



Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

Delegatura de propiedad Industrial

Division de Nuevas Creaciones

SOLICITUD

PATENTE DE INVENCION

21 EXPEDIENTE No

06-39105

54 TÍTULO

DERIVADOS DE N- TIAZOL-2-IL-BENZAMIDA

51 CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL

A61K31/426, C07D277/46,
A61P25/16, 25/28, 25/28

71 SOLICITANTE

H LUNDBECK A/S

DOMICILIO

Valby Copenhagen

74 APODERADO

EMILIO FERRERO

C C 438 019 de Usaquén

22 BOGOTÁ, D C,



PETITORIO

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
Rad: 06-039106-00000-0000 Fed: 2006-04-25 17:50:32
Lop: 2020 NULCIFICACIONES
Tro: 11 PATENTEYII Eyo 3/8 FASENACIONAL
A3411 PRESENTACION Folio: 187

FORMULARIO UNICO DE SOLICITUD DE PATENTE
PCT
ENTRADA EN FASE NACIONAL 27-05-06

1 SOLICITUD DE:

☒ Patente de Invención.	☐ Patente de Modelo de Utilidad.
☒ Capítulo I.	☐ Capítulo II.

2 SOLICITANTE (71)	Nombre: H. LUNDBECK A/S sociedad constituida y existente bajo las leyes de Dinamarca. Dirección: Ottilavej 9, 2500 Copenhagen Dinamarca Domicilio: Valby- Copenhagen Dinamarca	IDENTIFICACIÓN C.C. ☐ NIT ☐ C.E. ☐ Otro ☐ Cual _____ Número _____
--------------------	--	---

3 REPRESENTANTE O APODERADO	Nombre: EMILIO FERRERO Dirección: Carrera 4ª. No. 72-35 Teléfono: 347 36 11 Fax: 211 86 50 E-mail: <u>clientes@camvp.com.</u> Domicilio: Bogotá, Colombia.	IDENTIFICACIÓN C.C. ☒ NIT ☐ C.E. ☐ Otro ☐ Cual _____ Número <u>438.019</u> T.P <u>31.929</u>
-----------------------------	---	---

4 INVENTOR (ES) (72)	1. Anette Graven SAMS Jacob Dannefærds Vej 4a,1, Frederiksberg- 1973 Dinamarca 3. Gitte MIKKELSEN Skovbovænget 143, Ballerup- 2750 Dinamarca	2. Mogens LARSEN Tulipanhaven 30, Smørum- 2765 Dinamarca
----------------------	---	---

5 PCT (86)

Solicitud Internacional No. PCT/DK2004/000733 Fecha: 25 de octubre de 2004
Publicación Internacional No. WO 2005/039572 A1 Fecha: 6 de mayo de 2005

6 Título (54)

DERIVADOS DE N-TIAZOL-2-IL-BENZAMIDA

7 Clasificación Internacional (51) A61K 31/426 , C07D 233/46 , A61P 25/16 , A61P 25/28 , 25/08

8 Prioridad	(33) País de Origen	(32) Fecha	(31) Número de Solicitud
SI ☒ NO ☐	<u>DK</u> <u>DK</u>	<u>27 de octubre de 2003</u> <u>13 de febrero 2004</u>	<u>PA200301579</u> <u>PA200400229</u>

9 Comprobante de pago No.: 06-28.891 Fecha: 17 de abril 2006

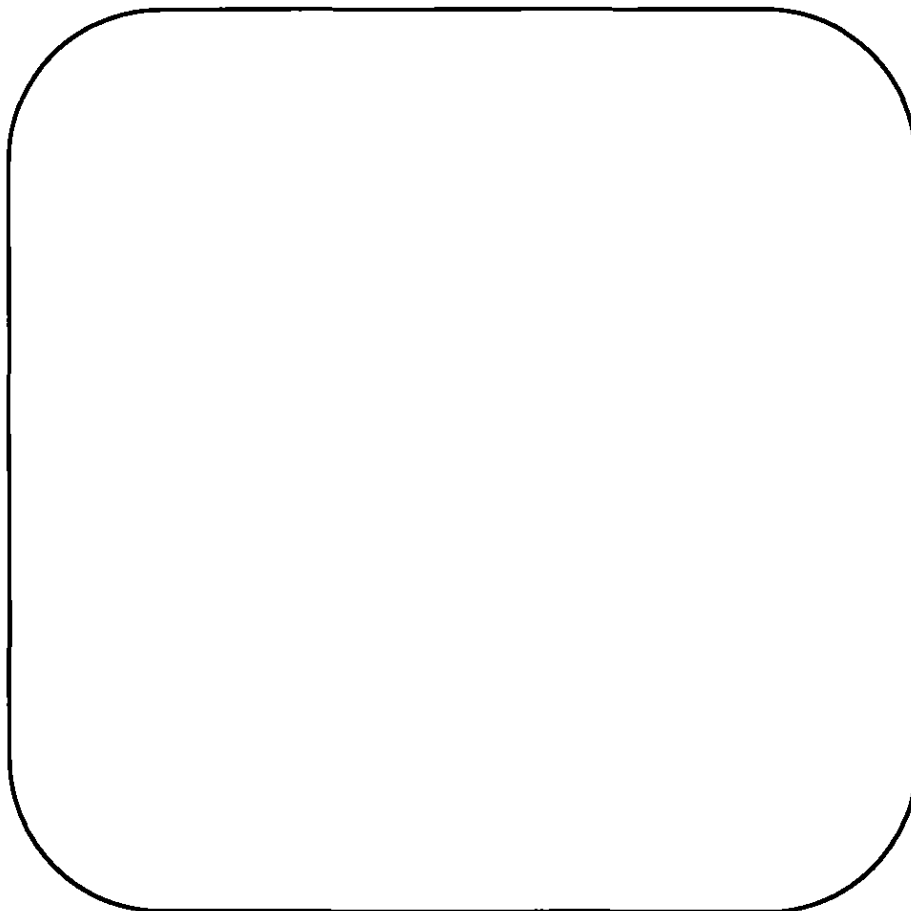
10

Anexos

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud por \$ 463 000 oo
- ☐ Comprobante de pago por reivindicación de prioridad
- ☒ Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica
- ☒ Poderes si fuere el caso
- ☐ Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante
- ☐ Declaraciones
- ☒ Copia de la solicitud internacional (Resumen descripción reivindicaciones dibujos)
- ☒ Traducción de la solicitud internacional al castellano (Resumen descripción reivindicaciones dibujos)
- ☐ Copia del examen preliminar efectuado por la IPEA
- ☐ Traducción del examen preliminar efectuado por la IPEA
- ☐ De ser el caso copia del contrato de acceso
- ☐ De ser el caso documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas
- ☐ De ser el caso certificado de depósito del material biológico
- ☐ Arte final 12x12
- ☐ De ser el caso información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud
- ☒ Otros VER HOJA DE DOCUMENTOS ANEXOS

11

FIGURA CARACTERÍSTICA



12

Solicito la concesión de la patente

NOMBRE

EMILIO FERRERO

FIRMA

C C 438 019 de Usaquén T P 31 929

FCC

DOCUMENTOS ANEXOS

- 1 ☒ **Publicación Internacional WO 2005/039572 A1**

Descripción

Páginas 56 en el idioma original

Páginas 72 en español

Reivindicaciones Número (s) 16

Figuras Numero (s)

- 2 ☒ **Forma PCT/ISA/210 Informe de Búsqueda Internacional**

- 3 ☒ **Extracto de publicación**

NO SE PRESENTARON MODIFICACIONES EN LA FASE INTERNACIONAL

For patents, utility models, industrial designs, trademarks, commercial names, trade emblems, slogans.

Para patentes, modelos de utilidad, diseños industriales, marcas de fábrica, nombres comerciales, enseñas, lemas comerciales.

REPRESENTACION Y PODER

REPRESENTATION AND POWER OF ATTORNEY

I (we) the undersigned / Yo (nosotros) abajo firmado (s)
H LUNDBECK A/S

of/domiciliado (s) en 9, Ottiliavej, DK-2500,
Copenhagen, DENMARK

por el presente nombramos a GERMAN CAVELIER, tpa. 832, GONZALO PERDOMO, tpa. 831, EMILIO FERRERO tpa. 31929 y LUZ CLEMENCIA DE PAEZ, tpa. 23555 domiciliados en la Carrera 4ª N° 72-35 Bogotá, Colombia, en obediencia a lo dispuesto en el parágrafo 1º del Artículo 543 del Código de Comercio, el primero como principal y los demás como suplentes, en su orden, como mis (nuestros) representantes en todos los asuntos de propiedad industrial con facultad para recibir notificaciones y nombrar apoderados judiciales o extrajudiciales. El primer representante suplente reemplazará al principal en caso de ausencia o impedimento temporal o definitivo de aquél. La misma regla se aplicará cuando el segundo representante suplente haya de reemplazar al primero o al tercero al segundo. En tales casos el representante principal, o el primero o segundo suplente, en su caso o ambos, declararán su intención de no ejercer la representación mediante declaración autenticada por Notario Público en Colombia, o por Notario u otro Funcionario Público o Cónsul de Colombia, en el extranjero y si se tratare de impedimento con el certificado respectivo. Si alguno de los nombrados faltare definitivamente el siguiente tomará su lugar. Cuando cesare la ausencia o impedimento del representante principal, o de su primero o segundo suplentes, en su caso podrán ejercer la representación, en su orden, uno u otros según el caso asumiéndola por el solo hecho de ejercerla, cesando en ese momento el ejercicio de la representación por el primero segundo o tercer suplente en su caso.

Además, confiero (conferimos) poder a los abogados arriba nombrados para obtener la protección de mi (nuestra) propiedad industrial y contra la competencia desleal, a cuyo efecto autorizo (amos) a los dichos apoderados para que me (nos) representen ante cualesquiera entidades o personas, ejerzan o no jurisdicción, especialmente ante las del orden administrativo, contencioso-administrativo y judicial, así como los tribunales de arbitramento, en todo lo concerniente a los siguientes asuntos: a) Obtención de patentes de invención, modelos de utilidad y diseños industriales, el registro de marcas de fábrica, colectivas, defensivas, de servicio lemas comerciales, nombres comerciales, enseñas, variedades vegetales y denominaciones de origen, su renovación, traspaso, cambio de nombre o domicilio, cancelación voluntaria, y el registro de licencias de uso de esos derechos; b) Las acciones de competencia desleal, protección del consumidor, oposiciones u observaciones, cancelación administrativa y judicial, nulidad, medidas cautelares, concesión de licencias, la tutela, la protección de secretos industriales y en general los juicios civiles, penales, administrativos o contencioso-administrativos relacionados con estos derechos, acciones y procesos que promovamos o se nos promuevan. Y para que en todos los asuntos arriba determinados puedan sustituir este mandato, transigir, conciliar, admitir los hechos del proceso, desistir, cancelar, recibir, renunciar y ratificar los actos de agentes oficiosos.

