml). La purificación mediante cromatografía en columna de gel de sílice (disolvente de elución: cloroformo/metanol = 99/1,98/2, 96/4, 94/6) produjo 1,84 g del compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo claro (51 %). Espectro de RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 2,75 (3,0H, s), 3,98 (3,0H, s), 4,06 (3,0H, s), 7,70 (1,0H, dd, J = 8,25, 1,38 Hz), 7,80 (1,0H, d, J = 1,38 Hz), 7,93 (1,0H, d, J = 8,25 Hz).

25 (105d) 2-(4-Amino-3-metoxifenil)-5-metil-1,3-oxazol-4-carboxilato de metilo

Se realizó la misma operación que en el Ejemplo (95b) pero utilizando el 2-(3-metoxi-4-nitrofenil)-5-metil-1,3-oxazol-4-carboxilato de metilo obtenido en el Ejemplo (105c) (0,75 g, 2,57 mmol), Pd al 10 %/C (0,2 g) y metanol (20 ml), para obtener 0,68 g del compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo (100 %). Espectro de RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 2,67 (3,0H, s), 3,93 (3,0H, s), 6,68-6,73 (1,0H, m), 7,49-7,51 (2,0H, m).

30 (105e) 2-(4-[[4-cloro-5-etil-1H-imidazol-2-il]carbonil]amino)-3-metoxifenil)-5-metil-1,3-oxazol-4-carboxilato de metilo

Se realizó la misma operación que en el Ejemplo (91c) pero utilizando ácido 4-cloro-5-etil-1H-imidazol-2-carboxílico (0,135 g, 0,78 mmol), cloruro de tionilo (4 ml), 2-(4-amino-3-metoxifenil)-5-metil-1,3-oxazol-4-carboxilato de metilo obtenido en el Ejemplo (105d) (0,3 g, 1,03 mmol) y piridina (5 ml), para obtener 0,23 g del compuesto del título en forma de un sólido incoloro (71 %).

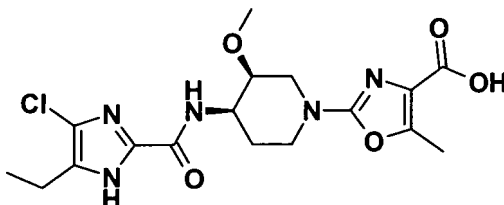
35 Espectro de RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 1,17 (3,0H, t, J = 7,57 Hz), 2,59 (2,0H, c, J = 7,57 Hz), 2,68 (3,0H, s), 3,84 (3,0H, s), 4,04 (3,0H, s), 7,58 (1,0H, d, J = 1,83 Hz), 7,63 (1,0H, dd, J = 8,25, 1,83 Hz), 8,46 (1,0H, d, J = 8,25 Hz).

(105f) Ácido 2-(4-[[4-cloro-5-etil-1H-imidazol-2-il]carbonil]amino)-3-metoxifenil)-5-metil-1,3-oxazol-4-carboxílico

40 Se realizó la misma operación que en el Ejemplo (91d) pero utilizando el 2-(4-[[4-cloro-5-etil-1H-imidazol-2-il]carbonil]amino)-3-metoxifenil)-5-metil-1,3-oxazol-4-carboxilato de metilo obtenido en el Ejemplo (102e) (90 mg, 0,21 mmol), hidróxido de litio 2 N (3 ml, 6 mmol), metanol (3 ml) y tetrahidrofurano (3 ml), para obtener 74 mg del compuesto del título en forma de un sólido de color rosa claro (85 %). Espectro de RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 1,18 (3,0H, t, J = 7,57 Hz), 2,60 (2,0H, c, J = 7,57 Hz), 2,61 (3,0H, s), 4,03 (3,0H, s), 7,57 (1,0H, dd, J = 8,25, 1,38 Hz), 7,60 (1,0H, d, J = 1,38 Hz), 8,41 (1,0H, d, J = 8,25 Hz), 9,45 (1,0H, s). Espectro de masas (IEN): m/z 427 (M+Na)⁺.

(Ejemplo 106) Ácido cis(±)-2-(4-[[4-cloro-5-etil-1H-imidazol-2-il]carbonil]amino)-3-metoxi-piperidin-1-il)-5-metil-1,3-oxazol-4-carboxílico

(Compuesto nº 106 ejemplificado)



(106a) 3-bromo-2-oxobutanoato de butilo

Una solución de 2-oxobutanoato de butilo (descrito en una patente; IMPERIAL CHEMICAL INDUSTRIES PLC; Publ.: EP 375457 B1 (1994/03/16), Sol. EP 1989-313521 (1989/12/22), 14 g, 88,6 mmol) en diclorometano (100 ml) se enfrió a 0 °C, y se añadió bromo (4 ml, 80 mmol) durante 15 minutos. Después de agitar a temperatura ambiente durante 30 minutos, la solución de reacción se lavó con una solución acuosa de bicarbonato sódico, se lavó con salmuera, se secó con sulfato de magnesio anhidro, y a continuación se concentró a presión reducida para obtener 21,8 g del compuesto del título en forma de un líquido incoloro (100 %).

Espectro de RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 0,97 (3,0H, t, J = 7,37 Hz), 1,49-1,40 (2,0H, m), 1,77-1,72 (2,0H, m), 1,82 (3,0H, d, J = 6,88 Hz), 4,35-4,32 (2,0H, m), 5,16 (1,0H, c, J = 6,88 Hz).

(106b) cis(±)-2-(4-[[[(Benciloxi)carbonil]amino]-3-metoxipiperidin-1-il]-5-metil-1,3-oxazol-4-carboxilato de etilo

Se realizó la misma operación que en el Ejemplo (103c) pero utilizando el cis(±)-(1-carbamoil-3-metoxipiperidin-4-il)carbamato de bencilo obtenido en el Ejemplo (103b) (1,97 g, 6,4 mmol), 3-bromo-2-oxobutanoato de butilo obtenido en el Ejemplo (106a) (10 g, 42,3 mmol), bicarbonato sódico (1,26 g, 15 mmol) y THF (40 ml). El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (disolvente de elución: acetato de etilo/hexano= 1/10, 1/2, 1/1,2/1,4/1) para obtener 2,09 g del compuesto del título en forma de una sustancia oleosa de color amarillo (73 %).

Espectro de RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 0,95 (3,0H, t, J = 7,57 Hz), 1,42 (2,0H, c t, J = 7,34, 7,57 Hz), 1,68-1,76 (3,0H, m), 1,86 (1,0H, tdd, J = 12,04, 12,04, 4,24 Hz), 2,48 (3,0H, s), 2,97-3,06 (2,0H, m), 3,37 (3,0H, s), 3,41-3,43 (1,0H, m a), 3,80-3,82 (1,0H, m a), 4,08-4,10 (1,0H, m), 4,28 (1,0H, c, J = 6,88 Hz), 4,28-4,34 (1,0H, m), 4,29 (1,0H, c, J = 6,88 Hz), 5,11 (2,0H, s), 5,24 (1,0H, d, J = 8,71 Hz), 7,33-7,38 (5,0H, m).

(106c) cis(±)-2-(4-Amino-3-metoxipiperidin-1-il)-5-metil-1,3-oxazol-4-carboxilato de butilo

Se realizó la misma operación que en el Ejemplo (95b) pero utilizando el cis(±)-2-(4-[[[(benciloxi)carbonil]amino]-3-metoxipiperidin-1-il]-5-metil-1,3-oxazol-4-carboxilato de butilo obtenido en el Ejemplo (106b) (0,82 g, 1,84 mmol), Pd al 10 %/C (0,25 g) y acetato de etilo (15 ml), para obtener 0,65 g del compuesto del título en forma de un sólido amorfo de color amarillo (100 %).

Espectro de RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 0,95 (3,0H, t, J = 7,34 Hz), 1,42 (2,0H, c t, J = 7,23, 7,34 Hz), 1,64-1,85 (3,0H, m), 2,49 (3,0H, s), 3,04 (1,0H, dt, J = 9,63, 3,67 Hz), 3,13-3,17 (2,0H, m), 3,36-3,37 (1,0H, m), 3,42 (3,0H, s), 3,92 (1,0H, dt, J = 13,30, 4,13 Hz), 4,04-4,10 (1,0H, m), 4,28 (1,0H, t, J = 7,32 Hz), 4,28 (1,0H, t, J = 7,32 Hz).

(106d) cis(±)-2-(4-[[[(4-Cloro-5-etil-1H-imidazol-2-il)carbonil]amino]-metoxipiperidin-1-il]-5-metil-3-1,3-oxazol-4-carboxilato de butilo

El cis(±)-2-(4-amino-3-metoxipiperidin-1-il)-5-metil-1,3-oxazol-4-carboxilato de butilo obtenido en el Ejemplo (106c) (0,45 g, 1,45 mmol) se añadió a una solución de ácido 4-cloro-5-etil-1H-imidazol-2-carboxílico (0,18 g, 1 mmol) en DMA (3 ml). Clorhidrato de WSC (0,58 g, 3 mmol), HOBt (0,2 g, 1,5 mmol) y diclorometano (5 ml) se añadieron a lo anterior, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 12 horas. Se añadió acetato de etilo a la solución de reacción, y la fase orgánica se lavó con agua y salmuera, y se secó con sulfato de magnesio anhidro. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (disolvente de elución: acetato de etilo/hexano= 1/2, 1/1,2/1, 1/0) para obtener 0,32 g del compuesto del título en forma de un sólido de color marrón claro (69 %).

Espectro de RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 0,95 (3,0H, t, J = 7,44 Hz), 1,26 (3,0H, t, J = 7,56 Hz), 1,42 (2,0H, c t, J = 7,34, 7,44 Hz), 1,70-1,75 (3,0H, m), 2,00-2,05 (2,0H, m), 2,50 (3,0H, s), 2,69 (2,0H, c, J = 7,56 Hz), 2,99-3,09 (2,0H, m), 3,41 (3,0H, s), 3,47 (1,0H, s), 4,15-4,24 (2,0H, m), 4,28 (1,0H, t, J = 7,11 Hz), 4,29 (1,0H, t, J = 7,11 Hz), 4,38-4,42 (1,0H, m), 7,49 (1,0H, d, J = 9,41 Hz), 11,48 (1,0H, s).

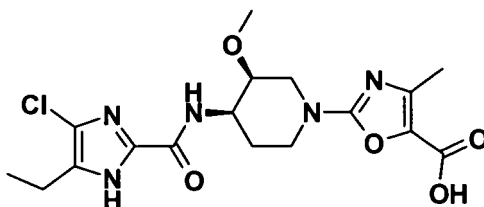
(106e) Ácido cis(±)-2-(4-[[[(4-cloro-5-etil-1H-imidazol-2-il)carbonil]amino]-3-metoxipiperidin-1-il]-5-metil-1,3-oxazol-4-carboxílico

Se realizó la misma operación que en el Ejemplo (91d) pero utilizando el cis(±)-2-(4-[[[(4-cloro-5-etil-1 H-imidazol-2-il)carbonil]amino]-3-metoxipiperidin-1-il]-5-metil-1,3-oxazol-4-carboxilato de butilo obtenido en el Ejemplo (106d) (0,32 g, 0,69 mmol), hidróxido de litio 2 N (3 ml, 6 mmol), metanol (2 ml) y THF (5 ml), para obtener 0,28 g del compuesto del título en forma de un sólido incoloro (99 %).

Espectro de RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6 δ (ppm): 1,14 (3,0H, t, J = 7,56 Hz), 1,57-1,60 (1,0H, m), 1,85 (1,0H, dc, J = 4,05, 12,20 Hz), 2,40 (3,0H, s), 2,55 (2,0H, c, J = 7,56 Hz), 3,09-3,12 (2,0H, m), 3,30 (3,0H, s), 3,47-3,50 (1,0H, m), 3,85 (1,0H, d, J = 12,93 Hz), 4,10-4,13 (2,0H, m), 7,59 (1,0H, d, J = 8,29 Hz). Espectro de masas (BAR): m/z 412 (M+H) $^+$.

5 **(Ejemplo 107) Ácido cis(\pm)-2-(4-(((4-cloro-5-etil-1H-imidazol-2-il)carbonil]amino)-3-metoxipiperidin-1-il)-4-metil-1,3-oxazol-5-carboxílico**

(Compuesto n $^\circ$ 107 ejemplificado)



(107a) cis(\pm)-2-(4-(((Benciloxi)carbonil]amino)-3-metoxipiperidin-1-il)-4-metil-1,3-oxazol-5-carboxilato de etilo

10 cis(\pm)-(1-carbamoiil-3-metoxipiperidin-4-il)carbamato de bencilo obtenido en el Ejemplo (103b) (0,92 g, 3 mmol), α -cloroacetoacetato de etilo (3,29 g, 20 mmol) y bicarbonato sódico (0,84 g, 10 mmol) se agitaron a 120 $^\circ\text{C}$ durante tres horas. La solución de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con agua y salmuera, y se secó con sulfato de magnesio anhidro. Tras concentrar a presión reducida, el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (disolvente de elución: acetato de etilo/hexano= 1/4, 1/2, 2/1, 4/1) para obtener 0,39 g del compuesto del título en forma de un sólido de color marrón claro (27 %).

15 Espectro de RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ ppm: 1,34 (3,0H, t, J = 7,45 Hz), 1,54-1,55 (1,0H, m), 1,79-1,86 (2,0H, m), 2,35 (3,0H, s), 3,03-3,10 (2,0H, m), 3,33-3,44 (1,0H, m), 3,37 (1,0H, s), 4,19-4,33 (3,0H, m), 4,45-4,49 (1,0H, m), 5,11 (2,0H, s), 5,21-5,25 (1,0H, m), 7,33-7,38 (5,0H, m).

(107b) cis(\pm)-2-(4-Amino-3-metoxipiperidin-1-il)-4-metil-1,3-oxazol-5-carboxilato de etilo

20 Se realizó la misma operación que en el Ejemplo (95b) pero utilizando el cis(\pm)-2-(4-(((benciloxi)carbonil]amino)-3-metoxipiperidin-1-il)-4-metil-1,3-oxazol-5-carboxilato de etilo obtenido en el Ejemplo (107a) (0,32 g, 0,77 mmol), Pd al 10 %/C (0,3 g), acetato de etilo (3 ml) y metanol (3 ml), para obtener 0,22 g del compuesto del título en forma de una sustancia oleosa de color marrón (100 %). Espectro de masas (CLEM): m/z 284 (M+H) $^+$.

25 (107c) cis(\pm)-2-(4-(((4-Cloro-5-etil-1H-imidazol-2-il)carbonil]amino)-3-metoxipiperidin-1-il)-4-metil-1,3-oxazol-5-carboxilato de etilo

30 Se realizó la misma operación que en el Ejemplo (106d) pero utilizando el cis(\pm)-2-(4-amino-3-metoxipiperidin-1-il)-4-metil-1,3-oxazol-5-carboxilato de etilo obtenido en el Ejemplo (107b) (0,22 g, 0,78 mmol), ácido 4-cloro-5-etil-1H-imidazol-2-carboxílico (0,16 g, 0,92 mmol), clorhidrato de WSC (0,46 g, 2,4 mmol), HOBt (0,2 g, 1,2 mmol), DMA (3 ml) y diclorometano (3 ml). El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (disolvente de elución: acetato de etilo/hexano= 1/2, 1/1,2/1, 1/0, acetato de etilo/metanol = 97/3, 93/7) para obtener 0,24 g del compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo claro (70 %).

35 Espectro de RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6 δ (ppm): 1,14 (3,0H, t, J = 7,64 Hz), 1,26 (3,0H, t, J = 7,11 Hz), 1,51-1,68 (1,0H, m), 1,82 (1,0H, dc, J = 4,59, 12,49 Hz), 2,27 (3,0H, s), 2,55 (2,0H, c, J = 7,64 Hz), 3,19-3,27 (2,0H, m), 3,31 (3,0H, s), 3,54 (1,0H, s), 3,98-4,03 (1,0H, m), 4,16-4,29 (2,0H, m), 4,22 (2,0H, c, J = 7,11 Hz), 7,63 (1,0H, d, J = 8,25 Hz).

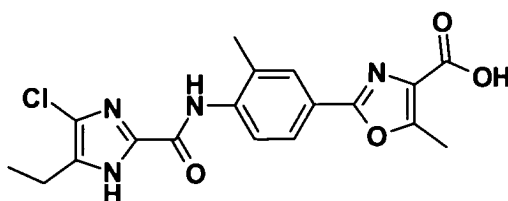
(107d) Ácido cis(\pm)-2-(4-(((4-cloro-5-etil-1H-imidazol-2-il)carbonil]amino)-3-metoxipiperidin-1-il)-4-metil-1,3-oxazol-5-carboxílico

40 Se realizó la misma operación que en el Ejemplo (91d) pero utilizando el cis(\pm)-2-(4-(((4-cloro-5-etil-1H-imidazol-2-il)carbonil]amino)-3-metoxipiperidin-1-il)-4-metil-1,3-oxazol-5-carboxilato de etilo obtenido en el Ejemplo (107c) (0,12 g, 0,27 mmol), hidróxido de litio 2 N (3 ml, 6 mmol), metanol (5 ml) y THF (3 ml), para obtener 0,10 g del compuesto del título en forma de un sólido incoloro (89 %).

45 Espectro de RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6 δ (ppm): 1,13 (3,0H, t, J = 7,56 Hz), 1,59-1,61 (1,0H, m), 1,78-1,82 (1,0H, m), 2,18 (3,0H, s), 2,54 (2,0H, c, J = 7,56 Hz), 3,07-3,11 (2,0H, m), 3,31 (3,0H, s), 3,46-3,49 (1,0H, m), 3,89 (1,0H, d, J = 13,66 Hz), 4,13-4,18 (2,0H, m), 7,61 (1,0H, d, J = 8,29 Hz), 13,55 (1,0H, s a). Espectro de masas (BAR): m/z 412 (M+H) $^+$.

(Ejemplo 108-Referencia) Ácido 2-(4-(((4-cloro-5-etil-1H-imidazol-2-il)carbonil]amino)-3-metilfenil)-5-metil-1,3-oxazol-4-carboxílico

(Compuesto n $^\circ$ 108 ejemplificado)



(108a) Éster metílico de N-(3-metil-4-nitrobenzoyl)treonina

Se realizó la misma operación que en el Ejemplo (102a) pero utilizando el clorhidrato del éster metílico de treonina (6,73 g, 39,6 mmol), ácido 3-metil-4-nitrobenzoico (7,18 g, 3,96 mmol), clorhidrato de WSC (8,05 g, 42 mmol), DMAP (0,18 g, 1,5 mmol), N,N-Diisopropiletilamina (5,42 g, 42 mmol) y diclorometano (100 ml). El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (disolvente de elución: acetato de etilo/hexano= 1/3, 2/3, 3/2, 3/1) para obtener 10,56 g del compuesto del título como un sólido amorfo de color amarillo (90 %). Espectro de masas (CLEM): m/z 297 (M+H)⁺

(108b) Éster metílico de N-(4-[[benciloxi]carbonil]amino)-3-metilbenzoyl)treonina

Pd al 10 %/C (1,2 g) se añadió a una solución del éster metílico de N-(3-metil-4-nitrobenzoyl)treonina obtenido en el Ejemplo (108a) (7,2 g, 24,3 mmol) en etanol (40 ml), y la mezcla se agitó en atmósfera de hidrógeno a temperatura ambiente durante 1 hora y 20 minutos. El Pd/C se eliminó por filtración, y el filtrado se concentró a presión reducida. Agua (20 ml), THF (20 ml), bicarbonato sódico (2,52 g, 30 mmol) y cloroformiato de bencilo (5,37 g, 30 mmol) se añadieron al residuo resultante, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una hora. Tras la extracción con diclorometano, la fase orgánica se lavó con agua, una solución acuosa de ácido clorhídrico 1 N y salmuera, se secó con sulfato de magnesio, y se concentró. A continuación, el residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (disolvente de elución: cloroformo/metanol = 1/0, 95/5, 90/10, 85/15) para obtener 7,4 g del compuesto del título en forma de un sólido incoloro (76 %). Espectro de masas (CLEM): m/z 401 (M+H)⁺.

(108c) 2-(4-[[Benciloxi]carbonil]amino)-3-metilfenil)-5-metil-4,5-dihidro-1,3-oxazol-4-carboxilato de metilo

Se realizó la misma operación que en el Ejemplo (97b) pero utilizando el éster de metilo de N-(4-[[benciloxi]carbonil]amino)-3-metil-benzoyl)treonina obtenido en el Ejemplo (108b) (5,37 g, 13,4 mmol), el reactivo de Burgess (4,0 g, 16,8 mmol) y THF (50 ml). La purificación mediante cromatografía en columna de gel de sílice (disolvente de elución: acetato de etilo/hexano= 1/3, 2/3, 3/2, 3/1) produjo 4,42 g del compuesto del título en forma de un sólido incoloro (86 %). Espectro de masas (CLEM): m/z 383 (M+H)⁺.

(108d) 2-(4-[[Benciloxi]carbonil]amino)-3-metilfenil)-5-metil-1,3-oxazol-4-carboxilato de metilo

Se añadió una solución de 2-(4-[[benciloxi]carbonil]amino)-3-metilfenil)-5-metil-4,5-dihidro-1,3-oxazol-4-carboxilato de metilo obtenido en el Ejemplo (108c) (4,4 g, 11,5 mmol) en diclorometano (50 ml) se enfrió a 0 °C, y bromo-tricloroetano (3,20 g, 16,1 mmol) y DBU (2,45 g, 16,1 mmol). La mezcla se agitó a la misma temperatura durante tres horas, se lavó con una solución acuosa de ácido clorhídrico 1 N y salmuera, y se secó con sulfato de magnesio. Después de concentrar, el residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (disolvente de elución: acetato de etilo/hexano= 1/4, 1/2, 2/2, 2/1) para obtener 1,75 g del compuesto del título en forma de un sólido incoloro (40 %). Espectro de masas (CLEM): m/z 381 (M+H)⁺.

(108e) 2-(4-Amino-3-metilfenil)-5-metil-1,3-oxazol-4-carboxilato de metilo

Se realizó la misma operación que en el Ejemplo (95b) pero utilizando el 2-(4-[[benciloxi]carbonil]amino)-3-metilfenil)-5-metil-1,3-oxazol-4-carboxilato de metilo obtenido en el Ejemplo (108d) (0,7 g, 1,7 mmol), Pd al 10 %/C (0,3 g) y metanol (20 ml), para obtener 0,44 g del compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo (97 %). Espectro de masas (CLEM): m/z 247 (M+H)⁺.

(108f) Ácido metil 2-(4-[[4-cloro-5-etil-1H-imidazol-2-il]carbonil]amino)-3-metilfenil)-5-metil-1,3-oxazol-4-carboxílico

Se realizó la misma operación que en el Ejemplo (91c) pero utilizando ácido 4-cloro-5-etil-1H-imidazol-2-carboxílico (0,18 g, 1,03 mmol), cloruro de tionilo (4 ml), 4-amino-3-metilfenil)-5-metil-1,3-oxazol-4-carboxilato de metilo obtenido en el Ejemplo (108e) (0,28 g, 1,14 mmol) y piridina (5 ml), para obtener 0,32 g del compuesto del título en forma de un sólido incoloro (77 %). Espectro de RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆ δ (ppm): 1,18 (3,0H, t, J = 7,49 Hz), 2,35 (3,0H, s), 2,60 (2,0H, c, J = 7,49 Hz), 2,67 (3,0H, s), 3,84 (3,0H, s), 7,77 (1,0H, d, J = 8,25 Hz), 7,82 (1,0H, dd, J = 8,25, 1,83 Hz), 7,89 (1,0H, s).

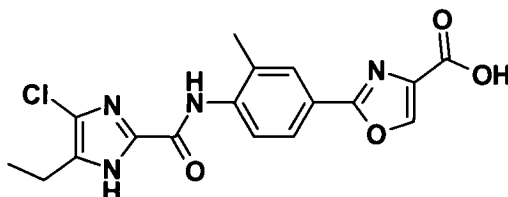
(108g) Ácido 2-(4-[[4-cloro-5-etil-1H-imidazol-2-il]carbonil]amino)-3-metilfenil)-5-metil-1,3-oxazol-4-carboxílico

Se realizó la misma operación que en el Ejemplo (91d) pero utilizando el 2-(4-(((4-cloro-5-etil-1H-imidazol-2-il)carbonil]amino)-3-metilfenil)-5-metil-1,3-oxazol-4-carboxilato de metilo obtenido en el Ejemplo (108f) (0,12 g, 0,30 mmol), hidróxido de litio 2 N (3 ml, 6 mmol), metanol (5 ml) y tetrahidrofurano (5 ml), para obtener 0,10 g del compuesto del título en forma de un sólido incoloro (86 %).

- 5 Espectro de RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆ δ (ppm): 1,18 (3,0H, t, J = 7,57 Hz), 2,33 (3,0H, s), 2,60 (2,0H, c, J = 7,57 Hz), 2,61 (3,0H, s), 7,73 (1,0H, d, J = 8,25 Hz), 7,77 (1,0H, dd, J = 8,25, 1,60 Hz), 7,83 (1,0H, d, J = 1,60 Hz), 9,89 (1,0H, s a). Espectro de masas (BAR): m/z 389 (M+H)⁺.

(Ejemplo 109-Referencia) Ácido
2-(4-(((4-cloro-5-etil-1H-imidazol-2-il)carbonil]amino)-3-metilfenil)-1,3-oxazol-4-carboxílico

- 10 (Compuesto n° 109 ejemplificado)



(109a) Éster metílico de N-(3-metil-4-nitrobenzoil)serina

Se realizó la misma operación que en el Ejemplo (102a) pero utilizando el clorhidrato del éster metílico de serina (5,24 g, 33,7 mmol), ácido 3-metil-4-nitrobenzoico (6,1 g, 33,7 mmol), clorhidrato de WSC (6,71 g, 35 mmol), DMAP (0,18 g, 1,5 mmol), N,N-Diisopropiletilamina (4,52 g, 35 mmol) y diclorometano (100 ml). El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (disolvente de elución: acetato de etilo/hexano= 1/4, 1/2, 2/1, 1/0) para obtener 8,35 g del compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo claro (88 %). Espectro de masas (CLEM): m/z 283 (M+H)⁺.

- 15

(109b) Éster metílico de N-(4-(((benciloxi)carbonil]amino)-3-metilbenzoil)serina

Pd al 10 %/C (1,2 g) se añadió al éster metílico de N-(3-metil-4-nitrobenzoil)serina obtenido en el Ejemplo (109a) (2,39 g, 8,47 mmol) en etanol (20 ml), y la mezcla se agitó en atmósfera de hidrógeno a temperatura ambiente durante 1 hora. El Pd/C se eliminó por filtración, y el filtrado se concentró a presión reducida. Agua (10 ml), THF (10 ml), bicarbonato sódico (0,84 g, 10 mmol) y cloroformato de bencilo (1,62 g, 9 mmol) se añadieron al residuo resultante, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una hora. Después de extracción con acetato de etilo, la fase orgánica se lavó con agua, una solución acuosa de ácido clorhídrico 1 N y salmuera, se secó con sulfato de magnesio, y se concentró. A continuación, el residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (disolvente de elución: cloroformo/metanol = 1/0, 98/2, 96/4, 94/6, 92/8) para obtener 1,8 g del compuesto del título en forma de un sólido incoloro (55 %).

- 20
- 25

Espectro de RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆ δ (ppm): 2,27 (3,0H, s), 3,64 (3,0H, s), 3,78 (2,0H, t, J = 5,73 Hz), 4,52 (1,0H, dd, J = 12,56, 5,49 Hz), 5,00-5,05 (1,0H, m), 5,17 (2,0H, s), 7,33-7,45 (5,0H, m), 7,58 (1,0H, d, J = 8,29 Hz), 7,69-7,73 (2,0H, m), 8,43 (1,0H, d, J = 7,32 Hz), 9,14 (1,0H, s).

- 30

(109c) 2-(4-(((Benciloxi)carbonil]amino)-3-metilfenil)-4,5-dihidro-1,3-oxazol-4-carboxilato de metilo

Se realizó la misma operación que en el Ejemplo (97b) pero utilizando el éster de metilo de N-(4-(((benciloxi)carbonil]amino)-3-metil-benzoil)serina obtenido en el Ejemplo (109b) (1,8 g, 4,66 mmol), el reactivo de Burgess (1,44 g, 6,06 mmol) y THF (15 ml). La purificación mediante cromatografía en columna de gel de sílice (disolvente de elución: acetato de etilo/hexano= 1/4, 1/2, 1/1,2/1) produjo 1,43 g del compuesto del título en forma de un sólido incoloro (83 %).

- 35

Espectro de RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆ δ (ppm): 2,25 (3,0H, s), 3,81 (3,0H, s), 4,58 (1,0H, dd, J = 10,09, 8,71 Hz), 4,67 (1,0H, dd, J = 8,71, 7,79 Hz), 4,93 (1,0H, dd, J = 10,09, 7,79 Hz), 5,22 (2,2H, s), 6,63 (1,0H, s), 7,36-7,43 (5,2H, m), 7,81 (1,0H, d, J = 7,79 Hz), 7,82 (1,0H, s), 8,06 (1,0H, d, J = 7,79 Hz).

- 40

(109d) 2-(4-(((Benciloxi)carbonil]amino)-3-metilfenil)-1,3-oxazol-4-carboxilato de metilo

Se realizó la misma operación que en el Ejemplo (108d) pero utilizando el 2-(4-(((benciloxi)carbonil]amino)-3-metilfenil)-4,5-dihidro-1,3-oxazol-4-carboxilato de metilo obtenido en el Ejemplo (109c) (1,43 g, 3,88 mmol), bromotricloroetano (414 μl, 4,1 mmol), DBU (628 μl, 4,1 mmol) y diclorometano (10 ml). El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (disolvente de elución: acetato de etilo/hexano= 1/4, 1/2, 1/1,2/1) para obtener 0,7 g del compuesto del título en forma de un sólido incoloro (49 %). Espectro de masas (CLEM): m/z 367 (M+H)⁺.

- 45

(109e) 2-(4-Amino-3-metilfenil)-1,3-oxazol-4-carboxilato de metilo

Se realizó la misma operación que en el Ejemplo (95b) pero utilizando el

2-(4-[[benciloxi]carbonil]amino)-3-metilfenil)-1,3-oxazol-4-carboxilato de metilo obtenido en el Ejemplo (109d) (0,4 g, 1,09 mmol), Pd al 10 %/C (0,2 g) y metanol (10 ml), para obtener 0,26 g del compuesto del título en forma de una sustancia oleosa incolora (100 %).

Espectro de masas (CLEM): m/z 243 (M+H)⁺.

5 (109f) 2-(4-[[4-Cloro-5-etil-1H-imidazol-2-il]carbonil]amino)-3-metilfenil)-1,3-oxazol-4-carboxilato de metilo

Se realizó la misma operación que en el Ejemplo (91c) pero utilizando ácido 4-cloro-5-etil-1H-imidazol-2-carboxílico (0,12 g, 0,69 mmol), cloruro de tionilo (4 ml), 4-amino-3-metilfenil)-1,3-oxazol-4-carboxilato de metilo obtenido en el Ejemplo (109e) (0,23 g, 0,95 mmol) y piridina (5 ml), para obtener 135 mg del compuesto del título en forma de un sólido de color marrón claro (50 %).

10 Espectro de RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆ δ (ppm): 1,18 (3,0H, t, J = 7,64 Hz), 2,36 (3,0H, s), 2,61 (2,0H, c, J = 7,64 Hz), 3,85 (3,0H, s), 7,79 (1,0H, d, J = 8,71 Hz), 7,87 (1,0H, d, J = 8,71 Hz), 7,94 (1,0H, s), 8,97 (1,0H, d, J = 1,38 Hz), 9,92 (1,0H, s).

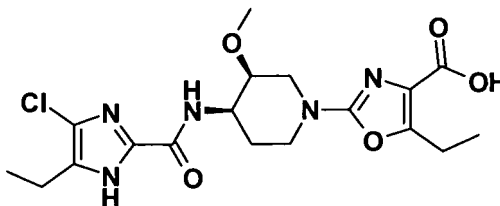
(109g) Ácido 2-(4-[[4-cloro-5-etil-1H-imidazol-2-il]carbonil]amino)-3-metilfenil)-5-metil-1,3-oxazol-4-carboxílico

Se realizó la misma operación que en el Ejemplo (91d) pero utilizando el 2-(4-[[4-cloro-5-etil-1H-imidazol-2-il]carbonil]amino)-3-metilfenil)-1,3-oxazol-4-carboxilato de metilo obtenido en el Ejemplo (109f) (0,13 g, 0,33 mmol), hidróxido de litio 2 N (3 ml, 6 mmol), metanol (3 ml) y tetrahidrofurano (5 ml), para obtener 0,10 g del compuesto del título en forma de un sólido incoloro (80 %).

20 Espectro de RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆ δ (ppm): 1,18 (3,0H, t, J = 7,49 Hz), 2,60 (2,0H, c, J = 7,49 Hz), 7,76 (1,0H, d, J = 8,71 Hz), 7,82 (1,0H, dd, J = 8,71, 1,38 Hz), 7,88 (1,0H, d, J = 1,38 Hz), 8,24 (1,0H, s), 9,90 (1,0H, s). Espectro de masas (BAR): m/z 375 (M+H)⁺.

(Ejemplo 110) Ácido cis(±)-2-(4-[[4-cloro-5-etil-1H-imidazol-2-il]carbonil]amino)-3-metoxipiperidin-1-il)-5-etil-1,3-oxazol-4-carboxílico

(Compuesto n° 110 ejemplificado)



25 (110a) 3-bromo-2-oxopentanoato de butilo

Se realizó la misma operación que en el Ejemplo (106a) pero utilizando 2-oxopentanoato de butilo (descrito en Cuvigny; C. R. Hebd. Seances Acad. Sci.; 240; 1955; 206, 12 g, 69,8 mmol), bromo (3,33 ml, 65 mmol) t cloroformo (80 ml), para obtener 16,15 g del compuesto del título en forma de un líquido incoloro (99 %).

30 Espectro de RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 0,96 (3,0H, t, J = 7,34 Hz), 1,08 (3,0H, t, J = 7,11 Hz), 1,42-1,46 (2,0H, m), 1,72-1,76 (2,0H, m), 1,96-2,09 (1,0H, m), 2,10-2,20 (1,0H, m), 4,33 (2,0H, td, J = 6,65, 3,52 Hz), 4,96 (1,0H, dd, J = 8,02, 6,19 Hz).

(110b) cis(±)-2-(4-[[Benciloxi]carbonil]amino)-3-metoxipiperidin-1-il)-5-etil-1,3-oxazol-4-carboxilato de etilo

Se realizó la misma operación que en el Ejemplo (103c) pero utilizando el cis(±)-(1-carbamoil-3-metoxipiperidin-4-il)carbamato de bencilo obtenido en el Ejemplo (103b) (0,98 g, 3,2 mmol), 3-bromo-2-oxopentanoato de butilo obtenido en el Ejemplo (110a) (5 g, 19,9 mmol), bicarbonato sódico (0,63 g, 7,5 mmol) y THF (20 ml). El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (disolvente de elución: acetato de etilo/hexano= 1/4, 1/2, 1/1,2/1,4/1) para obtener 1,5 g del compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo (100 %).

40 Espectro de RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 0,95 (3,0H, t, J = 7,57 Hz), 1,22 (3,0H, d, J = 7,39 Hz), 1,41 (2,0H, c t, J = 7,45, 7,57 Hz), 1,72 (2,0H, tt, J = 7,45, 7,34 Hz), 1,71-1,78 (1,0H, m), 1,88 (1,0H, tdd, J = 12,11, 12,11, 4,24 Hz), 2,75 (2,0H, c, J = 7,39 Hz), 2,99-3,04 (2,0H, m), 3,37 (3,0H, s), 3,63-3,69 (1,0H, m), 3,80-3,83 (1,0H, m a), 4,11-4,13 (1,0H, m), 4,27 (1,0H, t, J = 7,11 Hz), 4,28 (1,0H, t, J = 7,11 Hz), 4,29-4,35 (1,0H, m), 5,11 (2,0H, s), 5,23 (1,0H, d, J = 8,71 Hz), 7,30-7,38 (5,0H, m).

(110c) cis(±)-2-(4-Amino-3-metoxipiperidin-1-il)-5-etil-1,3-oxazol-4-carboxilato de butilo

45 Se realizó la misma operación que en el Ejemplo (95b) pero utilizando el cis(±)-2-(4-[[benciloxi]carbonil]amino)-3-metoxipiperidin-1-il)-5-etil-1,3-oxazol-4-carboxilato de butilo obtenido en el Ejemplo (110b) (0,5 g, 1,09 mmol), Pd al 10 %/C (0,2 g), acetato de etilo (3 ml) y metanol (3 ml), para obtener 0,38 g del compuesto del título en forma de una sustancia oleosa de color amarillo (100 %). Espectro de masas (CLEM): m/z 325 (M+H)⁺.

(110d) cis(±)-2-(4-[[4-cloro-5-etil-1H-imidazol-2-il]carbonil]amino)-3-metoxipiperidin-1-il)-5-etil-1,3-oxazol-4-carboxilato de butilo

Se realizó la misma operación que en el Ejemplo (106d) pero utilizando el cis(±)-2-(4-amino-3-metoxipiperidin-1-il)-5-etil-1,3-oxazol-4-carboxilato de butilo obtenido en el Ejemplo (110c) (0,35 g, 1,45 mmol), ácido 4-cloro-5-etil-1H-imidazol-2-carboxílico (0,11 g, 0,6 mmol), clorhidrato de WSC (0,38 g, 2 mmol), HOBt (0,13 g, 1 mmol), DMA (3 ml) y diclorometano (3 ml). El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (disolvente de elución: acetato de etilo/hexano= 1/4, 1/2, 3/2, 2/1) para obtener 0,23 g del compuesto del título en forma de un sólido incoloro (80 %).

Espectro de RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 0,92 (3,0H, t, J = 7,39 Hz), 1,14 (3,0H, t, J = 7,45 Hz), 1,15 (3,0H, d, J = 7,11 Hz), 1,37 (2,0H, c t, J = 7,45, 7,39 Hz), 1,63 (2,0H, tt, J = 7,45, 7,45 Hz), 1,61-1,66 (1,0H, m), 1,81-1,88 (1,0H, m), 2,55 (2,0H, c, J = 7,45 Hz), 2,87 (2,0H, c, J = 7,39 Hz), 3,11-3,17 (2,0H, m), 3,32 (3,0H, s), 3,49-3,51 (1,0H, m a), 3,55-3,62 (1,0H, m), 3,92 (1,0H, d, J = 11,96 Hz), 4,18 (2,0H, t, J = 7,34 Hz), 4,14-4,20 (2,0H, m), 7,59 (1,0H, d, J = 8,54 Hz).

(110e) Ácido cis(±)-2-(4-[[4-cloro-5-etil-1H-imidazol-2-il]carbonil]amino)-3-metoxipiperidin-1-il)-5-etil-1,3-oxazol-4-carboxílico

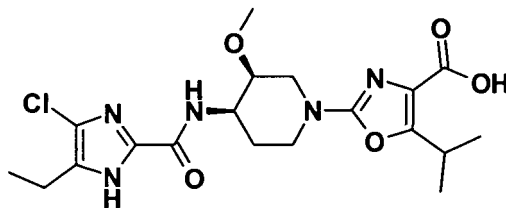
Se realizó la misma operación que en el Ejemplo (91d) pero utilizando el cis(±)-2-(4-[[4-cloro-5-etil-1 H-imidazol-2-il]carbonil]amino)-3-metoxipiperidin-1-il)-5-etil-1,3-oxazol-4-carboxilato de butilo obtenido en el Ejemplo (110d) (0,14 g, 0,29 mmol), hidróxido de litio 2 N (3 ml, 6 mmol), metanol (5 ml) y THF (5 ml), para obtener 78 mg del compuesto del título en forma de un sólido incoloro (63 %).

Espectro de RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 1,09 (3,0H, t, J = 7,57 Hz), 1,13 (3,0H, t, J = 7,57 Hz), 1,53-1,55 (1,0H, m), 1,84 (1,0H, tdd, J = 12,04, 12,04, 3,55 Hz), 2,54 (2,0H, c, J = 7,57 Hz), 2,79-2,83 (1,0H, m), 2,89-2,96 (1,0H, m), 3,05-3,13 (2,0H, m), 3,29 (3,0H, s), 3,45-3,48 (1,0H, m), 3,85 (1,0H, d, J = 13,30 Hz), 4,12-4,14 (2,0H, m), 7,57 (1,0H, d, J = 8,71 Hz).

Espectro de masas (BAR): m/z 426 (M+H)⁺.

(Ejemplo 111) Ácido cis(±)-2-(4-[[4-cloro-5-etil-1H-imidazol-2-il]carbonil]amino)-3-metoxipiperidin-1-il)-5-isopropil-1,3-oxazol-4-carboxílico

(Compuesto n° 111 ejemplificado)



(111a) 3-Bromo-4-metil-2-oxobutanoato de butilo

Se realizó la misma operación que en el Ejemplo (106a) pero utilizando 2-oxopentanoato de butilo (descrito en Akimova L.N.; Bel'di, E.S.; J. Org. Chem. URSS (traducción al inglés); 5; 9; 1969; 1530-1531; Zh. Org. Khim.; 5; 9; 1969; 1569-1571, 13,2 g, 76,7 mmol), bromo (3,59 ml, 70 mmol) t cloroformo (80 ml), para obtener 18,5 g del compuesto del título en forma de un líquido incoloro (99 %).

Espectro de RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 0,96 (3,0H, t, J = 7,34 Hz), 1,06 (3,0H, d, J = 6,88 Hz), 1,14 (3,0H, d, J = 6,42 Hz), 1,46-1,42 (2,0H, m), 1,74 (2,0H, tt, J = 7,34, 6,56 Hz), 2,40-2,30 (1,0H, m), 4,32 (2,0H, td, J = 6,65, 2,75 Hz), 4,84 (1,0H, d, J = 7,79 Hz).

(111b) cis(±)-2-(4-[[Benciloxi]carbonil]amino)-3-metoxipiperidin-1-il)-5-isopropil-1,3-oxazol-4-carboxilato de etilo

Se realizó la misma operación que en el Ejemplo (103c) pero utilizando el cis(±)-(1-carbamoil-3-metoxipiperidin-4-il)carbamato de bencilo obtenido en el Ejemplo (103b) (0,97 g, 3,16 mmol), 3-Bromo-4-metil-2-oxobutanoato de butilo obtenido en el Ejemplo (111a) (7,6 g, 30,2 mmol), bicarbonato sódico (0,7 g, 8,3 mmol) y THF (20 ml). El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (disolvente de elución: acetato de etilo/hexano= 1/4, 2/3, 1/1, 3/2, 2/1) para obtener 0,43 g del compuesto del título en forma de un sólido incoloro (100 %).

Espectro de RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 0,95 (3,0H, t, J = 7,57 Hz), 1,22 (3,0H, d, J = 6,88 Hz), 1,23 (3,0H, d, J = 6,88 Hz), 1,41 (2,0H, c t, J = 7,45, 7,57 Hz), 1,71-1,78 (1,0H, m), 1,72 (2,0H, tt, J = 7,45, 7,34 Hz), 1,88 (1,0H, tdd, J = 12,11, 12,11, 4,24 Hz), 2,99-3,04 (2,0H, m), 3,37 (3,0H, s), 3,42-3,44 (1,0H, m a), 3,63-3,69 (1,0H, m), 3,80-3,83 (1,0H, m a), 4,11-4,13 (1,0H, m), 4,27 (1,0H, t, J = 7,11 Hz), 4,28 (1,0H, t, J = 7,11 Hz), 4,29-4,35 (1,0H, m), 5,11 (2,0H, s), 5,23 (1,0H, d, J = 8,71 Hz), 7,30-7,38 (5,0H, m).

(111c) cis(±)-2-(4-Amino-3-metoxipiperidin-1-il)-5-isopropil-1,3-oxazol-4-carboxilato de butilo

Se realizó la misma operación que en el Ejemplo (95b) pero utilizando el cis(±)-2-(4-[[benciloxi]carbonil]amino)-

3-metoxipiperidin-1-il)-5-isopropil-1,3-oxazol-4-carboxilato de butilo obtenido en el Ejemplo (111b) (0,45 g, 0,95 mmol), Pd al 10 %/C (0,2 g) y metanol (3 ml), para obtener 0,31 g del compuesto del título en forma de una sustancia oleosa de color amarillo (96 %).

Espectro de masas (CLEM): m/z 340 (M+H)⁺.

5 (111d) cis(±)-2-(4-[[4-cloro-5-etil-1H-imidazol-2-il)carbonil]amino]-3-metoxipiperidin-1-il)-5-isopropil-1,3-oxazol-4-carboxilato de butilo

Se realizó la misma operación que en el Ejemplo (106d) pero utilizando el cis(±)-2-(4-amino-3-metoxipiperidin-1-il)-5-isopropil-1,3-oxazol-4-carboxilato de butilo obtenido en el Ejemplo (111c) (0,31 g, 0,91 mmol), ácido 4-cloro-5-etil-1H-imidazol-2-carboxílico (0,11 g, 0,6 mmol), clorhidrato de WSC (0,39 g, 2 mmol), HOBt (0,13 g, 1 mmol), DMA (3 ml) y diclorometano (3 ml). El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (disolvente de elución: acetato de etilo/hexano = 1/4, 2/3, 3/2, 4/1) para obtener 0,24 g del compuesto del título en forma de un sólido incoloro (77 %).

10 Espectro de RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆ δ (ppm): 0,92 (3,0H, t, J = 7,39 Hz), 1,14 (3,0H, t, J = 7,45 Hz), 1,21 (6,0H, d, J = 7,11 Hz), 1,37 (2,0H, c t, J = 7,45, 7,39 Hz), 1,61-1,66 (1,0H, m), 1,63 (2,0H, tt, J = 7,45, 7,45 Hz), 1,81-1,88 (1,0H, m), 2,55 (2,0H, c, J = 7,45 Hz), 3,11-3,17 (2,0H, m), 3,32 (3,0H, s), 3,49-3,51 (1,0H, m a), 3,55-3,62 (1,0H, m), 3,92 (1,0H, d, J = 11,96 Hz), 4,14-4,20 (2,0H, m), 4,18 (2,0H, t, J = 7,34 Hz), 7,59 (1,0H, d, J = 8,54 Hz).

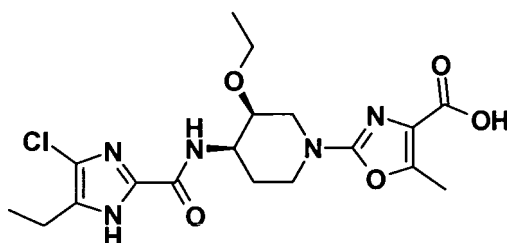
15 (111e) Ácido cis(±)-2-(4-[[4-cloro-5-etil-1H-imidazol-2-il)carbonil]amino]-3-metoxipiperidin-1-il)-5-isopropil-1,3-oxazol-4-carboxílico

Se realizó la misma operación que en el Ejemplo (91d) pero utilizando el cis(±)-2-(4-[[4-cloro-5-etil-1H-imidazol-2-il)carbonil]amino]-3-metoxipiperidin-1-il)-5-isopropil-1,3-oxazol-4-carboxilato de butilo obtenido en el Ejemplo (111d) (0,15 g, 0,30 mmol), hidróxido de litio 2 N (3 ml, 6 mmol), metanol (3 ml) y THF (5 ml), para obtener 0,12 g del compuesto del título en forma de un sólido incoloro (90 %).

20 Espectro de RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆ δ (ppm): 1,11-1,16 (9,0H, m), 1,53-1,55 (1,0H, m), 1,79-1,86 (1,0H, m), 2,55 (2,0H, c, J = 7,45 Hz), 3,06-3,12 (2,0H, m), 3,29 (3,0H, s), 3,47 (1,0H, s), 3,69-3,75 (1,0H, m), 3,88 (1,0H, d, J = 12,45 Hz), 4,14-4,17 (2,0H, m), 7,57 (1,0H, d, J = 8,54 Hz), 13,36 (1,0H, s a). Espectro de masas (BAR): m/z 439 (M+H)⁺.

(Ejemplo 112) Ácido cis(±)-2-(4-[[4-cloro-5-etil-1H-imidazol-2-il)carbonil]amino]-3-etoxipiperidin-1-il)-5-metil-1,3-oxazol-4-carboxílico

(Compuesto n° 112 ejemplificado)



30 (112a) 3-Etoxi-4,4-dimetoxipiperidin-1-carboxilato de terc-butilo

Se realizó la misma operación que en el Ejemplo (90a) pero utilizando 3-hidroxi-4,4-dimetoxipiperidin-1-carboxilato de terc-butilo (5,2 g, 20 mmol), hidruro sódico (contenido del 55 %, 1,31 g, 30 mmol), 1-yodoetano (6,24 g, 40 mmol) y DMF (50 ml). El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (disolvente de elución: hexano/acetato de etilo = 10/1,4/1,2/1) para obtener 4,90 g del compuesto del título en forma de una sustancia oleosa (85 %).

35 Espectro de RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 1,21-1,24 (3,0H, m a), 1,46 (9,0H, s), 1,73-1,79 (2,0H, m), 2,76-2,82 (1,0H, m), 2,93-3,04 (1,0H, m), 3,22 (3,0H, s), 3,23 (3,0H, s), 3,32-3,40 (1,0H, m), 3,43 (1,0H, dc, J = 8,71, 7,34 Hz), 3,75-3,80 (1,0H, m a), 4,00-4,27 (1,0H, m). Espectro de masas (CLEM): m/z 290 (M+H)⁺.

40 (112b) 3-Etoxi-4-oxopiperidin-1-carboxilato de terc-butilo

Se realizó la misma operación que en el Ejemplo (90b) pero utilizando el 3-etoxi-4,4-dimetoxipiperidin-1-carboxilato de terc-butilo obtenido en el Ejemplo (112a) (4,99 g, 14,2 mmol), una solución mixta de agua/TFA (1/1,35 ml) y dicarbonato de di-terc-butilo (4,37 g, 20 mol). El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (solvente de elución: hexano/acetato de etilo = 10/1,5/1,2/1, 1/1) para obtener 3,3 g del compuesto del título en forma de una sustancia oleosa de color marrón claro (77 %). Espectro de masas (CLEM): m/z 244 (M+H)⁺.

(112c) cis(±)-4-(Bencilamino)-3-etoxipiperidin-1-carboxilato de terc-butilo

Se realizó la misma operación que en el Ejemplo (90c) pero utilizando el 3-etoxi-4-oxopiperidin-1-carboxilato de terc-butilo obtenido en el Ejemplo (90b) (3,4 g, 14 mmol), bencilamina (1,65 g, 15,4 mmol), (triacetoxi)borohidruro

sódico (5,93 g, 28 mmol) y 1,2-dicloroetano (40 ml). El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (disolvente de elución: hexano/acetato de etilo = 4/1, 1/1, 1/3, 0/1) para obtener 4,06 g del compuesto del título en forma de una sustancia oleosa incolora (87 %).

5 Espectro de RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 1,16-1,20 (3,0H, m), 1,46 (9,0H, s), 1,61-1,72 (3,0H, m), 2,71-2,75 (1,0H, m), 2,92-2,95 (2,0H, m), 3,37 (1,0H, dc, J = 8,71, 7,34 Hz), 3,47-3,51 (1,0H, m), 3,66-4,05 (2,0H, m), 3,77 (1,0H, d, J = 12,84 Hz), 3,83 (1,0H, d, J = 12,84 Hz), 7,22-7,36 (5,0H, m).

(112d) cis(±)-4-Amino-3-etoxipiperidin-1-carboxilato de terc-butilo

10 Se realizó la misma operación que en el Ejemplo (90d) pero utilizando el cis(±)-4-(bencilamino)-3-etoxipiperidin-1-carboxilato de terc-butilo obtenido en el Ejemplo (112c) (4,06 g, 12,1 mmol), Pd al 10 %/C (húmedo, 1,1 g), formiato de amonio (2,87 g, 46 mmol) y metanol (30 ml), para obtener 2,28 g del compuesto del título en forma de una sustancia oleosa incolora (94 %). Espectro de masas (CLEM): m/z 201 (M+H)⁺.

(112e) cis(±)-4-[(Benciloxi)carbonil]amino-3-etoxipiperidin-1-carboxilato de terc-butilo

15 Se realizó la misma operación que en el Ejemplo (103a) pero utilizando el cis(±)-4-amino-3-etoxipiperidin-1-carboxilato de terc-butilo obtenido en el Ejemplo (112d) (2,28 g, 11,4 mmol), bicarbonato sódico (1,26 g, 15 mmol), cloroformiato de bencilo (2,69 g, 15 mmol), THF (15 ml) y agua (15 ml). El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (disolvente de elución: acetato de etilo/hexano= 1/4, 1/2, 1/1) para obtener 4,34 g del compuesto del título en forma de un sólido incoloro (100 %). Espectro de RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 1,14-1,18 (3,0H, m a), 1,45 (9,0H, s), 1,62-1,78 (2,0H, m), 2,71-2,77 (2,0H, m), 3,32 (1,0H, dc, J = 8,71, 7,34 Hz), 3,39-3,42 (1,0H, m a), 3,68-3,76 (2,0H, m a), 4,00-4,18 (1,0H, m), 4,28-4,40 (1,0H, m), 5,10 (2,0H, s), 5,17-5,24 (1,0H, m), 7,33-7,38 (5,0H, m).

20

(112f) cis(±)-(1-Carbamoil-3-etoxipiperidin-4-il)carbamato de bencilo

25 Se realizó la misma operación que en el Ejemplo (103b) pero utilizando el cis(±)-4-[(benciloxi)carbonil]amino-3-etoxipiperidin-1-carboxilato de terc-butilo obtenido en el Ejemplo (112e) (3,6 g, 9,52 mmol), una solución de ácido clorhídrico 4 N en acetato de etilo (30 ml, 120 mmol) e isocianato de trimetilsililo (1,37 g, 11,9 mmol), para obtener 2,5 g del compuesto del título en forma de un sólido incoloro (82 %).

Espectro de RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 1,05 (3,0H, t, J = 7,34 Hz), 1,40-1,44 (1,0H, m), 1,55-1,64 (1,0H, m), 2,92-2,94 (2,0H, m), 3,34-3,37 (2,0H, m), 3,52 (1,0H, c t, J = 7,34, 8,17 Hz), 3,61-3,71 (2,0H, m), 3,83 (1,0H, dd, J = 13,75, 5,04 Hz), 5,01 (1,0H, d, J = 12,38 Hz), 5,06 (1,0H, d, J = 12,38 Hz), 5,85 (2,0H, s), 7,08 (1,0H, d, J = 8,25 Hz), 7,31-7,37 (5,0H, m).

30 (112g) cis(±)-2-(4-[(Benciloxi)carbonil]amino)-3-etoxipiperidin-1-il)-5-metil-1,3-oxazol-4-carboxilato de etilo

35 Se realizó la misma operación que en el Ejemplo (103c) pero utilizando el cis(±)-(1-carbamoil-3-etoxipiperidin-4-il)carbamato de bencilo obtenido en el Ejemplo (112f) (0,88 g, 2,74 mmol), 3-bromo-2-oxobutanoato de butilo obtenido en el Ejemplo (106a) (4 g, 15,8 mmol), bicarbonato sódico (0,7 g, 8,33 mmol) y THF (15 ml). El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (disolvente de elución: acetato de etilo/hexano= 1/10, 1/2, 1/1,2/1,4/1) para obtener 1,05 g del compuesto del título como una sustancia oleosa de color marrón claro (83 %).

40 Espectro de RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 0,95 (3,0H, t, J = 7,34 Hz), 1,09 (3,0H, t, J = 7,11 Hz), 1,37-1,47 (2,0H, m), 1,64 (1,8H, d, J = 9,63 Hz), 1,68-1,75 (3,0H, m), 1,91 (1,0H, dc, J = 4,58, 12,15 Hz), 2,48 (3,0H, s), 2,98-3,06 (2,0H, m), 3,36 (1,0H, dc, J = 9,17, 7,34 Hz), 3,51 (1,0H, s a), 3,69 (1,0H, dc, J = 9,17, 7,34 Hz), 3,78-3,81 (1,0H, m), 4,06-4,13 (1,0H, m), 4,19-4,35 (3,0H, m), 5,11 (2,0H, s), 5,21 (1,0H, d, J = 8,71 Hz), 7,32-7,38 (5,0H, m).

(112h) cis(±)-2-(4-Amino-3-etoxipiperidin-1-il)-5-metil-1,3-oxazol-4-carboxilato de butilo

45 Se realizó la misma operación que en el Ejemplo (95b) pero utilizando el cis(±)-2-(4-[(benciloxi)carbonil]amino)-3-etoxipiperidin-1-il)-5-metil-1,3-oxazol-4-carboxilato de butilo obtenido en el Ejemplo (112g) (1,05 g, 2,1 mmol), Pd al 10 %/C (0,25 g) y metanol (15 ml), para obtener 0,66 g del compuesto del título como una sustancia oleosa de color marrón claro (88 %).

Espectro de RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 0,95 (3,0H, t, J = 7,44 Hz), 1,15 (3,0H, t, J = 6,95 Hz), 1,42 (2,0H, c t, J = 7,44, 7,40 Hz), 1,65-1,85 (5,0H, m), 2,49 (3,0H, s), 3,00 (1,0H, dt, J = 9,35, 3,60 Hz), 3,13-3,21 (2,0H, m), 3,42-3,46 (1,0H, m), 3,69 (1,0H, dc, J = 9,76, 6,95 Hz), 3,86-3,92 (1,0H, m), 3,99 (1,0H, ddd, J = 13,66, 5,12, 1,22 Hz), 4,28 (2,0H, td, J = 6,83, 2,93 Hz).

50 (112i)

cis(±)-2-(4-[(4-cloro-5-etil-1H-imidazol-2-il)carbonil]amino)-3-etoxipiperidin-1-il)-5-metil-1,3-oxazol-4-carboxilato de butilo

55 Se realizó la misma operación que en el Ejemplo (106d) pero utilizando el cis(±)-2-(4-amino-3-etoxipiperidin-1-il)-5-metil-1,3-oxazol-4-carboxilato de butilo obtenido en el Ejemplo (112h) (0,66 g, 2,03 mmol), ácido 4-cloro-5-etil-1H-imidazol-2-carboxílico (contenido del 85 %, 0,2 g, 1 mmol), clorhidrato de WSC (0,5 g, 2,5 mmol), HOBT (0,2 g, 1,5 mmol), diclorometano (5 ml) y DMA (3 ml), para obtener 0,21 g del compuesto del

título en forma de un sólido amorfo de color amarillo (44 %).

Espectro de RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 0,91 (3,0H, t, J = 7,57 Hz), 1,02 (3,0H, t, J = 6,88 Hz), 1,14 (3,0H, t, J = 7,49 Hz), 1,37 (2,0H, c t, J = 7,57, 7,57 Hz), 1,58-1,66 (3,0H, m), 1,86 (1,0H, tdd, J = 12,38, 12,38, 4,36 Hz), 2,45 (3,0H, s), 2,55 (2,0H, c, J = 7,49 Hz), 3,09-3,18 (2,0H, m), 3,39 (1,0H, dc, J = 9,63, 6,88 Hz), 3,56-3,64 (2,0H, m), 3,90 (1,0H, d a, 4,08-4,19 (4,0H, m), 7,56 (1,0H, d, J = 8,71 Hz).

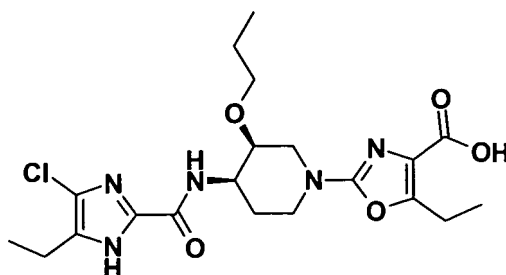
(112j) Ácido cis(±)-2-(4-[[4-cloro-5-etil-1H-imidazol-2-il]carbonil]amino)-3-etoxipiperidin-1-il)-5-metil-1,3-oxazol-4-carboxílico

Se realizó la misma operación que en el Ejemplo (91d) pero utilizando el cis(±)-2-(4-[[4-cloro-5-etil-1H-imidazol-2-il]carbonil]amino)-3-etoxipiperidin-1-il)-5-metil-1,3-oxazol-4-carboxilato de butilo obtenido en el Ejemplo (112i) (0,2 g, 0,42 mmol), hidróxido de litio 2 N (3 ml, 6 mmol), metanol (2 ml) y THF (3 ml), para obtener 90 mg del compuesto del título en forma de un sólido incoloro (51 %).

Espectro de RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 1,02 (3,0H, t, J = 6,88 Hz), 1,14 (3,0H, t, J = 7,57 Hz), 1,58-1,60 (1,0H, m), 1,86 (1,0H, dc, J = 4,13, 12,38 Hz), 2,42 (3,0H, s), 2,55 (2,0H, c, J = 7,57 Hz), 3,08-3,15 (2,0H, m), 3,29-3,43 (2,0H, m), 3,58-3,61 (2,0H, m), 3,86 (1,0H, d, J = 12,84 Hz), 4,05-4,14 (2,0H, m), 7,56 (1,0H, d, J = 8,71 Hz). Espectro de masas (BAR): m/z 426 (M+H)⁺.

(Ejemplo 113) Ácido cis(±)-2-(4-[[4-cloro-5-etil-1H-imidazol-2-il]carbonil]amino)-3-propoxipiperidin-1-il)-5-etil-1,3-oxazol-4-carboxílico

(Compuesto n° 113 ejemplificado)



(113a) 3-Aliloxi-4,4-dimetoxipiperidin-1-carboxilato de terc-butilo

Se realizó la misma operación que en el Ejemplo (90a) pero utilizando 3-hidroxi-4,4-dimetoxipiperidin-1-carboxilato de terc-butilo (5,2 g, 20 mmol), hidruro sódico (contenido del 55 %, 1,31 g, 30 mmol), yoduro de alilo (5,03 g, 30 mmol) y DMF (50 ml). El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (disolvente de elución: hexano/acetato de etilo = 10/1,4/1,2/1) para obtener 5,64 g del compuesto del título en forma de una sustancia oleosa (93 %).

Espectro de RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 1,46 (9,0H, s), 1,73-1,86 (2,0H, m), 2,73-2,85 (1,0H, m), 2,92-3,02 (1,0H, m), 3,40-3,45 (1,0H, m), 3,82-4,04 (2,0H, m), 4,14-4,25 (2,0H, m), 5,16-5,21 (1,0H, m), 5,30 (1,0H, dd, J = 16,96, 1,38 Hz), 5,91-5,97 (1,0H, m).

(113b) 3-Aliloxi-4-oxopiperidin-1-carboxilato de terc-butilo

Se realizó la misma operación que en el Ejemplo (90b) pero utilizando el 3-aliloxi-4,4-dimetoxipiperidin-1-carboxilato de terc-butilo obtenido en el Ejemplo (113a) (5,64 g, 18,7 mmol), una solución mixta de agua/TFA (1/1,35 ml) y dicarbonato de di-terc-butilo (4,8 g, 22 mol). El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (solvente de elución: hexano/acetato de etilo = 10/1,5/1,2/1, 1/1) para obtener 4,37 g del compuesto del título como una sustancia oleosa de color marrón claro (91 %). Espectro de RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 1,50 (9,0H, s), 2,41-2,58 (2,0H, m), 3,31-3,33 (2,0H, m a), 3,86-3,88 (1,0H, m a), 4,02-4,08 (2,0H, m), 4,21-4,26 (1,0H, m), 5,22 (1,0H, d, J = 10,54 Hz), 5,31 (1,0H, d, J = 17,00 Hz), 5,91 (1,0H, ddt, J = 17,00, 10,54, 5,50 Hz).

(113c) cis(±)-4-(Bencilamino)-3-aliloxipiperidin-1-carboxilato de terc-butilo

Se realizó la misma operación que en el Ejemplo (90c) pero utilizando el 3-aliloxi-4-oxopiperidin-1-carboxilato de terc-butilo obtenido en el Ejemplo (113b) (4,37 g, 17,1 mmol), bencilamina (2,02 g, 18,9 mmol), (triacetoxi)borohidruro sódico (6,36 g, 30 mmol) y 1,2-dicloroetano (40 ml). El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (disolvente de elución: hexano/acetato de etilo = 4/1, 1/1, 1/3, 0/1) para obtener 4,96 g del compuesto del título en forma de una sustancia oleosa incolora (84 %).

Espectro de RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 1,45 (9,0H, s), 1,61-1,71 (4,0H, m), 2,72-2,76 (1,0H, m), 2,92-2,96 (2,0H, m), 3,53-3,58 (0,0H, m a), 3,80 (2,0H, d, J = 3,67 Hz), 3,88-3,93 (2,0H, m), 4,03-4,18 (2,0H, m), 5,17 (1,0H, d, J = 10,54 Hz), 5,27 (1,0H, dd, J = 16,55, 1,60 Hz), 5,91 (1,0H, ddt, J = 16,55, 10,54, 5,50 Hz), 7,24-7,26 (1,0H, m), 7,30-7,35 (4,0H, m).

(113d) cis(±)-4-Amino-3-propoxipiperidin-1-carboxilato de terc-butilo

Se realizó la misma operación que en el Ejemplo (90d) pero utilizando el cis(±)-4-(bencilamino)-3-aliloxipiperidin-1-carboxilato de terc-butilo obtenido en el Ejemplo (113c) (4,96 g, 14,3 mmol), Pd al 10 %/C (húmedo, 1,5 g), formiato de amonio (5,42 g, 86 mmol) y metanol (30 ml), para obtener 3,41 g del compuesto del título en forma de una sustancia oleosa incolora (93 %). Espectro de masas (CLEM): m/z 259 (M+H)⁺.

5 (113e) cis(±)-4-[[Benciloxi]carbonil]amino}-3-propoxipiperidin-1-carboxilato de terc-butilo

Se realizó la misma operación que en el Ejemplo (103a) pero utilizando el cis(±)-4-amino-3-propoxipiperidin-1-carboxilato de terc-butilo obtenido en el Ejemplo (113d) (3,41 g, 13,2 mmol), bicarbonato sódico (1,26 g, 15 mmol), cloroformiato de bencilo (2,81 g, 16 mmol), THF (15 ml) y agua (15 ml). El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (disolvente de elución: acetato de etilo/hexano=

10 1/4, 1/2, 1/1) para obtener 5,14 g del compuesto del título en forma de una sustancia oleosa incolora (99 %). Espectro de RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 0,88-0,92 (3,0H, m), 1,45 (9,0H, s), 1,50-1,77 (4,0H, m), 2,65-2,85 (2,0H, m), 3,22 (1,0H, dt, J = 9,17, 6,88 Hz), 3,36-3,43 (1,0H, m), 3,58-3,63 (1,0H, barn), 3,70-3,76 (1,0H, m), 3,95-4,18 (1,0H, m), 4,29-4,41 (1,0H, m), 5,10 (2,0H, s), 5,18-5,26 (1,0H, m), 7,30-7,38 (5,0H, m).

(113f) cis(±)-(1-Carbamoil-3-propoxipiperidin-4-il)carbamato de bencilo

15 Se realizó la misma operación que en el Ejemplo (103b) pero utilizando el cis(±)-4-[[benciloxi]carbonil]amino}-3-propoxipiperidin-1-carboxilato de terc-butilo obtenido en el Ejemplo (112e) (3,9 g, 10 mmol), una solución de ácido clorhídrico 4 N en acetato de etilo (30 ml, 120 mmol) e isocianato de trimetilsililo (1,49 g, 13 mmol), para obtener 2,66 g del compuesto del título en forma de un sólido incoloro (80 %).

20 Espectro de RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 0,82 (3,0H, t, J = 7,34 Hz), 1,42-1,47 (3,0H, m), 1,57-1,64 (1,0H, m), 2,91-2,97 (2,0H, m), 3,25 (1,0H, dt, J = 8,71, 6,88 Hz), 3,36 (1,0H, s a), 3,44 (1,0H, dt, J = 8,71, 6,88 Hz), 3,60-3,64 (1,0H, m), 3,68-3,71 (1,0H, m), 3,83 (1,0H, dd, J = 13,75, 4,58 Hz), 5,03 (2,0H, c, J = 12,69 Hz), 5,85 (2,0H, s a), 7,06 (1,0H, d, J = 8,25 Hz), 7,29-7,39 (4,0H, m).

(113g) cis(±)-2-(4-[[Benciloxi]carbonil]amino)-3-propoxipiperidin-1-il)-5-etil-1,3-oxazol-4-carboxilato de butilo

25 Se realizó la misma operación que en el Ejemplo (103c) pero utilizando el cis(±)-(1-carbamoil-3-propoxipiperidin-4-il)carbamato de bencilo obtenido en el Ejemplo (113f) (0,80 g, 2,39 mmol), 3-bromo-2-oxopentanoato de butilo obtenido en el Ejemplo (110a) (4 g, 15,9 mmol), bicarbonato sódico (0,7 g, 8,33 mmol) y THF (15 ml). El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (disolvente de elución: acetato de etilo/hexano= 1/10, 1/2, 1/1,2/1,4/1) para obtener 1,01 g del compuesto del título como una sustancia oleosa de color marrón claro (87 %).

30 Espectro de RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 0,83 (3,0H, t, J = 7,34 Hz), 0,95 (3,0H, t, J = 7,34 Hz), 1,21 (3,0H, t, J = 7,49 Hz), 1,41 (2,0H, c t, J = 7,34, 7,34 Hz), 1,44-1,53 (2,0H, m), 1,70-1,75 (1,0H, m), 1,72 (2,0H, tt, J = 7,34, 7,34 Hz), 1,92 (1,0H, tdd, J = 12,15, 12,15, 4,36 Hz), 2,91 (2,0H, c, J = 7,49 Hz), 3,01-3,05 (2,0H, m), 3,26 (1,0H, dt, J = 9,17, 7,34 Hz), 3,51 (1,0H, s a), 3,58 (1,0H, dt, J = 9,17, 7,34 Hz), 3,77-3,83 (1,0H, m a), 4,08-4,13 (1,0H, m), 4,22-4,31 (3,0H, m), 5,11 (2,0H, s), 5,19 (1,0H, d, J = 8,71 Hz), 5,30 (1,0H, s), 7,32-7,38 (5,0H, m).

35 (113h) cis(±)-2-(4-Amino-3-propoxipiperidin-1-il)-5-etil-1,3-oxazol-4-carboxilato de butilo

Se realizó la misma operación que en el Ejemplo (95b) pero utilizando el cis(±)-2-(4-[[benciloxi]carbonil]amino)-3-propoxipiperidin-1-il)-5-etil-1,3-oxazol-4-carboxilato de butilo obtenido en el Ejemplo (113g) (1,01 g, 2,1 mmol), Pd al 10 %/C (0,25 g) y metanol (15 ml), para obtener 0,70 g del compuesto del título en forma de una sustancia oleosa de color amarillo claro (95 %).

40 Espectro de RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 0,88 (3,0H, t, J = 6,87 Hz), 0,95 (3,0H, t, J = 7,44 Hz), 1,42 (2,0H, c t, J = 7,31, 7,44 Hz), 1,52-1,55 (2,0H, m), 1,61-1,81 (5,0H, m), 2,48 (3,0H, s), 3,00 (1,0H, dt, J = 9,35, 3,54 Hz), 3,14-3,19 (1,0H, m), 3,34 (1,0H, dt, J = 9,02, 6,34 Hz), 3,41-3,45 (1,0H, m), 3,59 (1,0H, dt, J = 9,02, 6,34 Hz), 3,88-3,94 (1,0H, m), 4,01 (1,0H, ddd, J = 13,78, 5,00, 1,34 Hz), 4,28 (2,0H, td, J = 6,93, 2,93 Hz).

(113i)

45 cis(±)-2-(4-[[4-Cloro-5-etil-1H-imidazol-2-il]carbonil]amino)-3-propoxipiperidin-1-il)-5-etil-1,3-oxazol-4-carboxilato de butilo

Se realizó la misma operación que en el Ejemplo (106d) pero utilizando el cis(±)-2-(4-amino-3-propoxipiperidin-1-il)-5-etil-1,3-oxazol-4-carboxilato de butilo obtenido en el Ejemplo (113h) (0,70 g, 2,0 mmol), ácido 4-cloro-5-etil-1H-imidazol-2-carboxílico (contenido del 85 %, 0,2 g, 1 mmol), clorhidrato de WSC (0,5 g, 2,5 mmol), HOBt (0,2 g, 1,5 mmol), diclorometano (5 ml) y DMA (3 ml), para obtener 0,21 g del compuesto del título en forma de un sólido amorfo incoloro (41 %).

50 Espectro de RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 0,80 (3,0H, t, J = 7,57 Hz), 0,91 (3,0H, t, J = 7,57 Hz), 1,13 (3,0H, t, J = 7,49 Hz), 1,15 (3,0H, t, J = 7,64 Hz), 1,32-1,45 (4,0H, m), 1,58-1,66 (3,0H, m), 1,86 (1,0H, ddd, J = 24,76, 12,38, 4,13 Hz), 2,54 (2,0H, c, J = 7,64 Hz), 2,87 (2,0H, c, J = 7,49 Hz), 3,09-3,18 (2,0H, m), 3,29 (1,0H, dt, J = 9,17, 7,34 Hz), 3,52 (1,0H, dt, J = 9,17, 7,34 Hz), 3,58 (1,0H, s), 3,91 (1,0H, d, J = 13,75 Hz), 4,12-4,22 (4,0H, m), 7,58 (1,0H, d, J = 8,71 Hz).

55

(113j)

Ácido

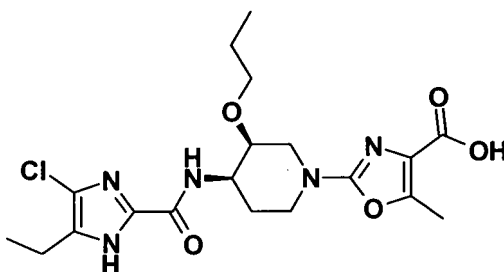
cis(±)-2-(4-[[4-cloro-5-etil-1H-imidazol-2-il]carbonil]amino)-3-propoxipiperidin-1-il)-5-etil-1,3-oxazol-4-carboxílico

Se realizó la misma operación que en el Ejemplo (91d) pero utilizando el cis(±)-2-(4-[[4-cloro-5-etil-1H-imidazol-2-il]carbonil]amino)-3-propoxipiperidin-1-il)-5-etil-1,3-oxazol-4-carboxilato de butilo obtenido en el Ejemplo (113i) (0,2 g, 0,39 mmol), hidróxido de litio 2 N (3 ml, 6 mmol), metanol (3 ml) y THF (5 ml), para obtener 119 mg del compuesto del título en forma de un sólido incoloro (67 %).

Espectro de RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆ δ (ppm): 0,81 (3,0H, t, J = 7,45 Hz), 1,13 (3,0H, t, J = 7,45 Hz), 1,13 (3,0H, t, J = 7,37 Hz), 1,41 (2,0H, c t, J = 7,45, 7,37 Hz), 1,57-1,63 (1,0H, m), 1,87 (1,0H, dc, J = 4,24, 12,04 Hz), 2,55 (2,0H, c, J = 7,45 Hz), 2,86 (1,0H, dc, J = 2,05, 7,34 Hz), 2,88 (1,0H, dc, J = 2,05, 7,34 Hz), 3,09-3,17 (2,0H, m), 3,28 (1,0H, dt, J = 9,17, 6,53 Hz), 3,52 (1,0H, dt, J = 9,17, 6,53 Hz), 3,57 (1,0H, s a), 3,89 (1,0H, d, J = 13,30 Hz), 4,09-4,15 (2,0H, m), 7,57 (1,0H, d, J = 8,25 Hz). Espectro de masas (BAR): m/z 454 (M+H)⁺.

(Ejemplo**114)****Ácido****cis(±)-2-(4-[[4-cloro-5-etil-1H-imidazol-2-il]carbonil]amino)-3-propoxipiperidin-1-il)-5-metil-1,3-oxazol-4-carboxílico**

(Compuesto nº 114 ejemplificado)



(114a) cis(±)-2-(4-[[Benciloxi]carbonil]amino)-3-propoxipiperidin-1-il)-5-metil-1,3-oxazol-4-carboxilato de butilo

Se realizó la misma operación que en el Ejemplo (103c) pero utilizando el cis(±)-(1-carbamoil-3-propoxipiperidin-4-il)carbamato de bencilo obtenido en el Ejemplo (113f) (0,80 g, 2,39 mmol), 3-bromo-2-oxobutanoato de butilo obtenido en el Ejemplo (106a) (4 g, 16,9 mmol), bicarbonato sódico (0,7 g, 8,33 mmol) y THF (15 ml). El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (disolvente de elución: acetato de etilo/hexano= 1/10, 1/2, 1/1,2/1,4/1) para obtener 0,98 g del compuesto del título como una sustancia oleosa de color marrón claro (98 %).

Espectro de RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 0,83 (3,0H, t, J = 7,34 Hz), 0,95 (3,0H, t, J = 7,34 Hz), 1,37-1,51 (4,0H, m), 1,68-1,75 (3,0H, m), 1,91 (1,0H, tdd, J = 12,38, 12,26, 4,47 Hz), 2,48 (3,0H, s), 3,00-3,04 (2,0H, m), 3,26 (1,0H, dt, J = 9,17, 6,88 Hz), 3,49-3,52 (1,0H, m a), 3,58 (1,0H, dt, J = 9,17, 6,88 Hz), 3,77-3,83 (0,9H, m a), 4,08-4,15 (1,0H, m), 4,23-4,33 (3,0H, m), 5,11 (2,0H, s), 5,19 (1,0H, d, J = 8,71 Hz), 5,30 (1,0H, s), 7,32-7,38 (5,0H, m).

(114b) cis(±)-2-(4-Amino-3-propoxipiperidin-1-il)-5-metil-1,3-oxazol-4-carboxilato de butilo

Se realizó la misma operación que en el Ejemplo (95b) pero utilizando el cis(±)-2-(4-[[benciloxi]carbonil]amino)-3-propoxipiperidin-1-il)-5-metil-1,3-oxazol-4-carboxilato de butilo obtenido en el Ejemplo (114a) (0,98 g, 2,1 mmol), Pd al 10 %/C (0,25 g) y metanol (15 ml), para obtener 0,67 g del compuesto del título en forma de una sustancia oleosa de color amarillo claro (95 %).

Espectro de RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 0,88 (3,0H, t, J = 6,87 Hz), 0,95 (3,0H, t, J = 7,44 Hz), 1,42 (2,0H, c t, J = 7,31, 7,44 Hz), 1,52-1,55 (2,0H, m), 1,61-1,81 (5,0H, m), 2,48 (3,0H, s), 3,00 (1,0H, dt, J = 9,35, 3,54 Hz), 3,14-3,19 (1,0H, m), 3,34 (1,0H, dt, J = 9,02, 6,34 Hz), 3,41-3,45 (1,0H, m), 3,59 (1,0H, dt, J = 9,02, 6,34 Hz), 3,88-3,94 (1,0H, m), 4,01 (1,0H, ddd, J = 13,78, 5,00, 1,34 Hz), 4,28 (2,0H, td, J = 6,93, 2,93 Hz).

(114c)

cis(±)-2-(4-[[4-Cloro-5-etil-1H-imidazol-2-il]carbonil]amino)-3-propoxipiperidin-1-il)-5-metil-1,3-oxazol-4-carboxilato de butilo

Se realizó la misma operación que en el Ejemplo (106d) pero utilizando el cis(±)-2-(4-amino-3-propoxipiperidin-1-il)-5-metil-1,3-oxazol-4-carboxilato de butilo obtenido en el Ejemplo (114b) (0,67 g, 1,98 mmol), ácido 4-cloro-5-etil-1H-imidazol-2-carboxílico (contenido del 85 %, 0,2 g, 1 mmol), clorhidrato de WSC (0,5 g, 2,5 mmol), HOBt (0,2 g, 1,5 mmol), diclorometano (5 ml) y DMA (3 ml), para obtener 0,22 g del compuesto del título en forma de un sólido amorfo incoloro (44 %). Espectro de RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆ δ (ppm): 0,80 (3,0H, t, J = 7,34 Hz), 0,91 (3,0H, t, J = 7,57 Hz), 1,13 (3,0H, t, J = 7,57 Hz), 1,38 (2,0H, c t, J = 7,34, 7,34 Hz), 1,59-1,65 (3,0H, m), 1,85 (1,0H, dc, J = 4,24, 12,04 Hz), 2,45 (3,0H, s), 2,54 (2,0H, c, J = 7,57 Hz), 3,09-3,28 (3,0H, m), 3,29 (1,0H, dt, J = 9,17, 6,88 Hz), 3,52 (1,0H, dt, J = 9,17, 6,88 Hz), 3,58 (1,0H, s a), 3,91 (1,0H, d a, 4,08-4,20 (4,0H, m), 7,57 (1,0H, d, J = 8,25 Hz).

(114d)

Ácido

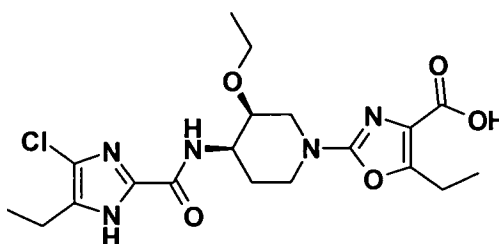
s(±)-2-(4-((4-cloro-5-etil-1H-imidazol-2-il)carbonil)amino)-3-propoxipiperidin-1-il)-5-etil-1,3-oxazol-4-carboxílico

Se realizó la misma operación que en el Ejemplo (91d) pero utilizando el cis(±)-2-(4-((4-cloro-5-etil-1H-imidazol-2-il)carbonil)amino)-3-propoxipiperidin-1-il)-5-etil-1,3-oxazol-4-carboxilato de butilo obtenido en el Ejemplo (113i) (0,21 g, 0,42 mmol), hidróxido de litio 2 N (3 ml, 6 mmol), metanol (3 ml) y THF (5 ml), para obtener 153 mg del compuesto del título en forma de un sólido incoloro (82 %).

Espectro de RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆ δ (ppm): 0,81 (3,0H, t, J = 7,57 Hz), 1,14 (3,0H, t, J = 7,57 Hz), 1,36-1,47 (2,0H, m), 1,60-1,61 (1,0H, m), 1,87 (1,0H, dc, J = 4,24, 12,04 Hz), 2,42 (3,0H, s), 2,55 (2,0H, c, J = 7,57 Hz), 3,08-3,18 (2,0H, m), 3,28 (1,0H, dt, J = 9,17, 6,88 Hz), 3,52 (1,0H, dt, J = 9,17, 6,88 Hz), 3,57 (1,0H, s), 3,88 (1,0H, d, J = 13,75 Hz), 4,09-4,15 (2,0H, m), 7,57 (1,0H, d, J = 8,25 Hz). Espectro de masas (BAR): m/z 440 (M+H)⁺.

(Ejemplo**115)****Ácido****cis(±)-2-(4-(((4-cloro-5-etil-1H-imidazol-2-il)carbonil)amino)-3-etoxipiperidin-1-il)-5-etil-1,3-oxazol-4-carboxílico**

(Compuesto n° 115 ejemplificado)



15 (115a) cis(+)-2-(4-((Benciloxi)carbonil)amino)-3-etoxipiperidin-1-il)-5-etil-1,3-oxazol-4-carboxilato de etilo

Se realizó la misma operación que en el Ejemplo (103c) pero utilizando el cis(±)-(1-carbamoil-3-etoxipiperidin-4-il)carbamato de bencilo obtenido en el Ejemplo (112f) (0,95 g, 3 mmol), 3-bromo-2-oxopentanoato de butilo obtenido en el Ejemplo (106a) (5 g, 19,9 mmol), bicarbonato sódico (0,72 g, 9 mmol) y THF (15 ml). El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (disolvente de elución: acetato de etilo/hexano= 1/10, 1/2, 1/1,2/1,4/1) para obtener 1,21 g del compuesto del título como una sustancia oleosa de color amarillo claro (86 %).

Espectro de RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 0,95 (3,0H, t, J = 7,34 Hz), 1,10 (3,0H, t, J = 7,11 Hz), 1,21 (3,0H, t, J = 7,64 Hz), 1,42 (2,0H, c t, J = 7,94, 7,34 Hz), 1,70-1,76 (1,0H, m), 1,71 (2,0H, tt, J = 7,94, 7,74 Hz), 1,91 (1,0H, tdd, J = 12,48, 12,48, 5,47 Hz), 2,91 (2,0H, c, J = 7,64 Hz), 2,98-3,07 (2,0H, m), 3,36 (1,0H, dc, J = 9,17, 7,11 Hz), 3,52 (1,0H, s a), 3,69 (1,0H, dc, J = 9,17, 7,11 Hz), 3,79-3,81 (1,0H, m a), 4,09-4,13 (2,0H, m), 4,22-4,33 (3,0H, m), 5,11 (2,0H, s), 5,21 (1,0H, d, J = 8,71 Hz), 7,30-7,38 (5,0H, m).

(115b) cis(±)-2-(4-Amino-3-etoxipiperidin-1-il)-5-etil-1,3-oxazol-4-carboxilato de butilo

Se realizó la misma operación que en el Ejemplo (95b) pero utilizando el cis(±)-2-(4-((benciloxi)carbonil)amino)-3-etoxipiperidin-1-il)-5-etil-1,3-oxazol-4-carboxilato de butilo obtenido en el Ejemplo (115a) (1,21 g, 2,5 mmol), Pd al 10 %/C (0,25 g) y metanol (15 ml), para obtener 0,89 g del compuesto del título como una sustancia oleosa de color marrón claro (97 %).

Espectro de RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 0,95 (3,0H, t, J = 7,32 Hz), 1,16 (3,0H, t, J = 6,95 Hz), 1,21 (3,0H, t, J = 7,44 Hz), 1,42 (2,0H, c t, J = 7,32, 7,32 Hz), 1,62-1,83 (5,0H, m), 2,92 (2,0H, c, J = 7,44 Hz), 2,99-3,01 (1,0H, m), 3,13-3,23 (1,5H, m), 3,44-3,50 (2,5H, m), 3,66-3,73 (1,0H, m), 3,89-4,02 (1,5H, m), 4,26-4,29 (1,5H, m).

35 (115c) cis(±)-2-(4-((4-cloro-5-etil-1H-imidazol-2-il)carbonil)amino)-3-etoxipiperidin-1-il)-5-etil-1,3-oxazol-4-carboxilato de butilo

Se realizó la misma operación que en el Ejemplo (106d) pero utilizando el cis(±)-2-(4-amino-3-etoxipiperidin-1-il)-5-etil-1,3-oxazol-4-carboxilato de butilo obtenido en el Ejemplo (115b) (0,89 g, 2,63 mmol), ácido 4-cloro-5-etil-1H-imidazol-2-carboxílico (contenido del 85 %, 0,2 g, 1 mmol), clorhidrato de WSC (0,5 g, 2,5 mmol), HOBt (0,2 g, 1,5 mmol), diclorometano (5 ml) y DMA (3 ml), para obtener 0,25 g del compuesto del título en forma de un sólido amorfo incoloro (49 %).

Espectro de RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆ δ (ppm): 0,91 (3,0H, t, J = 7,34 Hz), 1,02 (3,0H, t, J = 6,88 Hz), 1,14 (3,0H, t, J = 6,88 Hz), 1,16 (3,0H, t, J = 7,79 Hz), 1,37 (2,0H, c t, J = 7,34, 7,34 Hz), 1,59-1,66 (3,0H, m), 1,86 (1,0H, dc, J = 4,13, 12,15, Hz), 2,55 (2,0H, c, J = 7,79 Hz), 2,88 (2,0H, ddd, J = 15,02, 7,68, 1,95 Hz), 3,09-3,18 (2,0H, m), 3,40 (1,0H, dc, J = 9,17, 7,34 Hz), 3,57-3,64 (2,0H, m), 3,92 (1,0H, d a, 4,09-4,20 (4,0H, m), 7,57 (1,0H, d, J = 8,25 Hz).

(115d) Ácido cis(±)-2-(4-(((4-cloro-5-etil-1H-imidazol-2-il)carbonil)amino)-3-etoxipiperidin-1-il)-5-etil-1,3-oxazol-4-carboxílico

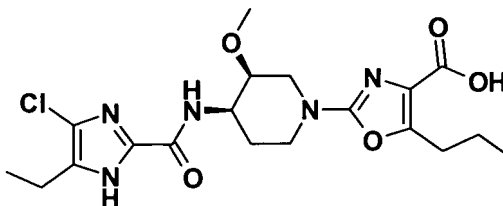
Se realizó la misma operación que en el Ejemplo (91d) pero utilizando el

cis(±)-2-(4-[[4-cloro-5-etil-1H-imidazol-2-il]carbonil]amino)-3-etoxipiperidin-1-il)-5-etil-1,3-oxazol-4-carboxilato de butilo obtenido en el Ejemplo (115c) (0,24 g, 0,48 mmol), hidróxido de litio 2 N (3 ml, 6 mmol), metanol (4 ml) y THF (6 ml), para obtener 160 mg del compuesto del título en forma de un sólido incoloro (75 %).

Espectro de RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆ δ (ppm): 1,02 (3,0H, t, J = 7,11 Hz), 1,13 (3,0H, t, J = 7,45 Hz), 1,14 (3,0H, t, J = 7,34 Hz), 1,59-1,61 (1,0H, m), 1,86 (1,0H, dc, J = 4,05, 12,20 Hz), 2,55 (2,0H, c, J = 7,45 Hz), 2,85-2,91 (2,0H, m), 3,10-3,16 (2,0H, m), 3,39-3,42 (1,0H, m), 3,58-3,63 (2,0H, m), 3,89 (1,0H, d, J = 13,30 Hz), 4,10-4,13 (2,0H, m), 7,57 (1,0H, d, J = 8,71 Hz). Espectro de masas (BAR): m/z 440 (M+H)⁺.

(Ejemplo 116) Ácido cis(±)-2-(4-[[4-cloro-5-etil-1H-imidazol-2-il]carbonil]amino)-3-metoxipiperidin-1-il)-5-propil-1,3-oxazol-4-carboxílico

(Compuesto n° 116 ejemplificado)



(116a) 3-Bromo-2-oxohexanoato de butilo

Se realizó la misma operación que en el Ejemplo (106a) pero utilizando 2-oxohexanoato de butilo (Lapkin, I. I.; Dvinskikh, V. V.; J. Gen. Chem. URSS (traducción al inglés); 48; 1978; 2278-2280; Zh. Obshch. Khim.; 48; 1978; 2509-2511) (3,41 g, 18,3 mmol), bromo (2,55 g, 16 mmol) t cloroformo (30 ml), para obtener 5,14 g del compuesto del título en forma de un líquido incoloro (100 %).

Espectro de RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 0,96 (3,0H, t, J = 7,45 Hz), 0,98 (3,0H, t, J = 7,45 Hz), 1,39-1,49 (4,0H, m), 1,72-1,76 (2,0H, m), 1,94-2,12 (2,0H, m), 4,33 (1,0H, t, J = 7,45 Hz), 4,33 (1,0H, t, J = 7,45 Hz), 5,03 (1,0H, dd, J = 8,48, 6,19 Hz).

(116b) cis(±)-2-(4-[[Benciloxi]carbonil]amino)-3-metoxipiperidin-1-il)-5-propil-1,3-oxazol-4-carboxilato de etilo

Se realizó la misma operación que en el Ejemplo (103c) pero utilizando el cis(±)-(1-carbamoil-3-metoxipiperidin-4-il)carbamato de bencilo obtenido en el Ejemplo (103b) (0,95 g, 3,09 mmol), 3-bromo-2-oxohexanoato de butilo obtenido en el Ejemplo (116a) (5,1 g, 19,2 mmol), bicarbonato sódico (0,64 g, 7,6 mmol) y THF (20 ml). El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (disolvente de elución: acetato de etilo/hexano= 1/4, 2/3, 1/1, 3/2, 2/1) para obtener 1,02 g del compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo claro (70 %).

Espectro de RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 0,95 (3,0H, t, J = 7,34 Hz), 0,96 (3,0H, t, J = 7,34 Hz), 1,42 (2,0H, c t, J = 7,56, 7,34 Hz), 1,64 (2,0H, tt, J = 7,56, 7,56 Hz), 1,65-1,77 (1,0H, m), 1,71 (2,0H, c t, J = 7,45, 7,34 Hz), 1,87 (1,0H, tdd, J = 12,35, 12,34, 4,47 Hz), 2,87 (2,0H, td, J = 7,45, 2,60 Hz), 2,97-3,05 (2,0H, m), 3,37 (3,0H, s), 3,42 (1,0H, s a), 3,78-3,84 (1,0H, m a), 4,09-4,13 (1,0H, m), 4,22-4,35 (3,0H, m), 5,11 (2,0H, s), 5,24 (1,0H, d, J = 8,71 Hz), 7,34-7,38 (5,0H, m).

(116c) cis(±)-2-(4-Amino-3-metoxipiperidin-1-il)-5-propil-1,3-oxazol-4-carboxilato de butilo

Se realizó la misma operación que en el Ejemplo (95b) pero utilizando el cis(±)-2-(4-[[benciloxi]carbonil]amino)-3-metoxipiperidin-1-il)-5-propil-1,3-oxazol-4-carboxilato de butilo obtenido en el Ejemplo (116b) (1,0 g, 2,1 mmol), Pd al 10 %/C (0,25 g) y metanol (10 ml), para obtener 0,69 g del compuesto del título en forma de una sustancia oleosa de color amarillo (96 %). Espectro de masas (CLEM): m/z 340 (M+H)⁺.

(116d) cis(±)-2-(4-[[4-Cloro-5-etil-1H-imidazol-2-il]carbonil]amino)-3-metoxipiperidin-1-il)-5-propil-1,3-oxazol-4-carboxilato de butilo

Se realizó la misma operación que en el Ejemplo (106d) pero utilizando el cis(±)-2-(4-amino-3-metoxipiperidin-1-il)-5-propil-1,3-oxazol-4-carboxilato de butilo obtenido en el Ejemplo (116c) (0,69 g, 2,0 mmol), ácido 4-cloro-5-etil-1H-imidazol-2-carboxílico (contenido del 85 %, 0,2 g, 1 mmol), clorhidrato de WSC (0,5 g, 2,5 mmol), HOBt (0,2 g, 1,5 mmol), DMA (3 ml) y diclorometano (3 ml). El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (disolvente de elución: acetato de etilo/hexano= 1/4, 2/3, 3/2, 4/1) para obtener 0,22 g del compuesto del título en forma de un sólido incoloro (44 %).

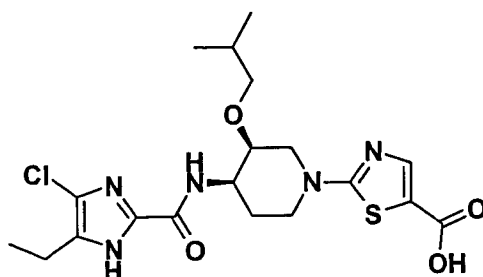
Espectro de RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆ δ (ppm): 0,90 (3,0H, t, J = 7,34 Hz), 0,91 (3,0H, t, J = 7,34 Hz), 1,14 (3,0H, t, J = 7,57 Hz), 1,33-1,42 (2,0H, m), 1,56-1,66 (5,0H, m), 1,85 (1,0H, ddd, J = 24,53, 12,38, 4,36 Hz), 2,49-2,51 (2,0H, m), 2,54 (2,0H, c, J = 7,79 Hz), 2,78-2,91 (2,0H, m), 3,10-3,18 (2,0H, m), 3,30 (3,0H, s), 3,50 (1,0H, s), 3,91 (1,0H, d, J = 13,30 Hz), 4,14-4,20 (4,0H, m), 7,60 (1,0H, d, J = 8,25 Hz).

(116e) Ácido cis(±)-2-(4-[[4-cloro-5-etil-1H-imidazol-2-il]carbonil]amino)-3-metoxipiperidin-1-il)-5-propil-1,3-oxazol-4-carboxílico

Se realizó la misma operación que en el Ejemplo (91d) pero utilizando el *cis*(±)-2-(4-[[4-cloro-5-etil-1H-imidazol-2-il]carbonil]amino)-5-propil-3-metoxipiperidin-1-il)-1,3-oxazol-4-carboxilato de butilo obtenido en el Ejemplo (116d) (0,22 g, 0,44 mmol), hidróxido de litio 2 N (3 ml, 6 mmol), metanol (2 ml) y THF (3 ml), para obtener 176 mg del compuesto del título en forma de un sólido incoloro (91 %).

5 Espectro de RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆ δ (ppm): 0,91 (3,0H, c, J = 7,03 Hz), 1,14 (3,0H, t, J = 7,57 Hz), 1,55-1,62 (3,0H, m), 1,85 (1,0H, dc, J = 4,01, 12,26 Hz), 2,55 (2,0H, c, J = 7,57 Hz), 2,82-2,87 (2,0H, m), 3,09-3,18 (2,0H, m), 3,30 (3,0H, s), 3,50 (1,0H, s a), 3,90 (1,0H, d, J = 13,30 Hz), 4,13-4,20 (2,0H, m), 7,60 (1,0H, d, J = 8,71 Hz). Espectro de masas (BAR): m/z 440 (M+H)⁺.

10 **(Ejemplo 117) Ácido**
***cis*(±)-2-(4-[[4-cloro-5-etil-1H-imidazol-2-il]carbonil]amino)-3-isobutoxipiperidin-1-il)-1,3-tiazol-5-carboxílico**
(Compuesto n° 117 ejemplificado)



(117a) 4,4-Dimetoxi-3-[(2-metil-2-propen-1-il)oxi]piperidin-1-carboxilato de terc-butilo

15 Se realizó la misma operación que en el Ejemplo (90a) pero utilizando 3-hidroxi-4,4-dimetoxipiperidin-1-carboxilato de terc-butilo (5,2 g, 20 mmol), hidruro sódico (contenido del 55 %, 1,31 g, 30 mmol), 3-cloro-2-metil-1-propeno (3,63 g, 40 mmol) y DMF (50 ml). El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (disolvente de elución: hexano/acetato de etilo = 10/1,4/1,2/1) para obtener 4,85 g del compuesto del título en forma de una sustancia oleosa (77 %).

20 Espectro de RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 1,45 (9,0H, s), 1,70-1,74 (1,0H, m), 1,76 (3,0H, s), 1,83-1,89 (1,0H, m), 2,73-2,85 (1,0H, m), 2,95-3,02 (1,0H, m), 3,21 (3,0H, s), 3,22 (3,0H, s), 3,38-3,44 (1,0H, m), 3,86 (1,0H, d, J = 12,38 Hz), 4,02-4,29 (3,0H, m), 4,88 (1,0H, s a), 5,00 (1,0H, s).

(117b) 3-[(2-Metil-2-propen-1-il)oxi]-4-oxopiperidin-1-carboxilato de terc-butilo

25 Se realizó la misma operación que en el Ejemplo (90b) pero utilizando el 4,4-dimetoxi-3-[(2-metil-2-propen-1-il)oxi]piperidin-1-carboxilato de terc-butilo obtenido en el Ejemplo (117a) (4,8 g, 18,7 mmol), una solución mixta de agua/TFA (1/1,20 ml) y dicarbonato de di-terc-butilo (4,8 g, 22 mol). El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (disolvente de elución: hexano/acetato de etilo = 10/1, 5/1,2/1, 1/1) para obtener 3,43 g del compuesto del título como una sustancia oleosa de color marrón claro (84 %).

30 Espectro de RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 1,49 (9,0H, s), 1,75 (3,0H, s), 2,40-2,47 (1,0H, m), 2,55-2,59 (1,0H, m a), 3,26-3,39 (2,0H, m a), 3,81-3,84 (1,0H, m a), 3,93-4,29 (2,0H, m), 3,94 (4,0H, d, J = 12,84 Hz), 4,13 (4,0H, d, J = 12,84 Hz), 4,93 (1,0H, s), 4,99 (1,0H, s).

(117c) *cis*(±)-4-(Bencilamino)-3-[(2-metil-2-propen-1-il)oxi]piperidin-1-carboxilato de terc-butilo

35 Se realizó la misma operación que en el Ejemplo (90c) pero utilizando el 3-[(2-metil-2-propen-1-il)oxi]-4-oxopiperidin-1-carboxilato de terc-butilo obtenido en el Ejemplo (117b) (3,43 g, 17,1 mmol), bencilamina (1,5 g, 14 mmol), (triacetoxi)borohidruro sódico (4 g, 18,9 mmol) y 1,2-dicloroetano (30 ml). El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (disolvente de elución: hexano/acetato de etilo = 4/1, 1/1, 1/3, 0/1) para obtener 3,97 g del compuesto del título en forma de una sustancia oleosa incolora (86 %).

40 Espectro de RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 1,45 (9,0H, s), 1,60-1,74 (5,0H, m), 2,75-2,77 (1,0H, m), 2,96 (2,0H, d, J = 12,84 Hz), 3,54-3,58 (1,0H, m), 3,76-3,84 (3,0H, m), 4,04 (2,0H, d, J = 11,92 Hz), 4,87 (1,0H, s a), 4,97 (1,0H, s a), 7,23-7,25 (1,0H, m), 7,30-7,34 (4,0H, m).

(117d) *cis*(±)-4-amino-3-isobutoxipiperidin-1-carboxilato de terc-butilo

45 Se realizó la misma operación que en el Ejemplo (90d) pero utilizando *cis*(±)-4-(bencilamino)-3-[(2-metil-2-propen-1-il)oxi]piperidin-1-carboxilato de terc-butilo obtenido en el Ejemplo (117c) (1,8 g, 5 mmol), Pd al 10 %/C (húmedo, 0,5 g), formiato de amonio (2,52 g, 40 mmol) y metanol (20 ml), para obtener 1,26 g del compuesto del título en forma de una sustancia oleosa incolora (93 %).

Espectro de RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 0,91 (6,0H, d, J = 6,42 Hz), 1,45 (9,0H, s), 1,46-1,55 (1,0H, m), 1,61-1,69 (1,0H, m), 1,81-1,88 (1,0H, m), 2,83-2,96 (3,0H, m a), 3,06-3,11 (1,0H, m a), 3,27-3,32 (1,0H, m a), 3,44

(1,0H, dd, J = 8,71, 6,42 Hz), 3,77-4,04 (1,0H, m), 4,10 (1,0H, ddd, J = 14,21, 4,59, 1,83 Hz).

(117e) cis(±)-4-[[[(4-cloro-5-etil-1H-imidazol-2-il)carbonil]amino]-3-isobutoxipiperidin-1-carboxilato de terc-butilo

Se realizó la misma operación que en el Ejemplo (106d) pero utilizando el cis(±)-4-amino-3-isobutoxipiperidin-1-carboxilato de terc-butilo obtenido en el Ejemplo (117d) (1,26 g, 4,6 mmol), ácido 4-cloro-5-etil-1H-imidazol-2-carboxílico (contenido del 85 %, 1,02 g, 5 mmol), clorhidrato de WSC (2,88 g, 15 mmol), HOBt (1,01 g, 7,5 mmol), DMA (15 ml) y diclorometano (15 ml). El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (disolvente de elución: acetato de etilo/hexano= 1/4, 2/3, 3/2, 4/1) para obtener 1,71 g del compuesto del título en forma de un sólido incoloro (87 %).

Espectro de RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 0,94 (6,0H, d, J = 5,50 Hz), 1,26 (3,0H, t, J = 7,64 Hz), 1,47 (9,0H, s), 1,63-1,69 (1,0H, m a), 1,87-1,92 (2,0H, m a), 2,68 (2,0H, c, J = 7,64 Hz), 2,70-2,87 (2,0H, m), 3,08 (1,0H, t, J = 7,11 Hz), 3,44-3,47 (2,0H, m a), 4,08-4,27 (2,0H, m), 4,37-4,51 (1,0H, m), 7,55 (1,0H, s a), 11,84 (1,0H, s a).

(117f) cis(±)-2-(4-[[[(4-Cloro-5-metil-1H-imidazol-2-il)carbonil]amino]-3-isobutoxipiperidin-1-il)-1,3-tiazol-5-carboxilato de etilo

Se realizó la misma operación que en el Ejemplo (90f) pero utilizando el cis(±)-4-[[[(4-cloro-5-etil-1H-imidazol-2-il)carbonil]amino]-3-isobutoxipiperidin-1-carboxilato de terc-butilo obtenido en el Ejemplo (117e) (0,21 g, 0,5 mmol), una solución de ácido clorhídrico 4 N en acetato de etilo (5 ml, 20 mmol), diisopropiletilamina (260 µl, 1,5 mmol), 2-bromo-1,3-tiazol-5-carboxilato de etilo (104 µl, 0,7 mmol) y DMA (8 ml), para obtener 0,17 g del compuesto del título en forma de un sólido amorfo de color marrón claro (70 %).

Espectro de RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 0,83 (3,0H, d, J = 6,88 Hz), 0,88 (3,0H, d, J = 6,88 Hz), 1,27 (3,0H, t, J = 7,64 Hz), 1,34 (3,0H, t, J = 7,34 Hz), 1,78-1,87 (2,0H, m), 2,10 (1,0H, dc, J = 4,47, 12,26 Hz), 2,69 (2,0H, c, J = 7,64 Hz), 3,11-3,17 (2,0H, m), 3,25 (1,0H, td, J = 12,95, 2,75 Hz), 3,45 (1,0H, dd, J = 8,48, 7,11 Hz), 3,60 (1,0H, s a), 4,00 (0,9H, d, J = 13,75 Hz), 4,21-4,29 (1,0H, m), 4,30 (3,0H, c, J = 7,34 Hz), 4,51 (1,0H, d, J = 14,21 Hz), 7,49 (1,0H, d, J = 8,71 Hz), 7,84 (1,0H, s), 11,03 (1,0H, s).

(117g)

Ácido

cis(±)-2-(4-[[[(4-cloro-5-etil-1H-imidazol-2-il)carbonil]amino]-3-isobutoxipiperidin-1-il)-1,3-tiazol-5-carboxílico

Se realizó la misma operación que en el Ejemplo (91d) pero utilizando el cis(±)-2-(4-[[[(4-cloro-5-etil-1H-imidazol-2-il)carbonil]amino]-3-isobutoxipiperidin-1-il)-1,3-oxazol-4-carboxilato de etilo obtenido en el Ejemplo (117f) (0,17 g, 0,21 mmol), hidróxido de litio 2 N (3 ml, 6 mmol), metanol (3 ml) y THF (5 ml), para obtener 135 mg del compuesto del título en forma de un sólido incoloro (84 %).

Espectro de RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 0,78 (3,0H, d, J = 6,65 Hz), 0,81 (3,0H, d, J = 6,65 Hz), 1,14 (3,0H, t, J = 7,57 Hz), 1,68-1,73 (2,0H, m), 1,89 (1,0H, dc, J = 3,90, 12,38 Hz), 2,56 (2,0H, c, J = 7,57 Hz), 3,13 (1,0H, dd, J = 8,94, 6,19 Hz), 3,28-3,39 (3,0H, m), 3,64 (1,0H, s), 3,93 (1,0H, d, J = 13,30 Hz), 4,16-4,28 (2,0H, m), 7,65 (1,0H, d, J = 8,71 Hz), 7,67 (1,0H, s). Espectro de masas (BAR): m/z 456 (M+H)⁺.