In due compliance with the terms of paragraph 1st of article 543 of the Commercial Code do hereby appoint GERMAN CAVELIER, tpa. 832, GONZALO PERDOMO tpa. 831, EMILIO FERRERO tpa. 31929 and LUZ CLEMENCIA DE PAEZ, tpa. 23555 domiciled at Carrera 4ª N° 72-35 Bogotá, Colombia, the first as principal and the others as alternates, in the order of their appointment, as our representatives for all industrial property matters with faculty to receive notifications and to appoint attorneys in and out of Court. The first alternate shall replace the principal in case of his absence or of temporal or definitive impediment. The same rule will apply when the second alternate representative is to replace the first one or when the third is to replace the first or second alternates in their turn, or both of them, second. In such cases the principal representative or the first or second alternates in their turn, or both of them, shall state their intention not to act as representatives through a declaration given before a Notary Public in Colombia, or before a Notary or another Public Official or a Colombian Consul abroad, and in case of impediment, the appropriate certificate shall suffice. If any of the appointees were to be definitely absent, the following alternate shall take his place. When the absence or impediment of the principal representative or of the first or second alternate in their turn ceases, the representation can be taken again in their sequence by the principal, the first or second alternate depending on case and the mere fact or its exercise will suffice. The exercise of the representation by the first second or third alternates in their turn shall end at such time.

In addition, we grant a Power of Attorney in favor of the above-named attorneys-at-law so that they may obtain the protection of my (our) industrial property and against the unfair competition, for which purpose I (we) authorize the said attorneys to represent me (us) before any authorities or persons, with or without jurisdiction, especially those administrative, administrative contentious and judicial as well as before Arbitration Court, in all matters concerning the following: a) Obtainment of patents, utility models and industrial designs, the registration of trademarks, collective, defensive and service marks, slogans, commercial names, trade emblems, vegetal varieties and denominations of origin, its renewal, assignment, change of name or domicile, voluntary cancellation, and the registration of licenses of use of the above rights; b) Actions of unfair competition, protection to the consumer, oppositions or observations, administrative or Court cancellation, nullity, infringement, granting of licenses, the action for writ mandamus, the protection of trade secrets, and in general the civil, penal, and administrative actions and suits related to these rights, actions and suits instituted by law, before any authority (us). And that in all the above matters they may substitute this Power of Attorney compromise, conciliate, admit the facts of the case, desist, cancel, receive, ratify, and ratify acts done by representatives without a power of attorney.

Given and signed this / Dado y firmado hoy
11 June 1998

In/en Copenhagen

H. Lundbeck A/S

John Meidahl Petersen

Signature

John Meidahl Petersen

Patent Department

Firma

© CAVELIER ABOGADOS
WPPERÉ-1 (MINUTA N° 12.1 i 2.5)

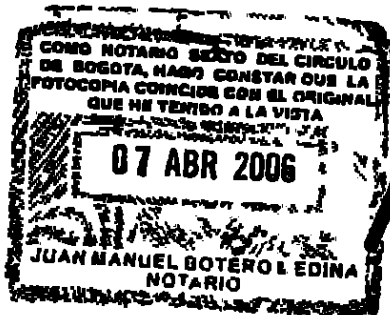
164033 06 0001 2101 12 06 98 RA
60100-02364/98 200 00 K

LEGALIZACION

El Señor Cónsul de Colombia debe expedir un *certificado consular* sobre (1) la existencia legal de la compañía que otorga el poder (2) que ésta ejerce su objeto social, y (3) que las personas que otorgan el poder están autorizadas para darlo. A este efecto les solicitamos que muestren al Señor Cónsul las pruebas que acreditan esos hechos (1), (2) y (3).

LEGALIZATION

The Colombia Consul must issue a *consular certificate* on (1) the legal existence of the company which grants the Power-of-Attorney (2) that it is in actual exercise of its company purposes, and (3) that the persons who execute the Power of Attorney is authorized to do so. To this effect, please show the Consul the evidence to prove the above facts (1) (2) and (3).



NOTA PARA EL SEÑOR CONSUL DE COLOMBIA Según los artículos 65 del C de P C y 480 de C de Co, si el poderdante es una sociedad, el Señor Cónsul debe certificar que tuvo a la vista las pruebas de su existencia, que ejerce su objeto social y que quien confiere el poder es su representante

La suscrita Ilse Greby, notario público de Copenhague, Dinamarca certifica que el señor

John Meidahl Petersen,

que en la fecha de hoy ha firmado ante mí el presente documento, está autorizado, según documentos justificativos que juzgo suficientes, para usar la firma de la sociedad denominada

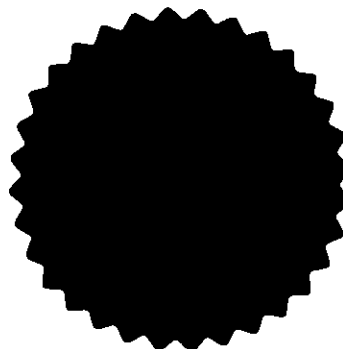
H LUNBECK A/S,

domiciliada en 9 Ottiliavej, DK-2500 Copenhague, Dinamarca, y que legalmente existe y actualmente ejerce su actividad de acuerdo con las leyes del Dinamarca

En fé de lo cual pongo mi firma y el sello notarial

Notaría de Copenhague, a 11 de Junio de 1998


Ilse Greby
notario público



Derechos 200,- DKK



SE LEGALIZA LA FIRMA QUE ANTECEDE DE

ILSE GREBY
COPENHAGUE EL 10 JUN 1998
POR EL MINISTRO DE RELACIONES EXTERIORES
P A


JENS REGAARD

Notary Public of Colombia
Daneque

COMO NOTARIO SUPLENTE DEL CANTON
DE BOGOTA, HAGO CONSTAR QUE LA
FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL
QUE ME TENGO A LA VISTA

07 ABR 2008

JUAN MANUEL BOTERO MEDINA
NOTARIO

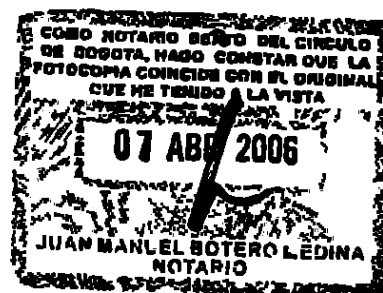
6

ERHVERVS- OG SELSKABSSTYRELSEN
ERHVERVS-MINISTERIET

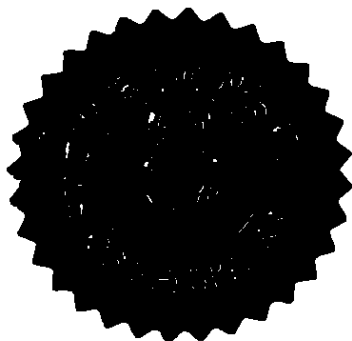


The Danish Commerce and Companies Agency
certifies and attests that

"H LUNDBECK A/S"
Ottiliavej 7-9
DK-2500 Valby
Denmark



of the municipality of Copenhagen
which company was established 14th October 1950
under registration number A/S 22 472
in the Danish Commerce and Companies Agency incorporated with
limited liability, is legally existing as a Danish Public
Company, limited by shares and duly registered and incor-
porated under the provisions of the Company Legislation of the
Kingdom of Denmark



Copenhagen, 11th May 1998

Pia Sødequist
Pia Sødequist

TELEFON
P. A. SØDEQUIST
18 MAI 1998
INGRE SIGAARD

7

CONSULADO DE COLOMBIA

No 33-98

El suscrito, Cónsul de Colombia en Copenhague, Dinamarca, vistos los documentos presentados por los interesados,

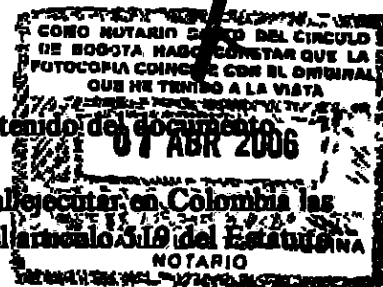
CERTIFICA

Que la Sra. Inger Elgaard quien autoriza el documento adjunto, ejercía legalmente, en la fecha allí expresada, sus funciones como Funcionario del Ministerio de Relaciones Exteriores de Dinamarca, y que su firma y sellos corresponden a los registrados en este Consulado

Que la firma H. LUNDBECK A/S existe legalmente, que ejerce su objeto social de acuerdo a las leyes danesas y que el Sr John Meidahl Petersen esta autorizado para firmar el documento, de cuerdo al Resumen expedido por la Dirección de Industrias y Comercio Nr A/S 22472, cuya copia se adjunta.

El suscrito Cónsul de Colombia no asume responsabilidad por el contenido del documento.

"Se pagarán en Colombia los impuestos de Timbre que se ocasionen al ejecutar en Colombia las obligaciones emanadas del presente documento de conformidad con el artículo 519 del Estatuto tributario "



Copenhague, Junio 23 de 1 998

CARLOS ARTURO MORALES
Cónsul de Colombia

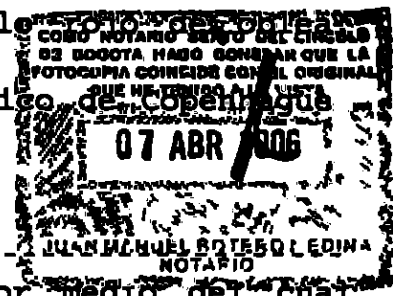
Pagado Impuesto Timbre USD 6 00
Derechos Consulares USD 100 00



TRADUCCIÓN OFICIAL N° 0807981 al español de un documento escrito en inglés, preparada por Jaime Armando Garavito Burgos, Traductor Oficial debidamente reconocido por el Ministerio de Relaciones Exteriores y aprobado por el Ministerio de Justicia de la República de Colombia mediante Resolución N° 034 de enero 11 de 1983

(En la parte superior central de las tres primeras páginas aparece sello redondo en relieve de la Embajada de Colombia en Copenhague, Dinamarca)

(Adherido en la esquina superior izquierda de las dos primeras hojas del documento aparece sello rojo de la Embajada de Colombia en Copenhague, Dinamarca junto con sello en tinta del Notario Público de Copenhague, Dinamarca)



Documento escrito en inglés y español por medio del cual

H LUNDBECK A/S, otorga poder a favor de GERMÁN CAVELIER, GONZALO PERDOMO, EMILIO FERRERO y LUZ CLEMENCIA DE PÁEZ Dado y firmado el 11 de junio de 1998 en Copenhague, Dinamarca (firmado) John Meidahl Petersen Departamento de Patentes

CERTIFICACIÓN NOTARIAL (SOCIEDAD) en español referente a la existencia legal de la sociedad H LUNDBECK A/S y su representante autorizado John Meidahn Petersen, expedida el 11 de junio de 1998 en Copenhague, Dinamarca (firmado) Ilse Greby, Notario Público (Aparece adherido sello notarial rojo de oblea)

El Ministerio de Relaciones Exteriores en Copenhague,
Dinamarca legaliza la firma de Ilse Greby, Notario Público el
19 de junio de 1998 (firmado) INGER ELGAARD

ERHVERVS- OG SELSKABSSTYRELSEN
ERHVERVSMINISTERIET

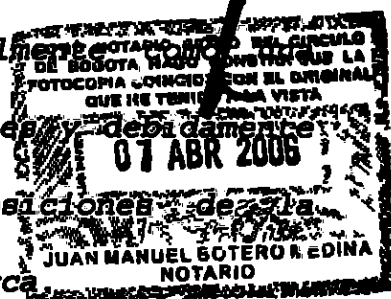
(Aparece un símbolo)

La Agencia Danesa de comercio y Compañías certifica y

atestigua que

"H LUNDBECK A/S"
Ottilliavej 7-9
DK-2500 Valby
Dinamarca

del municipio de Copenhague, compañía que fue establecida el
14 de octubre de 1950 bajo el número de registro A/S 22 472
en la Agencia Danesa de Comercio y de Compañías constituida
con responsabilidad limitada, existe legalmente
Compañía Pública Danesa, limitada por acciones y debidamente
registrada y constituida bajo las disposiciones de la
Legislación de Compañías del Reino de Dinamarca.