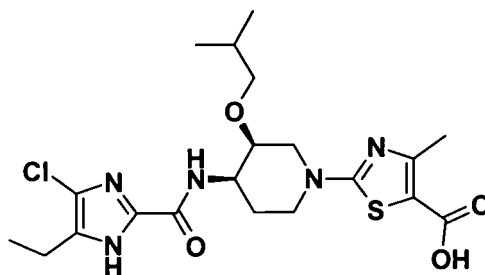
(Ejemplo

118)

Ácido

cis(±)-2-(4-[[[(4-cloro-5-etil-1H-imidazol-2-il)carbonil]amino]-3-isobutoxipiperidin-1-il)-4-metil-1,3-tiazol-5-carboxílico

(Compuesto n° 118 ejemplificado)



(118a)

cis(±)-2-(4-[[[(4-Cloro-5-etil-1H-imidazol-2-il)carbonil]amino]-3-isobutoxipiperidin-1-il)-4-metil-1,3-tiazol-5-carboxilato de etilo

Se realizó la misma operación que en el Ejemplo (90f) pero utilizando el cis(±)-4-[[[(4-cloro-5-etil-1H-imidazol-2-il)carbonil]amino]-3-isobutoxipiperidin-1-carboxilato de terc-butilo obtenido en el Ejemplo (117e) (0,21 g, 0,5 mmol), una solución de ácido clorhídrico 4 N en acetato de etilo (5 ml, 20 mmol), diisopropiletilamina (260 µl, 1,5 mmol), 2-bromo-4-metil-1,3-tiazol-5-carboxilato de etilo (175 mg, 0,7 mmol) y DMA (8 ml), para obtener 0,21 g del compuesto del título en forma de un sólido amorfo de color marrón claro (84 %).

Espectro de RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 0,83 (3,0H, d, J = 6,42 Hz), 0,89 (3,0H, d, J = 6,88 Hz), 1,26 (3,0H, t, J = 7,64 Hz), 1,33 (3,0H, t, J = 7,04 Hz), 1,77-1,86 (2,0H, m), 2,09 (1,0H, dc, J = 4,96, 11,92 Hz), 2,54 (3,0H, s), 2,69

(2,0H, c, J = 7,64 Hz), 3,08-3,14 (3,0H, m), 3,21 (1,0H, td, J = 12,95, 2,60 Hz), 3,47 (1,0H, dd, J = 8,71, 6,88 Hz, 3,58 (1,0H, s a), 3,98 (1,0H, d, J = 12,84 Hz), 4,20-4,26 (1,0H, m), 4,26 (2,0H, c, J = 7,04 Hz), 4,49 (1,0H, d, J = 13,75 Hz), 7,51 (1,0H, d, J = 8,71 Hz), 11,24 (1,0H, s).

(118b)

5 cis(±)-2-(4-[[4-cloro-5-etil-1H-imidazol-2-il]carbonil]amino)-3-isobutoxipiperidin-1-il)-4-metil-1,3-tiazol-5-carboxílico Ácido

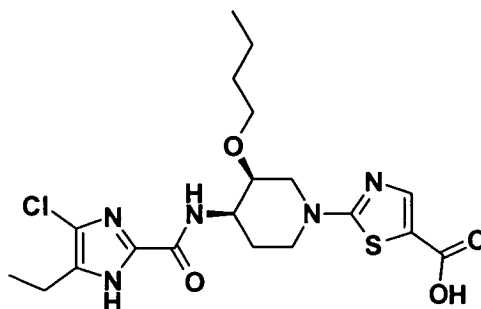
Se realizó la misma operación que en el Ejemplo (91d) pero utilizando el cis(±)-2-(4-[[4-cloro-5-etil-1H-imidazol-2-il]carbonil]amino)-3-isobutoxipiperidin-1-il)-4-metil-1,3-oxazol-4-carboxilato de etilo obtenido en el Ejemplo (118a) (0,16 g, 0,32 mmol), hidróxido de litio 2 N (3 ml, 6 mmol), metanol (3 ml) y THF (5 ml), para obtener 143 mg del compuesto del título en forma de un sólido incoloro (95 %).

10 Espectro de RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆ δ (ppm): 0,79 (3,0H, d, J = 6,88 Hz), 0,82 (3,0H, d, J = 6,88 Hz), 1,14 (3,0H, t, J = 7,11 Hz), 1,67-1,73 (2,0H, m), 1,88 (1,0H, dc, J = 4,30, 12,21 Hz), 2,40 (3,0H, s), 2,55 (2,0H, c, J = 7,11 Hz), 3,11-3,13 (1,0H, m), 3,27-3,39 (3,0H, m), 3,62 (1,0H, s), 3,88-3,93 (1,0H, m), 4,18-4,22 (2,0H, m), 7,64 (1,0H, d, J = 8,71 Hz).

Espectro de masas (BAR): m/z 470 (M+H)⁺.

15 **(Ejemplo 119) Ácido**
cis(±)-2-(3-Butoxi-4-[[4-cloro-5-etil-1H-imidazol-2-il]carbonil]aminolpiperidin-1-il)-1,3-tiazol-5-carboxílico

(Compuesto n° 119 ejemplificado)



(119a) 3-[(2E)-2-Buten-1-iloxi]-4,4-dimetoxipiperidin-1-carboxilato de terc-butilo

20 Se realizó la misma operación que en el Ejemplo (90a) pero utilizando 3-hidroxi-4,4-dimetoxipiperidin-1-carboxilato de terc-butilo (5,2 g, 20 mmol), hidruro sódico (contenido del 55 %, 1,31 g, 30 mmol), cloruro de crotilo (3,63 g, 40 mmol) y DMF (50 ml). El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (solvente de elución: hexano/acetato de etilo = 10/1,4/1, 2/1) para obtener 5,05 g del compuesto del título en forma de una sustancia oleosa incolora (80 %).

25 Espectro de RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 1,46 (9,0H, s), 1,71-1,81 (5,0H, m), 2,70-2,85 (1,0H, m), 2,90-3,03 (1,0H, m), 3,21 (6,0H, s), 3,39-3,45 (1,0H, m), 3,87-3,98 (2,0H, m), 4,15-4,24 (2,0H, m), 5,55-5,61 (1,0H, m), 5,65-5,77 (1,0H, m).

(119b) 3-[(2E)-2-buten-1-iloxi]-4-oxopiperidin-1-carboxilato de terc-butilo

30 Se realizó la misma operación que en el Ejemplo (90b) pero utilizando el 3-[(2E)-2-buten-1-iloxi]-4,4-dimetoxipiperidin-1-carboxilato de terc-butilo obtenido en el Ejemplo (119a) (5,05 g, 16,0 mmol), una solución mixta de agua/TFA (1/1,20 ml) y dicarbonato de di-terc-butilo (5,2 g, 23,8 mol). El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (disolvente de elución: hexano/acetato de etilo = 10/1, 5/1,2/1, 1/1) para obtener 4,31 g del compuesto del título en forma de una sustancia oleosa de color marrón claro (100 %). Espectro de masas (CLEM): m/z 270 (M+H)⁺.

(119c) cis(±)-4-(bencilamino)-[(2E)-2-buten-1-iloxi]piperidin-1-carboxilato de terc-butilo

35 Se realizó la misma operación que en el Ejemplo (90c) pero utilizando el 3-[(2E)-2-buten-1-iloxi]-4-oxopiperidin-1-carboxilato de terc-butilo obtenido en el Ejemplo (119b) (5 g, 16 mmol), bencilamina (2,04 g, 19 mmol), (triacetoxi)borohidruro sódico (7,41 g, 35 mmol) y 1,2-dicloroetano (50 ml). El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (disolvente de elución: hexano/acetato de etilo = 4/1, 1/1, 1/3, 0/1) para obtener 5,74 g del compuesto del título en forma de un sólido incoloro (99 %).

40 Espectro de RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 1,45 (9,0H, s), 1,61-1,74 (5,0H, m), 2,73-2,76 (1,0H, m a), 2,95 (2,0H, d, J = 13,30 Hz), 3,52-3,57 (1,0H, m a), 3,75-3,86 (3,0H, m), 3,93-4,19 (3,0H, m), 5,52-5,58 (1,0H, m), 5,63-5,73 (1,0H, m), 7,23-7,27 (1,0H, m), 7,31-7,35 (4,0H, m).

(119d) cis(±)-4-amino-3-butoxipiperidin-1-carboxilato de terc-butilo

45 Se realizó la misma operación que en el Ejemplo (90d) pero utilizando el cis(±)-4-(bencilamino)-[(2E)-2-buten-1-iloxi]piperidin-1-carboxilato de terc-butilo obtenido en el Ejemplo (119c) (1,8 g,

5 mmol), Pd al 10 %/C (húmedo, 0,5 g), formiato de amonio (2,52 g, 40 mmol) y metanol (20 ml), para obtener 1,24 g del compuesto del título en forma de una sustancia oleosa incolora (93 %). Espectro de RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 0,92 (3,0H, t, J = 7,34 Hz), 1,38 (2,0H, c, J = 7,34 Hz), 1,45-1,55 (3,0H, m), 1,46 (9,0H, s), 1,60-1,70 (1,0H, m), 2,83-2,96 (2,8H, m a), 3,28-3,33 (1,0H, m), 3,33 (1,0H, dt, J = 9,17, 6,42 Hz), 3,63-3,69 (1,0H, m), 3,79-3,96 (1,0H, m), 4,07 (1,0H, ddd, J = 14,21, 4,59, 1,83 Hz).

(119e) cis(±)-3-Butoxi-4-[[4-cloro-5-etil-1H-imidazol-2-il)carbonil]amino]piperidin-1-carboxilato de terc-butilo

Se realizó la misma operación que en el Ejemplo (106d) pero utilizando el cis(±)-4-amino-3-butoxipiperidin-1-carboxilato de terc-butilo obtenido en el Ejemplo (119d) (1,26 g, 4,6 mmol), ácido 4-cloro-5-etil-1H-imidazol-2-carboxílico (contenido del 85 %, 1,03 g, 5 mmol), clorhidrato de WSC (2,88 g, 15 mmol), HOBt (1,01 g, 7,5 mmol), DMA (15 ml) y diclorometano (15 ml). El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (disolvente de elución: acetato de etilo/hexano= 1/4, 2/3, 3/2, 4/1) para obtener 2,31 g del compuesto del título en forma de un sólido incoloro (100 %).

Espectro de RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 0,90-0,97 (3,0H, m a), 1,26 (3,0H, t, J = 7,57 Hz), 1,40-1,46 (2,0H, m), 1,47 (9,0H, s), 1,56-1,67 (3,0H, m), 1,83-1,94 (1,0H, m), 2,68-2,87 (2,0H, m), 2,69 (2,0H, c, J = 7,57 Hz), 3,29-3,32 (1,0H, m), 3,42-3,47 (1,0H, m a), 3,66-3,73 (1,0H, m a), 4,02-4,15 (2,0H, m), 4,36-4,50 (1,0H, m), 7,53 (1,0H, s), 11,74 (1,0H, s).

(119f) cis(±)-2-(3-Butoxi-4-[[4-cloro-5-etil-1H-imidazol-2-il)carbonil]amino]piperidin-1-il)-1,3-tiazol-5-carboxilato de etilo

Se realizó la misma operación que en el Ejemplo (90f) pero utilizando el cis(±)-3-(butoxi)-4-[[4-cloro-5-etil-1H-imidazol-2-il)carbonil]amino]piperidin-1-carboxilato de terc-butilo obtenido en el Ejemplo (119e) (0,34 g, 0,8 mmol), una solución de ácido clorhídrico 4 N en acetato de etilo (10 ml, 40 mmol), diisopropiletamina (1,5 g, 11,6 mmol), 2-bromo-1,3-tiazol-5-carboxilato de etilo (240 µl, 1,3 mmol) y DMA (8 ml), para obtener 0,39 g del compuesto del título en forma de un sólido amorfo de color marrón claro (100 %).

Espectro de RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 0,88 (3,0H, t, J = 7,11 Hz), 1,27 (3,0H, t, J = 7,49 Hz), 1,30-1,36 (2,0H, m), 1,35 (3,0H, t, J = 7,18 Hz), 1,48-1,56 (2,0H, m), 1,78-1,83 (1,0H, m), 2,09 (1,0H, tt, J = 17,19, 5,43 Hz), 2,70 (2,0H, c, J = 7,49 Hz), 3,15 (1,0H, dd, J = 14,21, 1,38 Hz), 3,23 (1,0H, td, J = 12,95, 2,75 Hz), 3,36 (1,0H, dt, J = 9,17, 6,42 Hz), 3,61 (1,0H, s a), 3,69 (1,0H, dt, J = 9,17, 6,42 Hz), 4,02 (1,0H, d, J = 13,75 Hz), 4,22-4,27 (1,0H, m), 4,30 (2,0H, c, J = 7,18 Hz), 4,49 (1,0H, d, J = 13,75 Hz), 7,52 (1,0H, d, J = 9,34 Hz), 7,84 (1,0H, s), 11,49 (1,0H, s).

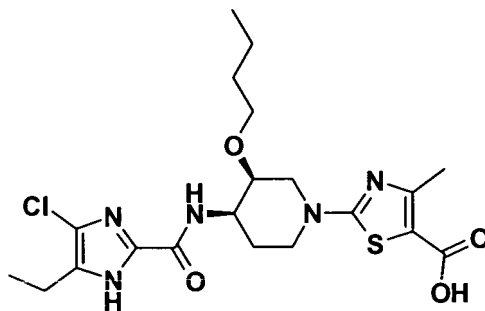
(119g) Ácido cis(±)-2-(3-Butoxi-4-[[4-cloro-5-etil-1H-imidazol-2-il)carbonil]amino]piperidin-1-il)-1,3-tiazol-5-carboxílico

Se realizó la misma operación que en el Ejemplo (91d) pero utilizando el cis(±)-2-(3-butoxi)-4-[[4-cloro-5-etil-1H-imidazol-2-il)carbonil]amino]piperidin-1-il)-1,3-tiazol-5-carboxilato de etilo obtenido en el Ejemplo (119f) (0,39 g, 0,8 mmol), hidróxido de litio 2 N (5 ml, 10 mmol), metanol (3 ml) y THF (3 ml), para obtener 0,30 g del compuesto del título en forma de un sólido incoloro (82 %).

Espectro de RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 0,79 (3,0H, t, J = 7,19 Hz), 1,14 (3,0H, t, J = 7,44 Hz), 1,28 (2,0H, c t, J = 7,19, 7,32 Hz), 1,38-1,40 (2,0H, m), 1,68-1,70 (1,0H, m), 1,86-1,88 (1,0H, m), 2,55 (2,0H, c, J = 7,44 Hz), 3,27-3,37 (3,0H, m), 3,58-3,65 (2,0H, m), 3,95 (1,0H, d, J = 11,22 Hz), 4,15-4,24 (2,0H, m), 7,63 (1,0H, d, J = 8,29 Hz), 7,70 (1,0H, s), 13,36 (1,0H, s). Espectro de masas (BAR): m/z 456 (M+H)⁺.

(Ejemplo 120) Ácido
cis(±)-2-(3-Butoxi-4-[[4-cloro-5-etil-1H-imidazol-2-il)carbonil]amino]piperidin-1-il)-4-metil-1,3-tiazol-5-carboxilato de etilo

(Compuesto n° 120 ejemplificado)



(120a)
 cis(±)-2-(3-Butoxi-4-[[4-cloro-5-etil-1H-imidazol-2-il)carbonil]amino]piperidin-1-il)-4-metil-1,3-tiazol-5-carboxilato de etilo

Se realizó la misma operación que en el Ejemplo (90f) pero utilizando el cis(±)-3-(butoxi)-4-[[4-cloro-5-etil-1H-imidazol-2-il)carbonil]amino]piperidin-1-carboxilato de terc-butilo obtenido en el

Ejemplo (119e) (0,34 g, 0,8 mmol), una solución de ácido clorhídrico 4 N en acetato de etilo (10 ml, 40 mmol), diisopropilammina (1,5 g, 11,6 mmol), 2-bromo-4-metil-1,3-tiazol-5-carboxilato de etilo (350 mg, 1,3 mmol) y DMA (10 ml), para obtener 0,34 g del compuesto del título en forma de un sólido amorfo de color marrón claro (86 %).

5 Espectro de RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 0,88 (3,0H, t, J = 7,34 Hz), 1,27 (3,0H, t, J = 7,79 Hz), 1,31-1,36 (5,0H, m), 1,51 (2,0H, tt, J = 6,42, 12,38 Hz), 1,78 (1,0H, dc, J = 12,84, 3,67 Hz), 2,08 (1,0H, dc, J = 4,13, 12,26 Hz), 2,54 (3,0H, s), 2,70 (2,0H, c, J = 7,73 Hz), 3,10 (1,0H, d, J = 13,30 Hz), 3,19 (1,0H, td, J = 12,95, 2,75 Hz), 3,35 (1,0H, dt, J = 8,71, 6,88 Hz), 3,59 (1,0H, s), 3,70 (1,0H, dt, J = 8,71, 6,88 Hz), 4,02 (1,0H, d, J = 13,30 Hz), 4,19-4,27 (1,0H, m a), 4,27 (2,0H, c, J = 7,34 Hz), 4,46 (1,0H, d, J = 14,21 Hz), 7,55 (1,0H, d, J = 8,71 Hz), 11,72 (1,0H, s a).

(120b)

Ácido

10 cis(±)-2-(3-Butoxi-4-[(4-cloro-5-etil-1H-imidazol-2-il)carbonil]amino)piperidin-1-il)-4-metil-1,3-tiazol-5-carboxílico

Se realizó la misma operación que en el Ejemplo (91d) pero utilizando el cis(±)-2-(3-butoxi-4-[(4-cloro-5-etil-1H-imidazol-2-il)carbonil]amino)piperidin-1-il)-4-metil-1,3-tiazol-5-carboxilato de etilo obtenido en el Ejemplo (120a) (0,34 g, 0,68 mmol), hidróxido de litio 2 N (5 ml, 10 mmol), metanol (3 ml) y THF (5 ml), para obtener 0,28 g del compuesto del título en forma de un sólido incoloro (88 %).

15 Espectro de RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 0,80 (3,0H, t, J = 7,19 Hz), 1,14 (3,0H, t, J = 7,56 Hz), 1,30 (2,0H, tt, J = 7,19, 7,19 Hz), 1,39-1,43 (2,0H, m), 1,67-1,69 (1,0H, m), 1,80-1,89 (1,0H, m), 2,40 (3,0H, s), 2,55 (2,0H, c, J = 7,56 Hz), 3,28-3,33 (3,0H, m), 3,60 (2,0H, dt, J = 11,54, 4,94 Hz), 3,91-3,96 (1,0H, m), 4,14-4,20 (2,0H, m), 7,62 (1,0H, d, J = 8,54 Hz), 13,36 (1,0H, s a). Espectro de masas (BAR): m/z 470 (M+H)⁺.

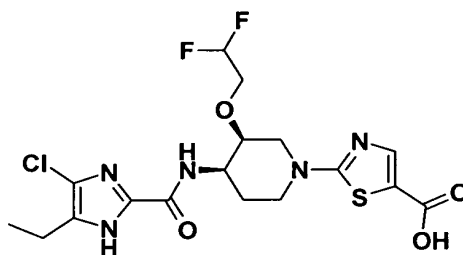
(Ejemplo

121)

Ácido

20 cis(±)-2-(4-[(4-cloro-5-etil-1H-imidazol-2-il)carbonil]amino)-3-(2,2-difluoroetoxi)piperidin-1-il)-1,3-tiazol-5-carboxílico

(Compuesto n° 121 ejemplificado)



(121a) 3-(2,2-Difluoroetoxi)-4,4-dimetoxipiperidin-1-carboxilato de terc-butilo

25 Se realizó la misma operación que en el Ejemplo (90a) pero utilizando 3-hidroxi-4,4-dimetoxipiperidin-1-carboxilato de terc-butilo (4,6 g, 17,6 mmol), hidruro sódico (contenido del 55 %, 1 g, 22,9 mmol), p-toluenosulfonato de 2,2-difluoroetilo (5 g, 21,6 mmol) y DMF (50 ml). El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (disolvente de elución: hexano/acetato de etilo = 10/1,4/1,2/1) para obtener 4,85 g del compuesto del título en forma de una sustancia oleosa (85 %).

30 Espectro de RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 1,45 (9,0H, s), 1,71-1,83 (2,0H, m), 2,69-2,86 (1,0H, m), 2,98-3,09 (1,0H, m), 3,21 (3,0H, s), 3,23 (3,0H, s), 3,39-4,37 (4,0H, m), 5,73-6,03 (1,0H, m).

(121b) 3-(2,2-Difluoroetoxi)-4,4-dimetoxi-1-(trifluoroacetil)piperidina

35 Una solución de ácido clorhídrico 4 N en acetato de etilo (20 ml, 80 mmol) se añadió a una solución de 3-(2,2-difluoroetoxi)-4,4-dimetoxipiperidin-1-carboxilato de terc-butilo obtenido en el Ejemplo (121a) (5,1 g, 15,6 mmol) en diclorometano (10 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 40 minutos. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo resultante se disolvió en diclorometano (20 ml), seguido por enfriamiento a 0 °C. Se añadieron N,N-diisopropilammina (7,68 g, 60 mmol) y anhídrido trifluoroacético (4,20 g, 20 mmol), y la mezcla se agitó durante 40 minutos. El lavado con una solución acuosa de ácido clorhídrico 1 N y salmuera, secado con sulfato de magnesio anhidro, y concentración a presión reducida proporcionó un sólido, que se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (disolvente de elución: hexano/acetato de etilo = 10/1, 5/1, 2/1, 1/1) para obtener 1,5 g del compuesto del título como una sustancia oleosa de color marrón claro (30 %).

40 Espectro de RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 1,20-1,38 (2,0H, m), 3,24 (3,0H, s), 3,26 (3,0H, s), 2,69-4,37 (7,0H, m), 5,70-6,04 (1,0H, m).

(121c) 3-(2,2-Difluoroetoxi)-1-(trifluoroacetil)piperidin-4-ona

45 Se añadieron agua (5 ml) y TFA (2 ml) a una solución del 3-(2,2-difluoroetoxi)-4,4-dimetoxipiperidin-1-carboxilato de terc-butilo obtenido en el Ejemplo (121b) (1,5 g, 4,67 mmol) en THF (30 ml), y la mezcla se agitó a 70 °C durante una hora. Se añadió bicarbonato sódico hasta un pH de aproximadamente 8, seguido de extracción con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó con sulfato de magnesio anhidro, y se concentró a presión reducida. El

residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (disolvente de elución: hexano/acetato de etilo = 10/1, 5/1, 2/1, 1/1) para obtener 1,1 g del compuesto del título como una sustancia oleosa de color marrón claro (86 %).

Espectro de RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 2,51-2,60 (1,0H, m), 2,67-2,75 (1,0H, m), 3,46-3,81 (3,0H, m), 3,90-4,51 (4,0H, m), 5,77-6,07 (1,0H, m).

(121d) cis(±)-N-Bencil-3-(2,2-difluoroetoxi)-1-(trifluoroacetil)piperidin-4-amina

Se realizó la misma operación que en el Ejemplo (90c) pero utilizando la 3-(2,2-difluoroetoxi)-1-(trifluoroacetil)piperidin-4-ona obtenida en el Ejemplo (121c) (1,1 g, 4 mmol), bencilamina (0,54 g, 5 mmol), (triacetoxi)borohidruro sódico (0,85 g, 6 mmol) y 1,2-dicloroetano (15 ml). El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (disolvente de elución: hexano/acetato de etilo = 4/1, 1/1, 1/3, 0/1) para obtener 1,16 g del compuesto del título en forma de una sustancia oleosa de color amarillo (79 %).

Espectro de RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 1,75-1,80 (2,0H, m), 2,85-4,45 (8,0H, m), 5,68-5,98 (1,0H, m), 7,24-7,35 (4,0H, m).

(121e) cis(±)-3-(2,2-Difluoroetoxi)-1-(trifluoroacetil)piperidin-4-amina

Se realizó la misma operación que en el Ejemplo (95b) pero utilizando la cis(±)-N-bencil-3-(2,2-difluoroetoxi)-1-(trifluoroacetil)piperidin-4-amina obtenida en el Ejemplo (121d) (1,1 g, 3 mmol), Pd al 10 %/C (húmedo, 0,35 g) y metanol (10 ml), para obtener 0,79 g del compuesto del título en forma de una sustancia oleosa incolora (95 %).

Espectro de RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 1,70-1,81 (2,0H, m), 3,04-3,78 (6,0H, m), 3,81-3,97 (2,0H, m), 4,11-4,54 (1,0H, m), 5,70-6,01 (1,0H, m).

(121f) cis(±)-4-cloro-N-{3-(2,2-difluoroetoxi)-1-(trifluoroacetil)piperidin-4-il}-5-etil-1H-imidazol-2-carboxamida

Se realizó la misma operación que en el Ejemplo (106d) pero utilizando la cis(±)-3-(2,2-difluoroetoxi)-1-(trifluoroacetil)piperidin-4-amina obtenida en el Ejemplo (121 e) (0,79 g, 2,86 mmol), ácido 4-cloro-5-etil-1H-imidazol-2-carboxílico (contenido del 85 %, 0,62 g, 3 mmol), clorhidrato de WSC (1,15 g, 6 mmol), HOBt (0,61 g, 4,5 mmol), DMA (15 ml) y diclorometano (15 ml). El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (disolvente de elución: acetato de etilo/hexano = 1/4, 2/3, 3/2, 4/1) para obtener 0,82 g del compuesto del título en forma de un sólido amorfo incoloro (63 %).

Espectro de RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 1,26 (3,0H, t, J = 7,79 Hz), 1,80-1,87 (1,0H, m), 1,98 (1,0H, dc, J = 4,13, 12,34 Hz), 2,69 (2,0H, dc, J = 2,29, 7,34 Hz), 2,88 (1,0H, d, J = 14,67 Hz), 3,21-3,31 (1,0H, m), 3,79-3,94 (2,0H, m), 4,06-4,19 (1,0H, m), 4,22-4,33 (1,0H, m), 4,58-4,63 (1/3H, m), 4,85 (2/3H, dt, J = 14,52, 2,98 Hz), 5,71-6,03 (1,0H, m), 7,37 (1/3H, d, J = 9,17 Hz), 7,42 (2/3H, d, J = 9,17 Hz), 10,88 (1,0H, s a).

(121g)

cis(±)-2-(4-[[4-cloro-5-etil-1H-imidazol-2-il]carbonil]amino)-3-(2,2-difluoroetoxi)piperidin-1-il)-1,3-tiazol-5-carboxilato de etilo

La cis(±)-4-cloro-N-{3-(2,2-difluoroetoxi)-1-(trifluoroacetil)piperidin-4-il}-5-etil-1H-imidazol-2-carboxamida obtenida en el Ejemplo (121f) (144 mg, 0,33 mmol) se disolvió en metanol (4 ml). Se añadió una solución acuosa de hidróxido de litio 2 N (0,4 ml), y la mezcla se agitó a 40 °C durante 40 minutos. El pH se ajustó a 4 añadiendo una solución acuosa de ácido clorhídrico 1 N, y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se disolvió en DMA (5 ml). Se añadieron diisopropiltilamina (130 mg, 1 mmol) y 2-bromo-1,3-tiazol-5-carboxilato de etilo (155 mg, 0,66 mmol), y la mezcla se agitó a 75 °C durante una hora. La dilución con acetato de etilo, el lavado con agua y salmuera, el secado con sulfato de magnesio anhidro, y concentración a presión reducida proporcionó un sólido, que se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (disolvente de elución: acetato de etilo/hexano = 1/4, 2/3, 3/2, 4/1) para obtener 0,12 g del compuesto del título en forma de un sólido amorfo incoloro (74 %).

Espectro de RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 1,27 (3,0H, t, J = 7,64 Hz), 1,35 (3,0H, t, J = 7,18 Hz), 1,81 (1,0H, dc, J = 12,84, 3,36 Hz), 2,07 (1,0H, dc, J = 4,58, 12,38 Hz), 2,69 (2,0H, c, J = 7,64 Hz), 3,19 (1,0H, dd, J = 13,30, 1,38 Hz), 3,29 (1,0H, td, J = 13,07, 2,75 Hz), 3,66 (1,0H, ddd, J = 24,07, 12,38, 4,81 Hz), 3,79-3,96 (3,0H, m), 4,26-4,32 (1,0H, m), 4,30 (2,0H, c, J = 7,18 Hz), 4,59 (1,0H, dt, J = 14,62, 2,75 Hz), 5,81 (1,0H, tt, J = 55,02, 4,13 Hz), 7,37 (1,0H, d, J = 9,17 Hz), 7,84 (1,0H, s), 10,54 (1,0H, s a).

(121h)

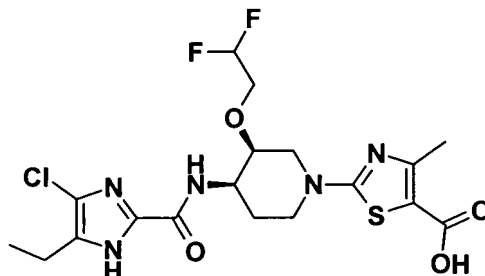
cis(±)-2-(4-[[4-cloro-5-etil-1H-imidazol-2-il]carbonil]amino)-3-(2,2-difluoroetoxi)piperidin-1-il)-1,3-tiazol-5-carboxílico

Se realizó la misma operación que en el Ejemplo (91d) pero utilizando el cis(±)-2-(4-[[4-cloro-5-etil-1H-imidazol-2-il]carbonil]amino)-3-(2,2-difluoroetoxi)piperidin-1-il)-1,3-tiazol-5-carboxilato de etilo obtenido en el Ejemplo (121g) (0,12 g, 0,24 mmol), hidróxido de litio 2 N (3 ml, 6 mmol), metanol (4 ml) y THF (4 ml), para obtener 90 mg del compuesto del título en forma de un sólido incoloro (80 %).

Espectro de RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 1,14 (3,0H, t, J = 7,57 Hz), 1,68-1,71 (1,0H, m), 1,92 (1,0H, dc, J = 4,05, 12,04 Hz), 2,55 (2,0H, c, J = 7,57 Hz), 3,28-3,39 (2,0H, m), 3,74-3,84 (3,0H, m), 3,92 (1,0H, d, J = 12,84 Hz), 4,24-4,27 (2,0H, m), 6,04 (1,0H, tt, J = 55,02, 3,44 Hz), 7,67 (1,0H, s), 7,82 (1,0H, d, J = 8,25 Hz). Espectro de masas (BAR): m/z 464 (M+H)⁺.

(Ejemplo 122 Ácido
cis(±)-2-(4-[[[(4-cloro-5-etil-1H-imidazol-2-il)carbonil]amino]-3-(2,2-difluoroetoxi)piperidin-1-il]-4-metil-1,3-tiazol-5-carboxílico

(Compuesto nº 122 ejemplificado)



5

(122a)

cis(±)-2-(4-[[[(4-Cloro-5-etil-1H-imidazol-2-il)carbonil]amino]-3-(2,2-difluoroetoxi)piperidin-1-il]-4-metil-1,3-oxazol-5-carboxilato de etilo

10 Se realizó la misma operación que en el Ejemplo (121g) pero utilizando la cis(±)-4-cloro-N-[3-(2,2-difluoroetoxi)-1-(trifluoroacetil)piperidin-4-il]-5-etil-1H-imidazol-2-carboxamida obtenida en el Ejemplo (121f) (0,24 g, 0,55 mmol), una solución acuosa de hidróxido de litio 2 N (0,6 ml), 2-bromo-4-metil-1,3-tiazol-5-carboxilato de etilo (250 mg, 1 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (0,19 g, 1,5 mmol), para obtener 0,24 g del compuesto del título en forma de un sólido amorfo de color marrón claro (86 %).

15 Espectro de RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆ δ (ppm): 1,14 (3,0H, t, J = 7,34 Hz), 1,24 (3,0H, t, J = 7,11 Hz), 1,69 (1,0H, dd, J = 12,84, 3,67 Hz), 1,90 (1,0H, dc, J = 4,59, 11,92 Hz), 2,43 (3,0H, s), 2,55 (2,0H, c, J = 7,34 Hz), 3,24-3,39 (2,0H, m), 3,75-3,84 (3,0H, m), 3,89-3,97 (1,0H, m a), 4,17 (2,0H, d, c, J = 7,11, 1,83 Hz), 4,21-4,27 (2,0H, m), 6,04 (1,0H, tt, J = 54,56, 3,67 Hz), 7,81 (1,0H, d, J = 8,25 Hz).

(122b)

20 cis(±)-2-(4-[[[(4-cloro-5-etil-1H-imidazol-2-il)carbonil]amino]-3-(2,2-difluoroetoxi)piperidin-1-il]-4-metil-1,3-tiazol-5-carboxílico Ácido oxílico

25 Se realizó la misma operación que en el Ejemplo (91d) pero utilizando el cis(±)-2-(4-[[[(4-cloro-5-etil-1 H-imidazol-2-il)carbonil]amino]-3-(2,2-difluoroetoxi)piperidin-1-il]-4-metil-1,3-tiazol-5-carboxilato de etilo obtenido en el Ejemplo (122a) (0,24 g, 0,48 mmol), hidróxido de litio 2 N (3 ml, 6 mmol), metanol (3 ml) y THF (8 ml) para obtener 0,16 g del compuesto del título en forma de un sólido incoloro (71 %).

Espectro de RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆ δ (ppm): 1,14 (3,0H, t, J = 7,57 Hz), 1,68 (1,0H, dd, J = 12,84, 3,67 Hz), 1,90 (1,0H, ddd, J = 24,41, 12,04, 4,01 Hz), 2,41 (3,0H, s), 2,55 (2,0H, c, J = 7,64 Hz), 3,24-3,37 (2,0H, m), 3,75-3,83 (3,0H, m), 3,92 (1,0H, d, J = 10,55 Hz), 4,18-4,27 (2,0H, m), 6,05 (1,0H, tt, J = 55,02, 3,67 Hz), 7,81 (1,0H, d, J = 8,25 Hz). Espectro de masas (IEN): m/z 478 (M+H)⁺.

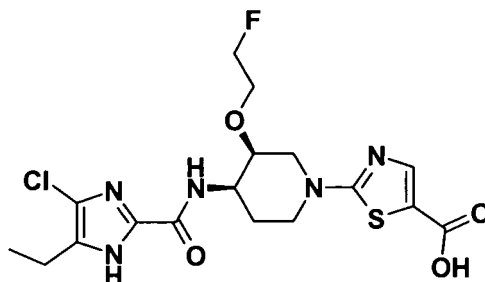
(Ejemplo

123)

Ácido

30 **cis(±)-2-(4-[[[(4-cloro-5-etil-1H-imidazol-2-il)carbonil]amino]-3-(2-fluoroetoxi)piperidin-1-il]-1,3-tiazol-5-carboxílico**

(Compuesto nº 123 ejemplificado)



(123a) 3-(2-Fluoroetoxi)-4,4-dimetoxipiperidin-1-carboxilato de terc-butilo

35 Se realizó la misma operación que en el Ejemplo (90a) pero utilizando 3-hidroxi-4,4-dimetoxipiperidin-1-carboxilato de terc-butilo (6,2 g, 23,7 mmol), hidruro sódico (contenido del 55 %, 1,57 g, 36 mmol), p-toluenosulfonato de 2-fluoroetilo (7,85 g, 46 mmol) y DMF (50 ml). El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (disolvente de elución: hexano/acetato de etilo = 10/1,4/1,2/1) para obtener 7,12 g del compuesto del título en forma de una sustancia oleosa (98 %).

Espectro de RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 1,45 (9,0H, s), 1,71-1,82 (2,0H, m), 2,73-2,86 (1,0H, m), 3,01 (1,0H, dd, J = 34,39, 13,30 Hz), 3,22 (3,0H, s), 3,24 (3,0H, s), 3,42-3,50 (1,0H, m), 3,63-3,76 (1,0H, m a), 3,81-4,02 (2,0H, m a), 4,10-4,31 (1,0H, m a), 4,47-4,53 (1,0H, m a), 4,58-4,65 (1,0H, m a).

(123b) 3-(2-fluoroetoxo)-4-oxopiperidin-1-carboxilato de terc-butilo

- 5 Se realizó la misma operación que en el Ejemplo (90b) pero utilizando el 3-(2-fluoroetoxi)-4,4-dimetoxi-piperidin-1-carboxilato de terc-butilo obtenido en el Ejemplo (123a) (6,5 g, 21,2 mmol), una solución mixta de agua/TFA (1/1,20 ml) y dicarbonato de di-terc-butilo (6,54 g, 30 mol). El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (solvente de elución: hexano/acetato de etilo = 10/1,5/1,2/1, 1/1) para obtener 5,4 g del compuesto del título como una sustancia oleosa de color marrón claro (98 %).
- 10 Espectro de RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 1,45-1,46 (1,0H, m a), 1,50 (9,0H, s), 2,42-2,50 (1,0H, m), 2,56 (1,0H, dt, J = 13,91, 3,90 Hz), 3,18-3,32 (2,0H, m), 3,71-3,83 (1,0H, m), 3,89-4,04 (2,0H, m), 4,07-4,12 (1,0H, m), 4,22-4,33 (1,0H, m a), 4,48-4,57 (1,0H, m), 4,60-4,70 (1,0H, m).

(123c) cis(±)-4-(bencilamino)-3-(2-fluoroetoxi)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo

- 15 Se realizó la misma operación que en el Ejemplo (90c) pero utilizando el 3-(2-fluoroetoxi)-4-oxopiperidin-1-carboxilato de terc-butilo obtenido en el Ejemplo (123b) (5,4 g, 20,6 mmol), bencilamina (2,68 g, 25 mmol), (triacetoxi)borohidruro sódico (7,41 g, 35 mmol) y 1,2-dicloroetano (50 ml). El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (disolvente de elución: hexano/acetato de etilo = 4/1, 1/1, 1/3, 0/1) para obtener 5,6 g del compuesto del título en forma de un sólido incoloro (77 %).
- 20 Espectro de RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 1,46 (9,0H, s), 1,62-1,73 (4,0H, m), 2,72-2,77 (1,0H, m), 2,86-2,95 (2,0H, m a), 3,56-3,69 (2,0H, m), 3,75-3,98 (4,0H, m), 4,06-4,17 (1,0H, m a), 4,48 (1,0H, s a), 4,60 (1,0H, s a), 7,23-7,26 (1,0H, m), 7,30-7,36 (4,0H, m).

(123d) cis(±)-4-(Amino)-3-(2-fluoroetoxi)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo

- 25 Se realizó la misma operación que en el Ejemplo (95b) pero utilizando el cis(±)-4-(bencilamino)-3-(2-fluoroetoxi)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo obtenido en el Ejemplo (123c) (1,5 g, 4 mmol), Pd al 10 %/C (húmedo, 0,5 g) y metanol (20 ml), en una atmósfera de hidrógeno, para obtener 1,06 g del compuesto del título en forma de una sustancia oleosa incolora (95 %).
- Espectro de masas (CLEM): m/z 293 (M+H)⁺.

(123e) cis(±)-4-[[4-Cloro-5-etil-1H-imidazol-2-il]carbonil]amino}-3-(2-fluoroetoxi)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo

- 30 Se realizó la misma operación que en el Ejemplo (106d) pero utilizando el cis(±)-4-amino-3-butoxipiperidin-1-carboxilato de terc-butilo obtenido en el Ejemplo (123d) (1,06 g, 3,6 mmol), ácido 4-cloro-5-etil-1H-imidazol-2-carboxílico (contenido del 85 %, 0,82 g, 4 mmol), clorhidrato de WSC (1,53 g, 8 mmol), HOBt (0,81 g, 6 mmol), DMA (15 ml) y diclorometano (15 ml). El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (disolvente de elución: acetato de etilo/hexano= 1/4, 2/3, 3/2, 4/1) para obtener 1,43 g del compuesto del título en forma de un sólido incoloro (86 %).
- 35 Espectro de RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 1,26 (3,0H, t, J = 7,79 Hz), 1,47 (9,0H, s), 1,63-1,95 (4,0H, m), 2,68 (2,0H, c, J = 7,79 Hz), 2,69-2,90 (2,0H, m), 3,60 (1,0H, s), 3,61-3,71 (1,0H, m), 3,84-4,49 (4,0H, m), 4,52 (1,0H, s a), 4,64 (1,0H, s a), 7,47-7,55 (1,0H, m a), 11,38 (1,0H, s).

(123f)

- 40 cis(±)-2-(4-[[4-Cloro-5-etil-1H-imidazol-2-il]carbonil]amino)-3-(2-fluoroetoxi)piperidin-1-il)-1,3-tiazol-5-carboxilato de etilo

- 45 Se realizó la misma operación que en el Ejemplo (90f) pero utilizando el cis(±)-4-[[4-cloro-5-etil-1H-imidazol-2-il]carbonil]amino}-3-(2-fluoroetoxi)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo obtenido en el Ejemplo (123e) (0,3 g, 0,74 mmol), una solución de ácido clorhídrico 4 N en acetato de etilo (10 ml, 40 mmol), diisopropiletilamina (0,42 g, 3,24 mmol), 2-bromo-1,3-tiazol-5-carboxilato de etilo (255 mg, 1,1 mmol) y DMA (8 ml), para obtener 0,25 g del compuesto del título en forma de un sólido de color marrón claro (74 %).
- 50 Espectro de RMN (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 1,26 (3,0H, t, J = 7,57 Hz), 1,34 (3,0H, t, J = 7,11 Hz), 1,81-1,82 (1,0H, m), 2,11 (1,0H, dc, J = 4,58, 12,38 Hz), 2,69 (2,0H, c, J = 7,57 Hz), 3,19 (1,0H, dd, J = 14,67, 1,38 Hz), 3,26 (1,0H, td, J = 12,95, 2,60 Hz), 3,68-3,79 (2,0H, m), 3,83-3,95 (1,0H, m), 4,00 (1,0H, d, J = 13,75 Hz), 4,25-4,33 (1,0H, m), 4,30 (2,0H, c, J = 7,11 Hz), 4,46-4,48 (1,0H, m), 4,52-4,62 (2,0H, m), 7,51 (1,0H, d, J = 8,71 Hz), 7,83 (1,0H, s), 11,16 (1,0H, s).

(123g)

cis(±)-2-(4-[[4-cloro-5-etil-1H-imidazol-2-il]carbonil]amino)-3-(2-fluoroetoxi)piperidin-1-il)-1,3-tiazol-5-carboxílico

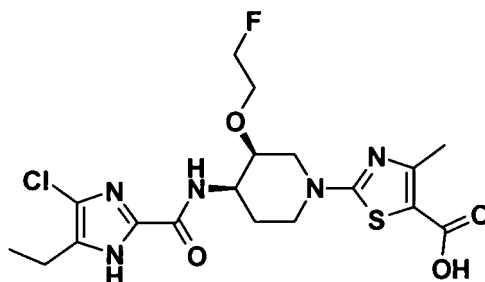
Ácido

- 55 Se realizó la misma operación que en el Ejemplo (91d) pero utilizando el cis(±)-2-(4-[[4-cloro-5-etil-1H-imidazol-2-il]carbonil]amino)-3-(2-fluoroetoxi)piperidin-1-il)-1,3-tiazol-5-carboxilato de etilo obtenido en el Ejemplo (123f) (0,25 g, 0,8 mmol), hidróxido de litio 2 N (3 ml, 6 mmol), metanol (8 ml) y THF (8 ml), para obtener 0,17 g del compuesto del título en forma de un sólido de color marrón claro (72 %).

Espectro de RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6 δ (ppm): 1,14 (3,0H, t, J = 7,49 Hz), 1,70 (1,0H, d, J = 9,63 Hz), 1,92 (1,0H, ddd, J = 24,19, 12,04, 4,47 Hz), 2,55 (2,0H, c, J = 7,49 Hz), 3,33 (2,0H, dd, J = 27,51, 12,84 Hz), 3,65-3,85 (3,0H, m), 3,94 (1,0H, d, J = 12,84 Hz), 4,24 (2,0H, d, J = 11,92 Hz), 4,35-4,59 (2,0H, m), 7,68 (1,0H, s), 7,72 (1,0H, d, J = 8,25 Hz). Espectro de masas (IEN): m/z 446 (M+H) $^+$.

5 **(Ejemplo 124) Ácido**
cis(±)-2-(4-[[4-cloro-5-etil-1H-imidazol-2-il]carbonil]amino)-3-(2-fluoroetoxi)piperidin-1-il)-4-metil-1,3-tiazol-5-carboxílico

(Compuesto n° 124 ejemplificado)



10 (124a)
 cis(±)-2-(4-[[4-Cloro-5-etil-1H-imidazol-2-il]carbonil]amino)-3-(2-fluoroetoxi)piperidin-1-il)-4-metil-1,3-tiazol-5-carboxilato de etilo

Se realizó la misma operación que en el Ejemplo (90f) pero utilizando el cis(±)-4-[[4-cloro-5-etil-1H-imidazol-2-il]carbonil]amino)-3-(2-fluoroetoxi)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo obtenido en el Ejemplo (123e) (0,32 g, 0,77 mmol), una solución de ácido clorhídrico 4 N en acetato de etilo (10 ml, 40 mmol), diisopropiletilamina (0,42 g, 3,25 mmol), 2-bromo-4-metil-1,3-tiazol-5-carboxilato de etilo (270 mg, 1,08 mmol) y DMA (10 ml), para obtener 0,25 g del compuesto del título en forma de un sólido amorfo de color marrón claro (67 %).

Espectro de RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ ppm: 1,26 (3,0H, t, J = 7,57 Hz), 1,33 (3,0H, t, J = 7,11 Hz), 1,79-1,80 (1,0H, m), 2,09 (1,0H, dc, J = 4,13, 12,61 Hz), 2,53 (3,0H, s), 2,69 (2,0H, c, J = 7,57 Hz), 3,15 (1,0H, dd, J = 14,21, 1,38 Hz), 3,22 (1,0H, td, J = 12,95, 2,60 Hz), 3,68-3,79 (2,0H, m), 3,84-3,97 (1,0H, m), 3,99 (1,0H, d, J = 13,95 Hz), 4,23-4,31 (1,0H, m), 4,26 (2,0H, dc, J = 1,49, 7,11 Hz), 4,48 (2,0H, dt, J = 9,32, 3,90 Hz), 4,57-4,60 (1,0H, m), 7,50 (1,0H, d, J = 8,71 Hz), 11,04 (1,0H, s).

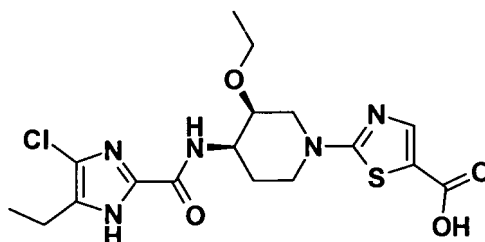
25 (124b) Ácido
 cis(±)-2-(4-[[4-cloro-5-etil-1H-imidazol-2-il]carbonil]amino)-3-(2-fluoroetoxi)piperidin-1-il)-4-metil-1,3-tiazol-5-carboxílico

Se realizó la misma operación que en el Ejemplo (91d) pero utilizando el cis(±)-2-(4-[[4-cloro-5-etil-1H-imidazol-2-il]carbonil]amino)-3-(2-fluoroetoxi)piperidin-1-il)-4-metil-1,3-tiazol-5-carboxilato de etilo obtenido en el Ejemplo (124a) (0,24 g, 0,49 mmol), hidróxido de litio 2 N (4 ml, 8 mmol), metanol (6 ml) y THF (6 ml), para obtener 0,21 g del compuesto del título en forma de un sólido de color marrón claro (93 %).

Espectro de RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6 δ (ppm): 1,14 (3,0H, t, J = 7,57 Hz), 1,67-1,70 (1,0H, m), 1,88-1,91 (1,0H, m), 2,40 (3,0H, s), 2,55 (2,0H, c, J = 7,57 Hz), 3,20-3,39 (2,0H, m), 3,65-3,86 (3,0H, m), 3,91-3,96 (1,0H, m), 4,17-4,23 (2,0H, m), 4,36-4,58 (2,0H, m), 7,71 (1,0H, d, J = 8,25 Hz). Espectro de masas (IEN): m/z 460 (M+H) $^+$.

35 **(Ejemplo 125) Ácido**
cis(±)-2-(4-[[4-cloro-5-etil-1H-imidazol-2-il]carbonil]amino)-3-etoxipiperidin-1-il)-1,3-tiazol-5-carboxílico

(Compuesto n° 125 ejemplificado)



(125a) cis(±)-4-[[4-Cloro-5-etil-1H-imidazol-2-il]carbonil]amino)-3-etoxipiperidin-1-carboxilato de terc-butilo

Se realizó la misma operación que en el Ejemplo (106d) pero utilizando el cis(±)-4-amino-3-etoxipiperidin-1-carboxilato de terc-butilo obtenido en el Ejemplo (112d) (0,74 g, 2,9 mmol), ácido 4-cloro-5-etil-1H-imidazol-2-carboxílico

(contenido del 85 %, 0,61 g, 2,98 mmol), clorhidrato de WSC (1,15 g, 6 mmol), HOBt (0,61 g, 4,5 mmol), DMA (15 ml) y diclorometano (15 ml). El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (disolvente de elución: acetato de etilo/hexano= 1/4, 2/3, 3/2, 4/1) para obtener 0,96 g del compuesto del título en forma de un sólido incoloro (82 %).

- 5 Espectro de RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 0,92-0,99 (3,0H, m a), 1,26 (3,0H, t, J = 7,79 Hz), 1,47 (9,0H, s), 1,57-1,67 (1,0H, m a), 1,85-1,94 (1,0H, m a), 2,69 (2,0H, c, J = 7,79 Hz), 2,71-2,86 (2,0H, m), 3,27 (1,0H, dt, J = 8,71, 6,42 Hz), 3,41-3,49 (1,0H, m a), 3,60-3,70 (1,0H, m a), 4,05-4,52 (3,0H, m), 7,55 (1,0H, s), 11,92 (1,0H, s).

(125b) cis(±)-2-(4-[[4-cloro-5-etil-1H-imidazol-2-il]carbonil]amino)-3-etoxipiperidin-1-il)-1,3-tiazol-5-carboxilato de etilo

- 10 Se realizó la misma operación que en el Ejemplo (90f) pero utilizando el cis(±)-4-[[4-cloro-5-etil-1H-imidazol-2-il]carbonil]amino)-3-etoxipiperidin-1-carboxilato de terc-butilo obtenido en el Ejemplo (125a) (0,20 g, 0,5 mmol), una solución de ácido clorhídrico 4 N en acetato de etilo (10 ml, 40 mmol), diisopropiletamina (1,03 g, 8 mmol), 2-Bromo-1,3-tiazol-5-carboxilato de etilo (0,24 g, 1 mmol) y DMA (8 ml), para obtener 0,27 g del compuesto del título en forma de un sólido de color marrón claro (100 %).

- 15 Espectro de RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 1,16 (3,0H, t, J = 7,34 Hz), 1,27 (3,0H, t, J = 7,64 Hz), 1,35 (3,0H, t, J = 7,60 Hz), 1,77-1,83 (1,0H, m), 2,10 (1,0H, dc, J = 4,17, 12,38 Hz), 2,70 (2,0H, c, J = 7,64 Hz), 3,15 (1,0H, dd, J = 14,21, 1,38 Hz), 3,23 (1,0H, td, J = 12,84, 2,75 Hz), 3,44 (1,0H, dc, J = 9,17, 7,34 Hz), 3,63 (1,0H, s a), 3,74 (1,0H, dc, J = 9,17, 7,34 Hz), 4,03 (1,0H, d, J = 13,75 Hz), 4,21-4,28 (1,0H, m), 4,30 (2,0H, c, J = 7,60 Hz), 4,47 (1,0H, d, J = 14,21 Hz), 7,52 (1,0H, d, J = 9,17 Hz), 7,84 (1,0H, s), 11,54 (1,0H, s).

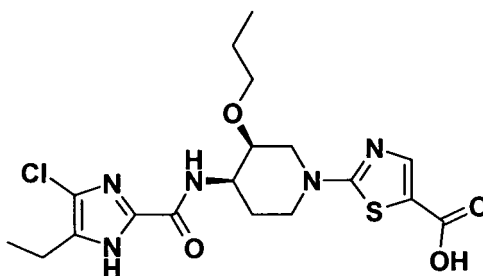
- 20 (125c) Ácido cis(±)-2-(4-[[4-cloro-5-etil-1H-imidazol-2-il]carbonil]amino)-3-etoxipiperidin-1-il)-1,3-tiazol-5-carboxílico

Se realizó la misma operación que en el Ejemplo (91d) pero utilizando el cis(±)-2-(4-[[4-cloro-5-etil-1H-imidazol-2-il]carbonil]amino)-3-etoxipiperidin-1-il)-1,3-tiazol-5-carboxilato de etilo obtenido en el Ejemplo (125b) (0,27 g, 0,59 mmol), hidróxido de litio 2 N (5 ml, 10 mmol), metanol (5 ml) y THF (5 ml), para obtener 0,21 g del compuesto del título en forma de un sólido incoloro (83 %).

- 25 Espectro de RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 1,04 (3,0H, t, J = 6,88 Hz), 1,14 (3,0H, t, J = 7,57 Hz), 1,68 (1,0H, dd, J = 12,26, 4,24 Hz), 1,88 (1,0H, dc, J = 4,24, 12,26 Hz), 2,55 (2,0H, c, J = 7,57 Hz), 3,29-3,35 (2,0H, m), 3,43 (1,0H, dc, J = 10,76, 6,88 Hz), 3,62 (1,0H, dc, J = 10,76, 6,88 Hz), 3,67 (1,0H, s a), 3,96 (1,0H, d, J = 12,84 Hz), 4,16-4,24 (2,0H, m), 7,65 (1,0H, d, J = 8,71 Hz), 7,72 (1,0H, s). Espectro de masas (IEN): m/z 428 (M+H)⁺.

- 30 **(Ejemplo 126) Ácido cis(±)-2-(4-[[4-cloro-5-etil-1H-imidazol-2-il]carbonil]amino)-3-propoxipiperidin-1-il)-1,3-tiazol-5-carboxílico**

(Compuesto n° 126 ejemplificado)



(126a) cis(±)-4-[[4-cloro-5-etil-1H-imidazol-2-il]carbonil]amino)-3-propoxipiperidin-1-carboxilato de terc-butilo

- 35 Se realizó la misma operación que en el Ejemplo (106d) pero utilizando el cis(±)-4-amino-3-propoxipiperidin-1-carboxilato de terc-butilo obtenido en el Ejemplo (113d) (0,73 g, 2,8 mmol), ácido 4-cloro-5-etil-1H-imidazol-2-carboxílico (contenido del 85 %, 0,61 g, 2,98 mmol), clorhidrato de WSC (1,15 g, 6 mmol), HOBt (0,61 g, 4,5 mmol), DMA (15 ml) y diclorometano (15 ml). El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (disolvente de elución: acetato de etilo/hexano= 1/4, 2/3, 3/2, 4/1) para obtener 0,89 g del compuesto del título en forma de un sólido incoloro (77 %).

- 40 Espectro de RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 1,18-1,27 (1,0H, m a), 1,26 (3,0H, t, J = 7,88 Hz), 1,47 (9,0H, s), 1,61-1,66 (1,0H, m a), 1,86-1,93 (1,0H, m a), 2,66-2,85 (2,0H, m), 2,69 (2,0H, c, J = 7,79 Hz), 3,36 (2,0H, t, J = 6,88 Hz), 3,40 (2,0H, t, J = 6,88 Hz), 3,44-3,48 (1,0H, m a), 3,75 (1,0H, s a), 4,02-4,50 (3,0H, m), 7,53 (1,0H, s), 11,86 (1,0H, s).

- 45 (126b) cis(±)-2-(4-[[4-cloro-5-etil-1H-imidazol-2-il]carbonil]amino)-3-propoxipiperidin-1-il)-1,3-tiazol-5-carboxilato de etilo

Se realizó la misma operación que en el Ejemplo (90f) pero utilizando el cis(±)-4-[[4-cloro-5-etil-1H-imidazol-2-il]carbonil]amino)-3-propoxipiperidin-1-carboxilato de terc-butilo obtenido en el Ejemplo (126a) (0,21 g, 0,5 mmol), una solución de ácido clorhídrico 4 N en acetato de etilo (10 ml, 40 mmol),

diisopropiletilamina (1,03 g, 8 mmol), 2-Bromo-1,3-tiazol-5-carboxilato de etilo (0,24 g, 1 mmol) y DMA (8 ml), para obtener 0,27 g del compuesto del título en forma de un sólido de color marrón claro (100 %). Espectro de RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 0,86 (3,0H, t, J = 7,34 Hz), 1,27 (3,0H t, J = 7,64 Hz), 1,34 (3,0H, t, J = 7,03 Hz), 1,56 (2,0H, td, J = 14,21, 7,18 Hz), 1,79-1,82 (1,0H, m a), 2,10 (1,0H, dc, J = 4,97, 12,95 Hz), 2,69 (2,0H, c, J = 7,64 Hz), 3,15 (1,0H, d, J = 14,21 Hz), 3,24 (1,0H, td, J = 12,95, 2,90 Hz), 3,33 (1,0H, dt, J = 8,71, 7,34 Hz), 3,61-3,66 (2,0H, m), 4,02 (1,0H, d, J = 14,21 Hz), 4,22-4,28 (1,0H, m), 4,30 (2,0H, c, J = 7,03 Hz), 4,49 (1,0H, d, J = 14,21 Hz), 7,51 (1,0H, d, J = 9,17 Hz), 7,84 (1,0H, s), 11,30 (1,0H, s).

(126c)

Ácido

cis(±)-2-(4-[[4-cloro-5-etil-1H-imidazol-2-il]carbonil]amino)-3-propoxipiperidin-1-il)-1,3-tiazol-5-carboxílico

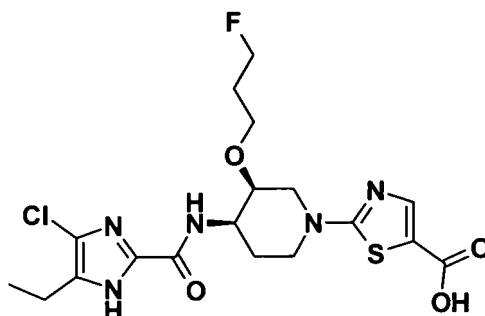
10 Se realizó la misma operación que en el Ejemplo (91d) pero utilizando el cis(±)-2-(4-[[4-cloro-5-etil-1H-imidazol-2-il]carbonil]amino)-3-propoxipiperidin-1-il)-1,3-tiazol-5-carboxilato de etilo obtenido en el Ejemplo (126b) (0,27 g, 0,59 mmol), hidróxido de litio 2 N (5 ml, 10 mmol), metanol (5 ml) y THF (5 ml), para obtener 0,22 g del compuesto del título en forma de un sólido incoloro (87 %).

15 Espectro de RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 0,81 (3,0H, t, J = 7,34 Hz), 1,14 (3,0H, t, J = 7,57 Hz), 1,44 (2,0H, td, J = 13,64, 7,34 Hz), 1,66-1,72 (1,0H, m), 1,84-1,92 (1,0H, m), 2,55 (2,0H, c, J = 7,57 Hz), 3,29-3,37 (3,0H, m), 3,54 (1,0H, dd, J = 13,64, 8,42 Hz), 3,65 (1,0H, s a), 3,94 (1,0H, d, J = 12,38 Hz), 4,18-4,26 (2,0H, m), 7,65 (1,0H, d, J = 8,25 Hz), 7,68 (1,0H, s). Espectro de masas (BAR): m/z 442 (M+H)⁺.

(Ejemplo**127)****Ácido**

20 **cis(±)-2-(4-[[4-cloro-5-etil-1H-imidazol-2-il]carbonil]amino)-3-(3-fluoropropoxi)piperidin-1-il)-1,3-tiazol-5-carboxílico**

(Compuesto n° 127 ejemplificado)



(127a) 3-(3-Fluoropropoxi)-4,4-dimetoxipiperidin-1-carboxilato de terc-butilo

25 Se realizó la misma operación que en el Ejemplo (90a) pero utilizando 3-hidroxi-4,4-dimetoxipiperidin-1-carboxilato de terc-butilo (6,4 g, 24,5 mmol), hidruro sódico (contenido del 55 %, 1,33 g, 30,6 mmol), p-toluenosulfonato de 2-fluoropropilo (descrito en Costa, Brian de; Radesca, Lilian; Dominguez, Celia; Paolo, Lisa Di; Bowen, Wayne D.; J. Med. Chem.; 35; 12; 1992; 2221-2230, 7,1 g, 30,6 mmol) y DMF (50 ml). El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (disolvente de elución: hexano/acetato de etilo = 10/1,4/1,2/1) para obtener 1,39 g del compuesto del título en forma de una sustancia oleosa (18 %).

30 Espectro de RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 1,46 (9,0H, s), 1,72-1,79 (2,0H, m), 1,92-1,99 (2,0H, m), 2,72-2,82 (1,0H, m), 2,92-3,03 (1,0H, m), 3,21 (3,0H, s), 3,21 (3,0H, s), 3,33-3,38 (1,0H, m), 3,45-3,49 (1,0H, m), 3,80-3,86 (1,0H, m a), 3,85-4,06 (1,0H, m), 4,14-4,29 (1,0H, m), 4,44-4,52 (1,0H, m), 4,58-4,66 (1,0H, m).

(127b) 3-(3-Fluoropropoxi)-4-oxopiperidin-1-carboxilato de terc-butilo

35 Se realizó la misma operación que en el Ejemplo (90b) pero utilizando el 3-(3-fluoropropoxi)-4,4-dimetoxipiperidin-1-carboxilato de terc-butilo obtenido en el Ejemplo (127a) (2,27 g, 21,2 mmol), una solución mixta de agua/TFA (3/1, 12 ml) y dicarbonato de di-terc-butilo (2,18 g, 10 mol). El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (solvente de elución: hexano/acetato de etilo = 10/1,5/1,2/1, 1/1) para obtener 1,71 g del compuesto del título en forma de una sustancia oleosa incolora (88 %). Espectro de RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 1,50 (9,0H, s), 1,96 (1,0H, tt, J = 5,96, 5,96 Hz), 2,02 (1,0H, tt, J = 5,96, 5,96 Hz), 2,41-2,45 (1,0H, m), 2,54-2,58 (1,0H, m), 3,24-3,42 (1,0H, m), 3,62 (1,0H, dt, J = 9,17, 5,96 Hz), 3,76-3,83 (1,0H, m), 3,78 (1,0H, dt, J = 9,17, 5,96 Hz), 3,99-4,31 (2,0H, m), 4,51 (1,0H, t, J = 5,96 Hz), 4,63 (1,0H, t, J = 5,96 Hz).

(127c) cis(±)-4-(bencilamino)-3-(3-fluoropropoxi)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo

45 Se realizó la misma operación que en el Ejemplo (90c) pero utilizando el 3-(3-fluoropropoxi)-4-oxopiperidin-1-carboxilato de terc-butilo obtenido en el Ejemplo (127b) (1,71 g, 6,21 mmol), bencilamina (0,75 g, 7 mmol), (triacetoxi)borohidruro sódico (2,54 g, 12 mmol) y 1,2-dicloroetano (20 ml). El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (disolvente de elución: hexano/acetato de

etilo = 4/1, 1/1, 1/3, 0/1) para obtener 1,97 g del compuesto del título en forma de una sustancia oleosa incolora (87 %). Espectro de RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 1,45 (9,0H, s), 1,61-1,66 (2,0H, m), 1,91-2,00 (2,0H, m), 2,72-2,75 (1,0H, m a), 2,87-2,94 (1,0H, m a), 2,90 (1,0H, dd, J = 13,98, 2,06 Hz), 3,45-3,56 (1,0H, m), 3,45 (1,0H, dt, J = 9,17, 5,04 Hz), 3,74-4,15 (4,0H, m), 3,76 (1,0H, dt, J = 9,17, 5,04 Hz), 3,80 (2,0H, d, J = 4,59 Hz), 4,47 (1,0H, t, J = 5,96 Hz), 4,59 (1,0H, t, J = 5,96 Hz), 7,25-7,26 (1,0H, m), 7,30-7,35 (4,0H, m).

(127d) cis(±)-4-(Amino)-3-(3-fluoropropoxi)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo

Se realizó la misma operación que en el Ejemplo (95d) pero utilizando el cis(±)-4-(bencilamino)-3-(3-fluoropropoxi)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo obtenido en el Ejemplo (127c) (1,06 g, 2,89 mmol), Pd al 10 %/C (húmedo, 0,4 g), formiato de amonio (1,09 g, 17,4 mmol) y metanol (15 ml), para obtener 0,84 g del compuesto del título en forma de una sustancia oleosa incolora (100 %). Espectro de masas (CLEM): m/z 277 (M+H)⁺.

(127e) cis(±)-4-[[4-Cloro-5-etil-1H-imidazol-2-il]carbonil]amino}-3-(3-fluoropropoxi)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo

Se realizó la misma operación que en el Ejemplo (106d) pero utilizando el cis(±)-4-amino-3-butoxipiperidin-1-carboxilato de terc-butilo obtenido en el Ejemplo (127d) (0,84 g, 3,0 mmol), ácido 4-cloro-5-etil-1H-imidazol-2-carboxílico (contenido del 85 %, 0,41 g, 2 mmol), clorhidrato de WSC (0,77 g, 4 mmol), HOBT (0,41 g, 3 mmol), DMA (15 ml) y diclorometano (15 ml). El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (disolvente de elución: acetato de etilo/hexano = 1/4, 2/3, 3/2, 4/1) para obtener 1,01 g del compuesto del título en forma de un sólido incoloro (100 %).

Espectro de RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 1,26 (3,0H, t, J = 7,64 Hz), 1,47 (9,0H, s), 1,78-2,10 (3,0H, m), 2,69 (2,0H, c, J = 7,64 Hz), 2,76-2,83 (2,0H, m), 3,45-3,51 (1,0H, m), 3,45 (1,0H, dt, J = 9,17, 6,42 Hz), 3,83-3,86 (1,0H, m), 4,09-4,53 (3,0H, m), 4,63 (1,0H, t, J = 5,73 Hz), 7,46 (1,0H, s a), 11,49 (1,0H, s a).

(127f)

cis(±)-2-(4-[[4-Cloro-5-etil-1H-imidazol-2-il]carbonil]amino)-3-(3-fluoropropoxi)piperidin-1-il)-1,3-tiazol-5-carboxilato de etilo

Se realizó la misma operación que en el Ejemplo (90f) pero utilizando el cis(±)-4-[[4-cloro-5-etil-1H-imidazol-2-il]carbonil]amino}-3-(3-fluoropropoxi)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo obtenido en el Ejemplo (127e) (0,2 g, 0,46 mmol), una solución de ácido clorhídrico 4 N en acetato de etilo (5 ml, 20 mmol), diisopropiletilamina (0,6 g, 4,6 mmol), 2-Bromo-1,3-tiazol-5-carboxilato de etilo (0,19 g, 0,8 mmol) y DMA (8 ml), para obtener 0,16 g del compuesto del título en forma de un sólido amorfo de color marrón claro (72 %).

Espectro de RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 1,27 (3,0H, t, J = 7,64 Hz), 1,35 (3,0H, t, J = 7,26 Hz), 1,78-1,84 (1,0H, m), 1,91 (1,0H, tt, J = 5,92, 5,92 Hz), 1,95 (1,0H, tt, J = 5,92, 5,92 Hz), 2,07 (1,0H, dc, J = 4,60, 12,46 Hz), 2,69 (2,0H, c, J = 7,64 Hz), 3,17 (1,0H, dd, J = 14,32, 1,72 Hz), 3,26 (1,0H, td, J = 12,89, 2,48 Hz), 3,51 (1,0H, dt, J = 8,59, 5,96 Hz), 3,64-3,66 (1,0H, m a), 3,83 (1,0H, dt, J = 8,59, 5,96 Hz), 3,99 (1,0H, d, J = 13,17 Hz), 4,24-4,30 (1,0H, m), 4,30 (2,0H, c, J = 7,26 Hz), 4,37-4,57 (3,0H, m), 7,45 (1,0H, d, J = 8,59 Hz), 7,84 (1,0H, s), 11,11 (1,0H, s).

(127g)

cis(±)-2-(4-[[4-cloro-5-etil-1H-imidazol-2-il]carbonil]amino)-3-(3-fluoropropoxi)piperidin-1-il)-1,3-tiazol-5-carboxílico

Se realizó la misma operación que en el Ejemplo (91d) pero utilizando el cis(±)-2-(4-[[4-cloro-5-etil-1H-imidazol-2-il]carbonil]amino)-3-(3-fluoropropoxi)piperidin-1-il)-1,3-tiazol-5-carboxilato de etilo obtenido en el Ejemplo (127f) (0,16 g, 0,8 mmol), hidróxido de litio 2 N (6 ml, 12 mmol) y metanol (5 ml), para obtener 0,13 g del compuesto del título en forma de un sólido de color marrón claro (88 %).

Espectro de RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 1,14 (3,0H, t, J = 7,45 Hz), 1,66-1,68 (1,0H, m), 1,75-1,85 (2,0H, m), 1,92 (1,0H, dc, J = 4,01, 12,60 Hz), 2,55 (2,0H, c, J = 7,45 Hz), 3,21-3,39 (2H, m), 3,46 (1,0H, dt, J = 9,74, 6,30 Hz), 3,65-3,69 (2,0H, m), 3,95 (1,0H, d a, 4,18-4,27 (2,0H, m), 4,38-4,40 (1,0H, m), 4,47-4,49 (1,0H, m), 7,73 (1,0H, s), 7,77 (1,0H, d, J = 8,59 Hz). Espectro de masas (IEN): m/z 460 (M+H)⁺.

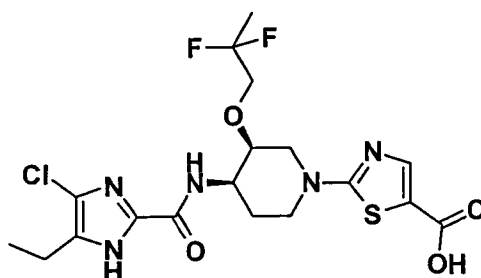
(Ejemplo

128)

Ácido

cis(±)-2-(4-[[4-cloro-5-etil-1H-imidazol-2-il]carbonil]amino)-3-(2,2-difluoropropoxi)piperidin-1-il)-1,3-tiazol-5-carboxílico

(Compuesto n° 128 ejemplificado)



(128a) cis(±)-4-{bencil[(benciloxi)carbonil]amino}-3-[(2-metil-2-propen-1-il)oxi]piperidin-1-carboxilato de terc-butilo

Se realizó la misma operación que en el Ejemplo (103a) pero utilizando el cis(±)-4-(bencilamino)-3-[(2-metil-2-propen-1-il)oxi]piperidin-1-carboxilato de terc-butilo obtenido en el Ejemplo (117c) (4,4 g, 12,2 mmol), bicarbonato sódico, cloroformiato de bencilo (2,81 g, 16 mmol), THF (15 ml) y agua (15 ml). El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (disolvente de elución: acetato de etilo/hexano= 1/4, 1/2, 1/1) para obtener 5,46 g del compuesto del título en forma de una sustancia oleosa incolora (99 %). Espectro de masas (CLEM): m/z 495 (M+H)⁺.

(128b) cis(±)-4-{Bencil[(benciloxi)carbonil]amino}-3-(2-oxopropoxi)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo

Tetróxido de osmio microencapsulado (contenido aproximado 10 %, 245 mg, 0,1 mmol) y peryodato sódico (5,34 g, 25 mmol) se añadieron a una solución mixta de cis(+)-4-{bencil[(benciloxi)carbonil]amino}-3-[(2-metil-2-propen-1-il)oxi]piperidin-1-carboxilato de terc-butilo obtenido en el Ejemplo (128a) (5,46 g, 11 mmol) en THF/agua (30 ml/10 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante dos días. El material insoluble se eliminó mediante filtración, y el licor madre se lavó con sulfito sódico y salmuera, se secó con sulfato de magnesio, y se concentró a presión reducida. A continuación, el residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (disolvente de elución: acetato de etilo/hexano= 1/4, 1/2, 1/1,2/1) para obtener 4,09 g del compuesto del título en forma de una sustancia oleosa incolora (75 %).

Espectro de RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 1,41 (9,0H, s), 2,02-2,09 (4,0H, m), 2,65-2,80 (2,0H, m), 3,69 (2,0H, t, J = 16,51 Hz), 4,06-4,44 (4,0H, m), 4,59-4,71 (1,0H, m), 4,86-4,92 (1,0H, m), 5,12-5,25 (2,0H, m), 7,10-7,37 (10,0H, m). Espectro de masas (CLEM): m/z 495 (M+H)⁺.

(128c) cis(±)-4-{Bencil[(benciloxi)carbonil]amino}-3-(2,2-difluoropropoxi)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo

Una solución del cis(±)-4-{bencil[(benciloxi)carbonil]amino}-3-(2-oxopropoxi)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo obtenido en el Ejemplo (128b) (2,9 g, 5,85 mmol) en diclorometano (30 ml) se enfrió a 0 °C. Se añadió DAST (trifluorosulfuro de N,N-dietilamonio) (843 µl, 6,43 mmol), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche. La solución de reacción se diluyó con diclorometano, se lavó con bicarbonato sódico y salmuera, se secó con sulfato de magnesio, y se concentró a presión reducida. A continuación, el residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (disolvente de elución: acetato de etilo/hexano= 1/4, 1/2, 1/1,2/1) para obtener 1,31 g del compuesto del título en forma de una sustancia oleosa incolora (33 %).

Espectro de RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 1,33-1,35 (1,0H, m a), 1,43 (4,5H, s), 1,44 (4,5H, s), 1,58 (3,0H, t, J = 18,57 Hz), 1,96-2,02 (1,0H, m a), 2,75 (2,0H, dt, J = 50,13, 16,39 Hz), 3,39-3,43 (1,0H, m), 3,67-3,82 (2,0H, m), 4,05-4,58 (4,0H, m), 4,86 (1,0H, d, J = 17,42 Hz), 5,03-5,18 (2,0H, m), 7,09-7,39 (10,0H, m).

(128d) cis(±)-4-(Amino)-3-(2,2-difluoropropoxi)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo

Se realizó la misma operación que en el Ejemplo (90d) pero utilizando el cis(±)-4-{bencil[(benciloxi)carbonil]amino}-3-(2,2-difluoropropoxi)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo obtenido en el Ejemplo (128c) (1,31 g, 2,5 mmol), Pd al 10 %/C (húmedo, 0,4 g), formiato de amonio (0,95 g, 15 mmol) y metanol (20 ml), para obtener 0,69 g del compuesto del título en forma de una sustancia oleosa incolora (64 %). Espectro de masas (CLEM): m/z 295 (M+H)⁺.

(128e) cis(±)-4-[(4-Cloro-5-etil-1H-imidazol-2-il)carbonil]amino}-3-(2,2-difluoropropoxi)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo

Se realizó la misma operación que en el Ejemplo (106d) pero utilizando el cis(±)-4-amino-3-(2,2-difluoropropoxi)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo obtenido en el Ejemplo (128d) (0,68 g, 2,3 mmol), ácido 4-cloro-5-etil-1H-imidazol-2-carboxílico (contenido del 85 %, 0,41 g, 2 mmol), clorhidrato de WSC (0,77 g, 4 mmol), HOBt (0,41 g, 3 mmol), DMA (15 ml) y diclorometano (15 ml). El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (disolvente de elución: acetato de etilo/hexano= 1/4, 2/3, 3/2, 4/1) para obtener 0,85 g del compuesto del título en forma de un sólido incoloro (94 %).

Espectro de RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 1,26 (3,0H, t, J = 7,64 Hz), 1,47 (9,0H, s), 1,63-1,69 (2,0H, m), 1,88 (1,0H, s a), 2,68 (2,0H, c, J = 7,64 Hz), 2,73-2,89 (2,0H, m), 3,53-3,57 (1,0H, m), 3,66 (1,0H, s a), 3,77-3,90 (1,0H, m), 4,05-4,51 (3,0H, m).

(128f)

cis(±)-2-(4-[[4-cloro-5-etil-1H-imidazol-2-il]carbonil]amino)-3-(2,2-difluoroetoxi)piperidin-1-il)-1,3-tiazol-5-carboxilato de etilo

Se realizó la misma operación que en el Ejemplo (90f) pero utilizando el cis(±)-4-[[4-cloro-5-etil-1H-imidazol-2-il]carbonil]amino}-3-(2,2-difluoropropoxi)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo obtenido en el Ejemplo (128e), una solución de ácido clorhídrico 4 N en acetato de etilo (5 ml, 20 mmol), diisopropiltilamina (0,6 g, 4,6 mmol), 2-Bromo-1,3-tiazol-5-carboxilato de etilo (0,19 g, 0,8 mmol) y DMA (8 ml), para obtener 0,20 g del compuesto del título en forma de un sólido amorfo de color marrón claro (85 %). Espectro de RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 1,27 (3,0H, t, J = 7,64 Hz), 1,35 (3,0H, t, J = 6,87 Hz), 1,56 (3,0H, t, J = 18,90 Hz), 1,81-1,84 (1,0H, m), 2,09 (1,0H, dc, J = 4,58, 12,60 Hz), 2,69 (2,0H, c, J = 7,64 Hz), 3,19 (1,0H, dd, J = 14,32, 1,72 Hz), 3,29 (1,0H, td, J = 13,03, 2,67 Hz), 3,62 (1,0H, c, J = 10,69 Hz), 3,73-3,83 (2,0H, m), 3,95-3,98 (1,0H, m), 4,27-4,31 (1,0H, m), 4,30 (2,0H, c, J = 6,87 Hz), 4,58 (1,0H, d, J = 14,89 Hz), 7,44 (1,0H, d, J = 9,16 Hz), 7,84 (1,0H, s), 10,94 (1,0H, s).

(128g)

Ácido

cis(±)-2-(4-[[4-cloro-5-etil-1H-imidazol-2-il]carbonil]amino)-3-(2,2-difluoropropoxi)piperidin-1-il)-1,3-tiazol-5-carboxílico

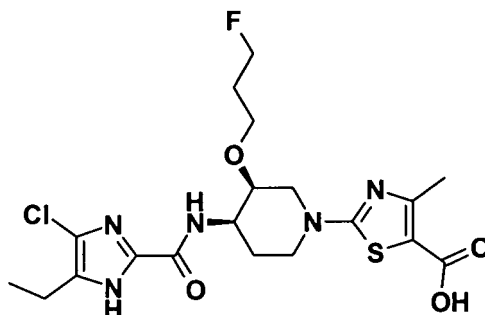
Se realizó la misma operación que en el Ejemplo (91d) pero utilizando el cis(±)-2-(4-[[4-cloro-5-etil-1H-imidazol-2-il]carbonil]amino)-3-(2,2-difluoroetoxi)piperidin-1-il)-1,3-tiazol-5-carboxilato de etilo obtenido en el Ejemplo (128f) (0,2 g, 0,8 mmol), hidróxido de litio 2 N (6 ml, 12 mmol) y metanol (5 ml), para obtener 145 mg del compuesto del título en forma de un sólido de color marrón claro (77 %).

Espectro de RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 1,14 (3,0H, t, J = 7,45 Hz), 1,52 (3,0H, t, J = 19,47 Hz), 1,67-1,70 (1,0H, m), 1,95 (1,0H, dc, J = 4,58, 12,60 Hz), 2,55 (2,0H, c, J = 7,45 Hz), 3,32-3,37 (2,0H, m), 3,71-3,74 (2,0H, m), 3,84 (1,0H, s a), 3,91-3,93 (1,0H, m), 4,22-4,25 (1,0H, m), 4,30 (1,0H, d, J = 13,17 Hz), 7,68 (1,0H, s), 7,85 (1,0H, d, J = 8,59 Hz). Espectro de masas (IEN): m/z 478 (M+H)⁺.

(Ejemplo**129)****Ácido**

cis(±)-2-(4-[[4-cloro-5-etil-1H-imidazol-2-il]carbonil]amino)-3-(3-fluoropropoxi)piperidin-1-il)-4-metil-1,3-tiazol-5-carboxílico

(Compuesto n° 129 ejemplificado)



(129a)

cis(±)-2-(4-[[4-cloro-5-etil-1H-imidazol-2-il]carbonil]amino)-3-(3-fluoropropoxi)piperidin-1-il)-4-metil-1,3-tiazol-5-carboxilato de etilo

Se realizó la misma operación que en el Ejemplo (90f) pero utilizando el cis(±)-4-[[4-cloro-5-etil-1H-imidazol-2-il]carbonil]amino}-3-(3-fluoropropoxi)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo obtenido en el Ejemplo (127e) (0,2 g, 0,46 mmol), una solución de ácido clorhídrico 4 N en acetato de etilo (10 ml, 40 mmol), N,N-Diisopropiltilamina (0,6 g, 4,6 mmol), 2-bromo-4-metil-1,3-tiazol-5-carboxilato de etilo (200 mg, 0,8 mmol) y DMA (10 ml), para obtener 0,20 g del compuesto del título en forma de un sólido amorfo de color marrón claro (91 %).

Espectro de RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 1,27 (3,0H, t, J = 7,45 Hz), 1,33 (3,0H, t, J = 7,14 Hz), 1,77-1,80 (1,0H, m), 1,91 (1,0H, tt, J = 5,73, 5,73 Hz), 1,96 (1,0H, tt, J = 5,73, 5,73 Hz), 2,05 (1,0H, dc, J = 4,58, 12,03 Hz), 2,54 (3,0H, s), 2,69 (2,0H, c, J = 7,45 Hz), 3,13 (1,0H, dd, J = 14,32, 1,15 Hz), 3,22 (1,0H, td, J = 12,89, 2,48 Hz), 3,51 (1,0H, dt, J = 8,59, 6,30 Hz), 3,63-3,65 (1,0H, m a), 3,84 (1,0H, dt, J = 8,59, 6,30 Hz), 3,98 (1,0H, d, J = 13,17 Hz), 4,22-4,29 (1,0H, m), 4,26 (2,0H, c, J = 7,14 Hz), 4,38-4,57 (3,0H, m), 7,45 (1,0H, d, J = 8,59 Hz), 11,11 (1,0H, s).

(129b)

Ácido

cis(±)-2-(4-[[4-cloro-5-etil-1H-imidazol-2-il]carbonil]amino)-3-(3-fluoropropoxi)piperidin-1-il)-4-metil-1,3-tiazol-5-carboxílico

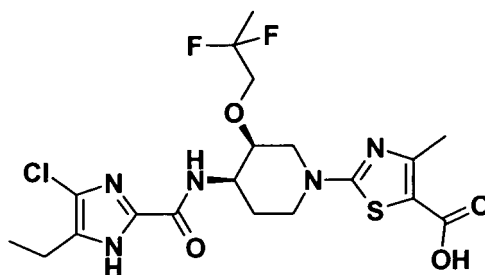
Se realizó la misma operación que en el Ejemplo (91d) pero utilizando el cis(±)-2-(4-[[4-cloro-5-etil-1H-imidazol-2-il]carbonil]amino)-3-(3-fluoropropoxi)piperidin-1-il)-4-metil-1,3-tiazol-5-carboxilato de etilo

xilato de etilo obtenido en el Ejemplo (129a) (0,20 g, 0,49 mmol), hidróxido de litio 2 N (6 ml, 12 mmol) y metanol (5 ml), para obtener 0,15 g del compuesto del título en forma de un sólido de color marrón claro (79 %).

Espectro de RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆ δ (ppm): 1,14 (3,0H, t, J = 7,45 Hz), 1,64-1,67 (1,0H, m), 1,78 (1,0H, tt, J = 5,73, 5,73 Hz), 1,83 (1,0H, tt, J = 5,73, 5,73 Hz), 1,90 (1,0H, dc, J = 4,01, 12,60 Hz), 2,40 (3,0H, s), 2,55 (2,0H, c, J = 7,45 Hz), 3,26-3,31 (2,0H, m), 3,46 (1,0H, dt, J = 9,74, 5,73 Hz), 3,65-3,70 (2,0H, m), 3,90-3,93 (1,0H, m a), 4,17-4,20 (2,0H, m), 4,40 (1,0H, td, J = 6,30, 2,29 Hz), 4,49 (1,0H, td, J = 6,30, 2,29 Hz), 7,75 (1,0H, d, J = 8,02 Hz), 12,39 (1,0H, s). Espectro de masas (IEN): m/z 474 (M+H)⁺.

(Ejemplo 130) Ácido
cis(±)-2-(4-[[[(4-cloro-5-etil-1H-imidazol-2-il)carbonil]amino]-3-(2,2-difluoropropoxi)piperidin-1-il]-4-metil-1,3-tiazol-5-carboxílico

(Compuesto n° 130 ejemplificado)



(130a)

cis(±)-2-(4-[[[(4-Cloro-5-etil-1H-imidazol-2-il)carbonil]amino]-3-(2,2-difluoropropoxi)piperidin-1-il]-4-metil-1,3-tiazol-5-carboxilato de etilo

Se realizó la misma operación que en el Ejemplo (90f) pero utilizando el cis(±)-4-[[[(4-cloro-5-etil-1H-imidazol-2-il)carbonil]amino]-3-(2,2-difluoropropoxi)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo obtenido en el Ejemplo (128e) (0,21 g, 0,46 mmol), una solución de ácido clorhídrico 4 N en acetato de etilo (10 ml, 40 mmol), N,N-Diisopropiletilamina (0,6 g, 4,6 mmol), 2-bromo-4-metil-1,3-tiazol-5-carboxilato de etilo (200 mg, 0,8 mmol) y DMA (10 ml), para obtener 0,24 g del compuesto del título en forma de un sólido amorfo de color marrón claro (99 %).

Espectro de RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 1,26 (3,0H, t, J = 7,64 Hz), 1,33 (3,0H, t, J = 7,16 Hz), 1,56 (3,0H, t, J = 18,90 Hz), 1,80 (1,0H, dc, J = 12,74, 3,34 Hz), 2,08 (1,0H, dc, J = 4,87, 12,03 Hz), 2,53 (3,0H, s), 2,69 (2,0H, c, J = 7,64 Hz), 3,15 (1,0H, dd, J = 14,32, 1,15 Hz), 3,22-3,28 (1,0H, m), 3,61 (1,0H, c, J = 10,50 Hz), 3,79-3,83 (2,0H, m), 3,95 (1,0H, d, J = 14,32 Hz), 4,25-4,29 (1,0H, m), 4,27 (2,0H, c, J = 7,16 Hz), 4,55 (1,0H, d, J = 14,32 Hz), 7,46 (1,0H, d, J = 9,16 Hz), 11,25 (1,0H, s).

(130b)

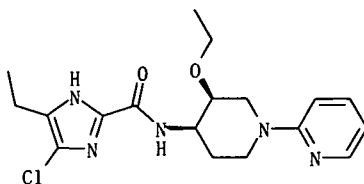
Ácido
cis(±)-2-(4-[[[(4-cloro-5-etil-1H-imidazol-2-il)carbonil]amino]-3-(2,2-difluoropropoxi)piperidin-1-il]-4-metil-1,3-tiazol-5-carboxílico

Se realizó la misma operación que en el Ejemplo (91d) pero utilizando el cis(±)-2-(4-[[[(4-cloro-5-etil-1H-imidazol-2-il)carbonil]amino]-3-(2,2-difluoropropoxi)piperidin-1-il]-4-metil-1,3-tiazol-5-carboxilato de etilo obtenido en el Ejemplo (130a) (0,20 g, 0,49 mmol), hidróxido de litio 2 N (6 ml, 12 mmol) y metanol (5 ml), para obtener 0,16 g del compuesto del título en forma de un sólido de color marrón claro (74 %).

Espectro de RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆ δ (ppm): 1,14 (3,0H, t, J = 7,64 Hz), 1,52 (3,0H, t, J = 19,47 Hz), 1,66-1,68 (1,0H, m), 1,93 (1,0H, dc, J = 4,30, 12,60 Hz), 2,40 (3,0H, s), 2,55 (2,0H, c, J = 7,64 Hz), 3,29-3,34 (2,0H, m), 3,67-3,79 (2,0H, m), 3,82 (1,0H, s a), 3,90-3,92 (1,0H, m a), 4,21-4,25 (2,0H, m), 7,84 (1,0H, d, J = 8,59 Hz), 12,41 (1,0H, s). Espectro de masas (IEN): m/z 492 (M+H)⁺.

(Ejemplo 131) cis(±)-4-cloro-N-(3-etoxi-1-piridin-2-il)piperidin-4-il)-5-etil-1H-imidazol-2-carboxamida

(Compuesto n° 131 ejemplificado)



(131a) Clorhidrato de cis(±)-4-cloro-N-(3-etoxipiperidin-4-il)-5-etil-1H-imidazol-2-carboxamida

El cis(±)-4-[[[(4-Cloro-5-etil-1H-imidazol-2-il)carbonil]amino]-3-metoxipiperidin-1-carboxilato de terc-butilo obtenido en

el Ejemplo (125a) (4,31 g, 10,8 mmol) se disolvió en etanol (25 ml). Se añadió una solución de ácido clorhídrico 4 N en dioxano (25 ml, 100 mmol), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 horas. La solución de reacción se concentró a presión reducida para obtener 4,22 g del compuesto del título en forma de un sólido amorfo de color rosa pálido (rendimiento cuantitativo). Espectro de RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆ δ (ppm): 1,02-1,17 (6H, m), 1,69-1,78 (1H, m), 1,92-2,04 (1H, m), 2,54 (2H, c, J = 7,57 Hz), 2,93-3,22 (3H, m), 3,38-3,81 (5H, m), 4,12-4,22 (1H, m), 7,85 (1H, d, J = 8,30 Hz), 8,18-8,33 (1H, m), 9,32 (1H, s a).

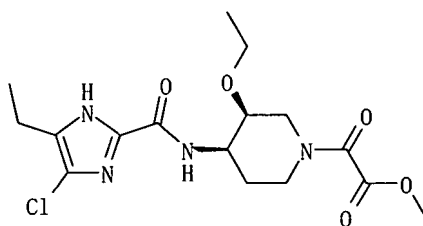
(Ejemplo 131b) cis(±)-4-cloro-N-(3-etoxi-1-piridin-2-il)piperidin-4-il)-5-etil-1H-imidazol-2-carboxamida

El clorhidrato de cis(±)-4-cloro-N-(3-etoxipiperidin-4-il)-5-etil-1 H-imidazol-2-carboxamida obtenido en el Ejemplo (131a) (100 mg, 0,297 mmol), 2-cloropiridina (0,035 ml, 0,37 mmol) y carbonato sódico (157 mg, 1,48 mmol) se suspendieron en DMF (1 ml), y la suspensión se calentó usando un reactor de microondas a 180 °C durante 30 minutos. La solución de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con agua y salmuera, y se secó con sulfato sódico anhidro. Tras concentrar a presión reducida, el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (disolvente de elución: hexano/acetato de etilo = 7/3 ->1/0) para obtener 3,9 mg del compuesto del título en forma de un sólido amorfo de color blanco (3 %).

Espectro de RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 1,10 (3H, t, J = 7,08 Hz), 1,27 (3H, t, J = 7,81 Hz), 1,75-1,83 (1H, m), 1,99-2,12 (1H, m), 2,70 (2H, c, J = 7,81 Hz), 2,95-3,10 (2H, m), 3,38-3,74 (3H, m), 4,09-4,31 (2H, m), 4,66-4,73 (1H, m), 6,57-6,70 (2H, m), 7,43-7,56 (2H, m), 8,15-8,19 (1H, m), 11,38 (1H, s a). Espectro de masas (IEN): m/z 378 (M+H)⁺.

(Ejemplo 132) cis(±)-4-[[4-cloro-5-etil-1H-imidazol-2-il]carbonil]amino}-3-etoxipiperidin-1-il)(oxo)acetato de metilo

(Compuesto n° 132 ejemplificado)



(Ejemplo 132a) cis(±)-4-[[4-cloro-5-etil-1H-imidazol-2-il]carbonil]amino}-3-etoxipiperidin-1-il)(oxo)acetato de metilo

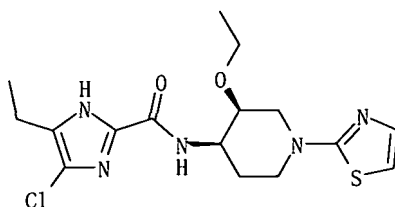
El clorhidrato de cis(±)-4-cloro-N-(3-etoxipiperidin-4-il)-5-etil-1 H-imidazol-2-carboxamida obtenido en el Ejemplo (131a) (200 mg, 0,593 mmol) se suspendió en diclorometano (5 ml). Cloroglixilato de metilo (0,070 ml, 0,76 mmol), trietilamina (0,250 ml, 1,80 mmol) y DMAP (cantidad catalítica) se añadieron mediante enfriamiento con hielo, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una hora. La solución de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con agua y salmuera, y se secó con sulfato sódico anhidro. Tras concentrar a presión reducida, el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (disolvente de elución: hexano/acetato de etilo = 7/3->1/0) para obtener 208,1 mg del compuesto del título en forma de una sustancia oleosa (91 %).

Espectro de RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 1,18-1,30 (6H, m), 1,69-1,80 (1H, m), 1,88-2,08 (1H, m), 2,65-2,85 (3H, m), 3,14-3,24 (1H, m), 3,35-4,27 (8H, m), 4,52-4,58 (1H x 2/5, m), 4,77-4,84 (1H x 3/5, m), 7,42-7,58 (1H, m), 11,49 (1H, s a).

Espectro de masas (BAR): m/z 387 (M+H)⁺.

(Ejemplo 133) cis(±)-4-cloro-N-[3-etoxi-1-(1,3-tiazol-2-il)piperidin-4-il]-5-etil-1H-imidazol-2-carboxamida

(Compuesto n° 133 ejemplificado)



(133a) cis(±)-4-cloro-N-[3-etoxi-1-(1,3-tiazol-2-il)piperidin-4-il]-5-etil-1H-imidazol-2-carboxamida

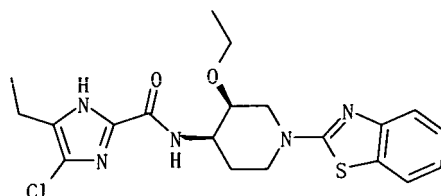
El clorhidrato de cis(±)-4-cloro-N-(3-etoxipiperidin-4-il)-5-etil-1 H-imidazol-2-carboxamida obtenido en el Ejemplo (131a) (100 mg, 0,297 mmol), 2-bromotiazol (0,040 ml, 0,44 mmol) y carbonato sódico (157 mg, 1,48 mmol) se suspendieron en DMF (3 ml). Esta suspensión se sometió a la misma operación que en el Ejemplo (131b) para obtener 45,8 mg del compuesto del título en forma de una sustancia oleosa incolora (40 %).

Espectro de RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 1,14-1,32 (6H, m), 1,74-1,82 (1H, m), 2,08-2,21 (1H, m), 2,70 (2H, c, J = 7,56 Hz), 3,09-3,22 (2H, m), 3,40-3,50 (1H, m), 3,59-3,78 (2H, m), 3,91-3,99 (1H, m), 4,19-4,41 (2H, m), 6,55 (1H,

d, J = 3,66 Hz), 7,17 (1H, d, J = 3,66 Hz), 7,54 (1H, d, J = 9,02 Hz), 11,60 (1H, s a). Espectro de masas (IEN): m/z 384 (M+H)⁺.

(Ejemplo 134) cis(±)-N-[1-(1,3-Benzotiazol-2-il)-3-etoxipiperidin-4-il]-4-cloro-5-etil-1H-imidazol-2-carboxamida

(Compuesto n° 134 ejemplificado)



5

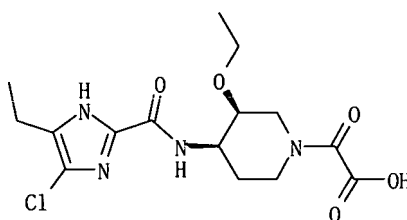
(134a) cis(±)-N-[1-(1,3-Benzotiazol-2-il)-3-etoxipiperidin-4-il]-4-cloro-5-etil-1H-imidazol-2-carboxamida

El clorhidrato de cis(±)-4-cloro-N-(3-etoxipiperidin-4-il)-5-etil-1 H-imidazol-2-carboxamida obtenido en el Ejemplo (131a) (100 mg, 0,297 mmol), 2-bromobenzotiazol (95 mg, 0,44 mmol) y carbonato sódico (157 mg, 1,48 mmol) se suspendieron en DMF (3 ml). Esta suspensión se sometió a la misma operación que en el Ejemplo (131b) para obtener

83,4 mg del compuesto del título en forma de una sustancia oleosa incolora (65 %).
Espectro de RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 1,15 (3H, t, J = 7,07 Hz), 1,27 (3H, t, J = 7,56 Hz), 1,78-1,85 (1H, m), 2,07-2,19 (1H, m), 2,70 (2H, c, J = 7,56 Hz), 3,19-3,31 (2H, m), 3,42-3,52 (1H, m), 3,62-3,67 (1H, m), 3,74-3,83 (1H, m), 4,14-4,32 (2H, m), 4,42-4,48 (1H, m), 7,05-7,11 (1H, m), 7,26-7,32 (1H, m), 7,49-7,62 (3H, m), 11,29 (1H, s a). Espectro de masas (IEN): m/z 434 (M+H)⁺.

15 **(Ejemplo 135) Ácido cis(±)-4-[[4-cloro-5-etil-1H-imidazol-2-il]carbonil]amino-3-etoxipiperidin-1-il(oxo)acético acético**

(Compuesto n° 135 ejemplificado)



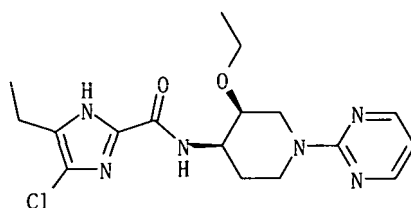
(Ejemplo 135a) Ácido cis(±)-4-[[4-cloro-5-etil-1H-imidazol-2-il]carbonil]amino-3-etoxipiperidin-1-il(oxo)acético

20 El cis(±)-4-[[4-cloro-5-etil-1 H-imidazol-2-il]carbonil]amino-3-etoxipiperidin-1-il(oxo)acetato de etilo obtenido en el Ejemplo (132a) (122 mg, 0,316 mmol) se disolvió en THF (3 ml). Se añadió una solución acuosa de hidróxido sódico 1 N (0,95 ml, 0,95 mmol), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 horas. La solución de reacción se neutralizó con ácido clorhídrico 1 N y se concentró a presión reducida. Después, el residuo se purificó mediante HPLC preparativa (gel TSK, Toso, disolvente de elución: agua/acetronitrilo = 17/3-> 1/1) para obtener 79,8 mg del compuesto

25 del título en forma de un sólido amorfo incoloro (68 %).
Espectro de RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 1,03-1,18 (6H, m), 1,58-1,82 (2H, m), 2,47-2,59 (1H, m), 2,80-2,94 (1H, m), 3,14-3,82 (5H, m), 4,07-4,46 (2H, m), 7,57-7,63 (1H, m), 13,34 (1H, s a). Espectro de masas (IEN): m/z 373 (M+H)⁺.

(Ejemplo 136) cis(±)-4-cloro-N-(3-etoxi-1-pirimidin-2-ilpiperidin-4-il)-5-etil-1H-imidazol-2-carboxamida

30 (Compuesto n° 136 ejemplificado)



(136a) cis(±)-4-cloro-N-(3-etoxi-1-pirimidin-2-ilpiperidin-4-il)-5-etil-1H-imidazol-2-carboxamida

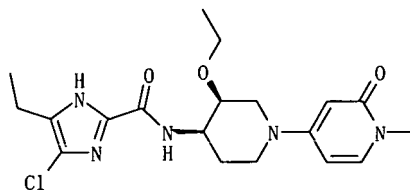
El clorhidrato de cis(±)-4-cloro-N-(3-etoxipiperidin-4-il)-5-etil-1 H-imidazol-2-carboxamida obtenido en el Ejemplo (131a) (100 mg, 0,297 mmol), 2-cloropirimidina (51 mg, 0,45 mmol) y carbonato sódico (157 mg, 1,48 mmol) se

suspendieron en DMF (1 ml). Esta suspensión se sometió a la misma operación que en el Ejemplo (131b) para obtener 25,1 mg del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (22 %).

Espectro de RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 1,08 (3H, t, J = 7,08 Hz), 1,29 (3H, t, J = 7,56 Hz), 1,73-1,80 (1H, m), 1,91-2,04 (1H, m), 2,70 (2H, c, J = 7,56 Hz), 2,95-3,07 (2H, m), 3,35-3,44 (1H, m), 3,56-3,62 (1H, m), 3,69-3,79 (1H, m), 4,21-4,30 (1H, m), 4,72-4,82 (1H, m), 5,08-5,15 (1H, m), 6,47 (1H, t, J = 4,88 Hz), 7,56 (1H, d, J = 8,79 Hz), 8,30 (2H, d, J = 4,88 Hz), 11,87 (1H, s a). Espectro de masas (IEN): m/z 379 (M+H)⁺.

(Ejemplo 137)
cis(±)-4-cloro-N-[3-etoxi-1-(1-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il)piperidin-4-il]-5-etil-1H-imida-zole-2-carboxamida

10 (Compuesto n° 137 ejemplificado)



(137a) 4-cloro-1-metilpiridin-2(1H)-ona

El compuesto se sintetizó de acuerdo con el procedimiento descrito en el siguiente documento.

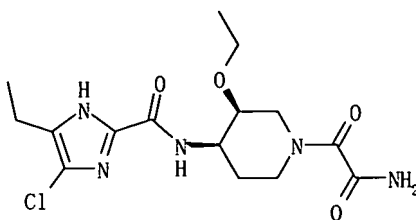
Heterocycles, 52, 2000, 253-260

15 (137b) cis(±)-4-cloro-N-[3-etoxi-1-(1-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il)piperidin-4-il]-5-etil-1H-imidazol-2-carboxamida

El clorhidrato de cis(±)-4-cloro-N-(3-etoxipiperidin-4-il)-5-etil-1 H-imidazol-2-carboxamida obtenido en el Ejemplo (131a) (50 mg, 0,15 mmol), 4-cloro-1-metilpiridin-2(1H)-ona obtenida en el Ejemplo (137a) (25 mg, 0,17 mmol) y carbonato sódico (78 mg, 0,74 mmol) se suspendieron en DMSO (1 ml). Esta suspensión se sometió a la misma operación que en el Ejemplo (131b) para obtener 9,8 mg del compuesto del título en forma de un sólido amorfo de color marrón (16 %). Espectro de RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 1,17 (3H, t, J = 7,08 Hz), 1,26 (3H, t, J = 7,57 Hz), 1,73-1,81 (1H, m), 1,97-2,09 (1H, m), 2,69 (2H, c, J = 7,57 Hz), 2,92-3,02 (2H, m), 3,40-3,49 (4H, m), 3,57-3,68 (2H, m), 3,71-3,80 (1H, m), 3,92-4,00 (1H, m), 4,18-4,25 (1H, m), 5,85-5,92 (2H, m), 7,08 (1H, d, J = 7,57 Hz), 7,43 (1H, d, J = 8,55 Hz). Espectro de masas (IEN): m/z 408 (M+H)⁺.

(Ejemplo 138) cis(±)-N-{1-[Amino(oxo)acetil]-3-etoxipiperidin-4-il}-4-cloro-5-etil-1H-imidazol-2-carboxamida

25 (Compuesto n° 138 ejemplificado)



(Ejemplo 138a) cis(±)-N-{1-[Amino(oxo)acetil]-3-etoxipiperidin-4-il}-4-cloro-5-etil-1H-imidazol-2-carboxamida

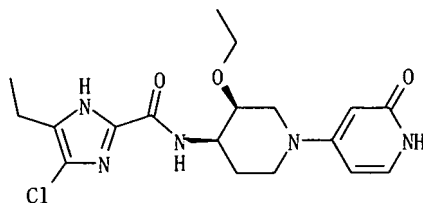
El clorhidrato de cis(±)-4-cloro-N-(3-etoxipiperidin-4-il)-5-etil-1 H-imidazol-2-carboxamida obtenido en el Ejemplo (131a) (100 mg, 0,297 mmol), ácido oxámico (26 mg, 0,29 mmol) y clorhidrato de WSC (120 mg, 0,626 mmol) se suspendieron en DMF (3 ml). Trietilamina (0,040 ml, 0,29 mmol) y HOBT (40 mg, 0,30 mmol), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche. La solución de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico, agua y salmuera, y se secó con sulfato sódico anhidro. Tras concentrar a presión reducida, el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (disolvente de elución: diclorometano/metanol = 1/0->9/1) para obtener 64,7 mg del compuesto del título en forma de un sólido incoloro (59 %).

Espectro de RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 1,16-1,29 (6H, m), 1,73-2,06 (2H, m), 2,64-2,83 (3H, m), 3,13-3,79 (3H, m), 4,15-4,28 (1H, m), 4,52-4,59 (1H, m), 4,80-4,99 (1H, m), 5,29-5,38 (1H, m), 5,58-5,75 (1H, m), 6,98-7,50 (2H, m), 10,94 (1H, s a).

Espectro de masas (BAR): m/z 372 (M+H)⁺.

(Ejemplo 139)
cis(±)-4-cloro-N-[3-etoxi-1-(2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il)piperidin-4-il]-5-etil-1H-imidazol-2-carboxamida

(Compuesto n° 139 ejemplificado)

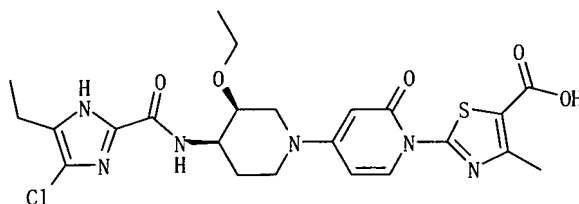


(139a) cis(±)-4-cloro-N-[3-etoxi-1-(2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il)piperidin-4-il]-5-etil-1H-imidazol-2-carboxamida

- 5 El clorhidrato de cis(±)-4-cloro-N-(3-etoxipiperidin-4-il)-5-etil-1 H-imidazol-2-carboxamida obtenido en el Ejemplo (131a) (100 mg, 0,297 mmol), 4-cloro-2-hidroxipiridina (46 mg, 0,36 mmol) y carbonato sódico (157 mg, 1,48 mmol) se suspendieron en DMSO (1 ml). Esta suspensión se sometió a la misma operación que en el Ejemplo (131b) para obtener 6,3 mg del compuesto del título en forma de un sólido amorfo de color amarillo (5 %).
- 10 Espectro de RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 1,17 (3H, t, J = 7,08 Hz), 1,26 (3H, t, J = 7,56 Hz), 1,73-1,82 (1H, m), 1,95-2,07 (1H, m), 2,69 (2H, c, J = 7,56 Hz), 2,97-3,07 (2H, m), 3,38-3,68 (3H, m), 3,75-3,86 (1H, m), 3,98-4,07 (1H, m), 4,18-4,29 (1H, m), 5,73 (1H, d, J = 2,44 Hz), 5,92-5,98 (1H, m), 7,12 (1H, d, J = 7,81 Hz), 7,43 (1H, d, J = 8,78 Hz), 10,50 (1H, s a), 11,07 (1H, s a). Espectro de masas (IEN): m/z 394 (M+H)⁺.

(Ejemplo 140) Ácido
cis(±)-2-[4-(4-[[4-cloro-5-etil-1H-imidazol-2-il]carbonil]amino)-3-etoxipiperidin-1-il]-2-oxopiridin-1(2H)-il]-4-metil-1,3-tiazol-5-carboxílico

- 15 (Compuesto n° 140 ejemplificado)



(Ejemplo 140a) 2-(4-Cloro-2-oxopiridin-1(2H)-il)-4-metil-1,3-tiazol-5-carboxilato de etilo

- 20 4-cloro-2-hidroxipiridina (500 mg, 3,86 mmol), 2-bromo-4-metil-1,3-tiazol-5-carboxilato de etilo (1,06 g, 4,24 mmol), carbonato potásico (1,06 g, 7,67 mmol) y yoduro de cobre(I) (73 mg, 0,38 mmol) se suspendieron en DMF (4 ml). Se añadió trans(±)-N,N'-dimetilciclohexano-1,2-diamina (82 mg, 0,58 mmol), y la mezcla se agitó a 100 °C durante cinco horas. La solución de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con agua, y se secó con sulfato sódico anhidro. Tras concentrar a presión reducida, el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (disolvente de elución: hexano/acetato de etilo = 5/1 -> 2/1) para obtener 3,2 mg del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (0,3 %).
- 25 Espectro de RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 1,38 (3H, t, J = 7,08 Hz), 2,72 (3H, s), 4,35 (2H, c, J = 7,08 Hz), 6,47 (1H, dd, J = 8,05, 2,44 Hz), 6,84 (1H, d, J = 2,44 Hz), 8,80 (1H, d, J = 8,05 Hz).

(140b)

cis(±)-2-[4-(4-[[4-Cloro-5-etil-1H-imidazol-2-il]carbonil]amino)-3-etoxipiperidin-1-il]-2-oxopiridin-1(2H)-il]-4-metil-1,3-tiazol-5-carboxilato de etilo

- 30 El clorhidrato de cis(±)-4-cloro-N-(3-etoxipiperidin-4-il)-5-etil-1 H-imidazol-2-carboxamida obtenido en el Ejemplo (131a) (100 mg, 0,297 mmol), El 2-(4-cloro-2-oxopiridin-1(2H)-il)-4-metil-1,3-tiazol-5-carboxilato de etilo obtenido en el Ejemplo (140a) (106 mg, 0,355 mmol) y carbonato sódico (157 mg, 1,48 mmol) se suspendieron en DMSO (1 ml). Esta suspensión se sometió a la misma operación que en el Ejemplo (131b) para obtener 10,8 mg del compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo pálido (6 %).
- 35 Espectro de RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ ppm: 1,11-1,45 (9H, m), 1,79-2,08 (2H, m), 2,60-2,74 (5H, m), 3,12-3,75 (5H, m), 3,97-4,41 (5H, m), 5,75-5,85 (1H, m), 6,50-6,58 (1H, m), 7,70-7,81 (2H, m), 8,60-8,71 (1H, m).

(140c)

cis(±)-2-[4-(4-[[4-cloro-5-etil-1H-imidazol-2-il]carbonil]amino)-3-etoxipiperidin-1-il]-2-oxopiridin-1(2H)-il]-4-metil-1,3-tiazol-5-carboxílico

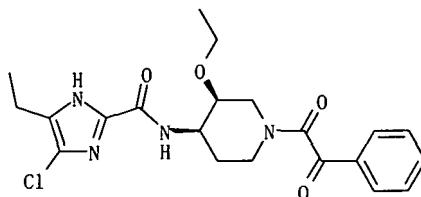
- 40 El cis(±)-2-[4-(4-[[4-cloro-5-etil-1H-imidazol-2-il]carbonil]amino)-3-etoxipiperidin-1-il]-2-oxopiridin-1(2H)-il]-4-metil-1,3-tiazol-5-carboxilato de etilo obtenido en el Ejemplo (140b) (10,8 mg, 0,0192 mmol) se disolvió en dioxano (0,5 ml). Se añadió una solución acuosa de hidróxido sódico 1 N (0,5 ml, 0,5 mmol), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche. La solución de reacción se neutralizó con ácido clorhídrico 1 N y se añadió salmuera, seguido

de extracción con cloroformo tres veces. La fase orgánica se secó con sulfato sódico anhidro y se concentró a presión reducida. A continuación, el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (disolvente de elución: diclorometano/metanol = 9/1) para obtener 4,5 mg del compuesto del título en forma de un sólido incoloro (44 %).

- 5 Espectro de RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 1,10-1,39 (6H, m), 1,78-2,09 (2H, m), 2,58-2,77 (5H, m), 3,09-3,72 (5H, m), 3,91-4,36 (3H, m), 5,73-5,82 (1H, m), 6,27-6,38 (1H, m), 7,32-7,52 (2H, m), 8,56-8,65 (1H, m). Espectro de masas (IEN): m/z 535 (M+H)⁺.

(Ejemplo 141) cis(±)-4-cloro-N-[3-etoxi-1-[oxo(fenil)acetil]piperidin-4-il]-5-etil-1H-imidazol-2-carboxamida

(Compuesto n° 141 ejemplificado)



10

(141a) cis(±)-4-cloro-N-[3-etoxi-1-[oxo(fenil)acetil]piperidin-4-il]-5-etil-1H-imidazol-2-carboxamida

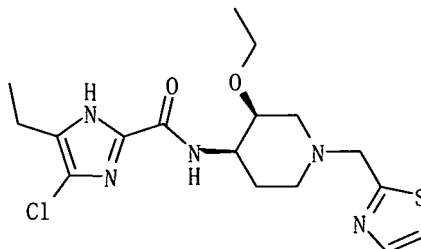
El clorhidrato de cis(±)-4-cloro-N-(3-etoxipiperidin-4-il)-5-etil-1 H-imidazol-2-carboxamida obtenido en el Ejemplo (131a) (100 mg, 0,297 mmol) y ácido benzoilfórmico (45 mg, 0,30 mmol) se suspendieron en DMF (3 ml). Esta suspensión se sometió a la misma operación que en el Ejemplo (138a) para obtener 86,2 mg del compuesto del título en forma de un sólido amorfo incoloro (67 %).

15

Espectro de RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 1,25 (3H, t, J = 7,55 Hz), 1,35 (3H, J = 7,07 Hz), 1,74-2,07 (2H, m), 2,62-2,93 (3H, m), 3,04-4,00 (5H, m), 4,19-4,30 (1H, m), 4,70-4,78 (1H x 1/3, m), 4,98-5,07 (1H x 2/3, m), 7,38-7,72 (4H, m), 7,97-8,05 (2H, m), 11,10 (1H, s a). Espectro de masas (IEN): m/z 433 (M+H)⁺.

(Ejemplo 142) cis(±)-4-cloro-N-[3-etoxi-1-(1,3-tiazol-2-ilmetil)piperidin-4-il]-5-etil-1H-imidazol-2-carboxamida

20 (Compuesto n° 142 ejemplificado)



(Ejemplo 142a) cis(±)-4-cloro-N-[3-etoxi-1-(1,3-tiazol-2-ilmetil)piperidin-4-il]-5-etil-1H-imidazol-2-carboxamida

El clorhidrato de cis(±)-4-cloro-N-(3-etoxipiperidin-4-il)-5-etil-1 H-imidazol-2-carboxamida obtenido en el Ejemplo (131a) (100 mg, 0,297 mmol) y 2-tiazolcarboxialdehído (40 mg, 0,35 mmol) se suspendieron en 1,2-dicloroetano (3 ml). Triacetoxiborohidrúro sódico (94 mg, 0,44 mmol) se añadió con enfriamiento mediante hielo, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche. La solución de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con agua y salmuera, y se secó con sulfato sódico anhidro. Tras concentrar a presión reducida, el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (disolvente de elución: diclorometano/metanol = 19/1->9/1) para obtener 20,1 mg del compuesto del título en forma de un sólido amorfo de color amarillo pálido (17 %).

25

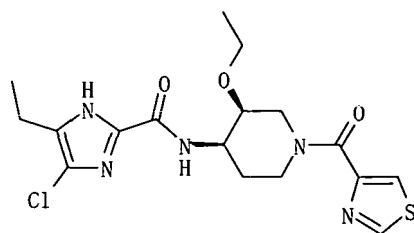
- 30 Espectro de RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 1,21-1,28 (6H, m), 1,67-1,78 (1H, m), 2,03-2,16 (1H, m), 2,32-2,49 (2H, m), 2,68 (2H, c, J = 7,56 Hz), 2,89-2,97 (1H, m), 3,08-3,17 (1H, m), 3,33-3,69 (3H, m), 3,89-4,15 (3H, m), 7,31 (1H, d, J = 3,41 Hz), 7,50 (1H, d, J = 8,30 Hz), 7,73 (1H, d, J = 3,41 Hz), 11,62 (1H, s a). Espectro de masas (IEN): m/z 398 (M+H)⁺.

(Ejemplo

143)

35 **cis(±)-4-cloro-N-[3-etoxi-1-(1,3-tiazol-4-ilcarbonil)piperidin-4-il]-5-etil-1H-imidazol-2-carboxamida**

(Compuesto n° 143 ejemplificado)



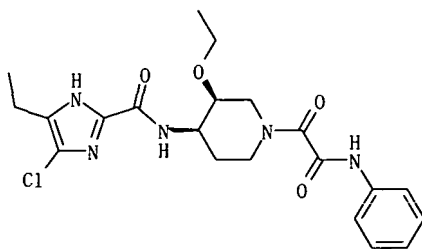
(Ejemplo 143a) cis(±)-4-cloro-N-[3-etoxi-1-(1,3-tiazol-4-ilcarbonyl)piperidin-4-il]-5-etil-1H-imidazol-2-carboxamida

El clorhidrato de cis(±)-4-cloro-N-(3-etoxipiperidin-4-il)-5-etil-1 H-imidazol-2-carboxamida obtenido en el Ejemplo (131a) (100 mg, 0,297 mmol) y ácido 4-tiazolcarboxílico (39 mg, 0,30 mmol) se suspendieron en DMF (3 ml). Esta suspensión se sometió a la misma operación que en el Ejemplo (138a) para obtener 51,6 mg del compuesto del título en forma de un sólido incoloro (42 %).

Espectro de RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 0,93-1,30 (6H, m), 1,70-1,83 (1H, m), 1,97-2,09 (1H, m), 2,69 (2H, c, J = 7,57 Hz), 2,83-2,96 (1H, m), 3,07-3,32 (2H, m), 3,40-3,49 (1H, m), 3,62-3,90 (1H, m), 4,19-4,30 (1H, m), 4,55-4,76 (1H, m), 5,01-5,09 (1H, m), 7,40-7,57 (1H, m), 7,97-8,14 (1H, m), 8,80 (1H, d, J = 1,95 Hz), 11,41 (1H, s a). Espectro de masas (IEN): m/z 412 (M+H)⁺.

(Ejemplo 144) cis(±)-N-[1-[Anilino(oxo)acetil]-3-etoxipiperidin-4-il]-4-cloro-5-etil-1H-imidazol-2-carboxamida

(Compuesto n° 144 ejemplificado)



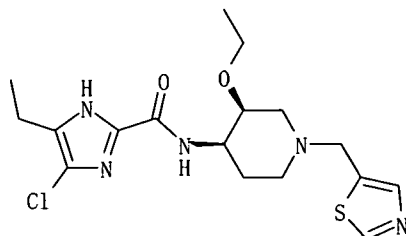
(Ejemplo 144a) cis(±)-N-[1-[Anilino(oxo)acetil]-3-etoxipiperidin-4-il]-4-cloro-5-etil-1H-imidazol-2-carboxamida

El clorhidrato de cis(±)-4-cloro-N-(3-etoxipiperidin-4-il)-5-etil-1 H-imidazol-2-carboxamida obtenido en el Ejemplo (131a) (100 mg, 0,297 mmol) y ácido anilino(oxo)acético (49 mg, 0,30 mmol) se suspendieron en DMF (3 ml). Esta suspensión se sometió a la misma operación que en el Ejemplo (138a) para obtener 64,3 mg del compuesto del título en forma de un sólido incoloro (48 %).

Espectro de RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 1,08-1,28 (6H, m), 1,73-2,10 (2H, m), 2,55-3,00 (3H, m), 3,22-5,05 (7H, m), 7,11-7,72 (6H, m), 9,79 (1H x 1/3, s), 9,92 (1H x 2/3, s), 12,82 (1H, s a). Espectro de masas (IEN): m/z 448 (M+H)⁺.

(Ejemplo 145) cis(±)-4-cloro-N-[3-etoxi-1-(1,3-tiazol-5-ilmetil)piperidin-4-il]-5-etil-1H-imidazol-2-carboxamida

(Compuesto n° 145 ejemplificado)



(Ejemplo 145a) cis(±)-4-cloro-N-[3-etoxi-1-(1,3-tiazol-5-ilmetil)piperidin-4-il]-5-etil-1H-imidazol-2-carboxamida

El clorhidrato de cis(±)-4-cloro-N-(3-etoxipiperidin-4-il)-5-etil-1 H-imidazol-2-carboxamida obtenido en el Ejemplo (131a) (100 mg, 0,297 mmol) y 5-tiazolcarboxialdehído (40 mg, 0,35 mmol) se suspendieron en 1,2-dicloroetano (3 ml). Esta suspensión se sometió a la misma operación que en el Ejemplo (142a) para obtener 47,4 mg del compuesto del título en forma de un sólido incoloro (40 %).

Espectro de RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 1,18-1,29 (6H, m), 1,66-1,77 (1H, m), 2,01-2,37 (3H, m), 2,68 (2H, c, J = 7,57 Hz), 2,81-3,06 (2H, m), 3,32-3,64 (3H, m), 3,78 (1H, d, J = 13,98 Hz), 3,91 (1H, d, J = 13,98 Hz), 4,02-4,11 (1H, m), 7,47 (1H, d, J = 8,54 Hz), 7,72 (1H, s), 8,78 (1H, s), 11,58 (1H, s a). Espectro de masas (IEN): m/z 398 (M+H)⁺.

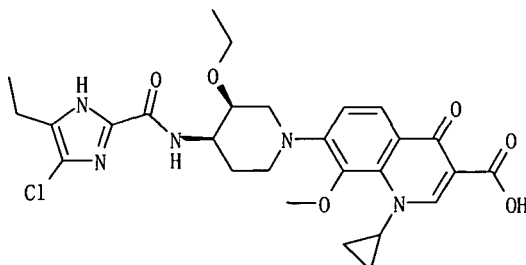
(Ejemplo

146)

Ácido

cis(±)-7-(4-[[4-cloro-5-etil-1H-imidazol-2-il]carbonil]amino)-3-etoxipiperidin-1-il)-1-ciclopropil-8-metoxi-4-oxo-1,4-dihidroquinoline-3-carboxílico

(Compuesto nº 146 ejemplificado)



5 (146a) Difluoroborato de (1-ciclopropil-7-fluoro-8-metoxi-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-il)carbonilo

El compuesto se sintetizó de acuerdo con el procedimiento descrito en el siguiente documento.

Documento WO 2005/049602 A1

(146b)

Ácido

10 cis(±)-7-(4-[[4-cloro-5-etil-1H-imidazol-2-il]carbonil]amino)-3-etoxipiperidin-1-il)-1-ciclopropil-8-metoxi-4-oxo-1,4-dihidroquinoline-3-carboxílico

Se añadió acetato de etilo al clorhidrato de cis(±)-4-cloro-N-(3-etoxipiperidin-4-il)-5-etil-1H-imidazol-2-carboxamida obtenido en el Ejemplo (131a) (100 mg, 0,297 mmol), y la fase orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico y se secó con sulfato sódico anhidro. Tras concentrar a presión reducida, el residuo y el difluoroborato de (1-ciclopropil-7-fluoro-8-metoxi-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-il)carbonilo obtenido en el Ejemplo (146a) (82 mg, 0,30 mmol) se disolvieron en DMSO (0,6 ml). Se añadió trietilamina (0,100 ml, 0,721 mmol), y la mezcla se agitó durante la noche a 40 °C. Etanol (3 ml), agua (0,3 ml) y trietilamina (0,3 ml) se añadieron a la solución de reacción, y la mezcla se agitó a 80 °C durante seis horas. La solución de reacción se enfrió a temperatura ambiente. El sólido resultante se recogió por filtración y se lavó con etanol para obtener 102,5 mg del compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo pálido (62 %).

15 Espectro de RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆ δ (ppm): 0,82-1,22 (10H, m), 1,70-1,80 (1H, m), 2,01-2,14 (1H, m), 2,43-3,80 (11H, m), 4,02-4,25 (3H, m), 7,34 (1H, d, J = 9,02 Hz), 7,56 (1H, d, J = 8,29 Hz), 8,00 (1H, d, J = 9,02 Hz), 8,67 (1H, s), 13,35 (1H, s a).

Espectro de masas (BAR): m/z 558 (M+H)⁺.

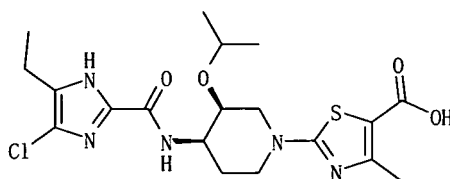
(Ejemplo

147)

Ácido

25 cis(±)-2-(4-[[4-cloro-5-etil-1H-imidazol-2-il]carbonil]amino)-3-isopropoxipiperidin-1-il)-4-metil-1,3-tiazol-5-carboxílico

(Compuesto nº 147 ejemplificado)



(147a) 3-Acetoxi-4,4-dimetoxipiperidin-1-carboxilato de terc-butilo

30 Una mezcla del 3-hidroxi-4,4-dimetoxipiperidin-1-carboxilato de terc-butilo [sintetizado de acuerdo con el procedimiento descrito en Tetrahedron Lett., 46(3), 447-450 (2005)] (10 g, 38,3 mmol), piridina (100 ml) y anhídrido acético (18,1 ml, 192 mmol) se agitó a 70 °C durante la noche. La solución de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con acetato de etilo, se lavó con ácido clorhídrico 1 N y salmuera, y se secó con sulfato de magnesio. A continuación, el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía

35 en columna de gel de sílice (disolvente de elución: hexano/acetato de etilo = 4/1) para obtener 9,65 g del compuesto del título en forma de un aceite incoloro (83 %).

Espectro de RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 1,44 (9H, s), 1,82 (2H, s a), 2,09 (3H, s a), 2,68-2,89 (1H, m), 2,94-3,14 (1H, m), 3,16 (3H, s), 3,23 (3H, s), 3,88-4,30 (2H, m), 4,79-4,97 (1H, m).

(147b) 3-Isopropoxi-4,4-dimetoxipiperidin-1-carboxilato de terc-butilo

40 El 3-acetoxi-4,4-dimetoxipiperidin-1-carboxilato de terc-butilo obtenido en el Ejemplo (147a) (1,58 g, 4,94 mmol) se

disolvió en tolueno (22,5 ml), tetrahidrofurano (7,5 ml) y piridina (0,75 ml), seguido por enfriamiento a -40 °C. Se añadió reactivo de Tebbe (solución 0,5 M en tolueno, 25 ml, 12,5 mmol) a la misma temperatura, y la mezcla se agitó de -10 a -40 °C durante 1,5 horas. Se añadieron una solución acuosa de hidróxido sódico 1 N y diclorometano, y el precipitado se retiró por filtración. La fase orgánica se secó con sulfato de magnesio, y a continuación el disolvente se evaporó a presión reducida. Se añadió metanol al residuo resultante, y el precipitado se retiró por filtración de nuevo. Paladio al 10 % sobre carbono (húmedo, 3,0 g) se añadió a la solución resultante, que se hidrogenó catalíticamente a temperatura ambiente durante tres horas. El catalizador se eliminó por filtración, y a continuación, la solución se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (disolvente de elución: hexano/acetato de etilo) para obtener 701 mg del compuesto del título en forma de un sólido incoloro (47 %). Espectro de RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 1,16 (6H, s), 1,46 (9H, s), 1,63-1,73 (1H, m), 1,77-1,91 (1H, m), 2,82-3,05 (2H, m), 3,22 (3H, s), 3,23 (3H, s), 3,46 (1H, d, J = 21,55 Hz), 3,75-3,89 (2H, m), 3,97-4,23 (1H, m). Espectro de masas (IEN): m/z 326 (M+Na)+.

(147c) 3-Isopropoxi-4-oxopiperidin-1-carboxilato de terc-butilo

Se añadió ácido metanosulfónico (0,8 ml) a una solución del 3-isopropoxi-4,4-dimetoxipiperidin-1-carboxilato de terc-butilo obtenido en el Ejemplo (147b) (248 mg, 0,817 mmol) en acetona (3 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche y después se agitó a 50 °C durante 35 minutos. Después de enfriar se añadió solución acuosa saturada de bicarbonato sódico a la mezcla de reacción, y la sustancia orgánica se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se secó con sulfato de magnesio, y a continuación el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (disolvente de elución: hexano/acetato de etilo) para obtener 111 mg del compuesto del título en forma de una sustancia oleosa (53 %). Espectro de RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 1,18 (3H, d, J = 6,42 Hz), 1,22 (3H, d, J = 5,96 Hz), 1,51 (9H, s), 2,39-2,46 (1H, m), 2,51-2,64 (1H, m), 3,23 (1H, d, J = 5,96 Hz), 3,27-3,46 (1H, m), 3,72-3,78 (1H, m), 3,88 (1H, s a), 3,94-4,33 (2H, m).

(147d) cis(±)-4-(Bencilamino)-3-isopropoxipiperidin-1-carboxilato de terc-butilo

Una solución del 3-isopropoxi-4-oxopiperidin-1-carboxilato de terc-butilo obtenido en el Ejemplo (147c) (105 mg, 0,408 mmol) en 1,2-dicloroetano (2 ml) se enfrió en un baño de agua enfriada con hielo. Se añadieron bencilamina (87,6 µl) y (triacetoxi)borohidruro sódico (212 mg, 1,0 mmol), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche. La solución de reacción se concentró a presión reducida, se diluyó con acetato de etilo, se lavó con una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico y salmuera, y se secó con sulfato de magnesio. Tras concentrar a presión reducida, el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (disolvente de elución: hexano/acetato de etilo) para obtener 120 mg del compuesto del título en forma de una sustancia oleosa (85 %). Espectro de RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 1,11-1,19 (6H, m), 1,46 (9H, s), 1,53-1,77 (3H, m), 2,69-2,75 (1H, m), 2,98 (2H, dd, J = 13,53, 2,52 Hz), 3,59 (1H, s a), 3,69-3,99 (5H, m), 7,21-7,25 (1H, m), 7,29-7,36 (4H, m). Espectro de masas (IEN): m/z 349 (M+1)+.

(147e) cis(±)-4-[[4-cloro-5-etil-1H-imidazol-2-il]carbonil]amino}-3-isopropoxipiperidin-1-carboxilato de terc-butilo

Hidróxido de paladio al 20 % (húmedo, 60 mg) se añadió a una solución de cis(±)-4-(bencilamino)-3-isopropoxipiperidin-1-carboxilato de terc-butilo obtenido en el Ejemplo (147d) (120 mg, 0,345 mmol) en metanol (1,2 ml), y la mezcla se hidrogenó catalíticamente a temperatura ambiente durante tres horas. El catalizador se eliminó por filtración, y a continuación, el filtrado se concentró a presión reducida. Se añadió al residuo una solución acuosa de hidróxido sódico 1 N, y la sustancia orgánica se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se secó con sulfato de magnesio, y el disolvente se evaporó a presión reducida para obtener 74 mg de cis(±)-4-amino-3-isopropoxipiperidin-1-carboxilato de terc-butilo como una sustancia oleosa incolora (83 %). La amina resultante se disolvió en DMF (1 ml). ácido 4-cloro-5-etil-1H-imidazol-2-carboxílico (descrito en el Ejemplo 1d, 54 mg, 0,29 mmol), y la mezcla se enfrió en un baño de agua enfriada con hielo. 1-Hidroxibenzotriazol (44 mg, 0,31 mmol) y clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (60 mg, 0,31 mmol) se añadieron a lo anterior, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche. La solución de reacción se diluyó con acetato de etilo, y se lavó sucesivamente con salmuera, agua y salmuera, y se secó con sulfato de magnesio. El disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (disolvente de elución: cloroformo/metanol) para obtener 60,6 mg del compuesto del título en forma de un sólido incoloro (50 %). Espectro de RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 1,09-1,32 (9H, m), 1,48 (9H, s), 1,89 (1H, s a), 2,66-2,90 (4H, m), 3,55 (1H, s a), 3,73 (1H, s a), 4,03-4,15 (2H, m), 4,20-4,46 (2H, m), 7,45 (1H, s), 11,31 (1H, s). Espectro de masas (IEN): m/z 415 (M+1)+, 437 (M+Na).

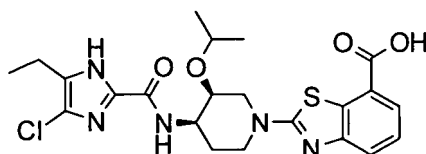
(147f) Ácido
cis(±)-2-(4-[[4-cloro-5-etil-1H-imidazol-2-il]carbonil]amino}-3-isopropoxipiperidin-1-il)-4-metil-1,3-tiazol-5-carboxílico

Se realizó la misma operación que en el Ejemplo (1h) pero utilizando el cis(±)-4-[[4-cloro-5-etil-1H-imidazol-2-il]carbonil]amino}-3-isopropoxipiperidin-1-carboxilato de terc-butilo obtenido en el Ejemplo (147e) (60,6 mg, 0,146 mmol), una solución de ácido clorhídrico 4 N en 1,4-dioxano (2 ml, 8 mmol), diisopropiletamina (63,6 µl, 0,365 mmol) y 2-bromo-4-metil-1,3-tiazol-5-carboxilato de etilo (40,2 mg, 0,161 mmol), para obtener 67 mg de

cis(±)-2-(4-[[4-cloro-5-etil-1H-imidazol-2-il]carbonil]amino)-3-isopropoxipiperidin-1-il)-4-metil-1,3-tiazol-5-carboxilato de etilo como una sustancia oleosa de color marrón (95 %). Se realizó la misma operación que en el Ejemplo (1i) pero utilizando el compuesto resultante e hidróxido de litio 2 N (0,207 ml, 0,414 ml), para obtener 40 mg del compuesto del título en forma de un sólido de color rojo (64 %).

- 5 Espectro de RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 1,05-1,09 (6H, m), 1,22 (3H, td, J = 7,57, 1,53 Hz), 1,71 (1H, d, J = 12,38 Hz), 1,97-2,10 (1H, m), 2,50 (3H, d, J = 1,83 Hz), 2,63 (1H, m), 2,75 (3H, s a), 3,17 (2H, dd, J = 22,47, 13,75 Hz), 3,66-3,72 (2H, m), 4,00 (1H, d, J = 12,84 Hz), 4,18 (2H, dd, J = 25,45, 12,61 Hz), 7,54 (1H, d, J = 8,71 Hz). Espectro de masas (IEN): m/z 456 (M+1)⁺.

- 10 **(Ejemplo 148) Ácido**
cis(±)-2-(4-[[4-cloro-5-etil-1H-imidazol-2-il]carbonil]amino)-3-isopropoxipiperidin-1-il)-1,3-tiazol-7-carboxílico
 (Compuesto n° 148 ejemplificado)



(148a) Clorhidrato de cis(±)-4-cloro-N-(3-isopropoxipiperidin-4-il)-5-etil-1H-imidazol-2-carboxamida

- 15 Se realizó la misma operación que en el Ejemplo (131a) pero utilizando el cis(±)-4-[[4-cloro-5-etil-1H-imidazol-2-il]carbonil]amino)-3-isopropoxipiperidin-1-carboxilato de terc-butilo obtenido de acuerdo con el procedimiento descrito en Ejemplo (147e) (0,520 g, 1,25 mmol), diclorometano (5 ml) y una solución de ácido clorhídrico 4 N en dioxano (3,12 ml, 12,5 mmol), para obtener 0,395 g del compuesto del título en forma de un sólido espumoso incoloro (rendimiento cuantitativo).

- 20 (148b) cis(±)-2-(4-[[4-Cloro-5-etil-1H-imidazol-2-il]carbonil]amino)-3-isopropoxipiperidin-1-il)-1,3-benzotiazol-7-carboxilato de etilo

- 25 Se realizó la misma operación que en el Ejemplo (1h) pero utilizando el clorhidrato de cis(±)-4-cloro-N-(3-isopropoxipiperidin-4-il)-5-etil-1H-imidazol-2-carboxamida obtenido en el Ejemplo (148a) (0,150 g, 0,427 mmol), diisopropiletilamina (0,186 ml, 1,07 mmol) y 2-bromo-1,3-benzotiazol-7-carboxilato de etilo obtenido en el Ejemplo (1f) (0,147 g, 0,514 mmol), para obtener 0,140 g del compuesto del título en forma de un sólido espumoso de color amarillo (63 %).

Espectro de RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 1,08 (3H, d, J = 6,1 Hz), 1,14 (3H, d, J = 6,1 Hz), 1,28 (3H, t, J = 7,6 Hz), 1,44 (3H, t, J = 7,1 Hz), 1,78-1,83 (1H, m), 2,08-2,21 (1H, m), 2,70 (2H, c, J = 7,6 Hz), 3,22-3,32 (2H, m), 3,73 (1H, s), 3,76-3,83 (1H, m), 4,21-4,36 (3H, m), 4,43-4,48 (2H, m), 7,36 (1H, t, J = 7,8 Hz), 7,49-7,57 (1H, m), 7,69 (1H, dd, J = 8,1, 1,0 Hz), 7,79 (1H, dd, J = 7,8, 1,0 Hz), 11,77 (1H, s a).

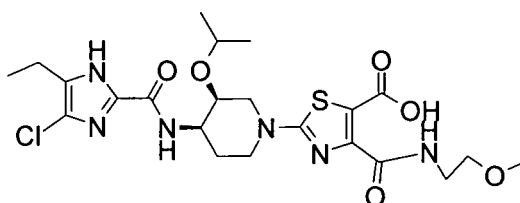
- 30 (148c) Ácido cis(±)-2-(4-[[4-cloro-5-etil-1H-imidazol-2-il]carbonil]amino)-3-isopropoxipiperidin-1-il)-1,3-benzotiazol-7-carboxílico

- 35 El cis(±)-2-(4-[[4-cloro-5-etil-1H-imidazol-2-il]carbonil]amino)-3-isopropoxipiperidin-1-il)-1,3-benzotiazol-7-carboxilato de etilo obtenido en el Ejemplo (148b) (0,140 g, 0,269 mmol) se disolvió en tetrahidrofurano (5 ml). La solución se sometió a las mismas operaciones que en el Ejemplo (1i) usando una solución de hidróxido de litio monohidrato (0,135 g, 3,23 mmol) y agua (5 ml), para obtener 0,129 g del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (98 %).

Espectro de RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 0,99 (3H, d, J = 6,0 Hz), 1,04 (3H, d, J = 6,0 Hz), 1,14 (3H, t, J = 7,6 Hz), 1,65-1,74 (1H, m), 1,84-1,96 (1H, m), 2,55 (2H, c, J = 7,6 Hz), 3,33-3,43 (3H, m), 3,73-3,79 (2H, m), 4,11-4,28 (2H, m), 7,33 (1H, t, J = 7,8 Hz), 7,53-7,64 (3H, m), 13,36 (1H, s). Espectro de masas (IEN): m/z 492 (M+H)⁺.

- 40 **(Ejemplo 149) Ácido**
cis(±)-2-(4-[[4-cloro-5-etil-1H-imidazol-2-il]carbonil]amino)-3-isopropoxipiperidin-1-il)-4-(2-metoxietilcarbamoi)-1,3-tiazol-5-carboxílico

(Compuesto n° 149 ejemplificado)



(149a) 2-Cloro-4-[(2-metoxietil)carbamoil]-1,3-tiazol-5-carboxilato de etilo

El compuesto se sintetizó de acuerdo con el procedimiento descrito en el siguiente documento.

Documento WO 2008/20222 A1

(149b)

cis(±)-2-(4-[[4-Cloro-5-etil-1

5 H-imidazol-2-il)carbonil]amino}-3-isopropoxipiperidin-1-il)-4-(2-metox-yetilcarbamoil)-1,3-tiazol-5-carboxilato de etilo

Se realizó la misma operación que en el Ejemplo (1h) pero utilizando el clorhidrato de cis(±)-4-cloro-N-(3-isopropoxipiperidin-4-il)-5-etil-1H-imidazol-2-carboxamida obtenido en el Ejemplo (148a) (0,150 g, 0,427 mmol), diisopropiletilamina (0,186 ml, 1,07 mmol) y el 2-cloro-4-[(2-metoxietil)carbamoil]-1,3-tiazol-5-carboxilato de etilo obtenido en el Ejemplo (149a) (0,167 g, 0,572 mmol), para obtener 0,180 g del compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo (74 %).

Espectro de RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 1,10 (3H, d, J = 6,1 Hz), 1,13 (3H, d, J = 6,1 Hz), 1,26 (3H, t, J = 7,6 Hz), 1,34 (3H, t, J = 7,6 Hz), 1,72-1,79 (1H, m), 2,00-2,12 (1H, m), 2,68 (2H, c, J = 7,6 Hz), 3,15-3,27 (2H, m), 3,38 (3H, s a), 3,56-3,60 (2H, m), 3,60-3,66 (2H, m), 3,67-3,78 (2H, m), 4,08-4,25 (3H, m), 4,27-4,34 (2H, m), 7,36 (1H, d, J = 8,8 Hz), 8,39 (1H, s a), 10,35 (1H, s a).

(149c)

Ácido

cis(±)-2-(4-[[4-cloro-5-etil-1H-imidazol-2-il)carbonil]amino}-3-isopropoxipiperidin-1-il)-4-(2-metoxietil-carbamoil)-1,3-tiazol-5-carboxílico

El

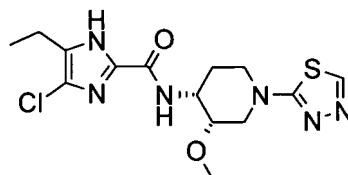
cis(±)-2-(4-[[4-cloro-5-etil-1H-imidazol-2-il)carbonil]amino}-3-isopropoxipiperidin-1-il)-4-(2-metoxietilcarbamoil)-1,3-tiazol-5-carboxilato de etilo obtenido en el Ejemplo (149b) (0,180 g, 0,315 mmol) se disolvió en tetrahidrofurano (5 ml). La solución se sometió a las mismas operaciones que en el Ejemplo (1i) usando una solución de hidróxido de litio monohidrato (52,9 g, 1,26 mmol) y agua (5 ml), para obtener 0,167 g del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (98 %).

Espectro de RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 0,99 (3H, d, J = 6,0 Hz), 1,03 (3H, d, J = 6,0 Hz), 1,14 (3H, t, J = 7,6 Hz), 1,62-1,72 (1H, m), 1,81-1,91 (1H, m), 2,55 (2H, c, J = 7,6 Hz), 3,21-3,31 (1H, m), 3,24 (3H, s), 3,30 (2H, s), 3,34-3,58 (5H, m), 3,72-3,80 (2H, m), 4,16 (1H, s), 7,59 (1H, d, J = 8,7 Hz), 9,33 (1H, s a). Espectro de masas (IEN): m/z 543 (M+H)⁺.

(Ejemplo 150)

cis(±)-4-cloro-N-[3-etoxi-1-(1,3,4-tiadiazol-2-il)piperidin-4-il]-5-etil-1H-imidazol-2-carboxamida

(Compuesto n° 150 ejemplificado)

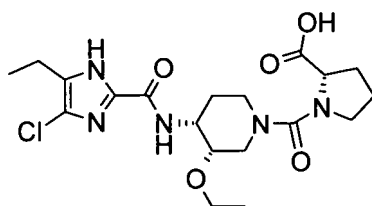


El clorhidrato de cis(±)-4-cloro-N-(3-etoxipiperidin-4-il)-5-etil-1 H-imidazol-2-carboxamida obtenido en el Ejemplo (131a) (0,100 g, 0,296 mmol), diisopropiletilamina (0,0568 ml, 0,326 mmol), 2-bromo-1,3,4-tiadiazol (0,0587 g, 0,356 mmol) y carbonato de cesio (0,106 g, 0,326 mmol) se suspendieron en N-metilpirrolidona (2 ml). La suspensión se calentó usando un reactor de microondas a 180 °C durante 30 minutos. Se añadieron acetato de etilo y agua a la solución de reacción, y se extrajo la fase acuosa con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con agua y salmuera, y a continuación se secó con sulfato sódico anhidro. Tras concentrar a presión reducida, el residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (disolvente de elución: hexano/acetato de etilo = 1/1, a continuación metanol/acetato de etilo = 0/1, 1/9) para obtener 80 mg del compuesto del título bruto. Este se purificó adicionalmente mediante cromatografía en capa fina de gel de sílice (disolvente de revelado: metanol/diclorometano = 5/95) para obtener 43 mg del compuesto del título en forma de un sólido de color marrón claro (36 %). Espectro de RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 1,16 (3H, t, J = 7,3 Hz), 1,27 (3H, t, J = 7,3 Hz), 1,76-1,84 (1H, m), 2,09-2,21 (1H, m), 2,70 (2H, c, J = 7,3 Hz), 3,24 (1H, d, J = 14,1 Hz), 3,27-3,36 (1H, m), 3,41-3,50 (1H, m), 3,64 (1H, s), 3,70-3,78 (1H, m), 3,90-3,97 (1H, m), 4,20-4,29 (1H, m), 4,37-4,45 (1H, m), 7,48 (1H, d, J = 8,8 Hz), 8,43-8,45 (1H, m), 11,11 (1H, s). Espectro de masas (IEN): m/z 385 (M+H)⁺.

(Ejemplo 151)

cis(±)-1-[[4-[[4-Cloro-5-etil-1H-imidazol-2-il)carbonil]amino}-3-etoxipiperidin-1-il)carbonil]-L-prolina

(Compuesto n° 151 ejemplificado)



(151a) Éster metílico de 1-(1H-imidazol-1-ilcarbonyl)-L-prolina

El clorhidrato del éster metílico de L-prolina (0,300 g, 1,81 mmol) se disolvió en diclorometano (5 ml). Se añadieron trietilamina (0,202 g, 1,99 mmol) y 1,1'-carbonilbis-1H-imidazol (0,352 g, 2,17 mmol), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante cinco días. Se añadió agua a la solución de reacción, seguido de extracción con diclorometano. Después, la fase orgánica se lavó con salmuera y se secó con sulfato sódico anhidro. Tras concentrar a presión reducida, se obtuvieron 0,404 g del compuesto del título como una sustancia oleosa incolora (100 %). Espectro de RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 1,98-2,17 (3H, m), 2,32-2,42 (1H, m), 3,72-3,85 (2H, m), 3,78 (3H, s), 4,64 (1H, dd, J = 7,9, 5,5 Hz), 7,09-7,10 (1H, m), 7,37 (1H, s), 8,04 (1H, s).

10 (151b) Yoduro de 3-{(S)-2-metoxicarbonilpirrolidin-1-carbonil}-3-metil-1H-imidazol-3-io

El éster metílico de 1-(1H-imidazol-1-ilcarbonyl)-L-prolina obtenido en el Ejemplo (151a) (0,200 g, 0,896 mmol) se disolvió en acetonitrilo (2 ml). Se añadió yoduro de metilo (0,508 g, 3,58 mmol), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas. La solución de reacción se concentró a presión reducida para obtener 0,327 g del compuesto del título en forma de una sustancia espumosa de color amarillo pálido (100 %).

15 (151c) Éster metílico de cis(±)-1-[(4-[(4-cloro-5-etil-1H-imidazol-2-il)carbonil]amino)-3-etoxipiperidin-1-il]carbonil]-L-prolina

Acetato de etilo y una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico se añadieron al clorhidrato de cis(±)-4-cloro-N-(3-etoxipiperidin-4-il)-5-etil-1H-imidazol-2-carboxamida obtenido en el Ejemplo (131a) (0,100 g, 0,296 mmol), y se extrajo la fase acuosa con acetato de etilo. A continuación, el secado con sulfato sódico anhidro proporcionó la cis(±)-4-[(5-cloro-4-etil-1 H-imidazol-2-il)carbonil]amino)-3-etoxipiperidina. Esta y el yoduro de 3-{(S)-2-metoxicarbonilpirrolidin-1-carbonil}-3-metil-1H-imidazol-3-io obtenido en el Ejemplo (151b) (0,162 g, 0,444 mmol) se disolvieron en diclorometano (5 ml), y la solución se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas. Se añadieron agua y acetato de etilo a la solución de reacción, seguido de extracción con acetato de etilo y extracción adicional con diclorometano. Las fases orgánicas se combinaron y se secaron con sulfato sódico anhidro. Tras concentrar a presión reducida, el residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (disolvente de elución: hexano/acetato de etilo = 1/1, a continuación metanol/acetato de etilo = 0/100, 5/95, 10/90) para obtener 38 mg del compuesto del título bruto. Este se purificó adicionalmente mediante cromatografía en capa fina de gel de sílice (disolvente de revelado: metanol/diclorometano = 5/95) para obtener 24 mg del compuesto del título en forma de una sustancia oleosa incolora (18 %).

Espectro de RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 1,18-1,29 (6H, m), 1,67-1,75 (1H, m), 1,81-1,93 (2H, m), 1,94-2,09 (2H, m), 2,19-2,32 (1H, m), 2,69 (2H, c, J = 7,6 Hz), 2,87-2,97 (2H, m), 3,37-3,58 (4H, m), 3,66-3,78 (2H, m), 3,72 (3H, s), 3,99-4,03 (1H, m), 4,12-4,20 (1H, m), 4,48-4,66 (1H, m), 7,49-7,58 (1H, m), 12,06 (1H, s a).

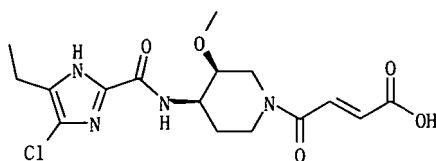
(151d) cis(±)-1-[(4-[(4-Cloro-5-etil-1H-imidazol-2-il)carbonil]amino)-3-etoxipiperidin-1-il]carbonil]-L-prolina

Se realizó la misma operación que en el Ejemplo (1i) pero utilizando la cis(±)-1-[(4-[(4-cloro-5-etil-1H-imidazol-2-il)carbonil]amino)-3-etoxipiperidin-1-il]carbonil]-L-prolina obtenida en el Ejemplo (151c) (24,0 mg, 0,0526 mmol) e hidróxido de litio hidratado (2,43 mg, 0,0579 mmol), para obtener 20,0 mg del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (86 %).

Espectro de RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ ppm: 1,16-1,29 (6H, m), 1,38-1,41 (1H, m), 1,66-1,89 (3H, m), 1,90-2,36 (2H, m), 2,64 (2H, c, J = 7,6 Hz), 2,93-3,15 (2H, m), 3,38-3,64 (3H, m), 3,67-3,75 (3H, m), 3,81-4,47 (3H, m). Espectro de masas (IEN): m/z 442 (M+H)⁺.

(Ejemplo 152) Ácido s(±)-(2E)-4-(4-[(4-cloro-5-etil-1H-imidazol-2-il)carbonil]amino)-3-metoxipiperidin-1-il)-4-oxo-2-butenoico

(Compuesto n° 152 ejemplificado)



45 (152a) cis(±)-(2E)-4-(4-[(4-Cloro-5-etil-1H-imidazol-2-il)carbonil]amino)-3-metoxipiperidin-1-il)-4-oxo-2-butenoato de

etilo

El *cis*(±)-4-[[4-cloro-5-etil-1H-imidazol-2-il]carbonil]amino}-3-metoxipiperidin-1-carboxilato de terc-butilo obtenido de acuerdo con el procedimiento descrito en Ejemplo (1g) (133 mg, 0,34 mmol) se disolvió en metanol (2 ml). Se añadió una solución de ácido clorhídrico 4 N en acetato de etilo (4 ml), y la mezcla se agitó a 70 °C durante 30 minutos. Tras concentrar a presión reducida, el residuo se disolvió en DMA (5 ml). Se añadieron monoetil éster del ácido fumárico (54,42 mg, 0,38 mmol), clorhidrato de WSC (197,41 mg, 1,03 mmol) y DMAP (41,94 mg, 0,34 mmol), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche. Se añadió a la solución de reacción ácido clorhídrico diluido, seguido de extracción con acetato de etilo. Después, la fase orgánica se lavó con salmuera y se secó con sulfato sódico anhidro. Tras concentrar a presión reducida, el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (disolvente de elución: diclorometano/metanol = 40/1,20/1, 10/1) para obtener 147,3 mg del compuesto del título en forma de un sólido (100 %).

Espectro de RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 1,26 (3H, t, J = 7,57 Hz), 1,32 (3H, t, J = 7,20 Hz), 1,80-1,86 (2H, m), 2,69 (2H, c, J = 7,57 Hz), 3,18-3,22 (1H, m), 3,41 (3H, s), 3,47-3,53 (1H, m), 3,96-4,05 (1H, m), 4,20-4,30 (3H, m), 4,61-4,72 (1H, m), 5,02-5,06 (1H, m), 6,76 (1H, d, J = 15,38 Hz), 7,40-7,49 (2H, m), 11,00 (1H, s a).

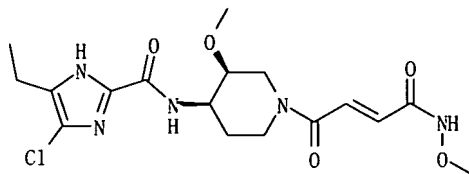
(152b) Ácido *s*(±)-(2E)-4-(4-[[4-cloro-5-etil-1H-imidazol-2-il]carbonil]amino)-3-metoxipiperidin-1-il)-4-oxo-2-butenico

Se realizó la misma operación que en el Ejemplo (1i) pero utilizando el *cis*(±)-(2E)-4-(4-[[4-cloro-5-etil-1H-imidazol-2-il]carbonil]amino)-3-metoxipiperidin-1-il)-4-oxo-2-butenato de etilo obtenido en el Ejemplo (152a) (140,6 mg, 0,34 mmol) y una solución acuosa de hidróxido de litio 2 N (6 ml), para obtener 72,2 mg del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (55 %). Se estima que este compuesto era una mezcla de rotámeros aproximadamente 1:1 de acuerdo con los datos de la RMN.

Espectro de RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 1,11-1,18 (3H, m), 1,65-1,72 (2H, m), 2,52-2,59 (2H, m), 2,79-2,95 (1H, m), 3,47-3,52 (2H, m), 3,57 (3H, s), 3,93-4,24 (2H, m), 4,34-4,37 (1x 1/2H, m), 4,70-4,73 (1x 1/2H, m), 6,46-6,55 (1H, m), 7,33-7,44 (1H, m), 7,54-7,66 (1H, m), 13,36-13,38 (1H, m). Espectro de masas (IEN): m/z 385 (M+H)⁺.

(Ejemplo 153)
***cis*(±)-4-cloro-5-etil-N-{3-metoxi-1-[(2E)-4-(metoxiamino)-4-oxobuten-2-oi]piperidin-4-il}-1H-imidazol-2-carboxamida**

(Compuesto n° 153 ejemplificado)



(153a)

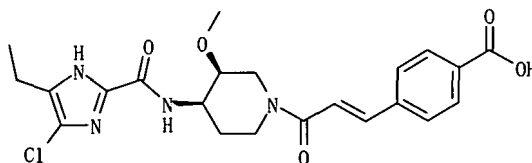
cis(±)-4-cloro-5-etil-N-{3-metoxi-1-[(2E)-4-(metoxiamino)-4-oxobuten-2-oi]piperidin-4-il}-1H-imidazole-2-carboxamida

Se realizó la misma operación que en el Ejemplo (1g) pero utilizando el ácido *cis*(±)-(2E)-4-(4-[[4-cloro-5-etil-1H-imidazol-2-il]carbonil]amino)-3-metoxipiperidin-1-il)-4-oxo-2-butenico obtenido en el Ejemplo (153b) (55 mg, 0,14 mmol), clorhidrato de o-metilhidroxilamina (23,87 mg, 0,29 mmol), clorhidrato de WSC (82,2 mg, 0,43 mmol) y DMAP (17,46 mg, 0,14 mmol), para obtener 25,4 mg del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (43 %). Se estima que este compuesto era una mezcla de rotámeros aproximadamente 1:1 de acuerdo con los datos de la RMN.

Espectro de RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 1,11-1,17 (3H, m), 1,64-1,71 (2H, m), 2,52-2,59 (2H, m), 2,77-2,96 (1H, m), 3,26-3,31 (1H, m), 3,33 (3H, s), 3,47-3,52 (1H, m), 3,66 (3H, s), 3,98-4,24 (2H, m), 4,34-4,38 (1x 1/2H, m), 4,70-4,74 (1x 1/2H, m), 6,59-6,63 (1H, m), 7,32-7,36 (1H, m), 7,56-7,61 (1H, m).

(Ejemplo 154) Ácido *cis*(±)-4-[(1E)-3-(4-[[4-cloro-5-etil-1H-imidazol-2-il]carbonil]amino)-3-metoxipiperidin-1-il)-3-oxo-1-propen-1-il]benzoico

(Compuesto n° 154 ejemplificado)



(154a) *cis*(±)-4-[(1E)-3-(4-[[4-cloro-5-etil-1H-imidazol-2-il]carbonil]amino)-3-metoxipiperidin-1-il)-3-oxo-1-propen-1-il]benzoato de metilo

Se realizó la misma operación que en el Ejemplo (152a) pero utilizando cis(±)-4-[[[4-cloro-5-etil-1H-imidazol-2-il)carbonil]amino]-3-metoxipiperidin-1-carboxilato de terc-butilo obtenido de acuerdo con el procedimiento descrito en Ejemplo (1g) (86,7 mg, 0,22 mmol), una solución de ácido clorhídrico 4 N en acetato de etilo (4 ml), ácido (2E)-3-[4-(metoxicarbonil)fenil]-2-propenoico (63,53 mg, 0,27 mmol) (referencia: Journal of Organometallic Chemistry; 682; 1-2; 2003; 20-25), clorhidrato de WSC (128,88 mg, 0,67 mmol), HOBt (30,3 mg, 0,22 mmol) y diisopropiletilamina (173,79 mg, 1,34 mmol), para obtener 135,2 mg del compuesto del título en forma de una sustancia oleosa de color amarillo pálido.

Espectro de RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 1,24-1,30 (3H, m), 1,66-2,01 (2H, m), 2,64-2,74 (2H, m), 2,96 (3H, s), 3,20-3,52 (3H, m), 3,93 (3H, s), 4,10-4,37 (2H, m), 4,66-5,19 (1H, m), 6,92-7,05 (1H, m), 7,52-7,69 (3H, m), 8,03-8,04 (3H, m), 11,31 (1H, s a).

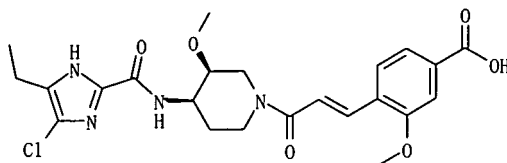
(154b) Ácido cis(±)-4-[(1E)-3-(4-[[[4-cloro-5-etil-1H-imidazol-2-il)carbonil]amino]-3-metoxipiperidin-1-il)-3-oxo-1-propen-1-il]benzoico

Se realizó la misma operación que en el Ejemplo (1i) pero utilizando el cis(±)-4-[(1E)-3-(4-[[[4-cloro-5-etil-1H-imidazol-2-il)carbonil]amino]-3-metoxipiperidin-1-il)-3-oxo-1-propen-1-il]benzoato de metilo obtenido en el Ejemplo (154a) (135,2 mg, 0,28 mmol) y una solución acuosa de hidróxido de litio 2 N (6 ml), para obtener 87,7 mg del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (66 %). Se estima que este compuesto era una mezcla de rotámeros aproximadamente 1:1 de acuerdo con los datos de la RMN.

Espectro de RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 1,10-1,18 (3H, m), 1,59-1,85 (2H, m), 2,52-2,60 (2H, m), 2,81-2,94 (1H, m), 3,28-3,31 (1H, m), 3,33 (3H, s), 3,48-3,53 (1H, m), 4,17-4,20 (1H, m), 4,29-4,32 (1x 1/2H, m), 4,42-4,45 (1x 1/2H, m), 4,56-4,60 (1x 1/2H, m), 4,80-4,83 (1x 1/2H, m), 7,35-7,60 (3H, m), 7,80-7,95 (4H, m), 13,37 (1H, s a). Espectro de masas (IEN): m/z 461 (M+H)⁺.

(Ejemplo 155) Ácido cis(±)-4-[(1E)-3-(4-[[[4-cloro-5-etil-1H-imidazol-2-il)carbonil]amino]-3-metoxipiperidin-1-il)-3-oxo-1-propen-1-il]-3-metoxibenzoico

(Compuesto n° 155 ejemplificado)



(155a) cis(±)-4-[(1E)-3-(4-[[[4-Cloro-5-etil-1H-imidazol-2-il)carbonil]amino]-3-metoxipiperidin-1-il)-3-oxo-1-propen-1-il]-3-metoxibenzoato de metilo

Se realizó la misma operación que en el Ejemplo (152a) pero utilizando cis(±)-4-[[[4-cloro-5-etil-1H-imidazol-2-il)carbonil]amino]-3-metoxipiperidin-1-carboxilato de terc-butilo obtenido de acuerdo con el procedimiento descrito en Ejemplo (1g) (86,7 mg, 0,22 mmol), una solución de ácido clorhídrico 4 N en acetato de etilo (4 ml), ácido (2E)-3-[2-metoxi-4-(metoxicarbonil)fenil]-2-propenoico (63,53 mg, 0,27 mmol) (referencia: Journal of Organometallic Chemistry; 682; 1-2; 2003; 20-25), clorhidrato de WSC (128,88 mg, 0,67 mmol), HOBt (30,3 mg, 0,22 mmol) y diisopropiletilamina (173,79 mg, 1,34 mmol), para obtener 127,4 mg del compuesto del título en forma de una sustancia oleosa de color amarillo pálido.

Espectro de RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 1,27 (3H, t, J = 7,56 Hz), 1,72-1,92 (2H, m), 2,69 (2H, c, J = 7,56 Hz), 2,89 (3H, s), 2,96 (3H, s), 3,41-3,48 (2H, m), 3,92-3,95 (3H, m), 4,11-4,34 (3H, m), 4,82-5,04 (1H, m), 7,05-7,12 (1H, m), 7,45-7,64 (3H, m), 7,84-8,02 (2H, m), 11,19 (1H, s a).

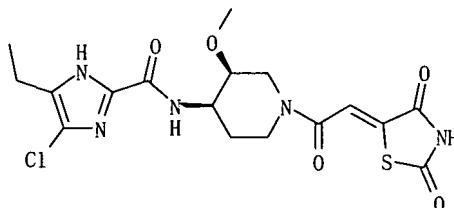
(155b) Ácido cis(±)-4-[(1E)-3-(4-[[[4-cloro-5-etil-1H-imidazol-2-il)carbonil]amino]-3-metoxipiperidin-1-il)-3-oxo-1-propen-1-il]-3-metoxibenzoico

Se realizó la misma operación que en el Ejemplo (1i) pero utilizando el cis(±)-4-[(1E)-3-(4-[[[4-cloro-5-etil-1H-imidazol-2-il)carbonil]amino]-3-metoxipiperidin-1-il)-3-oxo-1-propen-1-il]-3-metoxibenzoato de metilo obtenido en el Ejemplo (155a) (127,4 mg, 0,25 mmol) y una solución acuosa de hidróxido de litio 2 N (6 ml), para obtener 87,1 mg del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (70 %). Se estima que este compuesto era una mezcla de rotámeros aproximadamente 1:1 de acuerdo con los datos de la RMN.

Espectro de RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 1,10-1,18 (3H, m), 1,63-1,78 (2H, m), 2,51-2,59 (2H, m), 2,79-2,93 (1H, m), 3,28-3,37 (7H, m), 3,47-3,52 (1H, m), 3,92 (3H, s), 4,12-4,22 (1H, m), 4,25-4,28 (1x 1/2H, m), 4,42-4,45 (1x 1/2H, m), 4,51-4,54 (1x 1/2H, m), 4,79-4,83 (1x 1/2H, m), 7,35 (1H, d, J = 15,62 Hz), 7,51-7,62 (3H, m), 7,75-7,84 (1H, m), 7,90-7,97 (1H, m), 13,37 (1H, s a). Espectro de masas (IEN): m/z 491 (M+H)⁺.

(Ejemplo 156) Ácido cis(±)-4-cloro-N-[1-[(2Z)-2-(2,4-dioxo-1,3-tiazolidin-5-ilideno)acetil]-3-metoxipiperidin-4-il]-5-etil-1H-imidazol-2-carboxamida

(Compuesto n° 156 ejemplificado)



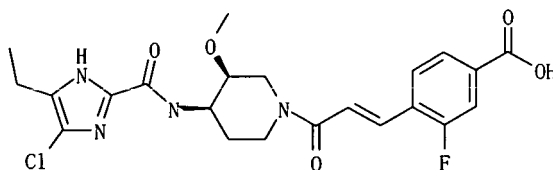
(156a) cis(±)-4-cloro-N-{1-[(2Z)-2-(2,4-dioxo-1,3-tiazolidin-5-ilideno)acetil]-3-metoxipiperidin-4-il}-5-etil-1H-imidazol-2-carboxamida

- 5 Se realizó la misma operación que en el Ejemplo (152a) pero utilizando cis(±)-4-[[4-cloro-5-etil-1H-imidazol-2-il]carbonil]amino]-3-metoxipiperidin-1-carboxilato de terc-butilo obtenido de acuerdo con el procedimiento descrito en Ejemplo (1g) (73,65 mg, 0,19 mmol), una solución de ácido clorhídrico 4 N en acetato de etilo (4 ml), Ácido (2Z)-2-(2,4-dioxo-1,3-tiazolidin-5-ilideno)acético (39,55 mg, 0,23 mmol) (referencia: Journal of the Indian Chemical Society; 42: 1965; 825-830), clorhidrato de WSC (109,48 mg, 0,57 mmol), HOBt (25,74 mg, 0,19 mmol) y diisopropiletilamina (147,63 mg, 1,14 mmol), para obtener 38,6 mg del compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo claro (46 %). Se estima que este compuesto era una mezcla de rotámeros aproximadamente 1:1 de acuerdo con los datos de la RMN.

10 Espectro de RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆ δ (ppm): 1,12-1,15 (3H, m), 1,63-1,76 (2H, m), 2,52-2,59 (2H, m), 2,84-2,99 (1H, m), 3,28-3,31 (1H, m), 3,50-3,60 (4H, m), 4,20-4,36 (2H, m), 4,43-4,46 (1x 1/2H, m), 4,71-4,75 (1x 1/2H, m), 7,49 (1H, s), 7,55-7,68 (1H, m), 12,58 (1H, s a), 13,36 (1H, d, J = 7,32 Hz). Espectro de masas (IEN): m/z 442 (M+H)⁺.

(Ejemplo 157) Ácido cis(±)-4-[(1E)-3-(4-[[4-cloro-5-etil-1H-imidazol-2-il]carbonil]amino)-3-metoxipiperidin-1-il]-3-oxo-1-propen-1-il]-3-fluorobenzoico

(Compuesto n° 157 ejemplificado)



- 20 (157a) cis(±)-4-[(1E)-3-(4-[[4-cloro-5-etil-1H-imidazol-2-il]carbonil]amino)-3-metoxipiperidin-1-il]-3-oxo-1-propen-1-il]-3-fluorobenzoato de metilo

Se realizó la misma operación que en el Ejemplo (152a) pero utilizando cis(±)-4-[[4-cloro-5-etil-1H-imidazol-2-il]carbonil]amino]-3-metoxipiperidin-1-carboxilato de terc-butilo obtenido de acuerdo con el procedimiento descrito en Ejemplo (1g) (73,65 mg, 0,19 mmol), una solución de ácido clorhídrico 4 N en acetato de etilo (4 ml), ácido (2E)-3-[2-fluoro-4-(metoxicarbonil)fenil]-2-propenoico (51,21 mg, 0,23 mmol) (referencia: Journal of Organometallic Chemistry; 682; 1-2; 2003; 20-25), clorhidrato de WSC (109,48 mg, 0,57 mmol), HOBt (25,74 mg, 0,19 mmol) y diisopropiletilamina (147,63 mg, 1,14 mmol), para obtener 89,3 mg del compuesto del título en forma de una sustancia oleosa de color amarillo pálido (95 %). Se estima que este compuesto era una mezcla de rotámeros aproximadamente 2:1 de acuerdo con los datos de la RMN.

30 Espectro de RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 1,27 (3H, t, J = 7,56 Hz), 1,80-1,94 (2H, m), 2,69 (2H, c, J = 7,56 Hz), 3,20-3,26 (1H, m), 3,41-3,50 (5H, m), 3,94 (3H, s), 4,16-4,26 (2H, m), 4,71-4,74 (1x 1/3H, m), 5,13 (1x 2/3H, m), 7,11-7,15 (1H, m), 7,39-7,92 (4H, m), 8,02 (1H, s), 10,79 (1H, s a).

(157b) Ácido cis(±)-4-[(1E)-3-(4-[[4-cloro-5-etil-1H-imidazol-2-il]carbonil]amino)-3-metoxipiperidin-1-il]-3-oxo-1-propen-1-il]-3-fluorobenzoico

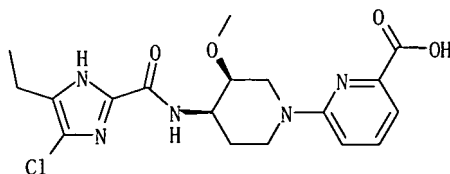
- 35 Se realizó la misma operación que en el Ejemplo (1i) pero utilizando el cis(±)-4-[(1E)-3-(4-[[4-cloro-5-etil-1H-imidazol-2-il]carbonil]amino)-3-metoxipiperidin-1-il]-3-oxo-1-propen-1-il]-3-fluorobenzoato de metilo obtenido en el Ejemplo (157a) (89,3 mg, 0,18 mmol) y una solución acuosa de hidróxido de litio 2 N (3 ml), para obtener 32,4 mg del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (37 %). Se estima que este compuesto era una mezcla de rotámeros aproximadamente 1:1 de acuerdo con los datos de la RMN.

40 Espectro de RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆ δ (ppm): 1,10-1,18 (3H, m), 1,64-1,79 (2H, m), 2,52-2,59 (2H, m), 2,87-2,90 (1H, m), 3,29-3,33 (1H, m), 3,50-3,55 (4H, m), 4,18-4,20 (1H, m), 4,25-4,29 (1x 1/2H, m), 4,42-4,45 (1x 1/2H, m), 4,51-4,55 (1x 1/2H, m), 4,79-4,83 (1x 1/2H, m), 7,43-7,79 (5H, m), 8,06-8,16 (1H, m), 13,37 (1H, s a). Espectro de masas (IEN): m/z 479 (M+H)⁺.

- 45 **(Ejemplo 158) Ácido cis(±)-6-(4-[[4-cloro-5-etil-1H-imidazol-2-il]carbonil]amino)-3-metoxi-**

piperidin-1-il)piridin-2-carboxílico

(Compuesto nº 158 ejemplificado)



5 (158a) cis(±)-6-(4-((4-cloro-5-etil-1H-imidazol-2-il)carbonil]amino)-3-metoxipiperidin-1-il)piridin-2-carboxilato de metilo

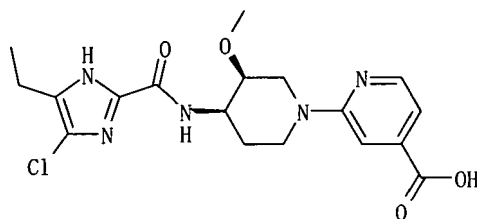
El cis(±)-4-((4-cloro-5-etil-1H-imidazol-2-il)carbonil]amino)-3-metoxipiperidin-1-carboxilato de terc-butilo obtenido de acuerdo con el procedimiento descrito en Ejemplo (1g) (25 mg, 0,06 mmol) se disolvió en metanol (3 ml). Se añadió una solución de ácido clorhídrico 4 N en acetato de etilo (2 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una hora. Tras concentrar a presión reducida, el residuo se disolvió en NMP (0,5 ml). Se añadieron trietilamina (9,81 mg, 0,1 mmol) y 6-bromo-piridin-2-carboxilato de metilo (13,96 mg, 0,06 mmol), y la mezcla se agitó usando un reactor de irradiación de microondas a 150 °C durante 10 minutos. Se añadió agua a la solución de reacción, seguido de extracción con acetato de etilo. Se añadió a la fase acuosa cloruro sódico, seguido de reextracción con acetato de etilo cuatro veces. Las fases orgánicas se combinaron y se secaron con sulfato sódico anhidro. Tras concentrar a presión reducida, el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (disolvente de elución: diclorometano/metanol = 40/1,20/1, 10/1) para obtener 30,6 mg del compuesto del título.

(158b) Ácido cis(±)-6-(4-((4-cloro-5-etil-1H-imidazol-2-il)carbonil]amino)-3-metoxipiperidin-1-il)piridin-2-carboxílico

Se realizó la misma operación que en el Ejemplo (1i) pero utilizando el cis(±)-6-(4-((4-cloro-5-etil-1H-imidazol-2-il)carbonil]amino)-3-metoxipiperidin-1-il)piridin-2-carboxilato de metilo obtenido en el Ejemplo (158a) (66,6 mg, 0,16 mmol) y una solución acuosa de hidróxido de litio 2 N (3 ml), para obtener 21,8 mg del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (34 %). Espectro de RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆ δ (ppm): 1,14 (3H, t, J = 7,57 Hz), 1,61-1,82 (2H, m), 2,52-2,56 (2H, m), 3,02-3,06 (1H, m), 3,29-3,50 (5H, m), 4,11-4,37 (2H, m), 4,72-4,84 (1H, m), 6,95-7,04 (1H, m), 7,16-7,19 (1H, m), 7,54-7,56 (2H, m). Espectro de masas (IEN): m/z 408 (M+H)⁺.

25 **(Ejemplo 159) Ácido cis(±)-2-(4-((4-cloro-5-etil-1H-imidazol-2-il)carbonil]amino)-3-metoxipiperidin-1-il)piridin-4-carboxílico**

(Compuesto nº 159 ejemplificado)



(159a) Clorhidrato de cis(±)-4-cloro-5-etil-N-(3-metoxipiperidin-4-il)-1H-imidazol-2-carboxamida

30 El cis(±)-4-((4-cloro-5-etil-1H-imidazol-2-il)carbonil]amino)-3-metoxipiperidin-1-carboxilato de terc-butilo obtenido de acuerdo con el procedimiento descrito en Ejemplo (1g) (500 mg, 1,29 mmol) se disolvió en metanol (30 ml). Se añadió una solución de ácido clorhídrico 4 N en acetato de etilo (20 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una hora. La concentración a presión reducida proporcionó 419 mg del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (100 %).

(159b) cis(±)-2-(4-((4-cloro-5-etil-1H-imidazol-2-il)carbonil]amino)-3-metoxipiperidin-1-il)piridin-4-carboxilato de etilo

35 Se realizó la misma operación que en el Ejemplo (158a) pero utilizando el clorhidrato de cis(±)-4-cloro-5-etil-N-(3-metoxipiperidin-4-il)-1H-imidazol-2-carboxamida obtenido en el Ejemplo (159a) (38,22 mg, 0,12 mmol), 2-fluoropiridin-4-carboxilato de etilo (20 mg, 0,12 mmol) (referencia: Journal of Medicinal Chemistry; English; 33; 6; 1990; 1667-1675) y diisopropiletilamina (45,85 mg, 0,35 mmol), para obtener 15,3 mg del compuesto del título en forma de una sustancia oleosa de color amarillo (30 %).

40 Espectro de RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 1,22-1,30 (3H, m), 1,40-1,44 (3H, m), 1,99-2,06 (2H, m), 2,37-2,39 (2H, m), 3,02-3,15 (2H, m), 3,37-3,40 (3H, m), 3,49-3,58 (1H, m), 4,27-4,29 (2H, m), 4,35-4,45 (2H, m), 4,87-5,01 (1H, m), 7,12-7,14 (1H, m), 7,24-7,26 (1H, m), 7,45-7,47 (1H, m), 8,25-8,28 (1H, m), 10,70 (1H, s a).

(159c) Ácido cis(±)-2-(4-[[4-cloro-5-etil-1H-imidazol-2-il]carbonil]amino)-3-metoxipiperidin-1-il)piridin-4-carboxílico

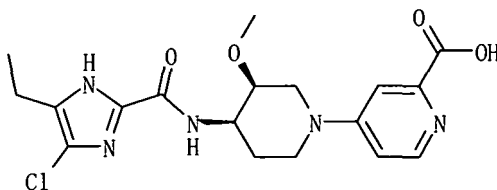
Se realizó la misma operación que en el Ejemplo (1i) pero utilizando el cis(±)-2-(4-[[4-cloro-5-etil-1H-imidazol-2-il]carbonil]amino)-3-metoxipiperidin-1-il)piridin-4-carboxilato de etilo obtenido en el Ejemplo (159b) (15,2 mg, 0,03 mmol) y una solución acuosa de hidróxido de litio 2 N (1 ml), para obtener 3,2 mg del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (23 %).

Espectro de RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆ δ (ppm): 1,11-1,18 (3H, m), 1,71-1,78 (2H, m), 2,52-2,60 (2H, m), 3,29-3,39 (5H, m), 4,09-4,12 (2H, m), 4,68-4,71 (2H, m), 6,97 (1H, d, J = 4,88 Hz), 7,22 (1H, s), 7,56 (1H, d, J = 8,30 Hz), 8,21 (1H, d, J = 4,88 Hz), 13,37 (1H, s a).

Espectro de masas (BAR): m/z 408 (M+H)⁺.

10 **(Ejemplo 160) Ácido cis(±)-2-(4-[[4-cloro-5-etil-1H-imidazol-2-il]carbonil]amino)-3-metoxipiperidin-1-il)piridin-4-carboxílico**

(Compuesto n° 160 ejemplificado)



(160a) Clorhidrato de cis(±)-[3-metoxipiperidin-4-il]carbamato de bencilo

15 El cis(±)-4-[[4-(benciloxi)carbonil]amino]-3-metoxipiperidin-1-carboxilato de terc-butilo obtenido en el Ejemplo (40a) (800 mg, 2,2 mmol) se disolvió en metanol (40 ml). Se añadió una solución de ácido clorhídrico 4 N en acetato de etilo (30 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una hora. La concentración a presión reducida proporcionó 691 mg del compuesto del título en forma de una sustancia oleosa incolora (100 %).

(160b) cis(±)-4-(4-[[4-(Benciloxi)carbonil]amino]-3-metoxipiperidin-1-il)piridin-2-carboxilato de metilo

20 El clorhidrato de cis(±)-[3-metoxipiperidin-4-il]carbamato de bencilo obtenido en el Ejemplo (160a) (192,83 mg, 0,64 mmol) y 4-cloropiridin-2-carboxilato de metilo (100 mg, 0,58 mmol) se disolvieron en dioxano (3 ml) y DMF (1 ml). Se añadieron acetato de paladio (26,17 mg, 0,12 mmol), BINAP (145,16 mg, 0,23 mmol) y carbonato de cesio (569,68 mg, 1,75 mmol), y la mezcla se agitó usando un reactor de irradiación de microondas a 160 °C durante 40 minutos. Se añadió agua a la solución de reacción, seguido de extracción con acetato de etilo. Después, la fase orgánica se secó con sulfato sódico anhidro y se concentró a presión reducida. A continuación, el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (disolvente de elución: diclorometano/metanol = 40/1, 20/1, 10/1) para obtener 74,8 mg del compuesto del título en forma de una sustancia oleosa de color amarillo. Espectro de masas (BAR): m/z 400 (M+H)⁺.

(160c) cis(±)-4-(4-Amino-3-metoxipiperidin-1-il)piridin-2-carboxilato de metilo

30 El cis(±)-4-(4-[[4-(benciloxi)carbonil]amino]-3-metoxipiperidin-1-il)piridin-2-carboxilato de metilo obtenido en el Ejemplo (160b) (74,8 mg) se disolvió en etanol (10 ml). Se añadió un catalizador de paladio al 10 % sobre carbono (100 mg), y la mezcla se agitó bajo atmósfera de hidrógeno durante la noche. La solución de reacción se filtró a través de celite y a continuación se concentró a presión reducida para obtener 21,2 mg del compuesto del título en forma de una sustancia oleosa incolora. El compuesto resultante se utilizó en la siguiente reacción sin purificación. Espectro de masas (BAR): m/z 266 (M+H)⁺.

(160d) cis(±)-4-(4-[[4-Cloro-5-etil-1H-imidazol-2-il]carbonil]amino)-3-metoxipiperidin-1-il)piridin-2-carboxilato de metilo

40 Se realizó la misma operación que en el Ejemplo (1g) pero utilizando el cis(±)-4-(4-amino-3-metoxipiperidin-1-il)piridin-2-carboxilato de metilo obtenido en el Ejemplo (160c) (21,2 mg, 0,08 mmol), ácido 4-cloro-5-etil-1H-imidazol-2-carboxílico obtenido de acuerdo con el procedimiento descrito en Ejemplo (1d) (14 mg, 0,08 mmol), clorhidrato de WSC (45,98 mg, 0,24 mmol) y HOBT (10,81 mg, 0,08 mmol), para obtener 13,8 mg del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco.

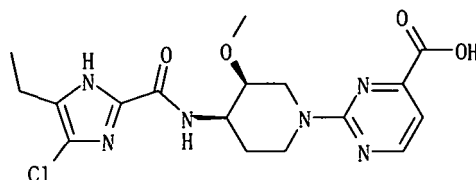
(160e) Ácido cis(±)-2-(4-[[4-cloro-5-etil-1H-imidazol-2-il]carbonil]amino)-3-metoxipiperidin-1-il)piridin-4-carboxílico

45 Se realizó la misma operación que en el Ejemplo (1i) pero utilizando el cis(±)-4-(4-[[4-cloro-5-etil-1H-imidazol-2-il]carbonil]amino)-3-metoxipiperidin-1-il)piridin-2-carboxilato de metilo obtenido en el Ejemplo (160d) (13,8 mg, 0,03 mmol) y una solución acuosa de hidróxido de litio 2 N (1 ml), para obtener 1,7 mg del compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo claro (13 %). Espectro de RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆ δ (ppm): 1,14 (3H, t, J = 7,57 Hz), 1,61-1,90 (2H, m), 2,52-2,58 (2H, m), 3,01-3,63 (6H, m), 4,13-4,17 (1H, m), 4,22-4,31 (1H, m), 4,43-4,52 (1H, m), 7,14 (1H, dd, J = 7,08, 2,81 Hz), 7,43 (1H, d, J = 2,81 Hz), 7,70 (1H, d,

J = 8,30 Hz), 7,97 (1H, d, J = 7,08 Hz).

(Ejemplo 161) Ácido cis(±)-2-(4-[[4-cloro-5-etil-1H-imidazol-2-il]carbonil]amino)-3-metoxipiperidin-1-il)pirimidin-4-carboxílico

(Compuesto nº 161 ejemplificado)



5 (161a) cis(±)-2-(4-[[4-Cloro-5-etil-1H-imidazol-2-il]carbonil]amino)-3-metoxipiperidin-1-il)pirimidin-4-carboxilato de metilo

10 Se realizó la misma operación que en el Ejemplo (158a) pero utilizando el clorhidrato de cis(±)-4-cloro-5-etil-N-(3-metoxipiperidin-4-il)-1H-imidazol-2-carboxamida obtenido en el Ejemplo (159a) (127,36 mg, 0,39 mmol), 2-cloro-pirimidin-4-carboxilato de metilo (68 mg, 0,39 mmol) (referencia: documento US 5591853 A1) y diisopropiletilamina (152,79 mg, 1,18 mmol), para obtener 95,8 mg del compuesto del título en forma de una sustancia oleosa de color amarillo (58 %).

15 Espectro de RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 1,24-1,31 (3H, m), 1,78-2,05 (2H, m), 2,70 (2H, c, J = 7,49 Hz), 3,00-3,03 (2H, m), 3,39 (3H, s), 3,49-3,53 (1H, m), 3,95 (3H, s), 4,23-4,33 (1H, m), 4,86-4,96 (1H, m), 5,25-5,35 (1H, m), 7,09-7,13 (1H, m), 7,46-7,52 (1H, m), 8,48-8,49 (1H, m), 11,14 (1H, s a).

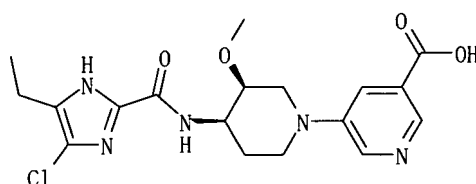
(161b) Ácido cis(±)-2-(4-[[4-cloro-5-etil-1H-imidazol-2-il]carbonil]amino)-3-metoxipiperidin-1-il)pirimidin-4-carboxílico

20 Se realizó la misma operación que en el Ejemplo (1i) pero utilizando el cis(±)-2-(4-[[4-cloro-5-etil-1H-imidazol-2-il]carbonil]amino)-3-metoxipiperidin-1-il)pirimidin-4-carboxilato de metilo obtenido en el Ejemplo (161a) (95,8 mg, 0,23 mmol), y una solución acuosa de hidróxido de litio 2 N (3 ml), para obtener 58,4 mg del compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo claro (58 %).

Espectro de RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 1,14 (3H, t, J = 7,45 Hz), 1,64-1,77 (2H, m), 2,51-2,59 (2H, m), 3,07-3,10 (2H, m), 3,30 (3H, s), 3,51-3,53 (1H, m), 4,19-4,21 (1H, m), 4,67-4,70 (1H, m), 5,03-5,07 (1H, m), 6,92-6,97 (1H, m), 7,54 (1H, d, J = 8,54 Hz), 8,43-8,50 (1H, m), 13,38 (1H, s a). Espectro de masas (IEN): m/z 409 (M+H)⁺.

25 **(Ejemplo 162) Ácido cis(±)-5-(4-[[4-cloro-5-etil-1H-imidazol-2-il]carbonil]amino)-3-metoxipiperidin-1-il)piridin-3-carboxílico**

(Compuesto nº 162 ejemplificado)



(162a) cis(±)-5-(4-[[4-cloro-5-etil-1H-imidazol-2-il]carbonil]amino)-3-metoxipiperidin-1-il)piridin-3-carboxilato de etilo

30 Se realizó la misma operación que en el Ejemplo (160b) pero utilizando el clorhidrato de cis(±)-(3-metoxipiperidin-4-il)-carbamato de bencilo obtenido en el Ejemplo (160a) (832 mg, 2,76 mmol), 5-bromopiridin-3-carboxilato de etilo (530 mg, 2,3 mmol), acetato de paladio (51,72 mg, 0,23 mmol), BINAP (286,89 mg, 0,46 mmol), y carbonato de cesio (2,25 g, 6,91 mmol), para obtener 487 mg del compuesto del título en forma de una sustancia oleosa de color amarillo.

35 Espectro de RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 1,38-1,43 (3H, m), 1,87-2,04 (2H, m), 2,94-3,02 (2H, m), 3,40 (3H, s), 3,50-3,55 (1H, m), 3,68-3,70 (1H, m), 3,90-3,94 (2H, m), 4,37-4,42 (2H, m), 5,12 (2H, s), 5,22-5,30 (1H, m), 7,26-7,27 (1H, m), 7,33-7,45 (7H, m).

(162 b) cis(±)-5-(4-Amino-3-metoxipiperidin-1-il)piridin-3-carboxilato de etilo

40 Se realizó la misma operación que en el Ejemplo (160c) pero utilizando el cis(±)-4-(4-[[4-cloro-5-etil-1H-imidazol-2-il]carbonil]amino)-3-metoxipiperidin-1-il)piridin-2-carboxilato de metilo obtenido en el Ejemplo (162a) (436 mg) y un catalizador de paladio al 10 % sobre carbono (500 mg), para obtener 137,5 mg del compuesto del título en forma de una sustancia oleosa incolora. El compuesto resultante se utilizó en la siguiente reacción sin purificación.

(162c) *cis*(±)-5-(4-[[4-cloro-5-etil-1H-imidazol-2-il)carbonil]amino]-3-metoxipiperidin-1-il)piridin-3-carboxilato de etilo

Se realizó la misma operación que en el Ejemplo (1g) pero utilizando el *cis*(±)-5-(4-amino-3-metoxipiperidin-1-il)piridin-3-carboxilato de etilo obtenido en el Ejemplo (162b) (137,5 mg, 0,49 mmol), ácido 4-cloro-5-etil-1H-imidazol-2-carboxílico obtenido de acuerdo con el procedimiento descrito en Ejemplo (1d) (82 mg, 0,47 mmol), clorhidrato de WSC (270 mg, 1,41 mmol) y HOBt (63,4 mg, 0,47 mmol), para obtener 132 mg del compuesto del título en forma de una sustancia oleosa de color amarillo pálido (65 %).

Espectro de RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 1,27 (3H, t, J = 7,57 Hz), 1,41 (3H, t, J = 7,11 Hz), 1,86-1,90 (1H, m), 2,09-2,19 (1H, m), 2,70 (2H, c, J = 7,57 Hz), 2,93-3,05 (2H, m), 3,44 (3H, s), 3,57 (1H, s a), 3,74-3,77 (1H, m), 4,00-4,03 (1H, m), 4,22-4,29 (1H, m), 4,41 (2H, c, J = 7,11 Hz), 7,48 (1H, d, J = 8,79 Hz), 7,77-7,80 (1H, m), 8,48 (1H, d, J = 2,93 Hz), 8,66-8,69 (1H, m), 11,00 (1H, s a).

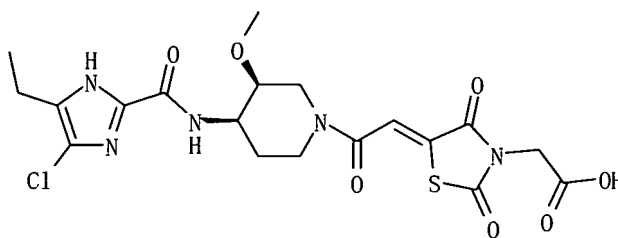
(162d) Ácido *cis*(±)-5-(4-[[4-cloro-5-etil-1H-imidazol-2-il)carbonil]amino]-3-metoxipiperidin-1-il)piridin-3-carboxílico

Se realizó la misma operación que en el Ejemplo (1i) pero utilizando el *cis*(±)-5-(4-[[4-cloro-5-etil-1H-imidazol-2-il)carbonil]amino]-3-metoxipiperidin-1-il)piridin-3-carboxilato de etilo obtenido en el Ejemplo (162c) (132 mg, 0,3 mmol) y una solución acuosa de hidróxido de litio 2 N (3 ml), para obtener 59,6 mg del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (48 %). Espectro de RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 1,14 (3H, t, J = 7,57 Hz), 1,67-1,76 (1H, m), 1,86-2,01 (1H, m), 2,52-2,59 (2H, m), 3,00-3,13 (2H, m), 3,31 (3H, s), 3,53-3,58 (1H, m), 3,70-3,81 (1H, m), 4,05-4,21 (2H, m), 7,60 (1H, d, J = 8,30 Hz), 7,65-7,69 (1H, m), 8,43 (1H, d, J = 1,46 Hz), 8,55 (1H, d, J = 2,93 Hz), 13,37 (1H, s a).

Espectro de masas (BAR): m/z 408 (M+H)⁺.

(Ejemplo 163) Ácido *cis*(±)-{(5Z)-5-[2-(4-[[4-cloro-5-etil-1H-imidazol-2-il)carbonil]amino]-3-metoxipiperidin-1-il)-2-oxoetilideno]-2,4-dioxo-1,3-tiazolidin-3-il}acético

(Compuesto n° 163 ejemplificado)



(163a) *cis*(±)-{(5Z)-5-[2-(4-[[4-cloro-5-etil-1H-imidazol-2-il)carbonil]amino]-3-metoxipiperidin-1-il)-2-oxoetilideno]-2,4-dioxo-1,3-tiazolidin-3-il}acetato de terc-butilo

La *cis*(±)-4-cloro-N-{1-[(2Z)-2-(2,4-dioxo-1,3-tiazolidin-5-ilideno)acetil]-3-metoxipiperidin-4-il}-5-etil-1H-imidazol-2-carboxamida obtenida en el Ejemplo (156) (28 mg, 0,06 mmol) se disolvió en DMF (5 ml). Se añadieron bromoacetato de etilo (12,4 mg, 0,06 mmol) y carbonato sódico (6,72 mg, 0,06 mmol), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente. Se añadió acetato de etilo a la solución de reacción, y la fase orgánica se lavó con solución acuosa saturada de salmuera y se secó con sulfato sódico anhidro. Tras concentrar a presión reducida, el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (disolvente de elución: diclorometano/metanol = 40/1,20/1, 10/1) para obtener 21,4 mg del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (61 %).

Espectro de masas (BAR): m/z 556 (M+H)⁺.

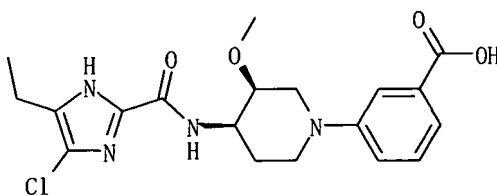
(163b) Ácido *cis*(±)-{(5Z)-5-[2-(4-[[4-cloro-5-etil-1H-imidazol-2-il)carbonil]amino]-3-metoxipiperidin-1-il)-2-oxoetilideno]-2,4-dioxo-1,3-tiazolidin-3-il}acético

El *cis*(±)-{(5Z)-5-[2-(4-[[4-cloro-5-etil-1H-imidazol-2-il)carbonil]amino]-3-metoxipiperidin-1-il)-2-oxoetilideno]-2,4-dioxo-1,3-tiazolidin-3-il}acetato de terc-butilo obtenido en el Ejemplo (163a) (20,4 mg, 0,04 mmol) se disolvió en metanol (4 ml). Se añadió una solución de ácido trifluoroacético al 20 % en diclorometano (5 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente. El disolvente orgánico se evaporó a presión reducida, y a continuación el residuo se lavó con éter. El sólido se recogió mediante filtración para obtener 7,79 mg del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (43 %).

Espectro de RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 1,11-1,18 (3H, m), 1,70-1,72 (2H, m), 2,52-2,57 (2H, m), 2,91-2,99 (1H, m), 3,31 (3H, s), 3,49-3,59 (2H, m), 4,14-4,40 (4H, m), 4,45-4,83 (2H, m), 7,57-7,71 (2H, m), 13,32-13,40 (1H, m). Espectro de masas (IEN): m/z 500 (M+H)⁺.

(Ejemplo 164) Ácido *cis*(±)-3-(4-[[4-cloro-5-etil-1H-imidazol-2-il)carbonil]amino]-3-metoxipiperidin-1-il)benzoico

(Compuesto n° 164 ejemplificado)



(164a) cis(±)-3-(4-Amino-3-metoxipiperidin-1-il)benzoato de metilo

Se realizó la misma operación que en el Ejemplo (160c) pero utilizando el
 5 cis(±)-3-(4-((benciloxi)carbonyl)amino)-3-metoxipiperidin-1-il)benzoato de metilo obtenido en el Ejemplo (42a) (180 mg) y un catalizador de paladio al 10 % sobre carbono (150 mg), para obtener 104,5 mg del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco. El compuesto resultante se utilizó en la siguiente reacción sin purificación.

(164b) cis(±)-3-(4-((4-Cloro-5-etil-1H-imidazol-2-il)carbonyl)amino)-3-metoxipiperidin-1-il)benzoato de metilo

Se realizó la misma operación que en el Ejemplo (1g) pero utilizando el cis(±)-3-(4-amino-3-metoxi-
 10 piperidin-1-il)benzoato de metilo obtenido en el Ejemplo (164a) (116,41 mg, 0,44 mmol), ácido 4-cloro-5-etil-1H-imidazol-2-carboxílico obtenido de acuerdo con el procedimiento descrito en Ejemplo (1d) (73 mg, 0,42 mmol), clorhidrato de WSC (241,23 mg, 1,26 mmol) y HOBT (56,72 mg, 0,42 mmol), para obtener 148,3 mg del compuesto del título en forma de una sustancia oleosa de color amarillo pálido (81 %).

Espectro de RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 1,27 (3H, t, J = 7,56 Hz), 1,83-1,94 (1H, m), 2,09-2,21 (1H, m), 2,70
 15 (2H, c, J = 7,56 Hz), 2,89-2,98 (2H, m), 3,45 (3H, s), 3,57 (1H, s a), 3,64-3,73 (1H, m), 3,91 (3H, s), 3,91-4,00 (1H, m), 4,20-4,28 (1H, m), 7,14-7,16 (1H, m), 7,29-7,35 (1H, m), 7,47-7,54 (2H, m), 7,61-7,63 (1H, m), 11,01 (1H, s a).

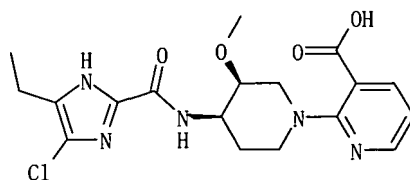
(164c) Ácido cis(±)-3-(4-((4-cloro-5-etil-1H-imidazol-2-il)carbonyl)amino)-3-metoxipiperidin-1-il)benzoico

Se realizó la misma operación que en el Ejemplo (1i) pero utilizando el
 20 cis(±)-3-(4-((4-cloro-5-etil-1H-imidazol-2-il)carbonyl)amino)-3-metoxipiperidin-1-il)benzoato de metilo obtenido en el Ejemplo (164b) (148,3 mg, 0,35 mmol) y una solución acuosa de hidróxido de litio 2 N (3 ml), para obtener 27,2 mg del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (19 %).

Espectro de masas (BAR): m/z 407 (M+H)⁺.

**(Ejemplo 165) Ácido cis(±)-2-(4-((4-cloro-5-etil-1H-imidazol-2-il)carbonyl)amino)-3-metoxi-
 piperidin-1-il)piridin-3-carboxílico**

(Compuesto n° 165 ejemplificado)



25 (165a) cis(±)-2-(4-((4-Cloro-5-etil-1H-imidazol-2-il)carbonyl)amino)-3-metoxipiperidin-1-il)piridin-3-carboxilato de metilo

Se realizó la misma operación que en el Ejemplo (158a) pero utilizando el clorhidrato de
 30 cis(±)-4-cloro-5-etil-N-(3-metoxipiperidin-4-il)-1H-imidazol-2-carboxamida obtenido en el Ejemplo (159a) (62,51 mg, 0,19 mmol), 2-fluoro-piridin-3-carboxilato de metilo (68 mg, 0,39 mmol) y diisopropiletilamina (75 mg, 0,58 mmol), para obtener 65,2 mg del compuesto del título como una sustancia oleosa de color pardo (80 %).

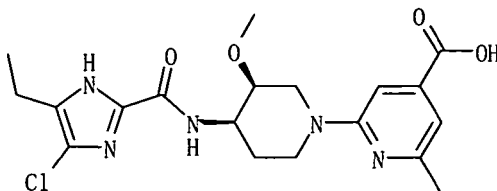
Espectro de RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 1,26 (3H, t, J = 7,56 Hz), 1,74-1,76 (1H, m), 2,10-2,12 (1H, m),
 2,65-2,74 (2H, m), 3,10-3,20 (1H, m), 3,29 (3H, s), 3,37-3,50 (2H, m), 3,80-3,83 (1H, m), 3,90 (3H, s), 4,23-4,26 (2H,
 m), 6,69-6,75 (1H, m), 7,46 (1H, d, J = 7,80 Hz), 7,93-8,00 (1H, m), 8,22-8,29 (1H, m), 10,99 (1H, s a).

35 (165b) Ácido cis(±)-2-(4-((4-cloro-5-etil-1H-imidazol-2-il)carbonyl)amino)-3-metoxipiperidin-1-il)piridin-3-carboxílico

Se realizó la misma operación que en el Ejemplo (1i) pero utilizando el
 40 cis(±)-2-(4-((4-cloro-5-etil-1H-imidazol-2-il)carbonyl)amino)-3-metoxipiperidin-1-il)piridin-3-carboxilato de metilo obtenido en el Ejemplo (165a) (65,2 mg, 0,15 mmol) y una solución acuosa de hidróxido de litio 2 N (2 ml), para obtener 27,6 mg del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (44 %). Espectro de RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 1,14 (3H, t, J = 7,44 Hz), 1,64-1,67 (1H, m), 1,93-1,98 (1H, m), 2,52-2,58 (2H, m), 3,10-3,22 (5H, m), 3,49 (1H, s a), 3,74-3,77 (1H, m), 3,95-3,99 (1H, m), 4,16-4,23 (1H, m), 6,86 (1H, dd, J = 7,50, 4,70 Hz), 7,51 (1H, d, J = 8,54 Hz), 7,95 (1H, dd, J = 7,50, 1,95 Hz), 8,28 (1H, dd, J = 4,70, 1,95 Hz), 13,35 (1H, s a). Espectro de masas (IEN): m/z 408 (M+H)⁺.

(Ejemplo 166) Ácido cis(±)-2-(4-[[4-cloro-5-etil-1H-imidazol-2-il]carbonil]amino)-3-metoxipiperidin-1-il)-6-metilpiridin-4-carboxílico

(Compuesto nº 166 ejemplificado)



5 (166a) cis(±)-2-(4-[[Benciloxi]carbonil]amino)-3-metoxipiperidin-1-il)-6-metilpiridin-4-carboxilato de metilo

Se realizó la misma operación que en el Ejemplo (42a) pero utilizando el clorhidrato de cis(±)-(3-metoxipiperidin-4-il)-carbamato de bencilo obtenido en el Ejemplo (160a) (384 mg, 1,45 mmol), 2-cloro-6-metilpiridin-4-carboxilato de metilo (243 mg, 1,31 mmol), acetato de paladio (32,7 mg, 0,15 mmol), BINAP (181 mg, 0,29 mmol) y carbonato de cesio (1,42 g, 4,36 mmol), para obtener 40,1 mg del compuesto del título en forma de una sustancia oleosa de color amarillo (6,7 %).

10

Espectro de masas (BAR): m/z 414 (M+H)⁺.

(166b) cis(±)-2-(4-Amino-3-metoxipiperidin-1-il)-6-metilpiridin-4-carboxilato de metilo

Se realizó la misma operación que en el Ejemplo (160c) pero utilizando el cis(±)-2-(4-[[benciloxi]carbonil]amino)-3-metoxipiperidin-1-il)-6-metilpiridin-4-carboxilato de metilo obtenido en el Ejemplo (166a) (38,8 mg) y un catalizador de paladio al 10 % sobre carbono (40 mg), para obtener 23,9 mg del compuesto del título en forma de una sustancia oleosa incolora. El compuesto resultante se utilizó en la siguiente reacción sin purificación.

15

(166c) cis(±)-2-(4-[[4-Cloro-5-etil-1H-imidazol-2-il]carbonil]amino)-3-metoxipiperidin-1-il)-6-metilpiridin-4-carboxilato de metilo

Se realizó la misma operación que en el Ejemplo (1g) pero utilizando cis(±)-2-(4-amino-3-metoxipiperidin-1-il)-6-metilpiridin-4-carboxilato de metilo obtenido en el Ejemplo (166b) (23,9 mg, 0,44 mmol), ácido 4-cloro-5-etil-1H-imidazol-2-carboxílico obtenido de acuerdo con el procedimiento descrito en Ejemplo (1d) (14 mg, 0,08 mmol), clorhidrato de WSC (46,8 mg, 0,24 mmol) y HOBt (11 mg, 0,08 mmol), para obtener 30,4 mg del compuesto del título en forma de una sustancia oleosa de color amarillo pálido (86 %). Espectro de masas (IEN): m/z 436 (M+H)⁺.

20

25

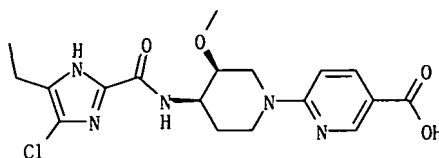
(166d) Ácido cis(±)-2-(4-[[4-cloro-5-etil-1H-imidazol-2-il]carbonil]amino)-3-metoxipiperidin-1-il)-6-metilpiridin-4-carboxílico

Se realizó la misma operación que en el Ejemplo (1i) pero añadiendo el cis(±)-2-(4-[[4-cloro-5-etil-1H-imidazol-2-il]carbonil]amino)-3-metoxipiperidin-1-il)-6-metilpiridin-4-carboxilato de metilo obtenido en el Ejemplo (166c) (30,4 mg, 0,07 mmol) y una solución acuosa de hidróxido de litio 2 N, para obtener el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco.

30

(Ejemplo 167) Ácido cis(±)-6-(4-[[4-cloro-5-etil-1H-imidazol-2-il]carbonil]amino)-3-metoxipiperidin-1-il)piridin-3-carboxílico

(Compuesto nº 167 ejemplificado)



35 (167a) cis(±)-6-(4-[[4-Cloro-5-etil-1H-imidazol-2-il]carbonil]amino)-3-metoxipiperidin-1-il)piridin-3-carboxilato de metilo

Se realizó la misma operación que en el Ejemplo (158a) pero utilizando el clorhidrato de cis(±)-4-cloro-5-etil-N-(3-metoxipiperidin-4-il)-1H-imidazol-2-carboxamida obtenido en el Ejemplo (159a) (104 mg, 0,32 mmol), 6-fluoropiridin-3-carboxilato de metilo (50 mg, 0,32 mmol) y diisopropiletilamina (125 mg, 0,97 mmol), para obtener 130 mg del compuesto del título como una sustancia oleosa de color pardo (96 %).

40

Espectro de RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 1,26 (3H, t, J = 7,56 Hz), 1,81-2,06 (2H, m), 2,66-2,72 (2H, m), 2,93-3,16 (2H, m), 3,34-3,53 (4H, m), 3,87 (3H, s), 4,22-4,34 (2H, m), 5,03-5,12 (1H, m), 6,61 (1H, d, J = 9,09 Hz),

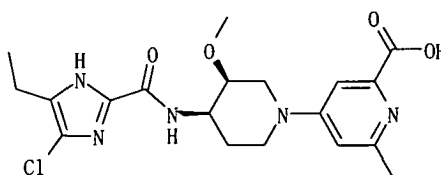
7,40-7,47 (1H, m), 8,01 (1H, dd, J = 9,09, 2,26 Hz), 8,78 (1H, d, J = 2,26 Hz), 10,82 (1H, s a).

(167b) Ácido cis(±)-6-(4-((4-cloro-5-etil-1H-imidazol-2-il)carbonil)amino)-3-metoxipiperidin-1-il)piridin-3-carboxílico

Se realizó la misma operación que en el Ejemplo (1i) pero utilizando el
 5 cis(±)-6-(4-((4-cloro-5-etil-1H-imidazol-2-il)carbonil)amino)-3-metoxipiperidin-1-il)piridin-3-carboxilato de metilo
 obtenido en el Ejemplo (167a) (128 mg, 0,3 mmol) y una solución acuosa de hidróxido de litio 2 N (5 ml), para obtener
 76,5 mg del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (62 %). Espectro de RMN ¹H (400 MHz,
 DMSO-d₆ δ (ppm): 1,14 (3H, t, J = 7,56 Hz), 1,71-1,76 (2H, m), 2,52-2,59 (2H, m), 3,08-3,18 (2H, m), 3,29 (3H, s), 3,53
 (1H, s a), 4,16-4,26 (1H, m), 4,35-4,41 (1H, m), 4,79-4,83 (1H, m), 6,90 (1H, d, J = 9,02 Hz), 7,56 (1H, d, J = 8,54 Hz),
 7,89 (1H, dd, J = 9,02, 2,44 Hz), 8,60 (1H, d, J = 2,44 Hz), 12,43 (1H, s a), 13,36 (1H, s a). Espectro de masas (IEN):
 10 m/z 408 (M+H)⁺.

**(Ejemplo 168) Ácido cis(±)-4-(4-((4-cloro-5-etil-1H-imidazol-2-il)carbonil)amino)-3-metoxi-
 piperidin-1-il)-6-metilpiridin-2-carboxílico**

(Compuesto n° 168 ejemplificado)



15 (168a) cis(±)-4-(4-((Benciloxi)carbonil)amino)-3-metoxipiperidin-1-il)-6-metilpiridin-2-carboxilato de metilo

Se realizó la misma operación que en el Ejemplo (42a) pero utilizando el clorhidrato de cis(±)-(3-metoxi-
 piperidin-4-il)-carbamato de bencilo obtenido en el Ejemplo (160a) (409 mg, 1,36 mmol),
 4-cloro-6-metilpiridin-2-carboxilato de etilo (272 mg, 1,36 mmol), acetato de paladio (30,6 mg, 0,14 mmol), BINAP
 (169 mg, 0,27 mmol) y carbonato de cesio (1,33 g, 4,08 mmol), para obtener 194 mg del compuesto del título en forma
 20 de una sustancia oleosa de color amarillo.

Espectro de RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 1,42 (3H, t, J = 7,11 Hz), 1,86-1,88 (2H, m), 2,53 (3H, s), 2,94-3,02 (2H,
 m), 3,35 (3H, s), 3,48-3,50 (1H, m), 3,86-3,89 (2H, m), 4,10-4,12 (1H, m), 4,45 (2H, c, J = 7,11 Hz), 5,12 (2H, s),
 5,20-5,23 (1H, m), 6,63-6,66 (1H, m), 7,34-7,43 (5H, m), 8,01-8,04 (1H, m).

(168b) cis(±)-4-(4-Amino-3-metoxipiperidin-1-il)-6-metilpiridin-2-carboxilato de metilo

25 Se realizó la misma operación que en el Ejemplo (160c) pero utilizando el
 cis(±)-4-(4-((benciloxi)carbonil)amino)-3-metoxipiperidin-1-il)-6-metilpiridin-2-carboxilato de metilo obtenido en el
 Ejemplo (168a) (190 mg) y un catalizador de paladio al 10 % sobre carbono (200 mg), para obtener 129 mg del
 compuesto del título en forma de una sustancia oleosa incolora. El compuesto resultante se utilizó en la siguiente
 reacción sin purificación.

30 (168c) cis(±)-4-(4-((4-Cloro-5-etil-1H-imidazol-2-il)carbonil)amino)-3-metoxipiperidin-1-il)-6-metilpiridin-2-carboxilato
 de metilo

Se realizó la misma operación que en el Ejemplo (1g) pero utilizando cis(±)-4-(4-amino-3-metoxi-
 piperidin-1-il)-6-metilpiridin-2-carboxilato de metilo obtenido en el Ejemplo (168b) (129 mg, 0,44 mmol), ácido
 4-cloro-5-etil-1H-imidazol-2-carboxílico obtenido de acuerdo con el procedimiento descrito en Ejemplo (1d) (64 mg,
 0,37 mmol), clorhidrato de WSC (211 mg, 1,1 mmol) y HOBt (49,7 mg, 0,37 mmol), para obtener 174 mg del
 35 compuesto del título en forma de una sustancia oleosa de color amarillo pálido. Espectro de masas (IEN): m/z 450
 (M+H)⁺.

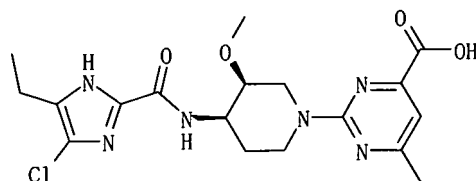
(168d) ácido cis(±)-4-(4-((4-Cloro-5-etil-1H-imidazol-2-il)carbonil)amino)-3-metoxipiperidin-1-il)-6-y un catalizador de
 paladio al 10 % sobre carbono-2-carboxílico

40 Se realizó la misma operación que en el Ejemplo (1i) pero usando el
 cis(±)-4-(4-((4-cloro-5-etil-1H-imidazol-2-il)carbonil)amino)-3-metoxipiperidin-1-il)-6-metilpiridin-2-carboxilato
 de metilo obtenido en el Ejemplo (168c) (168 mg, 0,37 mmol) y una solución acuosa de hidróxido de litio 2 N (4 ml), para
 obtener 3,1 mg del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (2 %).

45 Espectro de RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆ δ (ppm): 1,14 (3H, t, J = 7,56 Hz), 1,78-1,81 (2H, m), 2,48-2,52 (3H, m),
 2,52-2,58 (2H, m), 3,32-3,36 (5H, m), 3,61 (1H, s a), 4,15-4,31 (2H, m), 4,47-4,54 (1H, m), 7,10 (1H, s), 7,36 (1H, s),
 7,69 (1H, d, J = 8,05 Hz), 13,36 (1H, s a). Espectro de masas (IEN): m/z 422 (M+H)⁺.

**(Ejemplo 169) Ácido cis(±)-2-(4-((4-cloro-5-etil-1H-imidazol-2-il)carbonil)amino)-3-metoxi-
 piperidin-1-il)-6-metilpiridin-4-carboxílico**

(Compuesto n° 169 ejemplificado)



(169a) cis(±)-2-(4-((4-cloro-5-etil-1H-imidazol-2-il)carbonil]amino)-3-metoxi-
piperidin-1-il)-6-metilpirimidin-4-carboxilato de metilo

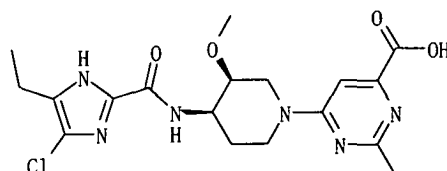
- 5 Se realizó la misma operación que en el Ejemplo (158a) pero utilizando el clorhidrato de cis(±)-4-cloro-5-etil-N-(3-metoxipiperidin-4-il)-1H-imidazol-2-carboxamida obtenido en el Ejemplo (159a) (90,9 mg, 0,28 mmol), 2-cloro-6-metilpirimidin-4-carboxilato de metilo (50 mg, 0,27 mmol) y diisopropiletilamina (104 mg, 0,8 mmol), para obtener 58,4 mg del compuesto del título como una sustancia oleosa de color pardo (50 %).
10 Espectro de RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 1,27 (3H, t, J = 7,56 Hz), 1,77-1,95 (2H, m), 2,41 (3H, s), 2,70 (2H, c, J = 7,56 Hz), 2,94-3,04 (2H, m), 3,40 (3H, s), 3,50 (1H, s a), 3,93 (3H, s), 4,23-4,32 (1H, m), 4,91-4,98 (1H, m), 5,29-5,35 (1H, m), 7,01 (1H, s), 7,50 (1H, d, J = 8,54 Hz), 11,23 (1H, s a).

(169b) Ácido cis(±)-2-(4-((4-cloro-5-etil-1H-imidazol-2-il)carbonil]amino)-3-metoxi-
piperidin-1-il)-6-metilpirimidin-4-carboxílico

- 15 Se realizó la misma operación que en el Ejemplo (1i) pero usando el cis(±)-2-(4-((4-cloro-5-etil-1H-imidazol-2-il)carbonil]amino)-3-metoxipiperidin-1-il)-6-metilpirimidin-4-carboxilato de metilo obtenido en el Ejemplo (169a) (58,4 mg, 0,13 mmol) y una solución acuosa de hidróxido de litio 2 N (2 ml), para obtener 9,6 mg del compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo claro (17 %).
20 Espectro de RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 1,14 (3H, t, J = 7,56 Hz), 1,62-1,78 (2H, m), 2,36 (3H, s), 2,53-2,59 (2H, m), 3,30-3,40 (6H, m), 4,19-4,22 (1H, m), 4,70-4,74 (1H, m), 5,07-5,11 (1H, m), 6,95 (1H, s), 7,52 (1H, d, J = 8,54 Hz). Espectro de masas (IEN): m/z 423 (M+H)⁺.

**(Ejemplo 170) Ácido cis(±)-6-(4-((4-cloro-5-etil-1H-imidazol-2-il)carbonil]amino)-3-metoxi-
piperidin-1-il)-2-metilpiridin-4-carboxílico**

(Compuesto n° 170 ejemplificado)



- 25 (170a) cis(±)-6-(4-((4-cloro-5-etil-1H-imidazol-2-il)carbonil]amino)-3-metoxi-
piperidin-1-il)-2-metilpirimidin-4-carboxilato de etilo

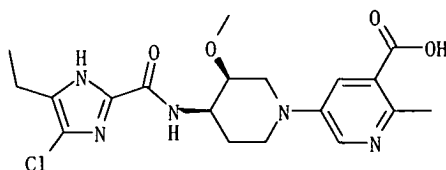
- 30 Se realizó la misma operación que en el Ejemplo (158a) pero utilizando el clorhidrato de cis(±)-4-cloro-5-etil-N-(3-metoxipiperidin-4-il)-1H-imidazol-2-carboxamida obtenido en el Ejemplo (159a) (94,7 mg, 0,29 mmol), 6-cloro-2-metilpirimidin-4-carboxilato de etilo (56 mg, 0,28 mmol) (referencia: Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters; 14; 15; 2004; 3869-3874) y diisopropiletilamina (108 mg, 0,84 mmol), para obtener 27 mg del compuesto del título como una sustancia oleosa de color pardo (22 %).
Espectro de masas (BAR): m/z 451 (M+H)⁺.