(Aparece copia de sello de oblea)

Copenhague, mayo 11, 1998
(firmado)
Pia Sødequist

EL MINISTERIO DE RELACIONES EXTERIORES EN COPENHAGUE,
DINAMARCA CERTIFICA LA FIRMA DE PIA SØDEQUIST el 14 de mayo
de 1998 (firmado) INGER ELGAARD

N° 33-98 EL CONSULADO GENERAL DE COLOMBIA en Copenhague,
Dinamarca, certifica las funciones y firma de Inger Elgaard,
el 23 de junio de 1988 Pagado impuesto de timbre y derechos

consulares (firmado) CARLOS ARTURO MORALES, Cónsul de Colombia

EL MINISTERIO DE RELACIONES EXTERIORES en Santafé de Bogotá,
D C certifica la firma y las funciones de Carlos Morales, el
1 de julio de 1998 N° 051248 (firmado) Jefe de
Legalizaciones

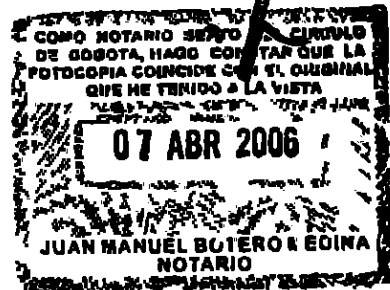
Es traducción fiel y completa de la cual se deja copia en los
archivos de esta oficina para su confrontación y a la cual me
remito

Santafé de Bogotá D C , julio 8 de 1998

COLO 3003-801-001-0
WPCL3003- ID # 19

MINISTERIO DE RELACIONES
EXTERIORES
NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO
98 JUL 14 PM 12 18
JEFE DE LEGALIZACIONES
SANTAFÉ DE BOGOTÁ D.C.
054833
Firma y sello
DOCUMENTO DESEMPEÑA
LAS FUNCIONES INDICADAS

Jaime A. Garavito B
JAIME A GARAVITO B
RADIADOR EN EL
Bos 034 de Enero 11 de 1983
MINISTERIO DE JUSTICIA



COMO NOTARIO DEL CIRCULO DE BOGOTA, HAGO CONSTAR QUE LA(S) FOLIO(S)
Juan P. Gonsalo
CONFIRMO QUE LA FOLIO REGISTRADA POR EL TELEROS, EN ESTA NOTARIA SANTIAGO DE BOGOTA 14 JUL 1998



COMO NOTARIO DEL CIRCULO DE BOGOTA HAGO CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA
07 ABR 2006
JUAN MANUEL BOTERO L EDINA
NOTARIO

2006
14 JUL
1998

TELEFONO (57) (1) 347 3611
TELEFAX (57) (1) 217 9211 (57) (1) 310 4995

Poder conferido el 11-06-98

07 ABR 2006

JUAN MANUEL BARRERO SANCHEZ
NOTARIO

Hago la anterior sustitución conforme al artículo 66 del Código de Procedimiento Civil ya que **JUAN MANUEL OLIVERA** suscritos faltan en este momento
NOTARIO

Señor Jefe,

Eric Cole

GERMAN CAVALIER

T P A No 832

C C No 2 877 924 de Bogota

Acepto

Erin Brennan

EMILIO FERRERO

T P A № 31 929

C C No 438 019 de Usaquén

2e-780-2

NOTARIA SEXTA DE BOGOTÁ
RECONOCIMIENTO Y PRESENTACIÓN PER UNO
Bogotá, D. C. 14 AGO. 1998
Ante M^r PABLO MENDEZ BARAJAS
NOTARIO SEXTO EN LA CIUDAD DE BOGOTÁ
Comparación (cro.)

[Handwritten signature]
2899424
438079

832-180-31429 07 ABR 2006
NOTARIO
MANUEL BUERO L EDINA

El/los (a) (s) en el presente documento es/son la(s) parte(s)
que el contenido del mismo es cierto.
En consecuencia se firma esta Diligencia.

[Handwritten signature]

[Handwritten signature]
PABLO MENDEZ
NOTARIO

12

(12) INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(19) World Intellectual Property
Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
6 May 2005 (06.05.2005)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2005/039572 A1

(51) International Patent Classification⁷ A61K 31/426,
C07D 271/46

(21) International Application Number
PCT/DK2004/000733

(22) International Filing Date: 25 October 2004 (25 10.2004)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
PA200301579 27 October 2003 (27 10.2003) DK
PA200400229 13 February 2004 (13.02.2004) DK

(71) Applicant (for all designated States except US): EL
LUNDBECK A/S [DK/DK] Ottilievej 9 DK-2500
Copenhagen (DK).

(72) Inventors and
(73) Inventors/Applicants (for US only): SAMS, Anette,
Graven [DK/DK] Jacob Dannofærds Vej 4a, 1 DK-1973
Frederiksborg (DK) LARSEN, Mogens [DK/DK] Tull
panhaven 30, DK 2765 Smørum (DK) MIKKELSEN
Gitte [DK/DK] Skovbovænget 143 DK-2730 Ballerup
(DK).

(81) Designated States (unless otherwise indicated, for every
kind of national protection available): AE, AG, AL, AM,
AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN,
CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI,
GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE,
KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD,
MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NI, NO, NZ, OM, PG,
PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SY, TJ, TM,
TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM,
ZW

(84) Designated States (unless otherwise indicated, for every
kind of regional protection available): ARIPO (BW, GH,
GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM,
ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM),
European (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI,
FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PL, PT, RO, SI, SK,
TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ,
GW, ML, MR, NI, SN, TD, TG).

Published:

- with international search report
- before the expiration of the time limits for amending the
claims and to be republished in the event of receipt of
amendments

For two-letter codes and other abbreviations refer to the "Guid-
ance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the begin-
ning of each regular issue of the PCT Gazette.

WO 2005/039572 A1

(54) Title: N THIAZOL-2-YL-BENZAMIDE DERIVATIVES

(57) Abstract: The invention relates to N-thiazol-2-yl benzamide derivatives of the formula I in the description wherein the variables are as defined in the claims. The compounds are A2A-receptor ligands, such as antagonists, agonists, reverse agonists or partial agonists, and are useful in the treatment of neurological and psychiatric disorders where an A2A-receptor is implicated.

***N*-Thiazol-2-yl-benzamide derivatives**

Field of the Invention

5 The compounds of the present invention belong to a novel class of *N* thiazol 2-yl-benzamide derivatives having affinity for the adenosine 2A (A_{2A}) receptor. The compounds are A_{2A} receptor ligands, such as antagonists, agonists, reverse agonists or partial agonists, and are useful in the treatment of neurological and psychiatric disorders where an A_{2A} receptor is implicated. Examples of diseases where an A_{2A}-
10 receptor is implicated are Parkinson's Disease (PD), Alzheimer's Disease, Huntington's disease, epilepsy, cerebral ischemia, haemorrhagic stroke, neonatal ischemia and hypoxia, subarachnoid haemorrhage, traumatic brain injury, brain damage following cardiac arrest, and for the treatment of depression and psychosis disorders.

15

Background of the invention

Adenosine is present in all cells, including neurons and glia, of mammalian organisms where it modulates a variety of important physiological processes. The action of
20 adenosine is mediated by specific receptors, which belong to the family of G protein coupled receptors. Four adenosine receptors have been cloned and characterized, A₁, A_{2A}, A_{2B} and A₃ (Fredholm et al, 1994, *Pharmac. Rev.*, 46, 143-156). The main intracellular signaling pathways involve the formation of cAMP, with A₁ and A₃ receptors causing inhibition of adenylate cyclase and A_{2A} and A_{2B} receptors activating
25 it (Olah et al, *Pharmacol. Ther.* 2000, 85, 55-75).

All of the adenosine receptors have been located in the CNS (Impagnatiello et al, 2000, *Emerg. Ther. Targets* 4, 635-644; Rosin et al, 1998, *J. Comp. Neurol.* 401, 163-186). The receptor of interest here, A_{2A}, is predominantly found in dopamine-rich
30 areas, such as the basal ganglia components: the striatum and the globus pallidus, in various mammals, including humans. The basal ganglia, with the striatum as a central component, are involved in integration of cortical, thalamic and limbic

14

information to produce motor behaviours (for review see Svenningsson et al, *Prog Neurobiol* 1999 59 355 396)

5 In the striatum A_{2A} and dopamine D₂ receptors are found closely co-localized on the striatopallidal GABAergic neurons forming the so-called indirect output pathway from the striatum, which is involved in motor inhibition. A_{2A} receptors contribute to control of motor behaviour by modulating the neurotransmission of GABA, dopamine, acetylcholine and glutamate in various ways. Currently the interactions between A_{2A} and D₂ receptors, and especially the actions of A_{2A} antagonists, is of
10 of great interest in the treatment for Parkinson's disease (PD) which involves a decrease in dopamine levels. The A_{2A} receptors interact tonically and antagonistically with the D₂ receptors, causing a decrease in affinity of the D₂ receptors for dopamine upon stimulation. Thus A_{2A} antagonists may be capable of enhancing the effect of endogenous dopamine as well as clinically used dopamine agonists and increase the
15 time-period of dopaminergic drug response. (For details and Refs therein see e.g. Richardson et al 1997 *Trends Pharmacol Sci* 18 338-344. Svenningsson et al, *Prog Neurobiol* 1999 59 355 396. Fuxe et al, 2001 *Parkinson's Dis Adv* 86 345 353).

20 Selective A_{2A} receptor agonists and antagonists have been widely described in pharmacological, behavioural and neuroprotective experiments in rodents and non human primates (for reviews see Richardson et al, 1997 *Trends Pharmacol Sci* 18 338 344. Ribeiro et al 2003 *Prog Neurobiol* 68 377 392. Ongini et al, 2001 *II Farmaco* 56 87 90, Wardas, 2003, *Polish J Pharmacology* 54 313-326).

25

The close interaction of D₂ and A_{2A} receptors can be clearly exemplified in models of catalepsy where D₂ receptor antagonists as well as A_{2A} receptor agonists induce catalepsy, which is counteracted by A_{2A} receptor antagonists and D₂ receptor agonists, respectively (see Svenningsson et al, *Prog Neurobiol* 1999, 59, 355 396 and Refs
30 therein).