(170b) Ácido cis(±)-6-(4-((4-cloro-5-etil-1H-imidazol-2-il)carbonil]amino)-3-metoxi-
piperidin-1-il)-2-metilpirimidin-4-carboxílico

- 35 Se realizó la misma operación que en (1i) pero usando el cis(±)-6-(4-((4-cloro-5-etil-1H-imidazol-2-il)carbonil]amino)-3-metoxipiperidin-1-il)-2-metilpiridin-4-carboxilato de etilo obtenido en el Ejemplo (170a) (27 mg, 0,06 mmol) y una solución acuosa de hidróxido de litio 2 N (2 ml), para obtener 3,2 mg del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (13 %). Espectro de RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 1,14 (3H, t, J = 7,56 Hz), 1,62-1,78 (2H, m), 2,36 (3H, s), 2,53-2,59 (2H, m), 3,30-3,40 (6H, m),
40 4,19-4,22 (1H, m), 4,70-4,74 (1H, m), 5,07-5,11 (1H, m), 6,95 (1H, s), 7,52 (1H, d, J = 8,54 Hz). Espectro de masas (IEN): m/z 423 (M+H)⁺.

**(Ejemplo 171) Ácido cis(±)-5-(4-((4-cloro-5-etil-1H-imidazol-2-il)carbonil]amino)-3-metoxi-
piperidin-1-il)-2-metilpiridin-3-carboxílico**

(Compuesto n° 171 ejemplificado)



(171a) cis(±)-5-(4-((Benciloxi)carbonil)amino)-3-metoxipiperidin-1-il)-2-metilpiridin-3-carboxilato de metilo

- 5 Se realizó la misma operación que en el Ejemplo (42a) pero utilizando el clorhidrato de cis(±)-(3-metoxipiperidin-4-il)-carbamato de bencilo obtenido en el Ejemplo (160a) (190 mg, 0,63 mmol), 5-cloro-2-metilpiridin-3-carboxilato de metilo (117 mg, 0,63 mmol), acetato de paladio (14,2 mg, 0,06 mmol), BINAP (78,6 mg, 0,13 mmol) y carbonato de cesio (617 mg, 1,89 mmol), para obtener 225 mg del compuesto del título como una sustancia oleosa de color marrón (86 %).
Espectro de masas (BAR): m/z 414 (M+H)⁺.

(171b) cis(±)-5-(4-Amino-3-metoxipiperidin-1-il)-2-metilpiridin-3-carboxilato de metilo

- 10 Se realizó la misma operación que en el Ejemplo (160c) pero utilizando el cis(±)-5-(4-((benciloxi)carbonil)amino)-3-metoxipiperidin-1-il)-2-metilpiridin-3-carboxilato de metilo obtenido en el Ejemplo (171a) (225 mg) y un catalizador de paladio al 10 % sobre carbono (250 mg), para obtener 113 mg del compuesto del título en forma de una sustancia oleosa de color amarillo. El compuesto resultante se utilizó en la siguiente reacción sin purificación.

- 15 (171c) cis(±)-5-(4-((4-Cloro-5-etil-1H-imidazol-2-il)carbonil)amino)-3-metoxipiperidin-1-il)-2-metilpiridin-3-carboxilato de metilo

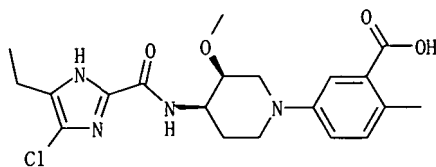
- 20 Se realizó la misma operación que en el Ejemplo (1g) pero utilizando el cis(±)-5-(4-amino-3-metoxipiperidin-1-il)-2-metilpiridin-3-carboxilato de metilo obtenido en el Ejemplo (171b) (113 mg, 0,4 mmol), ácido 4-cloro-5-etil-1H-imidazol-2-carboxílico obtenido de acuerdo con el procedimiento descrito en Ejemplo (1d) (64 mg, 0,37 mmol), clorhidrato de WSC (211 mg, 1,1 mmol) y HOBt (49,7 mg, 0,37 mmol), para obtener 18,0 mg del compuesto del título en forma de una sustancia oleosa de color amarillo pálido (11 %). Espectro de masas (IEN): m/z 436 (M+H)⁺.

(171d) Ácido cis(±)-5-(4-((4-cloro-5-etil-1H-imidazol-2-il)carbonil)amino)-3-metoxipiperidin-1-il)-2-metilpiridin-3-carboxílico

- 25 Se realizó la misma operación que en el Ejemplo (1i) pero usando el cis(±)-5-(4-((4-cloro-5-etil-1H-imidazol-2-il)carbonil)amino)-3-metoxipiperidin-1-il)-2-metilpiridin-3-carboxilato de metilo obtenido en el Ejemplo (171c) (17,0 mg, 0,04 mmol) y una solución acuosa de hidróxido de litio 2 N (2 ml), para obtener 2,1 mg del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (13 %).
Espectro de masas (BAR): m/z 422 (M+H)⁺.

- 30 **(Ejemplo 172) Ácido cis(±)-5-(4-((4-cloro-5-etil-1H-imidazol-2-il)carbonil)amino)-3-metoxipiperidin-1-il)-2-metilbenzoico**

(Compuesto n° 172 ejemplificado)



(172a) cis(±)-5-(4-((Benciloxi)carbonil)amino)-3-metoxipiperidin-1-il)-2-metilbenzoato de metilo

- 35 Se realizó la misma operación que en el Ejemplo (42a) pero utilizando el clorhidrato de cis(±)-(3-metoxipiperidin-4-il)-carbamato de bencilo obtenido en el Ejemplo (160a) (165 mg, 0,55 mmol), 5-cloro-2-benzoato de metilo (101 mg, 0,55 mmol), acetato de paladio (12,3 mg, 0,05 mmol), BINAP (68,3 mg, 0,11 mmol) y carbonato de cesio (536 mg, 1,65 mmol), para obtener 40 mg del compuesto del título en forma de una sustancia oleosa de color amarillo (18 %).
40 Espectro de masas (BAR): m/z 413 (M+H)⁺.

(172 b) cis(±)-5-(4-Amino-3-metoxipiperidin-1-il)-2-metilbenzoato de metilo

Se realizó la misma operación que en el Ejemplo (160c) pero utilizando el cis(±)-5-(4-((benciloxi)carbonil)amino)-3-metoxipiperidin-1-il)-2-metilbenzoato de metilo obtenido en el Ejemplo (172a) (39 mg, 0,09 mmol) y un catalizador del paladio al 10 % sobre carbono (50 mg), para obtener el compuesto del

título. El compuesto resultante se utilizó en la siguiente reacción sin purificación.

(172c) *cis*(±)-5-(4-[[4-cloro-5-etil-1H-imidazol-2-il)carbonil]amino]-3-metoxipiperidin-1-il)-2-metilbenzoato de metilo

Se realizó la misma operación que en el Ejemplo (1g) pero utilizando el *cis*(±)-5-(4-amino-3-metoxipiperidin-1-il)-2-metil benzoato de metilo obtenido en el Ejemplo (172 b) (26,3 mg, 0,09 mmol), ácido 4-cloro-5-etil-1H-imidazol-2-carboxílico obtenido de acuerdo con el procedimiento descrito en Ejemplo (1d) (15 mg, 0,09 mmol), clorhidrato de WSC (49,4 mg, 0,26 mmol) y HOBT (11,6 mg, 0,09 mmol), para obtener 33,0 mg del compuesto del título en forma de una sustancia oleosa de color amarillo pálido (88 %).

Espectro de RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 1,24-1,31 (3H, m), 1,86-1,89 (1H, m), 2,09-2,15 (1H, m), 2,50 (3H, s), 2,65-2,75 (2H, m), 2,84-2,88 (1H, m), 3,45 (3H, s), 3,56-3,61 (2H, m), 3,82-3,86 (1H, m), 3,89 (3H, s), 3,95-3,96 (1H, m), 4,21-4,23 (1H, m), 7,00-7,05 (1H, m), 7,11-7,16 (1H, m), 7,47-7,49 (2H, m), 10,79 (1H, s a).

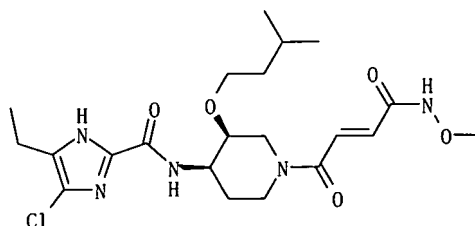
(172d) Ácido *cis*(±)-5-(4-[[4-cloro-5-etil-1H-imidazol-2-il)carbonil]amino]-3-metoxipiperidin-1-il)-2-metilbenzoico

Se realizó la misma operación que en el Ejemplo (1i) pero utilizando el *cis*(±)-5-(4-[[4-cloro-5-etil-1H-imidazol-2-il)carbonil]amino]-3-metoxipiperidin-1-il)-2-metilbenzoato de metilo obtenido en el Ejemplo (172c) (33,0 mg, 0,08 mmol) y una solución acuosa de hidróxido de litio 2 N (2 ml), para obtener 5,4 mg del compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo claro (17 %). Espectro de RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 1,14 (3H, t, J = 7,56 Hz), 1,70-1,72 (1H, m), 1,92-1,97 (1H, m), 2,40 (3H, s), 2,52-2,59 (2H, m), 2,87-2,90 (2H, m), 3,33 (3H, s), 3,52-3,55 (2H, m), 3,83-3,86 (1H, m), 4,09-4,12 (1H, m), 7,08-7,12 (2H, m), 7,34-7,36 (1H, m), 7,55 (1H, d, J = 8,05 Hz), 13,37 (1H, s a).

Espectro de masas (BAR): m/z 422 (M+H)⁺.

(Ejemplo 173)
***cis*(±)-4-cloro-5-etil-N-{1-[(2E)-4-(metoxiamino)-4-oxobuten-2-oi]l}-3-(3-metilbutoxi)piperidin-4-il}-1H-imidazol-2-carboxamida**

(Compuesto n° 173 ejemplificado)



(173a)
cis(±)-(2E)-4-[4-[[4-cloro-5-etil-1H-imidazol-2-il)carbonil]amino]-3-(3-metilbutoxi)piperidin-1-il]-4-oxo-2-butenoato de etilo

Se realizó la misma operación que en el Ejemplo (152a) pero utilizando el *cis*(±)-4-[[4-cloro-5-etil-1H-imidazol-2-il)carbonil]amino]-3-(3-metilbutoxi)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo obtenido de acuerdo con el procedimiento descrito en Ejemplo (117e) (210 mg, 0,47 mmol), una solución de ácido clorhídrico 4 N en acetato de etilo (4 ml), monoetil éster del ácido fumárico (64,9 mg, 0,45 mmol), clorhidrato de WSC (273 mg, 1,42 mmol) y DMAP (57,9 mg, 0,47 mmol), para obtener 203 mg del compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo (91 %).

Espectro de masas (BAR): m/z 468 (M+H)⁺.

(173b) Ácido
cis(±)-(2E)-4-[4-[[4-cloro-5-etil-1H-imidazol-2-il)carbonil]amino]-3-(3-metilbutoxi)piperidin-1-il]-4-oxo-2-butenoico

Se realizó la misma operación que en el Ejemplo (1i) pero utilizando el *cis*(±)-(2E)-4-[4-[[4-cloro-5-etil-1H-imidazol-2-il)carbonil]amino]-3-(3-metilbutoxi)piperidin-1-il]-4-oxo-2-butenoato de etilo obtenido en el Ejemplo (173a) (203 mg, 0,43 mmol) y una solución acuosa de hidróxido de litio 2 N (4 ml), para obtener 152 mg del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (80 %). Se estima que este compuesto era una mezcla de rotámeros aproximadamente 1:1 de acuerdo con los datos de la RMN.

Espectro de RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 0,75-0,89 (6H, m), 1,10-1,17 (3H, m), 1,24-1,38 (2H, m), 1,65-1,72 (3H, m), 2,50-2,57 (2H, m), 2,82-2,91 (1H, m), 3,26-3,36 (2H, m), 3,47-3,64 (2H, m), 3,96-4,16 (2H, m), 4,36-4,39 (1x 1/2H, m), 4,65-4,68 (1x 1/2H, m), 6,46-6,50 (1H, m), 7,37-7,40 (1H, m), 7,55-7,57 (1H, m), 13,35 (1H, s a).

(173c)
cis(±)-4-cloro-5-etil-N-{1-[(2E)-4-(metoxiamino)-4-oxobuten-2-oi]l}-3-(3-metilbutoxi)piperidin-4-il}-1H-imidazol-2-carboxamida

Se realizó la misma operación que en el Ejemplo (1g) pero utilizando el ácido

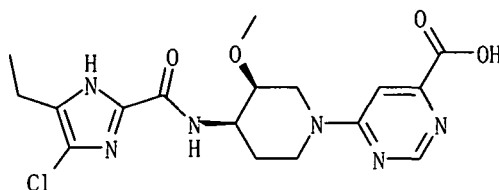
cis(±)-(2E)-4-[4-[[[4-cloro-5-etil-1H-imidazol-2-il]carbonil]amino]-3-(3-metilbutoxi)piperidin-1-il]-4-oxo-2-butenoico obtenido en el Ejemplo (173b) (150 mg, 0,34 mmol), clorhidrato de O-metilhidroxilamina (56,9 mg, 0,68 mmol), clorhidrato de WSC (156 mg, 1,02 mmol) y DMAP (41,6 mg, 0,34 mmol), para obtener 72,4 mg del compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo claro (45 %). Se estima que este compuesto era una mezcla de rotámeros

5 aproximadamente 1:1 de acuerdo con los datos de la RMN.
Espectro de RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆ δ (ppm): 0,76-0,85 (6H, m), 1,08-1,18 (3H, m), 1,21-1,40 (2H, m), 1,63-1,71 (3H, m), 2,53-2,58 (2H, m), 2,82-2,87 (1H, m), 3,30-3,35 (2H, m), 3,50-3,59 (2H, m), 3,65 (3H, s), 4,02-4,16 (2H, m), 4,36-4,39 (1H, m), 4,66-4,69 (1H, m), 6,59-6,62 (1H, m), 7,32-7,36 (1H, m), 7,55-7,56 (1H, m), 11,58 (1H, s a), 13,34 (1H, s a).

10 Espectro de masas (BAR): m/z 470 (M+H)⁺.

(Ejemplo 174) Ácido cis(±)-6-(4-[[[4-cloro-5-etil-1H-imidazol-2-il]carbonil]amino]-3-metoxipiperidin-1-il)pirimidin-4-carboxílico

(Compuesto n° 174 ejemplificado)



15 (174a) cis(±)-[3-Metoxi-1-(6-metilpirimidin-4-il)piperidin-4-il]carbamato de bencilo

Se realizó la misma operación que en el Ejemplo (158a) pero utilizando el clorhidrato de cis(±)-(3-metoxipiperidin-4-il)-carbamato de bencilo obtenido en el Ejemplo (160a) (549 mg, 1,83 mmol), 4-cloro-6-metilpirimidina (235 mg, 1,83 mmol) y diisopropiletilamina (709 mg, 5,48 mmol), para obtener el compuesto del título.
Espectro de masas (BAR): m/z 357 (M+H)⁺.

20 (174b) Ácido cis(±)-6-(4-[[[benciloxi]carbonil]amino]-3-metoxipiperidin-1-il)pirimidin-4-carboxílico

El cis(±)-[3-metoxi-1-(6-metilpirimidin-4-il)piperidin-4-il]carbamato de bencilo obtenido en el Ejemplo (174a) (387 mg, 1,09 mmol) se disolvió en piridina (8 ml). Se añadió dióxido de selenio (181 mg, 1,63 mmol), y la mezcla se agitó a 120 °C durante cinco horas. La solución de reacción se diluyó con agua, se filtró a través de celite y a continuación se acidificó con ácido clorhídrico 1 N, seguido de extracción con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con agua y a continuación se secó con sulfato sódico anhidro. Tras concentrar a presión reducida, se obtuvieron 420 mg del compuesto del título en forma de una sustancia oleosa de color amarillo pálido. El compuesto resultante se utilizó en la siguiente reacción sin purificación.

25 Espectro de masas (BAR): m/z 387 (M+H)⁺.

(174c) cis(±)-6-(4-[[[benciloxi]carbonil]amino]-3-metoxipiperidin-1-il)pirimidin-4-carboxilato de metilo

30 El ácido cis(±)-6-(4-[[[benciloxi]carbonil]amino]-3-metoxipiperidin-1-il)pirimidin-4-carboxílico obtenido en el Ejemplo (174b) (420 mg, 1,09 mmol) se disolvió en DMF (10 ml). Se añadieron carbonato de potasio (180 mg, 1,3 mmol) y yoduro de metilo (185 mg, 1,3 mmol), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche. Se añadieron carbonato de potasio (180 mg, 1,3 mmol) y yoduro de metilo (185 mg, 1,3 mmol) adicionalmente, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche. La solución de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con agua y salmuera, y a continuación se secó con sulfato sódico anhidro. Tras concentrar a presión reducida, el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (disolvente de elución: diclorometano/metanol = 40/1, 20/1, 10/1) para obtener 112 mg del compuesto del título como una sustancia oleosa de color marrón (26 %).

35 Espectro de RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆ δ (ppm): 1,77-1,82 (2H, m), 3,07-3,09 (2H, m), 3,35 (3H, s), 3,46-3,49 (2H, m), 3,91-3,94 (2H, m), 3,98 (3H, s), 5,12 (2H, s), 5,23-5,25 (1H, m), 7,32-7,36 (5H, m), 8,02 (1H, s), 8,67 (1H, s).

40 (174d) cis(±)-6-(4-Amino-3-metoxipiperidin-1-il)pirimidin-4-carboxilato de metilo

Se realizó la misma operación que en el Ejemplo (160c) pero utilizando el cis(±)-6-(4-[[[benciloxi]carbonil]amino]-3-metoxipiperidin-1-il)pirimidin-4-carboxilato de metilo obtenido en el Ejemplo (174c) (111 mg, 0,28 mmol) y un catalizador del paladio al 10 % sobre carbono (130 mg), para obtener 53,5 mg del compuesto del título en forma de una sustancia oleosa de color amarillo pálido. El compuesto resultante se utilizó en la siguiente reacción sin purificación.

45 (174e) cis(±)-6-(4-[[[4-Cloro-5-etil-1H-imidazol-2-il]carbonil]amino]-3-metoxipiperidin-1-il)pirimidin-4-carboxilato de metilo

Se realizó la misma operación que en el Ejemplo (1g) pero utilizando el cis(±)-6-(4-amino-3-metoxi-

piperidin-1-il)pirimidin-4-carboxilato de metilo obtenido en el Ejemplo (174d) (53,5 mg, 0,2 mmol), ácido 4-cloro-5-etil-1H-imidazol-2-carboxílico obtenido de acuerdo con el procedimiento descrito en Ejemplo (1d) (32 mg, 0,18 mmol), clorhidrato de WSC (105 mg, 0,55 mmol) y HOBt (24,7 mg, 0,18 mmol), para obtener 62,2 mg del compuesto del título en forma de una sustancia oleosa de color amarillo (81 %).

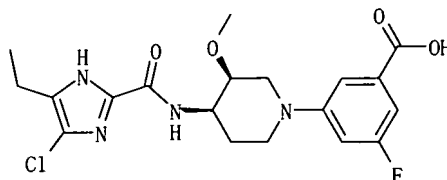
5 (174f) Ácido cis(±)-6-(4-[[4-cloro-5-etil-1H-imidazol-2-il)carbonil]amino]-3-metoxipiperidin-1-il)pirimidin-4-carboxílico

Se realizó la misma operación que en el Ejemplo (1i) pero utilizando el cis(±)-6-(4-[[4-cloro-5-etil-1H-imidazol-2-il)carbonil]amino]-3-metoxipiperidin-1-il)pirimidin-4-carboxilato de metilo obtenido en el Ejemplo (174e) (61,8 mg, 0,15 mmol) y una solución acuosa de hidróxido de litio 2 N (3 ml), para obtener 29,3 mg del compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo claro (49 %).

10 Espectro de RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆ δ (ppm): 1,14 (3H, t, J = 7,56 Hz), 1,74-1,77 (2H, m), 2,52-2,59 (2H, m), 3,26-3,32 (5H, m), 3,56-3,58 (3H, m), 4,24-4,26 (1H, m), 7,35 (1H, s), 7,62 (1H, d, J = 8,54 Hz), 8,57 (1H, s), 13,36 (1H, s a).

(Ejemplo 175) Ácido cis(±)-3-(4-[[4-cloro-5-etil-1H-imidazol-2-il)carbonil]amino]-3-metoxipiperidin-1-il)-5-fluorobenzoico

15 (Compuesto n° 175 ejemplificado)



(175a) cis(±)-3-(4-[[4-cloro-5-etil-1H-imidazol-2-il)carbonil]amino]-3-metoxipiperidin-1-il)-5-fluorobenzoato de metilo

20 Se realizó la misma operación que en el Ejemplo (42a) pero utilizando el clorhidrato de cis(±)-(3-metoxipiperidin-4-il)-carbamato de bencilo obtenido en el Ejemplo (160a) (165 mg, 0,55 mmol), 3-cloro-5-fluorobenzoato de metilo (103 mg, 0,55 mmol), acetato de paladio (12,3 mg, 0,05 mmol), BINAP (68,3 mg, 0,11 mmol) y carbonato de cesio (536 mg, 1,65 mmol), para obtener 79 mg del compuesto del título en forma de una sustancia oleosa de color amarillo (35 %).

(175b) cis(±)-3-(4-Amino-3-metoxipiperidin-1-il)-5-fluorobenzoato de metilo

25 Se realizó la misma operación que en el Ejemplo (160c) pero utilizando el cis(±)-3-(4-[[4-cloro-5-etil-1H-imidazol-2-il)carbonil]amino]-3-metoxipiperidin-1-il)-5-fluorobenzoato de metilo obtenido en el Ejemplo (175a) (78 mg, 0,19 mmol) y un catalizador del paladio al 10 % sobre carbono (100 mg), para obtener el compuesto del título en forma de una sustancia oleosa de color amarillo. El compuesto resultante se utilizó en la siguiente reacción sin purificación.

(175c) cis(±)-3-(4-[[4-cloro-5-etil-1H-imidazol-2-il)carbonil]amino]-3-metoxipiperidin-1-il)-5-fluorobenzoato de metilo

30 Se realizó la misma operación que en el Ejemplo (1g) pero utilizando el cis(±)-3-(4-amino-3-metoxipiperidin-1-il)-5-fluorobenzoato de metilo obtenido en el Ejemplo (175b) (50,6 mg, 0,18 mmol), ácido 4-cloro-5-etil-1H-imidazol-2-carboxílico obtenido de acuerdo con el procedimiento descrito en Ejemplo (1d) (28 mg, 0,16 mmol), clorhidrato de WSC (93,7 mg, 0,49 mmol) y HOBt (22 mg, 0,16 mmol), para obtener 56 mg del compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo claro (78 %).

35 Espectro de RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 1,24-1,31 (3H, m), 1,86-1,90 (1H, m), 2,08-2,14 (1H, m), 2,70 (2H, c, J = 7,56 Hz), 2,91-2,99 (1H, m), 3,43 (3H, s), 3,53-3,58 (1H, m), 3,67-3,76 (1H, m), 3,88-4,00 (5H, m), 4,20-4,27 (1H, m), 6,77-6,80 (1H, m), 7,15-7,17 (1H, m), 7,38-7,42 (1H, m), 7,52 (1H, d, J = 8,78 Hz), 11,68 (1H, s a).

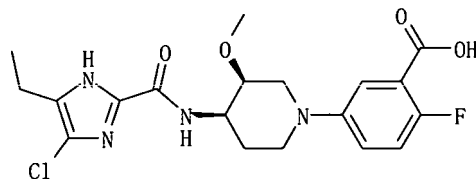
(175d) Ácido cis(+)-3-(4-[[4-cloro-5-etil-1H-imidazol-2-il)carbonil]amino]-3-metoxipiperidin-1-il)-5-fluorobenzoico

40 Se realizó la misma operación que en el Ejemplo (1i) pero utilizando el cis(±)-3-(4-[[4-cloro-5-etil-1H-imidazol-2-il)carbonil]amino]-3-metoxipiperidin-1-il)-5-fluorobenzoato de metilo obtenido en el Ejemplo (175c) (51,1 mg, 0,12 mmol) y una solución acuosa de hidróxido de litio 2 N (2 ml), para obtener 12,1 mg del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (49 %).

45 Espectro de RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆ δ (ppm): 1,14 (3H, t, J = 7,56 Hz), 1,69-1,72 (1H, m), 1,90-1,92 (1H, m), 2,52-2,59 (2H, m), 2,99-3,02 (2H, m), 3,31 (3H, s), 3,53 (1H, s a), 3,70-3,73 (1H, m), 4,02-4,05 (1H, m), 4,14-4,17 (1H, m), 6,95 (1H, d, J = 8,78 Hz), 7,01-7,08 (1H, m), 7,28 (1H, s), 7,59 (1H, d, J = 8,54 Hz), 13,37 (1H, s a). Espectro de masas (IEN): m/z 425 (M+H)⁺.

(Ejemplo 176) Ácido cis(±)-5-(4-[[4-cloro-5-etil-1H-imidazol-2-il)carbonil]amino]-3-metoxipiperidin-1-il)-2-fluorobenzoico

(Compuesto nº 176 ejemplificado)



(176a) *cis*(±)-5-(4-[[[(Benciloxi)carbonil]amino]-3-metoxipiperidin-1-il]-2-fluorobenzoato de metilo

5 Se realizó la misma operación que en el Ejemplo (42a) pero utilizando el clorhidrato de *cis*(±)-(3-metoxipiperidin-4-il)-carbamato de bencilo obtenido en el Ejemplo (160a) (165 mg, 0,55 mmol), 5-bromo-2-fluorobenzoato de metilo (128 mg, 0,55 mmol), acetato de paladio (12,3 mg, 0,05 mmol), BINAP (68,3 mg, 0,11 mmol) y carbonato de cesio (536 mg, 1,65 mmol), para obtener 33 mg del compuesto del título en forma de una sustancia oleosa de color amarillo (14 %).

Espectro de masas (BAR): m/z 417 (M+H)⁺.

10 (176b) *cis*(±)-5-(4-Amino-3-metoxipiperidin-1-il)-2-fluorobenzoato de metilo

Se realizó la misma operación que en el Ejemplo (160c) pero utilizando el *cis*(±)-5-(4-[[[(benciloxi)carbonil]amino]-3-metoxipiperidin-1-il]-2-fluorobenzoato de metilo obtenido en el Ejemplo (176a) (32 mg, 0,08 mmol) y un catalizador del paladio al 10 % sobre carbono (50 mg), para obtener el compuesto del título en forma de una sustancia oleosa de color amarillo. El compuesto resultante se utilizó en la siguiente reacción sin purificación.

15

(176c) *cis*(±)-5-(4-[[[(4-Cloro-5-etil-1H-imidazol-2-il)carbonil]amino]-3-metoxipiperidin-1-il]-2-fluorobenzoato de metilo

Se realizó la misma operación que en el Ejemplo (1g) pero utilizando el *cis*(±)-5-(4-amino-3-metoxipiperidin-1-il)-2-fluorobenzoato de metilo obtenido en el Ejemplo (176b) (20,1 mg, 0,07 mmol), ácido 4-cloro-5-etil-1H-imidazol-2-carboxílico obtenido de acuerdo con el procedimiento descrito en Ejemplo (1d) (11,3 mg, 0,06 mmol), clorhidrato de WSC (37,2 mg, 0,19 mmol) y HOBt (8,7 mg, 0,06 mmol), para obtener 11 mg del compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo claro (39 %).

20 Espectro de RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 1,24-1,30 (3H, m), 1,56-1,59 (1H, m), 1,85-1,88 (1H, m), 2,10-2,17 (2H, m), 2,65-2,73 (2H, m), 3,45 (3H, s), 3,53-3,60 (2H, m), 3,73-3,95 (5H, m), 4,21-4,23 (1H, m), 6,99-7,15 (2H, m), 7,40-7,54 (2H, m), 10,57 (1H, s a).

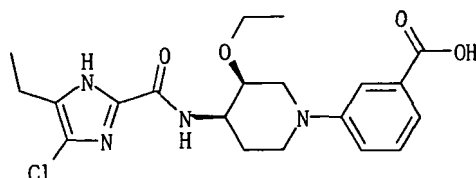
25 (176d) Ácido *cis*(±)-5-(4-[[[(4-cloro-5-etil-1H-imidazol-2-il)carbonil]amino]-3-metoxipiperidin-1-il]-2-fluorobenzoico

Se realizó la misma operación que en el Ejemplo (1i) pero utilizando el *cis*(±)-5-(4-[[[(4-cloro-5-etil-1H-imidazol-2-il)carbonil]amino]-3-metoxipiperidin-1-il]-2-fluorobenzoato de metilo obtenido en el Ejemplo (176c) (11,1 mg, 0,03 mmol) y una solución acuosa de hidróxido de litio 2 N (1 ml), para obtener 5,4 mg del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco.

30 Espectro de masas (BAR): m/z 417 (M+H)⁺.

(Ejemplo 177) Ácido *cis*(±)-3-(4-[[[(4-cloro-5-etil-1H-imidazol-2-il)carbonil]amino]-3-etoxipiperidin-1-il])benzoico

(Compuesto nº 177 ejemplificado)



(177a) *cis*(±)-3-(4-Amino-3-etoxipiperidin-1-il)benzoato de metilo

35 Se realizó la misma operación que en el Ejemplo (160c) pero utilizando el *cis*(±)-3-(4-[[[(benciloxi)carbonil]amino]-3-etoxipiperidin-1-il])benzoato de metilo obtenido en el Ejemplo (48c) (155 mg, 0,38 mmol) y un catalizador del paladio al 10 % sobre carbono (200 mg), para obtener 24 mg del compuesto del título en forma de una sustancia oleosa de color amarillo pálido. El compuesto resultante se utilizó en la siguiente reacción sin purificación.

40 (177b) *cis*(±)-3-(4-[[[(4-Cloro-5-etil-1H-imidazol-2-il)carbonil]amino]-3-etoxipiperidin-1-il])benzoato de metilo

Se realizó la misma operación que en el Ejemplo (1g) pero utilizando el *cis*(±)-3-(4-amino-3-etoxipiperidin-1-il)benzoato de metilo obtenido en el Ejemplo (177a) (24 mg, 0,09 mmol), ácido 4-cloro-5-etil-1H-imidazol-2-carboxílico obtenido de

acuerdo con el procedimiento descrito en Ejemplo (1d) (15,1 mg, 0,09 mmol), clorhidrato de WSC (49,7 mg, 0,26 mmol) y HOBt (11,7 mg, 0,09 mmol), para obtener 17,1 mg del compuesto del título en forma de una sustancia oleosa de color amarillo (46 %).

5 Espectro de RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 1,18-1,29 (6H, m), 1,85-1,88 (1H, m), 2,15-2,17 (1H, m), 2,69 (2H, c, J = 7,64 Hz), 2,96-2,98 (2H, m), 3,48-3,52 (1H, m), 3,65-3,73 (3H, m), 3,88-3,94 (4H, m), 4,21-4,24 (1H, m), 7,12-7,13 (1H, m), 7,27-7,32 (1H, m), 7,45-7,52 (2H, m), 7,59-7,61 (1H, m), 10,75 (1H, s a).

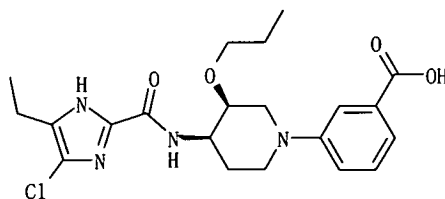
(177c) Ácido cis(±)-3-(4-[[4-cloro-5-etil-1H-imidazol-2-il]carbonil]amino)-3-etoxipiperidin-1-il)benzoico

10 Se realizó la misma operación que en el Ejemplo (1i) pero utilizando el cis(±)-3-(4-[[4-cloro-5-etil-1H-imidazol-2-il]carbonil]amino)-3-etoxipiperidin-1-il)benzoato de metilo obtenido en el Ejemplo (177b) (16,4 mg, 0,04 mmol) y una solución acuosa de hidróxido de litio 2 N (1 ml), para obtener 9,1 mg del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (57 %).

15 Espectro de RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 1,04 (3H, t, J = 6,95 Hz), 1,14 (3H, t, J = 7,44 Hz), 1,70-1,72 (1H, m), 1,92-1,97 (1H, m), 2,52-2,59 (2H, m), 2,96-2,99 (2H, m), 3,41-3,51 (1H, m), 3,57-3,68 (3H, m), 3,87-3,94 (1H, m), 4,08-4,18 (1H, m), 7,18-7,23 (1H, m), 7,28-7,33 (2H, m), 7,43-7,47 (1H, m), 7,55 (1H, d, J = 8,54 Hz), 13,36 (1H, s a). Espectro de masas (IEN): m/z 421 (M+H)⁺.

(Ejemplo 178) Ácido cis(±)-3-(4-[[4-cloro-5-etil-1H-imidazol-2-il]carbonil]amino)-3-propoxipiperidin-1-il)benzoico

(Compuesto n° 178 ejemplificado)

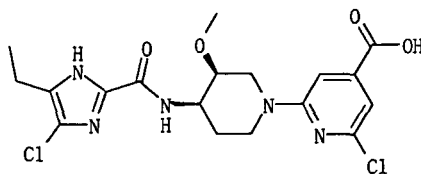


20 (178a) cis(±)-3-(4-[[Benciloxi]carbonil]amino)-3-propoxipiperidin-1-il)benzoato de metilo

El cis(±)-4-[[benciloxi]carbonil]amino)-3-propoxipiperidin-1-carboxilato de terc-butilo obtenido en el Ejemplo (113e) (200 mg, 0,51 mmol) se disolvió en metanol (9 ml). Una solución de ácido clorhídrico 4 N en acetato de etilo (6 3,60-3,67 (2H, m), 3,89-3,97 (1H, m), 4,09-4,17 (1H, m), 7,18-7,21 (1H, m), 7,27-7,31 (2H, m), 7,43-7,47 (1H, m), 7,55 (1H, d, J = 8,29 Hz), 13,36 (1H, s a). Espectro de masas (IEN): m/z 435 (M+H)⁺.

25 **(Ejemplo 179) Ácido cis(±)-2-cloro-6-(4-[[4-cloro-5-etil-1H-imidazol-2-il]carbonil]amino)-3-metoxipiperidin-1-il)piridin-4-carboxílico**

(Compuesto n° 179 ejemplificado)



30 (179a) cis(±)-2-Cloro-6-(4-[[4-cloro-5-etil-1H-imidazol-2-il]carbonil]amino)-3-metoxipiperidin-1-il)piridin-4-carboxilato de metilo

Se realizó la misma operación que en el Ejemplo (158a) pero utilizando el clorhidrato de cis(±)-4-cloro-5-etil-N-(3-metoxipiperidin-4-il)-1H-imidazol-2-carboxamida obtenido en el Ejemplo (159a) (107 mg, 0,33 mmol), 2,6-dicloro-piridin-4-carboxilato de etilo (65 mg, 0,32 mmol) y diisopropiletilamina (122 mg, 0,95 mmol), para obtener el compuesto del título en forma de una sustancia oleosa de color pardo.

35 Espectro de masas (BAR): m/z 456 (M+H)⁺.

(179b) Ácido cis(±)-2-cloro-6-(4-[[4-cloro-5-etil-1H-imidazol-2-il]carbonil]amino)-3-metoxipiperidin-1-il)piridin-4-carboxílico

Se realizó la misma operación que en el Ejemplo (1i) il)benzoato

40 Se realizó la misma operación que en el Ejemplo (1g) pero utilizando el cis(±)-3-(4-amino-3-propoxipiperidin-1-il)benzoato de metilo obtenido en el Ejemplo (178b) (42,4 mg, 0,14 mmol), ácido 4-cloro-5-etil-1H-imidazol-2-carboxílico obtenido de acuerdo con el procedimiento descrito en Ejemplo (1d) (24,1 mg, 0,14 mmol), clorhidrato de WSC (79,4 mg, 0,41 mmol) y HOBt (18,7 mg, 0,14 mmol), para obtener 35,5 mg

del compuesto del título en forma de una sustancia oleosa de color amarillo (67 %).

Espectro de RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 0,89 (3H, t, J = 7,32 Hz), 1,27 (3H, t, J = 7,62 Hz), 1,54-1,63 (2H, m), 1,81-1,89 (1H, m), 2,11-2,21 (1H, m), 2,69 (2H, c, J = 7,62 Hz), 2,96-2,99 (2H, m), 3,35-3,41 (1H, m), 3,56-3,68 (3H, m), 3,89-3,93 (4H, m), 4,19-4,26 (1H, m), 7,10-7,14 (1H, m), 7,26-7,33 (1H, m), 7,45-7,52 (2H, m), 7,60 (1H, s), 10,55 (1H, s a).

(178d) Ácido cis(±)-3-(4-[[4-cloro-5-etil-1H-imidazol-2-il]carbonil]amino)-3-propoxipiperidin-1-il)benzoico

Se realizó la misma operación que en el Ejemplo (1i) pero utilizando el cis(±)-3-(4-[[4-cloro-5-etil-1H-imidazol-2-il]carbonil]amino)-3-propoxipiperidin-1-il)benzoato de metilo obtenido en el Ejemplo (178c) (36,3 mg, 0,04 mmol) y una solución acuosa de hidróxido de litio 2 N (1 ml), para obtener 27,4 mg del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (78 %).

Espectro de RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 0,81 (3H, t, J = 7,44 Hz), 1,14 (3H, t, J = 7,56 Hz), 1,38-1,48 (2H, m), 1,68-1,76 (1H, m), 1,90-2,00 (1H, m), 2,52-2,59 (2H, m), 2,93-3,02 (2H, m), 3,34-3,37 (1H, m), 3,49-3,54 (1H, m), mil se añadió, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una hora. Tras concentrar a presión reducida, se llevó a cabo la misma operación que en el Ejemplo (42a) pero utilizando el cis(±)-[3-propoxipiperidin-4-il]carbamato de bencilo resultante, 3-bromo-5-benzoato de metilo (132 mg, 0,61 mmol), acetato de paladio (11,4 mg, 0,05 mmol), BINAP (63,5 mg, 0,1 mmol) y carbonato de cesio (498 mg, 1,53 mmol), para obtener 78 mg del compuesto del título en forma de una sustancia oleosa de color amarillo pálido (36 %).

Espectro de RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 0,85 (3H, t, J = 7,44 Hz), 1,49-1,60 (2H, m), 1,83-1,86 (1H, m), 1,98-2,07 (1H, m), 2,91-2,94 (2H, m), 3,29-3,36 (1H, m), 3,52-3,61 (3H, m), 3,80-3,90 (5H, m), 5,12 (2H, s), 5,22-5,24 (1H, m), 7,07-7,12 (1H, m), 7,27-7,35 (6H, m), 7,46-7,50 (1H, m), 7,56-7,59 (1H, m).

(178b) cis(±)-3-(4-Amino-3-propoxipiperidin-1-il)benzoato de metilo

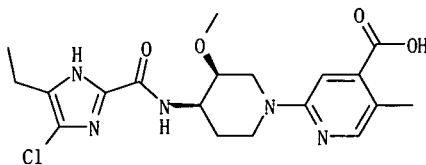
Se realizó la misma operación que en el Ejemplo (160c) pero utilizando el cis(±)-3-(4-[[benciloxi]carbonil]ami-no)-3-propoxipiperidin-1-il)benzoato de metilo obtenido en el Ejemplo (178a) (78 mg, 0,18 mmol) y un catalizador del paladio al 10 % sobre carbono (100 mg), para obtener 42,8 mg del compuesto del título en forma de una sustancia oleosa de color amarillo pálido (80 %). El compuesto resultante se utilizó en la siguiente reacción sin purificación.

(178c) El cis(±)-3-(4-[[4-cloro-5-etil-1H-imidazol-2-il]carbonil]amino)-3-propoxipiperidin-1-XXXXX usando el cis(±)-2-cloro-6-(4-[[4-cloro-5-etil-1H-imidazol-2-il]carbonil]amino)-3-metoxipiperidin-1-il)piridin-4-carboxilato de metilo obtenido en el Ejemplo (179a) (144 mg, 0,32 mmol) y una solución acuosa de hidróxido de litio 2 N (1 ml), para obtener 3 mg del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (3 %).

Espectro de RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 1,14 (3H, t, J = 7,44 Hz), 1,65-1,82 (2H, m), 2,52-2,58 (2H, m), 3,08-3,15 (2H, m), 3,29 (3H, s), 3,51-3,54 (1H, m), 4,16-4,25 (2H, m), 4,63-4,67 (1H, m), 6,89 (1H, s), 7,15 (1H, s), 7,58 (1H, d, J = 8,29 Hz), 13,36 (1H, s a). Espectro de masas (IEN): m/z 442 (M+H)⁺.

(Ejemplo 180) Ácido cis(±)-2-(4-[[4-cloro-5-etil-1H-imidazol-2-il]carbonil]amino)-3-metoxipiperidin-1-il)-5-metilpiridin-4-carboxílico

(Compuesto n° 180 ejemplificado)



(180a) cis(±)-2-(4-[[Benciloxi]carbonil]amino)-3-metoxipiperidin-1-il)-5-metilpiridin-4-carboxilato de etilo

Se realizó la misma operación que en el Ejemplo (42a) pero utilizando el de cis(±)-(3-metoxipiperidin-4-il)-carbamato de bencilo obtenido en el Ejemplo (160a) (320 mg, 1,21 mmol), 2-cloro-5-metilbenzoato de etilo (242 mg, 1,21 mmol), acetato de paladio (27,2 mg, 0,12 mmol), BINAP (151 mg, 0,24 mmol) y carbonato de cesio (1,18 g, 3,63 mmol), para obtener 207 mg del compuesto del título en forma de una sustancia oleosa de color amarillo.

(180b) cis(±)-2-(4-Amino-3-metoxipiperidin-1-il)-5-metilpiridin-4-carboxilato de etilo

Se realizó la misma operación que en el Ejemplo (160c) pero utilizando el cis(±)-2-(4-[[benciloxi]carbonil]amino)-3-metoxipiperidin-1-il)-5-metilpiridin-4-carboxilato de etilo obtenido en el Ejemplo (180a) (207 mg, 0,48 mmol) y un catalizador del paladio al 10 % sobre carbono (200 mg), para obtener 26,1 mg del compuesto del título en forma de una sustancia oleosa de color amarillo.

(180c) cis(±)-2-(4-[[4-Cloro-5-etil-1H-imidazol-2-il]carbonil]amino)-3-metoxipiperidin-1-il)-5-metilpiridin-4-carboxilato de etilo

Se realizó la misma operación que en el Ejemplo (1g) pero utilizando el cis(±)-2-(4-amino-3-metoxi-

piperidin-1-il)-5-metilpiridin-4-carboxilato de etilo obtenido en el Ejemplo (180b) (26,1 mg, 0,09 mmol), ácido 4-cloro-5-etil-1H-imidazol-2-carboxílico obtenido de acuerdo con el procedimiento descrito en Ejemplo (1d) (14,8 mg, 0,08 mmol), clorhidrato de WSC (48,8 mg, 0,25 mmol) y HOBT (11,5 mg, 0,08 mmol), para obtener 28,8 mg del compuesto del título en forma de una sustancia oleosa de color amarillo (76 %). Espectro de masas (IEN): m/z 450 (M+H)⁺.

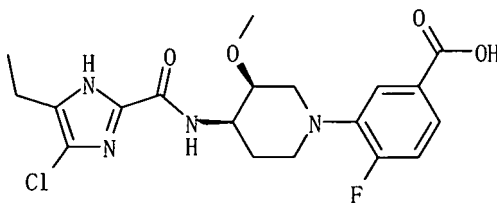
(180d) Ácido cis(±)-2-(4-[[4-cloro-5-etil-1H-imidazol-2-il)carbonil]amino]-3-metoxipiperidin-1-il)-5-metilpiridin-4-carboxílico

Se realizó la misma operación que en el Ejemplo (1i) pero usando el cis(±)-2-(4-[[4-cloro-5-etil-1H-imidazol-2-il)carbonil]amino]-3-metoxipiperidin-1-il)-5-metilpiridin-4-carboxilato de etilo obtenido en el Ejemplo (180c) (28,7 mg, 0,06 mmol) y una solución acuosa de hidróxido de litio 2 N (1 ml), para obtener 6,3 mg del compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo (23 %).

Espectro de RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆ δ (ppm): 1,12-1,18 (3H, m), 1,59-1,69 (1H, m), 1,74-1,83 (1H, m), 2,48-2,52 (3H, m), 2,53-2,57 (2H, m), 2,99-3,08 (1H, m), 3,31-3,35 (5H, m), 3,49-3,51 (1H, m), 4,11-4,20 (1H, m), 4,57-4,65 (1H, m), 7,08-7,13 (1H, m), 7,53 (1H, d, J = 8,78 Hz), 8,02-8,09 (1H, m), 13,22-13,36 (1H, m). Espectro de masas (IEN): m/z 422 (M+H)⁺.

(Ejemplo 181) Ácido cis(±)-3-(4-[[4-cloro-5-etil-1H-imidazol-2-il)carbonil]amino]-3-metoxipiperidin-1-il)-4-fluorobenzoico

(Compuesto n° 181 ejemplificado)



(181a) cis(±)-3-(4-[[4-cloro-5-etil-1H-imidazol-2-il)carbonil]amino]-3-metoxipiperidin-1-il)-4-fluorobenzoato de metilo

Se realizó la misma operación que en el Ejemplo (42a) pero utilizando el de cis(±)-(3-metoxipiperidin-4-il)-carbamato de bencilo obtenido en el Ejemplo (160a) (100 mg, 0,38 mmol), 3-bromo-4-fluorobenzoato de metilo (264 mg, 1,13 mmol), acetato de paladio (25,5 mg, 0,11 mmol), BINAP (141 mg, 0,23 mmol) y carbonato de cesio (370 mg, 1,13 mmol), para obtener 97,4 mg del compuesto del título en forma de una sustancia oleosa de color amarillo.

Espectro de masas (BAR): m/z 417 (M+H)⁺.

(181b) cis(±)-3-(4-Amino-3-metoxipiperidin-1-il)-4-fluorobenzoato de metilo

Se realizó la misma operación que en el Ejemplo (160c) pero utilizando el cis(±)-3-(4-[[4-cloro-5-etil-1H-imidazol-2-il)carbonil]amino]-3-metoxipiperidin-1-il)-4-fluorobenzoato de metilo obtenido en el Ejemplo (181a) (101 mg, 0,24 mmol) y un catalizador del paladio al 10 % sobre carbono (100 mg), para obtener 18 mg del compuesto del título en forma de una sustancia oleosa incolora (26 %). El compuesto resultante se utilizó en la siguiente reacción sin purificación.

(181c) cis(±)-3-(4-[[4-cloro-5-etil-1H-imidazol-2-il)carbonil]amino]-3-metoxipiperidin-1-il)-4-fluorobenzoato de metilo

Se realizó la misma operación que en el Ejemplo (1g) pero utilizando el cis(+)-3-(4-amino-3-metoxipiperidin-1-il)-4-fluorobenzoato de metilo obtenido en el Ejemplo (181b) (18 mg, 0,06 mmol), ácido 4-cloro-5-etil-1H-imidazol-2-carboxílico obtenido de acuerdo con el procedimiento descrito en Ejemplo (1d) (10,6 mg, 0,06 mmol), clorhidrato de WSC (34,9 mg, 0,18 mmol) y HOBT (8,2 mg, 0,06 mmol), para obtener 22,7 mg del compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo claro (85 %).

Espectro de masas (BAR): m/z 439 (M+H)⁺.

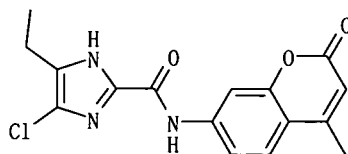
(181d) Ácido cis(±)-3-(4-[[4-cloro-5-etil-1H-imidazol-2-il)carbonil]amino]-3-metoxipiperidin-1-il)-4-fluorobenzoico

Se realizó la misma operación que en el Ejemplo (1i) pero utilizando el cis(±)-3-(4-[[4-cloro-5-etil-1H-imidazol-2-il)carbonil]amino]-3-metoxipiperidin-1-il)-4-fluorobenzoato de metilo obtenido en el Ejemplo (181c) (22 mg, 0,05 mmol) y una solución acuosa de hidróxido de litio 2 N (1 ml), para obtener 9,2 mg del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (43 %). Se estima que este compuesto era una mezcla de rotámeros aproximadamente 1:1 de acuerdo con los datos de la RMN.

Espectro de RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆ δ (ppm): 1,12-1,17 (3H, m), 1,72-2,06 (2H, m), 2,52-2,60 (2H, m), 2,85-3,01 (1H, m), 3,30-3,33 (2H, m), 3,34 (3H, s), 3,53-3,73 (2H, m), 3,82-3,92 (1x 1/2H, m), 4,10-4,18 (1x 1/2H, m), 7,20-7,29 (1H, m), 7,56-7,59 (2H+1x 1/2H, m), 8,56 (1x 1/2H, d, J = 8,79 Hz), 13,23 (1x 1/2H, s), 13,36 (1x 1/2H, s). Espectro de masas (IEN): m/z 425 (M+H)⁺.

(Ejemplo 182-Referencia) 4-cloro-5-etil-N-(4-metil-2-oxo-2H-cromen-7-il)-1H-imidazol-2-carboxamida

(Compuesto n° 182 ejemplificado)



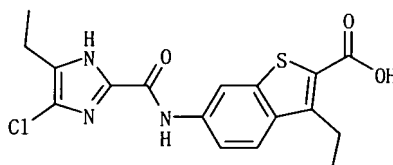
5 Se añadió cloruro de tionilo (3 ml) a ácido 4-cloro-5-etil-1H-imidazol-2-carboxílico (obtenido en el Ejemplo (1d) (110 mg), y la mezcla se agitó a 80 °C durante dos horas. La solución de reacción se concentró a presión reducida y a continuación se deshidrató de forma azeotrópica mediante la adición de tolueno. Se añadió una solución de 7-amino-4-metil-2H-cromen-2-ona (80 mg) en piridina (2 ml) al cloruro de ácido generado, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante dos horas. Se añadió agua a la solución de reacción y el sólido resultante se recogió por filtración. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (disolvente de elución: THF) y se recristalizó en THF/acetato de etilo para obtener 46 mg del compuesto del título en forma de cristales.

10 Espectro de RMN ¹H (DMSO-D₆) δ: 13,61 (1H, s), 10,85 (1H, s), 8,01 (1H, d, J = 2,20 Hz), 7,88 (1H, dd, J = 8,79, 1,95 Hz), 7,75 (1H, d, J = 8,79 Hz), 6,29 (1H, d, J = 1,22 Hz), 2,61 (2H, c, J = 7,57 Hz), 2,42 (3H, d, J = 1,22 Hz), 1,19 (3H, t, J = 7,57 Hz).

Espectro de masas (BAR): m/z 332 (M+H)⁺.

15 **(Ejemplo 183-Referencia) Ácido 6-[[4-cloro-5-etil-1H-imidazol-2-il]carbonil]amino]-3-etil-1-benzotiofeno-2-carboxílico**

(Compuesto n° 183 ejemplificado)



(183a) 3-Amino-6-nitro-1-benzotiofeno-2-carboxilato de etilo

20 2,4-Dinitrobenzonitrilo (5,08 g, 26,3 mmol) se disolvió en DMF (55 ml). Se añadieron carbonato de potasio (4,36 g, 31,6 mmol) y tioglicolato de etilo (3,17 g, 26,3 mmol), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante tres días. La solución de reacción se concentró a presión reducida, se diluyó con acetato de etilo, se lavó con agua, y se secó con sulfato sódico anhidro. Tras concentrar a presión reducida, el residuo se recristalizó en acetato de etilo/hexano para obtener 2,27 g del compuesto del título en forma de cristales (32 %).

25 Espectro de RMN ¹H (DMSO-D₆) δ: 8,90 (1H, d, J = 2,20 Hz), 8,37 (1H, d, J = 9,02 Hz), 8,20 (1H, dd, J = 8,78, 2,20 Hz), 7,28 (2H, s), 4,31 (2H, c, J = 7,07 Hz), 1,31 (3H, t, J = 7,07 Hz).

(183b) 3-Bromo-6-nitro-1-benzotiofeno-2-carboxilato de etilo

30 El 3-amino-6-nitro-1-benzotiofeno 2-carboxilato de etilo obtenido en el Ejemplo (183a) (2 g, 7,52 mmol) se disolvió en acetonitrilo (150 ml). Se añadieron bromuro de cobre (II) (2,52 g, 11,3 mmol) y nitrito de terc-butilo (117 g, 11,3 mmol), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche y después se agitó a 55 °C durante 2,5 horas. La solución de reacción se concentró a presión reducida, se diluyó con una solución mixta de acetato de etilo/THF, se lavó con una solución diluida de ácido clorhídrico y salmuera, y se secó con sulfato sódico anhidro. Tras concentrar a presión reducida, el residuo se recristalizó en acetato de etilo/hexano para obtener 1,46 g del compuesto del título en forma de cristales (59 %).

35 (183c) 6-Nitro-3-[(trimetilsilil)etnil]-1-benzotiofeno-2-carboxilato de etilo

DMF (20 ml), (trimetilsilil)acetileno (5 ml), trietilamina (10 ml) y dicloruro de bis(trifenilfosfina)paladio(II) (420 mg, 0,6 mmol) se añadieron al 3-bromo-6-nitro-1-benzotiofeno-2-carboxilato de etilo obtenido en el Ejemplo (183b) (794 mg, 2,41 mmol) y yoduro de cobre(I) (12 mg, 0,63 mmol), y la mezcla se agitó a 80 °C durante una hora. La solución de reacción se concentró a presión reducida, se diluyó con acetato de etilo, se lavó con una solución diluida de ácido clorhídrico y salmuera, y se secó con sulfato sódico anhidro. Tras concentrar a presión reducida, el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (disolvente de elución: acetato de etilo/hexano = 1/10) y se recristalizó en un disolvente acetato de etilo/hexano para obtener 110 mg del compuesto del título en forma de cristales.

45 Espectro de RMN ¹H (CDCl₃) δ: 8,75 (1H, d, J = 2,20 Hz), 8,32 (1H, dd, J = 8,90, 2,07 Hz), 8,12 (1H, d, J = 8,78 Hz), 4,48 (2H, c, J = 7,15 Hz), 1,46 (3H, t, J = 7,07 Hz), 0,36 (9H, s).

(183d) 3-Etil-6-nitro-1-benzotiofeno-2-carboxilato de etilo

El 6-nitro-3-[(trimetilsilil)etil]-1-benzotiofeno-2-carboxilato de etilo obtenido en el Ejemplo (183c) (110 mg, 0,32 mmol) se disolvió en etanol (8 ml) y THF (8 ml). Se añadieron carbonato de potasio (13 mg, 0,1 mmol), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante cuatro horas. La solución de reacción se concentró a presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (disolvente de elución: acetato de etilo) para obtener el compuesto del título.

Espectro de RMN ¹H (CDCl₃) δ: 8,78 (1,0H, d, J = 1,95 Hz), 8,33 (1H, dd, J = 8,90, 2,07 Hz), 8,18 (1H, d, J = 8,78 Hz), 4,48 (2H, c, J = 7,15 Hz), 3,81 (1H, s), 1,46 (3H, t, J = 7,07 Hz).

(183e) 6-Amino-3-etil-1-benzotiofeno-2-carboxilato de etilo

El 3-etil-6-nitro-1-benzotiofeno-2-carboxilato de etilo obtenido en el Ejemplo (183d) se disolvió en metanol (16 ml) y THF (24 ml). Se añadió un catalizador de paladio al 10 % sobre carbono (120 mg), y la mezcla se agitó en atmósfera de hidrógeno durante todo el día. La solución de reacción se filtró a través de celite y a continuación se concentró a presión reducida para obtener el compuesto del título. El compuesto resultante se utilizó en la siguiente reacción sin purificación. Espectro de RMN ¹H (CDCl₃) δ: 7,62 (1H, d, J = 8,78 Hz), 7,04 (1H, d, J = 2,20 Hz), 6,78 (1H, dd, J = 8,66, 2,07 Hz), 4,36 (2H, c, J = 7,15 Hz), 3,91 (2H, s), 3,22 (2H, c, J = 7,48 Hz), 1,39 (3H, t, J = 7,07 Hz), 1,26 (3H, t, J = 7,56 Hz).

Espectro de masas (BAR): m/z 250 (M+H)⁺.

(183f) 6-[[4-Cloro-5-etil-1H-imidazol-2-il]carbonil]amino]-3-etil-1-benzotiofeno-2-carboxilato de etilo

Se añadió cloruro de tionilo (3 ml) a ácido 4-cloro-5-etil-1H-imidazol-2-carboxílico (obtenido en el Ejemplo (1d) (110 mg), y la mezcla se agitó a 80 °C durante 1,5 horas. La solución de reacción se concentró a presión reducida y a continuación se deshidrató de forma azeotrópica mediante la adición de tolueno. Una solución del 6-amino-3-etil-1-benzotiofeno-2-carboxilato de etilo obtenido en el Ejemplo (183e) en cloruro de metileno (3 ml) así como piridina (1 ml) se añadieron al cloruro de ácido generado, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante dos horas. La solución de reacción se concentró a presión reducida, se diluyó con acetato de etilo, se lavó con una solución diluida de ácido clorhídrico y salmuera, y se secó con sulfato sódico anhidro. Tras concentrar a presión reducida, el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (disolvente de elución: acetato de etilo) y se recristalizó en un disolvente de acetato de etilo/hexano para obtener 51 mg del compuesto del título en forma de cristales.

Espectro de RMN ¹H (DMSO-D₆) δ: 13,53 (1H, s), 10,70 (1H, s), 8,55 (1H, d, J = 1,46 Hz), 7,94 (2H, dt, J = 16,36, 6,84 Hz), 4,33 (2H, c, J = 7,08 Hz), 3,24 (2H, d, J = 7,57 Hz), 2,62 (2H, c, J = 7,57 Hz), 1,33 (3H, t, J = 7,08 Hz), 1,19 (6H, m). Espectro de masas (IEN): m/z 406 (M+H)⁺.

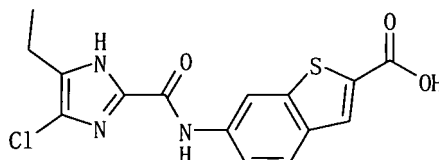
(183g) Ácido 6-[[4-cloro-5-etil-1H-imidazol-2-il]carbonil]amino]-3-etil-1-benzotiofeno-2-carboxílico

El 6-[[4-cloro-5-etil-1H-imidazol-2-il]carbonil]amino]-3-etil-1-benzotiofeno-2-carboxilato de etilo obtenido en el Ejemplo (183f) (49 mg) se disolvió en metanol (2 ml) y THF (2 ml). Se añadió una solución acuosa de hidróxido de litio 2 N (2 ml), y la mezcla se agitó a 50 °C durante 30 minutos. El disolvente orgánico se evaporó a presión reducida, seguido por neutralización con ácido clorhídrico 1 N. El sólido resultante se recogió por filtración, se lavó con agua destilada y acetato de etilo, y se secó a presión reducida a 45 °C para obtener 40 mg del compuesto del título en forma de sólido.

Espectro de RMN ¹H (DMSO-D₆) δ: 13,53 (1H, s), 10,66 (1H, s), 8,51 (1H, s), 7,89 (2H, d, J = 1,71 Hz), 3,24 (3H, d, J = 7,57 Hz), 2,62 (2H, c, J = 7,57 Hz), 1,19 (6H, t, J = 7,45 Hz). Espectro de masas (IEN): m/z 378 (M+H)⁺.

(Ejemplo 184-Referencia) Ácido 6-[[4-cloro-5-etil-1H-imidazol-2-il]carbonil]amino]-1-benzotiofeno-2-carboxílico

(Compuesto n° 184 ejemplificado)



(184a) 6-[[4-Cloro-5-etil-1H-imidazol-2-il]carbonil]amino]-1-benzotiofeno-2-carboxilato de etilo

Se añadió cloruro de tionilo (3 ml) a ácido 4-cloro-5-etil-1H-imidazol-2-carboxílico (obtenido en el Ejemplo (1d) (110 mg), y la mezcla se agitó a 85 °C durante dos horas. La solución de reacción se concentró a presión reducida y a continuación se deshidrató de forma azeotrópica mediante la adición de tolueno. Una solución de 6-amino-1-benzotiofeno-2-carboxilato de etilo (110 mg) (referencia: Chemical & Pharmaceutical Bulletin; 47; 12; 1999; 1694-1712) en piridina (2 ml) se añadió al cloruro de ácido generado, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una hora. La solución de reacción se concentró a presión reducida. Después, se añadieron THF y agua al

residuo, y el sólido resultante se recogió por filtración. El sólido resultante se disolvió en una solución de THF/hexano y se retiró el material insoluble, seguido por concentración a presión reducida. El residuo se recrystalizó en acetato de etilo para obtener 74,4 g del compuesto del título en forma de cristales de color rosa.

5 Espectro de RMN ¹H (DMSO-D₆) δ: 10,69 (1H, s), 8,60 (1H, s), 8,13 (1H, d, J = 0,73 Hz), 7,97 (1H, d, J = 8,79 Hz), 7,89 (1H, dd, J = 8,79, 1,71 Hz), 4,34 (2H, c, J = 7,08 Hz), 2,62 (2H, d, J = 7,57 Hz), 1,34 (3H, t, J = 7,08 Hz), 1,19 (3H, t, J = 7,57 Hz).

Espectro de masas (BAR): m/z 378 (M+H)⁺.

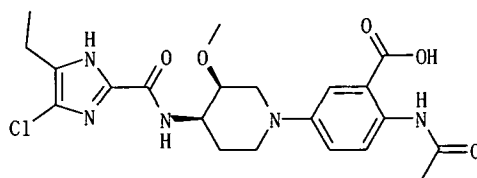
(184b) Ácido 6-[[4-cloro-5-etil-1H-imidazol-2-il]carbonil]amino}-1-benzotiofeno-2-carboxílico

10 El 6-[[4-cloro-5-etil-1H-imidazol-2-il]carbonil]amino}-1-benzotiofeno-2-carboxilato de etilo obtenido en el Ejemplo (184a) (74,4 mg) se disolvió en metanol (3 ml) y THF (6 ml). Se añadió una solución acuosa de hidróxido de litio 2 N (4 ml), y la mezcla se agitó a 50 °C durante dos horas. El disolvente orgánico se evaporó a presión reducida, seguido por neutralización con ácido clorhídrico 1 N. El sólido resultante se recogió por filtración, se lavó con agua destilada, y se secó a presión reducida a 45 °C para obtener 64 mg del compuesto del título en forma de sólido.

15 Espectro de RMN ¹H (DMSO-D₆) δ: 13,53 (1H, s), 13,47-13,26 (1H, s a), 10,67 (1H, s), 8,58 (1H, s), 8,03 (1H, s), 7,94 (1H, d, J = 8,78 Hz), 7,88 (1H, dd, J = 8,66, 1,83 Hz), 2,62 (2H, c, J = 7,56 Hz), 1,19 (3H, t, J = 7,56 Hz). Espectro de masas (IEN): m/z 350 (M+H)⁺.

(Ejemplo 185) Ácido cis(±)-2-(acetilamino)-5-(4-[[4-cloro-5-etil-1H-imidazol-2-il]carbonil]amino)-3-metoxipiperidin-1-il)benzoico

(Compuesto n° 185 ejemplificado)



20

(185a) cis(±)-5-(4-[[4-cloro-5-etil-1H-imidazol-2-il]carbonil]amino)-3-metoxipiperidin-1-il)-2-nitrobenzoato de metilo

25 Metanol (15 ml) y una solución de ácido clorhídrico 4 N en acetato de etilo (30 ml) se añadieron a cis(±)-4-[[4-cloro-5-etil-1H-imidazol-2-il]carbonil]amino}-3-metoxipiperidin-1-carboxilato de terc-butilo obtenido en el Ejemplo (40a) (1,5 g, 4,12 mmol), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante dos horas. La solución de reacción se concentró a presión reducida, se deshidrató de forma azeotrópica mediante adición de tolueno, y se disolvió en DMF (10 ml). Se añadieron 5-cloro-2-nitrobenzoato de metilo (900 mg, 4,17 mmol) y carbonato potásico (2,1 g, 15,2 mmol), y la mezcla se agitó a 175 °C durante 24 horas. La solución de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con agua, y se concentró a presión reducida. A continuación, el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (disolvente de elución: acetato de etilo/hexano) para obtener el compuesto del título. El compuesto resultante

30 total se utilizó en la siguiente reacción. Espectro de RMN ¹H (DMSO-D₆) δ: 7,97 (1H, d, J = 9,52 Hz), 7,40-7,28 (5H, m), 7,27-7,22 (1H, m), 7,10-7,06 (1H, m), 7,06-7,04 (1H, m), 5,04 (2H, s), 4,23-4,14 (1H, m), 3,95-3,84 (2H, m), 3,82 (3H, s), 3,49-3,42 (1H, m), 3,31 (3H, s), 3,30-3,17 (2H, m), 1,78-1,65 (1H, m), 1,64-1,55 (1H, m). Espectro de masas (IEN): m/z 444 (M+H)⁺.

(185b) cis(±)-2-Amino-5-(4-[[4-cloro-5-etil-1H-imidazol-2-il]carbonil]amino)-3-metoxipiperidin-1-il)benzoato de metilo

35 El cis(±)-5-(4-[[4-cloro-5-etil-1H-imidazol-2-il]carbonil]amino)-3-metoxipiperidin-1-il)-2-nitrobenzoato de metilo obtenido en el Ejemplo (185a) se disolvió en etanol (20 ml) y THF (20 ml). Cloruro de estaño(II) dihidrato (4,4 g, 19,6 mmol), y la mezcla se agitó durante la noche a 75 °C. La solución de reacción se concentró a presión reducida, se diluyó con acetato de etilo, se lavó con una solución acuosa de bicarbonato sódico y salmuera, y se secó con sulfato sódico anhidro. Tras concentrar a presión reducida, se obtuvieron 900 mg del compuesto del título en forma de una sustancia oleosa.

40 Espectro de RMN ¹H (CDCl₃) δ: 7,42 (1H, d, J = 2,68 Hz), 7,41-7,29 (5H, m), 7,06 (1H, dd, J = 8,90, 2,80 Hz), 6,62 (1H, d, J = 8,78 Hz), 5,68-5,17 (3H, m), 5,12 (2H, s), 3,86 (3H, s), 3,85-3,76 (1H, m), 3,58-3,52 (1H, m), 3,52-3,47 (1H, m), 3,43 (3H, s), 3,35-3,27 (1H, m), 2,82-2,66 (2H, m), 2,04-1,94 (1H, m), 1,91-1,82 (1H, m).

Espectro de masas (BAR): m/z 414 (M+H)⁺.

(185c) cis(±)-2-Acetilamino-5-(4-[[4-cloro-5-etil-1H-imidazol-2-il]carbonil]amino)-3-metoxipiperidin-1-il)benzoato de metilo

45 El cis(±)-2-amino-5-(4-[[4-cloro-5-etil-1H-imidazol-2-il]carbonil]amino)-3-metoxipiperidin-1-il)benzoato de metilo obtenido en el Ejemplo (185b) (300 mg) se disolvió en cloruro de metileno (25 ml). Se añadieron cloruro de acetilo (0,1 ml) y trietilamina (0,2 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una hora. Se añadió metanol a la solución de reacción, seguido por concentración a presión reducida. Después, el residuo se diluyó con acetato de etilo, se lavó con agua, y a continuación se concentró a presión reducida para obtener el compuesto del título. El compuesto resultante se utilizó

50 en la siguiente reacción sin purificación. Espectro de RMN ¹H (CDCl₃) δ: 8,57 (1H, d, J = 9,28 Hz), 7,54 (1H, d, J = 2,93 Hz), 7,41-7,30 (6H, m), 7,17 (1H, dd,

J = 9,52, 4,76 Hz), 5,32-5,21 (1H, m), 5,12 (2H, s), 3,92 (3H, s), 3,90-3,79 (1H, m), 3,78-3,69 (1H, m), 3,56-3,47 (2H, m), 3,42 (3H, s), 2,92-2,77 (2H, m), 2,20 (3H, s), 2,04-1,94 (1H, m), 1,91-1,83 (1H, m). Espectro de masas (IEN): m/z 456 (M+H)⁺.

(185d) cis(±)-2-(Acetilamino)-5-(4-amino-3-metoxipiperidin-1-il)benzoato de metilo

- 5 El cis(±)-2-(acetilamino)-5-(4-[[[(benciloxi)carbonil]amino]-3-metoxipiperidin-1-il]benzoato de metilo obtenido en el Ejemplo (185c) se disolvió en etanol (25 ml). Se añadió un catalizador de paladio al 10 % sobre carbono (180 mg), y la mezcla se agitó bajo atmósfera de hidrógeno durante la noche. La solución de reacción se filtró a través de celite y a continuación se concentró a presión reducida para obtener 210 mg del compuesto del título. El compuesto resultante se utilizó en la siguiente reacción sin purificación.
- 10 Espectro de masas (BAR): m/z 322 (M+H)⁺.

(185e) cis(±)-2-(Acetilamino)-5-(4-[[[(4-cloro-5-etil-1H-imidazol-2-il)carbonil]amino]-3-metoxipiperidin-1-il]benzoato de metilo

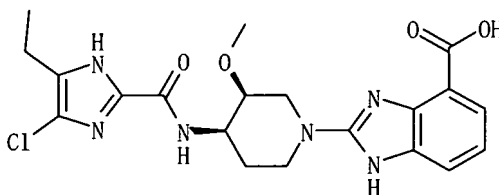
- 15 El cis(±)-2-(acetilamino)-5-(4-amino-3-metoxipiperidin-1-il)benzoato de metilo obtenido en el Ejemplo (185d) (210 mg, 0,65 mmol) y el ácido 4-cloro-5-etil-1H-imidazol-2-carboxílico obtenido en el Ejemplo (1d) (113 mg, 0,65 mmol) se disolvieron en DMA (3 ml). Clorhidrato de WSC (500 mg, 2,6 mmol) y HOBT (88 mg, 0,65 mmol), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche. La solución de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con agua y salmuera, y se secó con sulfato sódico anhidro. Tras concentrar a presión reducida, el residuo se recristalizó en un disolvente de acetato de etilo/hexano para obtener 120 mg del compuesto del título en forma de cristales.
- 20 Espectro de RMN ¹H (DMSO-D₆) δ: 13,35 (1H, s), 10,11 (1H, s), 7,92 (1H, d, J = 9,02 Hz), 7,55 (1H, d, J = 8,29 Hz), 7,34 (1H, d, J = 2,93 Hz), 7,25 (1H, dd, J = 9,02, 2,93 Hz), 4,17-4,08 (1H, m), 3,88-3,84 (1H, m), 3,83 (3H, s), 3,58-3,50 (2H, m), 3,33 (3H, s), 2,96-2,85 (2H, m), 2,55 (2H, c, J = 7,56 Hz), 2,05 (3H, s), 2,01-1,88 (1H, m), 1,76-1,67 (1H, m), 1,14 (3H, t, J = 7,56 Hz). Espectro de masas (IEN): m/z 478 (M+H)⁺.

(185f) Ácido cis(±)-2-(acetilamino)-5-(4-[[[(4-cloro-5-etil-1H-imidazol-2-il)carbonil]amino]-3-metoxipiperidin-1-il]benzoico

- 25 El cis(±)-2-(acetilamino)-5-(4-[[[(4-cloro-5-etil-1H-imidazol-2-il)carbonil]amino]-3-metoxipiperidin-1-il]benzoato de metilo obtenido en el Ejemplo (185e) (120 mg) se disolvió en metanol (4 ml) y THF (4 ml). Se añadió una solución acuosa de hidróxido de litio 2 N (2 ml), y la mezcla se agitó a 70 °C durante una hora. El disolvente orgánico se evaporó a presión reducida, seguido por neutralización con ácido clorhídrico 1 N y extracción mediante acetato de etilo. La fase orgánica se secó con sulfato sódico anhidro. Tras concentrar a presión reducida, el residuo se recristalizó en un disolvente de acetato de etilo/metanol/hexano para obtener 90 mg del compuesto del título en forma de cristales.
- 30 Espectro de RMN ¹H (DMSO-D₆) δ: 13,44 (1H, s a), 13,35 (1H, s), 10,68 (1H, s a), 8,23 (1H, d, J = 9,51 Hz), 7,55 (1H, d, J = 8,54 Hz), 7,44 (1H, d, J = 2,93 Hz), 7,24 (1H, dd, J = 9,02, 4,51 Hz), 4,16-4,08 (1H, m), 3,86-3,78 (1H, m), 3,57-3,49 (2H, m), 3,33 (3H, s), 2,94-2,84 (2H, m), 2,55 (2H, c, J = 7,56 Hz), 2,07 (3H, s), 2,01-1,90 (1H, m), 1,75-1,67 (1H, m), 1,14 (3H, t, J = 7,56 Hz). Espectro de masas (IEN): m/z 464 (M+H)⁺.

- 35 **(Ejemplo 186) Ácido cis(±)-2-(4-[[[(4-cloro-5-etil-1H-imidazol-2-il)carbonil]amino]-3-metoxipiperidin-1-il]-1H-bencimidazol-4-carboxílico**

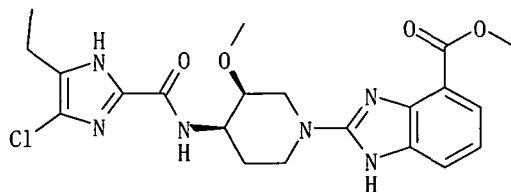
(Compuesto n° 186 ejemplificado)



- 40 El cis(±)-2-(4-[[[(4-cloro-5-etil-1H-imidazol-2-il)carbonil]amino]-3-metoxipiperidin-1-il]-1H-bencimidazol-4-carboxilato de metilo obtenido en el Ejemplo (187d) (190 mg, 0,41 mmol) se disolvió en metanol (5 ml) y THF (5 ml). Se añadió una solución acuosa de hidróxido de litio 2 N (5 ml), y la mezcla se agitó de 50 a 70 °C durante una hora. El disolvente orgánico se evaporó a presión reducida, seguido por neutralización con ácido clorhídrico 1 N. El sólido resultante se recogió por filtración, se lavó con agua destilada, y se secó a presión reducida a 45 °C para obtener el compuesto del título en forma de sólido.
- 45 Espectro de RMN ¹H (DMSO-D₆) δ: 13,37 (1H, s), 7,68 (1H, d, J = 8,54 Hz), 7,61 (1H, d, J = 7,80 Hz), 7,50 (1H, d, J = 7,56 Hz), 7,17 (1H, t, J = 8,78 Hz), 4,59-4,45 (1H, m), 4,31-4,12 (2H, m), 3,67-3,58 (1H, m), 3,49-3,35 (2H, m), 3,34 (3H, s), 2,55 (2H, c, J = 7,80 Hz), 2,02-1,87 (1H, m), 1,79-1,69 (1H, m), 1,14 (3H, t, J = 7,56 Hz). Espectro de masas (IEN): m/z 447 (M+H)⁺.

- 50 **(Ejemplo 187) cis(±)-2-(4-[[[(4-Cloro-5-etil-1H-imidazol-2-il)carbonil]amino]-3-metoxipiperidin-1-il]-1H-bencimidazol-4-carboxilato de metilo**

(Compuesto nº 187 ejemplificado)



(187a) 2-Cloro-1H-benzimidazol-4-carboxilato de metilo

5 Oxicloruro de fósforo (8,5 g, 55,6 mmol) se añadió a 2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzimidazol-4-carboxilato de metilo (1,03 g, 5,36 mmol) (referencia: documento WO 2006/116412 A2), y la mezcla se agitó a 85 °C durante cuatro horas. La solución de reacción se diluyó con acetato de etilo y THF, se añadió lentamente a agua fría y se neutralizó con bicarbonato sódico. La fase orgánica separada se lavó con salmuera y se secó con sulfato sódico anhidro. Tras concentrar a presión reducida, el residuo se disolvió en tolueno y se retiró el material insoluble. La concentración a presión reducida proporcionó 800 mg del compuesto del título en forma de una sustancia oleosa. El compuesto resultante se utilizó en la siguiente reacción sin purificación.

10 Espectro de RMN ¹H (CDCl₃) δ: 7,93-7,88 (2H, m), 7,32 (1H, t, J = 7,93 Hz), 4,01 (3H, s).

(187b) cis(±)-2-(4-[[Benciloxi]carbonil]amino)-3-metoxipiperidin-1-il)-1H-benzimidazol-4-carboxilato de metilo

15 Metanol (4 ml) y una solución de ácido clorhídrico 4 N en acetato de etilo (6 ml) se añadieron a cis(±)-4-[[benciloxi]carbonil]amino-3-metoxipiperidin-1-carboxilato de terc-butilo obtenido en el Ejemplo (40a) (370 mg), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante dos horas. La solución de reacción se concentró a presión reducida, se deshidrató de forma azeotrópica mediante adición de tolueno, y se disolvió en n-butanol (5 ml). Se añadieron el 2-cloro-1H-benzimidazol-4-carboxilato de metilo obtenido en el Ejemplo (187a) (210 mg) y diisopropiletilamina (1 ml), y la mezcla se agitó a 125 °C durante tres días. La solución de reacción se concentró a presión reducida, se diluyó con acetato de etilo, se lavó con salmuera, y se secó con sulfato sódico anhidro. Tras concentrar a presión reducida, el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (disolvente de elución: acetato de etilo) para obtener 330 mg del compuesto del título.

20 Espectro de RMN ¹H (CDCl₃) δ: 9,47 (1H, s), 7,58 (2H, d, J = 7,80 Hz), 7,41-7,29 (5H, m), 7,12 (1H, t, J = 7,93 Hz), 5,32-5,20 (1H, m), 5,12 (2H, s), 4,50-4,41 (1H, m), 4,05-3,97 (1H, m), 3,96 (3H, s), 3,94-3,84 (1H, m), 3,56-3,50 (1H, m), 3,41 (3H, s), 3,27-3,10 (2H, m), 2,04-1,91 (1H, m), 1,91-1,83 (1H, m). Espectro de masas (IEN): m/z 439 (M+H)⁺.

25 (187c) cis(±)-2-(4-Amino-3-metoxipiperidin-1-il)-1H-benzimidazol-4-carboxilato de metilo

El cis(±)-2-(4-[[benciloxi]carbonil]amino)-3-metoxipiperidin-1-il)-1H-benzimidazol-4-carboxilato de metilo obtenido en el Ejemplo (187b) (330 mg) se disolvió en etanol (15 ml). Se añadió un catalizador de paladio al 10 % sobre carbono (160 mg), y la mezcla se agitó en atmósfera de hidrógeno durante todo el día. La solución de reacción se filtró a través de celite y a continuación se concentró a presión reducida para obtener 220 mg del compuesto del título como una sustancia oleosa incolora. El compuesto resultante se utilizó en la siguiente reacción sin purificación.

30 Espectro de masas (BAR): m/z 305 (M+H)⁺.

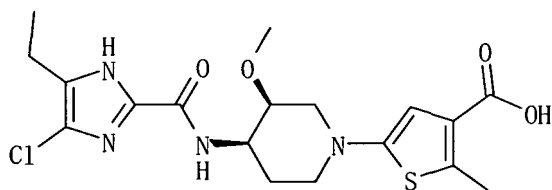
(187d) cis(±)-2-(4-[[4-Cloro-5-etil-1H-imidazol-2-il]carbonil]amino)-3-metoxipiperidin-1-il)-1H-benzimidazol-4-carboxilato de metilo

35 El cis(±)-2-(4-amino-3-metoxipiperidin-1-il)-1H-benzimidazol-4-carboxilato de metilo obtenido en el Ejemplo (187c) (220 mg, 0,75 mmol) y el ácido 4-cloro-5-etil-1H-imidazol-2-carboxílico obtenido en el Ejemplo (1d) (130 mg, 0,75 mmol) se disolvieron en DMA (5 ml). Clorhidrato de WSC (580 mg, 3 mmol) y HOBt (100 mg, 0,75 mmol), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche. La solución de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con agua y salmuera, y se secó con sulfato sódico anhidro. Tras concentrar a presión reducida, el residuo se recristalizó en un disolvente de acetato de etilo/hexano para obtener el compuesto del título en forma de cristales.

40 Espectro de RMN ¹H (DMSO-D₆) δ: 13,37 (1H, s), 10,79 (1H, s), 7,58 (1H, d, J = 9,02 Hz), 7,45 (2H, t, J = 6,46 Hz), 7,06 (1H, t, J = 9,27 Hz), 4,61-4,53 (1H, m), 4,29-4,15 (2H, m), 3,91 (3H, s), 3,58-3,52 (1H, m), 3,32 (3H, s), 3,30-3,16 (2H, m), 2,55 (2H, c, J = 7,56 Hz), 1,98-1,85 (1H, m), 1,74-1,62 (1H, m), 1,14 (3H, t, J = 7,07 Hz). Espectro de masas (IEN): m/z 461 (M+H)⁺.

(Ejemplo 188) Ácido 6-[[4-cloro-5-etil-1H-imidazol-2-il]carbonil]amino-1-benzotiofeno-2-carboxílico

45 (Compuesto nº 188 ejemplificado)



(188a) cis(±)-[1-(Cloroacetil)-3-metoxipiperidin-4-il]carbamato de bencilo

Metanol (10 ml), acetato de etilo (10 ml) y una solución de ácido clorhídrico 4 N en acetato de etilo (30 ml) se añadieron a cis(±)-4-[[[(benciloxi)carbonil]amino]-3-metoxipiperidin-1-carboxilato de terc-butilo obtenido en el Ejemplo (40a) (1,88 g), 5,16 mmol), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche. La solución de reacción se concentró a presión reducida, se deshidrató de forma azeotrópica mediante adición de tolueno, y se disolvió en cloruro de metileno (100 ml), seguido por la adición de diisopropiltilamina (2,1 g). Cloruro de cloroacetilo (640 mg, 5,68 mmol) se disolvió en cloruro de metileno (50 ml), y la solución se añadió gota a gota a 0 °C. Después de la adición gota a gota, la mezcla se agitó de 0 °C a temperatura ambiente durante la noche. La solución de reacción se lavó con agua y una solución acuosa de bicarbonato sódico, se concentró a presión reducida, y a continuación se sometió a destilación azeotrópica mediante adición de tolueno para obtener el compuesto del título. La mitad del compuesto resultante se utilizó en la siguiente reacción sin purificación.

Espectro de masas (BAR): m/z 341 (M+H)⁺.

(188b) cis(±)-2-Acetil-4-(4-[[[(benciloxi)carbonil]amino]-3-metoxipiperidin-1-il]-4-oxobutanoato de metilo

Acetoacetato de metilo (510 mg, 4,4 mmol) se disolvió en metanol (15 ml). Se añadió metóxido sódico (210 mg, 3,9 mmol), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Además, el cis(±)-[1-(cloro-acetil)-3-metoxipiperidin-4-il]carbamato de bencilo obtenido en el Ejemplo (188a) se disolvió en metanol (10 ml). La solución se añadió a la solución de reacción, y la mezcla se agitó durante la noche a 70 °C. La solución de reacción se diluyó con acetato de etilo, se neutralizó con ácido clorhídrico 1 N, se lavó con salmuera, y se secó con sulfato sódico anhidro. Tras concentrar a presión reducida, se obtuvo el compuesto del título. El compuesto resultante se utilizó en la siguiente reacción sin purificación.

Espectro de masas (BAR): m/z 421 (M+H)⁺.

(188c) cis(±)-5-(4-[[[(Benciloxi)carbonil]amino]-3-metoxipiperidin-1-il]-2-metilthiofeno-3-carboxilato de metilo

El cis(±)-2-acetil-4-(4-[[[(benciloxi)carbonil]amino]-3-metoxipiperidin-1-il]-4-oxobutanoato de metilo obtenido en el Ejemplo (188b) (1,1 g) se disolvió en tolueno. Se añadió reactivo de Lawesson (660 mg), y la mezcla se agitó a 110 °C durante dos horas. Además, Se añadió reactivo de Lawesson (330 mg), y la mezcla se agitó a 110 °C durante dos horas. La solución de reacción se concentró a presión reducida, y a continuación el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (disolvente de elución: acetato de etilo/hexano = 1/10) y se recrystalizó en cloruro de metileno/hexano, para obtener 50 mg del compuesto del título en forma de cristales.

Espectro de RMN ¹H (DMSO-D₆) δ: 7,45-7,25 (5H, m), 6,30 (1H, s), 5,03 (2H, s), 3,73 (3H, s), 3,66-3,58 (1H, m), 3,49-3,36 (1H, m), 3,33 (3H, s), 3,30-3,27 (1H, m), 3,27-3,17 (1H, m), 2,86-2,76 (1H, m), 2,64-2,56 (1H, m), 2,53 (3H, s), 1,89-1,79 (1H, m), 1,61-1,47 (1H, m). Espectro de masas (IEN): m/z 419 (M+H)⁺.

(188d) cis(±)-5-(4-Amino-3-metoxipiperidin-1-il)-2-metilthiofeno-3-carboxilato de metilo

El cis(±)-5-(4-[[[(benciloxi)carbonil]amino]-3-metoxipiperidin-1-il]-2-metilthiofeno-3-carboxilato de metilo obtenido en el Ejemplo (188c) (50 mg) se disolvió en ácido acético (1 ml). Se añadió una solución de ácido bromhídrico-ácido acético (1 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una hora. La solución de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con agua y salmuera, y se secó con sulfato sódico anhidro. Tras concentrar a presión reducida, el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (disolvente de elución: metanol/acetato de etilo = 0, 10 %) para obtener 20 mg del compuesto del título en forma de un sólido vítreo (59 %).

Espectro de masas (BAR): m/z 285 (M+H)⁺.

(188e) cis(+)-5-(4-[[[(4-Cloro-5-etil-1H-imidazol-2-il)carbonil]amino]-3-metoxipiperidin-1-il]-2-metilthiofeno-3-carboxilato de metilo

El cis(±)-5-(4-amino-3-metoxipiperidin-1-il)-2-metilthiofeno-3-carboxilato de metilo obtenido en el Ejemplo (188d) (20 mg, 0,07 mmol) y el ácido 4-cloro-5-etil-1H-imidazol-2-carboxílico obtenido en el Ejemplo (1d) (15 mg, 0,07 mmol) se disolvieron en DMA (2 ml). Clorhidrato de WSC (40 mg, 0,21 mmol) y HOBt (10 mg, 0,07 mmol), y la mezcla se agitó a 70 °C durante una hora y a temperatura ambiente durante la noche. La solución de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con agua, y se secó con sulfato sódico anhidro. Tras concentrar a presión reducida, el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (disolvente de elución: acetato de etilo/hexano = 0, 9, 17 %) para obtener 16 mg del compuesto del título en forma de un sólido vítreo.

Espectro de masas (BAR): m/z 441 (M+H)⁺.

(188f) Ácido cis(±)-5-(4-[[[(4-cloro-5-etil-1H-imidazol-2-il)carbonil]amino]-3-metoxi-

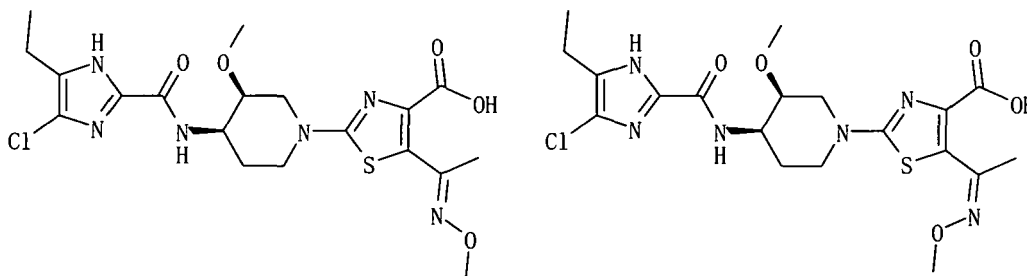
piperidin-1-il)-2-metilfenol-3-carboxílico

El *cis*(±)-5-(4-[[4-cloro-5-etil-1H-imidazol-2-il)carbonil]amino]-3-metoxipiperidin-1-il)-2-metilfenol-3-carboxilato de metilo obtenido en el Ejemplo (188e) (16 mg) se disolvió en metanol (1 ml) y THF (1 ml). Se añadió una solución acuosa de hidróxido de litio 2 N (1 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche. El disolvente orgánico se evaporó a presión reducida. Después, el residuo se neutralizó con ácido clorhídrico 1 N, se diluyó con acetato de etilo, se lavó con salmuera, y se secó con sulfato sódico anhidro. Tras concentrar a presión reducida, el residuo se recrystalizó en un disolvente de acetato de etilo/hexano para obtener el compuesto del título en forma de cristales.

Espectro de RMN ¹H (DMSO-D₆) δ: 13,23 (1H, s a), 12,43 (1H, s a), 8,51 (1H, d, J = 9,03 Hz), 6,31 (1H, s), 3,90-3,77 (1H, m), 3,74-3,66 (1H, m), 3,60-3,47 (1H, m), 3,39-3,34 (1H, m), 3,33 (3H, s), 2,85-2,74 (1H, m), 2,59-2,54 (3H, m), 2,53 (3H, s), 1,83-1,70 (2H, m), 1,14 (3H, t, J = 7,57 Hz). Espectro de masas (IEN): m/z 427 (M+H)⁺.

(Ejemplo 189) Mezcla de ácido *cis*(±)-2-(4-[[4-cloro-5-etil-1H-imidazol-2-il)carbonil]amino]-3-metoxipiperidin-1-il)-5-[(1E)-N-metoxietanimidoil]-1,3-tiazol-4-carboxílico y ácido *cis*(±)-2-(4-[[4-cloro-5-etil-1H-imidazol-2-il)carbonil]amino]-3-metoxipiperidin-1-il)-5-[(1Z)-N-metoxietanimidoil]-1,3-tiazol-4-carboxílico

(Compuesto n° 189 ejemplificado)



(189a) Mezcla de *cis*(±)-2-(4-[[4-cloro-5-etil-1H-imidazol-2-il)carbonil]amino]-3-metoxipiperidin-1-il)-5-[(1E)-N-metoxietanimidoil]-1,3-tiazol-4-carboxilato de etilo y *cis*(±)-2-(4-[[4-cloro-5-etil-1H-imidazol-2-il)carbonil]amino]-3-metoxipiperidin-1-il)-5-[(1Z)-N-metoxietanimidoil]-1,3-tiazol-4-carboxilato de etilo

El *cis*(±)-5-acetil-2-(4-[[4-cloro-5-etil-1H-imidazol-2-il)carbonil]amino]-3-metoxipiperidin-1-il)-1,3-tiazol-4-carboxilato de etilo obtenido en el Ejemplo (190b) (74 mg, 0,15 mmol) se disolvió en THF (5 ml), etanol (5 ml) y agua (5 ml). Se añadió clorhidrato de O-metilhidroxilamina (185 mg, 2,23 mmol), y la mezcla se agitó a 70 °C durante tres horas. Tras concentrar a presión reducida, el residuo se diluyó con acetato de etilo, se lavó con una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico y salmuera, y se secó con sulfato sódico anhidro. Tras concentrar a presión reducida, se obtuvo el compuesto del título en forma de una sustancia oleosa. El compuesto no se resolvió y se utilizó en la siguiente reacción en forma de una mezcla aproximadamente 3:1 de isómeros geométricos.

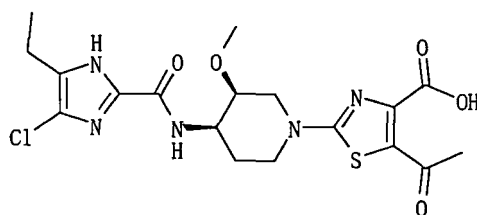
Espectro de RMN ¹H (CDCl₃) δ: 7,52-7,39 (1H, m), 4,52-4,42 (1H, m), 4,40-4,30 (2H, m), 4,29-4,19 (1H, m), 4,02-3,95 (1H, m), 3,94 (2,2H, s), 3,87 (0,8H, s), 3,55-3,46 (1H, m), 3,43 (3H, d, J = 1,46 Hz), 3,26-3,14 (1H, m), 3,13-3,06 (1H, m), 2,69 (2H, c, J = 7,56 Hz), 2,19 (0,8H, s), 2,16 (2,2H, s), 2,12-1,96 (1H, m), 1,84-1,72 (1H, m), 1,39-1,33 (3H, m), 1,26 (3H, t, J = 7,68 Hz). Espectro de masas (IEN): m/z 513 (M+H)⁺.

(189b) Mezcla de ácido *cis*(±)-2-(4-[[4-cloro-5-etil-1H-imidazol-2-il)carbonil]amino]-3-metoxipiperidin-1-il)-5-[(1E)-N-metoxietanimidoil]-1,3-tiazol-4-carboxílico y ácido *cis*(±)-2-(4-[[4-cloro-5-etil-1H-imidazol-2-il)carbonil]amino]-3-metoxipiperidin-1-il)-5-[(1Z)-N-metoxietanimidoil]-1,3-tiazol-4-carboxílico

La mezcla de *cis*(±)-2-(4-[[4-cloro-5-etil-1H-imidazol-2-il)carbonil]amino]-3-metoxipiperidin-1-il)-5-[(1E)-N-metoxietanimidoil]-1,3-tiazol-4-carboxilato de etilo y *cis*(±)-2-(4-[[4-cloro-5-etil-1H-imidazol-2-il)carbonil]amino]-3-metoxipiperidin-1-il)-5-[(1Z)-N-metoxietanimidoil]-1,3-tiazol-4-carboxilato de etilo obtenida en el Ejemplo (189a) se disolvió en metanol (1 ml) y THF (1 ml). Se añadió una solución acuosa de hidróxido de litio 2 N (1 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche. El disolvente orgánico se evaporó a presión reducida, seguido por neutralización con ácido clorhídrico 1 N. El sólido resultante se recogió por filtración y se lavó con agua destilada, para obtener el compuesto del título en forma de un sólido. El compuesto fue una mezcla aproximadamente 15:2 de isómeros geométricos. Espectro de RMN ¹H (DMSO-D₆) δ: 13,37 (1H, s), 13,17 (1H, s a), 7,69-7,63 (1H, m), 4,29-4,14 (2H, m), 3,95-3,86 (1H, m), 3,84 (2,6H, s), 3,78 (0,4H, s), 3,58-3,53 (1H, m), 3,34 (3H, s), 3,31-3,19 (2H, m), 2,55 (2H, c, J = 7,56 Hz), 2,11 (0,4H, s), 2,08 (2,6H, s), 1,94-1,79 (1H, m), 1,72-1,62 (1H, m), 1,14 (3H, t, J = 7,32 Hz). Espectro de masas (IEN): m/z 485 (M+H)⁺.

(Ejemplo 190) Ácido *cis*(±)-5-Acetil-2-(4-[[4-cloro-5-etil-1H-imidazol-2-il)carbonil]amino]-3-metoxipiperidin-1-il)-1,3-tiazol-4-carboxílico

(Compuesto n° 190 ejemplificado)



(190a) 5-Acetil-2-bromo-1,3-tiazol-4-carboxilato de etilo

5-Acetil-2-amino-1,3-tiazol-4-carboxilato de etilo (218 mg, 1 mmol) (referencia: documento US 4649146 A1) se disolvió en acetonitrilo (30 ml). Se añadieron bromuro de cobre (II) (345 mg, 1,55 mmol) y nitrito de terc-butilo (155 mg, 1,5 mmol), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante dos horas y a 70 °C durante tres horas. La solución de reacción se concentró a presión reducida, se diluyó con acetato de etilo, se lavó con ácido clorhídrico diluido, solución acuosa saturada de bicarbonato sódico y salmuera, y se secó con sulfato sódico anhidro. Tras concentrar a presión reducida, se obtuvo el compuesto del título en forma de un residuo y una sustancia oleosa de color marrón. El compuesto resultante se utilizó en la siguiente reacción sin purificación.

Espectro de RMN ¹H (CDCl₃) δ: 4,47 (2H, c, J = 7,07 Hz), 2,63 (3H, s), 1,43 (3H, t, J = 7,19 Hz).

(190b) *cis*(±)-5-Acetil-2-(4-[[4-cloro-5-etil-1H-imidazol-2-il]carbonil]amino)-3-metoxipiperidin-1-il)-1,3-tiazol-4-carboxilato de etilo

Metanol (4 ml) y una solución de ácido clorhídrico 4 N en acetato de etilo (6 ml) se añadieron al *cis*(±)-4-[[4-cloro-5-etil-1H-imidazol-2-il]carbonil]amino)-3-metoxipiperidin-1-carboxilato de terc-butilo obtenido en el Ejemplo (1g) (130 mg, 0,34 mmol), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante dos horas. Tras concentrar a presión reducida, el residuo se disolvió en DMF (1 ml). Se añadieron el 5-acetil-2-bromo-1,3-tiazol-4-carboxilato de etilo obtenido en el Ejemplo (190a) (130 mg) y diisopropiletilamina (0,4 ml), y la mezcla se agitó a 85 °C durante cuatro horas. Se añadió acetato de etilo a la solución de reacción, y la fase orgánica se lavó con agua y salmuera, y se secó con sulfato sódico anhidro. Tras concentrar a presión reducida, el residuo se recristalizó en un disolvente de acetato de etilo/hexano para obtener 128 mg del compuesto del título en forma de cristales.

Espectro de masas (BAR): m/z 484 (M+H)⁺.

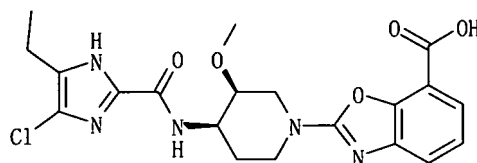
(190c) Ácido *cis*(±)-5-Acetil-2-(4-[[4-cloro-5-etil-1H-imidazol-2-il]carbonil]amino)-3-metoxipiperidin-1-il)-1,3-tiazol-4-carboxílico

El *cis*(±)-5-acetil-2-(4-[[4-cloro-5-etil-1H-imidazol-2-il]carbonil]amino)-3-metoxipiperidin-1-il)-1,3-tiazol-4-carboxilato de etilo obtenido en el Ejemplo (190b) (54 mg, 0,11 mmol) se disolvió en metanol (2 ml) y THF (2 ml). Se añadió una solución acuosa de hidróxido de litio 2 N (2 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche. El disolvente orgánico se evaporó a presión reducida, seguido por neutralización con ácido clorhídrico 1 N. El sólido resultante se recogió por filtración y se lavó con agua destilada, para obtener el compuesto del título en forma de un sólido. Espectro de RMN ¹H (DMSO-D₆) δ: 14,13-13,80 (1H, s a), 13,37 (1H, s), 7,68 (1H, d, J = 8,54 Hz), 4,44-4,11 (2H, m), 4,08-3,82 (1H, m), 3,63-3,56 (1H, m), 3,45-3,35 (2,0H, m), 3,34 (3H, s), 2,55 (2H, c, J = 7,56 Hz), 2,36 (3H, s), 1,94-1,80 (1H, m), 1,74-1,65 (1H, m), 1,14 (3H, t, J = 7,56 Hz).

Espectro de masas (BAR): m/z 456 (M+H)⁺.

(Ejemplo 191) Ácido *cis*(±)-2-(4-[[4-cloro-5-etil-1H-imidazol-2-il]carbonil]amino)-3-metoxipiperidin-1-il)-1,3-benzoxazol-7-carboxílico

(Compuesto n° 191 ejemplificado)



(191a) *cis*(±)-2-(4-[[4-Cloro-5-etil-1H-imidazol-2-il]carbonil]amino)-3-metoxipiperidin-1-il)-1,3-benzoxazol-7-carboxilato de metilo

Metanol (2 ml) y una solución de ácido clorhídrico 4 N en acetato de etilo (2 ml) se añadieron al *cis*(±)-4-[[4-cloro-5-etil-1H-imidazol-2-il]carbonil]amino)-3-metoxipiperidin-1-carboxilato de terc-butilo obtenido en el Ejemplo (1g) (60 mg, 0,16 mmol), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante dos horas. Tras concentrar a presión reducida, el residuo se disolvió en DMF (4 ml). Se añadieron 2-cloro-1,3-benzooxazol-7-carboxilato de metilo (34 mg, 0,16 mmol) (referencia: documento US 6166011 A1) y diisopropiletilamina (1 ml), y la mezcla se agitó a 80 °C durante seis horas. Se añadió acetato de etilo a la solución de reacción, y la fase orgánica se lavó con agua y se secó con sulfato sódico anhidro. Tras concentrar a presión reducida, el residuo se recristalizó en un disolvente de acetato de

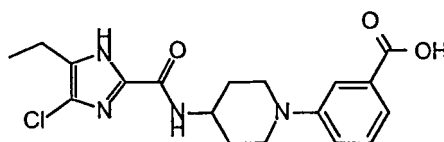
etilo/hexano para obtener 75 mg del compuesto del título en forma de cristales.
Espectro de masas (BAR): m/z 462 (M+H)⁺.

(1b) Ácido cis(±)-2-(4-[[4-cloro-5-etil-1H-imidazol-2-il]carbonil]amino)-3-metoxipiperidin-1-il)-1,3-benzoxazol-7-carboxílico

5 El cis(±)-2-(4-[[4-cloro-5-etil-1H-imidazol-2-il]carbonil]amino)-3-metoxipiperidin-1-il)-1,3-benzoxazol-7-carboxilato de metilo obtenido en el Ejemplo (191a) (75 mg, 0,16 mmol) se disolvió en metanol (1 ml) y THF (1 ml). Se añadió una solución acuosa de hidróxido de litio 2 N (1 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche. El disolvente orgánico se evaporó a presión reducida, seguido por neutralización con ácido clorhídrico 1 N. El sólido resultante se recogió por filtración, se lavó con agua destilada, y se secó a presión reducida a 50 °C para obtener el
10 compuesto del título en forma de sólido.
Espectro de RMN ¹H (DMSO-D₆) δ: 13,37 (1H, s), 13,16 (1H, s), 7,64 (1H, d, J = 8,54 Hz), 7,49 (2H, d, J = 7,81 Hz), 7,24 (1H, t, J = 7,81 Hz), 4,51-4,41 (1H, m), 4,30-4,13 (2H, m), 3,62-3,57 (1H, m), 3,41-3,35 (2H, m), 3,35 (3H, s), 2,59-2,52 (2H, m), 1,98-1,83 (1H, m), 1,76-1,64 (1H, m), 1,14 (3H, t, J = 7,57 Hz). Espectro de masas (IEN): m/z 448 (M+H)⁺.

15 **(Ejemplo 192) Ácido 3-{4-[[4-cloro-5-etil-1H-imidazol-2-carbonil]amino]piperidin-1-il}benzoico**

(Compuesto n° 192 ejemplificado)



(192a) 4-Benciloxicarbonilaminopiperidin-1-carboxilato de terc-butilo

Una solución de 4-aminopiperidin-1-carboxilato de terc-butilo (1,2 g, 6 mmol) en diclorometano (20 ml) se enfrió a 0 °C.
20 Se añadieron cloruro de benzoilo (1,03 ml, 7,2 mmol) y diisopropiletamina (3,15 ml, 18 mmol) a la misma temperatura, y la solución se agitó a 0 °C durante una hora. La solución de reacción se neutralizó con una solución acuosa saturada de carbonato de potasio, se diluyó con acetato de etilo, se lavó con salmuera, y se secó con sulfato de magnesio. A continuación, el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (disolvente de elución: hexano/acetato de etilo = 3/1) para obtener 1,5 g del
25 compuesto del título en forma de una sustancia oleosa de color amarillo (75 %).
Espectro de RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 1,23-1,34 (2H, m), 1,42 (9H, s), 1,81-1,92 (2H, m), 2,75-2,86 (2H, m), 3,56-3,68 (1H, m), 3,91-4,04 (2H, m), 4,99-5,03 (1H, m), 5,05 (2H, s), 7,26-7,33 (5H, m).

(192b) Piperidin-4-il-carbamato de bencilo

Una solución de ácido clorhídrico 4 N en 1,4-dioxano (20 ml) se añadió al
30 4-benciloxicarbonilaminopiperidin-1-carboxilato de terc-butilo obtenido en el Ejemplo (192a) (1,5 g, 4,49 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una hora, y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo resultante se disolvió en metanol. Se añadió la resina de intercambio iónico Amberlite IRA-400(Cl) (20 g), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una hora. La Amberlite se eliminó por filtración, y a continuación la solución se concentró a presión reducida para obtener 910 mg del compuesto del título en forma de una sustancia oleosa
35 incolora.
Espectro de RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ ppm: 1,30-1,42 (2H, m), 1,82-1,89 (2H, m), 2,54-2,63 (2H, m), 2,96-3,04 (2H, m), 3,30-3,31 (1H, m), 3,43-3,53 (1H, m), 5,06 (2H, s), 7,26-7,36 (5H, m).

(192c) 3-(4-Benciloxicarbonilaminopiperidin-1-il)benzoato de metilo

Se añadieron 3-bromobenzoato de metilo (230 mg, 1,07 mmol), acetato de paladio (12 mg, 0,054 mmol), BINAP (133 mg, 0,214 mmol) y carbonato de cesio (767 mg, 2,35 mmol) a una solución del piperidin-4-il-carbamato de bencilo
40 obtenido en el Ejemplo (192b) (248 mg, 0,817 mmol) en 1,4-dioxano (10 ml) y N,N-dimetilformamida (2,5 ml), y la mezcla se agitó a 100 °C durante 20 horas. La solución de reacción se enfrió, se diluyó con acetato de etilo, y se lavó con salmuera. La fase orgánica se secó con sulfato de magnesio, y a continuación el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (disolvente de elución: hexano/acetato de etilo = 3/1) para obtener 80 mg del compuesto del título en forma de una sustancia oleosa incolora
45 (20 %).
Espectro de masas (IEN): m/z 369 (M+1)⁺.

(192d) 3-{4-[[4-Cloro-5-etil-1H-imidazol-2-carbonil]amino]piperidin-1-il}benzoato de metilo

Paladio al 10 % sobre carbono (húmedo, 200 mg) se añadió a una solución mixta del
50 3-(4-benciloxicarbonilamino-piperidin-1-il)benzoato de metilo obtenido en el Ejemplo (192c) (120 mg, 0,345 mmol) en tetrahidrofurano/metanol = 1/1 (10 ml), y la mezcla se hidrogenó catalíticamente a temperatura ambiente durante tres

horas. El catalizador se eliminó por filtración, y el filtrado se evaporó a presión reducida para obtener el 3-(4-aminopiperidin-1-il)benzoato de metilo en forma de una sustancia oleosa incolora. La amina resultante se disolvió en una solución mixta de N,N-dimetilacetamida/diclorometano = 1/1 (8 ml). Se añadieron ácido 4-cloro-5-etil-1H-imidazol-2-carboxílico (descrito en el Ejemplo 1d, 190 mg, 1,1 mmol), 1-hidroxibenzotriazol (220 mg, 1,63 mmol), y clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (312 mg, 1,63 mmol) y trietilamina (227 μ l, 1,63 mmol), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche. La solución de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con salmuera, y a continuación se secó con sulfato de magnesio. El disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (disolvente de elución: hexano/acetato de etilo = 1/1) para obtener 88 mg del compuesto del título en forma de un sólido incoloro (41 %).

- 10 Espectro de RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ ppm: 1,25-1,30 (3H, m), 1,69-1,88 (3H, m), 2,07-2,16 (2H, m), 2,68-2,75 (2H, m), 2,86-2,95 (2H, m), 3,69-3,77 (2H, m), 3,91 (3H, s), 4,01-4,10 (1H, m), 7,01-7,15 (1H, m), 7,23-7,34 (2H, m), 7,51-7,55 (1H, m), 7,60-7,63 (1H, m), 12,35 (1H, s). Espectro de masas (IEN): m/z 391 (M+1)+.

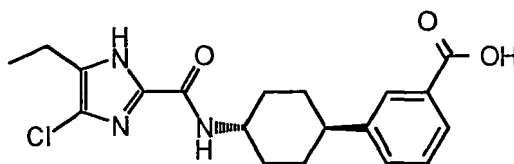
(192e) Ácido 3-{4-[(4-cloro-5-etil-1H-imidazol-2-carbonil)amino]piperidin-1-il}benzoico

- 15 Se realizó la misma operación que en el Ejemplo (1i) pero utilizando el 3-{4-[(4-cloro-5-etil-1H-imidazol-2-carbonil)amino]piperidin-1-il}benzoato de metilo obtenido en el Ejemplo (192d) (87,5 mg, 0,224 mmol) e hidróxido de litio monohidrato (47 mg, 1,12 mmol), para obtener 53 mg del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (63 %). Espectro de RMN ^1H (400 MHz, DMSO- D_6) δ ppm: 1,10 (3H, t, J = 7,57 Hz), 1,64-1,84 (4H, m), 2,50-2,55 (2H, m), 2,74-2,83 (2H, m), 3,97-4,05 (2H, m), 7,16-7,20 (1H, m), 7,28-7,32 (2H, m), 7,42-7,45 (1H, m), 8,26-8,31 (1H, m), 13,17 (1H, s).

- 20 Espectro de masas (IEN): m/z 377 (M+1)+.

(Ejemplo 193) Ácido trans-3-{4-[(4-cloro-5-etil-1H-imidazol-2-carbonil)amino]ciclohexil}benzoico

(Compuesto n° 193 ejemplificado)



(193a) trans-3-(4-Aminociclohexil)benzoato de etilo

- 25 El compuesto se sintetizó de acuerdo con el procedimiento descrito en el siguiente documento.

Documento WO 2006/087548 A2

(193b) trans-3-{4-[(4-Cloro-5-etil-1H-imidazol-2-carbonil)amino]ciclohexil}benzoato de etilo

- 30 El trans-3-(4-aminociclohexil)benzoato de etilo obtenido en el Ejemplo (193a) (50 mg, 0,202 mmol) se disolvió en una solución mixta de N,N-dimetilacetamida/diclorometano = 1/1 (8 ml). ácido 4-cloro-5-etil-1H-imidazol-2-carboxílico (descrito en el Ejemplo 1d, 71 mg, 0,404 mmol), 1-hidroxibenzotriazol (109 mg, 0,808 mmol), Se añadieron clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)-carbodiimida (155 mg, 0,808 mmol) y trietilamina (112 μ l, 0,808 mmol), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche. La solución de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con salmuera, y a continuación se secó con sulfato de magnesio. El disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (disolvente de elución: hexano/acetato de etilo = 1/1) para obtener 43 mg del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (53 %).

- 35 Espectro de RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ ppm: 1,27-1,32 (3H, m), 1,37-1,43 (3H, m), 1,42-1,53 (2H, m), 1,58-1,70 (2H, m), 1,98-2,05 (2H, m), 2,15-2,22 (2H, m), 2,56-2,66 (1H, m), 2,67-2,76 (2H, m), 3,92-4,01 (1H, m), 4,35-4,41 (2H, m), 7,11-7,16 (1H, m), 7,35-7,42 (2H, m), 7,87-7,91 (2H, m), 12,25 (1H, s a). Espectro de masas (IEN): m/z 404 (M+1)+.

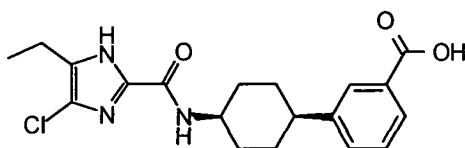
(193c) Ácido trans-3-{4-[(4-cloro-5-etil-1H-imidazol-2-carbonil)amino]ciclohexil}benzoico

- 40 Se realizó la misma operación que en el Ejemplo (1i) pero utilizando el trans-3-{4-[(4-cloro-5-etil-1H-imidazol-2-carbonil)amino]ciclohexil}benzoato de etilo obtenido en el Ejemplo (193b) (43 mg, 0,106 mmol) e hidróxido de litio monohidrato (44 mg, 1,06 mmol), para obtener 23 mg del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (58 %).

- 45 Espectro de RMN ^1H (400 MHz, DMSO- D_6) δ ppm: 1,07-1,13 (3H, m), 1,50-1,58 (4H, m), 1,78-1,90 (4H, m), 2,49-2,55 (3H, m), 4,20-4,23 (1H, m), 7,37-7,43 (1H, m), 7,47-7,52 (2H, m), 7,72-7,80 (2H, m), 8,13-8,18 (1H, m), 13,16 (1H, s a). Espectro de masas (IEN): m/z 376 (M+1)+.

(Ejemplo 194) Ácido cis-3-{4-[(4-cloro-5-etil-1H-imidazol-2-carbonil)amino]ciclohexil}benzoico

(Compuesto n° 194 ejemplificado)



(194a) cis-3-(4-Aminociclohexil)benzoato de etilo

El compuesto se sintetizó de acuerdo con el procedimiento descrito en el siguiente documento.

Documento WO 2006/087548 A2

5 (194b) cis-3-{4-[(4-Cloro-5-etil-1H-imidazol-2-carbonil)amino]ciclohexil}benzoato de etilo

El cis-3-(4-aminociclohexil)benzoato de etilo obtenido en el Ejemplo (194a) (57 mg, 0,23 mmol) se disolvió en una solución mixta de N,N-dimetilacetamida/diclorometano = 1/1 (10 ml). ácido 4-cloro-5-etil-1H-imidazol-2-carboxílico (descrito en el Ejemplo 1d, 60 mg, 0,345 mmol), 1-hidroxibenzotriazol (64 mg, 0,472 mmol), Se añadieron clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)-carbodiimida (90 mg, 0,472 mmol) y trietilamina (66 μ l, 0,472 mmol), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche. La solución de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con salmuera, y a continuación se secó con sulfato de magnesio. El disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (disolvente de elución: hexano/acetato de etilo = 1/1) para obtener 50 mg del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (53 %).

10 Espectro de RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ ppm: 1,23-1,33 (3H, m), 1,35-1,43 (5H, m), 1,77-1,90 (5H, m), 1,96-2,10 (3H, m), 2,68-2,77 (2H, m), 4,28-4,45 (2H, m), 7,36-7,49 (2H, m), 7,86-7,97 (2H, m), 12,45 (1H, s a). Espectro de masas (IEN): m/z 404 (M+1)+.

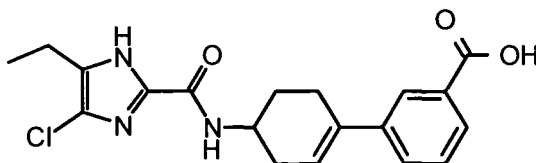
(194c) Ácido cis-3-{4-[(4-cloro-5-etil-1H-imidazol-2-carbonil)amino]ciclohexil}benzoico

Se realizó la misma operación que en el Ejemplo (1i) pero utilizando el cis-3-{4-[(4-cloro-5-etil-1H-imidazol-2-carbonil)amino]ciclohexil}benzoato de etilo obtenido en el Ejemplo (194b) (50 mg, 0,124 mmol) e hidróxido de litio monohidrato (44 mg, 0,124 mmol), para obtener 23 mg del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (49 %).

20 Espectro de RMN ^1H (400 MHz, DMSO-D_6) δ ppm: 1,10 (3H, t, J = 7,56 Hz), 1,60-1,86 (8H, m), 2,53 (2H, c, J = 7,56 Hz), 2,61-2,70 (1H, m), 4,07-4,13 (1H, m), 7,38-7,43 (1H, m), 7,54 (1H, d, J = 7,80 Hz), 7,74 (1H, d, J = 7,80 Hz), 7,83 (1H, s), 7,98-8,03 (1H, m). Espectro de masas (IEN): m/z 376 (M+1)+.

25 **(Ejemplo 195) Ácido 3-(4-[(4-cloro-5-etil-1H-imidazol-2-carbonil)amino]ciclohex-1-enil)benzoico**

(Compuesto n° 195 ejemplificado)



(195a) (4-Hidroxiciclohex-1-enil)benzoato de etilo

El compuesto se sintetizó de acuerdo con el procedimiento descrito en el siguiente documento.

30 Documento WO 2006/087548 A2

(195b) 3-(4-terc-Butoxicarbonilaminociclohex-1-enil)benzoato de etilo

Una solución del (4-hidroxiciclohex-1-enil)benzoato de etilo obtenido en el Ejemplo (195a) (1 g, 4,06 mmol) en piridina (20 ml) se enfrió a 0 °C. Se añadió cloruro de metanosulfonilo (628 μ l, 8,12 mmol) a la misma temperatura, y la mezcla se agitó a 0 °C durante dos horas. La solución de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con ácido clorhídrico 1 N y salmuera, y se secó con sulfato de magnesio. A continuación, el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo resultante se disolvió en N,N-dimetilformamida (30 ml). Acida sódica (1,32 g, 20,3 mmol) se añadió a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó a 70 °C durante 18 horas. La solución de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con salmuera, y se secó con sulfato de magnesio. A continuación, el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo resultante se disolvió en tetrahidrofurano (30 ml). Agua (109 μ l, 6,09 mmol) y trifetilfosfina (1,17 g, 4,47 mmol) se añadieron a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. Después de 18 horas, se añadió dicarbonato de di-terc-butilo (975 mg, 4,47 mmol), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante cinco horas. La solución de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con salmuera, y se secó con sulfato de magnesio. A continuación, el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (disolvente de elución: hexano/acetato de etilo = 2/1) para obtener

510 g del compuesto del título en forma de una sustancia oleosa de color amarillo (32 %).

Espectro de RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 1,36-1,42 (3H, m), 1,46 (9H, s), 1,68-1,82 (2H, m), 1,99-2,13 (2H, m), 2,51-2,64 (2H, m), 3,82-3,93 (1H, m), 4,38 (2H, c, J = 7,08 Hz), 6,08 (1H, s), 7,33-7,39 (1H, m), 7,52-7,57 (1H, m), 7,87-7,93 (1H, m), 8,04 (1H, s).

5 (195c) 3-(4-Aminociclohex-1-enil)benzoato de etilo

Una solución de ácido clorhídrico 4 N en 1,4-dioxano (20 ml) se añadió al 3-(4-terc-butoxicarbonilaminociclohex-1-enil)benzoato de etilo obtenido en el Ejemplo (195b) (510 mg, 1,48 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una hora, y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo resultante se disolvió en metanol. Se añadió la resina de intercambio iónico Amberlite IRA-400(Cl) (20 g), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una hora. La Amberlite se eliminó por filtración, y a continuación la solución se concentró a presión reducida para obtener 210 mg del compuesto del título en forma de una sustancia oleosa incolora.

(195d) 3-{4-[(4-cloro-5-etil-1H-imidazol-2-carbonil)amino]ciclohex-1-enil}benzoato de etilo

3-(4-aminociclohex-1-enil)benzoato de etilo obtenido en el Ejemplo (951c) (120 mg, 0,49 mmol) se disolvió en una solución mixta de N,N-dimetilacetamida/diclorometano = 1/1 (10 ml). ácido 4-cloro-5-etil-1H-imidazol-2-carboxílico (descrito en el Ejemplo 1d, 86 mg, 0,49 mmol), 1-hidroxibenzotriazol (100 mg, 0,735 mmol), Se añadieron clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)-carbodiimida (141 mg, 0,735 mmol) y trietilamina (102 µl, 0,735 mmol), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche. La solución de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con salmuera, y a continuación se secó con sulfato de magnesio. El disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (disolvente de elución: hexano/acetato de etilo = 1/1) para obtener 150 mg del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (76 %).

Espectro de RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 1,27 (3H, t, J = 7,56 Hz), 1,37-1,42 (3H, m), 1,78 (2H, s), 1,84-1,94 (1H, m), 2,10-2,19 (1H, m), 2,22-2,32 (1H, m), 2,60-2,66 (2H, m), 2,71 (2H, c, J = 7,56 Hz), 4,25-4,34 (1H, m), 4,39 (2H, c, J = 7,56 Hz), 6,13 (1H, s), 7,27-7,29 (1H, m), 7,37-7,42 (1H, m), 7,55-7,59 (1H, m), 7,91-7,95 (1H, m), 8,06 (1H, s), 12,33 (1H, s a).

Espectro de masas (IEN): m/z 402 (M+1)+.

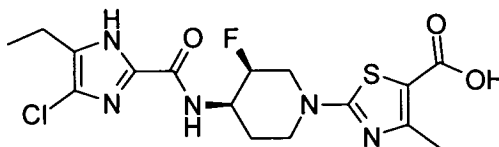
(195e) Ácido 3-{4-[(4-cloro-5-etil-1H-imidazol-2-carbonil)amino]ciclohex-1-enil}benzoico

Se realizó la misma operación que en el Ejemplo (1i) pero utilizando el 3-{4-[(4-cloro-5-etil-1H-imidazol-2-carbonil)amino]ciclohex-1-enil}benzoato de etilo obtenido en el Ejemplo (195d) (150 mg, 0,373 mmol) e hidróxido de litio monohidrato (156 mg, 3,73 mmol), para obtener 28 mg del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (20 %).

Espectro de RMN ¹H (400 MHz, DMSO-D₆) δ ppm: 1,10 (3H, t, J = 7,57 Hz), 1,73-1,97 (2H, m), 2,49-2,55 (4H, m), 6,14 (1H, s), 4,20-4,25 (1H, m), 7,42-7,47 (1H, m), 7,64-7,67 (1H, m), 7,79 (1H, d, J = 7,57 Hz), 7,92 (1H, s), 8,19-8,24 (1H, m), 13,17 (1H, s a). Espectro de masas (IEN): m/z 374 (M+1)+.

35 **(Ejemplo 196) Ácido cis(±)-2-(4-[(4-cloro-5-etil-1H-imidazol-2-il)carbonil]amino)-3-fluoropiperidin-1-il)-4-metil-1,3-tiazol-5-carboxílico**

(Compuesto n° 196 ejemplificado)



40 (196a) cis(±)-4-Amino-3-fluoropiperidin-1-carboxilato de terc-butilo

El compuesto se sintetizó de acuerdo con el procedimiento descrito en el siguiente documento.

Documento WO 2006/087543 A1

(196b) cis(±)-4-[(4-cloro-5-etil-1H-imidazol-2-il)carbonil]amino}-3-fluoropiperidin-1-carboxilato de terc-butilo

hidrato de 1-hidroxibenzotriazol (114 mg, 0,845 mmol), clorhidrato de WSC (162 mg, 0,845 mmol) y trietilamina (118 µl, 0,845 mmol) se añadieron a una solución de cis(±)-4-amino-3-fluoropiperidin-1-carboxilato de terc-butilo obtenido en el Ejemplo (196a) (123 mg, 0,564 mmol) y el ácido 4-cloro-5-etil-1H-imidazol-2-carboxílico obtenido en el Ejemplo (1d) (118 mg, 0,676 mmol) en DMA (3 ml) a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó a 70 °C durante dos horas. Se añadió agua a la solución de reacción, seguido de extracción con acetato de etilo. La fase orgánica resultante se lavó con agua y salmuera, y se secó con sulfato sódico anhidro, y a continuación el material insoluble se separó por filtración. El filtrado se concentró a presión reducida, y el residuo resultante se purificó mediante cromatografía en

columna de gel de sílice (eluyente: hexano:acetato de etilo = 1:1 v/v) para obtener 159 mg del compuesto del título (75 %) en forma de una sustancia espumosa de color amarillo pálido.

Espectro de RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 1,26 (3H, t, J = 7,6 Hz), 1,47 (9H, s), 1,73-1,80 (1H, m), 1,83-1,95 (1H, m), 2,69 (2H, c, J = 7,6 Hz), 2,74-3,10 (2H, m), 4,12-4,36 (2H, m), 4,38-4,81 (2H, m), 7,31 (1H, d, J = 9,0 Hz), 10,85 (1H, s). Espectro de masas (IEN): m/z 319, 321 (M-55 (tBu))+.

(196c)

cis(±)-2-(4-[[4-cloro-5-etil-1H-imidazol-2-il]carbonil]amino)-3-fluoropiperidin-1-il)-4-metil-1,3-tiazol-5-carboxilato de terc-butilo

Una solución de ácido clorhídrico 4 N en 1,4-dioxano (3 ml) se añadió al cis(±)-4-[[4-cloro-5-etil-1H-imidazol-2-il]carbonil]amino)-3-fluoropiperidin-1-carboxilato de terc-butilo obtenido en el Ejemplo (196b) (159 mg, 0,424 mmol) bajo enfriamiento de hielo, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. La solución de reacción se concentró a presión reducida, y se añadió DMF (4 ml). Se añadieron 2-bromo-4-metil-1,3-tiazol-5-carboxilato de etilo (117 mg, 0,467 mmol) y carbonato sódico (225 mg, 2,12 mmol), y la mezcla se agitó a 90 °C durante tres horas. Se añadió agua a la solución de reacción, seguido de extracción con acetato de etilo. La fase orgánica resultante se lavó con agua y salmuera, y se secó con sulfato sódico anhidro, y a continuación el material insoluble se separó por filtración. El filtrado se concentró a presión reducida, y el residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: hexano:acetato de etilo = 1:1 v/v) para obtener 106 mg del compuesto del título (56 %) en forma de un sólido incoloro.

Espectro de RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 1,14 (3H, t, J = 7,4 Hz), 1,24 (3H, t, J = 7,1 Hz), 1,69-1,77 (1H, m), 2,00-2,11 (1H, m), 2,44 (3H, s), 2,51-2,59 (2H, m), 3,24-3,42 (1H, m), 3,52 (1H, dd, J = 39,8, 14,9 Hz), 3,95-4,06 (1H, m), 4,15-4,35 (4H, m), 4,91 (1H, d, J = 48,6 Hz), 8,24 (1H, d, J = 6,8 Hz). Espectro de masas (IEN): m/z 444, 446 (M+H)⁺.

(196d)

Ácido

cis(±)-2-(4-[[4-cloro-5-etil-1H-imidazol-2-il]carbonil]amino)-3-fluoropiperidin-1-il)-4-metil-1,3-tiazol-5-carboxílico

Se añadió una solución acuosa de hidróxido de litio 2 N (1,18 ml, 2,37 mmol) a una solución mixta del cis(±)-2-(4-[[4-cloro-5-etil-1H-imidazol-2-il]carbonil]amino)-3-fluoropiperidin-1-il)-4-metil-1,3-tiazol-5-carboxilato de etilo obtenido en el Ejemplo (196c) (105 mg, 0,237 mmol) en metanol (3 ml) y tetrahidrofurano (3 ml) a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó a 70 °C durante dos horas. La solución de reacción se concentró a presión reducida. Una solución acuosa de ácido clorhídrico 1 N (2,37 ml, 2,37 mmol) y agua se añadió al residuo resultante, seguido de extracción con acetato de etilo. La fase orgánica resultante se lavó con agua y salmuera, y se secó con sulfato sódico anhidro, y a continuación el material insoluble se separó por filtración. El filtrado se concentró a presión reducida para obtener 72 mg del compuesto del título (73 %) en forma de un sólido incoloro.

Espectro de RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 1,14 (3H, t, J = 7,6 Hz), 1,68-1,78 (1H, m), 1,98-2,12 (1H, m), 2,41 (3H, s), 2,49-2,60 (2H, m), 3,27-3,58 (2H, m), 3,99 (1H, d, J = 12,0 Hz), 4,17-4,36 (2H, m), 4,91 (1H, d, J = 48,8 Hz), 8,26 (1H, d, J = 7,8 Hz), 13,36 (1H, s). Espectro de masas (IEN): m/z 416, 418 (M+H)⁺.

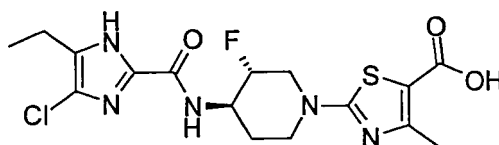
(Ejemplo

197)

Ácido

trans(±)-2-(4-[[4-cloro-5-etil-1H-imidazol-2-il]carbonil]amino)-3-fluoropiperidin-1-il)-4-metil-1,3-tiazol-5-carboxílico

(Compuesto n° 197 ejemplificado)



(197a) trans(±)-4-Amino-3-fluoropiperidin-1-carboxilato de terc-butilo

El compuesto se sintetizó de acuerdo con el procedimiento descrito en el siguiente documento.

Documento WO 2006/087543 A1

(197b) trans(±)-4-[[4-cloro-5-etil-1H-imidazol-2-il]carbonil]amino)-3-fluoropiperidin-1-carboxilato de terc-butilo

Se realizó la misma operación que en el Ejemplo (196d) pero utilizando el trans(±)-4-amino-3-fluoropiperidin-1-carboxilato de terc-butilo obtenido en el Ejemplo (197a) (30,0 mg, 0,137 mmol), el ácido 4-cloro-5-etil-1H-imidazol-2-carboxílico obtenido en el Ejemplo (1d) (28,8 mg, 0,165 mmol), hidrato de 1-hidroxibenzotriazol (27,9 mg, 0,206 mmol), clorhidrato de WSC (39,5 mg, 0,206 mmol) y trietilamina (28,7 µl, 0,206 mmol), para obtener 37,0 mg del compuesto del título (72 %) en forma de una sustancia espumosa de color amarillo pálido.

Espectro de RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 1,22-1,60 (13H, m), 2,06-2,11 (1H, m), 2,65-2,72 (2H, m), 2,91-3,07 (2H, m), 3,93-4,02 (1H, m), 4,16-4,42 (3H, m), 7,08 (1H, d, J = 8,6 Hz), 10,66 (1H, s). Espectro de masas (IEN): m/z

375 (M+H)⁺.

(197c)

trans(±)-2-(4-[[4-cloro-5-etil-1H-imidazol-2-il]carbonil]amino)-3-fluoropiperidin-1-il)-4-metil-1,3-tiazol-5-carboxilato de etilo

- 5 Se realizó la misma operación que en el Ejemplo (196c) pero utilizando el trans(±)-4-[[4-cloro-5-etil-1H-imidazol-2-il]carbonil]amino}-3-fluoropiperidin-1-carboxilato de terc-butilo obtenido en el Ejemplo (197b) (37,0 mg, 0,099 mmol), ácido clorhídrico 4 N en 1,4-dioxano (1 ml), 2-bromo-4-metil-1,3-tiazol-5-carboxilato de etilo (29,6 mg, 0,118 mmol) y carbonato sódico (105 mg, 0,987 mmol), para obtener 36 mg del compuesto del título (82 %) en forma de un sólido incoloro.

- 10 Espectro de RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 1,26 (3H, t, J = 7,6 Hz), 1,33 (3H, t, J = 7,2 Hz), 1,68-1,78 (1H, m), 2,19-2,27 (1H, m), 2,55 (3H, s), 2,69 (2H, c, J = 7,7 Hz), 3,25-3,34 (2H, m), 3,88-3,94 (1H, m), 4,23-4,38 (4H, m), 4,44-4,62 (1H, m), 7,13 (1H, d, J = 8,0 Hz), 10,61 (1H, s). Espectro de masas (IEN): m/z 444, 446 (M+H)⁺.

(197d)

Ácido

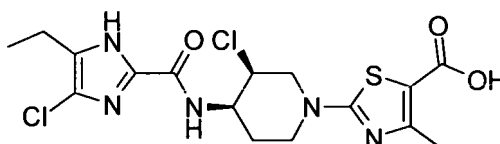
trans(±)-2-(4-[[4-cloro-5-etil-1H-imidazol-2-il]carbonil]amino)-3-fluoropiperidin-1-il)-4-metil-1,3-tiazol-5-carboxílico

- 15 Se realizó la misma operación que en el Ejemplo (196d) pero utilizando el trans(±)-2-(4-[[4-cloro-5-etil-1H-imidazol-2-il]carbonil]amino)-3-fluoropiperidin-1-il)-4-metil-1,3-tiazol-5-carboxilato de etilo obtenido en el Ejemplo (197c) (36 mg, 0,081 mmol) y una solución acuosa de hidróxido de litio 2 N (406 µl, 0,811 mmol), para obtener 27 mg del compuesto del título (80 %) en forma de un sólido incoloro.
Espectro de RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 1,13 (3H, t, J = 7,6 Hz), 1,70-1,90 (2H, m), 2,42 (3H, s), 2,50-2,58 (2H, m), 3,21-3,48 (2H, m), 3,78 (1H, d, J = 13,2 Hz), 4,20-4,30 (2H, m), 4,59-4,79 (1H, m), 8,67 (1H, d, J = 9,0 Hz), 13,29 (1H, s). Espectro de masas (IEN): m/z 416, 418 (M+H)⁺.
- 20

(Ejemplo**198)****Ácido**

cis(±)-2-(3-Cloro-4-[[4-cloro-5-etil-1H-imidazol-2-il]carbonil]amino}piperidin-1-il)-4-metil-1,3-tiazol-5-carboxílico

- 25 (Compuesto n° 198 ejemplificado)



(198a) cis(±)-4-Amino-3-cloropiperidin-1-carboxilato de terc-butilo

El compuesto se sintetizó de acuerdo con el procedimiento descrito en el siguiente documento.

Documento WO 2006/087543 A1

- 30 (198b) cis(±)-3-Cloro-4-[[4-cloro-5-etil-1H-imidazol-2-il]carbonil]amino}piperidin-1-carboxilato de terc-butilo

Se realizó la misma operación que en el Ejemplo (196b) pero utilizando el cis(±)-4-amino-3-cloropiperidin-1-carboxilato de terc-butilo obtenido en el Ejemplo (198a) (134 mg, 0,571 mmol), el ácido 4-cloro-5-etil-1H-imidazol-2-carboxílico obtenido en el Ejemplo (1d) (99,7 mg, 0,571 mmol), hidrato de 1-hidroxibenzotriazol (116 mg, 0,856 mmol), clorhidrato de WSC (164 mg, 0,856 mmol) y trietilamina (119 µl, 0,856 mmol), para obtener 164 mg del compuesto del título (73 %) en forma de un sólido incoloro.

- 35 Espectro de RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 1,14 (3H, t, J = 7,6 Hz), 1,40 (9H, s), 1,52-1,60 (1H, m), 1,83-1,95 (1H, m), 2,56 (2H, c, J = 7,6 Hz), 2,77-3,46 (2H, m), 3,89-4,30 (3H, m), 4,54-4,62 (1H, m), 7,98 (1H, d, J = 7,3 Hz), 13,35 (1H, s). Espectro de masas (IEN): m/z 335, 337 (M-55 (tBu))⁺.

(198c)

- 40 cis(±)-2-(3-Cloro-4-[[4-cloro-5-etil-1H-imidazol-2-il]carbonil]amino}piperidin-1-il)-4-metil-1,3-tiazol-5-carboxilato de etilo

Se realizó la misma operación que en el Ejemplo (196c) pero utilizando el cis(±)-3-cloro-4-[[4-cloro-5-etil-1H-imidazol-2-il]carbonil]amino}piperidin-1-carboxilato de terc-butilo obtenido en el Ejemplo (198b) (101 mg, 0,258 mmol), ácido clorhídrico 4 N en 1,4-dioxano (2 ml), 2-bromo-4-metil-1,3-tiazol-5-carboxilato de etilo (71,0 mg, 0,284 mmol) y carbonato sódico (547 mg, 5,16 mmol), para obtener 48 mg del compuesto del título (40 %) en forma de un sólido de color amarillo pálido.

- 45 Espectro de RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 1,27 (3H, t, J = 7,3 Hz), 1,33 (3H, t, J = 7,1 Hz), 1,81-1,88 (1H, m), 2,16-2,26 (1H, m), 2,55 (3H, s), 2,70 (2H, c, J = 7,6 Hz), 3,16-3,23 (1H, m), 3,56 (1H, dd, J = 14,4, 2,0 Hz), 4,18-4,30 (3H, m), 4,36-4,51 (3H, m), 7,47 (1H, d, J = 8,3 Hz), 11,90 (1H, s).

(198d)

Ácido

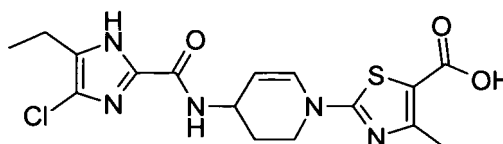
cis(±)-2-(3-Cloro-4-[[4-cloro-5-etil-1H-imidazol-2-il]carbonil]amino)piperidin-1-il)-4-metil-1,3-tiazol-5-carboxílico

Se realizó la misma operación que en el Ejemplo (2652d) pero utilizando el cis(±)-2-(3-cloro-4-[[4-cloro-5-etil-1H-imidazol-2-il]carbonil]amino)piperidin-1-il)-4-metil-1,3-tiazol-5-carboxilato de etilo obtenido en el Ejemplo (198c) (78 mg, 0,169 mmol) y una solución acuosa de hidróxido de litio 2 N (848 µl). El sólido de color amarillo pálido resultante se purificó mediante cromatografía en capa fina de gel de sílice (eluyente: cloroformo:tetrahidrofurano = 3:2 v/v) para obtener 25 mg del compuesto del título (34 %) en forma de un sólido incoloro a partir de la fracción de elución más polar.

Espectro de RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆ δ (ppm): 1,15 (3H, t, J = 7,6 Hz), 1,66-1,75 (1H, m), 2,02-2,14 (1H, m), 2,41 (3H, s), 2,56 (2H, c, J = 7,6 Hz), 3,22-3,36 (1H, m), 3,71-3,80 (1H, m), 3,96-4,07 (1H, m), 4,17-4,26 (1H, m), 4,33-4,45 (1H, m), 4,69-4,75 (1H, m), 8,17 (1H, d, J = 7,3 Hz), 13,37 (1H, s a). Espectro de masas (IEN): m/z 432, 434 (M+H)⁺.

(Ejemplo**199-Referencia)****Ácido****(±)-2-[4-[[4-cloro-5-etil-1H-imidazol-2-il]carbonil]amino]-3,4-dihidropiridin-1(2H)-il]-4-metil-1,3-tiazol-5-carboxílico**

(Compuesto n° 199 ejemplificado)



(199a) Ácido

(±)-2-[4-[[4-cloro-5-etil-1H-imidazol-2-il]carbonil]amino]-3,4-dihidropiridin-1(2H)-il]-4-metil-1,3-tiazol-5-carboxílico

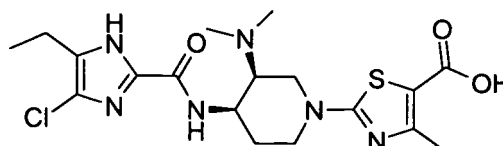
Se obtuvieron 17 mg del compuesto del título (25 %) en forma de un sólido incoloro procedente de la fracción de elución menos polar en el Ejemplo (198d).

Espectro de RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆ δ (ppm): 1,13 (3H, t, J = 7,4 Hz), 1,92-2,09 (2H, m), 2,45 (3H, s), 2,48-2,58 (2H, m), 3,60-3,84 (2H, m), 4,56-4,65 (1H, m), 4,93-5,02 (1H, m), 6,94 (1H, d, J = 7,8 Hz), 8,45 (1H, d, J = 7,6 Hz), 13,26 (1H, s a).

Espectro de masas (IEN): m/z 396, 398 (M+H)⁺.

(Ejemplo**200)****Ácido****cis(±)-2-(4-[[4-cloro-5-etil-1H-imidazol-2-il]carbonil]amino)-3-(dimetilamino)piperidin-1-il)-4-metil-1,3-tiazol-5-carboxílico**

(Compuesto n° 200 ejemplificado)



(200a) cis(±)-3-Amino-4-[[benciloxi]carbonil]amino)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo

El compuesto se sintetizó de acuerdo con el procedimiento descrito en el siguiente documento.

Bioorg. Med. Chem. Lett., 18(18), 2008, 5063-5065 (200b) cis(±)-4-[[benciloxi]carbonil]amino]-3-(dimetilamino)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo

Una solución acuosa de formaldehído al 37 % (346 µl, 4,26 mmol), ácido acético (110 µl, 1,92 mmol) y cianoborohidruro sódico (67 mg, 1,07 mmol) se añadieron a una solución mixta del cis(±)-3-amino-4-[[benciloxi]carbonil]amino)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo obtenido en el Ejemplo (200a) (149 mg, 0,43 mmol) en tetrahidrofurano (2 ml) y metanol (2 ml) con enfriamiento de hielo, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante dos horas. La solución de reacción se concentró a presión reducida, y se añadió al residuo una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico, seguido de extracción con cloroformo. La fase orgánica resultante se secó con sulfato sódico anhidro, y a continuación el material insoluble se separó por filtración. El filtrado se concentró a presión reducida, y el residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: cloroformo:metanol = 10:1 v/v) para obtener 152 mg del compuesto del título (94 %) en forma de una sustancia oleosa incolora.

Espectro de RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 1,46 (9H, s), 1,49-1,60 (1H, m), 2,08-2,16 (1H, m), 2,18-2,33 (1H, m), 2,25 (6H, s), 2,55-2,87 (1H, m), 2,92-3,01 (1H, m), 3,66-3,80 (1H, m), 3,89-3,96 (1H, m), 3,99-4,27 (1H, m), 5,10 (2H, s), 5,47 (1H, s), 7,28-7,70 (5H, m). Espectro de masas (IEN): m/z 378 (M+H)⁺.

(200c) cis(±)-4-Amino-3-(dimetilamino)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo

Se añadió hidróxido de paladio al 20 % (15 mg) a una solución del cis(±)-4-[[[(benciloxi)carbonil]amino]-3-(dimetilamino)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo obtenido en el Ejemplo (200b) (144 mg, 0,381 mmol) en metanol (4 ml) a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó en atmósfera de hidrógeno a 50 °C durante seis horas. El material insoluble se separó por filtración, y el filtrado se concentró a presión reducida para obtener 93 mg del compuesto del título (100 %) en forma de una sustancia oleosa incolora.

Espectro de RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 1,46 (9H, s), 1,60-1,66 (2H, m), 1,87-1,98 (1H, m), 2,28 (6H, s), 2,71-2,98 (1H, m), 2,99-3,14 (1H, m), 3,43 (1H, c, J = 3,4 Hz), 3,67-3,92 (1H, m), 3,94-4,27 (1H, m). Espectro de masas (IEN): m/z 244 (M+H)⁺.

10 (200d) cis(±)-4-[[[(4-Cloro-5-etil-1H-imidazol-2-il)carbonil]amino]-3-(dimetilamino)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo

Se realizó la misma operación que en el Ejemplo (196b) pero utilizando cis(±)-4-amino-3-(dimetilamino)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo obtenido en el Ejemplo (200c) (93 mg, 0,382 mmol), el ácido 4-cloro-5-etil-1H-imidazol-2-carboxílico obtenido en el Ejemplo (1d) (80,1 mg, 0,459 mmol), hidrato de 1-hidroxibenzotriazol (77,5 mg, 0,573 mmol), clorhidrato de WSC (110 mg, 0,573 mmol) y trietilamina (79,9 µl, 0,573 mmol), para obtener 106 mg del compuesto del título (69 %) en forma de un sólido incoloro.

Espectro de RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 1,25 (3H, t, J = 7,6 Hz), 1,47 (9H, s), 1,56-1,69 (1H, m), 2,17-2,32 (8H, m), 2,68 (2H, c, J = 7,6 Hz), 2,80-3,01 (3H, m), 3,71-3,81 (1H, m), 4,25-4,31 (1H, m), 7,51-7,54 (1H, m), 10,57 (1H, s a). Espectro de masas (IEN): m/z 400, 402 (M+H)⁺.

(200e)

20 cis(±)-2-(4-[[[(4-Cloro-5-etil-1H-imidazol-2-il)carbonil]amino]-3-(dimetilamino)piperidin-1-il)-4-metil-1,3-tiazol-5-carboxilato de etilo

Se realizó la misma operación que en el Ejemplo (196c) pero utilizando el cis(±)-4-[[[(4-cloro-5-etil-1H-imidazol-2-il)carbonil]amino]-3-(dimetilamino)-piperidin-1-carboxilato de terc-butilo obtenido en el Ejemplo (200d) (104 mg, 0,260 mmol), ácido clorhídrico 4 N en 1,4-dioxano (2 ml), 2-bromo-4-metil-1,3-tiazol-5-carboxilato de etilo (71,6 mg, 0,286 mmol) y carbonato sódico (551 mg, 5,20 mmol), para obtener 110 mg del compuesto del título (90 %) en forma de un sólido de color amarillo pálido. Espectro de RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 1,26 (3H, t, J = 7,6 Hz), 1,33 (3H, t, J = 7,1 Hz), 1,75-1,85 (1H, m), 2,32 (6H, s), 2,36-2,48 (2H, m), 2,55 (3H, s), 2,69 (2H, c, J = 7,6 Hz), 3,22-3,33 (2H, m), 3,69-3,77 (1H, m), 4,14-4,20 (1H, m), 4,26 (2H, c, J = 7,1 Hz), 4,31-4,35 (1H, m), 7,58 (1H, d, J = 4,6 Hz), 10,71 (1H, s).

Espectro de masas (IEN): m/z 469, 471 (M+H)⁺.

(200f)

Ácido
cis(±)-2-(4-[[[(4-cloro-5-etil-1H-imidazol-2-il)carbonil]amino]-3-(dimetilamino)piperidin-1-il)-4-metil-1,3-tiazol-5-carboxílico

Se realizó la misma operación que en el Ejemplo (196d) pero utilizando el cis(±)-2-(4-[[[(4-cloro-5-etil-1H-imidazol-2-il)carbonil]amino]-3-(dimetilamino)piperidin-1-il)-4-metil-1,3-tiazol-5-carboxilato de etilo obtenido en el Ejemplo (200e) (109 mg, 0,232 mmol) y una solución acuosa de hidróxido de litio 2 N (1,24 ml, 2,47 mmol), para obtener 60 mg del compuesto del título (59 %) en forma de un sólido incoloro.

Espectro de RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 1,27 (3H, t, J = 7,6 Hz), 1,77-1,88 (1H, m), 2,34 (6H, s), 2,37-2,46 (2H, m), 2,56 (3H, s), 2,69 (2H, c, J = 7,6 Hz), 3,26-3,36 (2H, m), 3,70-3,79 (1H, m), 4,21 (1H, d, J = 9,5 Hz), 4,39-4,45 (1H, m), 7,73 (1H, d, J = 5,6 Hz). Espectro de masas (IEN): m/z 441,443 (M+H)⁺.

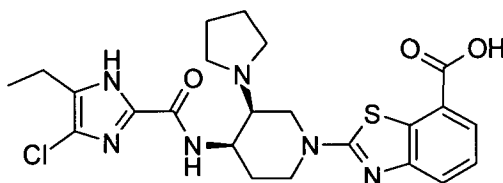
(Ejemplo

201)

Ácido

cis(±)-2-(4-[[[(4-cloro-5-etil-1H-imidazol-2-il)carbonil]amino]-3-pirrolidin-1-il)piperidin-1-il)-1,3-benzotiazol-7-carboxílico

(Compuesto n° 201 ejemplificado)



45

(201a) trans(±)-4-Amino-3-hidroxipiperidin-1-carboxilato de terc-butilo

El compuesto se sintetizó de acuerdo con el procedimiento descrito en el siguiente documento.

J. Med. Chem., 41(19), 1998, 3563-3567

(201b) trans(±)-4-[[[(4-Cloro-5-etil-1H-imidazol-2-il)carbonil]amino]-3-hidroxipiperidin-1-carboxilato de terc-butilo

Se realizó la misma operación que en el Ejemplo (196b) pero utilizando el trans(±)-4-amino-3-hidroxipiperidin-1-carboxilato de terc-butilo sintetizado en el Ejemplo (201a) (600 mg, 2,77 mmol), el ácido 4-cloro-5-etil-1H-imidazol-2-carboxílico obtenido en el Ejemplo (2405d) (484 mg, 2,77 mmol), hidrato de 1-hidroxibenzotriazol (562 mg, 4,16 mmol), clorhidrato de WSC (798 mg, 4,16 mmol) y trietilamina (580 µl, 4,16 mmol),

5 para obtener 950 mg del compuesto del título (92 %) en forma de un sólido incoloro.
Espectro de RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆ δ (ppm): 1,14 (3H, t, J = 7,6 Hz), 1,35-1,53 (10H, m), 1,68-1,74 (1H, m), 2,44-3,49 (5H, m), 3,67-4,04 (3H, m), 5,02 (1H, d, J = 5,1 Hz), 8,21 (1H, d, J = 8,8 Hz), 13,20 (1H, s). Espectro de masas (IEN): m/z 317, 319 (M-55 (-tBu))+.

(201c) 4-[[4-(Cloro-5-etil-1H-imidazol-2-il)carbonil]amino]-3-oxopiperidin-1-carboxilato de terc-butilo

10 Trietilamina (374 µl, 2,68 mmol) y complejo de trióxido de azufre-piridina (256 mg, 1,61 mmol) se añadieron a una solución mixta de trans(±)-4-[[4-(cloro-5-etil-1H-imidazol-2-il)carbonil]amino]-3-hidroxipiperidin-1-carboxilato de terc-butilo sintetizada en el Ejemplo (201b) (100 mg, 0,268 mmol) en dimetilsulfóxido (1 ml) y diclorometano (1 ml) a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 horas. Se añadió agua a la solución de reacción, seguido de extracción con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con agua y salmuera, y se secó con sulfato sódico anhidro. El material insoluble se separó por filtración, y el filtrado se concentró a presión reducida para

15 obtener 120 mg del compuesto del título en forma de una sustancia espumosa de color naranja, que se utilizó en la siguiente reacción sin purificación.
Espectro de RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 1,24-1,28 (3H, m), 1,48 (9H, s), 1,75-1,85 (1H, m), 2,58-2,71 (3H, m), 3,43-3,60 (1H, m), 3,91-4,10 (2H, m), 4,34 (1H, d, J = 17,4 Hz), 4,68-4,74 (1H, m), 7,62-7,67 (1H, m), 10,77 (1H, s).
Espectro de masas (IEN): m/z 315, 317 (M-55 (-tBu))+.

(201d) cis(±)-4-[[4-(Cloro-5-etil-1H-imidazol-2-il)carbonil]amino]-3-pirrolidin-1-ilpiperidin-1-carboxilato de terc-butilo trans(±)-4-[[4-(Cloro-5-etil-1H-imidazol-2-il)carbonil]amino]-3-pirrolidin-1-ilpiperidin-1-carboxilato de terc-butilo

Pirrolidina (45 µl, 0,539 mmol) y tamices moleculares de 3 A (100 mg) se añadieron a una solución de 4-[[4-(cloro-5-etil-1H-imidazol-2-il)carbonil]amino]-3-oxopiperidin-1-carboxilato de terc-butilo obtenido en el Ejemplo (201c) (100 mg, 0,270 mmol) en tetrahidrofurano (3 ml), y la mezcla se calentó a 50 °C durante cuatro horas. Metanol (3 ml), pirrolidina (45,0 µl, 0,539 mmol), cianoborohidruro sódico (51 mg, 0,809 mmol) y ácido acético (154 µl, 2,70 mmol) se añadieron a la solución de reacción, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 horas. La solución de reacción se concentró a presión reducida. Se añadió al residuo una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico, seguido de extracción con acetato de etilo. La fase orgánica resultante se lavó con salmuera y se secó con sulfato sódico anhidro, y a continuación el material insoluble se separó por filtración. El filtrado se concentró a presión reducida, y el residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice y cromatografía en capa fina preparativa (eluyente: cloroformo:metanol = 10:1 v/v) para obtener dos isómeros del compuesto del título, 21 mg del isómero cis (18 %) y 9 mg del isómero trans (8 %), en forma de sustancias oleosas de color amarillo pálido.

25 forma cis
Espectro de masas (IEN): m/z 426, 428 (M+H)⁺.
forma trans
Espectro de masas (IEN): m/z 426, 428 (M+H)⁺.

(201e)

40 cis(1)-2-(4-[[4-(Cloro-5-etil-1H-imidazol-2-il)carbonil]amino]-3-pirrolidin-1-ilpiperidin-1-il)-1,3-benzo-tiazol-7-carboxilato de etilo

Se realizó la misma operación que en el Ejemplo (196c) pero utilizando el cis(±)-4-[[4-(cloro-5-etil-1H-imidazol-2-il)carbonil]amino]-3-pirrolidin-1-ilpiperidin-1-carboxilato de terc-butilo obtenido en el Ejemplo (201d) (21,0 mg, 0,049 mmol), ácido clorhídrico 4 N en 1,4-dioxano (2 ml), 2-bromo-1,3-benzotiazol-7-carboxilato de etilo obtenido en el Ejemplo (1f) (16 mg, 0,054 mmol) y carbonato sódico (52 mg, 0,493 mmol), para obtener 14 mg del compuesto del título (54 %) en forma de una sustancia oleosa de color amarillo pálido.

45 Espectro de RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: δ: 1,27 (3H, t, J = 7,6 Hz), 1,43 (3H, c, J = 7,0 Hz), 1,62-1,93 (6H, m), 2,47-2,74 (7H, m), 3,32-3,43 (2H, m), 3,98-4,05 (1H, m), 4,28-4,39 (2H, m), 4,45 (2H, c, J = 7,2 Hz), 7,37 (1H, t, J = 7,8 Hz), 7,71 (1H, dd, J = 8,0, 1,2 Hz), 7,73 (1H, s a), 7,79 (1H, dd, J = 7,8, 1,2 Hz). Espectro de masas (IEN): m/z 531, 533 (M+H)⁺.

(201 f) Ácido cis(±)-2-(4-[[4-(cloro-5-etil-1H-imidazol-2-il)carbonil]amino]-3-pirrolidin-1-ilpiperidin-1-il)-1,3-benzotiazol-7-carboxílico

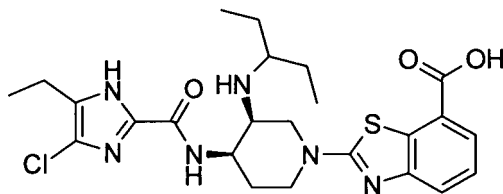
Se realizó la misma operación que en el Ejemplo (196d) pero utilizando el cis(±)-2-(4-[[4-(cloro-5-etil-1H-imidazol-2-il)carbonil]amino]-3-pirrolidin-1-ilpiperidin-1-il)-1,3-benzotiazol-7-carboxilato de etilo obtenido en el Ejemplo (201e) (14,0 mg, 0,026 mmol) y una solución acuosa de hidróxido de litio 2 N (132 µl), para obtener 6 mg del compuesto del título (45 %) en forma de un sólido de color amarillo pálido.

55 Espectro de RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆ δ (ppm): 1,10-1,16 (3H, m), 1,65-1,85 (5H, m), 2,17 (1H, d, J = 13,9 Hz), 2,45-2,66 (7H, m), 3,36-3,57 (2H, m), 3,80-3,90 (1H, m), 4,12-4,33 (2H, m), 7,38 (1H, t, J = 7,8 Hz), 7,64-7,67 (2H, m), 7,84 (1H, d, J = 5,9 Hz), 13,33 (1H, s a). Espectro de masas (IEN): m/z 503, 505 (M+H)⁺.

60

(Ejemplo 202) Ácido
2-[(3S,4R)-4-[[4-cloro-5-etil-1H-imidazol-2-il]carbonil]amino]-3-[(1-etilpropil)amino]piperidin-1-il]-1,3-benzotiazol-7-carboxílico

(Compuesto nº 202 ejemplificado)



5

(202a) terc-butil (3S,4R)-piperidin-3,4-diilbiscarbamato de bencilo

El compuesto se sintetizó de acuerdo con el procedimiento descrito en el siguiente documento.

Heterocycles, 75 (7), 2008, 1659-1671

(202b) [(3S,4R)-1-(Trifluoroacetil)piperidin-3,4-diil]biscarbamato de bencilo terc-butilo

10 Anhídrido trifluoroacético (124 µl, 0,88 mmol) y trietilamina (164 µl, 1,17 mmol) se añadieron a una solución del terc-butil (3S,4R)-piperidin-3,4-diilbiscarbamato de bencilo obtenido en el Ejemplo (202a) (205 mg, 0,587 mmol) en diclorometano (5 ml) con enfriamiento de hielo, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. Se añadió acetato de etilo a la solución de reacción, y la mezcla se lavó con agua y salmuera. La fase orgánica resultante se secó con sulfato sódico anhidro, y a continuación el material insoluble se separó por filtración. El filtrado se concentró a presión reducida, y el residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: hexano:acetato de etilo = 1:1 v/v) para obtener 220 mg del compuesto del título (84 %) en forma de una sustancia oleosa incolora.

15 Espectro de RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 1,43-1,55 (9H, m), 2,01-2,14 (1H, m), 2,29-2,99 (1H, m), 3,14-3,63 (2H, m), 3,86-4,16 (2H, m), 4,28-4,65 (2H, m), 5,07-5,27 (2H, m), 7,32-7,38 (5H, m).

20 (202c) [(3S,4R)-4-[[4-Cloro-5-etil-1H-imidazol-2-il]carbonil]amino]-1-(trifluoroacetil)piperidin-3-il]carboxilato de terc-butilo

Un catalizador de paladio al 10 % en carbono (20 mg) se añadió a una solución del terc-butil [(3S,4R)-1-(trifluoro-acetil)piperidin-3,4-diil]biscarbamato de bencilo obtenido en el Ejemplo (202b) (220 mg, 0,494 mmol) en etanol (5 ml), y la mezcla se agitó en atmósfera de hidrógeno a temperatura ambiente durante dos horas. El material insoluble se separó por filtración y el filtrado se concentró. Se añadió DMA (3 ml) al residuo resultante. A continuación se añadieron el ácido 4-cloro-5-etil-1H-imidazol-2-carboxílico obtenido en el Ejemplo (1d) (103 mg, 0,593 mmol), hidrato de 1-hidroxibenzotriazol (100 mg, 0,741 mmol) y clorhidrato de WSC (142 mg, 0,741 mmol), y la mezcla se agitó a 70 °C durante tres horas. Se añadió agua a la solución de reacción, seguido de extracción con acetato de etilo. La fase orgánica resultante se lavó con agua y salmuera, y se secó con sulfato sódico anhidro, y a continuación el material insoluble se separó por filtración. El filtrado se concentró a presión reducida, y el residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: hexano:acetato de etilo = 1:2 v/v) para obtener 123 mg del compuesto del título (53 %) en forma de un sólido incoloro.

25 Espectro de masas (IEN): m/z 468, 470 (M+H)⁺.

(202d)
 35 2-[(3S,4R)-3-[(terc-Butoxicarbonil)amino]-4-[[4-cloro-5-etil-1H-imidazol-2-il]carbonil]amino]piperidin-1-il]-1,3-benzotiazol-7-carboxilato de etilo

Se añadieron carbonato de potasio (40 mg, 0,289 mmol) a una solución del [(3S,4R)-4-[[4-cloro-5-etil-1H-imidazol-2-il]carbonil]amino]-1-(trifluoroacetil)piperidin-3-il]carbamato de terc-butilo obtenido en el Ejemplo (202c) (123 mg, 0,263 mmol) en metanol (5 ml), y la mezcla se calentó a temperatura ambiente creando un reflujo durante tres horas. La solución de reacción se concentró a presión reducida, y a continuación el filtrado se disolvió en dimetilformamida (2 ml). Trietilamina (145 µl, 1,04 mmol) y 2-bromo-1,3-benzotiazol-7-carboxilato de etilo obtenido en el Ejemplo (1f) (82,1 mg, 0,287 mmol) se añadieron a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó a 70 °C durante tres horas. La solución de reacción se concentró a presión reducida, y el residuo se suspendió en acetato de etilo y se lavó con agua y salmuera. La fase orgánica se secó con sulfato sódico anhidro y el filtrado se concentró. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: hexano:acetato de etilo = 1:3) para obtener 121 mg del compuesto del título (80 %) en forma de un sólido incoloro.

40 Espectro de RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 1,26 (3H, t, J = 7,6 Hz), 1,42 (9H, s), 1,44 (3H, t, J = 0,0 Hz), 1,78-1,91 (1H, m), 2,00-2,11 (1H, m), 2,68 (2H, c, J = 7,6 Hz), 3,24-3,36 (1H, m), 3,43-3,52 (1H, m), 4,20-4,35 (4H, m), 4,45 (2H, c, J = 7,1 Hz), 4,99-5,09 (1H, m), 7,35-7,42 (2H, m), 7,73 (1H, d, J = 7,8 Hz), 7,84 (1H, d, J = 7,8 Hz), 10,60 (1H, s a).

45 Espectro de masas (IEN): m/z 577, 579 (M+H)⁺.

50

(202e) 2-[(3S,4R)-3-Amino-4-[(4-cloro-5-etil-1H-imidazol-2-il)carbonil]amino]piperidin-1-il]-1,3-benzotiazol-7-carboxilato de etilo

Una solución de ácido clorhídrico 4 N en 1,4-dioxano (3 ml) se añadió al 2-[(3S,4R)-3-[(terc-butoxicarbonil)amino]-4-[(4-cloro-5-etil-1H-imidazol-2-il)carbonil]amino]piperidin-1-il]-1,3-benzotiazol-7-carboxilato de etilo obtenido en el Ejemplo (202d) (121 mg, 0,210 mmol), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una hora. La solución de reacción se concentró a presión reducida. Se añadió al residuo resultante una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico, seguido de extracción con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con salmuera y se secó con sulfato sódico anhidro. El filtrado se concentró. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: cloroformo:metanol = 10:1 v/v) para obtener 100 mg del compuesto del título (100 %) en forma de un sólido incoloro. Espectro de RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 1,27 (3H, t, J = 7,6 Hz), 1,44 (3H, t, J = 7,1 Hz), 1,82-2,01 (2H, m), 2,69 (2H, c, J = 7,6 Hz), 3,23-3,31 (2H, m), 3,48 (1H, dd, J = 13,4, 2,2 Hz), 4,15-4,30 (3H, m), 4,45 (2H, c, J = 7,1 Hz), 7,38 (1H, t, J = 7,8 Hz), 7,68-7,74 (2H, m), 7,81 (1H, dd, J = 7,7, 1,1 Hz), 10,69 (1H, s a).

Espectro de masas (IEN): m/z 477, 479 (M+H)⁺.

(202f) 2-[(3S,4R)-4-[(4-Cloro-5-etil-1H-imidazol-2-il)carbonil]amino]-3-[(1-etilpropil)amino]piperidin-1-il]-1,3-benzotiazol-7-carboxilato de etilo

3-Pentanona (68,9 µl, 0,65 mmol) y triacetoxiborohidruro sódico (165 mg, 0,78 mmol) se añadieron cuatro veces cada dos horas a una solución mixta del 2-[(3S,4R)-3-amino-4-[(4-cloro-5-etil-1H-imidazol-2-il)carbonil]amino]piperidin-1-il]-1,3-benzotiazol-7-carboxilato de etilo obtenido en el Ejemplo (202e) (62,0 mg, 0,13 mmol) en metanol (1 ml) y tetrahidrofurano (1 ml) con enfriamiento de hielo, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 horas. Se añadió una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico a la solución de reacción, seguido de extracción con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con salmuera y se secó con sulfato sódico anhidro. El material insoluble se separó por filtración, y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (eluato: hexano:acetato de etilo = 1:1 v/v) para obtener 48 mg del compuesto del título (68 %) en forma de un sólido incoloro. Espectro de RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 0,83 (3H, t, J = 7,4 Hz), 0,92 (3H, t, J = 7,3 Hz), 1,25-1,52 (10H, m), 1,81-2,01 (2H, m), 2,50-2,57 (1H, m), 2,71 (2H, c, J = 7,6 Hz), 2,96-3,01 (1H, m), 3,20-3,34 (2H, m), 4,15-4,31 (3H, m), 4,46 (2H, c, J = 7,1 Hz), 7,38 (1H, t, J = 7,9 Hz), 7,72 (1H, dd, J = 8,1, 1,0 Hz), 7,82 (1H, dd, J = 7,7, 1,1 Hz), 7,99 (1H, d, J = 8,3 Hz), 12,36 (1H, s). Espectro de masas (IEN): m/z 547, 549 (M+H)⁺.

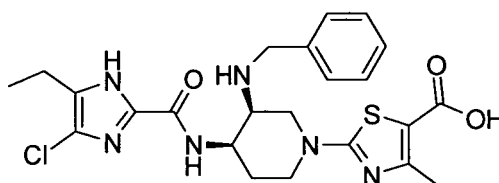
(202g) Ácido 2-[(3S,4R)-4-[(4-cloro-5-etil-1H-imidazol-2-il)carbonil]amino]-3-[(1-etilpropil)amino]piperidin-1-il]-1,3-benzotiazol-7-carboxílico

Una solución acuosa de hidróxido de litio 2 N (439 µl, 0,877 mmol) se añadió a una solución mixta de 2-[(3S,4R)-4-[(4-cloro-5-etil-1H-imidazol-2-il)carbonil]amino]-3-[(1-etilpropil)amino]piperidin-1-il]-1,3-benzotiazol-7-carboxilato de etilo obtenido en el Ejemplo (202f) (48,0 mg, 0,088 mmol) en metanol (0,3 ml) y tetrahidrofurano (0,3 ml) a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó a 70 °C durante dos horas. La solución de reacción se concentró a presión reducida y se añadió agua. La fase acuosa se extrajo con éter dietílico. Una solución acuosa de ácido clorhídrico 1 N (877 µl, 0,877 mmol) se añadió a la fase acuosa, seguido de extracción con acetato de etilo. La fase orgánica resultante se lavó con agua y salmuera, y se secó con sulfato sódico anhidro, y a continuación el material insoluble se separó por filtración. El filtrado se concentró a presión reducida para obtener 42 mg del compuesto del título (92 %) en forma de un sólido de color amarillo pálido.

Espectro de RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ ppm: 0,85-0,98 (6H, m), 1,21 (3H, t, J = 7,6 Hz), 1,50-1,67 (4H, m), 1,84-2,22 (2H, m), 2,65 (2H, c, J = 7,3 Hz), 2,92-3,02 (1H, m), 3,44-3,51 (1H, m), 3,58-3,75 (1H, m), 3,83 (1H, d, J = 12,4 Hz), 3,88-3,99 (1H, m), 4,01-4,10 (1H, m), 4,40-4,50 (1H, m), 7,33-7,41 (1H, m), 7,61 (1H, d, J = 7,8 Hz), 7,78 (1H, d, J = 7,3 Hz). Espectro de masas (IEN): m/z 519, 521 (M+H)⁺.

(Ejemplo 203) Ácido cis(±)-2-[3-(bencilamino)-4-[(4-cloro-5-etil-1H-imidazol-2-il)carbonil]amino]piperidin-1-il]-4-metil-1,3-tiazol-5-carboxílico

(Compuesto n° 203 ejemplificado)



(203a) cis(±)-3-(Bencilamino)-4-[(4-cloro-5-etil-1H-imidazol-2-il)carbonil]amino]piperidin-1-carboxilato de terc-butilo
trans(±)-3-(bencilamino)-4-[(4-cloro-5-etil-1H-imidazol-2-il)carbonil]amino]piperidin-1-carboxilato de terc-butilo

Bencilamina (70 μ l, 0,64 mmol), ácido acético (68,7 μ l, 1,20 mmol) y cianoborohidruro sódico (42 mg, 0,667 mmol) se añadieron a una solución mixta del 4-[[4-cloro-5-etil-1H-imidazol-2-il]carbonil]amino}-3-oxo-piperidin-1-carboxilato de terc-butilo obtenido en el Ejemplo (201c) (99 mg, 0,267 mmol) en tetrahidrofurano (3 ml) y metanol (3 ml) con enfriamiento de hielo, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 horas. La solución de reacción se concentró a presión reducida. Se añadió al residuo una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico, seguido de extracción con acetato de etilo. La fase orgánica resultante se lavó con salmuera y se secó con sulfato sódico anhidro, y a continuación el material insoluble se separó por filtración. El filtrado se concentró a presión reducida, y el residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: cloroformo:metanol = 10:1 v/v) para obtener 26 mg del isómero cis del compuesto del título (21 %) en forma de un sólido incoloro y 50 mg del isómero trans del compuesto del título (41 %) en forma de un sólido incoloro. Forma cis

Espectro de RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ ppm: 1,25 (3H, t, J = 7,6 Hz), 1,48 (9H, s), 1,77-1,83 (1H, m), 2,65-2,88 (6H, m), 3,71 (1H, d, J = 12,7 Hz), 3,94-4,13 (3H, m), 4,26-4,43 (1H, m), 7,19-7,32 (3H, m), 7,44 (2H, d, J = 7,3 Hz), 7,90 (1H, d, J = 8,0 Hz), 10,86 (1H, s).

Espectro de masas (IEN): m/z 462, 464 (M+H) $^+$.

forma trans

Espectro de RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ ppm: 1,23-1,29 (3H, m), 1,44-1,50 (9H, m), 1,94-2,06 (1H, m), 2,46-3,05 (6H, m), 3,42-4,43 (5H, m), 6,93-7,44 (5H, m). Espectro de masas (IEN): m/z 462, 464 (M+H) $^+$.

(203b)

cis(\pm)-2-[3-(bencilamino)-4-[[4-cloro-5-etil-1H-imidazol-2-il]carbonil]amino]piperidin-1-il]-4-metil-1,3-tiazol-5-carboxilato de etilo

Se realizó la misma operación que en el Ejemplo (196c) pero utilizando el cis(\pm)-3-(bencilamino)-4-[[4-cloro-5-etil-1H-imidazol-2-il]carbonil]amino]piperidin-1-carboxilato de terc-butilo obtenido en el Ejemplo (203a) (26,0 mg, 0,056 mmol), ácido clorhídrico 4 N en 1,4-dioxano (1 ml), 2-bromo-4-metil-1,3-tiazol-5-carboxilato de etilo (17 mg, 0,068 mmol) y carbonato sódico (60 mg, 0,563 mmol), para obtener 17 mg del compuesto del título (57 %) en forma de un sólido incoloro.

Espectro de RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ ppm: 1,26 (3H, t, J = 7,6 Hz), 1,34 (3H, t, J = 7,1 Hz), 1,69-1,81 (1H, m), 1,90-1,98 (1H, m), 2,55 (3H, s), 2,69 (2H, c, J = 7,6 Hz), 2,88-2,92 (1H, m), 3,13-3,22 (2H, m), 3,76 (1H, d, J = 13,2 Hz), 3,96-4,04 (2H, m), 4,07-4,16 (1H, m), 4,23-4,31 (3H, m), 7,19-7,24 (1H, m), 7,25-7,31 (2H, m), 7,42 (2H, d, J = 7,1 Hz), 7,85 (1H, d, J = 8,5 Hz), 10,39 (1H, s). Espectro de masas (IEN): m/z 531, 533 (M+H) $^+$.

(203c)

Ácido

cis(\pm)-2-[3-(bencilamino)-4-[[4-cloro-5-etil-1H-imidazol-2-il]carbonil]amino]piperidin-1-il]-4-metil-1,3-tiazol-5-carboxílico

Se realizó la misma operación que en el Ejemplo (196d) pero utilizando el cis(\pm)-2-[3-(bencilamino)-4-[[4-cloro-5-etil-1H-imidazol-2-il]carbonil]amino]piperidin-1-il]-4-metil-1,3-tiazol-5-carboxilato de etilo obtenido en el Ejemplo (203b) (17 mg, 0,032 mmol) y una solución acuosa de hidróxido de litio 2 N (160 μ l, 0,320 mmol), para obtener 16 mg del compuesto del título (99 %) en forma de un sólido incoloro.

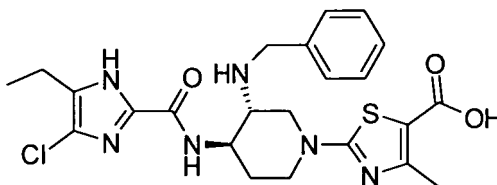
Espectro de RMN ^1H (400 MHz, CD_3OD) δ ppm: 1,23 (3H, t, J = 7,6 Hz), 1,85-1,97 (2H, m), 2,49 (3H, s), 2,66 (2H, c, J = 7,6 Hz), 3,00-3,06 (1H, m), 3,31-3,43 (1H, m), 3,47 (1H, dd, J = 13,5, 2,8 Hz), 3,82-3,90 (2H, m), 3,98-4,09 (2H, m), 4,22-4,29 (1H, m), 7,16-7,41 (5H, m). Espectro de masas (IEN): m/z 503, 505 (M+H) $^+$.

(Ejemplo

204)

cis(\pm)-2-[3-(bencilamino)-4-[[4-cloro-5-etil-1H-imidazol-2-il]carbonil]amino]piperidin-1-il]-4-metil-1,3-tiazol-5-carboxílico

(Compuesto n° 204 ejemplificado)



(204a)

trans(\pm)-2-[3-(bencilamino)-4-[[4-cloro-5-etil-1H-imidazol-2-il]carbonil]amino]piperidin-1-il]-4-metil-1,3-tiazol-5-carboxilato de etilo

Se realizó la misma operación que en el Ejemplo (196c) pero utilizando el trans(\pm)-3-(bencilamino)-4-[[4-cloro-5-etil-1H-imidazol-2-il]carbonil]amino]piperidin-1-carboxilato de terc-butilo obtenido en el Ejemplo (203a) (50,0 mg, 0,108 mmol), ácido clorhídrico 4 N en 1,4-dioxano (1 ml), 2-bromo-4-metil-1,3-tiazol-5-carboxilato de etilo (32 mg, 0,130 mmol) y carbonato sódico (115 mg, 1,08 mmol), para obtener 12 mg del compuesto del título (21 %) en forma de un sólido incoloro.

Espectro de RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ ppm: 1,27 (3H, t, J = 7,6 Hz), 1,34 (3H, t, J = 7,1 Hz), 1,56-1,69 (1H, m), 2,13-2,19 (1H, m), 2,55 (3H, s), 2,65-2,72 (3H, m), 2,92 (1H, dd, J = 13,2, 10,0 Hz), 3,12-3,19 (1H, m), 3,80 (1H, d, J = 13,4 Hz), 3,92-4,10 (3H, m), 4,22-4,30 (3H, m), 7,01 (1H, d, J = 8,3 Hz), 7,21-7,31 (5H, m), 10,49 (1H, s). Espectro de masas (IEN): m/z 531, 533 (M+H) $^+$.

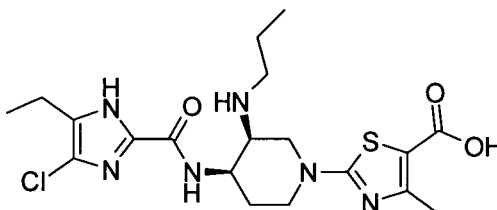
5 (204b) Ácido
trans(\pm)-2-[3-(bencilamino)-4-[[4-cloro-5-etil-1H-imidazol-2-il]carbonil]amino]piperidin-1-il]-4-metil-1,3-tiazol-5-carboxílico

Se realizó la misma operación que en el Ejemplo (2652d) pero utilizando el trans(\pm)-2-[3-(bencilamino)-4-[[4-cloro-5-etil-1H-imidazol-2-il]carbonil]amino]piperidin-1-il]-4-metil-1,3-tiazol-5-carboxilato de etilo obtenido en el Ejemplo (204a) (12 mg, 0,023 mmol) y una solución acuosa de hidróxido de litio 2 N (113 μl , 0,226 mmol), para obtener 11 mg del compuesto del título (97 %) en forma de un sólido incoloro.

10 Espectro de RMN ^1H (400 MHz, CD_3OD) δ ppm: 1,22 (3H, t, J = 7,6 Hz), 1,73-1,86 (1H, m), 2,03-2,12 (1H, m), 2,50 (3H, s), 2,66 (2H, c, J = 7,6 Hz), 2,92-3,01 (1H, m), 3,08-3,18 (1H, m), 3,21-3,33 (1H, m), 3,90-4,18 (4H, m), 4,33-4,41 (1H, m), 7,24-7,41 (5H, m). Espectro de masas (IEN): m/z 503, 505 (M+H) $^+$.

15 **(Ejemplo 205) Ácido**
cis(\pm)-2-(4-[[4-cloro-5-etil-1H-imidazol-2-il]carbonil]amino)-3-(propilamino)piperidin-1-il]-4-metil-1,3-tiazol-5-carboxílico

(Compuesto n $^\circ$ 205 ejemplificado)



20 (205a) cis(\pm)-4-cloro-5-etil-N-[3-(propilamino)piperidin-4-il]-1H-imidazol-2-carboxamida
trans(\pm)-4-cloro-5-etil-N-[3-(propilamino)piperidin-4-il]-1H-imidazol-2-carboxamida

Propilamina (226 μl , 2,75 mmol) se añadió a una solución mixta del 4-[[4-cloro-5-etil-1H-imidazol-2-il]carbonil]amino]-3-oxo-piperidin-1-carboxilato de terc-butilo obtenido en el Ejemplo (201c) (102 mg, 0,275 mmol) en tetrahidrofurano (5 ml) y metanol (5 ml) con enfriamiento de hielo, y la mezcla se calentó a 70 $^\circ\text{C}$ creando un reflujo durante tres horas. La solución de reacción se concentró a presión reducida, y a continuación el residuo se disolvió en tetrahidrofurano (5 ml) y metanol (5 ml). Se añadieron ácido acético (315 μl , 5,50 mmol) y cianoborohidruro sódico (69 mg, 1,10 mmol), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 12 horas. La solución de reacción se concentró a presión reducida, y se añadió una solución acuosa de ácido clorhídrico 1 N. La fase acuosa se extrajo con éter dietílico. La fase acuosa se concentró a presión reducida con calentamiento, y a continuación se añadió al residuo una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico, seguido de extracción con cloroformo. La fase orgánica resultante se secó con sulfato sódico anhidro, y a continuación el material insoluble se separó por filtración. El filtrado se concentró a presión reducida, y el residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: cloroformo:metanol = 10:1 v/v) para obtener 17 mg del isómero cis del compuesto del título (20 %) en forma de una sustancia oleosa incolora y 10,0 mg del isómero trans del compuesto del título (12 %) en forma de una sustancia oleosa incolora.

35 forma cis
Espectro de RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ ppm: 0,95 (3H, t, J = 7,4 Hz), 1,25 (3H, t, J = 8,0 Hz), 1,45-1,82 (4H, m), 2,41-2,46 (1H, m), 2,54-2,75 (6H, m), 2,95-2,99 (1H, m), 3,11-3,15 (1H, m), 3,97-4,04 (1H, m), 7,83-7,88 (1H, m). Espectro de masas (IEN): m/z 314, 316 (M+H) $^+$. Forma trans

40 Espectro de RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ ppm: 0,86 (3H, t, J = 7,4 Hz), 1,26 (3H, t, J = 7,4 Hz), 1,39-1,66 (3H, m), 2,01-2,06 (1H, m), 2,39-2,43 (1H, m), 2,47-2,52 (2H, m), 2,62-2,71 (4H, m), 3,04-3,08 (1H, m), 3,37 (1H, dd, J = 12,0, 3,4 Hz), 3,80-3,87 (1H, m), 7,01 (1H, d, J = 8,6 Hz). Espectro de masas (IEN): m/z 314, 316 (M+H) $^+$.

(205b)
45 cis(\pm)-2-(4-[[4-Cloro-5-etil-1H-imidazol-2-il]carbonil]amino)-3-(propilamino)piperidin-1-il]-4-metil-1,3-tiazol-5-carboxilato de etilo

Se realizó la misma operación que en el Ejemplo (196c) pero utilizando la cis(\pm)-4-cloro-5-etil-N-[3-(propilamino)piperidin-4-il]-1H-imidazol-2-carboxamida obtenida en el Ejemplo (205a) (17,0 mg, 0,054 mmol), 2-bromo-4-metil-1,3-tiazol-5-carboxilato de etilo (15 mg, 0,060 mmol) y carbonato sódico (17 mg, 0,163 mmol), para obtener 17 mg del compuesto del título (65 %) en forma de un sólido incoloro.

50 Espectro de RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ ppm: 0,93 (3H, t, J = 7,3 Hz), 1,26 (3H, t, J = 7,6 Hz), 1,33 (3H, t, J = 7,1 Hz), 1,40-1,61 (2H, m), 1,70-1,80 (1H, m), 1,89-1,95 (1H, m), 2,47-2,55 (1H, m), 2,54 (3H, s), 2,68 (2H, c, J = 7,6 Hz), 2,75-2,82 (1H, m), 2,85-2,88 (1H, m), 3,14-3,24 (2H, m), 3,98-4,04 (1H, m), 4,10-4,20 (2H, m), 4,27 (2H, c, J = 7,1 Hz),

7,81 (1H, d, J = 7,8 Hz), 10,64 (1H, s a). Espectro de masas (IEN): m/z 483, 485 (M+H)⁺.

(205c)

Ácido
cis(±)-2-(4-[[4-cloro-5-etil-1H-imidazol-2-il]carbonil]amino)-3-(propilamino)piperidin-1-il)-4-metil-1,3-tiazol-5-carboxílico

5 Se realizó la misma operación que en el Ejemplo (196d) pero utilizando el cis(±)-2-(4-[[4-cloro-5-etil-1H-imidazol-2-il]carbonil]amino)-3-(propilamino)piperidin-1-il)-4-metil-1,3-tiazol-5-carboxilato de etilo obtenido en el Ejemplo (205b) (16,0 mg, 0,033 mmol) y una solución acuosa de hidróxido de litio 2 N (165 µl), para obtener 11 mg del compuesto del título (73 %) en forma de un sólido incoloro.

10 Espectro de RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ ppm: 0,79-1,03 (6H, m), 1,10-1,51 (3H, m), 1,52-1,71 (1H, m), 1,95-2,06 (1H, m), 2,14-2,29 (4H, m), 2,46-2,53 (2H, m), 2,60-2,71 (2H, m), 2,95-4,98 (5H, m). Espectro de masas (IEN): m/z 455, 457 (M+H)⁺.

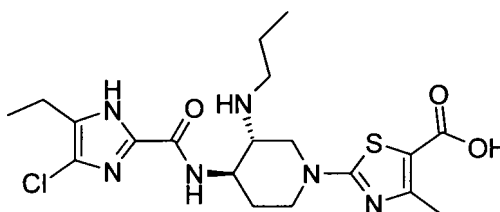
(Ejemplo

206)

Ácido

trans(±)-2-(4-[[4-cloro-5-etil-1H-imidazol-2-il]carbonil]amino)-3-(propilamino)piperidin-1-il)-4-metil-1,3-tiazol-5-carboxílico

15 (Compuesto n° 206 ejemplificado)



(206a)

trans(±)-2-(4-[[4-Cloro-5-etil-1H-imidazol-2-il]carbonil]amino)-3-(propilamino)piperidin-1-il)-4-metil-1,3-tiazol-5-carboxilato de etilo

20 Se realizó la misma operación que en el Ejemplo (196c) pero utilizando la trans(±)-4-cloro-5-etil-N-[3-(propilamino)piperidin-4-il]-1H-imidazol-2-carboxamida obtenida en el Ejemplo (205a) (10,0 mg, 0,032 mmol), 2-bromo-4-metil-1,3-tiazol-5-carboxilato de etilo (9 mg, 0,035 mmol) y carbonato sódico (10 mg, 0,096 mmol), para obtener 13 mg del compuesto del título (85 %) en forma de un sólido incoloro.

25 Espectro de RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 0,89 (3H, t, J = 7,4 Hz), 1,26 (3H, t, J = 7,6 Hz), 1,33 (3H, t, J = 7,1 Hz), 1,41-1,72 (3H, m), 2,12-2,20 (1H, m), 2,52-2,59 (4H, m), 2,63-2,75 (4H, m), 2,83-2,93 (1H, m), 3,09-3,20 (1H, m), 3,88-4,00 (1H, m), 4,04-4,13 (1H, m), 4,20-4,31 (3H, m), 7,07 (1H, d, J = 8,5 Hz). Espectro de masas (IEN): m/z 483, 485 (M+H)⁺.

(206b)

Ácido

30 trans(±)-2-(4-[[4-cloro-5-etil-1H-imidazol-2-il]carbonil]amino)-3-(propilamino)piperidin-1-il)-4-metil-1,3-tiazol-5-carboxílico

Se realizó la misma operación que en el Ejemplo (196d) pero utilizando el trans(±)-2-(4-[[4-cloro-5-etil-1H-imidazol-2-il]carbonil]amino)-3-(propilamino)piperidin-1-il)-4-metil-1,3-tiazol-5-carboxilato de etilo obtenido en el Ejemplo (206a) (13,0 mg, 0,027 mmol) y una solución acuosa de hidróxido de litio 2 N (135 µl), para obtener 12 mg del compuesto del título (98 %) en forma de un sólido incoloro.

35 Espectro de masas (IEN): m/z 455, 457 (M+H)⁺.

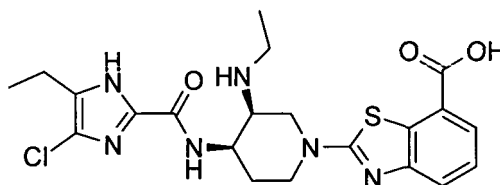
(Ejemplo

207)

Ácido

cis(±)-2-(4-[[4-cloro-5-etil-1H-imidazol-2-il]carbonil]amino)-3-(etilamino)piperidin-1-il)-1,3-benzotiazol-7-carboxílico

(Compuesto n° 207 ejemplificado)



40

(207a) cis(±)-4-[[4-Cloro-5-etil-1H-imidazol-2-il]carbonil]amino}-3-(etilamino)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo
trans(±)-4-[[4-cloro-5-etil-1H-imidazol-2-il]carbonil]amino}-3-(etilamino)piperidin-1-carboxilatcarboxilato de terc-butilo

Una solución de etilamina 2 N en tetrahidrofurano (5 ml) se añadió al
5 4-[[4-cloro-5-etil-1H-imidazol-2-il]carbonil]amino}-3-oxopiperidin-1-carboxilato de terc-butilo obtenido en el Ejemplo (201c) (102 mg, 0,275 mmol), y la mezcla se calentó a 70 °C creando un reflujo durante cuatro horas. La solución de reacción se concentró a presión reducida, y se añadieron a continuación tetrahidrofurano (2 ml) y metanol (2 ml). Una solución de etilamina 2 N en tetrahidrofurano (138 µl), cianoborohidruro sódico (86,4 mg, 1,38 mmol) y ácido acético (110 µl, 1,93 mmol), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 horas. La solución de reacción se concentró a presión reducida, y se añadió al residuo una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico, seguido de extracción con cloroformo. La fase orgánica resultante se secó con sulfato sódico anhidro, y a continuación el material insoluble se separó por filtración. El filtrado se concentró a presión reducida, y el residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: cloroformo:metanol = 10:1 v/v) para obtener 46 mg del isómero cis del compuesto del título (42 %) en forma de una sustancia oleosa de color amarillo pálido y 51 mg del isómero trans del compuesto del título (46 %) en forma de una sustancia oleosa de color amarillo pálido.
15 forma cis
Espectro de masas (IEN): m/z 400, 402 (M+H)⁺.
forma trans
Espectro de masas (IEN): m/z 400, 402 (M+H)⁺.

(207b)
20 cis(±)-2-(4-[[4-Cloro-5-etil-1H-imidazol-2-il]carbonil]amino)-3-(etilamino)piperidin-1-il)-1,3-benzo-tiazol-7-carboxilato de etilo

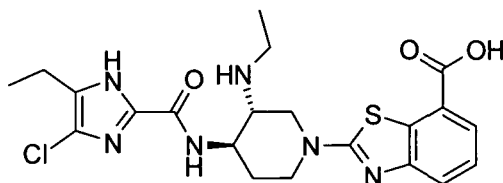
Se realizó la misma operación que en el Ejemplo (196c) pero utilizando el
cis(±)-4-[[4-cloro-5-etil-1H-imidazol-2-il]carbonil]amino}-3-(etilamino)-piperidin-1-carboxilato de terc-butilo obtenido en el Ejemplo (207a) (23,0 mg, 0,058 mmol), ácido clorhídrico 4 N en 1,4-dioxano (1 ml), 2-bromo-1,3-benzo-
25 tiazol-7-carboxilato de etilo obtenido en el Ejemplo (1f) (20 mg, 0,069 mmol) y carbonato sódico (61 mg, 0,575 mmol), para obtener 13 mg del compuesto del título (45 %) en forma de un sólido incoloro.
Espectro de RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 1,11 (3H, t, J = 7,1 Hz), 1,27 (3H, t, J = 7,3 Hz), 1,44 (3H, t, J = 7,3 Hz), 1,72-1,89 (1H, m), 1,94-2,01 (1H, m), 2,59-2,74 (3H, m), 2,87-2,98 (2H, m), 3,23-3,39 (2H, m), 4,18-4,31 (3H, m), 4,43-4,48 (2H, m), 7,38 (1H, t, J = 7,8 Hz), 7,69-7,73 (1H, m), 7,79-7,83 (1H, m), 7,91 (1H, d, J = 6,3 Hz), 11,71 (1H, s a). Espectro de masas (IEN): m/z 505, 507 (M+H)⁺.
30

(207c) Ácido cis(±)-2-(4-[[4-cloro-5-etil-1H-imidazol-2-il]carbonil]amino)-3-(etilamino)piperidin-1-il)-1,3-benzo-tiazol-7-carboxílico

Se realizó la misma operación que en el Ejemplo (196d) pero utilizando el
cis(±)-2-(4-[[4-cloro-5-etil-1H-imidazol-2-il]carbonil]amino)-3-(etilamino)piperidin-1-il)-1,3-benzotiazol-7-carboxilato
35 de etilo obtenido en el Ejemplo (207b) (13,0 mg, 0,025 mmol) y una solución acuosa de hidróxido de litio 2 N (129 µl), para obtener 10 mg del compuesto del título (81 %) en forma de un sólido incoloro.
Espectro de RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ ppm: 1,18-1,30 (6H, m), 2,02-2,08 (2H, m), 2,63-2,70 (2H, m), 3,00-3,15 (2H, m), 3,30-3,33 (1H, m), 3,42-3,46 (1H, m), 3,62-3,70 (1H, m), 3,84-3,98 (2H, m), 4,03-4,09 (1H, m), 7,35-7,39 (1H, m), 7,62 (1H, d, J = 8,0 Hz), 7,79 (1H, d, J = 7,6 Hz). Espectro de masas (IEN): m/z 477, 479 (M+H)⁺.

40 **(Ejemplo 208) Ácido**
trans(±)-2-(4-[[4-cloro-5-etil-1H-imidazol-2-il]carbonil]amino)-3-(etilamino)piperidin-1-il)-1,3-benzo-tiazol-7-carboxílico

(Compuesto n° 208 ejemplificado)



45 (208a)
trans(±)-2-(4-[[4-Cloro-5-etil-1H-imidazol-2-il]carbonil]amino)-3-(etilamino)piperidin-1-il)-1,3-ben-zotiazol-7-carboxilat o de etilo

Se realizó la misma operación que en el Ejemplo (196c) pero utilizando el
50 trans(±)-4-[[4-cloro-5-etil-1H-imidazol-2-il]carbonil]amino}-3-(etilamino)-piperidin-1-carboxilato de terc-butilo obtenido en el Ejemplo (207a) (25,0 mg, 0,063 mmol), ácido clorhídrico 4 N en 1,4-dioxano (1 ml), 2-bromo-1,3-benzo-tiazol-7-carboxilato de etilo obtenido en el Ejemplo (1f) (21 mg, 0,075 mmol) y carbonato sódico (66 mg, 0,625 mmol), para obtener 15 mg del compuesto del título (48 %) en forma de un sólido incoloro.

Espectro de RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ ppm: 1,11 (3H, t, J = 6,8 Hz), 1,26 (3H, t, J = 7,3 Hz), 1,44 (3H, t, J = 7,1 Hz), 1,69-1,80 (1H, m), 2,15-2,21 (1H, m), 2,63-2,73 (3H, m), 2,74-2,82 (1H, m), 2,83-2,92 (1H, m), 2,93-3,02 (1H, m), 3,20-3,28 (1H, m), 3,63-3,80 (1H, m), 3,93-4,06 (1H, m), 4,22-4,31 (1H, m), 4,41-4,51 (3H, m), 7,34-7,40 (1H, m), 7,69-7,74 (1H, m), 7,78-7,83 (1H, m). Espectro de masas (IEN): m/z 505, 507 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

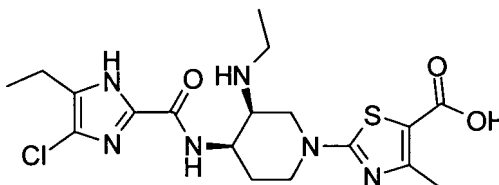
- 5 (208b) Ácido trans(\pm)-2-(4-[[4-cloro-5-etil-1H-imidazol-2-il]carbonil]amino)-3-(etilamino)piperidin-1-il)-1,3-benzotiazol-7-carboxílico

Se realizó la misma operación que en el Ejemplo (196d) pero utilizando el trans(\pm)-2-(4-[[4-cloro-5-etil-1H-imidazol-2-il]carbonil]amino)-3-(etilamino)piperidin-1-il)-1,3-benzotiazol-7-carboxilato de etilo obtenido en el Ejemplo (208a) (15,0 mg, 0,030 mmol) y una solución acuosa de hidróxido de litio 2 N (149 μl), para obtener 8 mg del compuesto del título (57 %) en forma de un sólido incoloro.

- 10 Espectro de RMN ^1H (400 MHz, CD_3OD) δ ppm: 1,19-1,41 (6H, m), 1,53-1,84 (1H, m), 1,92-2,02 (1H, m), 2,10-2,25 (1H, m), 2,61-2,69 (2H, m), 3,12-3,21 (1H, m), 3,29-3,35 (1H, m), 3,37-3,50 (2H, m), 3,62-3,79 (1H, m), 4,07-4,21 (1H, m), 4,29-4,38 (1H, m), 7,37-7,43 (1H, m), 7,63-7,67 (1H, m), 7,77-7,83 (1H, m). Espectro de masas (IEN): m/z 477, 479 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

- 15 **(Ejemplo 209) Ácido cis(\pm)-2-(4-[[4-cloro-5-etil-1H-imidazol-2-il]carbonil]amino)-3-(etilamino)piperidin-1-il)-4-metil-1,3-tiazol-5-carboxílico**

(Compuesto n° 209 ejemplificado)



- 20 (209a) cis(\pm)-2-(4-[[4-Cloro-5-etil-1H-imidazol-2-il]carbonil]amino)-3-(etilamino)piperidin-1-il)-4-metil-1,3-tiazol-5-carboxilato de etilo

Se realizó la misma operación que en el Ejemplo (196c) pero utilizando el cis(\pm)-4-[[4-cloro-5-etil-1H-imidazol-2-il]carbonil]amino)-3-(etilamino)-piperidin-1-carboxilato de terc-butilo obtenido en el Ejemplo (207a) (22,0 mg, 0,055 mmol), ácido clorhídrico 4 N en 1,4-dioxano (1 ml), 2-bromo-4-metil-1,3-tiazol-5-carboxilato de etilo (17 mg, 0,066 mmol) y carbonato sódico (58 mg, 0,55 mmol), para obtener 6 mg del compuesto del título (23 %) en forma de un sólido incoloro.

- 25 Espectro de RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ ppm: 1,11 (3H, t, J = 7,0 Hz), 1,26 (3H, t, J = 7,6 Hz), 1,33 (3H, t, J = 7,1 Hz), 1,68-1,94 (2H, m), 2,54 (3H, s), 2,57-2,72 (3H, m), 2,82-2,93 (2H, m), 3,12-3,27 (1H, m), 3,92-4,30 (6H, m), 7,85 (1H, s). Espectro de masas (IEN): m/z 469, 471 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

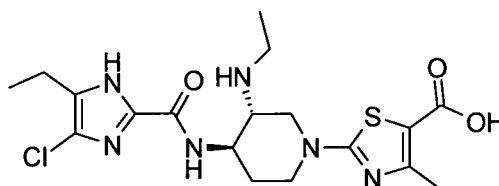
- 30 (209b) Ácido cis(\pm)-2-(4-[[4-cloro-5-etil-1H-imidazol-2-il]carbonil]amino)-3-(etilamino)piperidin-1-il)-4-metil-1,3-tiazol-5-carboxílico

Se realizó la misma operación que en el Ejemplo (196d) pero utilizando el cis(\pm)-2-(4-[[4-cloro-5-etil-1H-imidazol-2-il]carbonil]amino)-3-(etilamino)piperidin-1-il)-4-metil-1,3-tiazol-5-carboxilato de etilo obtenido en el Ejemplo (209a) (6,00 mg, 0,013 mmol) y una solución acuosa de hidróxido de litio 2 N (64 μl), para obtener 5 mg del compuesto del título (89 %) en forma de un sólido de color amarillo pálido.

- 35 Espectro de RMN ^1H (400 MHz, CD_3OD) δ ppm: 1,18-1,25 (3H, m), 1,25-1,32 (3H, m), 1,94-2,09 (2H, m), 2,46-2,52 (4H, m), 2,61-2,70 (3H, m), 3,10-3,20 (1H, m), 3,47-3,65 (2H, m), 3,69-3,80 (1H, m), 3,87-3,92 (1H, m), 4,51-4,62 (1H, m). Espectro de masas (IEN): m/z 441, 443 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

- 40 **(Ejemplo 210) Ácido trans(\pm)-2-(4-[[4-cloro-5-etil-1H-imidazol-2-il]carbonil]amino)-3-(etilamino)piperidin-1-il)-4-metil-1,3-tiazol-5-carboxílico**

(Compuesto n° 210 ejemplificado)



(210a)

trans(±)-2-(4-[[4-cloro-5-etil-1H-imidazol-2-il]carbonil]amino)-3-(etilamino)piperidin-1-il)-4-metil-1,3-tiazol-5-carboxilato de etilo

Se realizó la misma operación que en el Ejemplo (196c) pero utilizando el trans(±)-4-[[4-cloro-5-etil-1H-imidazol-2-il]carbonil]amino)-3-(etilamino)-piperidin-1-carboxilato de terc-butilo obtenido en el Ejemplo (207a) (25,0 mg, 0,063 mmol), ácido clorhídrico 4 N en 1,4-dioxano (1 ml), 2-bromo-4-metil-1,3-tiazol-5-carboxilato de etilo (19 mg, 0,075 mmol) y carbonato sódico (66 mg, 0,625 mmol), para obtener 12 mg del compuesto del título (41 %) en forma de un sólido incoloro.

Espectro de RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 1,09 (3H, t, J = 6,8 Hz), 1,26 (3H, t, J = 7,6 Hz), 1,33 (3H, t, J = 7,2 Hz), 1,63-1,76 (1H, m), 2,09-2,17 (1H, m), 2,55 (3H, s), 2,62-2,74 (3H, m), 2,78-2,96 (2H, m), 3,09-3,19 (1H, m), 3,61-4,33 (6H, m).

Espectro de masas (IEN): m/z 469, 471 (M+H)⁺.

(210b)

Ácido

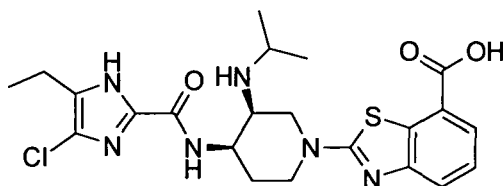
trans(±)-2-(4-[[4-cloro-5-etil-1H-imidazol-2-il]carbonil]amino)-3-(etilamino)piperidin-1-il)-4-metil-1,3-tiazol-5-carboxílico

Se realizó la misma operación que en el Ejemplo (196d) pero utilizando el trans(±)-2-(4-[[4-cloro-5-etil-1H-imidazol-2-il]carbonil]amino)-3-(etilamino)piperidin-1-il)-4-metil-1,3-tiazol-5-carboxilato de etilo obtenido en el Ejemplo (210a) (12,0 mg, 0,026 mmol) y una solución acuosa de hidróxido de litio 2 N (128 µl), para obtener 9 mg del compuesto del título (80 %) en forma de un sólido de color amarillo pálido.

Espectro de RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ ppm: 1,22 (3H, t, J = 7,4 Hz), 1,28-1,34 (3H, m), 1,85-1,99 (1H, m), 2,05-2,18 (1H, m), 2,48-2,51 (4H, m), 2,61-2,70 (3H, m), 3,06-3,15 (1H, m), 3,60-3,73 (1H, m), 3,85-4,03 (2H, m), 4,15-4,33 (1H, m), 4,48-4,61 (1H, m). Espectro de masas (IEN): m/z 441, 443 (M+H)⁺.

(Ejemplo**211)****Ácido****cis(±)-2-(4-[[4-cloro-5-etil-1H-imidazol-2-il]carbonil]amino)-3-(isopropilamino)piperidin-1-il)-1,3-benzotiazol-7-carboxílico**

(Compuesto n° 211 ejemplificado)



(211a) cis(±)-4-[[4-cloro-5-etil-1H-imidazol-2-il]carbonil]amino)-3-(isopropilamino)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo

trans(±)-4-[[4-cloro-5-etil-1H-imidazol-2-il]carbonil]amino)-3-(isopropilamino)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo

Isopropilamina (372 µl, 4,37 mmol) se añadió a una solución del 4-[[4-cloro-5-etil-1H-imidazol-2-il]carbonil]amino)-3-oxo-piperidin-1-carboxilato de terc-butilo obtenido en el Ejemplo (201c) (162 mg, 0,437 mmol) en tetrahidrofurano (4 ml), y la mezcla se calentó a 50 °C creando un reflujo durante cuatro horas. La solución de reacción se concentró a presión reducida, y se añadieron a continuación tetrahidrofurano (3 ml) y metanol (3 ml). Isopropilamina (37,2 µl, 0,437 mmol), cianoborohidruro sódico (82,4 mg, 1,31 mmol) y ácido acético (150 µl, 2,62 mmol), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 horas. La solución de reacción se concentró a presión reducida, y se añadió al residuo una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico, seguido de extracción con cloroformo. La fase orgánica resultante se secó con sulfato sódico anhidro, y a continuación el material insoluble se separó por filtración. El filtrado se concentró a presión reducida, y el residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice y cromatografía en capa fina preparativa (eluyente: cloroformo:metanol = 10:1 v/v) para obtener 24 mg del isómero cis del compuesto del título (15 %) en forma de una sustancia oleosa de color amarillo pálido y 20 mg del isómero trans del compuesto del título (12 %) en forma de una sustancia oleosa de color amarillo pálido. Forma cis

Espectro de masas (IEN): m/z 414, 416 (M+H)⁺.

forma trans

Espectro de masas (IEN): m/z 414, 416 (M+H)⁺.

(211b) cis(±)-2-(4-[[4-cloro-5-etil-1H-imidazol-2-il]carbonil]amino)-3-(isopropilamino)piperidin-1-il)-1,3-benzotiazol-7-carboxilato de etilo

Se realizó la misma operación que en el Ejemplo (196c) pero utilizando el cis(±)-4-[[4-cloro-5-etil-1H-imidazol-2-il]carbonil]amino)-3-(isopropilamino)-piperidin-1-carboxilato de terc-butilo obtenido en el Ejemplo (211a) (24,0 mg, 0,058 mmol), ácido clorhídrico 4 N en 1,4-dioxano (2 ml), 2-bromo-1,3-benzo-

tiazol-7-carboxilato de etilo obtenido en el Ejemplo (1f) (18 mg, 0,064 mmol) y carbonato sódico (61 mg, 0,580 mmol), para obtener 10 mg del compuesto del título (33 %) en forma de un sólido incoloro.

Espectro de RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ ppm: 1,04-1,46 (12H, m), 1,90-1,99 (2H, m), 2,66 (2H, c, J = 7,6 Hz), 3,00-3,14 (2H, m), 3,45-3,62 (2H, m), 4,00-4,14 (2H, m), 4,22-4,31 (1H, m), 4,41-4,48 (2H, m), 7,40 (1H, t, J = 7,9 Hz), 7,68 (1H, dd, J = 8,1, 1,0 Hz), 7,77-7,83 (1H, m). Espectro de masas (IEN): m/z 519, 521 (M+H)⁺.

(211c)

Ácido

cis(±)-2-(4-[[4-cloro-5-etil-1H-imidazol-2-il]carbonil]amino)-3-(isopropilamino)piperidin-1-il)-1,3-benzo-tiazol-7-carboxílico

Se realizó la misma operación que en el Ejemplo (196d) pero utilizando el cis(±)-2-(4-[[4-cloro-5-etil-1H-imidazol-2-il]carbonil]amino)-3-(isopropilamino)piperidin-1-il)-1,3-benzo-tiazol-7-carboxilato de etilo obtenido en el Ejemplo (211b) (10,0 mg, 0,019 mmol) y una solución acuosa de hidróxido de litio 2 N (96 µl), para obtener 9 mg del compuesto del título (95 %) en forma de un sólido incoloro.

Espectro de RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ ppm: 1,19-1,31 (9H, m), 1,97-2,13 (2H, m), 2,66 (2H, c, J = 7,6 Hz), 3,46-3,54 (1H, m), 3,59-3,65 (1H, m), 3,66-3,75 (1H, m), 3,89-4,02 (3H, m), 4,51-4,56 (1H, m), 7,37 (1H, t, J = 7,4 Hz), 7,59 (1H, d, J = 8,1 Hz), 7,78 (1H, d, J = 7,6 Hz). Espectro de masas (IEN): m/z 491,493 (M+H)⁺.

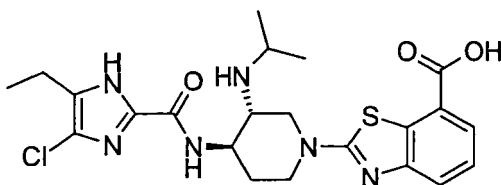
(Ejemplo

212)

Ácido

trans(±)-2-(4-[[4-cloro-5-etil-1H-imidazol-2-il]carbonil]amino)-3-(isopropilamino)piperidin-1-il)-1,3-benzo-tiazol-7-carboxílico

(Compuesto n° 212 ejemplificado)



(212a) trans(±)-2-(4-[[4-Cloro-5-etil-1H-imidazol-2-il]carbonil]amino)-3-(isopropilamino)piperidin-1-il)-1,3-benzo-tiazol-7-carboxilato de etilo

Se realizó la misma operación que en el Ejemplo (196c) pero utilizando el trans(±)-4-[[4-cloro-5-etil-1H-imidazol-2-il]carbonil]amino)-3-(isopropilamino)-piperidin-1-carboxilato de terc-butilo obtenido en el Ejemplo (211a) (20,0 mg, 0,048 mmol), ácido clorhídrico 4 N en 1,4-dioxano (2 ml), 2-bromo-1,3-benzo-tiazol-7-carboxilato de etilo obtenido en el Ejemplo (1f) (15 mg, 0,053 mmol) y carbonato sódico (51 mg, 0,483 mmol), para obtener 7 mg del compuesto del título (28 %) en forma de un sólido incoloro.

Espectro de RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ ppm: 1,09 (3H, d, J = 6,1 Hz), 1,13 (3H, d, J = 6,1 Hz), 1,21 (3H, t, J = 7,1 Hz), 1,43 (3H, t, J = 6,8 Hz), 1,74-1,93 (1H, m), 2,05-2,26 (1H, m), 2,65 (2H, c, J = 6,8 Hz), 2,85-2,94 (1H, m), 3,01-3,19 (1H, m), 3,27-3,41 (1H, m), 3,42-3,80 (1H, m), 3,95-4,07 (1H, m), 4,12-4,23 (1H, m), 4,29-4,47 (3H, m), 7,40 (1H, t, J = 7,7 Hz), 7,67 (1H, d, J = 8,1 Hz), 7,78 (1H, d, J = 7,8 Hz).

Espectro de masas (IEN): m/z 519, 521 (M+H)⁺.

(212

b)

Ácido

trans(±)-2-(4-[[4-cloro-5-etil-1H-imidazol-2-il]carbonil]amino)-3-(isopropilamino)piperidin-1-il)-1,3-benzotiazol-7-carboxílico

Se realizó la misma operación que en el Ejemplo (196d) pero utilizando el trans(±)-2-(4-[[4-cloro-5-etil-1H-imidazol-2-il]carbonil]amino)-3-(isopropilamino)piperidin-1-il)-1,3-benzo-tiazol-7-carboxilato de etilo obtenido en el Ejemplo (212a) (7,0 mg, 0,013 mmol) y una solución acuosa de hidróxido de litio 2 N (67 µl), para obtener 6 mg del compuesto del título (91 %) en forma de un sólido incoloro.

Espectro de RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ ppm: 1,09-1,45 (9H, m), 1,95-2,28 (2H, m), 2,61-2,69 (2H, m), 3,27-3,75 (4H, m), 3,95-4,20 (1H, m), 4,28-4,40 (1H, m), 4,71-4,82 (1H, m), 7,33-7,47 (1H, m), 7,60-7,86 (2H, m). Espectro de masas (IEN): m/z 491,493 (M+H)⁺.

(Ejemplo

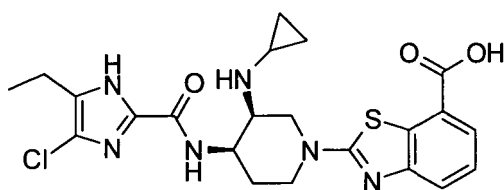
213)

Ácido

cis(±)-2-(4-[[4-cloro-5-etil-1H-imidazol-2-il]carbonil]amino)-3-(ciclopropilamino)piperidin-1-il)-1,3-benzo-tiazol-7-carboxílico

1,3-benzo-tiazol-7-carboxílico

(Compuesto n° 213 ejemplificado)



(213a) cis(±)-4-[[[4-(4-cloro-5-etil-1H-imidazol-2-il)carbonil]amino]-3-(ciclopropilamino)piperidin-1-carboxilato] de
terc-butilo
trans(±)-4-[[[4-(4-cloro-5-etil-1H-imidazol-2-il)carbonil]amino]-3-(ciclopropilamino)piperidin-1-carboxilato] de
terc-butilo

5
10
15
20
Ciclopropilamina (249 µl, 3,59 mmol) se añadió a una solución del 4-[[[4-(4-cloro-5-etil-1H-imidazol-2-il)carbonil]amino]-3-oxo-piperidin-1-carboxilato] de terc-butilo obtenido en el Ejemplo (201c) (190 mg, 0,512 mmol) en tetrahidrofurano (6 ml), y la mezcla se calentó a 50 °C creando un reflujo durante cuatro horas. La solución de reacción se concentró a presión reducida, y se añadieron a continuación tetrahidrofurano (3 ml) y metanol (3 ml). Ciclopropilamina (71,0 µl, 0,102 mmol), cianoborohidruro sódico (97,0 mg, 1,54 mmol) y ácido acético (293 µl, 5,12 mmol), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 horas. La solución de reacción se concentró a presión reducida. Se añadió al residuo una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico, seguido de extracción con acetato de etilo. La fase orgánica resultante se lavó con salmuera, y se secó con sulfato sódico anhidro, y a continuación el material insoluble se separó por filtración. El filtrado se concentró a presión reducida, y el residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice y cromatografía en capa fina preparativa (eluyente: cloroformo:metanol = 10:1 v/v) para obtener 34 mg del isómero cis del compuesto del título (16 %) en forma de una sustancia oleosa de color amarillo pálido y 32 mg del isómero trans del compuesto del título (15 %) en forma de una sustancia oleosa de color amarillo pálido.
forma cis
Espectro de masas (IEN): m/z 412, 414 (M+H)⁺. Forma trans
Espectro de masas (IEN): m/z 412, 414 (M+H)⁺.

(213b) cis(±)-2-(4-[[[4-(4-cloro-5-etil-1H-imidazol-2-il)carbonil]amino]-3-(ciclopropilamino)piperidin-1-il]-1,3-benzo-tiazol-7-carboxilato] de etilo

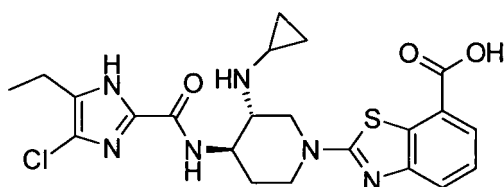
25
30
Se realizó la misma operación que en el Ejemplo (196c) pero utilizando el cis(±)-4-[[[4-(4-cloro-5-etil-1H-imidazol-2-il)carbonil]amino]-3-(ciclopropilamino)-piperidin-1-carboxilato] de terc-butilo obtenido en el Ejemplo (213a) (34,0 mg, 0,083 mmol), ácido clorhídrico 4 N en 1,4-dioxano (2 ml), 2-bromo-1,3-benzo-tiazol-7-carboxilato de etilo obtenido en el Ejemplo (1f) (26 mg, 0,091 mmol) y carbonato sódico (87 mg, 0,825 mmol), para obtener 11 mg del compuesto del título (26 %) en forma de una sustancia oleosa de color amarillo pálido.
Espectro de RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 0,28-0,87 (4H, m), 1,28 (3H, t, J = 7,6 Hz), 1,44 (3H, t, J = 7,1 Hz), 2,34-2,39 (1H, m), 2,66-2,75 (3H, m), 2,82-2,89 (1H, m), 3,07-3,12 (1H, m), 3,22-3,31 (1H, m), 3,39 (1H, dd, J = 13,4, 2,2 Hz), 4,16-4,30 (2H, m), 4,35-4,41 (1H, m), 4,46 (2H, c, J = 7,1 Hz), 7,39 (1H, t, J = 7,8 Hz), 7,72 (1H, dd, J = 8,0, 1,0 Hz), 7,82 (1H, dd, J = 7,8, 1,0 Hz). Espectro de masas (IEN): m/z 517, 519 (M+H)⁺.

(213c) Ácido
cis(±)-2-(4-[[[4-(4-cloro-5-etil-1H-imidazol-2-il)carbonil]amino]-3-(ciclopropilamino)piperidin-1-il]-1,3-benzo-tiazol-7-carbo-xílico

35
40
Se realizó la misma operación que en el Ejemplo (196d) pero utilizando el cis(±)-2-(4-[[[4-(4-cloro-5-etil-1H-imidazol-2-il)carbonil]amino]-3-(ciclopropilamino)piperidin-1-il]-1,3-benzo-tiazol-7-carboxilato] de etilo obtenido en el Ejemplo (213b) (11,0 mg, 0,021 mmol) y una solución acuosa de hidróxido de litio 2 N (106 µl), para obtener 10 mg del compuesto del título (96 %) en forma de un sólido de color amarillo pálido.
Espectro de RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ ppm: 0,59-0,92 (4H, m), 1,18-1,27 (3H, m), 1,85-2,14 (2H, m), 2,60-2,70 (2H, m), 2,71-2,81 (1H, m), 3,60-3,73 (2H, m), 3,90-4,01 (2H, m), 4,20-4,28 (1H, m), 4,52-4,58 (1H, m), 7,43 (1H, t, J = 7,8 Hz), 7,71 (1H, d, J = 8,1 Hz), 7,83 (1H, d, J = 7,6 Hz). Espectro de masas (IEN): m/z 489, 491 (M+H)⁺.

(Ejemplo 214) Ácido
trans(±)-2-(4-[[[4-(4-cloro-5-etil-1H-imidazol-2-il)carbonil]amino]-3-(ciclopropilamino)piperidin-1-il]-1,3-benzo-tiazol-7-carboxílico

(Compuesto nº 214 ejemplificado)



(214a) trans(\pm)-2-(4-[[4-cloro-5-etil-1H-imidazol-2-il]carbonil]amino)-3-(ciclopropilamino)piperidin-1-il)-1,3-benzotiazol-7-carboxilato de etilo

Se realizó la misma operación que en el Ejemplo (196c) pero utilizando el trans(\pm)-4-[[4-cloro-5-etil-1H-imidazol-2-il]carbonil]amino)-3-(ciclopropilamino)-piperidin-1-carboxilato de terc-butilo obtenido en el Ejemplo (213a) (32,0 mg, 0,078 mmol), ácido clorhídrico 4 N en 1,4-dioxano (2 ml), 2-bromo-1,3-benzotiazol-7-carboxilato de etilo obtenido en el Ejemplo (1f) (24 mg, 0,085 mmol) y carbonato sódico (82 mg, 0,777 mmol), para obtener 29 mg del compuesto del título (72 %) en forma de un sólido incoloro.