Promising anti parkinsonian effects of A_{2A} receptor antagonists have currently been reported by many investigators. For example, both SCH58261 (2-(2-furanyl)-

7 (2 phenylethyl)-7H-pyrazolo[4,3-e][1,2,4]triazolo[1,5-c]pyrimidin-5-amine) and
KW-6002 (8-[(1E)-2-(3,4-dimethoxyphenyl)ethenyl]-1,3-diethyl-3,7-dihydro-
7-methyl-1H-purine-2,6-dione) enhance contralateral rotations, elicited by a
subthreshold dose of levodopa, in unilateral 6-OHDA (6-hydroxydopamine) lesioned
5 mice and rats (See Ongini et al, 2001 *Drug Dev Res*, 52, 379-386 and refs therein).
Furthermore, KW-6002 significantly improves motor impairment induced in non-
human primates by MPTP (1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine), without
causing dyskinesias that is commonly described for long-term treatment with the
dopamine agonist L-dopa (Kanda et al, 1998 *Ann. Neurol* 43 (4), 507-513, Grondin
10 et al, 1999 *Neurology* 52 (1), 1673-1677; Kanda et al, 2000 *Exp Neurol* 162, 321-
327).

Thus, A_{2A} receptor antagonists show great potential as future drugs for long-term
medication of PD patients, since they do not only reverse the motor impairment but
15 also can slow down or stop the progress of the disease by promoting cell survival.

Neuroprotective effects by A_{2A} receptor antagonists have recently been reported in *in*
vivo and *in vitro* models of different neurodegenerative diseases (for review see
Wardas J *Pol J Pharmacol* 2002, 54(4), 313-26 and Stone TW *Adv Exp Med Biol*
20 2002, 513, 249-80). A_{2A} antagonists have been shown to be neuroprotective in
different PD models like in MPTP-treated mice and 6-OHDA lesioned rats. Here,
KW-6002 prevented functional loss of dopaminergic nerve terminals in the striatum
as well as prevented gliosis normally induced around degenerating neurons (Ikeda et
al, 2002 *J Neurochem*, 80, 262-270; Hirsch et al, 1999 *Adv Neurol* 80, 9-18;
25 Kanda et al, 2000, *Ann. Neurology* 43 (4), 507-513; Lundblad et al *J Neurochem*
2003, 84(6), 1398-410). Similar results have been obtained in experimental models of
Huntington's disease (HD). In rat HD models, quinolinic acid or kainate-induced
lesions were reduced after using adenosine A_{2A} receptor antagonists with a decrease
in striatal cell loss and motor changes (Reggio et al, *Brain Res* 831 (1-2), 12 June
30 1999, Pages 315-318; Popoli et al, 2002 *J Neurosci* 22, 1967-1975). In addition, it
has been shown that A_{2A} receptor antagonists decrease neuronal cell death after
cerebral ischemia in neonatal and adult rats and gerbils (Gao Y, Phillips JW *Life Sci*
1994, 55(3), PL61-5; Monopoli A. et al, *Neuroreport*, 1998, 9(17), 3955-9). A_{2A}

16

knock out animals have been reported to be protected from neonatal hypoxic ischemia and transient focal ischemia (Bona E. et al, *Neuropharmacology*, 1997, 36(9), 1327-38 Chen JF et al, *J Neurosci*, 1999, 19(21), 9192-200) and from 3NP (3 nitropropionic acid) induced, presynaptic, neurotoxic glutamate release (Blum D et al, *J Neurosci* 2003 23 (12), 5361-9) The protective effect of A_{2A} antagonists against neurodegeneration by glutamate release have already been shown in a rat model of ischemic damage to the cerebral cortex (Simpson RE, *J Neurochem*, 1992, 58(5) 1683-90 and O'Regan MH. et al, *Brain Res* 1992, 582(1) 22-6)

10 Protection by A_{2A} antagonists has also been reported in primary astrocytes, in a rat model of bFGF induced astrogliosis, an amyloid beta peptide 25-35 induced neurotoxicity in cerebral granule cells (CGCs) and model of QA induced neuronal cell death in rat organotypic slice cultures (Brambilla R. et al. *Glia*, 2003 Aug; 43(2) 190-4, Dall'Igna OP et al. *Br J Pharmacol* 2003 Apr; 138(7) 1207-9 Tebano MT et al
15 *Br J Pharmacol* 2002 Aug 30; 450(3) 253-7)

Collectively A_{2A} receptor antagonists can efficiently protect different neurons from various forms of insult induced neurodegeneration (Abbracchio MP, Cattabeni F, *Brain adenosine*. *Ann NY Acad Sci* 1999 890 79-92 Ongini E. et al *Adenosine*
20 *A2A receptors and neuroprotection* 1997 825 30-48)

Adenosine and its analogues induce "depressant-like" effects in animal models of psychiatric disorders (Minor et al., 1994, *Behav Neurosci* 108 265-276, Woodsqn et al. 1998 *Behav Neurosci* 112 399-409) Moreover these behavioural deficits were
25 found to be reversed by adenosine A_{2A} receptor antagonists (Minor et al. 2001 *Behav Brain Res* 120 230-212) Further studies have shown that treatment with adenosine or 2-chloroadenosine increased immobility time in the mouse forced swimming test, another animal model of depression generally considered reliable (Porsolt et al., 1977, *Arch Int Pharmacodyn Ther* 229 327-336)

30 Several compounds with dual affinity for A_{2A} and A₁ receptor subtypes, known as the 4-amino[1,2,3]triazolo[4,3-*a*]quinoxalines, have been shown to be active in the rat forced swimming test (Sarges et al., 1990, *J Med Chem* 33 2240-2254) indicating

17

antidepressant activity of the substances. Most recently A_{2A} receptor knockout mice were found to be less sensitive to "depressant" challenges than their wildtype littermates (El Yacoubi et al. 2001 *Br J Pharmacol* 134 68-77). Consistent with this data, the A_{2A} receptor antagonists SCH58261 and KW6002 reduced the total
5 immobility time in the mouse tail suspension test (El Yacoubi et al. 2001, *Br J Pharmacol* 134 68-77). The antagonists SCH58261 and ZM241385 4-(2-[7-amino-2-(2-furyl)[1,2,4]triazolo[2,3-a][1,3,5]triazin-5-ylamino]-ethyl)phenol were also found to reduce immobility when administered to mice previously screened for having high immobility time, while SCH58261 reduced immobility of mice that were
10 selectively bred for their "helplessness" in this model (El Yacoubi et al., 2001, *Br J Pharmacol* 134 68-77).

Studies using A_{2A} knockout mice suggest that these animals show a blunted response to psychostimulants such as amphetamine and cocaine, despite the fact that their
15 expression and binding affinities of D1 and D2 receptors are unaffected (Chen et al. 2000 *Neurosci* 97 195-204). Moreover, inactivation of A_{2A} receptors has been shown to selectively attenuate amphetamine-induced behavioural sensitisation (Chen et al. 2003 *Neuropsychopharmacol* 28 1086-1095). In addition, A_{2A} knockout mice show reduced startle and PPI of the acoustic startle (Wang et al. 2003) measures often used
20 to detect antipsychotic activity. Further support is found in studies where pharmacological blockade of A_{2A} receptors with a selective antagonist completely abolished pre-pulse inhibition (PPI) (Nagel et al. 2003 *Synapse* 49 279-286). Psychostimulants, such as MK-801 and amphetamine failed to disrupt startle and PPI in A_{2A} KO mice (Wang et al. 2003 *Behav Brain Res* 143 201-207).

25

Thus, the available evidence suggests that adenosine A_{2A} receptor antagonists, by specifically modulating mesostriatal or mesocorticolimbic dopaminergic pathways, may possess antidepressant and/or antipsychotic properties.

30 Certain compounds of formula I in its broadest form, have according to Chemical Abstracts Registry database been disclosed in various chemical catalogs without indication of any pharmaceutical activity.

Certain compounds of formula I wherein R^1 is 1 propyl are disclosed in WO2000026202 as being useful treating proliferative disorders associated with an altered cell dependent kinase activity

- 5 Two compounds of formula I wherein R^2 is hydroxy are disclosed in DE855120 as antituberculosis agents

Thus, A_{2A} receptor antagonists show great potential as future drugs for long term medication of PD patients since they do not only reverse the motor impairment but
10 also can slow down or stop the progress of the disease by promoting cell survival.

Hence, there is a desire for novel A_{2A} receptor antagonists

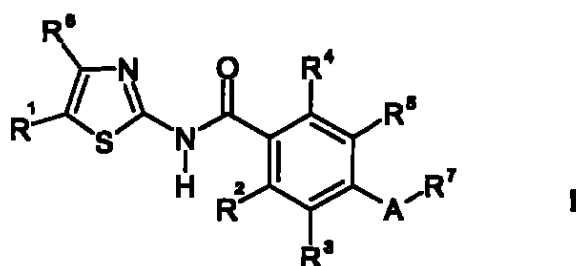
Summary of the Invention

15

The objective of the present invention is to provide compounds that are antagonists at the A_{2A} receptor

Accordingly, the present invention relates to the use of compounds of formula I

20



wherein R^1 and R^6 are independently hydrogen, C_{1-6} -alkyl or halogen,

- 25 R^2 R^5 are independently selected from the group consisting of hydrogen, halogen, cyano, OH, NH_2 , nitro, C_{1-6} -alkyl, aryl, aryl- C_{1-6} -alkyl, heteroaryl- C_{1-6} -alkyl, C_{3-8} cycloalkyl, C_{3-8} -cycloalkyl- C_{1-6} -alkyl, C_{1-6} -alkoxy, aryl- C_{1-6} -alkoxy, C_{1-6} -alkyl amino and aryl- C_{1-6} -alkylamino wherein each alkyl, alkoxy or aryl may be optionally

substituted with one or more halogen, cyano, C₁₋₆-alkyl, C₁₋₆-alkoxy or C₁₋₆-alkoxy C₁₋₆-alkoxy

or R⁴ and R⁵ together are X-(CH₂)_n Y, wherein X and Y independently are selected
 5 from the group consisting of CH₂, NH and O, n is 1, 2 or 3 and R² and R³ are as defined above

A is *NR⁸-CO, *CO-NR⁹, *NR⁸-CS or *CS-NR⁹ in which R⁸ and R⁹ are independently selected from the group consisting of hydrogen and C₁₋₆-alkyl or R⁸
 10 together with R³ are C₂₋₃-alkylene or CH₂CH₂O wherein the oxygen is attached to the phenylring, and the * indicates the atom that is attached to the phenyl ring,

and R⁷ is selected from the group consisting of C₁₋₆-alkyl, aryl, heteroaryl, aryl C₁₋₆-alkyl, heteroaryl C₁₋₆-alkyl, C₃₋₈-cycloalkyl, C₃₋₈-cycloalkyl-C₁₋₆-alkyl,
 15 C₁₋₆-alkoxy aryl-C₁₋₆-alkoxy heteroaryl-C₁₋₆-alkoxy, C₁₋₆-alkylamino aryl-C₁₋₆-alkyl amino heteroaryl-C₁₋₆-alkylamino di-(C₁₋₆-alkyl)-amino 2,3-dihydrobenzo-[1,4]dioxin 2-yl or adamantan-1-yl-methyl wherein each alkyl and cycloalkyl may be optionally substituted with one or more halogen, cyano, hydroxy, oxo, C₁₋₆-alkoxy or NR¹⁰R¹¹ wherein R¹⁰ and R¹¹ independently are hydrogen or C₁₋₆-alkyl, or R¹⁰ and
 20 R¹¹ together with the nitrogen form a 5, 6 or 7 membered aliphatic ring which optionally may contain one further heteroatom selected from N and O and each aryl may be optionally substituted with one or more halogen, cyano, hydroxy, nitro, C₁₋₆-alkyl, C₁₋₆-alkoxy, C₁₋₆-acyl, C₁₋₆-acyloxy, NR¹⁰R¹¹ wherein R¹⁰ and R¹¹ independently are hydrogen or C₁₋₆-alkyl or R¹⁰ and R¹¹ together with the nitrogen
 25 form a 5, 6 or 7 membered aliphatic ring which optionally may contain one further heteroatom selected from N and O or a group Z-(CH₂)_m-W, wherein Z and W are attached to two adjacent carbon atoms and independently are selected from the group consisting of CH₂, NH and O and m is 1, 2 or 3 provided that when R⁷ is attached to nitrogen, then R⁷ is not C₁₋₆-alkoxy, aryl-C₁₋₆-alkoxy, heteroaryl-C₁₋₆-alkoxy, C₁₋₆-alkylamino, aryl-C₁₋₆-alkylamino, heteroaryl-C₁₋₆-alkylamino or di-(C₁₋₆-alkyl)-amino,
 30

and pharmaceutically acceptable addition salts thereof

for the manufacture of a medicament for treatment of a disease where an A_{2A} receptor is implicated.