Espectro de RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ ppm: 0,28-0,62 (4H, m), 1,26 (3H, t, J = 7,6 Hz), 1,44 (3H, t, J = 7,2 Hz), 1,62-1,76 (1H, m), 2,15-2,22 (2H, m), 2,69 (2H, c, J = 7,6 Hz), 2,83-2,91 (1H, m), 2,99-3,08 (1H, m), 3,19-3,28 (1H, m), 3,94-4,04 (1H, m), 4,28-4,36 (1H, m), 4,45 (2H, c, J = 7,1 Hz), 4,52-4,60 (1H, m), 7,11 (1H, d, J = 8,0 Hz), 7,38 (1H, t, J = 7,8 Hz), 7,72 (1H, dd, J = 7,8, 1,2 Hz), 7,81 (1H, dd, J = 7,7, 1,1 Hz). Espectro de masas (IEN): m/z 517, 519 (M+H) $^+$.

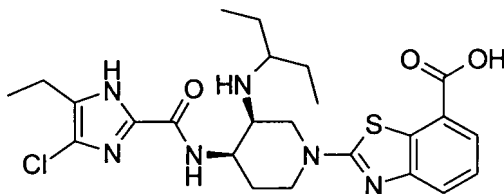
(214b) Ácido trans(\pm)-2-(4-[[4-cloro-5-etil-1H-imidazol-2-il]carbonil]amino)-3-(ciclopropilamino)piperidin-1-il)-1,3-benzotiazol-7-carboxílico

Se realizó la misma operación que en el Ejemplo (196d) pero utilizando el trans(\pm)-2-(4-[[4-cloro-5-etil-1H-imidazol-2-il]carbonil]amino)-3-(ciclopropilamino)piperidin-1-il)-1,3-benzotiazol-7-carboxilato de etilo obtenido en el Ejemplo (214a) (28,0 mg, 0,054 mmol) y una solución acuosa de hidróxido de litio 2 N (271 μl), para obtener 10 mg del compuesto del título (38 %) en forma de un sólido de color amarillo pálido.

Espectro de RMN ^1H (400 MHz, CD_3OD) δ ppm: 0,52-0,80 (4H, m), 1,21 (3H, t, J = 7,3 Hz), 1,80-1,92 (1H, m), 2,11-2,18 (1H, m), 2,49-2,54 (1H, m), 2,65 (2H, c, J = 7,3 Hz), 3,12-3,50 (3H, m), 4,12-4,22 (2H, m), 4,62-4,70 (1H, m), 7,41 (1H, t, J = 7,9 Hz), 7,67 (1H, d, J = 8,1 Hz), 7,80 (1H, d, J = 7,6 Hz). Espectro de masas (IEN): m/z 489, 491 (M+H) $^+$.

(Ejemplo 215) Ácido cis(\pm)-2-(4-[[4-cloro-5-etil-1H-imidazol-2-il]carbonil]amino)-3-[(1-etilpropil)amino]piperidin-1-il)-1,3-benzotiazol-7-carboxílico

(Compuesto n $^\circ$ 215 ejemplificado)



(215a) cis(\pm)-4-[[4-cloro-5-etil-1H-imidazol-2-il]carbonil]amino)-3-[(1-etilpropil)amino]piperidin-1-carboxilato de terc-butilo trans(\pm)-4-[[4-cloro-5-etil-1H-imidazol-2-il]carbonil]amino)-3-[(1-etilpropil)amino]piperidin-1-carboxilato de terc-butilo

1-Etilpropilamina (124 μl , 1,06 mmol) se añadió a una solución del 4-[[4-cloro-5-etil-1H-imidazol-2-il]carbonil]amino)-3-oxo-piperidin-1-carboxilato de terc-butilo obtenido en el Ejemplo (201c) (197 mg, 0,531 mmol) en tetrahidrofurano (4 ml), y la mezcla se calentó a 50 $^\circ\text{C}$ creando un reflujo durante cuatro horas. Se añadió metanol (3 ml) a la solución de reacción. Se añadieron cianoborohidruro sódico (100 mg, 1,59 mmol) y ácido acético (304 μl , 5,31 mmol), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 horas. La solución de reacción se concentró a presión reducida. Se añadió al residuo una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico, seguido de extracción con acetato de etilo. La fase orgánica resultante se lavó con salmuera, y se secó con sulfato sódico anhidro, y a continuación el material insoluble se separó por filtración. El filtrado se concentró a presión reducida, y el residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice y cromatografía en capa fina preparativa (eluyente: cloroformo:metanol = 10:1 v/v) para obtener 49 mg del isómero cis del compuesto del título (21 %) en forma de una sustancia oleosa de color amarillo pálido y 16 mg del isómero trans del compuesto del título (7 %) en forma de una sustancia oleosa de color amarillo pálido.

Espectro de masas (IEN): m/z 442, 444 (M+H) $^+$. Forma trans
Espectro de masas (IEN): m/z 442, 444 (M+H) $^+$.

(215b) cis(\pm)-2-(4-[[4-cloro-5-etil-1H-imidazol-2-il]carbonil]amino)-3-[(1-etilpropil)amino]piperidin-1-il)-1,3-benzotiazol-7-carboxilato de etilo

Se realizó la misma operación que en el Ejemplo (196c) pero utilizando el cis(\pm)-4-[[4-cloro-5-etil-1H-imidazol-2-il]carbonil]amino)-3-[(1-etilpropil)amino]piperidin-1-carboxilato de terc-butilo obtenido en el Ejemplo (215a) (49,0 mg, 0,111 mmol), ácido clorhídrico 4 N en 1,4-dioxano (2 ml), 2-bromo-1,3-benzotiazol-7-carboxilato de etilo obtenido en el Ejemplo (1f) (35 mg, 0,122 mmol) y carbonato sódico (118 mg, 1,11 mmol),

para obtener 11 mg del compuesto del título (18 %) en forma de una sustancia oleosa de color amarillo pálido.

Espectro de RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 0,82 (3H, t, J = 7,4 Hz), 0,91 (3H, t, J = 7,4 Hz), 1,21-1,52 (10H, m), 1,78-1,99 (2H, m), 2,49-2,57 (1H, m), 2,69 (2H, c, J = 7,6 Hz), 2,95-3,01 (1H, m), 3,21-3,34 (2H, m), 4,14-4,29 (3H, m), 4,45 (2H, c, J = 7,0 Hz), 7,38 (1H, t, J = 7,9 Hz), 7,71 (1H, dd, J = 8,1, 1,0 Hz), 7,81 (1H, dd, J = 7,8, 1,0 Hz), 7,90 (1H, d, J = 8,8 Hz), 11,14 (1H, s a). Espectro de masas (IEN): m/z 547, 549 (M+H)⁺.

(215c)

Ácido

cis(±)-2-(4-[[4-cloro-5-etil-1H-imidazol-2-il]carbonil]amino)-3-[(1-etilpropil)amino]piperidin-1-il)-1,3-benzotiazol-7-carboxílico

Se realizó la misma operación que en el Ejemplo (196d) pero utilizando el cis(±)-2-(4-[[4-cloro-5-etil-1H-imidazol-2-il]carbonil]amino)-3-[(1-etilpropil)amino]piperidin-1-il)-1,3-benzotiazol-7-carboxilato de etilo obtenido en el Ejemplo (215b) (10,0 mg, 0,018 mmol) y una solución acuosa de hidróxido de litio 2 N (91 μl), para obtener 9 mg del compuesto del título (95 %) en forma de un sólido de color amarillo pálido.

Espectro de RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ ppm: 0,88-0,95 (6H, m), 1,22 (3H, t, J = 7,7 Hz), 1,51-1,63 (4H, m), 1,97-2,07 (2H, m), 2,65 (2H, c, J = 7,4 Hz), 2,87-2,96 (1H, m), 3,39-3,46 (1H, m), 3,56-3,66 (1H, m), 3,78 (1H, d, J = 12,0 Hz), 3,92-4,01 (1H, m), 4,02-4,11 (1H, m), 4,39-4,46 (1H, m), 7,38 (1H, t, J = 8,0 Hz), 7,62 (1H, d, J = 6,9 Hz), 7,76-7,80 (1H, m). Espectro de masas (IEN): m/z 519, 521 (M+H)⁺.

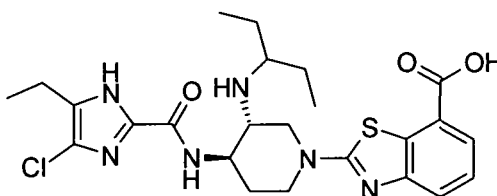
(Ejemplo

216)

Ácido

trans(±)-2-(4-[[4-cloro-5-etil-1H-imidazol-2-il]carbonil]amino)-3-[(1-etilpropil)amino]piperidin-1-il)-1,3-benzotiazol-7-carboxílico

(Compuesto n° 216 ejemplificado)



(216a) trans(±)-2-(4-[[4-Cloro-5-etil-1H-imidazol-2-il]carbonil]amino)-3-[(1-etilpropil)amino]piperidin-1-il)- 1,3-benzotiazol-7-carboxilato de etilo

Se realizó la misma operación que en el Ejemplo (196c) pero utilizando el trans(±)-4-[[4-cloro-5-etil-1H-imidazol-2-il]carbonil]amino)-3-[(1-etilpropil)amino]piperidin-1-carboxilato de terc-butilo obtenido en el Ejemplo (215a) (16,0 mg, 0,036 mmol), ácido clorhídrico 4 N en 1,4-dioxano (1 ml), 2-bromo-1,3-benzotiazol-7-carboxilato de etilo obtenido en el Ejemplo (1f) (11 mg, 0,040 mmol) y carbonato sódico (38 mg, 0,362 mmol), para obtener 11 mg del compuesto del título (56 %) en forma de una sustancia oleosa de color amarillo pálido.

Espectro de RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 0,79 (3H, t, J = 7,4 Hz), 0,91 (3H, t, J = 7,3 Hz), 1,23-1,52 (10H, m), 1,65-1,80 (1H, m), 2,16-2,26 (1H, m), 2,49-2,57 (1H, m), 2,65-2,77 (3H, m), 2,93-3,02 (1H, m), 3,22-3,31 (1H, m), 3,90-4,00 (1H, m), 4,25-4,35 (2H, m), 4,45 (2H, c, J = 7,1 Hz), 7,15 (1H, d, J = 8,1 Hz), 7,37 (1H, t, J = 7,9 Hz), 7,72 (1H, dd, J = 8,1, 1,0 Hz), 7,81 (1H, dd, J = 7,8, 1,0 Hz), 11,03 (1H, s a). Espectro de masas (IEN): m/z 547, 549 (M+H)⁺.

(216b)

Ácido

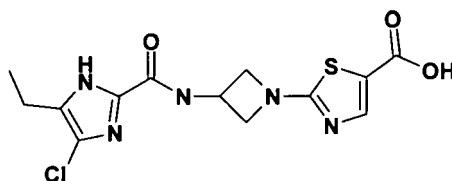
trans(±)-2-(4-[[4-cloro-5-etil-1H-imidazol-2-il]carbonil]amino)-3-[(1-etilpropil)amino]piperidin-1-il)-1,3-benzotiazol-7-carboxílico

Se realizó la misma operación que en el Ejemplo (196d) pero utilizando el trans(±)-2-(4-[[4-cloro-5-etil-1H-imidazol-2-il]carbonil]amino)-3-[(1-etilpropil)amino]piperidin-1-il)-1,3-benzotiazol-7-carboxilato de etilo obtenido en el Ejemplo (216a) (3,0 mg, 0,005 mmol) y una solución acuosa de hidróxido de litio 2 N (27 μl), para obtener 2 mg del compuesto del título (70 %) en forma de un sólido de color amarillo pálido.

Espectro de RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ ppm: 0,92 (3H, t, J = 7,4 Hz), 1,02 (3H, t, J = 7,4 Hz), 1,21 (3H, t, J = 7,4 Hz), 1,57-1,74 (4H, m), 1,85-1,98 (1H, m), 2,09-2,17 (1H, m), 2,61-2,69 (2H, m), 2,99-3,07 (1H, m), 3,32-3,45 (1H, m), 3,54-3,68 (1H, m), 4,12-4,26 (2H, m), 4,26-4,42 (1H, m), 4,50-4,58 (1H, m), 7,39 (1H, t, J = 7,7 Hz), 7,63 (1H, d, J = 6,9 Hz), 7,79 (1H, d, J = 7,4 Hz). Espectro de masas (IEN): m/z 519, 521 (M+H)⁺.

(Ejemplo 217) Ácido 2-(3-[[4-cloro-5-etil-1H-imidazol-2-il]carbonil]amino)azetidín-1-il)-1,3-tiazol-5-carboxílico

(Compuesto n° 217 ejemplificado)



(217a) 2-{3-[(terc-butoxicarbonil)amino]azetidín-1-il)-1,3-tiazol-5-carboxilato de etilo

Una solución de 3-terc-butoxicarbonilaminoazetidina (300 mg, 1,74 mmol), 2-bromotiazol-5-carboxilato de etilo (0,29 ml, 1,92 mmol) y diisopropiletilamina (0,61 ml, 3,48 mmol) en DMF (17 ml) se agitó a 70 °C durante 10,5 horas. La solución de reacción se diluyó con acetato de etilo, y a continuación la mezcla se lavó con solución acuosa saturada de salmuera y se secó con sulfato de magnesio anhidro. Después de la filtración, el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (disolvente de elución: hexano/acetato de etilo = 2/1) para obtener 341 mg del compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo pálido (60 %).

Espectro de RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 1,34 (3H, t, J = 7,07 Hz), 1,45 (9H, s), 3,98 (2H, dd, J = 9,02, 5,37 Hz), 4,29 (2H, c, J = 7,07 Hz), 4,40-4,48 (2H, m), 4,71 (1H, s a), 5,12 (1H, s a), 7,84 (1H, s). Espectro de masas (IEN): m/z 328 (M+H)⁺.

(217b) 2-(3-aminoazetidín-1-il)-1,3-tiazol-5-carboxilato de etilo

Una solución de ácido clorhídrico 4 N en acetato de etilo (1,27 ml, 5,09 mmol) se añadió a una solución del 2-{3-[(terc-butoxicarbonil)amino]azetidín-1-il)-1,3-tiazol-5-carboxilato de etilo obtenido en el Ejemplo (217a) (333 mg, 1,02 mmol) en 1,4-dioxano (10 ml) a 0 °C, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 7,5 horas. A continuación se añadieron una solución de ácido clorhídrico 4 N en acetato de etilo (1,27 ml, 5,09 mmol), THF (8 ml) y metanol (5 ml), y la mezcla se agitó adicionalmente durante 23 horas. La solución de reacción se concentró, y se añadió al residuo resultante una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico. A continuación, la mezcla se extrajo con acetato de etilo, y las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro. Después de la filtración, el solvente se evaporó a presión reducida para obtener 180 mg del compuesto del título en forma de una sustancia oleosa de color amarillo pálido (78 %).

Espectro de RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 1,34 (3H, t, J = 7,16 Hz), 3,81 (2H, dd, J = 9,77, 5,37 Hz), 4,05-4,12 (1H, m), 4,29 (2H, c, J = 7,16 Hz), 4,35-4,41 (2H, m), 7,85 (1H, s). Espectro de masas (IEN): m/z 228 (M+H)⁺.

(217c) 2-(3-[[4-cloro-5-etil-1H-imidazol-2-il]carbonil]amino)azetidín-1-il)-1,3-tiazol-5-carboxilato de etilo

Clorhidrato de WSC (62 mg, 0,32 mmol), 1-hidroxibenzotriazol (36 mg, 0,27 mmol) y N-metilmorfolina (0,06 ml, 0,54 mmol) se añadieron a una solución mixta del 2-(3-aminoazetidín-1-il)-1,3-tiazol-5-carboxilato de etilo obtenido en el Ejemplo (217b) (61 mg, 0,27 mmol) y el ácido 4-cloro-5-etil-1H-imidazol-2-carboxílico obtenido en el Ejemplo (1d) (47 mg, 0,27 mmol) en DMA/diclorometano (2 ml/2 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 19 horas. La solución de reacción se diluyó con acetato de etilo, y a continuación la mezcla se lavó con solución acuosa saturada de salmuera y se secó con sulfato de magnesio anhidro. Después de la filtración, el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (disolvente de elución: diclorometano/metanol = 20/1) para obtener 66 mg del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (64 %).

Espectro de RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 1,27 (3H, t, J = 7,57 Hz), 1,31-1,37 (3H, m), 2,70 (2H, c, J = 7,57 Hz), 4,12 (2H, dd, J = 9,28, 5,37 Hz), 4,26-4,34 (2H, m), 4,50 (2H, t, J = 8,54 Hz), 4,99-5,08 (1H, m), 7,71 (1H, d, J = 8,30 Hz), 7,87 (1H, s), 11,19 (1H, s a). Espectro de masas (IEN): m/z 384, 386 (M+H)⁺.

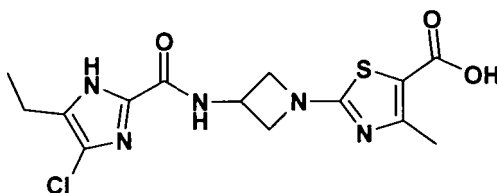
(217d) Ácido 2-(3-[[4-cloro-5-etil-1H-imidazol-2-il]carbonil]amino)azetidín-1-il)-1,3-tiazol-5-carboxílico

El 2-(3-[[4-cloro-5-etil-1H-imidazol-2-il]carbonil]amino)azetidín-1-il)-1,3-tiazol-5-carboxilato de etilo obtenido en el Ejemplo (217c) (65 mg, 0,17 mmol) se disolvió en metanol (2 ml). Se añadió una solución acuosa de hidróxido de litio 2 N (0,85 ml, 1,69 mmol), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 29 horas. Se añadió agua a la solución de reacción, y a continuación la mezcla se lavó con acetato de etilo. Se añadió a la fase acuosa una solución acuosa de ácido clorhídrico 1 N (1 ml), seguido de extracción con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se secaron con sulfato de magnesio anhidro, y a continuación se filtró, y el filtrado se concentró a presión reducida. El sólido resultante se resuspendió y se lavó en dietil éter para obtener 32 mg del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (53 %). Espectro de RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 1,14 (3H, t, J = 7,57 Hz), 2,55 (2H, c, J = 7,57 Hz), 4,15 (2H, dd, J = 8,42, 5,74 Hz), 4,35 (2H, t, J = 8,42 Hz), 4,88-4,98 (1H, m), 7,75 (1H, d, J = 1,22 Hz), 9,31 (1H, d, J = 7,81 Hz), 12,70 (1H, s a), 13,33 (1H, s).

Espectro de masas (IEN): m/z 356, 358 (M+H)⁺.

(Ejemplo 218) Ácido 2-(3-[[4-cloro-5-etil-1H-imidazol-2-il]carbonil]amino)azetidín-1-il)-4-metil-1,3-tiazol-5-carboxílico

(Compuesto n° 218 ejemplificado)



(218a) 2-{3-[(terc-butoxicarbonil)amino]azetidín-1-il}-4-metil-1,3-tiazol-5-carboxilato de etilo

Se realizó la misma operación que en el Ejemplo (217a) pero utilizando 3-terc-butoxicarbonilaminoazetidina (300 mg, 1,74 mmol), 2-bromo-4-metiltiazol-5-carboxilato de etilo (479 mg, 1,92 mmol) y diisopropiletilamina (0,61 ml, 3,48 mmol), para obtener 265 mg del compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo claro (45 %).

Espectro de RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ ppm: 1,32 (3H, t, J = 7,07 Hz), 1,45 (9H, s), 2,55 (3H, s), 3,94 (2H, dd, J = 9,27, 5,37 Hz), 4,26 (2H, c, J = 7,07 Hz), 4,35-4,45 (2H, m), 4,69 (1H, s a), 5,03 (1H, s a). Espectro de masas (IEN): m/z 342 (M+H) $^+$.

(218b) 2-(3-Aminoazetidín-1-il)-4-metil-1,3-tiazol-5-carboxilato de etilo

Una solución de ácido clorhídrico 4 N en acetato de etilo (0,96 ml, 3,82 mmol) se añadió a una solución del 2-{3-[(terc-butoxicarbonil)amino]azetidín-1-il}-4-metil-1,3-tiazol-5-carboxilato de etilo obtenido en el Ejemplo (218a) (261 mg, 0,76 mmol) en 1,4-dioxano (8 ml) a 0 °C, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 7,5 horas. Después, una solución de ácido clorhídrico 4 N en acetato de etilo (0,96 ml, 3,82 mmol), y la mezcla se agitó adicionalmente durante 45 horas. La solución de reacción se concentró, y se añadió al residuo resultante una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico. A continuación, la mezcla se extrajo con acetato de etilo, y las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro. Después de la filtración, el solvente se evaporó a presión reducida para obtener 146 mg del compuesto del título en forma de una sustancia oleosa de color amarillo pálido (79 %).

Espectro de RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ ppm: 1,32 (3H, t, J = 7,32 Hz), 2,56 (3H, s), 3,78 (2H, dd, J = 9,64, 5,25 Hz), 4,02-4,09 (1H, m), 4,25 (2H, c, J = 7,32 Hz), 4,32-4,38 (2H, m). Espectro de masas (IEN): m/z 242 (M+H) $^+$.

(218c) 2-(3-[(4-Cloro-5-etil-1H-imidazol-2-il)carbonil]amino)azetidín-1-il)-4-metil-1,3-tiazol-5-carboxilato de etilo

Se realizó la misma operación que en el Ejemplo (217c) pero utilizando el 2-(3-aminoazetidín-1-il)-4-metil-1,3-tiazol-5-carboxilato de etilo obtenido en el Ejemplo (218b) (144 mg, 0,60 mmol), el ácido 4-cloro-5-etil-1H-imidazol-2-carboxílico obtenido en el Ejemplo (1d) (104 mg, 0,60 mmol), clorhidrato de WSC (343 mg, 1,79 mmol), 1-hidroxibenzotriazol (81 mg, 0,60 mmol) y N-metilmorfolina (0,13 ml, 1,19 mmol), para obtener 151 mg del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (64 %).

Espectro de RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ ppm: 1,26 (3H, t, J = 7,57 Hz), 1,33 (3H, t, J = 7,08 Hz), 2,57 (3H, s), 2,70 (2H, c, J = 7,57 Hz), 4,10 (2H, dd, J = 9,16, 5,25 Hz), 4,27 (2H, c, J = 7,08 Hz), 4,46 (2H, t, J = 8,42 Hz), 4,96-5,07 (1H, m), 7,87 (1H, d, J = 8,06 Hz), 11,83 (1H, s a). Espectro de masas (IEN): m/z 398, 400 (M+H) $^+$.

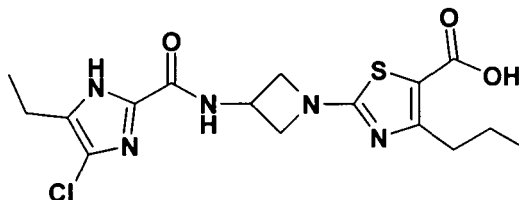
(218d) Ácido 2-(3-[(4-cloro-5-etil-1H-imidazol-2-il)carbonil]amino)azetidín-1-il)-4-metil-1,3-tiazol-5-carboxílico

El 2-(3-[(4-cloro-5-etil-1H-imidazol-2-il)carbonil]amino)azetidín-1-il)-4-metil-1,3-tiazol-5-carboxilato de etilo obtenido en el Ejemplo (218c) (145 mg, 0,36 mmol) se disolvió en metanol (3,6 ml). Se añadió una solución acuosa de hidróxido de litio 2 N (1,82 ml, 3,64 mmol), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 27 horas. Se añadió THF (2 ml), seguido por agitación adicional durante 22 horas. Se añadió agua a la solución de reacción, y a continuación la mezcla se lavó con acetato de etilo. Se añadió a la fase acuosa una solución acuosa de ácido clorhídrico 1 N (4 ml), seguido por extracción con un disolvente mixto de cloroformo/metanol. Las fases orgánicas combinadas se secaron con sulfato de magnesio anhidro, y a continuación se filtró, y el filtrado se concentró a presión reducida. El sólido resultante se resuspendió y se lavó en dietil éter para obtener 123 mg del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (91 %).

Espectro de RMN ^1H (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 1,14 (3H, t, J = 7,57 Hz), 2,42 (3H, s), 2,55 (2H, c, J = 7,57 Hz), 4,11 (2H, dd, J = 8,54, 5,86 Hz), 4,31 (2H, t, J = 8,18 Hz), 4,85-4,96 (1H, m), 9,30 (1H, d, J = 7,57 Hz), 13,33 (1H, s a). Espectro de masas (IEN): m/z 370, 372 (M+H) $^+$.

(Ejemplo 219) Ácido 2-(3-[[4-cloro-5-etil-1H-imidazol-2-il]carbonil]amino)azetidín-1-il)-4-n-propil-1,3-tiazol-5-carboxílico

(Compuesto nº 219 ejemplificado)



5 (219a) 2-Bromo-4-n-propil-1,3-tiazol-5-carboxilato de etilo

El compuesto se sintetizó de acuerdo con el procedimiento descrito en el siguiente documento.

J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1, 1982, 159-164

(219b) 2-{3-[(terc-butoxicarbonil)amino]azetidín-1-il)-4-n-propil-1,3-tiazol-5-carboxilato de etilo

10 Se realizó la misma operación que en el Ejemplo (217a) pero utilizando 3-terc-butoxicarbonilaminoazetidina (161 mg, 0,94 mmol), el 2-bromo-4-n-propil-1,3-tiazol-5-carboxilato de etilo obtenido en el Ejemplo (219a) (217 mg, 0,78 mmol) y diisopropiltilamina (0,27 ml, 1,56 mmol), para obtener 204 mg del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (71 %).

Espectro de RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 0,96 (3H, t, J = 7,32 Hz), 1,32 (3H, t, J = 7,32 Hz), 1,45 (9H, s), 1,60-1,72 (2H, m), 2,91-2,97 (2H, m), 3,93 (2H, dd, J = 8,90, 5,49 Hz), 4,25 (2H, c, J = 7,15 Hz), 4,38-4,45 (2H, m), 4,69 (1H, s a), 5,01 (1H, s a).

15 Espectro de masas (BAR): m/z 370 (M+H)⁺.

(219c) 2-(3-[[4-cloro-5-etil-1H-imidazol-2-il]carbonil]amino)azetidín-1-il)-4-n-propil-1,3-tiazol-5-carboxilato de etilo

20 Una solución de ácido clorhídrico 4 N en acetato de etilo (1,37 ml, 5,47 mmol) se añadió a una solución del 2-{3-[(terc-butoxicarbonil)amino]azetidín-1-il)-4-n-propil-1,3-tiazol-5-carboxilato de etilo obtenido en el Ejemplo (219b) (202 mg, 0,55 mmol) en 1,4-dioxano (6 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 21 horas. La solución de reacción se concentró, y se añadió al residuo resultante una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico. A continuación, la mezcla se extrajo con acetato de etilo, y las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro. Después de la filtración, el solvente se evaporó a presión reducida para obtener una sustancia oleosa.

25 Se realizó la misma operación que en el Ejemplo (217c) pero utilizando la sustancia oleosa obtenida mediante la operación anterior, el ácido 4-cloro-5-etil-1H-imidazol-2-carboxílico obtenido en el Ejemplo (1d) (96 mg, 0,55 mmol), clorhidrato de WSC (315 mg, 1,64 mmol), 1-hidroxibenzotriazol (74 mg, 0,55 mmol) y N-metilmorfolina (0,12 ml, 1,09 mmol), para obtener 218 mg del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco leche (94 %).

30 Espectro de RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 0,97 (3H, t, J = 7,32 Hz), 1,27 (3H, t, J = 7,56 Hz), 1,33 (3H, t, J = 7,56 Hz), 1,63-1,74 (2H, m), 2,70 (2H, c, J = 7,56 Hz), 2,92-2,99 (2H, m), 4,09 (2H, dd, J = 9,02, 5,37 Hz), 4,26 (2H, c, J = 7,56 Hz), 4,47 (2H, t, J = 8,41 Hz), 4,96-5,07 (1H, m), 7,70 (1H, d, J = 8,05 Hz), 11,43 (1H, s a). Espectro de masas (IEN): m/z 426, 428 (M+H)⁺.

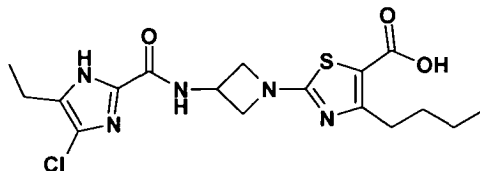
(219d) Ácido 2-(3-[[4-cloro-5-etil-1H-imidazol-2-il]carbonil]amino)azetidín-1-il)-4-n-propil-1,3-tiazol-5-carboxílico

35 El 2-(3-[[4-cloro-5-etil-1H-imidazol-2-il]carbonil]amino)azetidín-1-il)-4-n-propil-1,3-tiazol-5-carboxilato de etilo obtenido en el Ejemplo (219c) (214 mg, 0,50 mmol) se disolvió en metanol (5 ml). Se añadió una solución acuosa de hidróxido de litio 2 N (2,51 ml, 5,02 mmol) y THF (1 ml), y a continuación la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 17 horas. Se añadió agua a la solución de reacción, y a continuación la mezcla se lavó con acetato de etilo. Se añadió a la fase acuosa una solución acuosa de ácido clorhídrico 1 N (4,5 ml). El sólido precipitado se recogió mediante filtración para obtener 141 mg del producto del título en forma de un sólido de color blanco (71 %).

40 Espectro de RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 0,88 (3H, t, J = 7,32 Hz), 1,14 (3H, t, J = 7,56 Hz), 1,53-1,65 (2H, m), 2,55 (2H, c, J = 7,56 Hz), 2,84 (2H, t, J = 7,56 Hz), 4,11 (2H, dd, J = 8,41, 5,98 Hz), 4,31 (2H, t, J = 8,17 Hz), 4,85-4,97 (1H, m), 9,29 (1H, d, J = 7,80 Hz), 12,46 (1H, s a), 13,32 (1H, s). Espectro de masas (IEN): m/z 398, 400 (M+H)⁺.

(Ejemplo 220) Ácido
4-n-Butil-2-(3-[[4-cloro-5-etil-1H-imidazol-2-il]carbonil]amino)azetidín-1-il)-1,3-tiazol-5-carboxílico

(Compuesto nº 220 ejemplificado)



5 (220a) 2-Amino-4-n-butil-1,3-tiazol-5-carboxilato de etilo

Se añadió cloruro de sulfurilo (0,89 ml, 11,0 mmol) a una solución de 3-oxoheptanoato de etilo (2,00 g, 11,6 mmol) en cloroformo (40 ml) a 0 °C, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 80 minutos. Se añadió una solución saturada de bicarbonato sódico a la solución de reacción, y a continuación la mezcla se extrajo con cloroformo. Las fases orgánicas combinadas se secaron con sulfato de magnesio anhidro, y a continuación se filtró, y el filtrado se concentró a presión reducida para obtener una sustancia oleosa.

Una solución de la sustancia oleosa obtenida en la operación anterior y tiourea (839 mg, 11,0 mmol) en etanol (58 ml) se calentó a temperatura de reflujo durante 14 horas. La solución de reacción se concentró a presión reducida, y a continuación el residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (disolvente de elución: hexano/acetato de etilo = 2/1) para obtener 444 mg del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (18 %).

Espectro de masas (BAR): m/z 229 (M+H)⁺.

(220b) 2-Bromo-4-n-butil-1,3-tiazol-5-carboxilato de etilo

Nitrito de terc-butilo (0,35 ml, 2,92 mmol) y bromuro de cobre(II) (650 mg, 2,91 mmol) se añadieron a una solución del 2-amino-4-n-butil-1,3-tiazol-5-carboxilato de etilo obtenida en el Ejemplo (220a) (444 mg, 1,94 mmol) en acetonitrilo (19 ml) a temperatura ambiente, seguido de agitación durante una hora. La solución de reacción se concentró a presión reducida, y a continuación se añadió acetato de etilo al residuo resultante. La solución se lavó con una solución acuosa de ácido clorhídrico 1 N y salmuera, y a continuación se secó con sulfato de magnesio anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (disolvente de elución: hexano/acetato de etilo = 5/1) para obtener 548 mg del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (97 %).

Espectro de RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 0,94 (3H, t, J = 7,32 Hz), 1,33-1,44 (5H, m), 1,64-1,73 (2H, m), 3,11 (2H, t, J = 7,80 Hz), 4,33 (2H, c, J = 7,07 Hz). Espectro de masas (IEN): m/z 292, 294 (M+H)⁺.

(220c) 2-{3-[(terc-butoxicarbonil)amino]azetidín-1-il)-4-n-butil-1,3-tiazol-5-carboxilato de etilo

Se realizó la misma operación que en el Ejemplo (217a) pero utilizando 3-terc-butoxicarbonilaminoazetidina (212 mg, 1,23 mmol), el 2-bromo-4-n-propil-1,3-tiazol-5-carboxilato de etilo obtenido en el Ejemplo (220b) (300 mg, 1,03 mmol) y diisopropiletilamina (0,36 ml, 2,06 mmol), para obtener 294 mg del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (74 %).

Espectro de RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 0,92 (3H, t, J = 7,32 Hz), 1,32 (3H, t, J = 7,07 Hz), 1,35-1,42 (2H, m), 1,45 (9H, s), 1,57-1,66 (2H, m), 2,92-2,98 (2H, m), 3,90-3,96 (2H, m), 4,25 (2H, c, J = 7,32 Hz), 4,40 (2H, t, J = 8,05 Hz), 4,68 (1H, s a), 5,01 (1H, s a). Espectro de masas (IEN): m/z 384 (M+H)⁺.

(220d) 4-n-Butil-2-(3-[[4-cloro-5-etil-1H-imidazol-2-il]carbonil]amino)azetidín-1-il)-1,3-tiazol-5-carboxilato de etilo

Una solución de ácido clorhídrico 4 N en acetato de etilo (1,87 ml, 7,48 mmol) se añadió a una solución del 2-{3-[(terc-butoxicarbonil)amino]azetidín-1-il)-4-n-butil-1,3-tiazol-5-carboxilato de etilo obtenido en el Ejemplo (220c) (287 mg, 0,75 mmol) en 1,4-dioxano (8 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16,5 horas. Se añadieron THF (8 ml) y metanol (4 ml), seguido por agitación adicional durante 2,5 horas. La solución de reacción se concentró, y se añadió al residuo resultante una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico. A continuación, la mezcla se extrajo con acetato de etilo, y las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro. Después de la filtración, el solvente se evaporó a presión reducida para obtener una sustancia oleosa.

Se realizó la misma operación que en el Ejemplo (217c) pero utilizando la sustancia oleosa obtenida mediante la operación anterior, el ácido 4-cloro-5-etil-1H-imidazol-2-carboxílico obtenido en el Ejemplo (1d) (131 mg, 0,75 mmol), clorhidrato de WSC (430 mg, 2,24 mmol), 1-hidroxibenzotriazol (101 mg, 0,75 mmol) y N-metilmorfolina (0,16 ml, 1,50 mmol), para obtener el compuesto del título bruto, que se resuspendió y se lavó en dietil éter para obtener 137 mg del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (42 %).

Espectro de RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 0,93 (3H, t, J = 7,32 Hz), 1,27 (3H, t, J = 7,56 Hz), 1,33 (3H, t, J = 7,15 Hz), 1,35-1,44 (2H, m), 1,58-1,68 (2H, m), 2,70 (2H, c, J = 7,56 Hz), 2,94-3,02 (2H, m), 4,08 (2H, dd, J = 9,02, 5,37 Hz), 4,26 (2H, c, J = 7,15 Hz), 4,48 (2H, t, J = 8,41 Hz), 4,96-5,07 (1H, m), 7,62 (1H, d, J = 8,05 Hz), 11,06 (1H, s a).

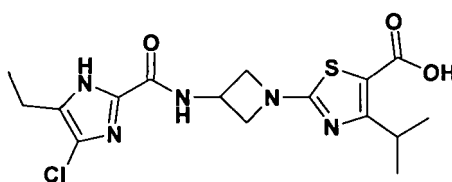
Espectro de masas (IEN): m/z 440, 442 (M+H)⁺.

(220e) Ácido 2-(3-[[4-cloro-5-etil-1H-imidazol-2-il]carbonil]amino)azetidín-1-il)-4-n-propil-1,3-tiazol-5-carboxílico

Se añadió una solución acuosa de hidróxido de litio 2 N (1,53 ml, 3,07 mmol) a una solución mixta de 4-n-butyl-2-(3-[[4-cloro-5-etil-1H-imidazol-2-il]carbonil]amino)azetidín-1-il)-1,3-tiazol-5-carboxilato de etilo obtenido en el Ejemplo (220d) (214 mg, 0,50 mmol) en metanol/THF (3 ml/0,5 ml) a temperatura ambiente, seguido por agitación durante 18 horas. Se añadió agua a la solución de reacción, y a continuación la mezcla se lavó con acetato de etilo. Se añadió a la fase acuosa una solución acuosa de ácido clorhídrico 1 N (2,5 ml). El sólido precipitado se recogió mediante filtración para obtener 72 mg del producto del título en forma de un sólido de color blanco (57 %). Espectro de masas (IEN): m/z 412, 414 (M+H)⁺.

10 **(Ejemplo 221) Ácido 2-(3-[[4-cloro-5-etil-1H-imidazol-2-il]carbonil]amino)azetidín-1-il)-4-isopropil-1,3-tiazol-5-carboxílico**

(Compuesto n° 221 ejemplificado)



(221a) 2-{3-[(terc-Butoxicarbonil)amino]azetidín-1-il)-4-isopropil-1,3-tiazol-5-carboxilato de etilo

15 Una solución de 3-terc-butoxicarbonilaminoazetidina (136 mg, 0,79 mmol), el 2-bromo-4-isopropil-1,3-tiazol-5-carboxilato de etilo obtenido en el Ejemplo (23b) (200 mg, 0,72 mmol) y diisopropiletilamina (0,25 ml, 1,44 mmol) en DMF (8 ml) se agitó a 90 °C durante 11 horas. La solución de reacción se diluyó con acetato de etilo, y a continuación la mezcla se lavó con suero salino al 10 % y se secó con sulfato de magnesio anhidro. Después de la filtración, el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (disolvente de elución: hexano/acetato de etilo = 4/1) para obtener 175 mg del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (66 %). Espectro de masas (BAR): m/z 370 (M+H)⁺.

(221b) 2-(3-Aminoazetidín-1-il)-4-isopropil-1,3-tiazol-5-carboxilato de etilo

25 Ácido fosfórico al 85 % (0,14 ml, 1,18 mmol) se añadió a una solución del 2-{3-[(terc-butoxicarbonil)amino]azetidín-1-il)-4-isopropil-1,3-tiazol-5-carboxilato de etilo obtenido en el Ejemplo (221a) (175 mg, 0,47 mmol) en diclorometano (1 ml) a temperatura ambiente, seguido por agitación durante 15,5 horas. Se añadieron agua y una solución acuosa de hidróxido sódico al 50 % a la solución de reacción, y a continuación la mezcla se extrajo con un disolvente mixto de cloroformo. Las fases orgánicas combinadas se secaron con sulfato de magnesio anhidro, y se filtraron. A continuación, el disolvente se evaporó a presión reducida para obtener 95 mg del compuesto del título en forma de una sustancia oleosa incolora (74 %). Espectro de masas (IEN): m/z 270 (M+H)⁺.

(221c) 2-(3-[[4-Cloro-5-etil-1H-imidazol-2-il]carbonil]amino)azetidín-1-il)-4-isopropil-1,3-tiazol-5-carboxilato de etilo

35 Clorhidrato de WSC (203 mg, 1,06 mmol), 1-hidroxibenzotriazol (48 mg, 0,35 mmol) y N-metilmorfolina (0,08 ml, 0,71 mmol) se añadieron a una solución mixta del 2-(3-aminoazetidín-1-il)-4-isopropil-1,3-tiazol-5-carboxilato de etilo obtenido en el Ejemplo (221b) (95 mg, 0,35 mmol) y el ácido 4-cloro-5-etil-1H-imidazol-2-carboxílico obtenido en el Ejemplo (1d) (62 mg, 0,35 mmol) en DMA/diclorometano (4 ml/2 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 14 horas. La solución de reacción se diluyó con acetato de etilo, y a continuación la mezcla se lavó con suero salino al 10 % y se secó con sulfato de magnesio anhidro. Después de la filtración, el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (disolvente de elución: hexano/acetato de etilo = 2/1) para obtener 61 mg del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (41 %). Espectro de masas (IEN): m/z 426, 428 (M+H)⁺.

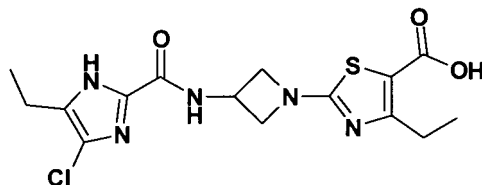
(221d) Ácido 2-(3-[[4-cloro-5-etil-1H-imidazol-2-il]carbonil]amino)azetidín-1-il)-4-isopropil-1,3-tiazol-5-carboxílico

45 Se añadió una solución acuosa de hidróxido de litio 2 N (0,72 ml, 1,43 mmol) a una solución mixta del 2-(3-[[4-cloro-5-etil-1H-imidazol-2-il]carbonil]amino)azetidín-1-il)-4-isopropil-1,3-tiazol-5-carboxilato de etilo obtenido en el Ejemplo (221c) (61 mg, 0,14 mmol) en metanol/THF (1,5 ml/1 ml) a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó a 40 °C durante 70 minutos. Se añadió agua a la solución de reacción, y a continuación la mezcla se lavó con acetato de etilo. Se añadió a la fase acuosa una solución acuosa de ácido clorhídrico 1 N (1 ml), seguido de extracción con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se secaron con sulfato de magnesio anhidro, y a continuación se filtró, y el filtrado se concentró a presión reducida. El sólido resultante se resuspendió y se lavó en dietil éter para obtener 45 mg del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (79 %).

Espectro de RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6 δ (ppm): 1,11-1,18 (9H, m), 2,56 (2H, c, J = 7,56 Hz), 3,77-3,88 (1H, m), 4,09-4,16 (2H, m), 4,32 (2H, t, J = 8,17 Hz), 4,85-4,97 (1H, m), 9,28 (1H, d, J = 7,80 Hz), 12,24 (1H, s a), 13,31 (1H, s a). Espectro de masas (IEN): m/z 398, 400 (M+H) $^+$.

(Ejemplo**222)****Ácido****5 2-(3-((4-cloro-5-etil-1H-imidazol-2-il)carbonil)amino)azetidín-1-il)-4-etil-1,3-tiazol-5-carboxílico**

(Compuesto nº 222 ejemplificado)



(222a) 2-{3-[(terc-Butoxicarbonil)amino]azetidín-1-il}-4-etil-1,3-tiazol-5-carboxilato de metilo

10 Se realizó la misma operación que en el Ejemplo (217a) pero utilizando 3-terc-butoxicarbonilaminoazetidina (124 mg, 0,72 mmol), el 2-bromo-4-etil-1,3-tiazol-5-carboxilato de metilo obtenido en el Ejemplo (22c) (158 mg, 0,63 mmol) y diisopropiltilamina (0,21 ml, 1,20 mmol), para obtener 143 mg del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (66 %).

15 Espectro de RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ ppm: 1,22 (3H, t, J = 7,56 Hz), 1,45 (9H, s), 2,98 (2H, c, J = 7,56 Hz), 3,79 (3H, s), 3,95 (2H, dd, J = 8,90, 5,49 Hz), 4,38-4,45 (2H, m), 4,69 (1H, s a), 5,03 (1H, s a). Espectro de masas (IEN): m/z 342 (M+H) $^+$.

(222b) 2-(3-Aminoazetidín-1-il)-4-etil-1,3-tiazol-5-carboxilato de metilo

20 Una solución de ácido clorhídrico 4 N en acetato de etilo (1,02 ml, 4,07 mmol) se añadió a una solución del 2-{3-[(terc-butoxicarbonil)amino]azetidín-1-il}-4-etil-1,3-tiazol-5-carboxilato de metilo obtenido en el Ejemplo (222a) (139 mg, 0,41 mmol) en 1,4- dioxano (4 ml) a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 13 horas. Después, se añadió metanol (2 ml), y la mezcla se agitó adicionalmente durante 5,5 horas. La solución de reacción se concentró, y se añadió al residuo resultante una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico. A continuación, la mezcla se extrajo con acetato de etilo, y las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro. Después de la filtración, el solvente se evaporó a presión reducida para obtener 94 mg del compuesto del título en forma de una sustancia oleosa de color amarillo pálido (96 %).

25 Espectro de masas (BAR): m/z 242 (M+H) $^+$.

(222c) 2-(3-((4-Cloro-5-etil-1H-imidazol-2-il)carbonil)amino)azetidín-1-il)-4-etil-1,3-tiazol-5-carboxilato de metilo

30 Se realizó la misma operación que en el Ejemplo (217c) pero utilizando el 2-(3-aminoazetidín-1-il)-4-etil-1,3-tiazol-5-carboxilato de metilo obtenido en el Ejemplo (222b) (94 mg, 0,39 mmol), el ácido 4-cloro-5-etil-1H-imidazol-2-carboxílico obtenido en el Ejemplo (1d) (68 mg, 0,39 mmol), clorhidrato de WSC (224 mg, 1,17 mmol), 1-hidroxibenzotriazol (53 mg, 0,39 mmol) y N-metilmorfolina (0,09 ml, 0,78 mmol), para obtener 153 mg del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco leche (99 %).

Espectro de RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ ppm: 1,23 (3H, t, J = 7,56 Hz), 1,26 (3H, t, J = 7,56 Hz), 2,70 (2H, c, J = 7,56 Hz), 3,00 (2H, c, J = 7,56 Hz), 3,80 (3H, s), 4,10 (2H, dd, J = 9,15, 5,24 Hz), 4,48 (2H, t, J = 8,41 Hz), 4,96-5,06 (1H, m), 7,77 (1H, d, J = 8,05 Hz), 11,65 (1H, s a). Espectro de masas (IEN): m/z 398, 400 (M+H) $^+$.

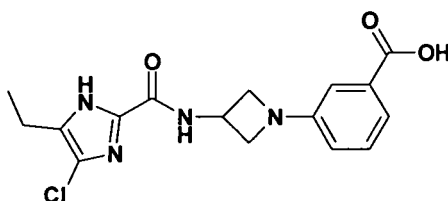
(222d) Ácido 2-(3-((4-cloro-5-etil-1H-imidazol-2-il)carbonil)amino)azetidín-1-il)-4-etil-1,3-tiazol-5-carboxílico

40 El 2-(3-((4-cloro-5-etil-1H-imidazol-2-il)carbonil)amino)azetidín-1-il)-4-etil-1,3-tiazol-5-carboxilato de metilo obtenido en el Ejemplo (222c) (143 mg, 0,36 mmol) se disolvió en metanol (3,6 ml). Se añadió una solución acuosa de hidróxido de litio 2 N (1,80 ml, 3,59 mmol), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 18,5 horas. Se añadió agua a la solución de reacción, y a continuación la mezcla se lavó con acetato de etilo. Se añadió a la fase acuosa una solución acuosa de ácido clorhídrico 1 N (3 ml). El sólido precipitado se recogió mediante filtración para obtener 46 mg del producto del título en forma de un sólido de color blanco (33 %).

Espectro de RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6 δ (ppm): 1,10-1,17 (6H, m), 2,55 (2H, c, J = 7,48 Hz), 2,87 (2H, c, J = 7,40 Hz), 4,09-4,16 (2H, m), 4,32 (2H, t, J = 8,17 Hz), 4,86-4,97 (1H, m), 9,29 (1H, d, J = 7,80 Hz), 12,46 (1H, s a), 13,32 (1H, s a). Espectro de masas (IEN): m/z 384, 386 (M+H) $^+$.

45 (Ejemplo 223) Ácido 3-(3-((4-cloro-5-etil-1H-imidazol-2-il)carbonil)amino)azetidín-1-il)benzoico

(Compuesto nº 223 ejemplificado)



(223a) 3-{3-[(terc-Butoxicarbonil)amino]azetidín-1-il}benzoato de etilo

Una suspensión de 3-terc-butoxicarbonilaminoazetidina (300 mg, 1,74 mmol), 3-yodobenzoato de etilo (721 mg, 2,61 mmol) y yoduro de cobre(I) (66 mg, 0,35 mmol), prolina (80 mg, 0,70 mmol) y carbonato potásico (721 mg, 5,22 mmol) en DMSO se agitó a 120 °C durante dos horas. La solución de reacción se diluyó con acetato de etilo y a continuación se filtró. El filtrado se lavó con salmuera y a continuación se secó con sulfato de magnesio anhidro. Después de la filtración, el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (disolvente de elución: hexano/acetato de etilo = 4/1) para obtener 319 mg del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco leche (57 %).

Espectro de RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 1,38 (3H, t, J = 7,15 Hz), 1,46 (9H, s), 3,64 (2H, t, J = 6,59 Hz), 4,20-4,30 (2H, m), 4,36 (2H, c, J = 7,15 Hz), 4,63 (1H, s a), 4,97 (1H, s a), 6,60-6,65 (1H, m), 7,09-7,12 (1H, m), 7,24-7,29 (1H, m), 7,44 (1H, dd, J = 7,68, 1,10 Hz). Espectro de masas (IEN): m/z 320 (M+H)⁺.

(223b) 3-(3-Aminoazetidín-1-il)benzoato de etilo

Ácido fosfórico al 85 % (0,18 ml, 1,57 mmol) se añadió a una solución del 3-{3-[(terc-butoxicarbonil)amino]azetidín-1-il}benzoato de etilo obtenido en el Ejemplo (223a) (200 mg, 0,62 mmol) en diclorometano (0,8 ml) a temperatura ambiente, seguido por agitación durante 27 horas. Se añadieron agua y una solución acuosa de hidróxido sódico al 50 % a la solución de reacción, y a continuación la mezcla se extrajo con cloroformo. Las fases orgánicas combinadas se secaron con sulfato de magnesio anhidro, y se filtraron. A continuación, el solvente se evaporó a presión reducida para obtener 114 mg del compuesto del título en forma de una sustancia oleosa incolora (83 %).

Espectro de masas (BAR): m/z 221 (M+H)⁺.

(223c) 3-(3-[(4-Cloro-5-etil-1H-imidazol-2-il)carbonil]amino}azetidín-1-il)benzoato de etilo

Se realizó la misma operación que en el Ejemplo (217c) pero utilizando el 3-(3-aminoazetidín-1-il)benzoato de etilo obtenido en el Ejemplo (223b) (114 mg, 0,52 mmol), el ácido 4-cloro-5-etil-1H-imidazol-2-carboxílico obtenido en el Ejemplo (1d) (90 mg, 0,52 mmol), clorhidrato de WSC (298 mg, 1,55 mmol), 1-hidroxibenzotriazol (70 mg, 0,52 mmol) y N-metil-morfolina (0,11 ml, 1,04 mmol), para obtener 87 mg del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco grisáceo (45 %).

Espectro de RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 1,27 (3H, t, J = 7,56 Hz), 1,39 (3H, t, J = 7,07 Hz), 2,70 (2H, c, J = 7,56 Hz), 3,79-3,84 (2H, m), 4,31 (2H, t, J = 7,32 Hz), 4,37 (2H, c, J = 7,07 Hz), 4,91-5,01 (1H, m), 6,64 (1H, dd, J = 8,05, 1,71 Hz), 7,11-7,15 (1H, m), 7,25-7,32 (1H, m), 7,47 (1H, d, J = 7,80 Hz), 7,59-7,72 (1H, m), 11,33 (1H, s a). Espectro de masas (IEN): m/z 377, 379 (M+H)⁺.

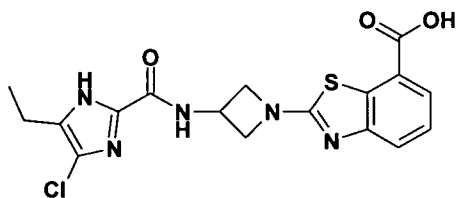
(223d) Ácido 3-(3-[(4-cloro-5-etil-1H-imidazol-2-il)carbonil]amino}azetidín-1-il)benzoico

El 3-(3-[(4-cloro-5-etil-1H-imidazol-2-il)carbonil]amino}azetidín-1-il)benzoato de etilo obtenido en el Ejemplo (223c) (84 mg, 0,22 mmol) se disolvió en metanol (2 ml). Se añadió una solución acuosa de hidróxido de litio 2 N (1,11 ml, 2,23 mmol), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 20 horas. Se añadió agua a la solución de reacción, y a continuación la mezcla se lavó con acetato de etilo. Se añadió a la fase acuosa una solución acuosa de ácido clorhídrico 1 N, seguido por extracción con un disolvente mixto de cloroformo/metanol. Las fases orgánicas combinadas se secaron con sulfato de magnesio anhidro, y a continuación se filtró, y el filtrado se concentró a presión reducida. El sólido resultante se resuspendió y se lavó en dietil éter para obtener 10 mg del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (13 %). Espectro de RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 1,14 (3H, t, J = 7,56 Hz), 2,55 (2H, c, J = 7,56 Hz), 3,85 (2H, t, J = 6,71 Hz), 4,18 (2H, t, J = 7,19 Hz), 4,78-4,88 (1H, m), 6,64-6,71 (1H, m), 6,96 (1H, s a), 7,25-7,31 (2H, m), 9,13 (1H, d, J = 7,56 Hz), 13,29 (1H, s a).

Espectro de masas (IEN): m/z 349, 351 (M+H)⁺.

(Ejemplo 224) Ácido 2-(3-[[4-cloro-5-etil-1H-imidazol-2-il]carbonil]amino}azetidín-1-il)-1,3-benzotiazol-7-carboxílico

(Compuesto nº 224 ejemplificado)



5 (224a) 2-(3-[(terc-Butoxicarbonil)amino]azetidín-1-il)-1,3-benzotiazol-7-carboxilato de etilo

Se realizó la misma operación que en el Ejemplo (217a) pero utilizando 3-terc-butoxicarbonilaminoazetidina (300 mg, 1,74 mmol), 2-bromo-1,3-benzotiazol-7-carboxilato de etilo obtenido en el Ejemplo (1f) (332 mg, 1,16 mmol) y diisopropiletilamina (0,40 ml, 2,32 mmol), para obtener 403 mg del compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo claro (92 %).

10 Espectro de RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 1,44 (3H, t, J = 7,32 Hz), 1,46 (9H, s), 4,06 (2H, dd, J = 8,67, 5,49 Hz), 4,45 (2H, c, J = 7,16 Hz), 4,50-4,58 (2H, m), 4,76 (1H, s a), 5,06 (1H, s a), 7,36-7,43 (1H, m), 7,75-7,80 (1H, m), 7,81-7,85 (1H, m).

Espectro de masas (BAR): m/z 378 (M+H)⁺.

(224b) 2-(3-Aminoazetidín-1-il)-1,3-benzotiazol-7-carboxilato de etilo

15 Una solución de ácido clorhídrico 4 N en acetato de etilo (2,66 ml, 10,7 mmol) y metanol (5 ml) se añadieron a una solución del 2-(3-[(terc-butoxicarbonil)amino]azetidín-1-il)-1,3-benzotiazol-7-carboxilato de etilo obtenido en el Ejemplo (224a) (402 mg, 1,07 mmol) en 1,4-dioxano (11 ml) a temperatura ambiente, seguido por agitación durante 17 horas. Después, Se añadió THF (5 ml), y la mezcla se agitó adicionalmente durante 31 horas. La solución de reacción se concentró, y se añadió al residuo resultante una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico. A continuación, la

20 mezcla se extrajo con acetato de etilo, y las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro. Después de la filtración, el solvente se evaporó a presión reducida para obtener 281 mg del compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo pálido (95 %). Espectro de RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 1,44 (3H, t, J = 7,08 Hz), 3,91 (2H, dd, J = 9,28, 5,37 Hz), 4,07-4,14 (1H, m), 4,41-4,50 (4H, m), 7,35-7,41 (1H, m), 7,73-7,78 (1H, m), 7,79-7,83 (1H, m).

25 Espectro de masas (BAR): m/z 278 (M+H)⁺.

(224c) 2-(3-[[4-cloro-5-etil-1H-imidazol-2-il]carbonil]amino}azetidín-1-il)-1,3-benzotiazol-7-carboxilato de etilo

Se realizó la misma operación que en el Ejemplo (217c) pero utilizando el 2-(3-aminoazetidín-1-il)-1,3-benzotiazol-7-carboxilato de etilo obtenido en el Ejemplo (224b) (273 mg, 0,98 mmol), el ácido 4-cloro-5-etil-1H-imidazol-2-carboxílico obtenido en el Ejemplo (1d) (166 mg, 0,95 mmol), clorhidrato de WSC

30 (547 mg, 2,85 mmol), 1-hidroxibenzotriazol (128 mg, 0,95 mmol) y N-metilmorfolina (0,21 ml, 1,90 mmol), para obtener 352 mg del compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo claro (85 %).

Espectro de RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 1,27 (3H, t, J = 7,57 Hz), 1,44 (3H, t, J = 7,08 Hz), 2,71 (2H, c, J = 7,57 Hz), 4,21 (2H, dd, J = 8,79, 5,37 Hz), 4,45 (2H, c, J = 7,08 Hz), 4,55-4,64 (2H, m), 5,02-5,12 (1H, m), 7,38-7,45 (1H, m), 7,76-7,86 (3H, m), 11,40-11,67 (1H, m). Espectro de masas (IEN): m/z 434, 436 (M+H)⁺.

35 (224d) Ácido 2-(3-[[4-cloro-5-etil-1H-imidazol-2-il]carbonil]amino}azetidín-1-il)-1,3-benzotiazol-7-carboxílico

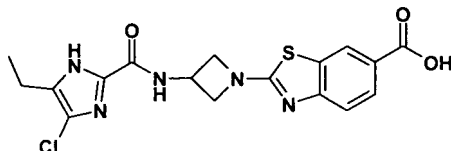
El 2-(3-[[4-cloro-5-etil-1H-imidazol-2-il]carbonil]amino}azetidín-1-il)-1,3-benzotiazol-7-carboxilato de etilo obtenido en el Ejemplo (224c) (350 mg, 0,81 mmol) se disolvió en metanol (8 ml). Se añadió una solución acuosa de hidróxido de litio 2 N (4,03 ml, 8,07 mmol), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. Se añadió agua a la solución de reacción, y a continuación la mezcla se lavó con acetato de etilo. Se añadió a la fase acuosa una solución

40 acuosa de ácido clorhídrico 1 N (8 ml), y a continuación el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo resultante se suspendió y se lavó en metanol. Después de la filtración, el sólido resultante se lavó con agua para obtener 191 mg del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (58 %).

45 Espectro de RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ ppm: 1,21 (3H, t, J = 7,57 Hz), 2,65 (2H, c, J = 7,57 Hz), 4,57-4,64 (2H, m), 4,80-4,91 (2H, m), 5,05-5,14 (1H, m), 7,66-7,75 (2H, m), 8,04 (1H, dd, J = 7,32, 1,22 Hz). Espectro de masas (IEN): m/z 406, 408 (M+H)⁺.

(Ejemplo 225) Ácido 2-(3-[[[4-cloro-5-etil-1H-imidazol-2-il]carbonil]amino]azetidín-1-il)-1,3-benzotiazol-6-carboxílico

(Compuesto nº 225 ejemplificado)



5 (225a) 2-Bromo-1,3-benzotiazol-6-carboxilato de etilo

El compuesto se sintetizó de acuerdo con el procedimiento descrito en el siguiente documento.

Documento WO 2004/63155 A1

(225b) 2-{3-[(terc-Butoxicarbonil)amino]azetidín-1-il}-1,3-benzotiazol-6-carboxilato de etilo

10 Se realizó la misma operación que en el Ejemplo (221a) pero utilizando 3-terc-butoxicarbonilaminoazetidina (199 mg, 1,15 mmol), 2-bromo-1,3-benzotiazol-6-carboxilato de etilo obtenido en el Ejemplo (225a) (300 mg, 1,05 mmol) y diisopropiletilamina (0,37 ml, 2,10 mmol), para obtener 297 mg del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco leche (75 %).

15 Espectro de RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 1,40 (3H, t, J = 7,07 Hz), 1,46 (9H, s), 4,07 (2H, dd, J = 9,02, 5,37 Hz), 4,37 (2H, c, J = 7,07 Hz), 4,50-4,58 (2H, m), 4,74 (1H, s a), 5,05 (1H, s a), 7,57 (1H, d, J = 8,54 Hz), 8,01 (1H, dd, J = 8,54, 1,71 Hz), 8,32 (1H, d, J = 1,71 Hz). Espectro de masas (IEN): m/z 378 (M+H)⁺.

(225c) 2-(3-Aminoazetidín-1-il)-1,3-benzotiazol-6-carboxilato de etilo

20 Ácido fosfórico al 85 % (0,23 ml, 1,96 mmol) se añadió a una solución del 2-{3-[(terc-butoxicarbonil)amino]azetidín-1-il}-1,3-benzotiazol-6-carboxilato de etilo obtenido en el Ejemplo (225b) (296 mg, 0,78 mmol) en diclorometano (2 ml) a temperatura ambiente, seguido por agitación durante 27 horas. Después, se añadieron THF (1 ml) y ácido fosfórico al 85 % (0,23 ml, 1,96 mmol), y la mezcla se agitó adicionalmente durante cinco horas. Se añadió agua a la solución de reacción, y la mezcla se lavó con acetato de etilo. Después, se añadió a la fase acuosa una solución acuosa de hidróxido sódico 1 N, seguido por extracción con un disolvente mixto de cloroformo/metanol. Las fases orgánicas combinadas se secaron con sulfato de magnesio anhidro, y se filtraron. A continuación, el solvente se evaporó a presión reducida para obtener 190 mg del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco leche (87 %).

25 Espectro de masas (BAR): m/z 278 (M+H)⁺.

(225d) 2-(3-[[[4-cloro-5-etil-1H-imidazol-2-il]carbonil]amino]azetidín-1-il)-1,3-benzotiazol-6-carboxilato de etilo

30 Se realizó la misma operación que en el Ejemplo (221c) pero utilizando el 2-(3-aminoazetidín-1-il)-1,3-benzotiazol-6-carboxilato de etilo obtenido en el Ejemplo (225c) (190 mg, 0,69 mmol), el ácido 4-cloro-5-etil-1H-imidazol-2-carboxílico obtenido en el Ejemplo (1d) (132 mg, 0,75 mmol), clorhidrato de WSC (394 mg, 2,06 mmol), 1-hidroxibenzotriazol (102 mg, 0,75 mmol) y N-metil morfolina (0,15 ml, 1,37 mmol), para obtener 126 mg del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco leche (42 %).

35 Espectro de RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 1,27 (3H, t, J = 7,56 Hz), 1,40 (3H, t, J = 7,07 Hz), 2,70 (2H, c, J = 7,56 Hz), 4,22 (2H, dd, J = 9,15, 5,49 Hz), 4,38 (2H, c, J = 7,07 Hz), 4,54-4,63 (2H, m), 5,02-5,12 (1H, m), 7,59 (1H, d, J = 8,54 Hz), 7,82 (1H, d, J = 7,56 Hz), 8,03 (1H, dd, J = 8,54, 1,71 Hz), 8,34 (1H, d, J = 1,71 Hz), 11,19 (1H, s a). Espectro de masas (IEN): m/z 434, 436 (M+H)⁺.

(225e) Ácido 2-(3-[[[4-cloro-5-etil-1H-imidazol-2-il]carbonil]amino]azetidín-1-il)-1,3-benzotiazol-7-carboxílico

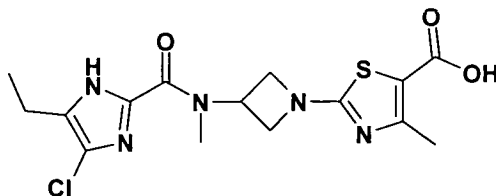
40 El 2-(3-[[[4-cloro-5-etil-1H-imidazol-2-il]carbonil]amino]azetidín-1-il)-1,3-benzotiazol-6-carboxilato de etilo obtenido en el Ejemplo (225d) (124 mg, 0,29 mmol) se disolvió en metanol (3 ml). Se añadió una solución acuosa de hidróxido de litio 2 N (1,43 ml, 2,86 mmol), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 50 minutos. Se añadió THF (1,5 ml), seguido por agitación adicional durante tres horas. Se añadió agua a la solución de reacción, y a continuación la mezcla se lavó con acetato de etilo. Se añadió a la fase acuosa una solución acuosa de ácido clorhídrico 1 N (2,5 ml), seguido de extracción con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se secaron con sulfato de magnesio anhidro, y a continuación se filtró, y el filtrado se concentró a presión reducida. El sólido resultante se resuspendió y se lavó en dietil éter para obtener 96 mg del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (83 %).

45 Espectro de RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 1,14 (3H, t, J = 7,56 Hz), 2,56 (2H, c, J = 7,56 Hz), 4,24 (2H, dd, J = 5,85, 8,05 Hz), 4,40-4,47 (2H, m), 4,92-5,01 (1H, m), 7,44-7,50 (1H, m), 7,85 (1H, d, J = 8,54 Hz), 8,33-8,37 (1H, m), 9,31-9,36 (1H, m).

50 Espectro de masas (IEN): m/z 406, 408 (M+H)⁺.

(Ejemplo 226) Ácido
2-(3-[[4-cloro-5-etil-1H-imidazol-2-il]carbonil](metil)amino}azetidín-1-il)-4-metil-1,3-tiazol-5-carboxílico

(Compuesto nº 226 ejemplificado)



5 (226a) 2-{3-[(terc-Butoxicarbonil)(metil)amino]azetidín-1-il}-4-metil-1,3-tiazol-5-carboxilato de etilo

Se realizó la misma operación que en el Ejemplo (217a) pero utilizando 3-[(terc-butoxicarbonil)(metil)amino]azetidina (1,31 g, 7,03 mmol), 2-bromo-4-metiltiazol-5-carboxilato de etilo (134 mg, 0,54 mmol) y diisopropiletilamina (0,19 ml, 1,07 mmol), para obtener 136 mg del compuesto del título en forma de una sustancia oleosa incolora (72 %).

10 Espectro de RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 1,33 (3H, t, J = 7,08 Hz), 1,47 (9H, s), 2,56 (3H, s), 2,95 (3H, s), 4,13-4,19 (2H, m), 4,23-4,33 (4H, m), 5,16 (1H, s a). Espectro de masas (IEN): m/z 356 (M+H)⁺.

(226b) 4-Metil-2-[3-(metilamino)azetidín-1-il]-1,3-tiazol-5-carboxilato de etilo

Se realizó la misma operación que en el Ejemplo (222b) pero utilizando el 2-{3-[(terc-butoxicarbonil)(metil)amino]azetidín-1-il}-4-metil-1,3-tiazol-5-carboxilato de etilo obtenido en el Ejemplo (226a) (170 mg, 0,48 mmol) y una solución de ácido clorhídrico 4 N en acetato de etilo (1,20 ml, 4,78 mmol), para obtener 116 mg del compuesto del título en forma de una sustancia oleosa de color amarillo pálido (95 %).

15 Espectro de RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 1,32 (3H, t, J = 7,32 Hz), 2,44 (3H, s), 2,56 (3H, s), 3,76-3,87 (3H, m), 4,22-4,31 (4H, m).

Espectro de masas (BAR): m/z 256 (M+H)⁺.

(226c) 2-(3-[[4-cloro-5-etil-1H-imidazol-2-il]carbonil](metil)amino}azetidín-1-il)-4-metil-1,3-tiazol-5-carboxilato de etilo

20 Se realizó la misma operación que en el Ejemplo (217c) pero utilizando 4-metil-2-[3-(metilamino)azetidín-1-il]-1,3-tiazol-5-carboxilato de etilo obtenido en el Ejemplo (226b) (114 mg, 0,45 mmol), el ácido 4-cloro-5-etil-1H-imidazol-2-carboxílico obtenido en el Ejemplo (1d) (78 mg, 0,45 mmol), clorhidrato de WSC (256 mg, 1,34 mmol), 1-hidroxibenzotriazol (60 mg, 0,45 mmol) y N-metilmorfolina (0,10 ml, 0,89 mmol), para obtener 167 mg del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (91 %).

25 Espectro de RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 1,24 (3H, t, J = 7,57 Hz), 1,33 (3H, t, J = 7,08 Hz), 2,58 (3H, s), 2,68 (2H, c, J = 7,57 Hz), 3,26 (1,8H, s), 3,74 (1,2H, s), 4,22-4,30 (4H, m), 4,34-4,42 (0,8H, m), 4,46-4,55 (1,2H, m), 5,48-5,58 (0,4H, m), 6,91-7,01 (0,6H, m), 11,05 (0,4H, s a), 11,29 (0,6H, s a). Espectro de masas (IEN): m/z 412, 414 (M+H)⁺.

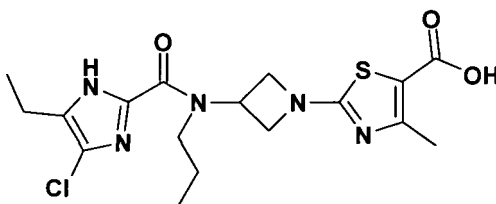
(226d) Ácido 2-(3-[[4-cloro-5-etil-1H-imidazol-2-il]carbonil](metil)amino}azetidín-1-il)-4-metil-1,3-tiazol-5-carboxílico

30 Se realizó la misma operación que en el Ejemplo (217d) pero utilizando 2-(3-[[4-cloro-5-etil-1H-imidazol-2-il]carbonil](metil)amino}azetidín-1-il)-4-metil-1,3-tiazol-5-carboxilato de etilo obtenido en el Ejemplo (226c) (162 mg, 0,39 mmol) y una solución acuosa de hidróxido de litio 2 N (1,97 ml, 3,93 mmol), para obtener 90 mg del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (60 %).

35 Espectro de RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 1,14 (3H, t, J = 7,57 Hz), 2,43 (3H, s), 2,56 (2H, c, J = 7,57 Hz), 3,12 (1,5H, s a), 3,55 (1,5H, s a), 4,21-4,37 (4H, m), 5,31 (0,5H, s a), 6,46 (0,5H, s a), 12,50 (1H, s a), 13,21 (1H, s a). Espectro de masas (IEN): m/z 384, 386 (M+H)⁺.

(Ejemplo 227) Ácido
2-(3-[[4-cloro-5-etil-1H-imidazol-2-il]carbonil](n-propil)amino}azetidín-1-il)-4-metil-1,3-tiazol-5-carboxílico

(Compuesto nº 227 ejemplificado)



40

(227a) 3-[(terc-Butoxicarbonil)amino]azetidín-1-carboxilato de bencilo

Cloroformiato de bencilo (0,40 ml, 2,79 mmol) y trietilamina (0,65 ml, 4,64 mmol) se añadieron a una solución de 3-[(terc-butoxicarbonil)amino]azetidina (400 mg, 2,32 mmol) en diclorometano (23 ml) a temperatura ambiente, seguido por agitación durante 40 minutos. La solución de reacción se concentró a presión reducida, y a continuación el residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (disolvente de elución: hexano/acetato de etilo = 5/1) para obtener 481 mg del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (68 %).

Espectro de RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 1,44 (9H, s), 3,81 (2H, dd, J = 9,39, 5,24 Hz), 4,25-4,33 (2H, m), 4,45 (1H, s a), 4,94 (1H, s a), 5,09 (2H, s), 7,28-7,33 (5H, m). Espectro de masas (IEN): m/z 329 (M+Na)+.

10 (227b) 3-[(terc-Butoxicarbonil)(n-propil)amino]azetidín-1-carboxilato de bencilo

Una solución de 3-[(terc-butoxicarbonil)amino]azetidín-1-carboxilato de bencilo obtenido en el Ejemplo (227a) (472 mg, 1,54 mmol) in THF (5 ml) se añadió a una suspensión de hidruro sódico (55 %) (134 mg, 3,08 mmol) en THF (10 ml) a 0 °C. Posteriormente, yoduro de propilo (0,75 ml, 7,70 mmol) a 0 °C, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 70 minutos. Se añadieron THF (4 ml) y DMF (5 ml), seguido por agitación adicional durante 18 horas. Se añadió agua a la solución de reacción, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. A continuación, las fases orgánicas se lavaron con salmuera y se secó con sulfato de magnesio anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (disolvente de elución: hexano/acetato de etilo = 2/1) para obtener 499 mg del compuesto del título en forma de una sustancia oleosa incolora (93 %).

15 Espectro de RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 0,87 (3H, t, J = 7,32 Hz), 1,45 (9H, s), 1,47-1,56 (2H, m), 3,19 (2H, t, J = 7,56 Hz), 4,07-4,24 (4H, m), 4,33-4,64 (1H, m), 5,10 (2H, s), 7,30-7,39 (5H, m). Espectro de masas (IEN): m/z 371 (M+Na)+.

20 (227c) 2-{3-[(terc-Butoxicarbonil)(n-propil)amino]azetidín-1-il}-4-metil-1,3-tiazol-5-carboxilato de etilo

Se añadió Pd al 10 % sobre C (50 mg) a una solución del 3-[(terc-butoxicarbonil)(n-propil)amino]azetidín-1-carboxilato de bencilo obtenido en el Ejemplo (227b) (494 mg, 1,42 mmol) en metanol (7 ml), y la mezcla se agitó en una corriente de hidrógeno durante tres horas. La solución de reacción se filtró, y a continuación el filtrado se concentró a presión reducida para obtener una sustancia oleosa.

Se realizó la misma operación que en el Ejemplo (217a) pero utilizando la sustancia oleosa obtenida mediante la operación anterior, 2-bromo-4-metiltiazol-5-carboxilato de etilo (355 mg, 1,42 mmol) y diisopropiletilamina (0,50 ml, 2,84 mmol), para obtener 510 mg del compuesto del título en forma de una sustancia oleosa de color amarillo pálido (94 %).

30 Espectro de RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 0,89 (3H, t, J = 7,44 Hz), 1,33 (3H, t, J = 7,07 Hz), 1,45 (9H, s), 1,49-1,58 (2H, m), 2,56 (3H, s), 3,23 (2H, t, J = 7,56 Hz), 4,18-4,32 (6H, m), 4,71 (1H, s a). Espectro de masas (IEN): m/z 384 (M+H)+.

35 (227d) 2-(3-[(4-Cloro-5-etil-1H-imidazol-2-il)carbonil](n-propil)amino)azetidín-1-il)-4-metil-1,3-tiazol-5-carboxilato de etilo

Se realizó la misma operación que en el Ejemplo (220d) para obtener una sustancia oleosa a partir del 2-{3-[(terc-butoxicarbonil)(n-propil)amino]azetidín-1-il}-4-metil-1,3-tiazol-5-carboxilato de etilo obtenido en el Ejemplo (227c) (505 mg, 1,32 mmol) y una solución de ácido clorhídrico 4 N en acetato de etilo (3,29 ml, 13,2 mmol). Se obtuvieron 313 mg del compuesto del título como una sustancia oleosa incolora (54 %) usando esta sustancia oleosa, el ácido 4-cloro-5-etil-1H-imidazol-2-carboxílico obtenido en el Ejemplo (1d) (230 mg, 1,32 mmol), clorhidrato de WSC (759 mg, 3,96 mmol), 1-hidroxibenzotriazol (178 mg, 1,32 mmol) y N-metilmorfolina (0,29 ml, 2,64 mmol).

40 Espectro de RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 0,89-1,01 (3H, m), 1,23 (3H, t, J = 7,68 Hz), 1,33 (3H, t, J = 7,07 Hz), 1,59-1,79 (2H, m), 2,58 (3H, s), 2,67 (2H, c, J = 7,56 Hz), 3,57-3,66 (1H, m), 4,17-4,34 (5H, m), 4,36-4,44 (1H, m), 4,48-4,56 (1H, m), 4,97 (0,5H, s a), 6,72 (0,5H, s a), 10,59 (0,5H, s a), 10,96 (0,5H, s a). Espectro de masas (IEN): m/z 440, 442 (M+H)+.

(227e)

2-(3-[(4-cloro-5-etil-1H-imidazol-2-il)carbonil](n-propil)amino)azetidín-1-il)-4-metil-1,3-tiazol-5-carboxílico

Ácido

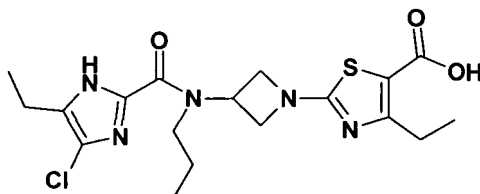
Se añadió una solución acuosa de hidróxido de litio 2 N (1,30 ml, 2,59 mmol) se añadió a una solución mixta del 2-(3-[(4-cloro-5-etil-1H-imidazol-2-il)carbonil](n-propil)amino)azetidín-1-il)-4-metil-1,3-tiazol-5-carboxilato de etilo obtenido en el Ejemplo (227d) (114 mg, 0,26 mmol) en metanol/THF (3 ml/0,5 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. Se añadió agua a la solución de reacción, y a continuación la mezcla se lavó con acetato de etilo. Se añadió a la fase acuosa una solución acuosa de ácido clorhídrico 1 N (4,5 ml), seguido de extracción con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se secaron con sulfato de magnesio anhidro, y a continuación se filtró, y el filtrado se concentró a presión reducida. El sólido resultante se resuspendió y se lavó en dietil éter para obtener 58 mg del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (54 %).

55 Espectro de RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 0,76-0,94 (3H, m), 1,10-1,17 (3H, m), 1,56 (2H, s a), 2,41-2,44 (3H, m), 2,55 (2H, c, J = 7,56 Hz), 3,45-3,61 (1H, m), 3,96-4,39 (5H, m), 4,77 (1H, s a), 13,20 (1H, s a). Espectro de masas

(IEN): m/z 412, 414 (M+H)⁺.

(Ejemplo 228) Ácido
2-(3-[[4-cloro-5-etil-1H-imidazol-2-il]carbonil](n-propil)amino}azetidín-1-il)-4-etil-1,3-tiazol-5-carboxílico

(Compuesto nº 228 ejemplificado)



5

(228a) 2-{3-[(terc-Butoxicarbonil)(n-propil)amino]azetidín-1-il}-4-etil-1,3-tiazol-5-carboxilato de metilo

Se realizó la misma operación que en el Ejemplo (227c) para obtener una sustancia oleosa a partir del 3-[(terc-butoxicarbonil)(n-propil)amino]azetidín-1-carboxilato de etilo obtenido en el Ejemplo (227b) (150 mg, 0,43 mmol) y Pd al 10 %/C (15 mg). Se obtuvieron 118 mg del compuesto del título como una sustancia oleosa de color amarillo (72 %) usando esta sustancia oleosa, el 2-bromo-4-etil-1,3-tiazol-5-carboxilato de metilo obtenido en el Ejemplo (22c) (108 mg, 0,43 mmol) y diisopropil-etil-amina (0,15 ml, 0,86 mmol).

10

Espectro de RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 0,89 (3H, t, J = 7,32 Hz), 1,22 (3H, t, J = 7,44 Hz), 1,45 (9H, s), 1,44-1,58 (2H, m), 2,93-3,04 (2H, m), 3,24 (2H, t, J = 7,44 Hz), 3,79 (3H, s), 4,24-4,28 (4H, m), 4,55-4,87 (1H, m). Espectro de masas (IEN): m/z 384 (M+H)⁺.

15

(228b) 4-Etil-2-[3-(n-propilamino)azetidín-1-il]-1,3-tiazol-5-carboxilato de metilo

Se realizó la misma operación que en el Ejemplo (222b) pero utilizando el 2-{3-[(terc-butoxicarbonil)(n-propil)amino]azetidín-1-il}-4-etil-1,3-tiazol-5-carboxilato de metilo obtenido en el Ejemplo (228a) (110 mg, 0,29 mmol) y una solución de ácido clorhídrico 4 N en acetato de etilo (0,72 ml, 2,87 mmol), para obtener 74 mg del compuesto del título en forma de una sustancia oleosa de color amarillo pálido (91 %).

20

Espectro de masas (BAR): m/z 284 (M+H)⁺.

(228c) Metil 2-(3-[[4-cloro-5-etil-1H-imidazol-2-il]carbonil](n-propil)amino)azetidín-1-il)-4-etil-1,3-tiazol-5-carboxilato

Se realizó la misma operación que en el Ejemplo (221c) pero utilizando el 4-etil-2-[3-(n-propilamino)azetidín-1-il]-1,3-tiazol-5-carboxilato de metilo obtenido en el Ejemplo (228b) (74 mg, 0,26 mmol), el ácido 4-cloro-5-etil-1H-imidazol-2-carboxílico obtenido en el Ejemplo (1d) (46 mg, 0,26 mmol), clorhidrato de WSC (150 mg, 0,78 mmol), 1-hidroxibenzotriazol (35 mg, 0,26 mmol) y N-metil-morfolina (0,06 ml, 0,52 mmol), para obtener 75 mg del compuesto del título en forma de una sustancia oleosa incolora (65 %).

25

Espectro de RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 0,89-1,02 (3H, m), 1,20-1,28 (6H, m), 1,59-1,79 (2H, m), 2,67 (2H, c, J = 7,64 Hz), 3,00 (2H, c, J = 7,56 Hz), 3,59-3,66 (1H, m), 3,80 (3H, s), 4,16-4,56 (5H, m), 4,95 (0,5H, s a), 6,73 (0,5H, s a), 10,40 (0,5H, s a), 10,67 (0,5H, s a). Espectro de masas (IEN): m/z 440, 442 (M+H)⁺.

30

(228d) Ácido 2-(3-[[4-cloro-5-etil-1H-imidazol-2-il]carbonil](n-propil)amino)azetidín-1-il)-4-etil-1,3-tiazol-5-carboxílico

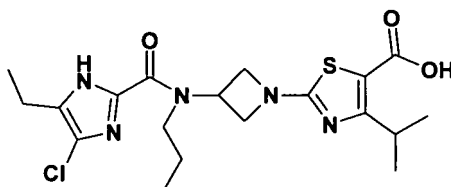
Se realizó la misma operación que en el Ejemplo (217d) pero utilizando el 2-(3-[[4-cloro-5-etil-1H-imidazol-2-il]carbonil](n-propil)amino)azetidín-1-il)-4-etil-1,3-tiazol-5-carboxilato de metilo obtenido en el Ejemplo (228c) (73 mg, 0,17 mmol) y una solución acuosa de hidróxido de litio 2 N (0,83 ml, 1,66 mmol), para obtener 38 mg del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (54 %).

35

Espectro de RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 0,90-1,03 (3H, m), 1,21-1,28 (6H, m), 1,59-1,79 (2H, m), 2,68 (2H, c, J = 7,56 Hz), 3,01 (2H, c, J = 7,32 Hz), 3,57-3,67 (1H, m), 4,19-4,30 (2H, m), 4,36-4,47 (2H, m), 4,50-4,58 (1H, m), 4,83 (0,5H, s a), 6,74 (0,5H, s a), 11,52 (0,5H, s a), 11,72 (0,5H, s a). Espectro de masas (IEN): m/z 412, 414 (M+H)⁺.

(Ejemplo 229) Ácido
2-(3-[[4-cloro-5-etil-1H-imidazol-2-il]carbonil](n-propil)amino)azetidín-1-il)-4-isopropil-1,3-tiazol-5-carboxílico

(Compuesto nº 229 ejemplificado)



(229a) 2-{3-[(terc-Butoxicarbonil)(n-propil)amino]azetidín-1-il}-4-isopropil-1,3-tiazol-5-carboxilato de etilo

Se realizó la misma operación que en el Ejemplo (227c) para obtener una sustancia oleosa a partir del 3-[(terc-butoxicarbonil)(n-propil)amino]azetidín-1-carboxilato de etilo obtenido en el Ejemplo (227b) (154 mg, 0,44 mmol) y Pd al 10 %/C (15 mg). Se obtuvieron 133 mg del compuesto del título como una sustancia oleosa de color amarillo pálido (73 %) usando esta sustancia oleosa, el 2-bromo-4-isopropil-1,3-tiazol-5-carboxilato de etilo obtenido en el Ejemplo (23b) (123 mg, 0,44 mmol) y diisopropil-etilamina (0,15 ml, 0,88 mmol).

Espectro de RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 0,89 (3H, t, J = 7,32 Hz), 1,22 (6H, d, J = 6,83 Hz), 1,32 (3H, t, J = 7,32 Hz), 1,45 (9H, s), 1,49-1,61 (2H, m), 3,25 (2H, t, J = 7,44 Hz), 3,81-3,92 (1H, m), 4,16-4,31 (6H, m), 4,69 (1H, s a). Espectro de masas (IEN): m/z 412 (M+H)⁺.

10 (229b) 4-Isopropil-2-[3-(n-propilamino)azetidín-1-il]-1,3-tiazol-5-carboxilato de etilo

Se realizó la misma operación que en el Ejemplo (222b) pero utilizando el 2-{3-[(terc-butoxicarbonil)(n-propil)amino]azetidín-1-il}-4-isopropil-1,3-tiazol-5-carboxilato de etilo obtenido en el Ejemplo (229a) (130 mg, 0,32 mmol) y una solución de ácido clorhídrico 4 N en acetato de etilo (0,79 ml, 3,16 mmol), para obtener 91 mg del compuesto del título en forma de una sustancia oleosa de color amarillo pálido (93 %).

15 Espectro de masas (BAR): m/z 312 (M+H)⁺.

(229c) 2-(3-[(4-Cloro-5-etil-1H-imidazol-2-il)carbonil](n-propil)amino)azetidín-1-il)-4-isopropil-1,3-tiazol-5-carboxilato de etilo

Se realizó la misma operación que en el Ejemplo (221c) pero utilizando el 4-isopropil-2-[3-(n-propilamino)azetidín-1-il]-1,3-tiazol-5-carboxilato de etilo obtenido en el Ejemplo (229b) (91 mg, 0,29 mmol), el ácido 4-cloro-5-etil-1H-imidazol-2-carboxílico obtenido en el Ejemplo (1d) (51 mg, 0,29 mmol), clorhidrato de WSC (168 mg, 0,88 mmol), 1-hidroxibenzotriazol (39 mg, 0,29 mmol) y N-metilmorfolina (0,06 ml, 0,58 mmol), para obtener 83 mg del compuesto del título en forma de una sustancia oleosa incolora (61 %).

Espectro de RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 0,90-1,04 (3H, m), 1,21-1,27 (9H, m), 1,33 (3H, t, J = 7,19 Hz), 1,58-1,80 (2H, m), 2,67 (2H, c, J = 7,64 Hz), 3,64 (1H, s a), 3,83-3,93 (1H, m), 4,16-4,31 (5H, m), 4,35-4,56 (2H, m), 4,97 (0,5H, s a), 6,72 (0,5H, s a), 10,62 (0,5H, s a), 10,91 (0,5H, s a). Espectro de masas (IEN): m/z 468, 470 (M+H)⁺.

(229d)

2-(3-[(4-cloro-5-etil-1H-imidazol-2-il)carbonil](n-propil)amino)azetidín-1-il)-4-isopropil-1,3-tiazol-5-carboxílico

Ácido

Se realizó la misma operación que en el Ejemplo (217d) pero utilizando el 2-(3-[(4-cloro-5-etil-1H-imidazol-2-il)carbonil](n-propil)amino)azetidín-1-il)-4-isopropil-1,3-tiazol-5-carboxilato de metilo obtenido en el Ejemplo (229c) (79 mg, 0,17 mmol) y una solución acuosa de hidróxido de litio 2 N (0,84 ml, 1,69 mmol), para obtener 61 mg del compuesto del título en forma de un compuesto amorfo (82 %).

Espectro de RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 0,89-1,04 (3H, m), 1,19-1,30 (9H, m), 1,59-1,80 (2H, m), 2,68 (2H, c, J = 7,64 Hz), 3,63 (1H, s a), 3,84-3,94 (1H, m), 4,18-4,58 (5H, m), 4,87 (0,5H, s a), 6,74 (0,5H, s a), 11,50 (0,5H, s a), 11,70 (0,5H, s a).

35 Espectro de masas (IEN): m/z 440, 442 (M+H)⁺.

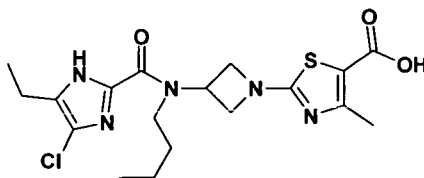
(Ejemplo

230)

Ácido

2-(3-[(n-Butil)[(4-cloro-5-etil-1H-imidazol-2-il)carbonil]amino]azetidín-1-il)-4-metil-1,3-tiazol-5-carboxílico

(Compuesto n° 230 ejemplificado)



40 (230a) 3-[(terc-butoxicarbonil)(n-butil)amino]azetidín-1-carboxilato de bencilo

Una solución de 3-[(terc-butoxicarbonil)amino]azetidín-1-carboxilato de bencilo obtenido en el Ejemplo (227a) (500 mg, 1,63 mmol) en THF (6 ml) se añadió a una suspensión de hidruro sódico (55 %) (142 mg, 3,26 mmol) en THF (10 ml) a 0 °C. Posteriormente, se añadió yoduro de butilo (0,93 ml, 8,15 mmol) a 0 °C, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 19 horas. Se añadió DMF (2 ml), seguido de agitación durante cuatro horas. Después, se añadieron hidruro sódico (55 %) (36 mg, 0,82 mmol) y yoduro de butilo (0,37 ml, 3,26 mmol), seguido por agitación durante 2,5 horas. Se añadió agua a la solución de reacción, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. A continuación, las fases orgánicas se lavaron con salmuera y se secó con sulfato de magnesio anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (disolvente de elución: hexano/acetato de etilo = 2/1) para obtener 288 mg del compuesto del título en forma de una sustancia oleosa incolora (49 %).

Espectro de RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 0,92 (3H, t, J = 7,07 Hz), 1,23-1,34 (2H, m), 1,45 (9H, s), 1,42-1,49 (2H,

m), 3,22 (2H, t, J = 7,44 Hz), 4,02-4,21 (4H, m), 4,50 (1H, s a), 5,10 (2H, s), 7,30-7,39 (5H, m). Espectro de masas (IEN): m/z 385 (M+Na)⁺.

(230b) 2-{3-[(terc-Butoxicarbonil)(n-butil)amino]azetidín-1-il}-4-metil-1,3-tiazol-5-carboxilato de etilo

5 Se realizó la misma operación que en el Ejemplo (227c) para obtener una sustancia oleosa a partir del 3-[(terc-butoxicarbonil)(n-butil)amino]azetidín-1-carboxilato de etilo obtenido en el Ejemplo (230a) (142 mg, 0,39 mmol) y Pd al 10 %/C (14 mg). Se obtuvieron 145 mg del compuesto del título como una sustancia oleosa de color amarillo pálido (93 %) usando esta sustancia oleosa, 2-bromo-4-metiltiazol-5-carboxilato de etilo (98 mg, 0,39 mmol) y diisopropiletilamina (0,14 ml, 0,78 mmol).

10 Espectro de RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 0,93 (3H, t, J = 7,32 Hz), 1,24-1,35 (5H, m), 1,45 (9H, s), 1,43-1,55 (2H, m), 2,56 (3H, s), 3,27 (2H, t, J = 7,56 Hz), 4,18-4,31 (6H, m), 4,72 (1H, s a). Espectro de masas (BAR): m/z 398 (M+H)⁺.

(230c) 2-{3-(n-Butilamino)azetidín-1-il}-4-metil-1,3-tiazol-5-carboxilato de etilo

15 Se realizó la misma operación que en el Ejemplo (222b) pero utilizando el 2-{3-[(terc-butoxicarbonil)(n-butil)amino]azetidín-1-il}-4-metil-1,3-tiazol-5-carboxilato de etilo obtenido en el Ejemplo (230b) (140 mg, 0,35 mmol) y una solución de ácido clorhídrico 4 N en acetato de etilo (0,88 ml, 3,52 mmol), para obtener 98 mg del compuesto del título en forma de una sustancia oleosa de color amarillo pálido (94 %). Espectro de masas (BAR): m/z 298 (M+H)⁺.

(230d) 2-(3-[(n-Butil)[(4-cloro-5-etil-1H-imidazol-2-il)carbonil]amino]azetidín-1-il)-4-metil-1,3-tiazol-5-carboxilato de etilo

20 Se realizó la misma operación que en el Ejemplo (221c) pero utilizando el 2-{3-(n-butilamino)azetidín-1-il}-4-metil-1,3-tiazol-5-carboxilato de etilo obtenido en el Ejemplo (230c) (98 mg, 0,33 mmol), el ácido 4-cloro-5-etil-1H-imidazol-2-carboxílico obtenido en el Ejemplo (1d) (58 mg, 0,33 mmol), clorhidrato de WSC (190 mg, 0,99 mmol), 1-hidroxibenzotriazol (46 mg, 0,33 mmol) y N-metilmorfolina (0,07 ml, 0,66 mmol), para obtener 119 mg del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (79 %).

25 Espectro de RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 0,89-0,99 (3H, m), 1,23 (3H, t, J = 7,56 Hz), 1,28-1,43 (5H, m), 1,55-1,72 (2H, m), 2,58 (3H, s), 2,66 (2H, c, J = 7,64 Hz), 3,61-3,70 (1H, m), 4,17-4,34 (5H, m), 4,36-4,56 (2H, m), 4,96 (0,5H, s a), 6,72 (0,5H, s a), 10,65 (0,5H, s a), 11,00 (0,5H, s a). Espectro de masas (IEN): m/z 454, 456 (M+H)⁺.

(230e) Ácido 2-(3-[(n-Butil)[(4-cloro-5-etil-1H-imidazol-2-il)carbonil]amino]azetidín-1-il)-4-metil-1,3-tiazol-5-carboxílico

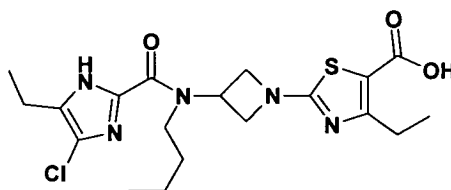
30 Se realizó la misma operación que en el Ejemplo (217d) pero utilizando el 2-(3-[(n-butil)[(4-cloro-5-etil-1H-imidazol-2-il)carbonil]amino]azetidín-1-il)-4-metil-1,3-tiazol-5-carboxilato de etilo obtenido en el Ejemplo (230d) (113 mg, 0,25 mmol) y una solución acuosa de hidróxido de litio 2 N (1,24 ml, 2,49 mmol), para obtener 40 mg del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (38 %).

35 Espectro de RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 0,81-0,94 (3H, m), 1,14 (3H, t, J = 7,56 Hz), 1,19-1,42 (2H, m), 1,52 (2H, s a), 2,43 (3H, s), 2,56 (2H, c, J = 7,56 Hz), 3,58 (1H, s a), 4,04-4,39 (5H, m), 4,76 (1H, s a), 12,46 (1H, s a), 13,20 (1H, s a).

Espectro de masas (IEN): m/z 426, 428 (M+H)⁺.

(Ejemplo 231) Ácido
2-(3-[(n-Butil)[(4-cloro-5-etil-1H-imidazol-2-il)carbonil]amino]azetidín-1-il)-4-etil-1,3-tiazol-5-carboxílico

(Compuesto n° 231 ejemplificado)



40 (231a) 2-{3-[(terc-Butoxicarbonil)(n-butil)amino]azetidín-1-il}-4-etil-1,3-tiazol-5-carboxilato de metilo

45 Se realizó la misma operación que en el Ejemplo (227c) para obtener una sustancia oleosa a partir del 3-[(terc-butoxicarbonil)(n-butil)amino]azetidín-1-carboxilato de etilo obtenido en el Ejemplo (230a) (140 mg, 0,39 mmol) y Pd al 10 %/C (14 mg). Se obtuvieron 127 mg del compuesto del título como una sustancia oleosa de color amarillo pálido (83 %) usando esta sustancia oleosa, el 2-bromo-4-etil-1,3-tiazol-5-carboxilato de metilo obtenido en el Ejemplo (22c) (97 mg, 0,39 mmol) y diisopropiletilamina (0,13 ml, 0,77 mmol).

Espectro de RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 0,93 (3H, t, J = 7,32 Hz), 1,19-1,36 (5H, m), 1,45 (9H, s), 1,42-1,54 (2H, m), 2,99 (2H, t, J = 7,32 Hz), 3,24-3,31 (2H, m), 3,79 (3H, s), 4,19-4,33 (4H, m), 4,70 (1H, s a). Espectro de masas (IEN): m/z 398 (M+H)⁺.

(231b) 2-(3-((n-Butil)[(4-cloro-5-etil-1H-imidazol-2-il)carbonil]amino)azetidín-1-il)-4-etil-1,3-tiazol-5-carboxilato de metilo

Se realizó la misma operación que en el Ejemplo (222b) pero utilizando el 2-{3-[(terc-butoxicarbonil)(n-butil)amino]azetidín-1-il}-4-etil-1,3-tiazol-5-carboxilato de metilo obtenido en el Ejemplo (231a) (123 mg, 0,31 mmol) y una solución de ácido clorhídrico 4 N en acetato de etilo (0,77 ml, 3,09 mmol), para obtener una sustancia oleosa.

Se realizó la misma operación que en el Ejemplo (221c) pero utilizando la sustancia oleosa obtenida mediante la operación anterior, el ácido 4-cloro-5-etil-1H-imidazol-2-carboxílico obtenido en el Ejemplo (1d) (54 mg, 0,31 mmol), clorhidrato de WSC (178 mg, 0,93 mmol), 1-hidroxibenzotriazol (42 mg, 0,31 mmol) y N-metilmorfolina (0,07 ml, 0,62 mmol), para obtener 98 mg del compuesto del título en forma de una sustancia oleosa incolora (70 %). Espectro de RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 0,90-0,99 (3H, m), 1,21-1,27 (6H, m), 1,31-1,45 (2H, m), 1,54-1,73 (2H, m), 2,67 (2H, c, J = 7,72 Hz), 3,00 (2H, c, J = 7,56 Hz), 3,61-3,70 (1H, m), 3,80 (3H, s), 4,17-4,57 (5H, m), 4,94 (0,5H, s a), 6,74 (0,5H, s a), 10,39 (0,5H, s a), 10,62 (0,5H, s a). Espectro de masas (IEN): m/z 454, 456 (M+H)⁺.

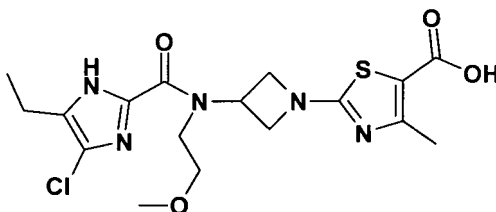
(231c) Ácido 2-(3-((n-Butil)[(4-cloro-5-etil-1H-imidazol-2-il)carbonil]amino)azetidín-1-il)-4-etil-1,3-tiazol-5-carboxílico

Se realizó la misma operación que en el Ejemplo (217d) pero utilizando el 2-(3-((n-butil)[(4-cloro-5-etil-1H-imidazol-2-il)carbonil]amino)azetidín-1-il)-4-etil-1,3-tiazol-5-carboxilato de metilo obtenido en el Ejemplo (231b) (94 mg, 0,21 mmol) y una solución acuosa de hidróxido de litio 2 N (1,04 ml, 2,07 mmol), para obtener 64 mg del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (70 %). Espectro de RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 0,91-1,00 (3H, m), 1,21-1,28 (6H, m), 1,31-1,46 (2H, m), 1,52-1,74 (2H, m), 2,67 (2H, c, J = 7,64 Hz), 3,01 (2H, c, J = 7,80 Hz), 3,65 (1H, s a), 4,19-4,58 (5H, m), 4,81 (0,5H, s a), 6,76 (0,5H, s a). Espectro de masas (IEN): m/z 440, 442 (M+H)⁺.

(Ejemplo 232) Ácido

2-(3-[(4-cloro-5-etil-1H-imidazol-2-il)carbonil](2-metoximetil)amino)azetidín-1-il)-4-metil-1,3-tiazol-5-carboxílico

(Compuesto n° 232 ejemplificado)



(232a) 3-[(terc-Butoxicarbonil)(2-metoximetil)amino]azetidín-1-carboxilato de metilo

Una solución de 3-[(terc-butoxicarbonil)amino]azetidín-1-carboxilato de bencilo obtenido en el Ejemplo (227a) (708 mg, 2,31 mmol) en THF (8 ml) se añadió a una suspensión de hidruro sódico (55 %) (202 mg, 4,62 mmol) en THF (15 ml) a temperatura ambiente, seguido por agitación durante 30 minutos. Después, se añadió 2-bromoetil metil éter (1,09 ml, 11,6 mmol), y la mezcla se agitó a 60 °C durante 18 horas. Se añadió agua a la solución de reacción, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. A continuación, las fases orgánicas se lavaron con salmuera y se secó con sulfato de magnesio anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (disolvente de elución: hexano/acetato de etilo = 3/1) para obtener 255 mg del compuesto del título en forma de una sustancia oleosa de color amarillo pálido (30 %). Espectro de RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 1,45 (9H, s), 3,30 (3H, s), 3,39-3,47 (4H, m), 4,11-4,19 (4H, m), 5,09 (2H, s), 7,30-7,38 (5H, m).

(232b) 3-[(terc-Butoxicarbonil)(2-metoximetil)amino]azetidina

Se añadió Pd al 10 % sobre C (25 mg) a una solución del 3-[(terc-butoxicarbonil)(2-metoximetil)amino]azetidín-1-carboxilato de bencilo obtenido en el Ejemplo (232a) (247 mg, 0,68 mmol) en metanol (4 ml), y la mezcla se agitó en una corriente de hidrógeno durante dos horas. La solución de reacción se filtró, y a continuación el filtrado se concentró a presión reducida para obtener 131 mg del compuesto del título en forma de una sustancia oleosa incolora (84 %). Espectro de masas (IEN): m/z 175 (M-tBu)⁺.

(232c) 2-{3-[(terc-Butoxicarbonil)(2-metoximetil)amino]azetidín-1-il}-4-metil-1,3-tiazol-5-carboxilato de etilo

Una solución de la 3-[(terc-butoxicarbonil)(2-metoximetil)amino]azetidina obtenida en el Ejemplo (232b) (131 mg, 0,57 mmol), 2-bromo-4-metiltiazol-5-carboxilato de etilo (142 mg, 0,57 mmol) y diisopropiletilamina (0,20 ml, 1,14 mmol) en DMF (6 ml) se agitó a 90 °C durante 15,5 horas. La solución de reacción se diluyó con acetato de etilo, y a continuación la mezcla se lavó con suero salino al 5 % y se secó con sulfato de magnesio anhidro. Después de la

filtración, el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (disolvente de elución: hexano/acetato de etilo = 2/1) para obtener 225 mg del compuesto del título en forma de una sustancia oleosa de color amarillo pálido (99 %). Espectro de RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 1,32 (3H, t, J = 7,08 Hz), 1,45 (9H, s), 2,56 (3H, s), 3,31 (3H, s), 3,46 (4H, s), 4,21-4,31 (6H, m).

5 Espectro de masas (BAR): m/z 400 (M+H)⁺.

(232d)

2-(3-[[[4-Cloro-5-etil-1H-imidazol-2-il]carbonil](2-metoximetil)amino]azetidín-1-il)-4-metil-1,3-tiazol-5-carboxilato de etilo

10 Ácido fosfórico al 85 % (0,31 ml, 2,72 mmol) se añadió a una solución del 2-{3-[[[terc-butoxicarbonil](2-metoximetil)amino]azetidín-1-il]-4-metil-1,3-tiazol-5-carboxilato de etilo obtenido en el Ejemplo (232c) (217 mg, 0,54 mmol) en diclorometano (1 ml) a temperatura ambiente, seguido de agitación durante dos horas. Se añadió agua a la solución de reacción, y la mezcla se lavó con acetato de etilo. Después, se añadió a la fase acuosa una solución acuosa de hidróxido sódico 1 N, seguido de extracción con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se secaron con sulfato de magnesio anhidro, y se filtraron. A continuación, el solvente se evaporó a presión reducida para obtener una sustancia oleosa.

15 Se realizó la misma operación que en el Ejemplo (221c) pero utilizando la sustancia oleosa obtenida mediante la operación anterior, el ácido 4-cloro-5-etil-1H-imidazol-2-carboxílico obtenido en el Ejemplo (1d) (101 mg, 0,58 mmol), clorhidrato de WSC (277 mg, 1,44 mmol), 1-hidroxibenzotriazol (71 mg, 0,53 mmol) y N-metilmorfolina (0,11 ml, 0,96 mmol), para obtener 147 mg del compuesto del título en forma de una sustancia oleosa de color amarillo pálido (67 %).

20 Espectro de RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 1,24 (3H, t, J = 7,93 Hz), 1,33 (3H, t, J = 7,07 Hz), 2,57 (3H, s), 2,67 (2H, c, J = 7,40 Hz), 3,29 (3H, s), 3,56-3,68 (2H, m), 3,88 (1H, s a), 4,21-4,55 (7H, m), 4,92 (0,5H, s a), 6,79 (0,5H, s a), 10,39-10,66 (1H, m).

Espectro de masas (IEN): m/z 456, 458 (M+H)⁺.

25 (232e) Ácido

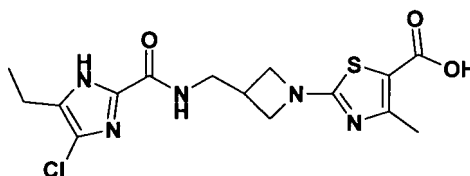
2-(3-[[[n-Butil][[4-cloro-5-etil-1H-imidazol-2-il]carbonil](2-metoximetil)amino]azetidín-1-il)-4-metil-1,3-tiazol-5-carboxílico

30 Se realizó la misma operación que en el Ejemplo (217d) pero utilizando 2-(3-[[[4-cloro-5-etil-1H-imidazol-2-il]carbonil](2-metoximetil)amino]azetidín-1-il)-4-metil-1,3-tiazol-5-carboxilato de etilo obtenido en el Ejemplo (232d) (145 mg, 0,32 mmol) y una solución acuosa de hidróxido de litio 2 N (1,59 ml, 3,18 mmol), para obtener 94 mg del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco leche (69 %).

Espectro de RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 1,14 (3H, t, J = 7,32 Hz), 2,42 (3H, s), 2,55 (2H, c, J = 7,32 Hz), 3,19 (3H, s), 3,42-3,61 (2H, m), 3,77 (1H, s a), 4,31 (5H, s a), 4,74 (0,6H), s a), 6,33 (0,4H), s a), 12,46 (1H, s a), 13,22 (1H, s a). Espectro de masas (IEN): m/z 428, 430 (M+H)⁺.

35 **(Ejemplo 233) Ácido**
2-[3-[[[4-cloro-5-etil-1H-imidazol-2-il]carbonil]amino]metil]azetidín-1-il]-4-metil-1,3-tiazol-5-carboxílico

(Compuesto n° 233 ejemplificado)



(233a) 3-[[[[(Benciloxi)carbonil]amino]metil]azetidín-1-carboxilato de terc-butilo

40 El compuesto se sintetizó de acuerdo con el procedimiento descrito en el siguiente documento.

Documento WO 2006/17468 A2

(233b) 2-[3-[[[[(Benciloxi)carbonil]amino]metil]azetidín-1-il]-4-metil-1,3-tiazol-5-carboxilato de etilo

45 Una solución de ácido clorhídrico 4 N en acetato de etilo (3,90 ml, 15,6 mmol) se añadió a una solución del 3-[[[[(benciloxi)carbonil]amino]metil]azetidín-1-carboxilato de terc-butilo obtenido en el Ejemplo (233a) (560 mg, 1,75 mmol) en 1,4-dioxano/metanol (8 ml/8 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4,5 horas. La solución de reacción se concentró para obtener 448 mg del clorhidrato de 3-[[[[(benciloxi)carbonil]amino]metil]azetidina (100 %).

Se realizó la misma operación que en el Ejemplo (223a) pero utilizando el clorhidrato de 3-[[[[(benciloxi)carbonil]amino]metil]azetidina obtenido mediante la operación anterior (342 mg, 1,33 mmol),

2-bromo-4-metil-tiazol-5-carboxilato de etilo (500 mg, 2,00 mmol), yoduro de cobre (I) (51 mg, 0,27 mmol), prolina (61 mg, 0,53 mmol) y carbonato potásico (551 mg, 3,99 mmol), para obtener 309 mg del compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo claro (60 %).

Espectro de RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 1,32 (3H, t, J = 7,07 Hz), 2,55 (3H, s), 2,95-3,08 (1H, m), 3,49 (2H, t, J = 6,34 Hz), 3,78-3,86 (2H, m), 4,17 (2H, t, J = 8,29 Hz), 4,25 (2H, c, J = 7,07 Hz), 4,95 (1H, s a), 5,11 (2H, s), 7,35 (5H, s). Espectro de masas (IEN): m/z 390 (M+H)⁺

(233c) 2-[3-(Aminometil)azetidín-1-il]-4-metil-1,3-tiazol-5-carboxilato de etilo

Una solución del bromuro de hidrógeno al 30 % en ácido acético (0,64 ml, 3,29 mmol) se añadió a una solución del 2-[3-(((ben-ziloxi)carbonil)amino)metil]azetidín-1-il]-4-metil-1,3-tiazol-5-carboxilato de etilo obtenido en el Ejemplo (233b) (128 mg, 0,33 mmol) en ácido acético (1 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 100 minutos. Se añadió una solución acuosa de hidróxido sódico 1 N a la solución de reacción, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se secaron con sulfato de magnesio anhidro, y se filtraron. A continuación, el filtrado se concentró a presión reducida para obtener 51 mg del compuesto del título en forma de una sustancia oleosa incolora (61 %).

Espectro de masas (BAR): m/z 256 (M+H)⁺.

(233d) 2-[3-(((4-Cloro-5-etil-1H-imidazol-2-il)carbonil)amino)metil]azetidín-1-il]-4-metil-1,3-tiazol-5-carboxilato de etilo

Se realizó la misma operación que en el Ejemplo (221c) pero utilizando el 2-[3-(aminometil)azetidín-1-il]-4-metil-1,3-tiazol-5-carboxilato de etilo obtenido en el Ejemplo (233c) (51 mg, 0,20 mmol), el ácido 4-cloro-5-etil-1H-imidazol-2-carboxílico obtenido en el Ejemplo (1d) (52 mg, 0,30 mmol), clorhidrato de WSC (115 mg, 0,60 mmol), 1-hidroxibenzotriazol (30 mg, 0,22 mmol) y N-metilmorfolina (0,04 ml, 0,40 mmol), para obtener 46 mg del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (56 %).

Espectro de RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 1,26 (3H, t, J = 7,56 Hz), 1,32 (3H, t, J = 7,07 Hz), 2,55 (3H, s), 2,68 (2H, c, J = 7,56 Hz), 3,02-3,13 (1H, m), 3,72 (2H, t, J = 6,71 Hz), 3,88 (2H, dd, J = 8,66, 5,24 Hz), 4,17-4,29 (4H, m), 7,28-7,33 (1H, m), 11,06 (1H, s a). Espectro de masas (IEN): m/z 412, 414 (M+H)⁺.

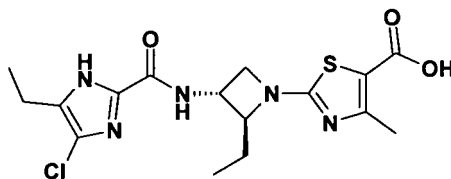
(233e) Ácido 2-[3-(((4-cloro-5-etil-1H-imidazol-2-il)carbonil)amino)metil]azetidín-1-il]-4-metil-1,3-tiazol-5-carboxílico

Se realizó la misma operación que en el Ejemplo (222d) pero utilizando el 2-[3-(((4-cloro-5-etil-1H-imidazol-2-il)carbonil)amino)metil]azetidín-1-il]-4-metil-1,3-tiazol-5-carboxilato de etilo obtenido en el Ejemplo (233d) (42 mg, 0,10 mmol) y una solución acuosa de hidróxido de litio 2 N (0,51 ml, 1,02 mmol), para obtener 18 mg del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (46 %).

Espectro de RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 1,14 (3H, t, J = 7,56 Hz), 2,40 (3H, s), 2,55 (2H, c, J = 7,56 Hz), 2,96-3,06 (1H, m), 3,48 (2H, t, J = 6,46 Hz), 3,84 (2H, dd, J = 8,29, 5,37 Hz), 4,08 (2H, t, J = 8,41 Hz), 8,75-8,81 (1H, m), 12,42 (1H, s a), 13,25 (1H, s a). Espectro de masas (IEN): m/z 384, 386 (M+H)⁺.

(Ejemplo 234) Ácido trans(±)-2-[3-(((4-cloro-5-etil-1H-imidazol-2-il)carbonil)amino)-2-etilazetidín-1-il]-4-metil-1,3-tiazol-5-carboxílico

(Compuesto n° 234 ejemplificado)



(234a) (2R*)-2-[(1R*)-1-Bromopropil]oxirano

Una solución de trans-2-penten-1-ol (2,00 g, 23,2 mmol) en cloroformo (2 ml) se añadió lentamente a una solución de bromo (3,71 g, 23,2 mmol) en cloroformo (3 ml) a 0 °C, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante dos horas. La solución de reacción se concentró a presión reducida para obtener una sustancia oleosa.

Una solución de hidróxido de potasio (1,30 g, 23,2 mmol) en agua (15 ml) se añadió a una solución de la sustancia oleosa obtenida mediante la operación anterior en dietil éter (12 ml) a 0 °C, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 19 horas. La solución de reacción se extrajo con dietil éter, y las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (disolvente de elución: hexano/acetato de etilo = 5/1) para obtener 2,56 g del compuesto del título en forma de una sustancia oleosa incolora (67 %).

Espectro de RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 1,09 (3H, t, J = 7,32 Hz), 1,83-2,04 (2H, m), 2,75 (1H, dd, J = 4,39, 2,44 Hz), 2,97 (1H, dd, J = 4,39, 3,90 Hz), 3,22 (1H, ddd, J = 7,32, 3,66, 2,44 Hz), 3,62 (1H, td, J = 8,05, 5,12 Hz).

50

(234b) trans(±)-1-(Difenilmetil)-2-etilazetidín-3-ol

Bencihidrilamina (1,04 ml, 6,06 mmol) se añadió a una solución del (2R*)-2-[(1R*)-1-bromopropil]oxirano obtenido en el Ejemplo (234a) (1,00 g, 6,06 mmol) en metanol (6 ml), y la mezcla se calentó a temperatura de reflujo durante 17 horas. La solución de reacción se concentró a presión reducida. Se añadió al residuo resultante una solución acuosa saturada de carbonato sódico, seguido de extracción con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se secaron con sulfato sódico anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (disolvente de elución: hexano/acetato de etilo = 2/1) para obtener 787 mg del compuesto del título en forma de una sustancia oleosa incolora (49 %).

Espectro de RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 0,72 (3H, t, J = 7,44 Hz), 0,84-0,96 (1H, m), 1,06-1,19 (1H, m), 2,54 (1H, t, J = 7,19 Hz), 2,88-2,95 (1H, m), 3,64 (1H, t, J = 7,07 Hz), 4,03 (1H, c, J = 6,10 Hz), 4,35 (1H, s), 7,14-7,44 (10H, m). Espectro de masas (IEN): m/z 268 (M+H)⁺.

(234c) Metanosulfonato de trans(±)-1-(difenilmetil)-2-etilazetidín-3-il metano

Trietilamina (0,94 ml, 6,74 mmol) se añadió a una solución del trans(±)-1-(Difenilmetil)-2-etilazetidín-3-ol obtenido en el Ejemplo (234b) (1,20 g, 4,49 mmol) en diclorometano (8 ml). Después, una solución de cloruro de metanosulfonilo (0,45 ml, 5,83 mmol) en diclorometano (1,5 ml) se añadió gota a gota a temperatura ambiente, seguido de agitación durante cuatro horas. La solución de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con agua y salmuera, y a continuación se secó con sulfato de magnesio anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (disolvente de elución: hexano/acetato de etilo = 5/1) para obtener 1,41 g del compuesto del título en forma de una sustancia oleosa de color amarillo pálido (91 %).

Espectro de RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 0,73 (3H, t, J = 7,56 Hz), 0,93-1,04 (1H, m), 1,04-1,17 (1H, m), 2,83-2,90 (1H, m), 2,95 (3H, s), 3,26-3,33 (1H, m), 3,69-3,76 (1H, m), 4,41 (1H, s), 4,70-4,77 (1H, m), 7,16-7,32 (6H, m), 7,35-7,44 (4H, m).

Espectro de masas (BAR): m/z 346 (M+H)⁺.

(234d) trans(±)-3-(terc-Butoxicarbonil)amino-1-(difenilmetil)-2-etilazetidina

Una solución de amoniaco acuoso al 28 % (2,3 ml) se añadió a una solución del metanosulfonato de trans(±)-1-(difenilmetil)-2-etilazetidín-3-ilo obtenido en el Ejemplo (234c) (700 mg, 2,03 mmol) en isopropanol (4 ml), y la mezcla se agitó a 70 °C durante 4,5 horas. La solución de reacción se concentró a presión reducida. Después, se añadió al residuo resultante una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico, seguido de extracción con cloroformo. Las fases orgánicas combinadas se secaron con sulfato de magnesio anhidro, y se filtraron, y a continuación el filtrado se concentró a presión reducida para obtener una sustancia oleosa.

Dicarbonato de di-terc-butilo (560 mg, 2,44 mmol) y trietilamina (0,71 ml, 5,08 mmol) se añadieron a una solución de la sustancia oleosa obtenida mediante la operación anterior en diclorometano (10 ml) a temperatura ambiente, seguido de agitación durante tres horas. La solución de reacción se concentró a presión reducida, y a continuación el residuo resultante se disolvió en acetato de etilo, y la fase orgánica se lavó con agua y salmuera. El extracto orgánico se secó con sulfato de magnesio anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (disolvente de elución: hexano/acetato de etilo = 5/1) para obtener 536 mg del compuesto del título en forma de una sustancia oleosa de color amarillo pálido (72 %).

Espectro de RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 0,69 (3H, t, J = 7,45 Hz), 0,84-0,96 (1H, m), 1,07-1,20 (1H, m), 1,41 (9H, s), 2,41 (1H, t, J = 7,57 Hz), 2,78-2,86 (1H, m), 3,60-3,68 (1H, m), 3,91-4,02 (1H, m), 4,27 (1H, s), 4,57-4,67 (1H, m), 7,14-7,30 (6H, m), 7,34-7,43 (4H, m). Espectro de masas (IEN): m/z 367 (M+H)⁺.

(234e) trans(±)-3-(terc-Butoxicarbonil)amino-2-etilazetidina

Se añadió Pd al 10 % sobre C (100 mg) a una solución de la trans(±)-3-(terc-butoxicarbonil)amino-1-(difenilmetil)-2-etilazetidina obtenida en el Ejemplo (234d) (530 mg, 1,45 mmol) en metanol (7 ml), y la mezcla se agitó en una corriente de hidrógeno a 40 °C durante 13 horas. La solución de reacción se filtró, y a continuación, el filtrado se concentró a presión reducida. Se añadió al residuo resultante una solución acuosa de ácido clorhídrico 1 N. La fase acuosa se lavó con acetato de etilo, y a continuación se añadió una solución acuosa de bicarbonato sódico, seguido por extracción con acetato de etilo y un disolvente mixto de cloroformo/metanol. Las fases orgánicas combinadas se secaron con sulfato de magnesio anhidro, y se filtraron. A continuación, el filtrado se concentró a presión reducida para obtener 206 mg del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (71 %). Espectro de masas (IEN): m/z 201 (M+H)⁺.

(234f) trans(±)-2-{3-[(terc-Butoxicarbonil)amino]-2-etilazetidín-1-il}-4-metil-1,3-tiazol-5-carboxilato de etilo

Se realizó la misma operación que en el Ejemplo (232c) pero utilizando la trans(±)-3-(terc-butoxicarbonil)amino-2-etil-azetidina obtenida en el Ejemplo (234e) (110 mg, 0,55 mmol), 2-bromo-4-metil-tiazol-5-carboxilato de etilo (137 mg, 0,55 mmol) y diisopropiletilamina (0,19 ml, 1,10 mmol), para obtener 156 mg del compuesto del título en forma de una sustancia oleosa de color amarillo pálido (77 %).

Espectro de RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ ppm: 1,01 (3H, t, J = 7,56 Hz), 1,32 (3H, t, J = 7,07 Hz), 1,45 (9H, s), 1,76-1,90 (1H, m), 2,00-2,12 (1H, m), 2,55 (3H, s), 3,70-3,79 (1H, m), 3,95-4,03 (1H, m), 4,22-4,40 (4H, m), 4,88 (1H, s a). Espectro de masas (IEN): m/z 370 (M+H) $^+$.

5 (234g) trans(\pm)-2-(3-[[4-cloro-5-etil-1H-imidazol-2-il]carbonil]amino)-2-etilazetidín-1-il)-4-metil-1,3-tiazol-5-carboxilato de etilo

Se realizó la misma operación que en el Ejemplo (232d) para obtener una sustancia oleosa a partir del trans(\pm)-2-{3-[[terc-butoxicarbonil]amino]-2-etilazetidín-1-il}-4-metil-1,3-tiazol-5-carboxilato de etilo obtenido en el Ejemplo (234f) (152 mg, 0,41 mmol) y ácido fosfórico al 85 % (0,24 ml, 2,06 mmol). Se obtuvieron 101 mg del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (58 %) usando esta sustancia oleosa, el ácido

10 4-cloro-5-etil-1H-imidazol-2-carboxílico obtenido en el Ejemplo (1d) (86 mg, 0,49 mmol), clorhidrato de WSC (236 mg, 1,23 mmol), 1-hidroxibenzotriazol (61 mg, 0,45 mmol) y N-metilmorfolina (0,09 ml, 0,82 mmol).
Espectro de RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ ppm: 1,01 (3H, t, J = 7,32 Hz), 1,27 (3H, t, J = 7,57 Hz), 1,33 (3H, t, J = 7,08 Hz), 1,79-1,92 (1H, m), 2,03-2,15 (1H, m), 2,57 (3H, s), 2,70 (2H, c, J = 7,57 Hz), 3,87-3,93 (1H, m), 4,11-4,18 (1H, m), 4,27 (2H, c, J = 7,08 Hz), 4,39 (1H, t, J = 8,18 Hz), 4,64-4,74 (1H, m), 7,60 (1H, d, J = 8,54 Hz), 11,53 (1H, s a).
15 Espectro de masas (IEN): m/z 426, 428 (M+H) $^+$.

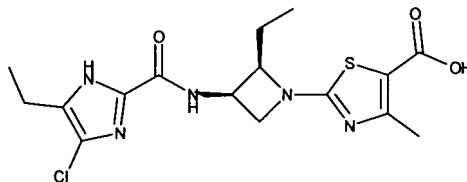
(234h) Ácido
trans(\pm)-2-(3-[[4-cloro-5-etil-1H-imidazol-2-il]carbonil]amino)-2-etilazetidín-1-il)-4-metil-1,3-tiazol-5-carboxílico

Se realizó la misma operación que en el Ejemplo (217d) pero utilizando el trans(\pm)-2-(3-[[4-cloro-5-etil-1H-imidazol-2-il]carbonil]amino)-2-etilazetidín-1-il)-4-metil-1,3-tiazol-5-carboxilato de etilo obtenido en el Ejemplo (234g) (97 mg, 0,23 mmol) y una solución acuosa de hidróxido de litio 2 N (1,14 ml, 2,28 mmol), para obtener 76 mg del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (84 %).

20 Espectro de RMN ^1H (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 0,89-0,96 (3H, m), 1,11-1,18 (3H, m), 1,68-1,80 (1H, m), 1,91-2,02 (1H, m), 2,42-2,45 (3H, m), 2,53-2,61 (2H, m), 3,95-4,02 (1H, m), 4,20-4,27 (2H, m), 4,55-4,64 (1H, m), 9,20-9,26 (1H, m), 12,48 (1H, s a), 13,32 (1H, s a). Espectro de masas (IEN): m/z 398, 400 (M+H) $^+$.

25 **(Ejemplo 235) Ácido**
cis(\pm)-2-(3-[[4-cloro-5-etil-1H-imidazol-2-il]carbonil]amino)-2-etilazetidín-1-il)-4-metil-1,3-tiazol-5-carboxílico

(Compuesto n° 235 ejemplificado)



(235a) (2R*)-2-[(1S*)-1-Bromopropil]oxirano

30 Se realizó la misma operación que en el Ejemplo (234a) para obtener una sustancia oleosa a partir de cis-2-penten-1-ol (5,00 g, 58,1 mmol) y bromo (9,28 g, 58,1 mmol). Se obtuvieron 2,65 g del compuesto del título como una sustancia oleosa de color amarillo pálido (28 %) usando esta sustancia oleosa e hidróxido de potasio (3,26 g, 58,1 mmol).

35 Espectro de RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ ppm: 1,11 (3H, t, J = 7,20 Hz), 1,88-2,00 (1H, m), 2,06-2,18 (1H, m), 2,64 (1H, dd, J = 4,76, 2,56 Hz), 2,91 (1H, dd, J = 4,88, 3,91 Hz), 3,15-3,21 (1H, m), 3,39-3,47 (1H, m).

(235b) cis(\pm)-1-(Difenilmetil)-2-etilazetidín-3-ol

Se realizó la misma operación que en el Ejemplo (234b) pero utilizando el (2R*)-2-[(1S*)-1-bromopropil]oxirano obtenido en el Ejemplo (235a) (1,50 g, 9,09 mmol) y bencilhidrilamina (1,57 ml, 9,09 mmol), para obtener 699 mg del compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo claro (29 %).

40 Espectro de RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ ppm: 0,57-0,68 (4H, m), 1,50-1,61 (1H, m), 2,97 (1H, dd, J = 9,28, 5,86 Hz), 3,07-3,14 (1H, m), 3,22 (1H, d, J = 9,28 Hz), 4,29-4,37 (2H, m), 7,15-7,31 (6H, m), 7,35-7,43 (4H, m). Espectro de masas (IEN): m/z 268 (M+H) $^+$.

(235c) Metanosulfonato de cis(\pm)-1-(difenilmetil)-2-etilazetidín-3-il metano

45 Se realizó la misma operación que en el Ejemplo (234c) pero utilizando el cis(\pm)-1-(difenilmetil)-2-etilazetidín-3-ol obtenido en el Ejemplo (235b) (769 mg, 2,88 mmol), trietilamina (0,60 ml, 4,32 mmol) y cloruro de metanosulfonilo (0,29 ml, 3,74 mmol), para obtener 321 mg del compuesto del título en forma de una sustancia oleosa de color amarillo pálido (32 %).

50 Espectro de RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ ppm: 0,60 (3H, t, J = 7,32 Hz), 0,70-0,84 (1H, m), 1,54-1,71 (1H, m), 3,04 (3H, s), 3,09 (1H, dd, J = 10,00, 5,61 Hz), 3,34-3,41 (1H, m), 3,54-3,59 (1H, m), 4,36 (1H, s), 5,20 (1H, t, J = 5,98 Hz), 7,16-7,32 (6H, m), 7,37-7,44 (4H, m). Espectro de masas (IEN): m/z 346 (M+H) $^+$.

(235d) cis(±)-1-(Difenilmetil)-2-etilazetidín-3-amina

Una solución de amoniaco acuso al 28 % (1,2 ml) se añadió a una solución del metanosulfonato de cis(±)-1-(difenilmetil)-2-etilazetidín-3-ilo obtenido en el Ejemplo (235c) (315 mg, 0,91 mmol) en isopropanol (2 ml), y la mezcla se agitó a 70 °C durante cuatro horas. La solución de reacción se concentró a presión reducida. Después, Se

añadió al residuo resultante una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico, seguido de extracción con cloroformo. Las fases orgánicas combinadas se secaron con sulfato de magnesio anhidro, y se filtraron. A continuación, el filtrado se concentró a presión reducida para obtener 206 mg del compuesto del título en forma de una sustancia oleosa de color amarillo pálido (85 %).

Espectro de masas (BAR): m/z 267 (M+H)⁺.

10 (235e) cis(±)-3-(terc-Butoxicarbonil)amino-1-(difenilmetil)-2-etilazetidina

Dicarbonato de di-terc-butilo (202 mg, 0,93 mmol) y trietilamina (0,27 ml, 1,93 mmol) se añadieron a una solución de la cis(±)-1-(difenilmetil)-2-etilazetidín-3-amina obtenida en el Ejemplo (235d) (206 mg, 0,77 mmol) en diclorometano (4 ml), seguido de agitación durante dos horas. La solución de reacción se diluyó con acetato de etilo, y la fase orgánica se lavó con agua y salmuera. El extracto orgánico se secó con sulfato de magnesio anhidro. Después de la

filtración, el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (disolvente de elución: hexano/acetato de etilo = 4/1) para obtener 161 mg del compuesto del título en forma de una sustancia oleosa incolora (57 %).

Espectro de RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 0,48-0,67 (4H, m), 1,24-1,37 (1H, m), 1,44 (9H, s), 3,01-3,10 (2H, m), 3,16-3,26 (1H, m), 4,23-4,34 (2H, m), 5,25-5,35 (1H, m), 7,14-7,31 (6H, m), 7,33-7,41 (4H, m). Espectro de masas (IEN): m/z 367 (M+H)⁺.

20

(235f) cis(±)-3-(terc-Butoxicarbonil)amino-2-etilazetidina

Se realizó la misma operación que en el Ejemplo (234e) pero utilizando la cis(±)-3-(terc-butoxicarbonil)amino-1-(difenilmetil)-2-etilazetidina obtenida en el Ejemplo (235e) (154 mg, 0,42 mmol) y Pd al 10 %/C (30 mg), para obtener 66 mg del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (79 %).

25 Espectro de masas (BAR): m/z 201 (M+H)⁺.

(235g) cis(±)-2-{3-[(terc-Butoxicarbonil)amino]-2-etilazetidín-1-il}-4-metil-1,3-tiazol-5-carboxilato de etilo

Se realizó la misma operación que en el Ejemplo (232c) pero utilizando la cis(±)-3-(terc-butoxicarbonil)amino-2-etil-azetidina obtenida en el Ejemplo (235f) (66 mg, 0,33 mmol), 2-bromo-4-metil-tiazol-5-carboxilato de etilo (82 mg, 0,33 mmol) y diisopropiletilamina (0,12 ml, 0,66 mmol), para

obtener 102 mg del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (84 %). Espectro de RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 0,97 (3H, t, J = 7,44 Hz), 1,32 (3H, t, J = 7,07 Hz), 1,46 (9H, s), 1,68-1,80 (1H, m), 1,89-2,01 (1H, m), 2,55 (3H, s), 3,82-3,89 (1H, m), 4,26 (2H, c, J = 7,15 Hz), 4,22-4,31 (1H, m), 4,39 (1H, t, J = 8,90 Hz), 4,73-4,84 (1H, m), 5,00-5,10 (1H, m).

Espectro de masas (BAR): m/z 370 (M+H)⁺.

35 (235h) cis(±)-2-{3-[(4-Cloro-5-etil-1H-imidazol-2-il)carbonil]amino}-2-etilazetidín-1-il}-4-metil-1,3-tiazol-5-carboxilato de terc-butilo

Se realizó la misma operación que en el Ejemplo (232d) para obtener una sustancia oleosa a partir del cis(±)-2-{3-[(terc-butoxicarbonil)amino]-2-etilazetidín-1-il}-4-metil-1,3-tiazol-5-carboxilato de etilo obtenido en el Ejemplo (235g) (99 mg, 0,27 mmol) y ácido fosfórico al 85 % (0,15 ml, 1,34 mmol). Se obtuvieron 105 mg del

compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (92 %) usando esta sustancia oleosa, el ácido 4-cloro-5-etil-1H-imidazol-2-carboxílico obtenido en el Ejemplo (1d) (68 mg, 0,39 mmol), clorhidrato de WSC (150 mg, 0,78 mmol), 1-hidroxibenzotriazol (53 mg, 0,39 mmol) y N-metilmorfolina (0,06 ml, 0,52 mmol).

Espectro de RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 0,94 (3H, t, J = 7,32 Hz), 1,27 (3H, t, J = 7,32 Hz), 1,33 (3H, t, J = 7,07 Hz), 1,73-1,86 (1H, m), 1,94-2,07 (1H, m), 2,57 (3H, s), 2,70 (2H, c, J = 7,32 Hz), 4,05 (1H, dd, J = 9,76, 4,88 Hz), 4,27 (2H, c, J = 7,07 Hz), 4,32-4,40 (1H, m), 4,44 (1H, t, J = 9,02 Hz), 5,08-5,18 (1H, m), 7,72 (1H, d, J = 9,27 Hz), 11,41 (1H, s a). Espectro de masas (IEN): m/z 426, 428 (M+H)⁺.

45

(235i) Ácido
cis(±)-2-{3-[(4-cloro-5-etil-1H-imidazol-2-il)carbonil]amino}-2-etilazetidín-1-il}-4-metil-1,3-tiazol-5-carboxílico

Se realizó la misma operación que en el Ejemplo (217d) pero utilizando el cis(±)-2-{3-[(4-cloro-5-etil-1H-imidazol-2-il)carbonil]amino}-2-etilazetidín-1-il}-4-metil-1,3-tiazol-5-carboxilato de etilo

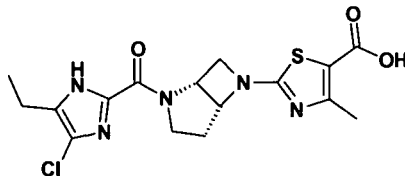
obtenido en el Ejemplo (235h) (103 mg, 0,24 mmol) y una solución acuosa de hidróxido de litio 2 N (1,21 ml, 2,42 mmol), para obtener 77 mg del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (80 %).

Espectro de RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 0,80 (3H, t, J = 7,32 Hz), 1,15 (3H, t, J = 7,08 Hz), 1,68-1,89 (2H, m), 2,41 (3H, s), 2,53-2,61 (2H, m), 4,20-4,38 (3H, m), 4,99-5,10 (1H, m), 9,20-9,26 (1H, m), 13,33 (1H, s a). Espectro de masas (IEN): m/z 398, 400 (M+H)⁺.

55

(Ejemplo 236-Referencia) Ácido
2-[(1R,5R)-2-[(4-cloro-5-etil-1H-imidazol-2-il)carbonil]-2,6-diazabicyclo[3,2.0]hept-6-il]-4-metil-1,3-tiazol-5-carboxílico

(Compuesto nº 236 ejemplificado)



5

(236a) (1R,5R)-2,6-Diazabicyclo[3,2.0]heptano-2-carboxilato de terc-butilo

El compuesto se sintetizó de acuerdo con el procedimiento descrito en el siguiente documento.

documento US 2005/101602 A1

(236b) (1R,5R)-6-[5-(etoxicarbonil)-4-metil-1,3-tiazol-2-il]-2,6-diazabicyclo[3,2.0]heptano-2-carboxilato de terc-butilo

10 Se realizó la misma operación que en el Ejemplo (217a) pero utilizando el (1R,5R)-2,6-diazabicyclo[3,2.0]heptano-2-carboxilato de terc-butilo obtenido en el Ejemplo (236a) (150 mg, 0,76 mmol), 2-bromo-4-metiltiazol-5-carboxilato de etilo (189 mg, 0,76 mmol) y diisopropiletilamina (0,26 ml, 1,51 mmol), para obtener 278 mg del compuesto del título en forma de una sustancia oleosa de color amarillo (100 %). Espectro de RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 1,32 (3H, t, J = 7,07 Hz), 1,47 (9H, s), 1,81-1,94 (1H, m), 2,34 (1H, dd, J = 13,90, 6,10 Hz), 2,55 (3H, s), 3,57 (1H, s a), 3,78 (1H, s a), 3,95 (1H, s a), 4,26 (2H, c, J = 7,07 Hz), 4,16-4,31 (1H, m), 4,51-4,75 (1H, m), 4,96 (1H, t, J = 5,24 Hz). Espectro de masas (IEN): m/z 368 (M+H)⁺.

15

(236c) 2-[(1R,5R)-2,6-Diazabicyclo[3,2.0]hept-6-il]-4-metil-1,3-tiazol-5-carboxilato de etilo

Ácido fosfórico al 85 % (0,44 ml, 3,78 mmol) se añadió a una solución del butil (1R,5R)-6-[5-(etoxicarbonil)-4-metil-1,3-tiazol-2-il]-2,6-diazabicyclo[3,2.0]heptano-2-carboxilato de terc-butilo obtenido en el Ejemplo (236b) (278 mg, 0,76 mmol) en diclorometano (1 ml) a temperatura ambiente, seguido de agitación durante dos horas. Se añadió agua a la solución de reacción, y la mezcla se lavó con acetato de etilo. Después, se añadió a la fase acuosa una solución acuosa de hidróxido sódico 1 N, seguido por extracción con un disolvente mixto de acetato de etilo/metanol. Las fases orgánicas combinadas se secaron con sulfato de magnesio anhidro, y se filtraron. A continuación, el solvente se evaporó a presión reducida para obtener 175 mg del compuesto del título en forma de una sustancia oleosa de color amarillo pálido (87 %). Espectro de RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 1,32 (3H, t, J = 7,56 Hz), 1,42-1,53 (1H, m), 2,30 (1H, dd, J = 13,66, 5,12 Hz), 2,55 (3H, s), 3,15 (1H, td, J = 11,95, 5,45 Hz), 3,37 (1H, dd, J = 11,95, 7,32 Hz), 3,71-3,78 (1H, m), 4,21-4,33 (4H, m), 4,87 (1H, t, J = 5,00 Hz). Espectro de masas (IEN): m/z 268 (M+H)⁺.

25

(236d)

30 2-[(1R,5R)-2-[(4-Cloro-5-etil-1H-imidazol-2-il)carbonil]-2,6-diazabicyclo[3,2.0]hept-6-il]-4-metil-1,3-tiazol-5-carboxilato de etilo

Clorhidrato de WSC (377 mg, 1,97 mmol), 1-hidroxibenzotriazol (97 mg, 0,72 mmol) y N-metilmorfolina (0,14 ml, 1,31 mmol) se añadieron a una solución mixta del 2-[(1R,5R)-2,6-diazabicyclo[3,2.0]hept-6-il]-4-metil-1,3-tiazol-5-carboxilato de etilo obtenido en el Ejemplo (236c) (175 mg, 0,66 mmol) y el ácido 4-cloro-5-etil-1H-imidazol-2-carboxílico obtenido en el Ejemplo (1d) (137 mg, 0,79 mmol) en DMA/diclorometano (4 ml/4 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 19 horas. La solución de reacción se diluyó con acetato de etilo, y a continuación la mezcla se lavó con suero salino al 5 % y se secó con sulfato de magnesio anhidro. Después de la filtración, el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (disolvente de elución: hexano/acetato de etilo = 2/1) para obtener 192 mg del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco leche (69 %). Espectro de RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 1,23-1,29 (3H, m), 1,33 (3H, t, J = 7,08 Hz), 1,90-2,09 (1H, m), 2,42-2,59 (1H, m), 2,57 (3H, s), 2,65-2,74 (2H, m), 3,77-3,88 (1,7H, m), 4,03-4,15 (0,3H, m), 4,23-4,34 (2,3H, m), 4,41-4,50 (1,4H, m), 4,98-5,03 (0,3H, m), 5,10 (1H, t, J = 5,37 Hz), 5,35 (0,3H, dd, J = 12,21, 8,30 Hz), 5,65-5,70 (0,7H, m), 11,44 (0,3H, s a), 11,58 (0,7H, s a). Espectro de masas (IEN): m/z 424, 426 (M+H)⁺.

35

40

(236e)

45 2-[(1R,5R)-2-[(4-cloro-5-etil-1H-imidazol-2-il)carbonil]-2,6-diazabicyclo[3,2.0]hept-6-il]-4-metil-1,3-tiazol-5-carboxílico Ácido

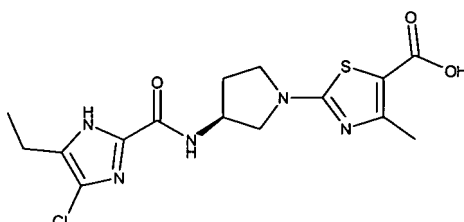
Se realizó la misma operación que en el Ejemplo (217d) pero utilizando el 2-[(1R,5R)-2-[(4-cloro-5-etil-1H-imidazol-2-il)carbonil]-2,6-diazabicyclo[3,2.0]hept-6-il]-4-metil-1,3-tiazol-5-carboxilato de etilo obtenido en el Ejemplo (236d) (188 mg, 0,44 mmol) y una solución acuosa de hidróxido de litio 2 N (2,22 ml, 4,43 mmol), para obtener 157 mg del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (90 %).

50

Espectro de RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6 δ (ppm): 1,15 (3H, t, J = 7,56 Hz), 1,88-2,02 (1H, m), 2,18-2,33 (1H, m), 2,43 (3H, s), 2,53-2,62 (2H, m), 3,61-3,71 (0,7H, m), 3,77 (1H, d, J = 9,02 Hz), 3,85-3,95 (0,3H, m), 4,23-4,32 (1,6H, m), 4,94-5,00 (0,7H, m), 5,04-5,12 (1H, m), 5,38-5,44 (0,7H, m), 12,26 (1H, s a), 13,25-13,34 (1H, m). Espectro de masas (IEN): m/z 396, 398 (M+H) $^+$.

5 **(Ejemplo 237) Ácido**
2-[(3S)-3-[(4-cloro-5-etil-1H-imidazol-2-il)carbonil]amino]pirrolidin-1-il)-4-metil-1,3-tiazol-5-carboxílico

(Compuesto n° 237 ejemplificado)



(237a) 2-[(3S)-3-Aminopirrolidin-1-il]-4-metil-1,3-tiazol-5-carboxilato de etilo

- 10 Una solución de (3S)-3-aminopirrolidina (0,16 ml, 1,80 mmol), 2-bromo-4-metil-tiazol-5-carboxilato de etilo (300 mg, 1,20 mmol) y diisopropiletilamina (0,42 ml, 2,40 mmol) en DMF (12 ml) se agitó a 90 °C durante 75 minutos. La solución de reacción se diluyó con acetato de etilo, y a continuación la mezcla se lavó con una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico y salmuera, y se secó con sulfato de magnesio anhidro. Después de la filtración, el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (disolvente de elución: diclorometano/metanol = 5/1) para obtener 257 mg del compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo pálido (84 %).
- 15 Espectro de RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ ppm: 1,33 (3H, t, J = 7,08 Hz), 1,81-1,91 (1H, m), 2,19-2,29 (1H, m), 2,57 (3H, s), 3,18-3,27 (1H, m), 3,46-3,56 (1H, m), 3,61-3,71 (2H, m), 3,75-3,82 (1H, m), 4,26 (2H, c, J = 7,08 Hz). Espectro de masas (IEN): m/z 256 (M+H) $^+$.

20 (237b) 2-[(3S)-3-[(4-Cloro-5-etil-1H-imidazol-2-il)carbonil]amino]pirrolidin-1-il)-4-metil-1,3-tiazol-5-carboxilato de etilo

- Se realizó la misma operación que en el Ejemplo (217c) pero utilizando el 2-[(3S)-3-aminopirrolidin-1-il]-4-metil-1,3-tiazol-5-carboxilato de etilo obtenido en el Ejemplo (237a) (150 mg, 0,59 mmol), el ácido 4-cloro-5-etil-1H-imidazol-2-carboxílico obtenido en el Ejemplo (1d) (103 mg, 0,59 mmol), clorhidrato de WSC (338 mg, 1,76 mmol), 1-hidroxibenzotriazol (79 mg, 0,59 mmol) y N-metilmorfolina (0,13 ml, 1,17 mmol), para obtener
- 25 217 mg del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (90 %).
- Espectro de RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ ppm: 1,27 (3H, t, J = 7,65 Hz), 1,34 (3H, t, J = 7,08 Hz), 2,13-2,23 (1H, m), 2,35-2,48 (1H, m), 2,58 (3H, s), 2,71 (2H, c, J = 7,65 Hz), 3,48-3,72 (3H, m), 3,85 (1H, dd, J = 10,99, 6,35 Hz), 4,27 (2H, c, J = 7,08 Hz), 4,69-4,78 (1H, m), 7,29-7,35 (1H, m), 11,52 (1H, s a). Espectro de masas (IEN): m/z 412, 414 (M+H) $^+$.

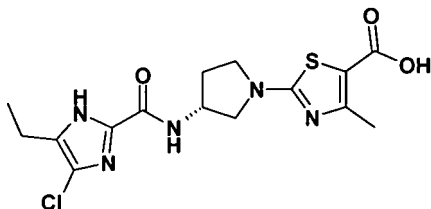
30 (237c) Ácido 2-[(3S)-3-[(4-cloro-5-etil-1H-imidazol-2-il)carbonil]amino]pirrolidin-1-il)-4-metil-1,3-tiazol-5-carboxílico

- El 2-[(3S)-3-[(4-cloro-5-etil-1H-imidazol-2-il)carbonil]amino]pirrolidin-1-il)-4-metil-1,3-tiazol-5-carboxilato de etilo obtenido en el Ejemplo (237b) (215 mg, 0,52 mmol) se disolvió en metanol (5 ml). Se añadió una solución acuosa de hidróxido de litio 2 N (2,61 ml, 5,22 mmol), y la mezcla se agitó a 40 °C durante dos horas. Se añadió agua a la solución de reacción, y a continuación la mezcla se lavó con acetato de etilo. Se añadió a la fase acuosa una solución acuosa de ácido clorhídrico 1 N (5 ml). El sólido precipitado se recogió por filtración y se lavó con agua y acetato de etilo para obtener 155 mg del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (77 %).
- 35 Espectro de RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6 δ (ppm): 1,11-1,18 (3H, m), 2,09-2,31 (2H, m), 2,43 (3H, s), 2,52-2,61 (2H, m), 3,39-3,73 (4H, m), 4,55-4,65 (1H, m), 8,83-8,91 (1H, m), 12,31 (1H, s a), 13,28 (1H, s a). Espectro de masas (IEN): m/z 384, 386 (M+H) $^+$.

40

(Ejemplo 238) Ácido
2-[(3R)-3-[(4-cloro-5-etil-1H-imidazol-2-il)carbonil]amino]pirrolidin-1-il)-4-metil-1,3-tiazol-5-carboxílico

(Compuesto nº 238 ejemplificado)



5 (238a) 2-[(3R)-3-Aminopirrolidin-1-il]-4-metil-1,3-tiazol-5-carboxilato de etilo

Se realizó la misma operación que en el Ejemplo (237a) pero utilizando (3R)-3-aminopirrolidina (0,16 ml, 1,80 mmol), 2-bromo-4-metiltiazol-5-carboxilato de etilo (300 mg, 1,20 mmol) y diisopropiletilamina (0,42 ml, 2,40 mmol), para obtener 265 mg del compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo claro (87 %).

10 Espectro de RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 1,33 (3H, t, J = 7,08 Hz), 1,81-1,91 (1H, m), 2,19-2,29 (1H, m), 2,57 (3H, s), 3,20-3,26 (1H, m), 3,46-3,56 (1H, m), 3,61-3,71 (2H, m), 3,75-3,82 (1H, m), 4,26 (2H, c, J = 7,08 Hz). Espectro de masas (IEN): m/z 256 (M+H)⁺.

(238b) 2-[(3R)-3-[(4-Cloro-5-etil-1H-imidazol-2-il)carbonil]amino]pirrolidin-1-il)-4-metil-1,3-tiazol-5-carboxilato de etilo

Se realizó la misma operación que en el Ejemplo (217c) pero utilizando el 2-[(3R)-3-aminopirrolidin-1-il]-4-metil-1,3-tiazol-5-carboxilato de etilo obtenido en el Ejemplo (238a) (116 mg, 0,45 mmol), el ácido 4-cloro-5-etil-1H-imidazol-2-carboxílico obtenido en el Ejemplo (1d) (79 mg, 0,45 mmol), clorhidrato de WSC (260 mg, 1,36 mmol), 1-hidroxibenzotriazol (61 mg, 0,45 mmol) y N-metilmorfolina (0,10 ml, 0,90 mmol), para obtener 155 mg del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (83 %).

15 Espectro de RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 1,27 (3H, t, J = 7,65 Hz), 1,34 (3H, t, J = 7,08 Hz), 2,12-2,22 (1H, m), 2,36-2,47 (1H, m), 2,58 (3H, s), 2,71 (2H, c, J = 7,65 Hz), 3,49-3,71 (3H, m), 3,85 (1H, dd, J = 10,99, 6,35 Hz), 4,27 (2H, c, J = 7,08 Hz), 4,69-4,77 (1H, m), 7,32 (1H, d, J = 7,32 Hz), 11,60 (1H, s a). Espectro de masas (IEN): m/z 412, 414 (M+H)⁺.

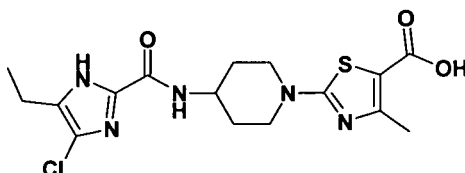
(238c) Ácido 2-[(3R)-3-[(4-cloro-5-etil-1H-imidazol-2-il)carbonil]amino]pirrolidin-1-il)-4-metil-1,3-tiazol-5-carboxílico

Se realizó la misma operación que en el Ejemplo (237c) pero utilizando el 2-[(3R)-3-[(4-cloro-5-etil-1H-imidazol-2-il)carbonil]amino]pirrolidin-1-il)-4-metil-1,3-tiazol-5-carboxilato de etilo obtenido en el Ejemplo (238b) (154 mg, 0,37 mmol) y una solución acuosa de hidróxido de litio 2 N (1,87 ml, 3,74 mmol), para obtener 98 mg del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (68 %).

25 Espectro de RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 1,13 (3H, t, J = 7,56 Hz), 2,07-2,18 (1H, m), 2,19-2,29 (1H, m), 2,42 (3H, s), 2,55 (2H, c, J = 7,56 Hz), 3,38-3,71 (4H, m), 4,54-4,64 (1H, m), 8,86 (1H, d, J = 7,32 Hz), 13,29 (1H, s a). Espectro de masas (IEN): m/z 384, 386 (M+H)⁺.

(Ejemplo 239) Ácido
2-(4-[(4-cloro-5-etil-1H-imidazol-2-il)carbonil]amino)piperidin-1-il)-4-metil-1,3-tiazol-5-carboxílico

(Compuesto nº 239 ejemplificado)



35 (239a) 2-(4-Aminopiperidin-1-il)-4-metil-1,3-tiazol-5-carboxilato de etilo

Se realizó la misma operación que en el Ejemplo (237a) pero utilizando 4-aminopiperidina (0,19 ml, 1,80 mmol), 2-bromo-4-metiltiazol-5-carboxilato de etilo (300 mg, 1,20 mmol) y diisopropiletilamina (0,42 ml, 2,40 mmol), para obtener 283 mg del compuesto del título en forma de una sustancia oleosa de color amarillo pálido (88 %).

40 Espectro de RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 1,32 (3H, t, J = 7,08 Hz), 1,37-1,53 (2H, m), 1,88-1,95 (1H, m), 2,54 (3H, s), 2,91-3,00 (1H, m), 3,07-3,16 (2H, m), 3,97-4,05 (2H, m), 4,25 (2H, c, J = 7,08 Hz). Espectro de masas (IEN): m/z 270 (M+H)⁺.

(239b) 2-(4-[(4-Cloro-5-etil-1H-imidazol-2-il)carbonil]amino)piperidin-1-il)-4-metil-1,3-tiazol-5-carboxilato de etilo

Se realizó la misma operación que en el Ejemplo (217c) pero utilizando el

2-(4-aminopiperidin-1-il)-4-metil-1,3-tiazol-5-carboxilato de etilo obtenido en el Ejemplo (239a) (139 mg, 0,52 mmol), el ácido 4-cloro-5-etil-1H-imidazol-2-carboxílico obtenido en el Ejemplo (1d) (90 mg, 0,52 mmol), clorhidrato de WSC (296 mg, 1,55 mmol), 1-hidroxibenzotriazol (70 mg, 0,52 mmol) y N-metilmorfolina (0,11 ml, 1,03 mmol), para obtener 205 mg del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (94 %).

- 5 Espectro de RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 1,27 (3H, t, J = 7,57 Hz), 1,33 (3H, t, J = 7,08 Hz), 1,60-1,75 (2H, m), 2,05-2,13 (2H, m), 2,55 (3H, s), 2,70 (2H, c, J = 7,57 Hz), 3,14-3,24 (2H, m), 4,03-4,17 (3H, m), 4,27 (2H, c, J = 7,08 Hz), 7,16 (1H, d, J = 8,06 Hz), 11,80 (1H, s a). Espectro de masas (IEN): m/z 426, 428 (M+H)⁺.

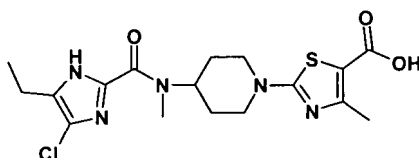
(239c) Ácido 2-(4-[[4-cloro-5-etil-1H-imidazol-2-il]carbonil]amino)piperidin-1-il)-4-metil-1,3-tiazol-5-carboxílico

- 10 Se realizó la misma operación que en el Ejemplo (223d) pero utilizando el 2-(4-[[4-cloro-5-etil-1H-imidazol-2-il]carbonil]amino)piperidin-1-il)-4-metil-1,3-tiazol-5-carboxilato de etilo obtenido en el Ejemplo (239b) (196 mg, 0,46 mmol) y una solución acuosa de hidróxido de litio 2 N (2,30 ml, 4,60 mmol), para obtener 96 mg del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (53 %).

- 15 Espectro de RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 1,14 (3H, t, J = 7,56 Hz), 1,62-1,74 (2H, m), 1,76-1,85 (2H, m), 2,41 (3H, s), 2,48-2,59 (2H, m), 3,12-3,23 (2H, m), 3,90-4,09 (3H, m), 8,45 (1H, d, J = 8,29 Hz), 12,38 (1H, s a), 13,25 (1H, s a). Espectro de masas (IEN): m/z 398, 400 (M+H)⁺.

(Ejemplo 240) Ácido 2-(4-[[4-cloro-5-etil-1H-imidazol-2-il]carbonil](metil)amino)piperidin-1-il)-4-metil-1,3-tiazol-5-carboxílico

(Compuesto n° 240 ejemplificado)



- 20 (240a) 2-[4-[(terc-Butoxicarbonil)(metil)amino]piperidin-1-il]-4-metil-1,3-tiazol-5-carboxilato de etilo

Se realizó la misma operación que en el Ejemplo (217a) pero utilizando 4-[(terc-butoxicarbonil)(metil)amino]piperidina (386 mg, 1,80 mmol), 2-bromo-4-metil-1,3-tiazol-5-carboxilato de etilo (300 mg, 1,20 mmol) y diisopropilammina (0,42 ml, 2,40 mmol), para obtener 403 mg del compuesto del título en forma de una sustancia oleosa incolora (88 %).

- 25 Espectro de RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 1,32 (3H, t, J = 7,08 Hz), 1,47 (9H, s), 1,71-1,78 (4H, m), 2,54 (3H, s), 2,72 (3H, s), 3,04-3,15 (2H, m), 4,11-4,18 (2H, m), 4,26 (2H, c, J = 7,08 Hz). Espectro de masas (IEN): m/z 384 (M+H)⁺.

(240b) 4-Metil-2-[4-(metilamino)piperidin-1-il]-1,3-tiazol-5-carboxilato de etilo

Se realizó la misma operación que en el Ejemplo (222b) pero utilizando el 2-[4-[(terc-butoxicarbonil)(metil)amino]piperidin-1-il]-4-metil-1,3-tiazol-5-carboxilato de etilo obtenido en el Ejemplo (240a) (396 mg, 1,03 mmol) y una solución de ácido clorhídrico 4 N en acetato de etilo (2,58 ml, 10,3 mmol), para obtener 256 mg del compuesto del título como una sustancia oleosa de color marrón (88 %).

- 30 Espectro de RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 1,32 (3H, t, J = 7,08 Hz), 1,38-1,52 (2H, m), 1,93-2,02 (2H, m), 2,46 (3H, s), 2,54 (3H, s), 2,59-2,68 (1H, m), 3,10-3,19 (2H, m), 3,95-4,03 (2H, m), 4,25 (2H, c, J = 7,08 Hz). Espectro de masas (IEN): m/z 284 (M+H)⁺.

- 35 (240c) 2-(4-[[4-Cloro-5-etil-1H-imidazol-2-il]carbonil](metil)amino)piperidin-1-il)-4-metil-1,3-tiazol-5-carboxilato de etilo

Se realizó la misma operación que en el Ejemplo (217c) pero utilizando 4-metil-2-[4-(metilamino)piperidin-1-il]-1,3-tiazol-5-carboxilato de etilo obtenido en el Ejemplo (240b) (254 mg, 0,90 mmol), el ácido 4-cloro-5-etil-1H-imidazol-2-carboxílico obtenido en el Ejemplo (1d) (156 mg, 0,90 mmol), clorhidrato de WSC (515 mg, 2,69 mmol), 1-hidroxibenzotriazol (121 mg, 0,90 mmol) y N-metilmorfolina (0,20 ml, 1,79 mmol), para obtener 366 mg del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (93 %).

- 40 Espectro de RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 1,24 (3H, t, J = 7,56 Hz), 1,33 (3H, t, J = 7,07 Hz), 1,76-1,99 (4H, m), 2,55 (3H, s), 2,67 (2H, c, J = 7,56 Hz), 2,98 (1,7H, s), 3,12-3,32 (2H, m), 3,51 (1,3H, s), 4,16-4,31 (4H, m), 4,74-4,85 (0,6H, m), 5,83-5,94 (0,4H, m), 11,20 (0,6H), s a), 11,36 (0,4H), s a). Espectro de masas (IEN): m/z 440, 442 (M+H)⁺.

- 45 (240d) Ácido 2-(4-[[4-cloro-5-etil-1H-imidazol-2-il]carbonil](metil)amino)piperidin-1-il)-4-metil-1,3-tiazol-5-carboxílico

Se realizó la misma operación que en el Ejemplo (221d) pero utilizando 2-(4-[[4-cloro-5-etil-1H-imidazol-2-il]carbonil](metil)amino)piperidin-1-il)-4-metil-1,3-tiazol-5-carboxilato de etilo obtenido en el Ejemplo (240c) (360 mg, 0,82 mmol) y una solución acuosa de hidróxido de litio 2 N (4,09 ml, 8,18 mmol), para obtener 271 mg del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (80 %).

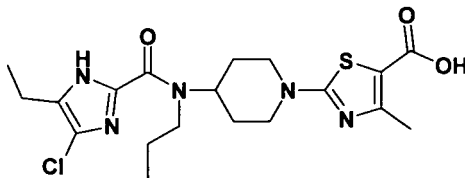
- 50 Espectro de RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 1,12 (3H, t, J = 7,56 Hz), 1,66-1,90 (4H, m), 2,42 (3H, s), 2,56 (2H, c, J = 7,56 Hz), 2,86 (1,3H, s), 3,06-3,40 (3,7H, m), 4,02-4,11 (2H, m), 4,59 (0,6H), s a), 5,37 (0,4H), s a), 12,37 (1H, s

a), 13,09 (1H, s a).

Espectro de masas (IEN): m/z 412, 414 (M+H)⁺.

(Ejemplo 241) Ácido
2-(4-[(4-cloro-5-etil-1H-imidazol-2-il)carbonil](n-propil)amino)piperidin-1-il)-4-metil-1,3-tiazol-5-carboxílico

5 (Compuesto n° 241 ejemplificado)



(241a) 4-[(terc-Butoxicarbonil)amino]piperidin-1-carboxilato de bencilo

10 Se realizó la misma operación que en el Ejemplo (227a) pero utilizando 4-[(terc-butoxicarbonil)amino]piperidina (2,00 g, 9,99 mmol), cloroformiato de bencilo (2,14 ml, 15,0 mmol) y trietilamina (3,48 ml, 25,0 mmol), para obtener 2,71 g del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (81 %).

Espectro de RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 1,23-1,36 (2H, m), 1,44 (9H, s), 1,90-2,20 (2H, m), 2,88-2,98 (2H, m), 3,60 (1H, s a), 4,10 (2H, s a), 4,44 (1H, s a), 5,12 (2H, s), 7,29-7,40 (5H, m). Espectro de masas (IEN): m/z 357 (M+Na)⁺.

(241b) 4-[(terc-Butoxicarbonil)(n-propil)amino]piperidin-1-carboxilato de bencilo

15 Una solución de 4-[(terc-butoxicarbonil)amino]piperidin-1-carboxilato de bencilo obtenido en el Ejemplo (241a) (1,00 g, 2,99 mmol) in THF (5 ml) se añadió a una suspensión de hidruro sódico (55 %) (261 mg, 5,98 mmol) en THF (25 ml) a 0 °C. Posteriormente, yoduro de propilo (1,46 ml, 15,0 mmol) a 0 °C, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 22 horas. A continuación, se añadieron hidruro sódico (55 %) (130 mg, 2,99 mmol) y yoduro de propilo (0,58 ml, 5,98 mmol), y la mezcla se calentó a temperatura de reflujo durante 22 horas. Se añadió agua a la solución de reacción, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. A continuación, las fases orgánicas se lavaron con salmuera y se secó con sulfato de magnesio anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (disolvente de elución: hexano/acetato de etilo = 5/1) para obtener 301 mg del compuesto del título en forma de una sustancia oleosa de color amarillo pálido (27 %).

25 Espectro de RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 0,85 (3H, t, J = 7,44 Hz), 1,46 (9H, s), 1,41-1,54 (4H, m), 1,62-1,72 (2H, m), 2,79 (2H, s a), 2,97 (2H, s a), 4,26 (2H, s a), 5,13 (2H, s), 7,29-7,39 (5H, m). Espectro de masas (IEN): m/z 399 (M+Na)⁺.

(241c) 2-[4-[(terc-Butoxicarbonil)(n-propil)amino]piperidin-1-il]-4-metil-1,3-tiazol-5-carboxilato de etilo

30 Se realizó la misma operación que en el Ejemplo (227c) para obtener una sustancia oleosa a partir del 4-[(terc-butoxicarbonil)(n-propil)amino]piperidin-1-carboxilato de etilo obtenido en el Ejemplo (241b) (295 mg, 0,78 mmol) y Pd al 10 %/C (30 mg). Se obtuvieron 306 mg del compuesto del título como una sustancia oleosa de color amarillo pálido (95 %) usando esta sustancia oleosa, 2-bromo-4-metiltiazol-5-carboxilato de etilo (196 mg, 0,78 mmol) y diisopropiletilamina (0,27 ml, 1,57 mmol). Espectro de RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 0,85 (3H, t, J = 7,44 Hz), 1,32 (3H, t, J = 7,07 Hz), 1,46 (9H, s), 1,44-1,54 (2H, m), 1,78 (4H, s a), 2,54 (3H, s), 2,95-3,13 (4H, m), 4,13 (2H, d, J = 13,41 Hz), 4,26 (2H, c, J = 7,07 Hz).

35 Espectro de masas (BAR): m/z 412 (M+H)⁺.

(241d) 4-Metil-2-[4-(n-propilamino)piperidin-1-il]-1,3-tiazol-5-carboxilato de metilo

40 Se realizó la misma operación que en el Ejemplo (222b) pero utilizando el 2-[4-[(terc-butoxicarbonil)(n-propil)amino]piperidin-1-il]-4-metil-1,3-tiazol-5-carboxilato de etilo obtenido en el Ejemplo (241c) (302 mg, 0,73 mmol) y una solución de ácido clorhídrico 4 N en acetato de etilo (1,83 ml, 7,34 mmol), para obtener 206 mg del compuesto del título en forma de una sustancia oleosa de color amarillo pálido (90 %). Espectro de masas (BAR): m/z 312 (M+H)⁺.

(241e) 2-(4-[(4-Cloro-5-etil-1H-imidazol-2-il)carbonil](n-propil)amino)piperidin-1-il)-4-metil-1,3-tiazol-5-carboxilato de etilo

45 Se realizó la misma operación que en el Ejemplo (221c) pero utilizando el 4-metil-2-[4-(n-propilamino)piperidin-1-il]-1,3-tiazol-5-carboxilato de etilo obtenido en el Ejemplo (241d) (206 mg, 0,66 mmol), el ácido 4-cloro-5-etil-1H-imidazol-2-carboxílico obtenido en el Ejemplo (1d) (115 mg, 0,66 mmol), clorhidrato de WSC (380 mg, 1,98 mmol), 1-hidroxibenzotriazol (89 mg, 0,66 mmol) y N-metilmorfolina (0,15 ml, 1,32 mmol), para obtener 69 mg del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (22 %).

Espectro de masas (IEN): m/z 468, 470 (M+H)⁺.

(241f)

Ácido

2-(4-[[4-cloro-5-etil-1H-imidazol-2-il]carbonil](n-propil)amino)piperidin-1-il)-4-metil-1,3-tiazol-5-carboxílico

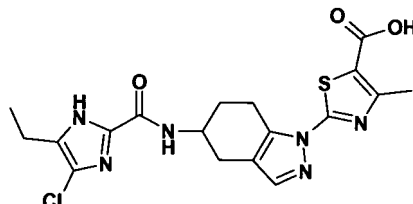
5 Se realizó la misma operación que en el Ejemplo (217d) pero utilizando el 2-(4-[[4-cloro-5-etil-1H-imidazol-2-il]carbonil](n-propil)amino)piperidin-1-il)-4-metil-1,3-tiazol-5-carboxilato de etilo obtenido en el Ejemplo (241e) (69 mg, 0,15 mmol) y una solución acuosa de hidróxido de litio 2 N (0,74 ml, 1,47 mmol), para obtener 46 mg del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (71 %).

10 Espectro de RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 0,89-0,97 (3H, m), 1,25 (3H, t, J = 7,56 Hz), 1,58-1,73 (2H, m), 1,80-2,03 (4H, m), 2,57 (3H, s), 2,68 (2H, c, J = 7,56 Hz), 3,13-3,33 (3H, m), 3,88-3,95 (1H, m), 4,16-4,25 (2H, m), 4,55-4,65 (0,5H, m), 5,88-5,98 (0,5H, m), 10,97 (0,5H, s a), 11,11 (0,5H, s a). Espectro de masas (IEN): m/z 440, 442 (M+H)⁺.

(Ejemplo 242-Referencia) Ácido

2-(5-[[4-cloro-5-etil-1H-imidazol-2-il]carbonil]amino)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-1-il)-4-metil-1,3-tiazol-5-carboxílico

15 (Compuesto n° 242 ejemplificado)



(242a) {3-[(Dimetilamino)metileno]-4-oxociclohexil}carbamato de terc-butilo

El compuesto se sintetizó de acuerdo con el procedimiento descrito en el siguiente documento.

Bioorganic. Med. Chem. Lett., 2007, 2723-2727

20 (242b) 4,5,6,7-tetrahidroindazol-5-ilcarbamato de terc-butilo

Monohidrato de hidrazina (0,11 ml, 2,35 mmol) se añadió a una solución del {3-[(dimetilamino)metileno]-4-oxociclohexil}carbamato de terc-butilo obtenido en el Ejemplo (242a) (526 mg, 1,96 mmol) en metanol (10 ml), y la mezcla se calentó a temperatura de reflujo durante 18 horas. La solución de reacción se concentró. El residuo resultante se sometió a destilación azeotrópica con tolueno y a continuación se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (disolvente de elución: diclorometano/metanol = 20/1) para obtener 257 mg del compuesto del título en forma de un compuesto amorfo (55 %).

25 Espectro de RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 1,45 (9H, s), 1,81-1,92 (1H, m), 2,00-2,09 (1H, m), 2,42 (2H, dd, J = 15,24, 7,44 Hz), 2,75-2,82 (2H, m), 2,85-2,96 (1H, m), 3,98 (1H, s a), 4,63 (1H, s a), 7,31 (1H, s). Espectro de masas (IEN): m/z 238 (M+H)⁺.

30 (242c) 2-{5-[(terc-butoxicarbonil)amino]-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-1-il}-4-metil-1,3-tiazol-5-carboxilato de etilo 2-{5-[(terc-butoxicarbonil)amino]-4,5,6,7-tetrahidro-2H-indazol-2-il}-4-metil-1,3-tiazol-5-carboxilato de etilo

35 Se realizó la misma operación que en el Ejemplo (223a) pero utilizando el 4,5,6,7-tetrahidroindazol-5-ilcarbamato de terc-butilo en el Ejemplo (242b) (246 mg, 1,04 mmol), 2-bromo-4-metil-1,3-tiazol-5-carboxilato de etilo (519 mg, 2,07 mmol), yoduro de cobre (I) (40 mg, 0,21 mmol), prolina (48 mg, 0,42 mmol) y carbonato potásico (431 mg, 3,12 mmol), para obtener 96 mg del 2-{5-[(terc-butoxicarbonil)amino]-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-1-il}-4-metil-1,3-tiazol-5-carboxilato de etilo en forma de un sólido de color amarillo pálido (23 %).

40 Espectro de RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 1,36 (3H, t, J = 7,08 Hz), 1,45 (9H, s), 1,86-1,98 (1H, m), 2,02-2,11 (1H, m), 2,44 (1H, dd, J = 15,99, 6,96 Hz), 2,67 (3H, s), 2,91 (1H, dd, J = 15,62, 4,88 Hz), 3,13-3,31 (2H, m), 4,03 (1H, s a), 4,32 (2H, c, J = 7,08 Hz), 4,59 (1H, s a), 7,47 (1H, s). Espectro de masas (IEN): m/z 407 (M+H)⁺.

207 mg de 2-{5-[(terc-butoxicarbonil)amino]-4,5,6,7-tetrahidro-2H-indazol-2-il}-4-metil-1,3-tiazol-5-carboxilato de etilo se obtuvo en forma de un compuesto amorfo (49 %).

45 Espectro de RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 1,36 (3H, t, J = 7,08 Hz), 1,45 (9H, s), 1,81-1,93 (1H, m), 2,03-2,13 (1H, m), 2,48 (1H, dd, J = 15,99, 7,93 Hz), 2,67 (3H, s), 2,81-2,89 (2H, m), 3,00 (1H, dd, J = 15,62, 4,88 Hz), 3,98 (1H, s a), 4,32 (2H, c, J = 7,08 Hz), 4,59 (1H, s a), 8,02 (1H, s). Espectro de masas (IEN): m/z 407 (M+H)⁺.

(242d) 2-(5-amino-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-1-il)-4-metil-1,3-tiazol-5-carboxilato de etilo

Se realizó la misma operación que en el Ejemplo (222b) pero utilizando el

2-{5-[(terc-butoxicarbonil)amino]-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-1-il}-4-metil-1,3-tiazol-5-carboxilato de etilo obtenido en el Ejemplo (242c) (94 mg, 0,23 mmol) y una solución de ácido clorhídrico 4 N en acetato de etilo (0,58 ml, 2,31 mmol), para obtener 50 mg del compuesto del título en forma de una sustancia oleosa de color amarillo pálido (71 %). Espectro de masas (BAR): m/z 307 (M+H)⁺.

5 (242e)

2-(5-[[4-cloro-5-etil-1H-imidazol-2-il]carbonil]amino)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-1-il)-4-metil-1,3-tiazol-5-carboxilato de etilo

Se realizó la misma operación que en el Ejemplo (217c) pero utilizando el 2-(5-amino-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-1-il)-4-metil-1,3-tiazol-5-carboxilato de etilo obtenido en el Ejemplo (242d) (50 mg, 0,16 mmol), el ácido 4-cloro-5-etil-1H-imidazol-2-carboxílico obtenido en el Ejemplo (1d) (28 mg, 0,16 mmol), clorhidrato de WSC (94 mg, 0,49 mmol), 1-hidroxibenzotriazol (22 mg, 0,16 mmol) y N-metilmorfolina (0,04 ml, 0,33 mmol), para obtener 66 mg del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (88 %).

10 Espectro de RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 1,26 (3H, t, J = 7,56 Hz), 1,36 (3H, t, J = 7,07 Hz), 1,97-2,10 (1H, m), 2,14-2,22 (1H, m), 2,53-2,62 (1H, m), 2,67 (3H, s), 2,66-2,73 (2H, m), 2,97-3,04 (1H, m), 3,18-3,28 (1H, m), 3,33-3,42 (1H, m), 4,33 (2H, c, J = 7,07 Hz), 4,29-4,46 (1H, m), 7,15 (1H, d, J = 8,05 Hz), 7,49 (1H, s), 11,27 (1H, s a). Espectro de masas (IEN): m/z 463, 465 (M+H)⁺.

(242f)

Ácido

2-(5-[[4-cloro-5-etil-1H-imidazol-2-il]carbonil]amino)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-1-il)-4-metil-1,3-tiazol-5-carboxílico

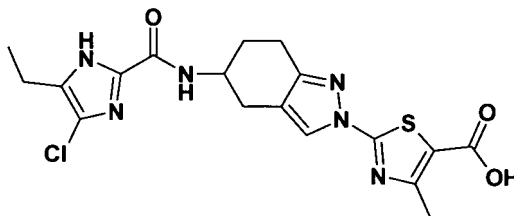
Se realizó la misma operación que en el Ejemplo (225e) pero utilizando el 2-(5-[[4-cloro-5-etil-1H-imidazol-2-il]carbonil]amino)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-1-il)-4-metil-1,3-tiazol-5-carboxilato de etilo obtenido en el Ejemplo (242e) (64 mg, 0,14 mmol) y una solución acuosa de hidróxido de litio 2 N (0,69 ml, 1,38 mmol), para obtener 36 mg del compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo claro (60 %).

20 Espectro de RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 1,14 (3H, t, J = 7,44 Hz), 1,89-2,06 (2H, m), 2,46-2,85 (6H, m), 2,94-3,08 (1H, m), 3,27-3,36 (2H, m), 4,08-4,20 (1H, m), 7,67 (1H, s), 8,42-8,52 (1H, m), 13,19-13,38 (1H, m). Espectro de masas (IEN): m/z 435, 437 (M+H)⁺.

(Ejemplo 243-Referencia) Ácido

2-(5-[[4-cloro-5-etil-1H-imidazol-2-il]carbonil]amino)-4,5,6,7-tetrahidro-2H-indazol-2-il)-4-metil-1,3-tiazol-5-carboxílico

(Compuesto n° 243 ejemplificado)



30

(243a) 2-(5-amino-4,5,6,7-tetrahidro-2H-indazol-2-il)-4-metil-1,3-tiazol-5-carboxilato de etilo

Se realizó la misma operación que en el Ejemplo (222b) pero utilizando el 2-{5-[(terc-butoxicarbonil)amino]-4,5,6,7-tetrahidro-2H-indazol-2-il}-4-metil-1,3-tiazol-5-carboxilato de etilo obtenido en el Ejemplo (242c) (205 mg, 0,50 mmol) y una solución de ácido clorhídrico 4 N en acetato de etilo (1,26 ml, 5,04 mmol), para obtener 127 mg del compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo (82 %).

35 Espectro de masas (BAR): m/z 307 (M+H)⁺.

(243b)

2-(5-[[4-cloro-5-etil-1H-imidazol-2-il]carbonil]amino)-4,5,6,7-tetrahidro-2H-indazol-2-il)-4-metil-1,3-tiazol-5-carboxilato de etilo

Se realizó la misma operación que en el Ejemplo (217c) pero utilizando el 2-(5-amino-4,5,6,7-tetrahidro-2H-indazol-2-il)-4-metil-1,3-tiazol-5-carboxilato de etilo obtenido en el Ejemplo (243a) (127 mg, 0,42 mmol), el ácido 4-cloro-5-etil-1H-imidazol-2-carboxílico obtenido en el Ejemplo (1d) (72 mg, 0,42 mmol), clorhidrato de WSC (239 mg, 1,25 mmol), 1-hidroxibenzotriazol (56 mg, 0,42 mmol) y N-metilmorfolina (0,09 ml, 0,83 mmol), para obtener 146 mg del compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo claro (76 %).

40 Espectro de RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 1,26 (3H, t, J = 7,68 Hz), 1,36 (3H, t, J = 7,07 Hz), 1,93-2,04 (1H, m), 2,14-2,23 (1H, m), 2,68 (3H, s), 2,58-2,73 (3H, m), 2,82-3,02 (2H, m), 3,09 (1H, dd, J = 15,73, 5,49 Hz), 4,33 (2H, c, J = 7,07 Hz), 4,29-4,43 (1H, m), 7,15 (1H, d, J = 8,29 Hz), 8,06 (1H, s), 11,15 (1H, s a). Espectro de masas (IEN): m/z 463, 465 (M+H)⁺.

45

(243c)

Ácido

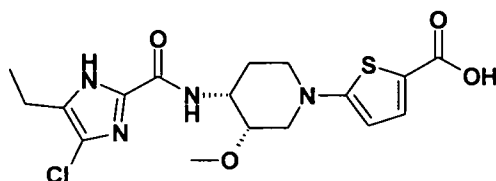
2-(5-[[[4-cloro-5-etil-1H-imidazol-2-il)carbonil]amino]-4,5,6,7-tetrahidro-2H-indazol-2-il)-4-metil-1,3-tiazol-5-carboxílico

Se realizó la misma operación que en el Ejemplo (223d) pero utilizando el 2-(5-[[[4-cloro-5-etil-1H-imidazol-2-il)carbonil]amino]-4,5,6,7-tetrahidro-2H-indazol-2-il)-4-metil-1,3-tiazol-5-carboxilato de etilo obtenido en el Ejemplo (243b) (78 mg, 0,17 mmol) y una solución acuosa de hidróxido de litio 2 N (0,84 ml, 1,68 mmol), para obtener 54 mg del compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo claro (74 %).

Espectro de RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆ δ (ppm): 1,15 (3H, t, J = 7,32 Hz), 1,87-2,02 (2H, m), 2,56 (2H, c, J = 7,32 Hz), 2,58 (3H, s), 2,65-2,90 (4H, m), 4,08-4,19 (1H, m), 8,23 (1H, s), 8,51 (1H, d, J = 8,29 Hz), 13,27 (1H, s). Espectro de masas (IEN): m/z 435, 437 (M+H)⁺.

10 **(Ejemplo 244) Ácido cis(±)-5-(4-[[[4-cloro-5-etil-1H-imidazol-2-il)carbonil]amino]-3-metoxipiperidin-1-il)tiofeno-2-carboxílico**

(Compuesto n° 244 ejemplificado)



(244a) 5-Bromotiofeno-2-carboxilato de metilo

15 El compuesto se sintetizó de acuerdo con el procedimiento descrito en el siguiente documento.

Documento WO 2005/79791 A1

(244b) cis(±)-5-(4-[[[Benciloxi)carbonil]amino]-3-metoxipiperidin-1-il)tiofeno-2-carboxilato de metilo

Una suspensión del 5-bromotiofeno-2-carboxilato de etilo obtenido en el Ejemplo (244a) (100 mg, 0,45 mmol), el cis(±)-(3-metoxipiperidin-4-il)-carbamato de bencilo obtenido en el Ejemplo (40b) (143 mg, 0,54 mmol), acetato de paladio (10 mg, 0,05 mmol), BINAP (28 mg, 0,05 mmol) y carbonato de cesio (206 mg, 0,63 mmol) en tolueno se agitó a 110 °C durante 39 horas. La solución de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con agua y salmuera, y a continuación se secó con sulfato de magnesio anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (disolvente de elución: hexano/acetato de etilo = 2/1) para obtener 110 mg del compuesto del título en forma de una sustancia oleosa de color amarillo (60 %).

Espectro de masas (BAR): m/z 405 (M+H)⁺.

(244c) cis(±)-5-(4-Amino-3-metoxipiperidin-1-il)tiofeno-2-carboxilato de metilo

Se realizó la misma operación que en el Ejemplo (233c) pero utilizando el cis(±)-5-(4-[[[benciloxi)carbonil]amino]-3-metoxipiperidin-1-il)tiofeno-2-carboxilato de metilo obtenido en el Ejemplo (244b) (81 mg, 0,20 mmol) y una solución del bromuro de hidrógeno al 30 % en ácido acético (0,39 ml, 2,00 mmol), para obtener 30 mg del compuesto del título en forma de una sustancia oleosa de color amarillo pálido (56 %). Espectro de masas (IEN): m/z 271 (M+H)⁺.

(244d) cis(±)-5-(4-[[[4-cloro-5-etil-1H-imidazol-2-il)carbonil]amino]-3-metoxipiperidin-1-il)tiofeno-2-carboxilato de metilo

35 Se realizó la misma operación que en el Ejemplo (221c) pero utilizando el cis(±)-5-(4-amino-3-metoxipiperidin-1-il)tiofeno-2-carboxilato de metilo obtenido en el Ejemplo (244c) (76 mg, 0,28 mmol), el ácido 4-cloro-5-etil-1H-imidazol-2-carboxílico obtenido en el Ejemplo (1d) (54 mg, 0,31 mmol), clorhidrato de WSC (162 mg, 0,84 mmol), 1-hidroxibenzotriazol (38 mg, 0,28 mmol) y N-metilmorfolina (0,06 ml, 0,56 mmol), para obtener 60 mg del compuesto del título en forma de un sólido de color marrón pálido (50 %).

40 Espectro de RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 1,27 (3H, t, J = 7,56 Hz), 1,79-1,87 (1H, m), 2,10-2,20 (1H, m), 2,70 (2H, c, J = 7,56 Hz), 3,01-3,10 (2H, m), 3,44 (3H, s), 3,55 (1H, s), 3,63-3,70 (1H, m), 3,82 (3H, s), 3,88-3,95 (1H, m), 4,19-4,28 (1H, m), 6,04 (1H, d, J = 4,15 Hz), 7,48 (1H, d, J = 8,78 Hz), 7,55 (1H, d, J = 4,15 Hz), 11,10 (1H, s a). Espectro de masas (IEN): m/z 427, 429 (M+H)⁺.

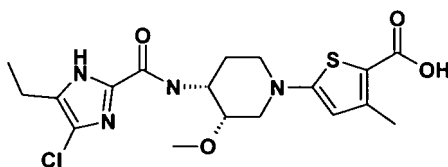
(244e) Ácido cis(±)-5-(4-[[[4-cloro-5-etil-1H-imidazol-2-il)carbonil]amino]-3-metoxipiperidin-1-il)tiofeno-2-carboxílico

45 Se realizó la misma operación que en el Ejemplo (217d) pero utilizando el cis(±)-5-(4-[[[4-cloro-5-etil-1H-imidazol-2-il)carbonil]amino]-3-metoxipiperidin-1-il)tiofeno-2-carboxilato de metilo obtenido en el Ejemplo (244d) (59 mg, 0,14 mmol) y una solución acuosa de hidróxido de litio 2 N (0,69 ml, 1,38 mmol), para obtener 29 mg del compuesto del título en forma de un sólido de color azul pálido (51 %).

Espectro de RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6 δ (ppm): 1,14 (3H, t, J = 7,56 Hz), 1,64-1,74 (1H, m), 1,88-2,01 (1H, m), 2,48-2,59 (2H, m), 3,07-3,19 (2H, m), 3,29-3,36 (3H, m), 3,54-3,63 (2H, m), 3,84-3,92 (1H, m), 4,12-4,21 (1H, m), 6,18 (1H, d, J = 4,15 Hz), 7,40-7,43 (1H, m), 7,65 (1H, d, J = 8,29 Hz), 12,15 (1H, s a), 13,36 (1H, s). Espectro de masas (IEN): m/z 413, 415 (M+H) $^+$.

5 **(Ejemplo 245) Ácido cis(\pm)-5-(4-[[4-cloro-5-etil-1H-imidazol-2-il]carbonil]amino)-3-metoxi-piperidin-1-il)-3-metiltiofeno-2-carboxílico**

(Compuesto n $^\circ$ 245 ejemplificado)



(245a) 5-Bromo-3-metiltiofeno-2-carboxilato de metilo

10 El compuesto se sintetizó de acuerdo con el procedimiento descrito en el siguiente documento.

Documento WO 2007/124546 A1

(245b) cis(\pm)-5-(4-[[Benciloxi]carbonil]amino)-3-metoxipiperidin-1-il)-3-metiltiofeno-2-carboxilato de metilo

15 Se realizó la misma operación que en el Ejemplo (244b) pero utilizando el 5-bromo-3-metiltiofeno-2-carboxilato de metilo obtenido en el Ejemplo (245a) (218 mg, 0,93 mmol), el cis(\pm)-(3-metoxipiperidin-4-il)-carbamato de bencilo obtenido en el Ejemplo (40b) (270 mg, 1,02 mmol), acetato de paladio (42 mg, 0,19 mmol), BINAP (115 mg, 0,19 mmol) y carbonato de cesio (423 mg, 1,30 mmol), para obtener 92 mg del compuesto del título en forma de una sustancia oleosa de color amarillo (24 %).

20 Espectro de RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ ppm: 1,76-1,85 (1H, m), 1,89-2,02 (1H, m), 2,43 (3H, s), 2,93-3,04 (2H, m), 3,40 (3H, s), 3,47 (1H, s a), 3,53-3,61 (1H, m), 3,79 (3H, s), 3,74-3,88 (2H, m), 5,11 (2H, s), 5,22 (1H, s a), 5,86 (1H, s), 7,30-7,39 (5H, m).

Espectro de masas (BAR): m/z 419 (M+H) $^+$.

(245c) cis(\pm)-5-(4-Amino-3-metoxipiperidin-1-il)-3-metiltiofeno-2-carboxilato de metilo

25 Se realizó la misma operación que en el Ejemplo (233c) pero utilizando el cis(\pm)-5-(4-[[benciloxi]carbonil]amino)-3-metoxipiperidin-1-il)-3-metiltiofeno-2-carboxilato de metilo obtenido en el Ejemplo (245b) (88 mg, 0,21 mmol) y una solución del bromuro de hidrógeno al 30 % en ácido acético (0,41 ml, 2,10 mmol), para obtener 50 mg del compuesto del título en forma de una sustancia oleosa de color amarillo (84 %). Espectro de masas (BAR): m/z 285 (M+H) $^+$.

(245d) cis(\pm)-5-(4-[[4-Cloro-5-etil-1H-imidazol-2-il]carbonil]amino)-3-metoxi-piperidin-1-il)-3-metilthiofeno-2-carboxilato de metilo

30 Se realizó la misma operación que en el Ejemplo (221c) pero utilizando el cis(\pm)-5-(4-amino-3-metoxipiperidin-1-il)-3-metiltiofeno-2-carboxilato de metilo obtenido en el Ejemplo (245c) (50 mg, 0,18 mmol), el ácido 4-cloro-5-etil-1H-imidazol-2-carboxílico obtenido en el Ejemplo (1d) (46 mg, 0,26 mmol), clorhidrato de WSC (101 mg, 0,53 mmol), 1-hidroxi-benzotriazol (26 mg, 0,19 mmol) y N-metilmorfolina (0,04 ml, 0,35 mmol), para obtener 67 mg del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (86 %).

35 Espectro de RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ ppm: 1,26 (3H, t, J = 7,56 Hz), 1,77-1,85 (1H, m), 2,05-2,17 (1H, m), 2,45 (3H, s), 2,69 (2H, c, J = 7,56 Hz), 2,98-3,07 (2H, m), 3,43 (3H, s), 3,53 (1H, s), 3,59-3,67 (1H, m), 3,79 (3H, s), 3,85-3,92 (1H, m), 4,17-4,26 (1H, m), 5,89 (1H, s), 7,44 (1H, d, J = 8,78 Hz), 10,82 (1H, s a). Espectro de masas (IEN): m/z 441, 443 (M+H) $^+$.

40 (245e) Ácido cis(\pm)-5-(4-[[4-cloro-5-etil-1H-imidazol-2-il]carbonil]amino)-3-metoxi-piperidin-1-il)-3-metiltiofeno-2-carboxílico

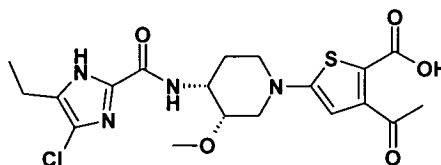
45 El cis(\pm)-5-(4-[[4-cloro-5-etil-1H-imidazol-2-il]carbonil]amino)-3-metoxipiperidin-1-il)-3-metilthiofeno-2-carboxilato de metilo obtenido en el Ejemplo (245d) (65 mg, 0,15 mmol) se disolvió en metanol (1,5 ml). Se añadió una solución acuosa de hidróxido de litio 2 N (0,74 ml, 1,47 mmol), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 50 minutos. Se añadió THF (1 ml), y la mezcla se agitó durante 19 horas, y a continuación se agitó adicionalmente a 40 $^\circ\text{C}$ durante 6,5 horas y a 70 $^\circ\text{C}$ durante dos horas. Se añadió agua a la solución de reacción, y a continuación la mezcla se lavó con acetato de etilo. Se añadió a la fase acuosa una solución acuosa de ácido clorhídrico 1 N (2,5 ml), seguido de extracción con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se secaron con sulfato de magnesio anhidro, y a continuación se filtró, y el filtrado se concentró a presión reducida. El sólido resultante se resuspendió y se lavó en dietil éter para obtener 23 mg del compuesto del título en forma de un sólido de color azul pálido (37 %).

50 Espectro de RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6 δ (ppm): 1,14 (3H, t, J = 7,57 Hz), 1,64-1,73 (1H, m), 1,87-1,99 (1H, m), 2,33

(3H, s), 2,55 (2H, c, J = 7,57 Hz), 3,03-3,15 (2H, m), 3,34 (3H, s), 3,55 (2H, s a), 3,80-3,88 (1H, m), 4,11-4,20 (1H, m), 6,06 (1H, s), 7,63 (1H, d, J = 8,30 Hz), 11,95 (1H, s a), 13,35 (1H, s a). Espectro de masas (IEN): m/z 427, 429 (M+H)⁺.

(Ejemplo 246) Ácido cis(±)-3-Acetil-5-(4-[[4-cloro-5-etil-1H-imidazol-2-il]carbonil]amino)-3-metoxipiperidin-1-il)tiofeno-2-carboxílico

5 (Compuesto n° 246 ejemplificado)



(246a) 5-Bromo-3-(dibromometil)tiofeno-2-carboxilato de metilo

10 Una solución del 5-bromo-3-metiltiofeno-2-carboxilato de metilo obtenido en el Ejemplo (245a) (1,18 g, 5,02 mmol), N-bromosuccinimida (2,23 g, 12,5 mmol) y AIBN (82 mg, 0,50 mmol) en tetracloruro de carbono (50 ml) se agitó a 80 °C durante 13,5 horas. La solución de reacción se concentró a presión reducida, y a continuación se añadió hexano al residuo resultante. La mezcla se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida. A continuación, el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (disolvente de elución: hexano/acetato de etilo = 49/1) para obtener 1,59 g del compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo pálido (81 %). Espectro de RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 3,89 (3H, s), 7,58 (1H, s), 7,68 (1H, s).

15 (246b) 5-Bromo-3-formiltiofeno-2-carboxilato de metilo

20 Se añadió nitrato de plata (1,43 g, 8,39 mmol) a una solución mixta del 5-bromo-3-(dibromometil)tiofeno-2-carboxilato de metilo obtenido en el Ejemplo (246a) (1,57 g, 4,00 mmol) en etanol/agua (30 ml/10 ml), y la mezcla se agitó a 80 °C durante tres horas. Se añadió a la solución de reacción ácido clorhídrico concentrado a 0 °C, y se filtró la mezcla a continuación. El filtrado se concentró a presión reducida. Después, se añadió al residuo resultante una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico, y la fase acuosa se extrajo con cloroformo. Las fases orgánicas combinadas se secaron con sulfato de magnesio anhidro, y a continuación el filtrado se concentró a presión reducida para obtener 980 mg del compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo pálido (98 %). Espectro de RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 3,95 (3H, s), 7,55 (1H, s), 10,54 (1H, s).

(246c) cis(±)-5-(4-[[Benciloxi]carbonil]amino)-3-metoxipiperidin-1-il)-3-formiltiofeno-2-carboxilato de metilo

25 Se realizó la misma operación que en el Ejemplo (244b) pero utilizando el 5-bromo-3-formiltiofeno-2-carboxilato de metilo obtenido en el Ejemplo (246b) (974 mg, 3,91 mmol), el cis(±)-(3-metoxipiperidin-4-il)-carbamato de bencilo obtenido en el Ejemplo (40b) (1,10 g, 4,16 mmol), acetato de paladio (176 mg, 0,78 mmol), BINAP (0,49 g, 0,78 mmol) y carbonato de cesio (1,78 g, 5,47 mmol), para obtener 354 mg del compuesto del título en forma de una sustancia oleosa de color amarillo (21 %).

30 Espectro de RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 1,79-1,88 (1H, m), 1,91-2,03 (1H, m), 3,01-3,11 (2H, m), 3,39 (3H, s), 3,50 (1H, s a), 3,58-3,66 (1H, m), 3,88 (3H, s), 3,81-3,93 (2H, m), 5,12 (2H, s), 5,19-5,28 (1H, m), 6,47 (1H, s), 7,31-7,41 (5H, m), 10,56 (1H, s). Espectro de masas (IEN): m/z 433 (M+H)⁺.

(246d) 5-((3R*,4S*)-4-[[Benciloxi]carbonil]amino)-3-metoxipiperidin-1-il)-3-(1-hidroxi-etil)tiofeno-2-carboxilato de metilo

35 Una solución de bromuro de metilmagnesio (0,97 mol/l) en THF (1,59 ml, 1,54 mmol) se añadió a una solución del cis(±)-5-(4-[[benciloxi]carbonil]amino)-3-metoxipiperidin-1-il)-3-formiltiofeno-2-carboxilato de metilo obtenido en el Ejemplo (246c) (333 mg, 0,77 mmol) en THF (8 ml) a 0 °C, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante cinco horas. Se añadió a la solución de reacción una solución acuosa saturada de cloruro de amonio, y la solución de reacción se extrajo con acetato de etilo. Las fases orgánicas se lavaron con salmuera y a continuación se secaron con sulfato de magnesio anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (disolvente de elución: hexano/acetato de etilo = 1/1) para obtener 223 mg del compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo pálido (65 %).

40 Espectro de RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 1,50 (3H, d, J = 6,59 Hz), 1,78-1,87 (1H, m), 1,91-2,03 (1H, m), 2,97-3,09 (2H, m), 3,39 (3H, s), 3,49 (1H, s), 3,56-3,66 (1H, m), 3,81 (3H, s), 3,78-3,93 (2H, m), 4,52 (0,5H, s a), 5,12 (2H, s), 5,06-5,35 (1,5H, m), 6,06 (1H, s), 7,31-7,42 (5H, m). Espectro de masas (IEN): m/z 449 (M+H)⁺.

(246e) cis(±)-3-Acetil-5-(4-[[benciloxi]carbonil]amino)-3-metoxipiperidin-1-il)tiofeno-2-carboxilato de metilo

50 Se añadió reactivo de Dess-Martin (305 mg, 0,72 mmol) a una solución del 5-((3R*,4S*)-4-[[benciloxi]carbonil]amino)-3-metoxipiperidin-1-il)-3-(1-hidroxi-etil)tiofeno-2-carboxilato de metilo obtenido en el Ejemplo (246d) (215 mg, 0,48 mmol) en diclorometano (5 ml) a temperatura ambiente, seguido de agitación durante una hora. Se añadió una solución acuosa saturada de tiosulfato sódico a la solución de reacción,

seguido de agitación a temperatura ambiente. Después, la mezcla se extrajo con cloroformo. Las fases orgánicas combinadas se secaron con sulfato sódico anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (disolvente de elución: hexano/acetato de etilo = 3/1) para obtener 106 mg del compuesto del título en forma de una sustancia oleosa de color amarillo (50 %).

Espectro de RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 1,77-1,86 (1H, m), 1,91-2,03 (1H, m), 2,55 (3H, s), 2,99-3,09 (2H, m), 3,39 (3H, s), 3,49 (1H, s a), 3,54-3,63 (1H, m), 3,80 (3H, s), 3,76-3,88 (2H, m), 5,12 (2H, s), 5,19-5,26 (1H, m), 5,99 (1H, s), 7,33-7,40 (5H, m).

(246f) Ácido cis(±)-3-acetil-5-(4-[[4-cloro-5-etil-1H-imidazol-2-il]carbonil]amino)-3-metoxipiperidin-1-il)tiofeno-2-carboxílico

Se realizó la misma operación que en el Ejemplo (233c) pero utilizando el cis(±)-3-acetil-5-(4-[[benciloxi]carbonil]amino)-3-metoxipiperidin-1-il)tiofeno-2-carboxilato de metilo obtenido en el Ejemplo (246e) (106 mg, 0,24 mmol) y una solución del bromuro de hidrógeno al 30 % en ácido acético (0,47 ml, 2,37 mmol), para obtener un compuesto amorfo.

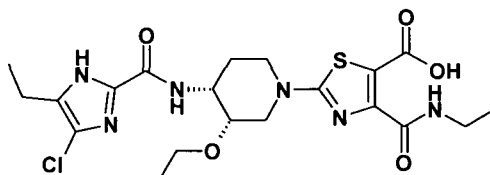
Se realizó la misma operación que en el Ejemplo (236d) pero utilizando el compuesto amorfo obtenido mediante la operación anterior, el ácido 4-cloro-5-etil-1H-imidazol-2-carboxílico obtenido en el Ejemplo (1d) (41 mg, 0,24 mmol), clorhidrato de WSC (90 mg, 0,47 mmol), 1-hidroxibenzotriazol (25 mg, 0,19 mmol) y N-metilmorfolina (0,04 ml, 0,31 mmol), para obtener una sustancia oleosa.

Se realizó la misma operación que en el Ejemplo (217d) pero utilizando la sustancia oleosa obtenida mediante la operación anterior y una solución acuosa de hidróxido de litio 2 N (0,27 ml, 0,53 mmol), para obtener 13 mg del compuesto del título en forma de un sólido de color marrón (54 %).

Espectro de RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 1,14 (3H, t, J = 7,56 Hz), 1,63-1,73 (1H, m), 1,87-2,01 (1H, m), 2,46 (3H, s), 2,55 (2H, c, J = 7,56 Hz), 3,09-3,21 (2H, m), 3,34 (3H, s), 3,53-3,64 (2H, m), 3,84-3,94 (1H, m), 4,12-4,21 (1H, m), 6,25 (1H, s), 7,65 (1H, d, J = 8,78 Hz), 13,36 (1H, s a). Espectro de masas (IEN): m/z 455, 457 (M+H)⁺.

(Ejemplo 247) Ácido cis(±)-2-(4-[[4-cloro-5-etil-1H-imidazol-2-il]carbonil]amino)-3-etoxipiperidin-1-il)-4-(etilcarbamoil)-1,3-tiazol-5-carboxílico

(Compuesto n° 247 ejemplificado)



(247a) cis(±)-2-(4-[[4-cloro-5-etil-1H-imidazol-2-il]carbonil]amino)-3-etoxipiperidin-1-il)-4-(etilcarbamoil)-1,3-tiazol-5-carboxilato de etilo

Etilamina (solución 2,0 M en THF) (0,60 ml, 1,20 mmol), clorhidrato de WSC (345 mg, 1,80 mmol) y 1-hidroxibenzotriazol (8,1 mg, 0,60 mmol) se añadieron a una solución mixta del ácido cis(±)-2-(4-[[4-cloro-5-etil-1H-imidazol-2-il]carbonil]amino)-3-etoxipiperidin-1-il)-5-(etoxicarbonil)-1,3-tiazol-4-carboxílico obtenido en el Ejemplo (50a) (300 mg, 0,60 mmol) en DMA/diclorometano (6 ml/6 ml) a temperatura ambiente, seguido de agitación durante cinco horas. La solución de reacción se diluyó con acetato de etilo, y a continuación la mezcla se lavó con una solución acuosa de ácido clorhídrico 1 N y suero salino al 5 %. El extracto orgánico se secó con sulfato de magnesio anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo resultante se resuspendió y se lavó en dietil éter para obtener 257 mg del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (81 %).

Espectro de RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 1,16 (3H, t, J = 7,32 Hz), 1,22-1,29 (6H, m), 1,35 (3H, t, J = 7,07 Hz), 1,75-1,82 (1H, m), 2,05-2,16 (1H, m), 2,69 (2H, c, J = 7,56 Hz), 3,14-3,28 (2H, m), 3,40-3,51 (3H, m), 3,62 (1H, s a), 3,70-3,80 (1H, m), 4,05-4,14 (1H, m), 4,19-4,35 (3H, m), 4,39-4,48 (1H, m), 7,45-7,51 (1H, m), 8,49 (1H, s a). Espectro de masas (IEN): m/z 527, 529 (M+H)⁺.

(247b) Ácido cis(±)-2-(4-[[4-cloro-5-etil-1H-imidazol-2-il]carbonil]amino)-3-etoxipiperidin-1-il)-4-(etilcarbamoil)-1,3-tiazol-5-carboxílico

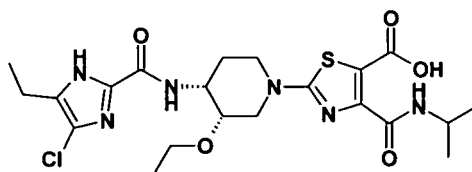
Se añadió una solución acuosa de hidróxido de litio 2 N (2,41 ml, 4,82 mmol) a una solución del cis(±)-2-(4-[[4-cloro-5-etil-1H-imidazol-2-il]carbonil]amino)-3-etoxipiperidin-1-il)-4-(etilcarbamoil)-1,3-tiazol-5-carboxilato de etilo obtenido en el Ejemplo (247a) (254 mg, 0,48 mmol) en metanol (5 ml) a temperatura ambiente, seguido por

agitación durante 5,5 horas. La solución de reacción se concentró a presión reducida, y a continuación se añadió al residuo resultante una solución acuosa de ácido clorhídrico 1 N a 0 °C. El sólido precipitado se recogió por filtración, y a continuación se lavó con agua y acetato de etilo para obtener 187 mg del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (78 %).

5 Espectro de RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆ δ (ppm): 1,03 (3H, t, J = 7,08 Hz), 1,11-1,18 (6H, m), 1,65-1,74 (1H, m), 1,83-1,95 (1H, m), 2,55 (2H, c, J = 7,32 Hz), 3,24-3,50 (7H, m), 3,62-3,73 (2H, m), 4,21 (1H, s a), 7,66 (1H, d, J = 8,30 Hz), 9,38-9,45 (1H, m), 13,36 (1H, s). Espectro de masas (IEN): m/z 499, 501 (M+H)⁺.

(Ejemplo 248) Ácido
cis(±)-2-(4-[[[(4-cloro-5-etil-1H-imidazol-2-il)carbonil]amino]-3-etoxipiperidin-1-il]-4-(isopropil-carbamoil)-1,3-tiazol-5-carboxílico

(Compuesto n° 248 ejemplificado)



(248a)

15 cis(±)-2-(4-[[[(4-Cloro-5-etil-1H-imidazol-2-il)carbonil]amino]-3-etoxipiperidin-1-il]-4-(isopropilcarbamoil)-1,3-tiazol-5-carboxilato de etilo

Se realizó la misma operación que en el Ejemplo (247a) pero utilizando el ácido cis(±)-2-(4-[[[(4-cloro-5-etil-1H-imidazol-2-il)carbonil]amino]-3-etoxipiperidin-1-il]-5-(etoxicarbonil)-1,3-tiazol-4-carboxílico obtenido en el Ejemplo (50a) (300 mg, 0,60 mmol), isopropilamina (0,10 ml, 1,20 mmol), clorhidrato de WSC (345 mg, 1,80 mmol) y 1-hidroxi-benzotriazol (81 mg, 0,60 mmol), para obtener 241 mg del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (74 %).

20 Espectro de RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 1,16 (3H, t, J = 7,08 Hz), 1,24-1,29 (9H, m), 1,35 (3H, t, J = 7,08 Hz), 1,74-1,82 (1H, m), 2,01-2,14 (1H, m), 2,69 (2H, c, J = 7,08 Hz), 3,14-3,28 (2H, m), 3,40-3,49 (1H, m), 3,62 (1H, s), 3,71-3,80 (1H, m), 4,05-4,15 (1H, m), 4,17-4,35 (4H, m), 4,39-4,48 (1H, m), 7,44 (1H, d, J = 9,03 Hz), 8,35-8,40 (1H, m), 10,92 (1H, s a).

25 Espectro de masas (BAR): m/z 541,543 (M+H)⁺.

(248b)

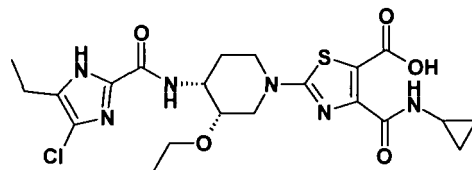
Ácido
 cis(±)-2-(4-[[[(4-cloro-5-etil-1H-imidazol-2-il)carbonil]amino]-3-etoxipiperidin-1-il]-4-(isopropilcarbamoil)-1,3-tiazol-5-carboxílico

30 Se realizó la misma operación que en el Ejemplo (247b) pero utilizando el cis(±)-2-(4-[[[(4-cloro-5-etil-1H-imidazol-2-il)carbonil]amino]-3-etoxipiperidin-1-il]-4-(isopropilcarbamoil)-1,3-tiazol-5-carboxilato de etilo obtenido en el Ejemplo (248a) (239 mg, 0,44 mmol) y una solución acuosa de hidróxido de litio 2 N (2,21 ml, 4,42 mmol), para obtener 148 mg del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (65 %).

35 Espectro de RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 1,18 (3H, t, J = 7,32 Hz), 1,24-1,32 (9H, m), 1,77-1,85 (1H, m), 2,00-2,12 (1H, m), 2,70 (2H, c, J = 7,57 Hz), 3,14-3,26 (2H, m), 3,42-3,52 (1H, m), 3,61-3,74 (2H, m), 4,12-4,31 (4H, m), 7,43 (1H, d, J = 8,79 Hz), 7,55-7,61 (1H, m), 10,65 (1H, s a). Espectro de masas (IEN): m/z 513, 515 (M+H)⁺.

(Ejemplo 249) Ácido
cis(±)-2-(4-[[[(4-cloro-5-etil-1H-imidazol-2-il)carbonil]amino]-3-etoxipiperidin-1-il]-4-(ciclopropil-carbamoil)-1,3-tiazol-5-carboxílico

(Compuesto n° 249 ejemplificado)



40 (249a)
 cis(±)-2-(4-[[[(4-Cloro-5-etil-1H-imidazol-2-il)carbonil]amino]-3-etoxipiperidin-1-il]-4-(ciclopropilcarbamoil)-1,3-tiazol-5-carboxilato de etilo

45 Se realizó la misma operación que en el Ejemplo (247a) pero utilizando el ácido cis(±)-2-(4-[[[(4-cloro-5-etil-1H-imidazol-2-il)carbonil]amino]-3-etoxipiperidin-1-il]-5-(etoxicarbonil)-1,3-tiazol-4-carboxílico obtenido en el Ejemplo (50a) (300 mg, 0,60 mmol), ciclopropilamina (0,08 ml, 1,20 mmol), clorhidrato de WSC

(345 mg, 1,80 mmol) y 1-hidroxi-benzotriazol (81 mg, 0,60 mmol), para obtener 248 mg del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (77 %).

Espectro de RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 0,60-0,66 (2H, m), 0,80-0,87 (2H, m), 1,15 (3H, t, J = 7,32 Hz), 1,26 (3H, t, J = 7,56 Hz), 1,35 (3H, t, J = 7,19 Hz), 1,75-1,82 (1H, m), 2,04-2,13 (1H, m), 2,69 (2H, c, J = 7,56 Hz), 2,90-2,97 (1H, m), 3,13-3,28 (2H, m), 3,40-3,49 (1H, m), 3,60-3,64 (1H, m), 3,70-3,80 (1H, m), 4,03-4,14 (1H, m), 4,19-4,34 (3H, m), 4,40-4,48 (1H, m), 7,44-7,49 (1H, m), 8,70 (1H, s a). Espectro de masas (IEN): m/z 539, 541 (M+H)⁺.

(249b)

Ácido

cis(±)-2-(4-[[4-cloro-5-etil-1H-imidazol-2-il]carbonil]amino)-3-etoxipiperidin-1-il)-4-(ciclopropilcarbamoil)-1,3-tiazol-5-c arboxílico

10 Se realizó la misma operación que en el Ejemplo (247b) pero utilizando el cis(±)-2-(4-[[4-cloro-5-etil-1H-imida-zol-2-il]carbonil]amino)-3-etoxipiperidin-1-il)-4-(ciclopropilcarbamoil)-1,3-tiazol-5-carboxilato de etilo obtenido en el Ejemplo (249a) (246 mg, 0,46 mmol) y una solución acuosa de hidróxido de litio 2 N (2,28 ml, 4,56 mmol), para obtener 161 mg del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (69 %).

15 Espectro de RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 0,72-0,83 (4H, m), 1,02 (3H, t, J = 7,32 Hz), 1,14 (3H, t, J = 7,57 Hz), 1,64-1,72 (1H, m), 1,81-1,94 (1H, m), 2,55 (2H, c, J = 7,57 Hz), 2,87-2,96 (1H, m), 3,25-3,49 (5H, m), 3,61-3,71 (2H, m), 4,15-4,25 (1H, m), 7,65 (1H, d, J = 8,79 Hz), 9,20 (1H, s a), 13,36 (1H, s). Espectro de masas (IEN): m/z 511,513 (M+H)⁺.

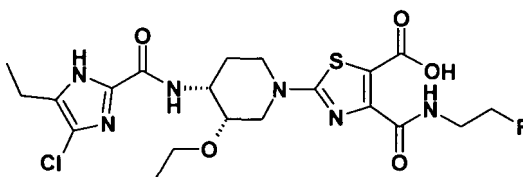
(Ejemplo

250)

Ácido

20 cis(±)-2-(4-[[4-cloro-5-etil-1H-imidazol-2-il]carbonil]amino)-3-etoxipiperidin-1-il)-4-[(2-fluoroetil)carbamoil]-1,3-tiazol-5-carboxílico

(Compuesto n° 250 ejemplificado)



(250a)

25 cis(±)-2-(4-[[4-Cloro-5-etil-1H-imidazol-2-il]carbonil]amino)-3-etoxipiperidin-1-il)-4-[(2-fluoroetil)carbamoil]-1,3-tiazol-5-carboxilato de etilo

30 Se realizó la misma operación que en el Ejemplo (247a) pero utilizando el ácido cis(±)-2-(4-[[4-cloro-5-etil-1H-imidazol-2-il]carbonil]amino)-3-etoxipiperidin-1-il)-5-(etoxicarbonil)-1,3-tiazol-4-carboxílico obtenido en el Ejemplo (50a) (250 mg, 0,50 mmol), clorhidrato de 2-fluoroetilamina (100 mg, 1,00 mmol), clorhidrato de WSC (288 mg, 1,50 mmol) y 1-hidroxibenzotriazol (68 mg, 0,50 mmol), para obtener 216 mg del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (79 %).

35 Espectro de RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 1,16 (3H, t, J = 7,07 Hz), 1,26 (3H, t, J = 7,56 Hz), 1,35 (3H, t, J = 7,32 Hz), 1,60-1,83 (1H, m), 2,00-2,15 (1H, m), 2,63-2,73 (2H, m), 3,12-3,28 (2H, m), 3,38-3,49 (1H, m), 3,61 (1H, s a), 3,67-3,81 (3H, m), 4,02-4,13 (1H, m), 4,17-4,36 (3H, m), 4,37-4,48 (1H, m), 4,50-4,70 (2H, m), 7,47 (1H, s a), 8,93 (1H, s a), 11,31 (1H, s a).

Espectro de masas (IEN): m/z 545, 547 (M+H)⁺.

(250b)

Ácido

cis(±)-2-(4-[[4-cloro-5-etil-1H-imidazol-2-il]carbonil]amino)-3-etoxipiperidin-1-il)-4-[(2-fluoroetil)carbamoil]-1,3-tiazol-5-carboxílico

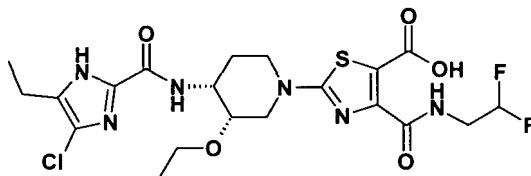
40 Se añadió una solución acuosa de hidróxido de litio 2 N (1,92 ml, 3,83 mmol) a una solución del cis(±)-2-(4-[[4-cloro-5-etil-1H-imidazol-2-il]carbonil]amino)-3-etoxipiperidin-1-il)-4-[(2-fluoroetil)carbamoil]-1,3-tiazol-5-carboxilato de etilo obtenido en el Ejemplo (250a) (209 mg, 0,38 mmol) en metanol (4 ml) a temperatura ambiente, seguido por agitación durante 4,5 horas. La solución de reacción se concentró a presión reducida, y a continuación se añadió al residuo resultante una solución acuosa de ácido clorhídrico 1 N. La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se secaron con sulfato de magnesio anhidro, y se filtraron, y a continuación, el filtrado se concentró a presión reducida. El sólido resultante se resuspendió y se lavó en dietil éter para obtener 82 mg del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco leche (41 %).

45 Espectro de RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 1,03 (3H, t, J = 6,83 Hz), 1,14 (3H, t, J = 7,56 Hz), 1,66-1,74 (1H, m), 1,83-1,97 (1H, m), 2,55 (2H, c, J = 7,56 Hz), 3,30-3,38 (3H, m), 3,39-3,50 (2H, m), 3,57-3,74 (4H, m), 4,17-4,26 (1H, m), 4,59 (2H, dt, J = 47,23, 5,00 Hz), 7,65 (1H, d, J = 8,54 Hz), 9,50 (1H, s a), 13,36 (1H, s). Espectro de masas (IEN): m/z 517, 519 (M+H)⁺.

50

(Ejemplo 251) Ácido
cis(±)-2-(4-[[4-cloro-5-etil-1H-imidazol-2-il]carbonil]amino)-3-etoxipiperidin-1-il)-4-[(2,2-difluoroetil)carbamoil]-1,3-tiazol-5-carboxílico

(Compuesto nº 251 ejemplificado)



5

(251a)

cis(±)-2-(4-[[4-Cloro-5-etil-1H-imidazol-2-il]carbonil]amino)-3-etoxipiperidin-1-il)-4-[(2,2-difluoroetil)carbamoil]-1,3-tiazol-5-carboxilato de etilo

Se realizó la misma operación que en el Ejemplo (247a) pero utilizando el ácido cis(±)-2-(4-[[4-cloro-5-etil-1H-imidazol-2-il]carbonil]amino)-3-etoxipiperidin-1-il)-5-(etoxicarbonil)-1,3-tiazol-4-carboxílico obtenido en el Ejemplo (50a) (250 mg, 0,50 mmol), 2,2-difluoroetilamina (81 mg, 1,00 mmol), clorhidrato de WSC (288 mg, 1,50 mmol) y 1-hidroxibenzotriazol (68 mg, 0,50 mmol), para obtener 223 mg del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (79 %).