5 In a second aspect the present invention relates to a pharmaceutical composition comprising compounds of formula I as defined above provided that if A is *NR⁸-CO and R¹⁻⁶ and R⁸ all are hydrogen, then R⁷ is not thiophen 2-yl,

and provided that if A is *NR⁸-CO R²⁻⁶ and R⁸ all are hydrogen, and R¹ is *i* propyl
10 then R⁷ is not methyl or benzyl

and provided that if A is *NR⁸-CO R² R⁴⁻⁶ and R⁸ all are hydrogen, R³ is iodine and R¹ is *i*-propyl then R⁷ is not methyl,

and provided that if A is *NR⁸-CO R¹ R³⁻⁶ and R⁸ all are hydrogen and R² is
15 hydroxy then R⁷ is not methyl or ethoxy

In a third aspect the present invention relates to compounds of formula I as defined above provided that if A is *NR⁸-CO and R¹⁻⁶ and R⁸ all are hydrogen, then R⁷ is not selected from the group consisting of C₁₋₄-alkyl, pentan-3 yl, trifluoromethyl,
20 pyrimidyl furan 2yl, thiophen 2 yl substituted or unsubstituted phenyl or substituted or unsubstituted benzyl

and provided that if A is *NR⁸-CO R²⁻⁶ and R⁸ all are hydrogen, and R¹ is *i* propyl then R⁷ is not methyl or benzyl,
25

and provided that if A is *NR⁸-CO R² R⁴⁻⁶ and R⁸ all are hydrogen, R³ is iodine and R¹ is *i* propyl then R⁷ is not methyl

and provided that if A is *NR⁸-CO R¹ R³⁻⁶ and R⁸ all are hydrogen and R² is
30 hydroxy then R⁷ is not methyl or ethoxy,

and provided that if A is *NR⁸-CO R² R⁴⁻⁶ and R⁸ all are hydrogen, R³ is nitro and R⁷ is methyl then R¹ is not hydrogen or methyl

and provided that if A is $^*CO-NR^9$, R^1 , R^6 and R^9 all are hydrogen, and R^7 is thiazol-2-yl, then R^{2-5} are not all hydrogen or all fluor

- 5 and provided that if A is $^*CO-NR^9$, R^{2-5} and R^9 all are hydrogen, and R^6 is methyl, then R^1 may not be hydrogen if R^7 is 4-methyl-thiazol-2-yl and R^1 may not be methyl if R^7 is 4,5-dimethyl-thiazol-2-yl

The compounds of the invention are A_{2A} receptors antagonists having a human A_{2A} binding affinity (K_i) of 5 μM or less, typically of 1 μM or less, preferably of 550 nM or less, more preferred of 200 nM or less, even more preferred of 50 nM or less and most preferred of 10 nM or less

Detailed Description of the Invention

15

In a particular embodiment the present invention relates to use of such compounds for the manufacture of a medicament for the treatment of a disease where an A_{2A} receptor is implicated, is selected from the group consisting of Parkinson's Disease (PD), Alzheimer's Disease, Huntington's disease, epilepsy, cerebral ischemia, 20 haemorrhagic stroke, neonatal ischemia and hypoxia, subarachnoid haemorrhage, traumatic brain injury, brain damage following cardiac arrest, and for the treatment of depression and psychosis disorders

In a more particular embodiment the present invention relates to use of such 25 compounds for the manufacture of a medicament for the treatment of Parkinson's Disease.

In a particular embodiment the present invention relates to such compounds wherein A is $^*NR^8-CO$ or $^*CO-NR^9$, more particularly $^*NR^8-CO$

30

In another particular embodiment the present invention relates to such compounds wherein R^7 is selected from the group consisting of C_{1-8} -alkyl, preferably C_{3-8} -alkyl and even more preferred C_{4-8} -alkyl which is branched at the β position, C_{3-8} -cyclo-

alkyl-methyl, C₃₋₆-cycloalkyl, methylphenyl, methoxybenzyl and thiophen-2-yl methyl, wherein each alkyl or cycloalkyl may be unsubstituted or substituted with oxo

In another particular embodiment the present invention relates to such compounds
5 wherein R⁸ is hydrogen.

In another particular embodiment the present invention relates to such compounds wherein R⁹ is hydrogen.

10 In another particular embodiment the present invention relates to such compounds wherein R⁶ is hydrogen.

In another particular embodiment the present invention relates to such compounds wherein R¹ is hydrogen, methyl or chloro preferably hydrogen.

15

In yet another particular embodiment the present invention relates to such compounds wherein R²⁻⁵ are independently selected from the group consisting of hydrogen, halogen, C₁₋₆-alkyl, preferably methyl, C₁₋₆-alkoxy and C₁₋₆-alkoxy C₁₋₆-alkoxy preferably 2-methoxy-ethoxy

20

In a more particular embodiment the present invention relates to such compounds wherein R² and R⁴ are independently selected from the group consisting of hydrogen, C₁₋₆-alkoxy and C₁₋₆-alkoxy-C₁₋₆-alkoxy, preferably 2-methoxy-ethoxy

25 In another more particular embodiment the present invention relates to such compounds wherein R³ and R⁵ are independently selected from the group consisting of hydrogen, halogen, C₁₋₆-alkyl, preferably methyl, C₁₋₆-alkoxy preferably methoxy and C₁₋₆-alkoxy-C₁₋₆-alkoxy preferably 2-methoxy-ethoxy trifluoromethyl and trifluoromethoxy

30

Particular compounds of the invention are compounds 1-133 as disclosed in the examples

The compounds of the general formula I may exist as optical isomers thereof and such optical isomers are also embraced by the invention. Throughout the specification and claims reference to specific compounds refers to the racemates unless otherwise indicated.

5

The term C₁₋₆-alkyl refers to a branched or unbranched alkyl group having from one to six carbon atoms inclusive such as methyl, ethyl, 1 propyl, 2-propyl, 1 butyl, 2-butyl, 2-methyl-2-propyl, and 2-methyl 1 propyl. The term C₁₋₈-alkyl refers similarly to branched or unbranched alkyl group having from one to eight carbon atoms inclusive.

10

The term C₃₋₈-cycloalkyl designates a monocyclic or bicyclic carbocycle having three to eight C-atoms such as cyclopropyl, cyclopentyl, cyclohexyl etc.

15 Halogen means fluoro, chloro, bromo or iodo

As used herein, the term acyl refers to a formyl, C₁₋₆-alkylcarbonyl, arylcarbonyl, aryl-C₁₋₆-alkylcarbonyl, C₃₋₈-cycloalkylcarbonyl or a C₃₋₈-cycloalkyl C₁₋₆-alkyl carbonyl group.

20

The terms C₁₋₆-alkoxy, C₃₋₈-cycloalkyl-C₁₋₆-alkyl, aryl-C₁₋₆-alkyl, heteroaryl-C₁₋₆-alkyl, C₁₋₆-alkylamino, C₁₋₆-alkylcarbonyl, and the like, designate such groups in which the C₁₋₆-alkyl, aryl, heteroaryl and the C₃₋₈-cycloalkyl group are as defined above.

25

The term aryl refers to a carbocyclic aromatic group such as phenyl or naphthyl, in particular phenyl.

The term heteroaryl refers to 5 membered monocyclic rings such as 1H-tetrazolyl, 3H-1,2,3-oxathiazolyl, 3H-1,2,4-oxathiazolyl, 3H-1,2,5-oxathiazolyl, 1,3,2-oxathiazolyl, 1,3,4-oxathiazolyl, 1,4,2-oxathiazolyl, 3H-1,2,4-dioxazolyl, 1,3,2-dioxazolyl, 1,4,2-dioxazolyl, 3H-1,2,3-dithiazolyl, 3H-1,2,4-dithiazolyl, 1,3,2-dithiazolyl, 1,4,2-dithiazolyl, 1,2,3-oxadiazolyl, 1,2,4-oxadiazolyl, 1,2,5-oxa-

30

- diazolyl, 1,3,4-oxadiazolyl, 1,2,3-thiadiazolyl, 1,2,4-thiadiazolyl, 1,2,5-thiadiazolyl, 1,3,4-thiadiazolyl, 1H-1,2,3-triazolyl, 1H-1,2,4-triazolyl, isoxazolyl, oxazolyl, isothiazolyl, thiazolyl, 1H-imidazolyl, 1H-pyrazolyl, 1H-pyrrolyl, furanyl, thienyl, 1H-pentazole. 6 membered monocyclic rings such as 1,2,3-oxathiazinyl, 1,2,4-oxathiazinyl, 1,2,5-oxathiazinyl, 4H-1,3,5-oxathiazinyl, 1,4,2-oxathiazinyl, 1,4,3-oxathiazinyl, 1,2,3-dioxazinyl, 1,2,4-dioxazinyl, 4H-1,3,2-dioxazinyl, 4H-1,3,5-dioxazinyl, 1,4,2-dioxazinyl, 2H-1,5,2-dioxazinyl, 1,2,3-dithiazinyl, 1,2,4-dithiazinyl, 4H-1,3,2-dithiazinyl, 4H-1,3,5-dithiazinyl, 1,4,2-dithiazinyl, 2H-1,5,2-dithiazinyl, 2H-1,2,3-oxadiazinyl, 2H-1,2,4-oxadiazinyl, 2H-1,2,5-oxadiazinyl, 2H-1,2,6-oxadiazinyl, 2H-1,3,4-oxadiazinyl, 2H-1,3,5-oxadiazinyl, 2H-1,2,3-thiadiazinyl, 2H-1,2,4-thiadiazinyl, 2H-1,2,5-thiadiazinyl, 2H-1,2,6-thiadiazinyl, 2H-1,3,4-thiadiazinyl, 2H-1,3,5-thiadiazinyl, 1,2,3-triazinyl, 1,2,4-triazinyl, 1,3,5-triazinyl, 2H-1,2-oxazinyl, 2H-1,3-oxazinyl, 2H-1,4-oxazinyl, 2H-1,2-thiazinyl, 2H-1,3-thiazinyl, 2H-1,4-thiazinyl, pyrazinyl, pyridazinyl, pyrimidyl, pyridyl, 2H-pyranyl, 2H-thienyl, and to bicyclic rings such as 3H-1,2,3-benzoxathiazolyl, 1,3,2-benzodioxazolyl, 3H-1,2,3-benzodithiazolyl, 1,3,2-benzodithiazolyl, benzofurazanyl, 1,2,3-benzoxadiazolyl, 1,2,3-benzothiadiazolyl, 2,1,3-benzothiadiazolyl, 1H-benzotriazolyl, 1,2-benzisoxazolyl, 2,1-benzisoxazolyl, benzoxazolyl, 1,2-benzisothiazolyl, 2,1-benzisothiazolyl, benzothiazolyl, 1H-benzimidazolyl, 1H-indazolyl, 3H-1,2-benzoxathiolyl, 1,3-benzoxathiolyl, 3H-2,1-benzoxathiolyl, 3H-1,2-benzodioxolyl, 1,3-benzodioxolyl, 3H-1,2-benzodithiolyl, 1,3-benzodithiolyl, 1H-indolyl, 2H-isindolyl, benzofuranyl, isobenzofuranyl, 1-benzothieryl, 2-benzothieryl, 1H-2,1-benzoxazinyl, 1H-2,3-benzoxazinyl, 2H-1,2-benzoxazinyl, 2H-1,3-benzoxazinyl, 2H-1,4-benzoxazinyl, 2H-3,1-benzoxazinyl, 1H-2,1-benzothiazinyl, 1H-2,3-benzothiazinyl, 2H-1,2-benzothiazinyl, 2H-1,3-benzothiazinyl, 2H-1,4-benzothiazinyl, 2H-3,1-benzothiazinyl, cannoliny, phthalazinyl, quinazolinyl, quinoxalinyl, isoquinolyl, quinolyl, 1H-2-benzopyranyl, 2H-1-benzopyranyl, 1H-2-benzothiopyranyl or 2H-1-benzothiopyranyl.
- 30 The term *rac* means racemic.

The acid addition salts of the compounds of the invention are pharmaceutically acceptable salts formed with non toxic acids. Exemplary of such organic salts are those with maleic, fumaric, benzoic, ascorbic, succinic, oxalic, bis-methyleneascorbic,

methanesulfonic, ethanesulfonic, acetic, propionic, tartaric, salicylic, citric, gluconic, lactic, malic, mandelic, cinnamic, citraconic, aspartic, stearic, palmitic, itaconic, glycolic, p-aminobenzoic, glutamic, benzenesulfonic and theophylline acetic acids, as well as the 8 halotheophyllines for example 8-bromotheophylline
 5 Exemplary of such inorganic salts are those with hydrochloric, hydrobromic, sulfuric, sulfamic, phosphoric and nitric acids

The pharmaceutical compositions of this invention, or those which are manufactured in accordance with this invention, may be administered by any suitable route, for example orally in the form of tablets, capsules, powders, syrups, etc., or parenterally
 10 in the form of solutions for injection. For preparing such compositions, methods well known in the art may be used, and any pharmaceutically acceptable carriers, diluents, excipients or other additives normally used in the art may be used.

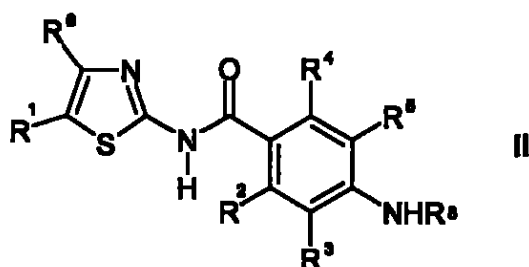
15 Conveniently the compounds of the invention are administered in unit dosage form containing said compounds in an amount of about 0.01 to 100 mg.

The total daily dose is usually in the range of about 0.05 - 500 mg, and most preferably about 0.1 to 50 mg of the active compound of the invention.

20

The compounds of the invention are prepared by the following general methods

a) Coupling of a compound with formula II



25

wherein $R^1 - R^6$ is as described above, with a carboxylic acid R^7 -COOH or carboxylic acid chloride R^7 COCl, wherein R^7 is as defined above.

The coupling of compounds of formula II with carboxylic acids $R^7\text{-COOH}$ is performed by standard procedures knowledgeable to chemists skilled in the art. This includes coupling in the presence of a uronium salt coupling reagent and diisopropylethylamine (DIPEA), at temperatures between 20-80 °C, in a suitable polar or apolar solvent such as NMP or 1,2-dichloroethane, or coupling of starting materials of formula II with carboxylic acid chlorides $R^7\text{-COCl}$ in the presence of a suitable base such as pyridine at temperatures between 20-60 °C in a suitable solvent such as 1,2-dichloroethane

10

b) Condensation of a compound with formula II with isocyanates $R^7\text{-NCO}$ wherein R^7 is as defined above

The coupling of compounds of formula II with isocyanates $R^7\text{-NCO}$ is performed by standard procedures knowledgeable to chemists skilled in the art. This includes condensation at temperatures between 20-150 °C in a suitable polar or apolar solvent such as NMP or 1,2-dichloroethane

15

c) Condensation of a compound with formula II with a chloroformate $R^7\text{-OCOCl}$ wherein R^7 is as defined above

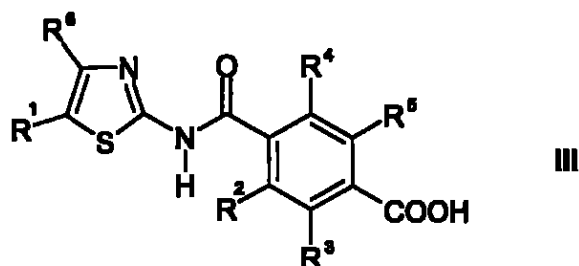
20

The coupling of compounds of formula II with chloroformates $R^7\text{-OCOCl}$ is performed by standard procedures knowledgeable to chemists skilled in the art. This includes condensation at temperatures between 20-80 °C in a suitable polar or apolar solvent such as NMP or 1,2-dichloroethane in the presence of a suitable base, such as triethylamine.

25

d) Coupling of a compound with formula III

23



wherein R^1 - R^6 is as described above, with an amine $HN(R^5)R^7$, wherein R^5 and R^7 is as defined above.

- 5 The coupling of compounds of formula III with amines $HN(R^5)R^7$ is performed by standard procedures knowledgeable to chemists skilled in the art. This includes coupling in the presence of a uronium salt coupling reagent and diisopropylethylamine (DIPEA), at temperatures between 20-80 °C, in a suitable polar or apolar solvent such as NMP or 1,2-dichloroethane.

10

Compounds of formula II were prepared according to standard procedures known to chemists skilled in the art as outlined below. Suitably substituted 4-nitro benzoic acid chlorides were either commercially available or prepared by chlorination of the corresponding carboxylic acids with oxalylchloride or sulfonyl chloride, and were

15 coupled with suitably substituted 2-amino thiazoles in a suitable solvent such as 1,2-dichloroethane in the presence of a suitable base such as pyridine, at a suitable temperature between 20-60 °C. The products were then reduced to the corresponding anilines by procedures known to chemists skilled in the art, such as catalytic hydrogenation using hydrogen and a suitable catalyst such as 5% Pd/C in a suitable

20 solvent such as ethanol, or reduction using a suitable metal reagent such as $SnCl_2$ or $Zn(s)$ and a suitable acid such as HCl, at a suitable temperature such as room temperature and in a suitable solvent such as acetic acid or ethanol. Alternatively starting materials of formula II were prepared by reaction of suitably substituted *N*-protected 4-amino benzoic acids by chlorination of the carboxylic acid, and coupling

25 with suitably substituted 2-amino thiazoles, under the same conditions as described above, followed by deprotection of the amino functionality under suitable conditions, such as acidolysis. Alternatively, suitably substituted 4-amino benzoic acids were

coupled with suitably substituted 2-amino thiazoles in the presence of a carbodiimide coupling reagent such as 1-(3-dimethylaminopropyl)-3-ethyl-carbodiimide hydrochloride in the presence of a suitable additive such as 1-hydroxybenzotriazole in a suitable solvent such as 1,2-dichloroethane in the presence of a suitable base such as
5 DIPEA, at a suitable temperature between 20-60 °C

Compounds of formula III were prepared according to standard procedures known to chemists skilled in the art as outlined below. Suitably substituted methyl 4-chlorocarbonylbenzoates were either commercially available or prepared by
10 chlorination of the corresponding carboxylic acids with oxalylchloride or sulfonyl chloride, and were coupled with 2-amino thiazole in a suitable solvent such as 1,2-dichloroethane in the presence of a suitable base such as pyridine, at a suitable temperature between 20-60 °C. The products were then saponified to the corresponding carboxylates by procedures known to chemists skilled in the art, such
15 as treatment with 2M NaOH (aq) at a suitable temperature such as room temperature in the presence of a suitable organic co-solvent such as THF followed by acidification to yield the carboxylic acid products.

Experimental Section

20

Analytical LC-MS data were obtained by either of two methods (method A) on a PE Sciex API 150EX instrument equipped with an IonSpray source and a Shimadzu LC-8A/SLC-10A LC system. Column 30 X 4.6 mm Waters Symmetry C18 column with 3.5 µm particle size solvent system. A = water/trifluoroacetic acid (100:0.05) and B =
25 water/acetonitrile/trifluoroacetic acid (5:95:0.03) method. Linear gradient elution with 90% A to 100% B in 4 min and with a flow rate of 2 ml/min. or (method B) on a Micromass LCT instrument equipped with a 4-way MUX ElectroSpray source, a Micromass Waters MUX 2488 UV-detector, a Sedex 754 4-channels LT ELS detector, a CTC Analytics HTS-PAL autosampler equipped with 4 injection valves
30 and 4 Waters 1525 Binary HPLC pumps. Column 30 X 4.6 mm Waters Symmetry C18 column with 3.5 µm particle size, solvent system. A = water/trifluoroacetic acid (100:0.05) and B = water/acetonitrile/trifluoroacetic acid (5:95:0.03) method. Linear gradient elution with 90% A to 100% B in 4 min and with a flow rate of 2 ml/min.

Purity was determined by integration of the UV (254 nm) and ELSD traces. The retention times (RT) are expressed in minutes.

- 5 ¹H NMR spectra were recorded at 500.13 MHz on a Bruker Avance DRX500 instrument or at 250.13 MHz on a Bruker AC 250 instrument. Deuterated dimethyl sulfoxide (99.8%D) was used as solvent. TMS was used as internal reference standard. Chemical shift values are expressed in ppm. The following abbreviations are used for multiplicity of NMR signals: s = singlet, d = doublet, t = triplet, q = quartet, 10 qui = quintet, h = heptet, dd = double doublet, dt = double triplet, dq = double quartet, tt = triplet of triplets, m = multiplet, br s = broad singlet and br = broad signal.

- For column chromatography silica gel of the type Kieselgel 60, 40-60 mesh ASTM was used. Microwave heated experiments were performed with a Personal Chemistry 15 Emrys Synthesizer or a Personal Chemistry Emrys Optimiser.