Espectro de RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 1,15 (3H, t, J = 7,07 Hz), 1,27 (3H, t, J = 7,56 Hz), 1,36 (3H, t, J = 7,32 Hz), 1,69-1,87 (1H, m), 2,02-2,16 (1H, m), 2,69 (2H, c, J = 7,56 Hz), 3,14-3,31 (2H, m), 3,40-3,50 (1H, m), 3,63 (1H, s), 3,70-3,87 (3H, m), 4,03-4,15 (1H, m), 4,20-4,38 (3H, m), 4,40-4,51 (1H, m), 5,97 (1H, tt, J = 56,34, 4,39 Hz), 7,48 (1H, d, J = 8,78 Hz), 9,23-9,30 (1H, m). Espectro de masas (IEN): m/z 563, 565 (M+H)⁺.

15

(251b)

cis(±)-2-(4-[[4-cloro-5-etil-1H-imidazol-2-il]carbonil]amino)-3-etoxipiperidin-1-il)-4-[(2,2-difluoroetil)carbamoil]-1,3-tiazol-5-carboxílico

20

Se realizó la misma operación que en el Ejemplo (247b) pero utilizando el cis(±)-2-(4-[[4-cloro-5-etil-1H-imidazol-2-il]carbonil]amino)-3-etoxipiperidin-1-il)-4-[(2,2-difluoroetil)carbamoil]-1,3-tiazol-5-carboxilato de etilo obtenido en el Ejemplo (251a) (220 mg, 0,39 mmol) y una solución acuosa de hidróxido de litio 2 N (1,95 ml, 3,91 mmol), para obtener 180 mg del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (86 %).

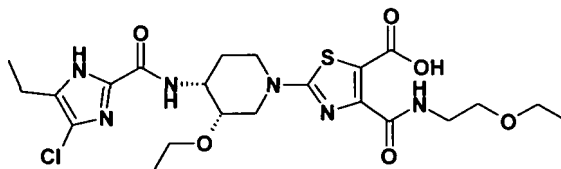
Espectro de RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 1,03 (3H, t, J = 7,07 Hz), 1,14 (3H, t, J = 7,56 Hz), 1,66-1,75 (1H, m), 1,83-1,96 (1H, m), 2,56 (2H, c, J = 7,56 Hz), 3,27-3,39 (3H, m), 3,40-3,50 (2H, m), 3,62-3,83 (4H, m), 4,17-4,27 (1H, m), 6,19 (1H, tt, J = 55,49, 3,41 Hz), 7,65 (1H, d, J = 8,54 Hz), 9,59 (1H, s a), 13,36 (1H, s). Espectro de masas (IEN): m/z 535 (M+H)⁺.

25

(Ejemplo 252) Ácido
cis(±)-2-(4-[[4-cloro-5-etil-1H-imidazol-2-il]carbonil]amino)-3-etoxipiperidin-1-il)-4-[(2-etoxietil)carbamoil]-1,3-tiazol-5-carboxílico

30

(Compuesto nº 252 ejemplificado)



(252a)

cis(±)-2-(4-[[4-Cloro-5-etil-1H-imidazol-2-il]carbonil]amino)-3-etoxipiperidin-1-il)-4-[(2-etoxietil)carbamoil]-1,3-tiazol-5-carboxilato de etilo

35

Se realizó la misma operación que en el Ejemplo (247a) pero utilizando el ácido cis(±)-2-(4-[[4-cloro-5-etil-1H-imidazol-2-il]carbonil]amino)-3-etoxipiperidin-1-il)-5-(etoxicarbonil)-1,3-tiazol-4-carboxílico obtenido en el Ejemplo (50a) (250 mg, 0,50 mmol), 2-etoxietilamina (0,11 ml, 1,00 mmol), clorhidrato de WSC (288 mg, 1,50 mmol) y 1-hidroxibenzotriazol (68 mg, 0,50 mmol), para obtener 217 mg del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (76 %).

40

Espectro de RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 1,16 (3H, t, J = 7,32 Hz), 1,21 (3H, t, J = 7,07 Hz), 1,27 (3H, t, J = 7,56 Hz), 1,34 (3H, t, J = 7,07 Hz), 1,74-1,84 (1H, m), 2,02-2,15 (1H, m), 2,69 (2H, c, J = 7,56 Hz), 3,13-3,28 (2H, m), 3,40-3,49 (1H, m), 3,54 (2H, c, J = 7,07 Hz), 3,60-3,65 (5H, m), 3,70-3,80 (1H, m), 4,02-4,13 (1H, m), 4,19-4,36 (3H, m), 4,40-4,50 (1H, m), 7,49 (1H, s a), 8,52 (1H, s a). Espectro de masas (IEN): m/z 571,573 (M+H)⁺.

45

(252b)

Ácido

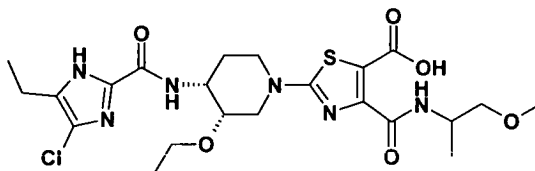
cis(±)-2-(4-[[4-cloro-5-etil-1H-imidazol-2-il]carbonil]amino)-3-etoxipiperidin-1-il)-4-[(2-etoxietil)carbamoil]-1,3-tiazol-5-carboxílico

- Se realizó la misma operación que en el Ejemplo (247b) pero utilizando el
 5 cis(±)-2-(4-[[4-cloro-5-etil-1H-imidazol-2-il]carbonil]amino)-3-etoxipiperidin-1-il)-4-[(2-etoxietil)carbamoil]-1,3-tiazol-5-carboxilato de etilo obtenido en el Ejemplo (252a) (213 mg, 0,37 mmol) y una solución acuosa de hidróxido de litio 2 N (1,86 ml, 3,73 mmol), para obtener 172 mg del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (85 %).
 Espectro de RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆ δ (ppm): 1,03 (3H, t, J = 7,07 Hz), 1,10 (3H, t, J = 7,32 Hz), 1,14 (3H, t, J = 7,56 Hz), 1,66-1,74 (1H, m), 1,83-1,95 (1H, m), 2,55 (2H, c, J = 7,32 Hz), 3,26-3,37 (3H, m), 3,38-3,56 (8H, m),
 10 3,62-3,71 (2H, m), 4,17-4,26 (1H, m), 7,65 (1H, d, J = 8,54 Hz), 9,32 (1H, s a), 13,36 (1H, s). Espectro de masas (IEN): m/z 543, 545 (M+H)⁺.

(Ejemplo**253)****Ácido**

2-((3R*,4S*)-4-[[4-cloro-5-etil-1H-imidazol-2-il]carbonil]amino)-3-etoxipiperidin-1-il)-4-[(2-metoxi-1-metiletil)carbamoil]-1,3-tiazol-5-carboxílico

- 15 (Compuesto n° 253 ejemplificado)



(253a)

2-((3R*,4S*)-4-[[4-cloro-5-etil-1H-imidazol-2-il]carbonil]amino)-3-etoxipiperidin-1-il)-4-[(2-metoxi-1-metiletil)carbamoil]-1,3-tiazol-5-carboxilato de etilo

- 20 Se realizó la misma operación que en el Ejemplo (247a) pero utilizando el ácido cis(±)-2-(4-[[4-cloro-5-etil-1H-imidazol-2-il]carbonil]amino)-3-etoxipiperidin-1-il)-5-(etoxicarbonil)-1,3-tiazol-4-carboxílico obtenido en el Ejemplo (50a) (250 mg, 0,50 mmol), 1-metoxi-2-propilamina (0,11 ml, 1,00 mmol), clorhidrato de WSC (288 mg, 1,50 mmol) y 1-hidroxibenzotriazol (68 mg, 0,50 mmol), para obtener 228 mg del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (80 %).
 25 Espectro de RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 1,16 (3H, t, J = 7,07 Hz), 1,23-1,38 (9H, m), 1,75-1,83 (1H, m), 2,02-2,14 (1H, m), 2,69 (2H, c, J = 7,56 Hz), 3,13-3,28 (2H, m), 3,36-3,52 (6H, m), 3,62 (1H, s), 3,70-3,80 (1H, m), 4,03-4,14 (1H, m), 4,19-4,37 (4H, m), 4,39-4,49 (1H, m), 7,41-7,50 (1H, m), 8,37-8,46 (1H, m). Espectro de masas (IEN): m/z 571,573 (M+H)⁺.

(253b)

Ácido

- 30 2-((3R*,4S*)-4-[[4-cloro-5-etil-1H-imidazol-2-il]carbonil]amino)-3-etoxipiperidin-1-il)-4-[(2-metoxi-1-metiletil)carbamoil]-1,3-tiazol-5-carboxílico

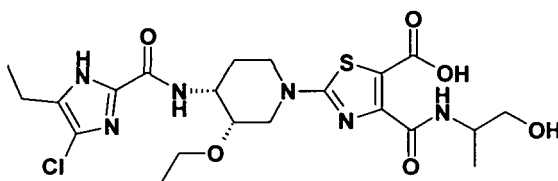
- Se realizó la misma operación que en el Ejemplo (250b) pero utilizando el
 35 2-((3R*,4S*)-4-[[4-cloro-5-etil-1H-imidazol-2-il]carbonil]amino)-3-etoxipiperidin-1-il)-4-[(2-metoxi-1-metiletil)carbamoil]-1,3-tiazol-5-carboxilato de etilo obtenido en el Ejemplo (253a) (225 mg, 0,39 mmol) y una solución acuosa de hidróxido de litio 2 N (1,97 ml, 3,94 mmol), para obtener 167 mg del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (78 %).

Espectro de RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 1,14-1,21 (3H, m), 1,25-1,35 (6H, m), 1,78-1,86 (1H, m), 2,00-2,14 (1H, m), 2,70 (2H, c, J = 7,56 Hz), 3,15-3,27 (2H, m), 3,37-3,55 (6H, m), 3,62-3,75 (2H, m), 4,03-4,18 (1H, m), 4,20-4,39 (3H, m), 7,51 (1H, d, J = 9,02 Hz), 7,93-8,03 (1H, m), 13,43 (1H, s a). Espectro de masas (IEN): m/z 543, 545 (M+H)⁺.

(Ejemplo**254)****Ácido**

2-((3R*,4S*)-4-[[4-cloro-5-etil-1H-imidazol-2-il]carbonil]amino)-3-etoxipiperidin-1-il)-4-[(2-hidroxi-1-metiletil)carbamoil]-1,3-tiazol-5-carboxílico

(Compuesto n° 254 ejemplificado)



45

(254a)

2-((3R*,4S*)-4-(((4-cloro-5-etil-1H-imidazol-2-il)carbonil)amino)-3-etoxipiperidin-1-il)-4-((2-hidroxi-1-metiletil)carbamoil)-1,3-tiazol-5-carboxilato de etilo

5 Se realizó la misma operación que en el Ejemplo (247a) pero utilizando el ácido cis(±)-2-(4-(((4-cloro-5-etil-1H-imidazol-2-il)carbonil)amino)-3-etoxipiperidin-1-il)-5-(etoxicarbonil)-1,3-tiazol-4-carboxílico obtenido en el Ejemplo (50a) (200 mg, 0,40 mmol), 2-amino-1-propanol (0,06 ml, 0,80 mmol), clorhidrato de WSC (230 mg, 1,20 mmol) y 1-hidroxibenzotriazol (54 mg, 0,40 mmol), para obtener 144 mg del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (65 %).

10 Espectro de RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 1,13-1,20 (3H, m), 1,24-1,30 (6H, m), 1,34 (3H, t, J = 7,32 Hz), 1,75-1,83 (1H, m), 2,01-2,15 (1H, m), 2,69 (2H, c, J = 7,56 Hz), 3,14-3,32 (3H, m), 3,39-3,50 (1H, m), 3,57-3,65 (2H, m), 3,70-3,79 (1H, m), 3,83-3,90 (1H, m), 4,02-4,52 (5H, m), 7,45 (1H, d, J = 8,54 Hz), 8,17-8,24 (1H, m), 11,03 (1H, s a). Espectro de masas (IEN): m/z 557, 559 (M+H)⁺.

(254b)

Ácido

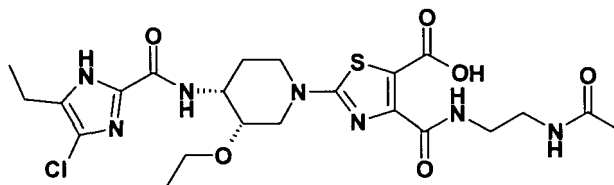
15 2-((3R*,4S*)-4-(((4-cloro-5-etil-1H-imidazol-2-il)carbonil)amino)-3-etoxipiperidin-1-il)-4-((2-hidroxi-1-metiletil)carbamoil)-1,3-tiazol-5-carboxílico

20 Se realizó la misma operación que en el Ejemplo (247b) pero utilizando el 2-((3R*,4S*)-4-(((4-cloro-5-etil-1H-imidazol-2-il)carbonil)amino)-3-etoxipiperidin-1-il)-4-((2-hidroxi-1-metiletil)carbamoil)-1,3-tiazol-5-carboxilato de etilo obtenido en el Ejemplo (254a) (141 g, 0,25 mmol) y una solución acuosa de hidróxido de litio 2 N (1,27 ml, 2,53 mmol), para obtener 108 mg del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (81 %).

Espectro de RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 1,16 (3H, t, J = 6,84 Hz), 1,26 (3H, t, J = 7,57 Hz), 1,31-1,35 (3H, m), 1,75-1,84 (1H, m), 1,95-2,11 (1H, m), 2,69 (2H, c, J = 7,65 Hz), 3,14-3,25 (2H, m), 3,41-3,52 (1H, m), 3,60-3,74 (3H, m), 3,78-3,86 (1H, m), 4,09-4,31 (4H, m), 7,44 (1H, d, J = 8,30 Hz), 7,93-8,01 (1H, m), 10,58 (1H, s a). Espectro de masas (IEN): m/z 529, 531 (M+H)⁺.

25 **(Ejemplo 255) Ácido**
cis(±)-4-((2-Acetamidoetil)carbamoil)-2-(4-(((4-cloro-5-etil-1H-imidazol-2-il)carbonil)amino)-3-etoxipiperidin-1-il)-1,3-tiazol-5-carboxílico

(Compuesto n° 255 ejemplificado)



30 (255a)
cis(±)-4-((2-Acetamidoetil)carbamoil)-2-(4-(((4-cloro-5-etil-1H-imidazol-2-il)carbonil)amino)-3-etoxipiperidin-1-il)-1,3-tiazol-5-carboxilato de etilo

35 Se realizó la misma operación que en el Ejemplo (247a) pero utilizando el ácido cis(±)-2-(4-(((4-cloro-5-etil-1H-imidazol-2-il)carbonil)amino)-3-etoxipiperidin-1-il)-5-(etoxicarbonil)-1,3-tiazol-4-carboxílico obtenido en el Ejemplo (50a) (200 mg, 0,40 mmol), N-acetilendiamina (0,08 ml, 0,80 mmol), clorhidrato de WSC (230 mg, 1,20 mmol) y 1-hidroxibenzotriazol (54 mg, 0,40 mmol), para obtener 134 mg del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (57 %).

40 Espectro de RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 1,16 (3H, t, J = 7,08 Hz), 1,27 (3H, t, J = 7,57 Hz), 1,35 (3H, t, J = 7,08 Hz), 1,69-1,81 (1H, m), 1,99 (3H, s), 2,01-2,13 (1H, m), 2,69 (2H, c, J = 7,65 Hz), 3,13-3,26 (2H, m), 3,39-3,63 (6H, m), 3,68-3,78 (1H, m), 4,01-4,47 (5H, m), 6,71 (1H, s a), 7,41-7,50 (1H, s a), 8,34 (1H, s a). Espectro de masas (IEN): m/z 584, 586 (M+H)⁺.

(255b)

Ácido

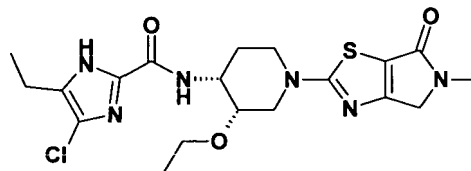
45 cis(±)-4-((2-Acetamidoetil)carbamoil)-2-(4-(((4-cloro-5-etil-1H-imidazol-2-il)carbonil)amino)-3-etoxipiperidin-1-il)-1,3-tiazol-5-carboxílico

Se realizó la misma operación que en el Ejemplo (247b) pero utilizando el cis(±)-4-((2-acetamidoetil)carbamoil)-2-(4-(((4-cloro-5-etil-1H-imidazol-2-il)carbonil)amino)-3-etoxipiperidin-1-il)-1,3-tiazol-5-carboxilato de etilo obtenido en el Ejemplo (255a) (133 mg, 0,23 mmol) y una solución acuosa de hidróxido de litio 2 N (1,14 ml, 2,28 mmol), para obtener 91 mg del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (72 %).

50 Espectro de RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 1,04 (3H, t, J = 7,07 Hz), 1,14 (3H, t, J = 7,56 Hz), 1,65-1,74 (1H, m), 1,80 (3H, s), 1,83-1,95 (1H, m), 2,55 (2H, c, J = 7,56 Hz), 3,19-3,51 (9H, m), 3,63-3,73 (2H, m), 4,16-4,26 (1H, m), 7,66 (1H, d, J = 8,29 Hz), 8,04-8,11 (1H, m), 9,45 (1H, s a), 13,36 (1H, s). Espectro de masas (IEN): m/z 556, 558 (M+H)⁺.

(Ejemplo**256)****cis(±)-4-cloro-N-[3-etoxi-1-(5-metil-6-oxo-5,6-dihidro-4H-pirrolol[3,4-d][1,3]tiazol-2-il)piperidin-4-il]-5-etil-1H-imidazol-2-carboxamida**

(Compuesto nº 256 ejemplificado)



5

(256a)

cis(±)-2-(4-[[4-cloro-5-etil-1H-imidazol-2-il]carbonil]amino)-3-etoxipiperidin-1-il)-4-[(metilamino)metil]-1,3-tiazol-5-carboxilato de etilo

10 Tamices moleculares de 3 A (500 mg) y clorhidrato de metilamina (105 mg, 1,55 mmol) se añadieron a una solución del cis(±)-2-(4-[[4-cloro-5-etil-1H-imidazol-2-il]carbonil]amino)-3-etoxipiperidin-1-il)-4-[(metilamino)metil]-1,3-tiazol-5-carboxilato de etilo obtenido en el Ejemplo (28a) (500 mg, 1,03 mmol) en metanol (5 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante dos horas. La solución de reacción se filtró, y a continuación, el filtrado se concentró a presión reducida. Triacetoxiborohidruro sódico (437 mg, 2,06 mmol) se añadió a una solución del residuo resultante en dicloroetano (10 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 20,5 horas. La solución de reacción se diluyó con acetato de etilo, y a continuación la mezcla se extrajo con una solución acuosa de ácido clorhídrico 1 N. Se añadió a la fase acuosa una solución acuosa de hidróxido sódico 1 N, seguido de extracción con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se secaron con sulfato sódico anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró a presión reducida para obtener 145 mg del compuesto del título en forma de una sustancia oleosa de color amarillo (28 %).

15 Espectro de RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 1,17 (3H, t, J = 7,32 Hz), 1,26 (3H, t, J = 7,57 Hz), 1,34 (3H, t, J = 7,08 Hz), 1,74-1,82 (1H, m), 2,01-2,14 (1H, m), 2,45 (3H, s), 2,69 (2H, c, J = 7,57 Hz), 3,09-3,24 (2H, m), 3,38-3,48 (1H, m), 3,61 (1H, s a), 3,70-3,80 (1H, m), 3,97-4,08 (3H, m), 4,18-4,31 (3H, m), 4,42 (1H, d, J = 14,89 Hz), 7,48 (1H, d, J = 9,03 Hz). Espectro de masas (IEN): m/z 499, 501 (M+H)⁺.

20

(256b)

cis(±)-4-cloro-N-[3-etoxi-1-(5-metil-6-oxo-5,6-dihidro-4H-pirrolol[3,4-d][1,3]tiazol-2-il)piperidin-4-il]-5-etil-1H-imidazol-2-carboxamida

25

30 Trimetilaluminio (solución 1,05 M en THF) (0,76 ml, 0,80 mmol) se añadió a una solución del cis(±)-2-(4-[[4-cloro-5-etil-1H-imidazol-2-il]carbonil]amino)-3-etoxipiperidin-1-il)-4-[(metilamino)metil]-1,3-tiazol-5-carboxilato de etilo obtenido en el Ejemplo (256a) (80 mg, 0,16 mmol) en tolueno (3 ml), y la mezcla se calentó a temperatura de reflujo durante 45 minutos. Se añadió a la mezcla de reacción una solución acuosa de ácido clorhídrico 1 N, seguido de agitación. Después, la mezcla se extrajo con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se secaron con sulfato de magnesio anhidro, y se filtraron, y a continuación, el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (disolvente de elución: diclorometano/metanol = 20/1) para obtener 25 mg del compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo pálido (35 %).

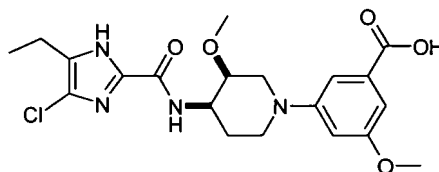
30

35 Espectro de RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 1,16 (3H, t, J = 7,08 Hz), 1,27 (3H, t, J = 7,57 Hz), 1,77-1,85 (1H, m), 2,04-2,16 (1H, m), 2,70 (2H, c, J = 7,57 Hz), 3,12 (3H, s), 3,17-3,27 (2H, m), 3,41-3,50 (1H, m), 3,64 (1H, s a), 3,68-3,77 (1H, m), 4,03-4,11 (1H, m), 4,19 (2H, s), 4,22-4,30 (1H, m), 4,32-4,39 (1H, m), 7,47 (1H, d, J = 9,03 Hz), 11,10 (1H, s). Espectro de masas (IEN): m/z 453, 455 (M+H)⁺.

35

(Ejemplo 257) Ácido**cis(±)-3-(4-[[4-cloro-5-etil-1H-imidazol-2-il]carbonil]amino)-3-metoxi-****piperidin-1-il)-5-metoxi-benzoico**

(Compuesto nº 257 ejemplificado)



(257a) 3-Bromo-5-metoxibenzoato de metilo

El compuesto se sintetizó de acuerdo con el procedimiento descrito en el siguiente documento.

WO 2008/9435

45

(257b) *cis*(±)-3-(4-(((Benciloxi)carbonil)amino)-3-metoxipiperidin-1-il)-5-metoxibenzoato de metilo

Se realizó la misma operación que en el Ejemplo (42a) pero utilizando el 3-bromo-5-metoxibenzoato de metilo obtenido en el Ejemplo (257a) (371 mg, 1,51 mmol), el *cis*(±)-(3-metoxipiperidin-4-il)-carbamatato de bencilo obtenido en el Ejemplo (40b) (400 mg, 1,51 mmol), acetato de paladio (34 mg, 0,15 mmol), (+)-BINAP (188 mg, 0,30 mmol), carbonato de cesio (1,08 g, 3,33 mmol), 1,4-dioxano (15 ml) y DMF (4,5 ml), para obtener 178 mg del compuesto del título en forma de una sustancia oleosa de color amarillo (27 %).

Espectro de RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 1,80-1,90 (1H, m), 1,90-2,03 (1H, m), 2,81-2,95 (2H, m), 3,40 (3H, s), 3,49 (1H, s a), 3,56-3,65 (1H, m), 3,79-3,92 (2H, m), 3,82 (3H, s), 3,89 (3H, s), 5,12 (2H, s), 5,22-5,32 (1H, m), 6,64 (1H, t, J = 2,52 Hz), 7,03-7,05 (1H, m), 7,23-7,25 (1H, m), 7,31-7,42 (5H, m). Espectro de masas (IEN): m/z 429 (M+H)⁺.

10 (257c) *cis*(±)-3-(4-Amino-3-metoxipiperidin-1-il)-5-metoxibenzoato de metilo

Se realizó la misma operación que en el Ejemplo (40e) pero utilizando el *cis*(±)-3-(4-(((benciloxi)carbonil)amino)-3-metoxipiperidin-1-il)-5-metoxibenzoato de metilo obtenido en el Ejemplo (257b) (106 mg, 0,25 mmol), un catalizador de paladio al 10 % sobre carbono (42 mg), metanol (2 ml) y acetato de etilo (2 ml), para obtener el compuesto del título. El compuesto resultante se utilizó en la siguiente reacción sin purificación.

15 (257d) *cis*(±)-3-(4-(((4-Cloro-5-etil-1H-imidazol-2-il)carbonil)amino)-3-metoxipiperidin-1-il)-5-metoxi-benzoato de metilo

Se realizó la misma operación que en el Ejemplo (1g) pero utilizando el *cis*(±)-3-(4-amino-3-metoxipiperidin-1-il)-5-metoxibenzoato de metilo obtenido en el Ejemplo (257c) (aproximadamente 0,25 mmol), el ácido 4-cloro-5-etil-1H-imidazol-2-carboxílico obtenido en el Ejemplo (1d) (48 mg, 0,22 mmol), clorhidrato de WSC (139 mg, 0,73 mmol), HOBT (49 mg, 0,36 mmol), diclorometano (2 ml) y DMA (2 ml), para obtener 87 mg del compuesto del título (88 %).

Espectro de RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 1,27 (3H, t, J = 7,34 Hz), 1,81-1,90 (1H, m), 2,09-2,20 (1H, m), 2,70 (2H, c, J = 7,49 Hz), 2,85-2,94 (2H, m), 3,44 (3H, s), 3,55 (1H, s a), 3,64-3,73 (1H, m), 3,84 (3H, s), 3,91 (3H, s), 3,93-3,99 (1H, m), 4,17-4,28 (1H, m), 6,66 (1H, t, J = 2,29 Hz), 7,05-7,09 (1H, m), 7,26-7,29 (1H, m), 7,57 (1H, d, J = 8,71 Hz), 12,00 (1H, s).

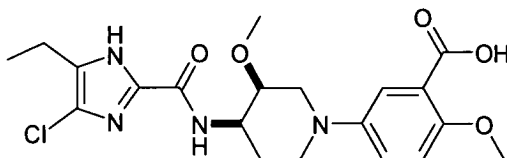
25 Espectro de masas (BAR): m/z 451 (M+H)⁺.(257e) Ácido *cis*(±)-3-(4-(((4-cloro-5-etil-1H-imidazol-2-il)carbonil)amino)-3-metoxipiperidin-1-il)-5-metoxibenzoico

Se realizó la misma operación que en el Ejemplo (1i) pero utilizando el *cis*(±)-3-(4-(((4-cloro-5-etil-1H-imidazol-2-il)carbonil)amino)-3-metoxipiperidin-1-il)-5-metoxibenzoate de metilo obtenido en el Ejemplo (257d) (40 mg, 0,09 mmol), una solución acuosa de hidróxido de litio 2 N (2 ml, 4 mmol) y metanol (2 ml), para obtener 30 mg del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (77 %).

Espectro de RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 1,15 (3H, t, J = 7,49 Hz), 1,65-1,76 (1H, m), 1,86-2,00 (1H, m), 2,55 (2H, c, J = 7,49 Hz), 2,90-3,00 (2H, m), 3,32 (3H, s), 3,54 (1H, s a), 3,60-3,69 (1H, m), 3,77 (3H, s), 3,90-3,98 (1H, m), 4,08-4,18 (1H, m), 6,70 (1H, t, J = 2,29 Hz), 6,84-6,87 (1H, m), 7,09-7,12 (1H, m), 7,57 (1H, d, J = 8,25 Hz). Espectro de masas (IEN): m/z 437 (M+H)⁺.

35 (Ejemplo 258) Ácido *cis*(±)-5-(4-(((4-cloro-5-etil-1H-imidazol-2-il)carbonil)amino)-3-metoxipiperidin-1-il)-2-metoxi-benzoico

(Compuesto n° 258 ejemplificado)

(258a) *cis*(±)-5-(4-(((Benciloxi)carbonil)amino)-3-metoxipiperidin-1-il)-2-metoxibenzoate de metilo

Se realizó la misma operación que en el Ejemplo (42a) pero utilizando 5-yodo-2-metoxibenzoato de metilo (442 mg, 1,51 mmol), el *cis*(±)-(3-metoxipiperidin-4-il)-carbamatato de bencilo obtenido en el Ejemplo (40b) (400 mg, 1,51 mmol), acetato de paladio (34 mg, 0,15 mmol), (±)-BINAP (188 mg, 0,30 mmol), carbonato de cesio (1,08 g, 3,33 mmol), 1,4-dioxano (15 ml) y DMF (4,5 ml), para obtener 35 mg del compuesto del título en forma de una sustancia oleosa de color amarillo (5 %).

Espectro de RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 1,81-1,91 (1H, m), 1,93-2,04 (1H, m), 2,73-2,86 (2H, m), 3,46-3,39 (1H, m), 3,43 (3H, s), 3,50 (1H, s a), 3,62-3,69 (2H, m), 3,86 (3H, s), 3,89 (3H, s), 5,06-5,19 (2H, m), 5,23-5,32 (1H, m), 6,90 (1H, d, J = 8,71 Hz), 7,09 (1H, dd, J = 8,94, 2,98 Hz), 7,30-7,42 (6H, m). Espectro de masas (IEN): m/z 429 (M+H)⁺.

(258b) cis(±)-5-(4-Amino-3-metoxipiperidin-1-il)-2-metoxibenzoato de metilo

Se realizó la misma operación que en el Ejemplo (40e) pero utilizando el cis(±)-5-(4-[[benciloxi]carbonil]amino)-3-metoxipiperidin-1-il)-2-metoxibenzoato de metilo obtenido en el Ejemplo (258a) (35 mg, 0,08 mmol), un catalizador de paladio al 10 % sobre carbono (9 mg), metanol (1,5 ml) y acetato de etilo (1,5 ml), para obtener el compuesto del título. El compuesto resultante se utilizó en la siguiente reacción sin purificación.

(258c) cis(±)-5-(4-[[4-Cloro-5-etil-1H-imidazol-2-il]carbonil]amino)-3-metoxipiperidin-1-il)-2-metoxi-benzoato de metilo

Se realizó la misma operación que en el Ejemplo (1g) pero utilizando el cis(±)-5-(4-amino-3-metoxipiperidin-1-il)-2-metoxibenzoato de metilo obtenido en el Ejemplo (258b) (aproximadamente 0,08 mmol), el ácido 4-cloro-5-etil-1H-imidazol-2-carboxílico obtenido en el Ejemplo (1d) (14 mg, 0,08 mmol), clorhidrato de WSC (52 mg, 0,27 mmol), HOBT (18 mg, 0,14 mmol), diclorometano (1 ml) y DMA (1 ml), para obtener 21 mg del compuesto del título en forma de una sustancia oleosa incolora (57 %). Espectro de RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 1,27 (3H, t, J = 7,79 Hz), 1,82-1,91 (1H, m), 2,10-2,22 (1H, m), 2,70 (2H, c, J = 7,64 Hz), 2,77-2,89 (2H, m), 3,40-3,53 (1H, m), 3,46 (3H, s), 3,56 (1H, s a), 3,72-3,81 (1H, m), 3,87 (3H, s), 3,90 (3H, s), 4,16-4,25 (1H, m), 6,92 (1H, d, J = 9,17 Hz), 7,12 (1H, dd, J = 9,17, 3,21 Hz), 7,42 (1H, d, J = 2,75 Hz), 7,53 (1H, d, J = 8,71 Hz), 11,54 (1H, s).

Espectro de masas (BAR): m/z 451 (M+H)⁺.

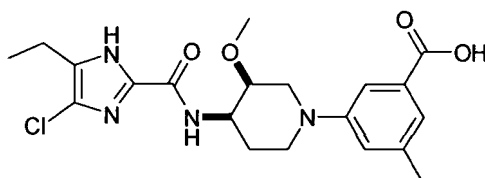
(258d) Ácido cis(±)-5-(4-[[4-cloro-5-etil-1H-imidazol-2-il]carbonil]amino)-3-metoxipiperidin-1-il)-2-metoxibenzoico

Se realizó la misma operación que en el Ejemplo (1i) pero utilizando el cis(±)-5-(4-[[4-cloro-5-etil-1H-imidazol-2-il]carbonil]amino)-3-metoxipiperidin-1-il)-2-metoxibenzoate de metilo obtenido en el Ejemplo (258c) (21 mg, 0,05 mmol), una solución acuosa de hidróxido de litio 2 N (1,5 ml, 3 mmol) y metanol (1,5 ml), para obtener 12 mg del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (57 %).

Espectro de RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 1,14 (3H, t, J = 7,57 Hz), 1,66-1,76 (1H, m), 1,90-2,05 (1H, m), 2,55 (2H, c, J = 7,49 Hz), 2,77-2,91 (2H, m), 3,34 (3H, s), 3,38-3,48 (1H, m), 3,55 (1H, s a), 3,68-3,75 (1H, m), 3,75 (3H, s), 4,04-4,18 (1H, m), 7,01 (1H, d, J = 9,17 Hz), 7,11-7,26 (2H, m), 7,60-7,51 (1H, m). Espectro de masas (IEN): m/z 437 (M+H)⁺.

(Ejemplo 259) Ácido cis(±)-3-(4-[[4-cloro-5-etil-1H-imidazol-2-il]carbonil]amino)-3-metoxipiperidin-1-il)-5-metilbenzoico

(Compuesto n° 259 ejemplificado)



(259a) cis(±)-4-Bencilamino-3-metoxipiperidin-1-carboxilato de terc-butilo

El compuesto se sintetizó de acuerdo con el procedimiento descrito en el siguiente documento.

WO 2006/087543

(259b) cis(±)-4-{Bencil[[benciloxi]carbonil]amino}-3-metoxipiperidin-1-carboxilato de terc-butilo

THF (16 ml) y agua (4 ml) se añadieron a cis(±)-4-bencilamino-3-metoxipiperidin-1-carboxilato de terc-butilo (obtenido en el Ejemplo (259a) (1,00 g, 3,1 mmol). Mientras la mezcla se agitaba se añadieron a temperatura ambiente una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico (4 ml) y cloroformiato de bencilo (0,96 g, 5,6 mmol), seguido de agitación durante la noche. La solución de reacción se diluyó con agua, seguido de extracción con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó con sulfato de magnesio anhidro y a continuación se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (disolvente de elución: acetato de etilo/hexano= 1/9, 1/1) para obtener 0,66 g del compuesto del título en forma de una sustancia oleosa incolora (58 %). Espectro de RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 1,24-5,21 (12H, m), 1,56 (9H, s), 3,20 (3H, s), 7,05-7,46 (10H, m). Espectro de masas (IEN): m/z 355 (M-Boc)+.

(259c) bencil[cis(±)-3-Metoxipiperidin-4-il] carbamato de bencilo

Una solución de ácido clorhídrico 4 N en acetato de etilo (5 ml, 20 mmol) se añadió a una solución del cis(±)-4-{bencil[[benciloxi]carbonil]amino}-3-metoxipiperidin-1-carboxilato de terc-butilo obtenido en el Ejemplo (259b) (aproximadamente 1,44 mmol) en metanol (1 ml). La mezcla se agitó durante una hora y el solvente se evaporó a presión reducida. La solución de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con una solución acuosa de bicarbonato sódico y salmuera, se secó con sulfato de magnesio anhidro, y a continuación se concentró a presión reducida. El compuesto resultante se utilizó en la siguiente reacción sin purificación.

(259d) 2-Amino-3-bromo-5-metilbenzoato de etilo

Se añadió etanol (10 ml) a ácido 2-amino-3-bromo-5-metilbenzoico (1,00 g, 4,4 mmol). Mientras la mezcla se agitaba cloruro de tionilo (1,03 g, 8,7 mmol) se añadió a temperatura ambiente, seguido de agitación a 80 °C durante la noche. La solución de reacción se concentró, y a continuación se diluyó con agua y enfriamiento con hielo, seguido de extracción con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con una solución acuosa de bicarbonato sódico y salmuera, se secó con sulfato de magnesio anhidro, y a continuación se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (disolvente de elución: acetato de etilo/hexano= 0/10, 4/6) para obtener 715 mg del compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo claro (64 %).

Espectro de RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 1,38 (3H, t, J = 7,34 Hz), 2,23 (3H, s), 4,34 (2H, c, J = 7,03 Hz), 6,14 (2H, s a), 7,42 (1H, d, J = 1,83 Hz), 7,67 (1H, d, J = 1,38 Hz). Espectro de masas (IEN): m/z 258, 260 (M+H)⁺.

(259e) 3-Bromo-5-metilbenzoato de etilo

Se añadió etanol (20 ml) al 2-amino-3-bromo-5-metilbenzoato de etilo obtenido en el Ejemplo (259d) (715 mg, 2,8 mmol). Mientras la mezcla se agitaba se añadieron ácido trifluoroacético (0,82 ml, 11,1 mmol), nitrito de isopentilo (649 mg, 5,5 mmol) y ácido hipofosforoso (7,3 g, 55,4 mmol) con enfriamiento de hielo, seguido de incubación a temperatura ambiente durante 30 minutos. La solución de reacción se diluyó y se extrajo con acetato de etilo y una solución acuosa de bicarbonato sódico. La fase orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó con sulfato de magnesio anhidro, y a continuación se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (disolvente de elución: acetato de etilo/hexano= 0/10, 2/8) para obtener 594 mg del compuesto del título como una sustancia oleosa de color amarillo claro (88 %).

Espectro de RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 1,39 (3H, t, J = 7,11 Hz), 4,37 (2H, c, J = 7,34 Hz), 7,53-7,49 (1H, m), 7,80-7,76 (1H, m), 7,99-7,95 (1H, m).

(259f) cis(±)-3-(4-{Bencil[(benciloxi)carbonil]amino}-3-metoxipiperidin-1-il)-5-metilbenzoato de etilo

Se realizó la misma operación que en el Ejemplo (42a) pero utilizando el bencil[cis(±)-3-metoxipiperidin-4-il] carbamato de bencilo obtenido en el Ejemplo (259c) (150 mg, 0,42 mmol), el 3-bromo-5-metilbenzoato de etilo obtenido en el Ejemplo (259e) (103 mg, 0,42 mmol), acetato de paladio (10 mg, 0,04 mmol), (±)-BINAP (53 mg, 0,08 mmol), carbonato de cesio (303 mg, 0,93 mmol), 1,4-dioxano (6 ml) y DMF (1,5 ml), para obtener 126 mg del compuesto del título en forma de una sustancia oleosa de color amarillo (57 %).

Espectro de RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 1,33-1,41 (3H, m), 1,50-5,31 (18H, m), 4,30-4,39 (2H, m), 6,80-7,45 (13H, m). Espectro de masas (IEN): m/z 517 (M+H)⁺.

(259g) cis(±)-3-(4-Amino-3-metoxipiperidin-1-il)-5-metilbenzoato de etilo

Se realizó la misma operación que en el Ejemplo (90d) pero utilizando el cis(±)-3-(4-{bencil[(benciloxi)carbonil]amino}-3-metoxipiperidin-1-il)-5-metilbenzoato de etilo obtenido en el Ejemplo (259f) (126 mg, 0,24 mmol), un catalizador de paladio al 10 % sobre carbono (63 mg), formiato de amonio (155 mg, 2,4 mmol) y etanol (5 ml), para obtener el compuesto del título. El compuesto resultante se utilizó en la siguiente reacción sin purificación.

(259h) cis(±)-3-(4-[(4-Cloro-5-etil-1H-imidazol-2-il)carbonil]amino)-3-metoxipiperidin-1-il)-5-metilbenzoato de etilo

Se realizó la misma operación que en el Ejemplo (1g) pero utilizando el cis(±)-3-(4-amino-3-metoxipiperidin-1-il)-5-metilbenzoato de etilo obtenido en el Ejemplo (259g) (aproximadamente 0,24 mmol), el ácido 4-cloro-5-etil-1H-imidazol-2-carboxílico obtenido en el Ejemplo (1d) (37 mg, 0,21 mmol), clorhidrato de WSC (134 mg, 0,70 mmol), HOBT (47 mg, 0,35 mmol), diclorometano (1,5 ml) y DMA (1,5 ml), para obtener 72 mg del compuesto del título en forma de una sustancia oleosa incolora (75 %). Espectro de RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 1,23-1,33 (3H, m), 1,35-1,45 (3H, m), 1,54-4,50 (8H, m), 2,37 (3H, s), 2,64-2,77 (2H, m), 3,46 (3H, s), 4,32-4,44 (2H, m), 6,91-7,61 (4H, m), 11,73-12,09 (1H, m).

Espectro de masas (BAR): m/z 449 (M+H)⁺.

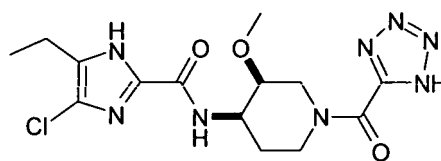
(259i) Ácido cis(±)-3-(4-[(4-cloro-5-etil-1H-imidazol-2-il)carbonil]amino)-3-metoxipiperidin-1-il)-5-metilbenzoico

Se realizó la misma operación que en el Ejemplo (1i) pero utilizando el cis(±)-3-(4-[(4-cloro-5-etil-1H-imidazol-2-il)carbonil]amino)-3-metoxipiperidin-1-il)-5-metilbenzoato de etilo obtenido en el Ejemplo (259h) (72 mg, 0,16 mmol), una solución acuosa de hidróxido de litio 2 N (3 ml, 6 mmol) y metanol (3 ml), para obtener 67 mg del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (99 %).

Espectro de RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 1,15 (3H, t, J = 7,34 Hz), 1,69-4,16 (11H, m), 2,28-2,34 (3H, m), 2,56 (2H, c, J = 7,49 Hz), 7,00-8,58 (4H, m). Espectro de masas (IEN): m/z 421 (M+H)⁺.

(Ejemplo 260) Amida del ácido cis(±)-4-cloro-5-etil-N-{3-metoxi-1-[(2H-tetrazol-5-il)carbonil]piperidin-4-il}-1H-imidazol-2-carboxílico

(Compuesto n° 260 ejemplificado)



(260a) Amida del ácido
cis(±)-4-cloro-5-etil-N-{3-metoxi-1-[(4-metoxibencil)-2H-tetrazol-5-il]piperidin-4-il}-1H-imidazol-2-carboxílico

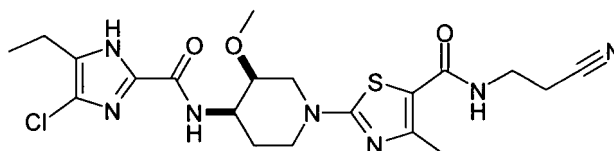
5 cis(±)-4-[[[(4-Cloro-5-etil-1H-imidazol-2-il)carbonil]amino]-3-metoxipiperidin-1-carboxilato de terc-butilo obtenido en el
Ejemplo (1g) (30 mg, 0,08 mmol) se disolvió en metanol (0,5 ml). Se añadió una solución de ácido clorhídrico 4 N en
acetato de etilo (2,5 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4,5 horas. Tras concentrar a presión
reducida, se llevó a cabo la misma operación que el Ejemplo (1g) pero utilizando el ácido
10 2-[(4-metoxibencil)-2H-tetrazol- 5-il]carboxílico sintetizado de acuerdo con el procedimiento descrito en el documento
US 4442115 A1 (16 mg, 0,07 mmol), clorhidrato de WSC (43 mg, 0,22 mmol), HOBT (15 mg, 0,11 mmol),
diisopropiletilamina (0,047 ml, 0,27 mmol), diclorometano (1 ml) y DMA (1 ml), para obtener 28 mg del compuesto del
título en forma de una sustancia oleosa incolora (81 %). Espectro de RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 1,22-1,29 (3H,
m), 1,71-1,85 (1H, m), 1,89-2,03 (1H, m), 2,62-5,21 (14H, m), 5,67-5,83 (2H, m), 6,86-7,48 (5H, m), 10,52 (1H, s).
Espectro de masas (BAR): m/z 503 (M+H)⁺.

(260b) cis(±)-4-cloro-5-etil-N-{3-metoxi-1-[(2H-tetrazol-5-il)carbonil]piperidin-4-il}-1H-imidazol-2-carboxílico amida

15 La amida del ácido
cis(±)-4-cloro-5-etil-N-{3-metoxi-1-[(4-metoxibencil)-2H-tetrazol-5-il]piperidin-4-il}-1H-imidazol-2-carboxílico obtenida
en el Ejemplo (260a) (28 mg, 0,05 mmol) se disolvió en anisol (1 ml). Se añadió ácido trifluoroacético (2 ml), y la
mezcla se agitó a 45 °C durante 3,5 horas. Tras concentrar a presión reducida, la solución de reacción se diluyó y se
extrajo con diclorometano y una solución acuosa de bicarbonato sódico. La fase orgánica se secó sobre sulfato de
20 magnesio anhidro y a continuación se concentró a presión reducida. El residuo se solidificó por adición de cloroformo y
hexano para obtener 4,1 mg del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (20 %). Espectro de RMN
¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 1,10-1,16 (3H, m), 4,29-4,28 (11H, m), 2,52-2,59 (2H, m), 7,63 (1H, d, J = 8,02 Hz).
Espectro de masas (BAR): m/z 383 (M+H)⁺.

25 **(Ejemplo 261) Amida del ácido cis(±)-2-(4-[[[(4-cloro-5-etil-1H-imidazol-2-il)carbonil]amino]-3-metoxi-
piperidin-1-il]-N-(2-cianoetil)-4-metil-1,3-tiazol-5-carboxílico**

(Compuesto n° 261 ejemplificado)

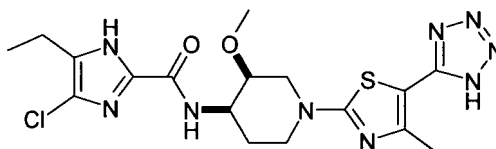


(261a) A amida del ácido cis(±)-2-(4-[[[(4-cloro-5-etil-1H-imidazol-2-il)carbonil]amino]-3-metoxi-
piperidin-1-il]-N-(2-cianoetil)-4-metil-1,3-tiazol-5-carboxílico

30 Se realizó la misma operación que en el Ejemplo (1g) pero utilizando el ácido
cis(±)-2-(4-[[[(4-cloro-5-etil-1H-imidazol-2-il)carbonil]amino]-3-metoxipiperidin-1-il]-4-metil-1,3-tiazol-5-carboxílico
obtenido en el Ejemplo (14a) (75 mg, 0,18 mmol), 3-aminopropionitrilo (14 mg, 0,20 mmol), clorhidrato de WSC
(111 mg, 0,58 mmol), HOBT (39 mg, 0,29 mmol), diclorometano (1,5 ml) y DMA (1,5 ml), para obtener 69 mg del
compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (82 %). Espectro de RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ ppm: 1,26
35 (3H, t, J = 7,45 Hz), 1,75-1,83 (1H, m), 1,97-2,08 (1H, m), 2,53 (3H, s), 2,65-2,74 (4H, m), 3,07-3,14 (1H, m), 3,15-3,25
(1H, m), 3,42 (3H, s), 3,51 (1H, s a), 3,61-3,67 (2H, m), 3,90-4,00 (1H, m), 4,20-4,29 (1H, m), 4,52-4,42 (1H, m),
5,86-5,92 (1H, m), 7,48 (1H, d, J = 8,59 Hz), 10,83 (1H, s). Espectro de masas (IEN): m/z 480 (M+H)⁺.

40 **(Ejemplo 262) Amida del ácido
cis(±)-4-cloro-5-etil-N-{3-metoxi-1-[4-metil-5-(1H-tetrazol-5-il)-1,3-tiazol-2-il]piperidin-4-il}-1H-imidazol-2-carbo-
xilico**

(Compuesto n° 262 ejemplificado)



(262a) Amida del ácido cis(±)-4-cloro-N-(1-{5-[1-(2-cianoetil)-1H-tetrazol-5-il]-4-metil-1,3-tiazol-2-il}-3-metoxipiperidin-4-il)-5-etil-1H-imidazol-2-carboxílico

Se añadió THF (2 ml) a la amida del ácido cis(±)-2-(4-[[4-cloro-5-etil-1H-imidazol-2-il]carbonil]amino)-3-metoxipiperidin-1-il)-N-(2-cianoetil)-4-metil-1,3-tiazol-5-carboxílico obtenida en el Ejemplo (261a) (36 mg, 0,08 mmol).
 5 Mientras la mezcla se agitaba se añadieron trifenilfosfina (124 mg, 0,47 mmol), azodicarboxilato de diisopropilo (0,24 ml, 0,45 mmol, solución 1,9 M en tolueno) y azida de trimetilsililo (7,3 g, 55,4 mmol), seguido de agitación a 30 °C durante cuatro días. La solución de reacción se diluyó con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó con sulfato de magnesio anhidro, y a continuación se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (disolvente de elución: metanol/acetato de etilo = 0/10, 2/8) y cromatografía en capa fina preparativa (disolvente de revelado: acetato de etilo/hexano = 10/1) para obtener 16 mg del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (41 %). Espectro de RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ ppm: 1,27 (3H, t, J = 7,45 Hz), 1,80-1,88 (1H, m), 2,06-2,14 (1H, m), 2,41 (3H, s), 2,70 (2H, c, J = 7,64 Hz), 3,09 (2H, t, J = 7,16 Hz), 3,13-3,20 (1H, m), 3,24-3,32 (1H, m), 3,45 (3H, s), 3,55 (1H, s a), 3,90-3,98 (1H, m), 4,25-4,34 (1H, m), 4,50-4,60 (1H, m), 4,66 (2H, t, J = 7,16 Hz), 7,45-7,51 (1H, m), 10,87 (1H, s). Espectro de masas (IEN): m/z 503 (M+H)⁺.

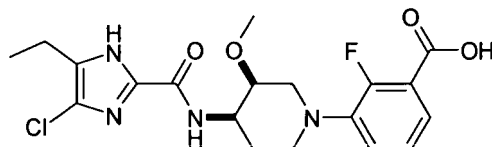
(262b) Amida del ácido cis(±)-4-cloro-5-etil-N-{3-metoxi-1-[4-metil-5-(1H-tetrazol-5-il)-1,3-tiazol-2-il]piperidin-4-il}-1H-imidazole-2-carboxílico

Se añadió diclorometano (1,5 ml) a la amida del ácido cis(±)-4-cloro-N-(1-{5-[1-(2-cianoetil)-1H-tetrazol-5-il]-4-metil-1,3-tiazol-2-il}-3-metoxipiperidin-4-il)-5-etil-1H-imidazol-2-carboxílico obtenida en el Ejemplo (262a) (16 mg, 0,03 mmol). Mientras la mezcla se agitaba se añadió diazabicycloundeno (15 mg, 0,10 mmol), seguido de agitación a temperatura ambiente durante la noche. La solución de reacción se diluyó con acetato de etilo y agua. La fase orgánica se neutralizó con ácido clorhídrico 1 N, se lavó con salmuera, se secó con sulfato de magnesio anhidro, y a continuación se concentró a presión reducida. El residuo se solidificó con dietil éter y hexano para obtener 7 mg del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (47 %).

Espectro de RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 1,14 (3H, t, J = 7,45 Hz), 1,64-1,75 (1H, m), 1,83-1,96 (1H, m), 2,48 (3H, s), 2,55 (2H, c, J = 7,64 Hz), 3,26-3,35 (2H, m), 3,36 (3H, s), 3,58 (1H, s a), 3,85-4,00 (1H, m), 4,17-4,32 (2H, m), 7,66 (1H, d, J = 8,02 Hz). Espectro de masas (IEN): m/z 450 (M-H)⁺.

(Ejemplo 263) Ácido cis(±)-3-(4-[[4-cloro-5-etil-1H-imidazol-2-il]carbonil]amino)-3-metoxipiperidin-1-il)-2-fluorobenzoico

(Compuesto n° 263 ejemplificado)



(263a) cis(±)-3-(4-{Bencil[(benciloxi)carbonil]amino}-3-metoxipiperidin-1-il)-2-fluorobenzoato de metilo

Se realizó la misma operación que en el Ejemplo (42a) pero utilizando el bencil[cis(±)-3-metoxipiperidin-4-il] carbamato de bencilo obtenido en el Ejemplo (259c) (507 mg, 1,4 mmol), 3-bromo-5-fluorobenzoato de metilo conocido en la bibliografía (Org. Lett., 9(23), 2007, 4893-4896) (400 mg, 1,7 mmol), tris(dibencilidenoacetona)dipaladio (65 mg, 0,07 mmol), (±)-BINAP (178 mg, 0,29 mmol), carbonato de cesio (1,02 g, 3,2 mmol), 1,4-dioxano (10 ml) y DMF (2,5 ml), para obtener 31 mg del compuesto del título en forma de una sustancia oleosa de color amarillo (4 %).
 40 Espectro de RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 1,77-5,33 (12H, m), 3,34 (3H, s), 3,90 (3H, s), 7,64-6,99 (13H, m). Espectro de masas (IEN): m/z 507 (M-H)⁺.

(263b) cis(±)-3-(4-Amino-3-metoxipiperidin-1-il)-2-fluorobenzoato de metilo

Se realizó la misma operación que en el Ejemplo (90d) pero utilizando el cis(±)-3-(4-{bencil[(benciloxi)carbonil]amino}-3-metoxipiperidin-1-il)-2-fluorobenzoato de metilo obtenido en el Ejemplo (263a) (31 mg, 0,06 mmol), un catalizador de paladio al 10 % sobre carbono (20 mg), formiato de amonio (39 mg, 0,61 mmol) y metanol (4 ml), para obtener el compuesto del título. El compuesto resultante se utilizó en la siguiente reacción sin purificación.

(263c) cis(±)-3-(4-[[4-Cloro-5-etil-1H-imidazol-2-il]carbonil]amino)-3-metoxipiperidin-1-il)-2-fluorobenzoato de metilo

Se realizó la misma operación que en el Ejemplo (1g) pero utilizando el cis(±)-3-(4-amino-3-metoxipiperidin-1-il)-2-fluorobenzoato de metilo obtenido en el Ejemplo (263b) (aproximadamente 0,06 mmol), el ácido 4-cloro-5-etil-1H-imidazol-2-carboxílico obtenido en el Ejemplo (1d) (9 mg, 0,05 mmol), clorhidrato de WSC (34 mg, 0,18 mmol), HOBT (12 mg, 0,09 mmol), diclorometano (0,75 ml) y DMA (0,75 ml), para obtener 8 mg del compuesto del título en forma de una sustancia oleosa incolora (33 %). Espectro de RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ ppm: 1,27 (3H, t,

J = 8,02 Hz), 1,83-1,93 (1H, m), 2,14-2,25 (1H, m), 2,69 (2H, c, J = 7,64 Hz), 2,75-2,82 (1H, m), 2,91-3,02 (1H, m), 3,32-3,40 (1H, m), 3,48 (3H, s), 3,53 (1H, s a), 3,79-3,87 (1H, m), 3,92 (3H, s), 4,17-4,26 (1H, m), 7,10 (1H, t, J = 8,02 Hz), 7,13-7,18 (1H, m), 7,47-7,52 (1H, m), 7,55 (1H, d, J = 8,59 Hz), 11,42 (1H, s).
Espectro de masas (BAR): m/z 439 (M+H)⁺.

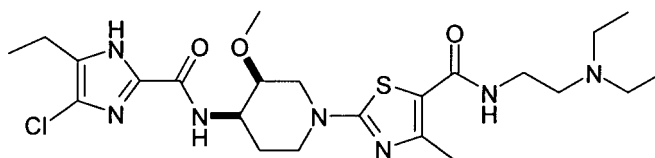
5 (263d) Ácido cis(±)-3-(4-[[4-cloro-5-etil-1H-imidazol-2-il]carbonil]amino)-3-metoxipiperidin-1-il)-2-fluorobenzoico

Se realizó la misma operación que en el Ejemplo (1i) pero utilizando el cis(±)-3-(4-[[4-cloro-5-etil-1H-imidazol-2-il]carbonil]amino)-3-metoxipiperidin-1-il)-2-fluorobenzoato de metilo obtenido en el Ejemplo (263c) (8 mg, 0,02 mmol), una solución acuosa de hidróxido de litio 2 N (1 ml, 2 mmol) y metanol (1 ml), para obtener 2 mg del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (31 %).

10 Espectro de RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆ δ ppm): 1,14 (3H, t, J = 7,64 Hz), 1,69-1,78 (1H, m), 1,94-2,07 (1H, m), 2,56 (2H, c, J = 7,45 Hz), 2,79-2,95 (2H, m), 3,09-3,45 (4H, m), 3,55 (1H, s a), 3,59-3,67 (1H, m), 4,05-4,18 (1H, m), 7,03-7,41 (3H, m), 7,56 (1H, d, J = 8,59 Hz). Espectro de masas (IEN): m/z 425 (M+H)⁺.

(Ejemplo 264) Amida del ácido cis(±)-2-(4-[[4-cloro-5-etil-1H-imidazol-2-il]carbonil]amino)-3-metoxipiperidin-1-il)-N-[2-(dietil-amino)etil]-4-metil-1,3-tiazol-5-carboxílico

15 (Compuesto n° 264 ejemplificado)



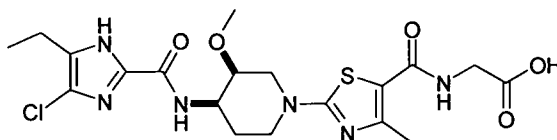
(264a) Amida del ácido cis(±)-2-(4-[[4-cloro-5-etil-1H-imidazol-2-il]carbonil]amino)-3-metoxipiperidin-1-il)-N-[2-(dietilamino)etil]-4-metil-1,3-tiazol-5-carboxílico

20 Se añadieron diclorometano (0,75 ml) y DMA (0,75 ml) a N,N-dietileno-1,2-diamina (6 mg, 0,05 mmol). Mientras la mezcla se agitaba se añadieron el ácido cis(±)-2-(4-[[4-cloro-5-etil-1H-imidazol-2-il]carbonil]amino)-3-metoxipiperidin-1-il)-4-metil-1,3-tiazol-5-carboxílico obtenido en el Ejemplo (14a) (20 mg, 0,05 mmol), clorhidrato de WSC (30 mg, 0,15 mmol) y HOBT (10 mg, 0,08 mmol), seguido de agitación a temperatura ambiente durante un día. La solución de reacción se diluyó con acetato de etilo y una solución acuosa de bicarbonato sódico. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó con sulfato de magnesio anhidro, y a continuación se concentró a presión reducida. El residuo se solidificó con dietil éter y hexano para obtener 11 mg del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (44 %).

25 Espectro de RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ ppm: 1,06 (6H, t, J = 7,16 Hz), 1,26 (3H, t, J = 7,45 Hz), 1,73-1,82 (1H, m), 1,98-2,10 (1H, m), 2,50 (3H, s), 2,54-2,74 (8H, m), 3,04-3,11 (1H, m), 3,12-3,21 (1H, m), 3,40-3,47 (5H, m), 3,50 (1H, s a), 3,93-4,03 (1H, m), 4,19-4,28 (1H, m), 4,41-4,50 (1H, m), 6,53 (1H, s), 7,50 (1H, d, J = 9,16 Hz). Espectro de masas (IEN): m/z 527 (M+H)⁺.

(Ejemplo 265) cis(±)-N-[[2-(4-[[4-cloro-5-etil-1H-imidazol-2-il]carbonil]amino)-3-metoxipiperidin-1-il)-4-metil-1,3-tiazol-5-il]carbonil]glicina

(Compuesto n° 265 ejemplificado)



35 (265a) Éster etílico de cis(±)-N-[[2-(4-[[4-cloro-5-etil-1H-imidazol-2-il]carbonil]amino)-3-metoxipiperidin-1-il)-4-metil-1,3-tiazol-5-il]carbonil]glicina

Se realizó la misma operación que en el Ejemplo (1g) pero utilizando el ácido cis(±)-2-(4-[[4-cloro-5-etil-1H-imidazol-2-il]carbonil]amino)-3-metoxipiperidin-1-il)-4-metil-1,3-tiazol-5-carboxílico obtenido en el Ejemplo (14a) (30 mg, 0,07 mmol), éster de etilglicina en ácido clorhídrico (11 mg, 0,08 mmol), clorhidrato de WSC (44 mg, 0,23 mmol), HOBT (16 mg, 0,12 mmol), diisopropiltilamina (0,015 ml, 0,08 mmol), diclorometano (0,75 ml) y DMA (0,75 ml), para obtener 31 mg del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (87 %).

40 Espectro de RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ ppm: 1,26 (3H, t, J = 7,73 Hz), 1,31 (3H, t, J = 7,45 Hz), 1,75-1,86 (1H, m), 1,98-2,08 (1H, m), 2,54 (3H, s), 2,69 (2H, c, J = 7,64 Hz), 3,06-3,13 (1H, m), 3,14-3,23 (1H, m), 3,42 (3H, s), 3,50 (1H, s a), 3,91-4,01 (1H, m), 4,13-4,18 (2H, m), 4,19-4,29 (3H, m), 4,42-4,50 (1H, m), 6,07 (1H, t, J = 5,15 Hz), 7,51 (1H, d, J = 8,59 Hz), 11,31 (1H, s). Espectro de masas (IEN): m/z 514 (M+H)⁺.

45

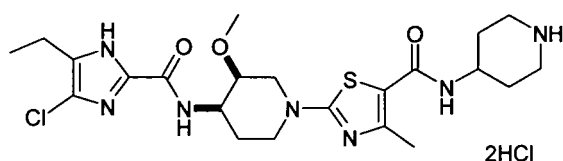
(265b) $\text{cis}(\pm)\text{-N-}[[2\text{-}(4\text{-}[[4\text{-Cloro-5-etil-1H-imidazol-2-il)]\text{carbonil}]\text{amino}]\text{-3-metoxi-piperidin-1-il)-4-metil-1,3-tiazol-5-il]carbonil]glicina$

Se realizó la misma operación que en el Ejemplo (1i) pero utilizando el éster etílico de $\text{cis}(\pm)\text{-N-}[[2\text{-}(4\text{-}[[4\text{-cloro-5-etil-1H-imidazol-2-il)]\text{carbonil}]\text{amino}]\text{-3-metoxi-piperidin-1-il)-4-metil-1,3-tiazol-5-il]carbonil]glicina$ obtenido en el Ejemplo (265a) (29 mg, 0,06 mmol), una solución acuosa de hidróxido de litio 2 N (1,5 ml, 3 mmol) y metanol (1,5 ml), para obtener 16 mg del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (58 %).

Espectro de RMN ^1H (500 MHz, DMSO- d_6 δ (ppm): 1,14 (3H, t, J = 7,45 Hz), 1,62-1,72 (1H, m), 1,79-1,93 (1H, m), 2,39 (3H, s), 2,55 (2H, c, J = 7,45 Hz), 3,21-3,39 (2H, m), 3,34 (3H, s), 3,56 (1H, s a), 3,74-3,82 (2H, m), 3,83-3,93 (1H, m), 4,15-4,27 (2H, m), 7,64 (1H, d, J = 8,59 Hz), 7,78 (1H, t, J = 5,73 Hz). Espectro de masas (IEN): m/z 485 (M+H) $^+$.

(Ejemplo 266) Diclorhidrato de la amida del ácido $\text{cis}(\pm)\text{-2-(4-}[[4\text{-cloro-5-etil-1H-imidazol-2-il)]\text{carbonil}]\text{amino}]\text{-3-metoxi-piperidin-1-il)-4-metil-N-(piperidin-4-il)-1,3-tiazol-5-carboxílico}$

(Compuesto n° 266 ejemplificado)



(266a) $\text{cis}(\pm)\text{-4-}[[2\text{-}(4\text{-}[[4\text{-cloro-5-etil-1H-imidazol-2-il)]\text{carbonil}]\text{amino}]\text{-3-metoxi-piperidin-1-il)-4-metil-1,3-tiazol-5-il]carbonil]amino]piperidin-1-carboxilato de terc-butilo$

Se realizó la misma operación que en el Ejemplo (1g) pero utilizando el ácido $\text{cis}(\pm)\text{-2-(4-}[[4\text{-cloro-5-etil-1H-imidazol-2-il)]\text{carbonil}]\text{amino}]\text{-3-metoxipiperidin-1-il)-4-metil-1,3-tiazol-5-carboxílico}$ obtenido en el Ejemplo (14a) (30 mg, 0,07 mmol), 4-aminopiperidin-1-carboxílico (16 mg, 0,08 mmol), clorhidrato de WSC (44 mg, 0,23 mmol), HOBT (16 mg, 0,12 mmol), diisopropiletilamina (0,015 ml, 0,08 mmol), diclorometano (0,75 ml) y DMA (0,75 ml), para obtener 31 mg del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (87 %). Espectro de RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ ppm: 1,10-4,55 (17H, m), 1,27 (3H, t, J = 8,02 Hz), 1,46 (9H, s), 2,50 (3H, s), 2,69 (2H, c, J = 7,64 Hz), 3,42 (3H, s), 5,29 (1H, d, J = 7,45 Hz), 7,44 (1H, d, J = 9,16 Hz), 10,66 (1H, s). Espectro de masas (IEN): m/z 611 (M+H) $^+$.

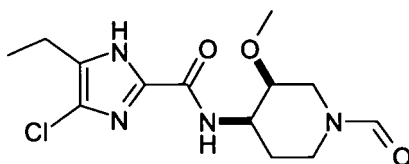
(266b) Diclorhidrato de la amida del ácido $\text{cis}(\pm)\text{-2-(4-}[[4\text{-cloro-5-etil-1H-imidazol-2-il)]\text{carbonil}]\text{amino}]\text{-3-metoxi-piperidin-1-il)-4-metil-N-(piperidin-4-il)-1,3-tiazol-5-carboxílico}$

Una solución de ácido clorhídrico 4 N en acetato de etilo (2 ml, 8 mmol) se añadió a una solución del $\text{cis}(\pm)\text{-4-}[[2\text{-}(4\text{-}[[4\text{-cloro-5-etil-1H-imidazol-2-il)]\text{carbonil}]\text{amino}]\text{-3-metoxi-piperidin-1-il)-4-metil-1,3-tiazol-5-il]carb-onyl]amino]piperidin-1-carboxilato de terc-butilo$ obtenido en el Ejemplo (266a) (30 mg, 0,05 mmol) en metanol (0,4 ml), seguido por agitación durante 30 minutos. El disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se solidificó por adición de acetato de etilo, dietil éter y hexano, para obtener 21 mg del compuesto del título en forma de un sólido de color crema (72 %).

Espectro de RMN ^1H (500 MHz, DMSO- d_6 δ (ppm): 1,13 (3H, t, J = 7,45 Hz), 1,63-1,77 (1H, m), 1,79-1,95 (1H, m), 2,38 (3H, s), 2,55 (2H, c, J = 7,64 Hz), 4,39-2,81 (15H, m), 3,56 (1H, s a), 7,65 (1H, d, J = 8,59 Hz), 7,74 (1H, d, J = 7,45 Hz), 8,52-8,83 (2H, m). Espectro de masas (IEN): m/z 511 (M+H) $^+$.

(Ejemplo 267) Amida del ácido $\text{cis}(\pm)\text{-4-cloro-5-etil-N-(1-formil-3-metoxi-piperidin-4-il)-1H-imidazol-2-carboxílico}$

(Compuesto n° 267 ejemplificado)



(267a) Amida del ácido $\text{cis}(\pm)\text{-4-cloro-5-etil-N-(1-formil-3-metoxipiperidin-4-il)-1H-imidazol-2-carboxílico}$

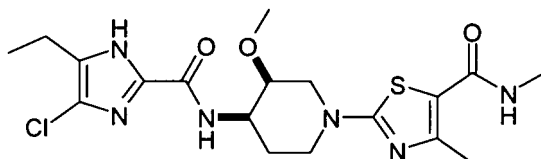
$\text{cis}(\pm)\text{-4-}[[2\text{-}(4\text{-}[[4\text{-Cloro-5-etil-1H-imidazol-2-il)]\text{carbonil}]\text{amino}]\text{-3-metoxipiperidin-1-carboxilato de terc-butilo}$ obtenido en el Ejemplo (1g) (30 mg, 0,08 mmol) se disolvió en metanol (0,5 ml). Se añadió una solución de ácido clorhídrico 4 N en acetato de etilo (2,5 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4,5 horas. Tras concentrar a presión reducida, el residuo se disolvió en DMF (2 ml). Se añadió diisopropiletilamina (0,054 ml, 0,31 mmol), y la mezcla se agitó a 140 °C usando un reactor de microondas durante una hora. Se añadió suero salino a la solución de reacción,

seguido de extracción con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con salmuera y se secó con sulfato de magnesio anhidro. Tras concentrar a presión reducida, el residuo se purificó mediante cromatografía líquida de alto rendimiento en fase invertida (Develosil, 2 cm diámetro x 10 cm, disolvente mixto de acetonitrilo que contiene ácido fórmico al 0,1 %/agua para obtener 6,6 mg del compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo claro (27 %).

- 5 Espectro de RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ ppm: 1,26 (3H, t, J = 7,45 Hz), 1,48-4,89 (10H, m), 3,39 (1,2H, s), 3,40 (1,8H, s), 7,46 (0,4H), d, J = 8,59 Hz), 7,50 (0,6H), d, J = 8,59 Hz), 7,97 (0,4H), s), 8,10 (0,6H), s), 11,29 (1H, s). Espectro de masas (IEN): m/z 315 (M+H)⁺.

(Ejemplo 268) Amida del ácido cis(±)-2-(4-[[4-cloro-5-etil-1H-imidazol-2-il]carbonil]amino)-3-metoxipiperidin-1-il)-N,4-dimetil-1,3-tiazol-5-carboxílico

- 10 (Compuesto n° 268 ejemplificado)



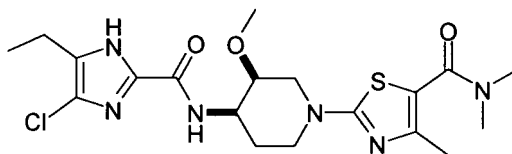
(268a) Amida del ácido cis(±)-2-(4-[[4-cloro-5-etil-1H-imidazol-2-il]carbonil]amino)-3-metoxipiperidin-1-il)-N,4-dimetil-1,3-tiazol-5-carboxílico

- 15 Se realizó la misma operación que en el Ejemplo (1g) pero utilizando el ácido cis(±)-2-(4-[[4-cloro-5-etil-1H-imidazol-2-il]carbonil]amino)-3-metoxipiperidin-1-il)-4-metil-1,3-tiazol-5-carboxílico obtenido en el Ejemplo (14a) (40 mg, 0,09 mmol), clorhidrato de metilamina (7 mg, 0,11 mmol), clorhidrato de WSC (59 mg, 0,31 mmol), HOBT (21 mg, 0,15 mmol), diisopropiletilamina (0,020 ml, 0,11 mmol), diclorometano (0,75 ml) y DMA (0,75 ml), para obtener 30 mg del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (73 %).

- 20 Espectro de RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 1,26 (3H, t, J = 7,57 Hz), 1,72-1,84 (1H, m), 1,94-2,09 (1H, m), 2,51 (3H, s), 2,69 (2H, c, J = 7,64 Hz), 2,94 (3H, d, J = 5,04 Hz), 3,00-3,22 (2H, m), 3,41 (3H, s), 3,50 (1H, s a), 3,89-4,00 (1H, m), 4,18-4,30 (1H, m), 4,41-4,50 (1H, m), 5,40-5,53 (1H, m), 7,49 (1H, d, J = 8,71 Hz), 10,95 (1H, s). Espectro de masas (IEN): m/z 441 (M+H)⁺.

(Ejemplo 269) Amida del ácido cis(±)-2-(4-[[4-cloro-5-etil-1H-imidazol-2-il]carbonil]amino)-3-metoxipiperidin-1-il)-N,N,4-trimetil-1,3-tiazol-5-carboxílico

- 25 (Compuesto n° 269 ejemplificado)



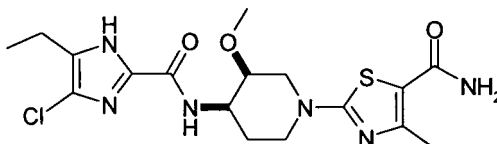
(269a) Amida del ácido cis(±)-2-(4-[[4-cloro-5-etil-1H-imidazol-2-il]carbonil]amino)-3-metoxipiperidin-1-il)-N,N,4-trimetil-1,3-tiazol-5-carboxílico

- 30 Se realizó la misma operación que en el Ejemplo (1g) pero utilizando el ácido cis(±)-2-(4-[[4-cloro-5-etil-1H-imidazol-2-il]carbonil]amino)-3-metoxipiperidin-1-il)-4-metil-1,3-tiazol-5-carboxílico obtenido en el Ejemplo (14a) (40 mg, 0,09 mmol), clorhidrato de dimetilamina (9 mg, 0,11 mmol), clorhidrato de WSC (59 mg, 0,31 mmol), HOBT (21 mg, 0,15 mmol), diisopropiletilamina (0,020 ml, 0,11 mmol), diclorometano (0,75 ml) y DMA (0,75 ml), para obtener 27 mg del compuesto del título en forma de una sustancia oleosa de color amarillo (62 %).

- 35 Espectro de RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 1,26 (3H, t, J = 7,57 Hz), 1,73-1,84 (1H, m), 1,98-2,11 (1H, m), 2,26 (3H, s), 2,69 (2H, c, J = 7,64 Hz), 3,04-3,11 (7H, m), 3,11-3,21 (1H, m), 3,42 (3H, s), 3,50 (1H, s a), 3,88-3,97 (1H, m), 4,19-4,29 (1H, m), 4,37-4,45 (1H, m), 7,45 (1H, d, J = 8,71 Hz), 10,84 (1H, s). Espectro de masas (IEN): m/z 455 (M+H)⁺.

(Ejemplo 270) Amida del ácido cis(±)-2-(4-[[4-cloro-5-etil-1H-imidazol-2-il]carbonil]amino)-3-metoxipiperidin-1-il)-4-metil-1,3-tiazol-5-carboxílico

- 40 (Compuesto n° 270 ejemplificado)



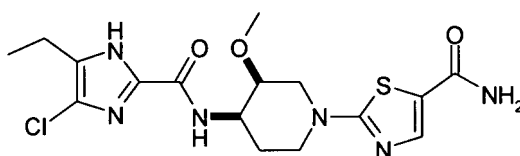
(270a) Amida del ácido *cis*(±)-2-(4-[[4-cloro-5-etil-1H-imidazol-2-il]carbonil]amino)-3-metoxipiperidin-1-il)-4-metil-1,3-tiazol-5-carboxílico

Se realizó la misma operación que en el Ejemplo (1g) pero utilizando el ácido *cis*(±)-2-(4-[[4-cloro-5-etil-1H-imidazol-2-il]carbonil]amino)-3-metoxipiperidin-1-il)-4-metil-1,3-tiazol-5-carboxílico obtenido en el Ejemplo (14a) (40 mg, 0,09 mmol), una solución de amoniaco 2 N en metanol (0,054 ml, 0,11 mmol), clorhidrato de WSC (59 mg, 0,31 mmol), HOBT (21 mg, 0,15 mmol), diclorometano (0,75 ml) y DMA (0,75 ml), para obtener 17 mg del compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo (42 %).

Espectro de RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆ δ (ppm): 1,14 (3H, t, J = 7,45 Hz), 1,61-1,71 (1H, m), 1,79-1,92 (1H, m), 2,37 (3H, s), 2,55 (2H, c, J = 7,45 Hz), 3,19-3,38 (5H, m), 3,55 (1H, s), 3,78-3,92 (1H, m), 4,12-4,26 (2H, m), 7,02 (2H, s), 7,64 (1H, d, J = 8,59 Hz). Espectro de masas (IEN): m/z 427 (M+H)⁺.

(Ejemplo 271) Amida del ácido *cis*(±)-2-(4-[[4-cloro-5-etil-1H-imidazol-2-il]carbonil]amino)-3-metoxipiperidin-1-il)-1,3-tiazol-5-carboxílico

(Compuesto n° 271 ejemplificado)



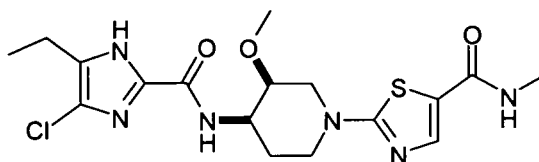
(271a) Amida del ácido (±)-2-(4-[[4-cloro-5-etil-1H-imidazol-2-il]carbonil]amino)-3-metoxipiperidin-1-il)-1,3-tiazol-5-carboxílico

Se realizó la misma operación que en el Ejemplo (1g) pero utilizando el ácido *cis*(±)-2-(4-[[4-cloro-5-etil-1H-imidazol-2-il]carbonil]amino)-3-metoxipiperidin-1-il)-1,3-tiazol-5-carboxílico obtenido en el Ejemplo (11b) (40 mg, 0,09 mmol), una solución de amoniaco 0,5 N en 1,4-dioxano (0,22 ml, 0,11 mmol), clorhidrato de WSC (61 mg, 0,32 mmol), HOBT (22 mg, 0,16 mmol), diclorometano (0,75 ml) y DMA (0,75 ml), para obtener 17 mg del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (43 %).

Espectro de RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆ δ (ppm): 1,14 (3H, t, J = 6,87 Hz), 1,63-1,72 (1H, m), 1,80-1,92 (1H, m), 2,55 (2H, c, J = 7,45 Hz), 3,22-3,35 (5H, m), 3,56 (1H, s a), 3,83-3,95 (1H, m), 4,15-4,24 (1H, m), 4,24-4,33 (1H, m), 7,10 (1H, s a), 7,65 (1H, d, J = 8,59 Hz), 7,74 (1H, s). Espectro de masas (IEN): m/z 413 (M+H)⁺.

(Ejemplo 272) Amida del ácido (±)-2-(4-[[4-cloro-5-etil-1H-imidazol-2-il]carbonil]amino)-3-metoxipiperidin-1-il)-N-metil-1,3-tiazol-5-carboxílico

(Compuesto n° 272 ejemplificado)



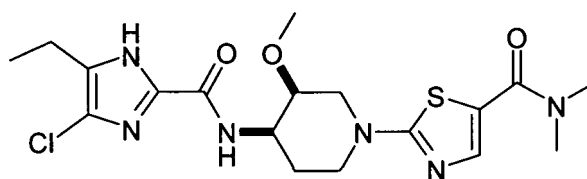
(272a) Amida del ácido *cis*(±)-2-(4-[[4-cloro-5-etil-1H-imidazol-2-il]carbonil]amino)-3-metoxipiperidin-1-il)-N-metil-1,3-tiazol-5-carboxílico

Se realizó la misma operación que en el Ejemplo (1g) pero utilizando el ácido *cis*(±)-2-(4-[[4-cloro-5-etil-1H-imidazol-2-il]carbonil]amino)-3-metoxipiperidin-1-il)-1,3-tiazol-5-carboxílico obtenido en el Ejemplo (11b) (40 mg, 0,09 mmol), clorhidrato de metilamina (8 mg, 0,11 mmol), clorhidrato de WSC (61 mg, 0,32 mmol), HOBT (22 mg, 0,16 mmol), diisopropilmetilamina (0,020 ml, 0,12 mmol), diclorometano (0,75 ml) y DMA (0,75 ml), para obtener 32 mg del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (77 %).

Espectro de RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆ δ (ppm): 1,14 (3H, t, J = 7,45 Hz), 1,62-1,72 (1H, m), 1,79-1,93 (1H, m), 2,55 (2H, c, J = 7,64 Hz), 2,70 (3H, d, J = 4,58 Hz), 3,20-3,38 (5H, m), 3,56 (1H, s a), 3,82-3,95 (1H, m), 4,14-4,33 (2H, m), 7,65 (1H, d, J = 8,59 Hz), 7,69 (1H, s), 8,13 (1H, c, J = 4,39 Hz). Espectro de masas (IEN): m/z 427 (M+H)⁺.

(Ejemplo 273) Amida del ácido *cis*(±)-2-(4-[[4-cloro-5-etil-1H-imidazol-2-il]carbonil]amino)-3-metoxipiperidin-1-il)-N,N-dimetil-1,3-tiazol-5-carboxílico amida

(Compuesto n° 273 ejemplificado)



(273a) Amida del ácido cis(±)-2-(4-[[4-cloro-5-etil-1H-imidazol-2-il]carbonil]amino)-3-metoxi-piperidin-1-il)-N,N-dimetil-1,3-tiazol-5-carboxílico

Se realizó la misma operación que en el Ejemplo (1g) pero utilizando el ácido cis(±)-2-(4-[[4-cloro-5-etil-1H-imidazol-2-il]carbonil]amino)-3-metoxipiperidin-1-il)-1,3-tiazol-5-carboxílico obtenido en el Ejemplo (11b) (40 mg, 0,09 mmol), clorhidrato de dimetilamina (9 mg, 0,11 mmol), clorhidrato de WSC (61 mg, 0,32 mmol), HOBt (22 mg, 0,16 mmol), diisopropiletilamina (0,020 ml, 0,12 mmol), diclorometano (0,75 ml) y DMA (0,75 ml), para obtener 37 mg del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (87 %).
Espectro de RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆ δ (ppm): 1,14 (3H, t, J = 7,45 Hz), 1,63-1,72 (1H, m), 1,81-1,93 (1H, m), 2,55 (2H, c, J = 7,64 Hz), 3,22-3,35 (2H, m), 3,32 (6H, s), 3,34 (3H, s), 3,56 (1H, s a), 3,85-3,96 (1H, m), 4,16-4,24 (1H, m), 4,25-4,34 (1H, m), 7,57 (1H, s), 7,65 (1H, d, J = 8,59 Hz). Espectro de masas (IEN): m/z 441 (M+H)⁺.

<Ejemplos de ensayo>

(Ejemplo de ensayo 1) Procedimiento para ensayar la actividad inhibidora de las enzimas

La actividad de hidrólisis del ATP de GyrB y ParE se determinó por su correlación con la producción de ADP y oxidación de NADH mediadas por la piruvato quinasa/lactato deshidrogenasa. Este procedimiento se había comunicado anteriormente (Tamura, J. K. y Gellert, M. 1990, J. Biol. Chem. 265:21342-21349).

El ensayo de hidrólisis del ATP se llevó a cabo en una solución tampón que contenía concentraciones finales de Tris-HCl 100 mM (pH 7,5), KCl 150 mM, MgCl₂ 1,5 mM, nicotinamida adenina dinucleótido (NADH) 0,4 nM, fosfoenolpiruvato 2,5 mM, DTT 1 mM, piruvato quinasa 15 U/ml, lactato deshidrogenasa 10,5 U/ml y enzima 1 mU/ml (GyrB o ParE de *Streptococcus pneumoniae* o *Haemophilus influenzae*) (con la condición de que la concentración de KCl sea 25 mM y la concentración de MgCl₂ sea 10 mM en el caso de ParE de *Haemophilus influenzae*). Una solución del compuesto de ensayo diluido cuatro veces en serie en DMSO:MeOH (7:3) se añadió a una concentración final de 5 % (v/v). Tras el mezclado, la solución de reacción se incubó a temperatura ambiente durante cinco minutos. Como control, con una tasa de inhibición del 0 %, también se preparó una solución de reacción por adición de solución DMSO:MeOH (7:3) a la solución tampón. El ATP se añadió a una concentración final de 1 mM; tras el mezclado, se determinó la absorbancia a 340 nm (cantidad de NADH) (con la condición de que la concentración final de ATP sea 0,3 mM en el caso de ParE de *Haemophilus influenzae*). La solución de reacción se incubó a 30 °C durante dos horas, y a continuación se determinó la absorbancia a 340 nm. La tasa de inhibición de la hidrólisis del ATP (%) se calculó a partir de la diferencia entre las absorbancias obtenidas antes y después de la incubación (cantidad de NADH oxidado). La concentración de inhibición del 50 % (CI₅₀) se calculó a partir de la reacción realizada en presencia de siete concentraciones diferentes de compuesto de ensayo.

Los compuestos de los Ejemplos tuvieron por lo general valores de CI₅₀ inferiores a 20 µg/ml para GyrB de *Streptococcus pneumoniae* o *Haemophilus influenzae*.

El compuesto del Ejemplo 8 (Compuesto n° 8 ejemplificado) tuvo un valor de CI₅₀ de 0,059 µg/ml para ParE de *Haemophilus influenzae*.

(Ejemplo de ensayo 2) Procedimiento para ensayar la sensibilidad de las bacterias

La actividad antibacteriana de los compuestos de la presente invención se ensayó mediante ensayos de sensibilidad mediante el procedimiento de microdilución en caldo. El ensayo se llevó a cabo de acuerdo con las últimas guías de la CLSI para manejar procedimientos de ensayos de actividad: "M7-A7 Methods for Dilution Antimicrobial Susceptibility Tests for Bacteria That Grow Aerobically; Approved Standard-Seventh Edition (2006)".

Las cepas de ensayo se hicieron crecer en placas de agar adecuadas durante la noche. Un caldo que contenía el compuesto de ensayo diluido en serie dos veces se dispensó a 100 µl a cada pocillo de una microplaca de 96 pocillos. Como control de crecimiento, también se preparó un caldo que contenía compuesto de ensayo. Las colonias que crecieron en las placas se suspendieron en suero salino, se ajustaron a 0,5 McFarland (DO625 = 0,08 a 0,10) usando un colorímetro, y a continuación se diluyeron diez veces con suero salino. La suspensión bacteriana se inoculó a 4 µl en cada pocillo de la microplaca usando un equipo de inoculación de suspensiones bacterianas. La microplaca inoculada se incubó a 35 °C durante la noche (aproximadamente 20 horas). El estado de crecimiento se observó a simple vista, y la concentración mínima para inhibir la proliferación bacteriana se definió como la concentración inhibidora mínima (CIM).

El compuesto del Ejemplo 8 (Compuesto n° 8 ejemplificado) tuvo un valor de CIM de 4 µg/ml para *Haemophilus influenzae* en un medio obtenido por mezclado de un medio de ensayo para *haemophilus* con suero humano en una

relación 1:1.

(Ejemplo de ensayo 3) Procedimiento para ensayar la citotoxicidad

5 50 µl de una solución de células HeLa que contenía 80000 células/ml se inoculó en cada pocillo de una placa de 96 pocillos, y la mezcla se incubó a 37 °C en un incubador con dióxido de carbono al 5 % durante 24 horas. A continuación, se añadió a cada pocillo un medio que contenía el compuesto de ensayo diluido en serie cuatro veces, a 50 µl, y la mezcla se incubó a 37 °C en un incubador con dióxido de carbono al 5 % durante 48 horas. Como control, con una tasa de inhibición del 0 %, también se preparó un pocillo que no contenía compuesto de ensayo. Tras el lavado con suero salino tamponado con fosfato, se añadió una solución del reactivo colorante MTS [3-(4,5-dimetiltiazol-2-il)-5-(3-carboximetoxifenil)-2-(4-sulfofenil)-2H-tetrazolium, sal interna]-PMS (metosulfato de fenazina), y la mezcla se dejó reposar a 37 °C en un incubador con dióxido de carbono al 5 % durante 1,5 horas. A continuación, se determinó la absorbancia a 490 nm. La concentración de inhibición del 50 % (CI₅₀) se calculó a partir de la tasa de inhibición de la proliferación (%) en presencia de cuatro concentraciones diferentes del compuesto de ensayo.

El compuesto del Ejemplo 8 (Compuesto nº 8 ejemplificado) tuvo un valor de CI₅₀ superior a 200 µg/ml.

15 **(Ejemplo de ensayo 4)** Procedimiento para ensayar la solubilidad en agua

Se preparó una solución del compuesto de ensayo en DMSO 10 mmol/l. 50 ml de la suspensión se dispensaron a un tubo de muestra y a continuación se liofilizaron. Por otra parte, la solución 10 mmol/en DMSO se diluyó en serie con una solución acuosa de DMSO al 50 % para preparar dos soluciones, es decir, una solución 100 mmol/l y una solución 5 mmol/l, respectivamente. Las soluciones se analizaron mediante HPLC o, según necesidad, LC-MS/MS. 250 ml del primer fluido del ensayo de desintegración de la farmacopea japonesa (a partir de ahora en el presente documento fluido JP1) o el segundo fluido del ensayo de desintegración de la farmacopea japonesa (a partir de ahora en el presente documento fluido JP2) se añadieron al compuesto de ensayo liofilizado para disolver el compuesto. La solución se dejó reposar a temperatura ambiente durante cuatro horas o más y se filtró mediante succión. El filtrado resultante se diluyó dos veces y 20 veces. Las muestras resultantes se analizaron mediante HPLC. Se usó LC-MS/MS según necesidad. La solubilidad del compuesto de ensayo se calculó usando una curva de calibración preparada de acuerdo con el valor del área de pico y la concentración de preparación de la muestra de la curva de calibración.

El compuesto del Ejemplo 8 (Compuesto nº 8 ejemplificado) tuvo una solubilidad en JP1 de 100 µg/ml y una solubilidad en el fluido JP2 de 720 µg/ml.

30 **(Ejemplo de ensayo 5)** Procedimiento de evaluación del efecto terapéutico usando un modelo de infección pulmonar mediante *Streptococcus pneumoniae*

La cepa de *Streptococcus pneumoniae* cultivada usando caldo de Todd Hewitt se recogió mediante centrifugación, se suspendió en suero salino, y se inoculó por vía nasal en ratones CBA/JNCrlj (tres a seis semanas de edad, Charles River Laboratories Japan Inc.: cuatro ratones por grupo) con anestesia con una mezcla ketamina-xilazina. El fármaco se administró a este modelo de infección dos veces con un intervalo de 6 a 10 horas. El número de bacterias en el pulmón se determinó en el grupo no tratado (precontrol) inmediatamente antes de la administración inicial del fármaco y en el grupo no tratado (después del control) y en el grupo al que se administró el fármaco en el día posterior a la administración del fármaco (infección). Se utilizó una variación en el número de bacterias del pulmón se utilizó como índice del efecto terapéutico.

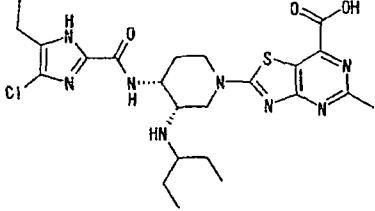
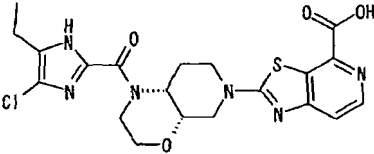
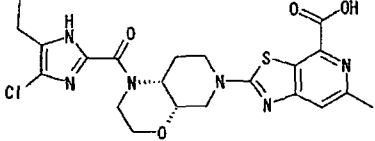
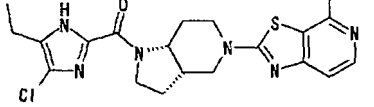
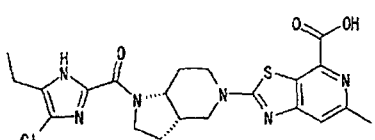
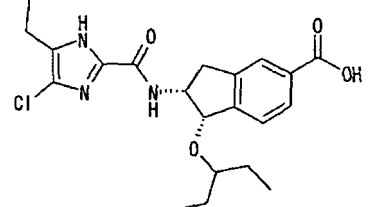
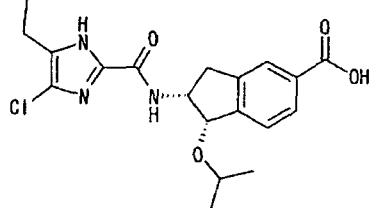
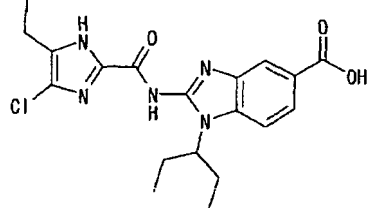
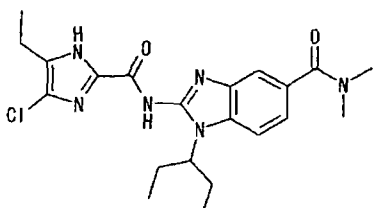
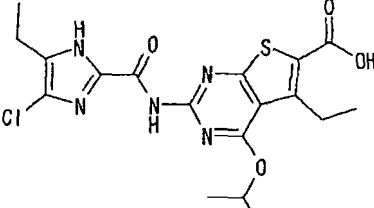
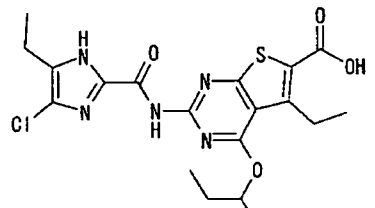
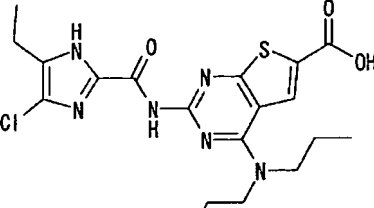
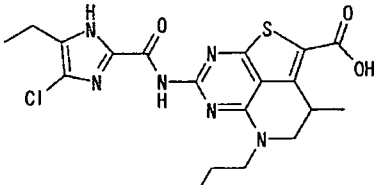
Los compuestos de los Ejemplos mostraron un efecto terapéutico en este procedimiento de ensayo.

40 Los Ejemplos de los compuestos incluidos en la presente invención se pueden ilustrar a continuación.

Compuesto ejemplificado nº	Estructura química	Compuesto ejemplificado nº	Estructura química
274		275	

276		277	
278		279	
280		281	
282		283	
284		285	
286		287	

(continuación)

Compuesto ejemplificado nº	Estructura química	Compuesto ejemplificado nº	Estructura química
288		289 *	
290*		291 *	
292 *		293 *	
294 *		295 *	
296 *		297 *	
298 *		299 *	
300 *			

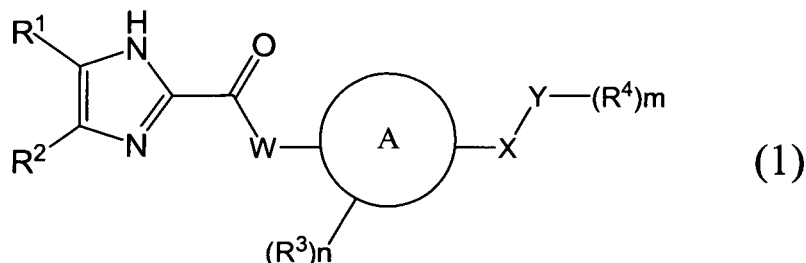
Los compuestos marcados con "*" no forman parte de la invención.

5 Los compuestos preferidos que tienen la fórmula general (I) de acuerdo con la presente invención pueden incluir los compuestos ejemplificados con números: 1, 8, 14, 19, 22, 23, 25, 28, 30, 31, 32, 34, 37, 38, 39, 41, 42, 44, 45, 47, 48, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 62, 63, 68, 70, 72, 73, 74, 75, 76, 77, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 117, 118, 119, 120, 122, 124, 126, 129, 130, 147, 148, 149, 164, 172, 175, 177, 178, 198, 202, 203, 213, 215, 244, 246, 247, 248, 249, 250, 252, 253, 257, 11, 12, 16, 17, 20, 21, 24, 26, 29, 40, 43, 49, 59, 64, 66, 67, 71, 94, 99, 106, 110, 111, 112, 113, 114, 115, 116, 121, 125, 128, 137, 140, 150, 153, 156, 158, 159, 166, 167, 173, 176, 179, 181, 188, 189, 191, 192, 195, 196, 211, 214, 216, 219, 220, 221, 222, 227, 228, 229, 230, 231, 235, 239, 241, 251, 254, 256, 258, 259, 261, 268, 269, 270, 271, 272, 273. Los compuestos más preferidos pueden incluir los compuestos ejemplificados con números: 1, 8, 14, 19, 22, 23, 25, 28, 30, 31, 32, 34, 37, 38, 39, 41, 42, 44, 45, 47, 48, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 62, 63, 68, 70, 72, 73, 74, 75, 76, 77, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 117, 118, 119, 120, 122, 124, 126, 129, 130, 147, 148, 149, 164, 172, 175, 177, 178, 198, 202, 203, 213, 215, 244, 246, 247, 248, 249, 250, 252, 253, 257.

10

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto representado por la fórmula (1), una de sus sales farmacéuticamente aceptables, o uno de sus hidratos:



5 en la que

cada uno de R^1 y R^2 es seleccionado independientemente entre un átomo de hidrógeno, un grupo nitro, un grupo hidroxilo, un átomo de halógeno, un grupo ciano, un grupo alquilo (C_1-C_4), un grupo alcoxi (C_1-C_4), un grupo alqueno (C_2-C_4), un grupo alquino (C_2-C_4), un grupo $-CO$ alquilo (C_1-C_4), un grupo $-S(O)_a$ alquilo (C_1-C_4) (en el que a es 0, 1 o 2), y un grupo cicloalquilo (C_3-C_6), y cada uno de R^1 y R^2 puede estar sustituido de manera independiente en sus átomos de carbono respectivos con uno o más átomos de halógeno, grupos ciclopropilo, grupos ciclobutilo y/o grupos alcoxi (C_1-C_4);

W representa $-NR^5-$;

el anillo A representa un anillo de indano, un anillo de ciclohexeno, un anillo de azetidina, un anillo de pirrolidina o un anillo de piperidina;

X representa un enlace simple, $-O-$, $-NR^8-$, $-C(R^9)(R^{10})-$, $-C(O)-$, $-S(O)_p-$ (en el que p es un número entero de 0, 1 o 2), $-C(O)NR^{11}-$, $-NR^{12}C(O)-$, $-S(O)_2NR^{13}-$ o $-NR^{14}S(O)_2-$;

Y representa un enlace simple, un grupo de anillo hidrocarburo o un grupo de anillo de heterocíclico;

cada uno de R^3 y R^4 es seleccionado independientemente entre los sustituyentes siguientes: los sustituyentes son un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo nitro, un grupo ciano, un grupo oxo, un grupo hidroxilo, un grupo trifluorometoxi, un grupo amino, un grupo carboxilo, un grupo carbamoilo, un grupo mercapto, un grupo sulfamoilo, un grupo sulfo, un grupo formilo, un grupo ureido, un grupo hidroximinometilo, un grupo alcoxi-iminometilo (C_1-C_4), un grupo N-hidroxiformamida, un grupo alquilhidrazino (C_1-C_4), un grupo hidrazinocarbonilo, un grupo N-hidroxietanimidoilo, un grupo alquilo (C_1-C_4), un grupo alqueno (C_2-C_4), un grupo alquino (C_2-C_4), un grupo alcoxi (C_1-C_4), un grupo $-CO$ (alquilo C_1-C_4), $-OC(O)$ (alquilo C_1-C_4), NH (alquilo C_1-C_4), $-N$ [di-alquilo (C_1-C_4)], $-NHC(O)$ (alquilo C_1-C_4), $C(O)NH$ alquilo (C_1-C_4), $C(O)N$ [dialquilo (C_1-C_4)], $-C(O)NH$ alcoxi (C_1-C_4), $-NHC(O)NH$ alquilo (C_1-C_4), $-NHC(O)N$ [dialquilo (C_1-C_4)], $-C(O)N$ [alquilo (C_1-C_4)] [alcoxi (C_1-C_4)], $-S(O)_a$ alquilo (C_1-C_4) (en el que a es 0, 1 o 2), $-C(O)$ alcoxi (C_1-C_4), $-OC(O)$ alcoxi (C_1-C_4), $-NHC(O)$ alcoxi (C_1-C_4), $-S(O)_2NH$ alquilo (C_1-C_4), $-S(O)_2N$ [dialquilo (C_1-C_4)], $-NHSO_2$ alquilo (C_1-C_4), $-C(O)NHSO_2$ alquilo (C_1-C_4), $-C(O)NHNH$ alquilo (C_1-C_4), $-C(O)NHN$ [dialquilo (C_1-C_4)], $=CH$ alquilo (C_1-C_4), $=C$ [dialquilo (C_1-C_4)], $=N$ alcoxi (C_1-C_4), $=NN$ [dialquilo (C_1-C_4)], $-R^{15}$ -anillo hidrocarburo y $-R^{16}$ -anillo heterocíclico, y cada uno de R^3 y R^4 puede estar sustituido independientemente con uno o más restos R^{17} ;

R^5 , R^8 , R^9 , R^{10} , R^{11} , R^{12} , R^{13} y R^{14} representan cada uno independientemente un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo (C_1-C_4), en el que el grupo alquilo (C_1-C_4) puede estar sustituido con R^{17} ;

n es un número entero de 0, 1, 2, 3 o 4, en el que una pluralidad de restos R^3 son iguales o diferentes;

m es un número entero de 0, 1, 2, 3 o 4, en el que una pluralidad de restos R^4 son iguales o diferentes;

R^{17} es seleccionado entre un grupo azida, un átomo de halógeno, un grupo nitro, un grupo ciano, un grupo oxo, un grupo hidroxilo, un grupo trifluorometoxi, un grupo amino, un grupo carboxilo, un grupo carbamoilo, un grupo mercapto, un grupo sulfamoilo, un grupo alquilo (C_1-C_4), un grupo alqueno (C_2-C_4), un grupo alquino (C_2-C_4), un grupo alcoxi (C_1-C_4), un grupo $-CO$ alquilo (C_1-C_4), un grupo $-OC(O)$ alquilo (C_1-C_4), $-OC(O)$ alcoxi (C_1-C_4), un grupo $-NH$ alquilo (C_1-C_4), un grupo $-N$ [di-alquilo (C_1-C_4)], un grupo $-NHC(O)$ alquilo (C_1-C_4), $-C(O)NH$ alquilo (C_1-C_4), $-C(O)N$ [(dialquilo C_1-C_4)], $-C(O)NH$ alcoxi (C_1-C_4), $-NHC(O)NH$ alquilo (C_1-C_4), $-NHC(O)N$ [dialquilo (C_1-C_4)], $-C(O)N$ [alquilo (C_1-C_4)] [alcoxi (C_1-C_4)], $-S(O)_a$ alquilo (C_1-C_4) (en el que a es 0, 1 o 2), $-C(O)$ alcoxi (C_1-C_4), $-S(O)_2NH$ alquilo (C_1-C_4), $-S(O)_2N$ [dialquilo (C_1-C_4)], $-NHS(O)_2$ alquilo (C_1-C_4), $-NHC(O)$ alcoxi (C_1-C_4), $=CH$ alquilo (C_1-C_4), $=C$ [dialquilo (C_1-C_4)], $=N$ alcoxi (C_1-C_4), $=NN$ [dialquilo (C_1-C_4)], $-R^{18}$ -anillo hidrocarburo, y $-R^{19}$ -anillo heterocíclico, y cada resto R^{17} puede estar sustituido independientemente con uno o más restos R^{20} ;

R^{15} , R^{16} , R^{18} y R^{19} son seleccionados cada uno independientemente entre un enlace simple, un doble enlace, $-C(R^{21})(R^{22})-$, $-O-$, $-N(R^{23})-$, $-C(O)-$, $-N(R^{24})C(O)-$, $-C(O)N(R^{25})-$, $-S(O)_p-$ (en el que p es un número entero de 0, 1 o 2), $-S(O)_2N(R^{26})-$, $-N(R^{27})S(O)_2-$, $-O(CO)O-$, $-C(R^{28})=$ y $-N=$, en los que R^{21} , R^{22} , R^{23} , R^{24} , R^{25} , R^{26} , R^{27} y R^{28} representan cada uno independientemente un átomo de hidrógeno y un grupo alquilo (C_1-C_4); y

R^{20} es seleccionado entre un átomo de halógeno, un grupo nitro, un grupo ciano, un grupo oxo, un grupo hidroxilo, un grupo trifluorometoxi, un grupo trifluorometilo, un grupo amino, un grupo carboxilo, un grupo carbamoilo, un grupo mercapto, un grupo sulfamoilo, un grupo metilo, un grupo etilo, un grupo vinilo, un grupo metoxi, un grupo etoxi, un grupo acetilo, un grupo acetoxi, un grupo metilamino, un grupo etilamino, un grupo dimetilamino, un grupo dietilamino, $-N$ (metil)(etilo), $-NHC(O)$ -metilo, $-C(O)NH$ -metilo, $-C(O)NH$ -etilo, $-C(O)N$ [di(metilo)], $-C(O)N$ [di(etilo)],

-C(O)N[(metil)(etilo)], un grupo metiltio, un grupo etiltio, -S(O)-metilo, -S(O)-etilo, -S(O)₂-metilo, -S(O)₂-etilo, un grupo metoxicarbonilo, un grupo etoxicarbonilo, -S(O)₂NH-metilo, -S(O)₂NH-etil-S(O)₂N[di(metilo)], -S(O)₂N[di(etilo)] y -S(O)₂N[(metil)(etilo)].

5 2. El compuesto, una de sus sales farmacológicamente aceptables, o sus hidratos de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el anillo A es un anillo de azetidina, un anillo de pirrolidina o un anillo de piperidina.

3. El compuesto, una de sus sales farmacológicamente aceptables, o sus hidratos de acuerdo con la reivindicación 1 o la reivindicación 2, en el que X es seleccionado entre un enlace simple, -CH₂- y -C(O)-.

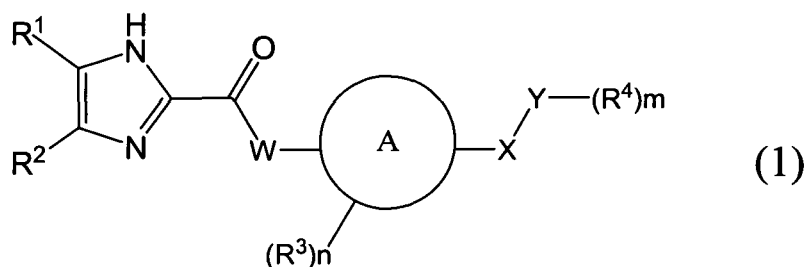
10 4. El compuesto, una de sus sales farmacológicamente aceptables, o sus hidratos de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en el que Y es seleccionado entre un enlace simple, un grupo fenilo y un grupo de anillo de heterocíclico.

15 5. El compuesto, una de sus sales farmacológicamente aceptables, o sus hidratos de acuerdo con la reivindicación 4, en el que Y es seleccionado entre un enlace simple, un grupo fenilo, un grupo tiazolilo, un grupo oxazolilo, un grupo imidazolilo, un grupo pirazolilo, un grupo quinolinilo, un grupo isoquinolinilo, un grupo quinazolilo, un grupo benzoxazolilo, un grupo oxazolopiridilo, un grupo oxazopirimidinilo, un grupo bencimidazolilo, un grupo imidazolopiridilo, un grupo imidazolopirimidinilo, un grupo pirazolopiridilo, un grupo pirazolopirimidinilo, un grupo tiazopiridilo, un grupo tiazopirimidinilo, un grupo benzotiazolilo, un grupo pirimidinilo y un grupo piridilo.

6. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto, una de sus sales farmacológicamente aceptables, o sus hidratos de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, junto con un excipiente o vehículo farmacéuticamente aceptable.

20 7. Un compuesto, una de sus sales farmacológicamente aceptables, o sus hidratos de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, para su uso como agente farmacéutico.

8. Un compuesto representado por la fórmula (1), una de sus sales farmacéuticamente aceptables, o uno de sus hidratos:



25 en la que el anillo A representa un anillo de indano, un anillo de ciclohexano, un anillo de ciclohexeno, un anillo de azetidina, un anillo de pirrolidina o un anillo de piperidina, y R¹-R⁴, W, X, Y, n y m son como se ha definido en una cualquiera de 1 a 5, para su uso como inhibidor de la ADN girasa bacteriana.

30 9. Un compuesto, una de sus sales farmacológicamente aceptables o sus hidratos, como se ha definido en la reivindicación 8, para uso como un agente antibacteriano.

10. Un compuesto, una de sus sales farmacológicamente aceptables o sus hidratos, como se ha definido en la reivindicación 8, para su uso en el tratamiento de una infección bacteriana en un animal de sangre caliente.

35 11. Un compuesto, una de sus sales farmacológicamente aceptables o sus hidratos, como se ha definido en la reivindicación 8, para su uso en el tratamiento o prevención de una infección bacteriana en un animal de sangre caliente.