Examples

Preparation of intermediates

20

4-Amino-N-thiazol-2-yl-benzamide

- 2-Amino-thiazole (100 mmol) was suspended in 1,2-dichloroethane (200 mL) and pyridine (100 mmol) was added. The mixture was added portion wise to a suspension of 4-nitro-benzoic acid chloride (150 mmol) in 1,2-dichloroethane (500 mL) and 25 stirred at 60 °C overnight. The reaction mixture was cooled and filtered. The filtrate was washed with 1,2-dichloroethane and dried *in vacuo*.

Yield: 96%

¹H NMR (D₆-DMSO): 7.33 (d, 1H), 7.60 (d, 1H), 8.26-8.41 (4H), 12.96 (br s, 1H).

- 30 4-Nitro-N-thiazol-2-yl-benzamide (28 mmol) was suspended in abs. EtOH (400 mL) and ethyl acetate (200 mL) and glacial acetic acid (50 mL) was added followed by 10% Pd/C (0.5 g). The mixture was hydrogenated for 72 h at 3 bar H₂. The hydrogenation mixture was filtered, and the solvent was removed under reduced pressure. The crude product was added NaHCO₃ (sat.) and ethyl acetate, the

remaining solid fraction was removed by filtration and dried *in vacuo*. The liquid phases were separated, the organics were washed with brine, dried over MgSO_4 , filtered and evaporated to yield a solid. The solid fractions were pure product and were combined.

5 Yield: 83% (80% overall)

^1H NMR (D_6 -DMSO) 5.93 (s, 2H), 6.50 (d, 2H), 7.18 (d, 1H), 7.49 (d, 1H), 7.84 (d, 2H), 12.05 (br s, 1H)

4-Amino-3-methyl-N-thiazol-2-yl-benzamide

10 4-Nitro-3-methyl-benzoic acid (83 mmol) was suspended in 1,2-dichloroethane (500 mL) and dimethylformamide (DMF) (5 mL) under an argon atmosphere. Oxalylchloride (2M in dichloromethane, 62.3 mL) was added slowly to the stirred suspension. After stirring at room temperature for 1h, the solvent was removed by evaporation under reduced pressure, and the reaction mixture was re-dissolved in
15 1,2-dichloroethane (400 mL). A suspension of 2-amino-thiazole (83 mmol) and pyridine (83 mmol) in 1,2-dichloroethane (100 mL) was added portion wise. The reaction mixture was stirred at 50 °C overnight. The solvent was removed under reduced pressure and the solids were re-suspended in ethyl acetate (500 mL) and NaHCO_3 (sat.) (500 mL). The solids were removed by filtration (pure product) and
20 the liquid phases were separated. The organic phase was washed with NaHCO_3 (sat.), dried over MgSO_4 , filtered and evaporated. The crude was re-crystallized from ethyl acetate and the product fractions were combined.

Yield: 76%

25 ^1H NMR (D_6 -DMSO) 2.58 (s, 3H), 7.33 (d, 1H), 7.60 (d, 1H), 8.10 (d, 2H), 8.20 (d, 2H), 12.92 (br s, 1H)

4-Nitro-3-methyl-N-thiazol-2-yl-benzamide (63 mmol) was suspended in abs. EtOH (200 mL) and ethyl acetate (100 mL) and glacial acetic acid (10 mL) was added followed by 10% Pd/C (1 g). The mixture was hydrogenated overnight at 3 bar H_2 .
30 The hydrogenation mixture was filtered and the solvent was removed under reduced pressure. The crude product was added NaHCO_3 (sat.) and ethyl acetate, the remaining solid fraction was removed by filtration and dried *in vacuo*. The liquid phases were separated, the organics were washed with brine, dried over MgSO_4 ,

filtered and evaporated to yield a solid. The solid fractions were product and were combined.

Yield 95% (72% overall)

1H NMR (D₆-DMSO) 2.09 (s, 3H) 5.71 (s, 2H) 6.63 (d, 1H), 7.17 (d, 1H) 7.39 (d, 1H) 7.69-7.81 (m, 2H) 11.96 (br s, 1H)

The following compounds were prepared analogously

4-Amino-2-methoxy-N-thiazol-2-yl-benzamide

Yield 53%

1H NMR (D₆-DMSO) 3.45 (s, 3H) 6.15 (s, 2H) 6.25-6.35 (2H), 7.20 (d, 1H), 7.46 (d, 1H), 7.71 (d, 1H), 10.97 (s, 1H)

4-Amino-3-methoxy-N-thiazol-2-yl-benzamide

Yield 17%

1H NMR (D₆-DMSO) 3.85 (s, 3H), 5.59 (s, 2H), 6.67 (d, 1H) 7.19 (d, 1H) 7.48 7.65 (3H) 12.17 (br s, 1H)

4-Amino-N-(5-chloro-thiazol-2-yl)-benzamide

Yield 34%

1H NMR (D₆-DMSO) 6.02 (s, 2H) 6.59 (d, 2H) 7.53 (s, 1H), 7.83 (d, 2H) 12.29 (br s, 1H)

4-Amino-N-(5-methyl-thiazol-2-yl)-benzamide

Yield 16%

1H NMR (D₆-DMSO) 2.35 (d, 3H) 5.90 (s, 2H) 6.57 (d, 2H), 7.15 (d, 1H), 7.81 (d, 2H) 11.83 (s, 1H)

4-Amino-2-chloro-N-thiazol-2-yl-benzamide.

4-Nitro-2-chloro-N-thiazol-2-yl-benzamide (5 mmol) was dissolved in glacial acetic acid (20 mL) and added to a mixture of SnCl₄ in HCl (conc.) The reaction was stirred at room temperature over night, then poured onto ice and neutralized with NaOH. The aqueous phase was extracted with ethyl acetate, the organics were combined, dried

over MgSO_4 , filtered and evaporated. The crude product was purified by flash chromatography on silica using a gradient of ethyl acetate in heptane.

Yield 46% (overall)

¹H NMR (D_6 -DMSO) 5.95 (s, 2H), 6.52 (m, 1H), 6.65 (d, 1H), 7.23 (d, 1H), 7.36 (d, 1H), 7.50 (d, 1H), 12.18 (s, 1H)

4-Amino-2-methyl-N-thiazol-2-yl-benzamide

4-Acetylamino-2-methyl benzoic acid (16 mmol) was suspended in 1,2-dichloroethane (100 mL) and DMF (1 mL) under an argon atmosphere. Oxalylchloride (2M in dichloromethane, 12 mL) was added slowly to the stirred suspension. After stirring at room temperature for 1h the solvent was removed by evaporation under reduced pressure, and the reaction mixture was re-dissolved in 1,2-dichloroethane (80 mL). A suspension of 2-aminothiazole (16 mmol) and pyridine (16 mmol) in 1,2-dichloroethane (20 mL) was added portion wise. The reaction mixture was stirred at 50 °C over night. The solvent was removed under reduced pressure and the solids were re-suspended in ethyl acetate (100 mL) and NaHCO_3 (sat.) (100 mL). The liquid phases were separated and the aqueous phase was extracted with ethyl acetate. The combined organic phases were washed with water, dried over MgSO_4 , filtered and evaporated. The crude product was purified by flash chromatography on silica using gradient elution (heptane/ethyl acetate).
Yield 25%

4-Acetylamino-2-methyl-N-thiazol-2-yl-benzamide (4 mmol) was refluxed over night in HCl (8M) (50 mL). The pH was adjusted to 8 with NaOH (aq, conc.) and the product was removed by filtration, washed with water and dried *in vacuo*.

Yield 13% (3% overall)

¹H NMR (D_6 -DMSO) 2.35 (s, 3H), 5.66 (br s, 2H), 6.36-6.46 (2H), 7.17 (d, 1H), 7.42 (d, 1H), 7.48 (d, 1H)

4-Amino-3-fluoro-N-thiazol-2-yl-benzamide

4-Nitro-3-fluoro-benzoic acid (535 mmol) was dissolved in toluene (500 mL) and THF (75 mL). SOCl_2 (930 mmol) was added and the mixture was heated at 65 °C for 5h. The reaction mixture was cooled and the solvent removed by evaporation. The

residue was re-dissolved in 1,2-dichloroethane. This solution was added dropwise to a suspension of 2-amino-thiazole (480 mmol) and DIPEA (370 mmol) in 1,2-dichloroethane (1L) with mechanical stirring, while the temperature was kept at 45 °C. Upon complete addition the reaction mixture was heated at 60 °C for 1.5h, then
5 allowed to cool to room temperature and stirred over night. The reaction mixture was filtered, the solids were washed with 1,2-dichloroethane and dried *in vacuo*.

Yield 35%

¹H NMR (D₆ DMSO) 7.34 (d, 1H), 7.61 (d, 1H), 8.10 (m, 1H), 8.23 (m, 1H), 8.31 (m, 1H), 13.00 (br 1H)

10

4-Nitro-3-fluoro-*N*-thiazol-2-yl benzamide (7.5 mmol) was suspended in EtOH (abs 60 mL) and ethyl acetate (30 mL), glacial acetic acid (5 mL) and 10 % Pd/C (300 mg) was added, and the mixture was hydrogenated for 12 days under 3 bar H₂. The reaction mixture was filtered and evaporated, and re-dissolved in ethyl acetate (100
15 mL) and NaHCO₃ (sat. 60 mL). The aqueous phase was adjusted to basic pH with NaOH (1M) and the phases were separated. The organic phase was washed with brine, dried over MgSO₄, filtered and evaporated.

Yield 85% (30% overall)

¹H NMR (D₆-DMSO) 6.00 (s, 2H), 6.80 (t, 1H), 7.21 (d, 1H), 7.51 (d, 1H), 7.74 (m,
20 1H), 7.81 (m, 1H), 12.19 (s, 1H)

The following compounds were prepared analogously:

4-Amino-2-fluoro-*N*-thiazol-2-yl benzamide

Yield 16%

25 ¹H NMR (D₆ DMSO) 6.19 (s, 2H), 6.35 (m, 1H), 6.43 (m, 1H), 7.21 (d, 1H), 7.48
7.55 (2H), 11.64 (br 1H)

4-Amino-*N*-(4,5-dimethyl-thiazol-2-yl)-benzamide.

4-*tert*-Butoxycarbonylamino-benzoic acid (6.3 mmol) and 1-hydroxybenzotriazole
30 (6.3 mmol) were combined in a flask and suspended in 1,2-dichloroethane (30 mL).
1-(3-Dimethylaminopropyl)-3-ethyl-carbodiimide hydrochloride (6.3 mmol) and
DIPEA (15.4 mmol) was added followed by 4,5-dimethyl-2-amino-thiazole
hydrochloride (9.1 mmol). The resulting solution was stirred at ambient temperature.

over night, then the reaction mixture was washed extensively with AcOH (aq pH ~3) dried over MgSO₄, filtered and evaporated. During evaporation of the solvent the desired product precipitated and was collected by filtration, washed with 1,2-dichloroethane and dried.

5 Yield 20%

¹H NMR (D₆ DMSO) 1.50 (s, 9H) 2.20 (s, 3H) 2.26 (s, 3H) 7.58 (d, 2H) 8.02 (d, 2H) 9.73 (s, 1H) 12.20 (br s, 1H)

[4-(Thiazol-2-ylcarbamoyl)-phenyl]-carbamic acid *tert*-butyl ester was deprotected
10 prior to use by dissolution in dichloromethane/trifluoroacetic acid (1:1) for 10 min, followed by evaporation of the solvent. The residue was taken up in dichloromethane, and extracted with NaOH (0.1M). The formed precipitate was the product, and was removed by filtration, washed with water and dried.

15 4-Methylamino-*N*-thiazol-2-yl benzamide:

4-Amino-benzoic acid ethyl ester (60.5 mmol) was dissolved in 1,2-dichloroethane (100 mL) and a catalytic amount of 4-(*N,N*-dimethylamino) pyridine was added followed by acetic acid anhydride (66.6 mmol) in 1,2-dichloroethane (15 mL). The reaction mixture was stirred at room temperature for 24h, then the solvent was
20 evaporated and the residue was re-dissolved in ethyl acetate (200 mL) and extracted with HCl (0.1M) x2, Na₂CO₃ (aq sat.) x2, H₂O and brine. The organic phase was dried over MgSO₄, filtered and evaporated.

Yield 90%

¹H NMR (D₆ DMSO) 1.31 (t, 3H) 2.09 (s, 3H), 4.28 (q, 2H), 7.72 (d, 2H) 7.90 (d,
25 2H) 10.28 (s, 1H)

4-Acetylamino-benzoic acid ethyl ester (54.5 mmol) was dissolved in THF (100 mL) and potassium *tert* butoxide (54.5 mmol) was added followed by methyl iodide (60 mmol). The reaction mixture was stirred at room temperature for 1h, then the solvent
30 was evaporated. The crude product was used in the next reaction without further purification.

35

Crude 4-(Acetyl methyl-amino)-benzoic acid ethyl ester was refluxed over night in conc. HCl (100 mL). The mixture was cooled and a small amount of sodium sulfite was added. The pH was adjusted to 4 with NaOH (aq conc.) this gave a heavy precipitation and the solids were removed by filtration, washed with water and dried

5 in vacuo

Yield 74%

¹H NMR (D₆-DMSO) 2.72 (d, 3H), 6.45 (q, 1H), 6.53 (d, 2H), 7.68 (d, 2H)

4-Methylamino-benzoic acid (13.2 mmol) was dissolved in DMF (4 mL) and
10 1,2-dichloroethane (25 mL), DIPEA (13.2 mmol), 1-(3-dimethylaminopropyl)-
3-ethyl-carbodiimide hydrochloride (13.2 mmol), 1-hydroxybenzotriazole (13.2
mmol) and 2-aminothiazole (13.2 mmol) was added, and the reaction mixture was
stirred at 40 °C for 72h. HCl (2M) (13.2 mmol) was added followed by water (20
mL), upon which a solid precipitated. This was removed by filtration, washed with
15 water and dried in vacuo

Yield: 32% (22% overall)

¹H NMR (D₆ DMSO) 2.75 (s, 3H), 3.93 (br, 1H), 6.59 (d, 2H), 7.19 (d, 1H), 7.51 (d,
1H), 7.92 (d, 2H), 12.12 (br s, 1H)

20 4-Propylamino-N-thiazol-2-yl benzamide

4-Amino-N-thiazol-2-yl benzamide (2.28 mmol) was suspended in THF (10 mL) and
propanal (3.42 mmol) was added followed by glacial acetic acid (4.2 mmol) and
NaBH(OAc)₃ (4.56 mmol). The mixture was stirred at room temperature over night.
More NaBH(OAc)₃ (2.28 mmol) was added and stirring continued for 3.5h. The
25 solvent was removed by evaporation under reduced pressure and the residue was re-
dissolved in ethyl acetate (100 mL) and NaHCO₃ (sat.) (40 mL). (pH of the aqueous
phase was adjusted to 11). The phases were separated and the aqueous phase was
extracted with ethyl acetate. The combined organic extracts were washed with brine,
dried over MgSO₄, filtered and evaporated. The crude product was re-crystallized
30 from EtOH.

Yield 36%

¹H NMR (D₆-DMSO) 0.94 (t, 3H), 1.57 (m, 2H), 3.05 (m, 2H), 6.49 (t, 1H), 6.60 (d,
2H), 7.18 (d, 1H), 7.50 (d, 1H), 7.89 (d, 2H), 12.07 (s, 1H)

4-Amino-2-propoxy *N* thiazol-2-yl benzamide

NaH (60 % in oil suspension) (30 mmol) was weighed into a flask, and DMF (30 mL) was added followed by drop wise addition of 1 propanol. 2-Fluoro-4-nitro-*N*-thiazol
5 2 yl benzamide (7.5 mmol) was added portion wise. The mixture was stirred over night at 80 °C and then poured into water (90 mL). HCl (22 mmol) was added and the aqueous phase was extracted with ethyl acetate. The organic fractions were washed with brine, dried over MgSO₄, filtered and evaporated. The crude product was purified by flash chromatography on silica using gradient elution (heptane/ethyl
10 acetate)

Yield: 11 %

¹H NMR (D₆-DMSO) 0.98 (t, 3H), 1.78 (m, 2H), 4.21 (t, 2H), 7.32 (d, 1H), 7.55 (d, 1H), 7.86-7.93 (3H)

15 4-Nitro 2-propoxy *N* thiazol 2-yl benzamide (0.8 mmol) was suspended in EtOH (30 mL) and ethyl acetate (6 mL). glacial acetic acid (2.5 mL) and 10 % Pd/C (40 mg) was added, and the mixture was hydrogenated under 3 bar H₂ for 3 days. The reaction mixture was filtered and evaporated, re-dissolved in ethyl acetate, and extracted with NaHCO₃ (sat.). The organics were dried over MgSO₄, filtered and evaporated to yield
20 the product.

Yield: 96% (10% overall)

¹H NMR (D₆-DMSO) 0.98 (t, 3H), 1.77 (m, 2H), 4.21 (t, 2H), 7.32 (d, 1H), 7.55 (d, 1H), 7.86-7.96 (3H), 12.25 (br s, 1H)

25 The following compounds were prepared analogously-

4-Amino-2-(2-methoxy-ethoxy)-*N* thiazol 2-yl benzamide

Yield: 16%

¹H NMR (D₆-DMSO) 3.32 (s, 3H), 3.74 (t, 2H), 4.44 (t, 2H), 7.33 (d, 1H), 7.56 (d,
30 1H), 7.92-8.01 (3H), 12.14 (s, 1H)

4-Amino-3-(2-methoxy-ethoxy)-*N*-thiazol-2 yl benzamide

Yield: 20%

¹H NMR (D₆-DMSO) 3.35 (s, 3H), 3.72 (t, 2H), 4.18 (t, 2H), 5.53 (s, 2H), 6.69 (d, 1H), 7.19 (d, 1H), 7.51 (d, 1H), 7.57 (dd, 1H), 7.64 (d, 1H), 12.14 (s, 1H)

4-Amino-3-propoxy-N-thiazol-2-yl benzamide

5 Yield 11%

¹H-NMR (D₆-DMSO) 1.05 (t, 3H), 1.7 (m, 2H), 4.0 (t, 2H), 5.5 (br, 2H), 6.7 (d, 1H), 7.2 (d, 1H), 7.5 (d, 1H), 7.55 (d, 1H), 7.6 (s, 1H), 12.15 (br, 1H)

10 4-Amino-3-chloro-N-thiazol-2-yl-benzamide

4-Amino-3-chloro-benzoic acid methyl ester (21.6 mmol) was saponified in EtOH (25 ml) and NaOH (1M, 25 ml) at reflux for 2h. The organic solvent was evaporated and pH adjusted to 4. The product was removed by filtration, washed with water and dried *in vacuo*.

15 Yield 92%

¹H NMR (D₆-DMSO) 6.15 (s, 2H), 6.79 (d, 1H), 7.59 (dd, 1H), 7.71 (d, 1H), 12.37 (br s, 1H)

4-Amino-3-chloro benzoic acid (19.8 mmol) was dissolved in DMF (10 mL) and
20 1,2-dichloroethane (80 mL). DIPEA (19.8 mmol), 1-(3-dimethylaminopropyl)-3-ethyl carbodiimide hydrochloride (19.8 mmol), 1-hydroxybenzotriazole (19.8 mmol) and 2-aminothiazole (19.8 mmol) was added, and the reaction mixture was stirred at 60 °C over night. The volume was reduced *in vacuo* and water (60 mL) was added. The mixture was extracted with ethyl acetate, the organic phase was washed
25 with NH₄Cl (aq. sat.) dried over MgSO₄, filtered and evaporated. The crude product was purified by flash chromatography on silica using gradient elution (heptane/ethyl acetate)

Yield: 42% (39% overall)

¹H NMR (D₆-DMSO) 6.19 (s, 2H), 6.83 (d, 1H), 7.21 (d, 1H), 7.52 (d, 1H), 7.83 (dd
30 1H), 8.07 (d, 1H), 12.24 (br s, 1H)

4-Amino-3-bromo-N-thiazol-2-yl benzamide

4-Amino benzoic acid (100 mmol) was dissolved in DMF (50 mL) and *N*-bromosuccinimide (100 mmol) was added. Stirred at ambient temperature for 18h, the reaction mixture was then poured into water (100 mL). The product was removed by filtration, washed with water and dried *in vacuo*.

5 Yield 70%

¹H NMR (D₆-DMSO) 6.10 (s, 2H), 6.78 (d, 1H), 7.63 (dd, 1H), 7.89 (d, 1H), 12.39 (br s, 1H)

4-Amino-3-bromo benzoic acid (18.5 mmol) was dissolved in DMF (10 mL) and 1,2-dichloroethane (80 mL), DIPEA (18.5 mmol), 1-(3-dimethylaminopropyl)-3-ethyl-carbodiimide hydrochloride (18.5 mmol), 1-hydroxybenzotriazole (18.5 mmol) and 2-aminothiazole (18.5 mmol) was added and the reaction mixture was stirred at 60 °C over night. The volume was reduced *in vacuo* and water (60 mL) was added. The mixture was extracted with ethyl acetate, the organic phase was washed with NH₄Cl (aq. sat.), dried over MgSO₄, filtered and evaporated. The crude product was purified by flash chromatography on silica using gradient elution (heptane/ethyl acetate).

Yield 33% (23% overall)

10 ¹H NMR (D₆-DMSO) 6.14 (s, 2H), 6.82 (d, 1H), 7.21 (d, 1H), 7.51 (d, 1H), 7.86 (dd, 1H), 8.22 (d, 1H), 12.24 (br s, 1H)

4-Amino-5-chloro-2-methoxy-*N*-thiazol-2-yl benzamide

4-Amino-5-chloro-2-methoxy-benzoic acid (19.8 mmol) was dissolved in DMF (10 mL) and 1,2-dichloroethane (80 mL), DIPEA (19.8 mmol), 1-(3-dimethylamino propyl)-3-ethyl-carbodiimide hydrochloride (19.8 mmol), 1-hydroxybenzotriazole (19.8 mmol) and 2-aminothiazole (19.8 mmol) was added and the reaction mixture was stirred at 60 °C over night. The volume was reduced *in vacuo*, and water (60 mL) was added. The mixture was extracted with ethyl acetate, the organic phase was washed with NH₄Cl (aq., sat.), dried over MgSO₄, filtered and evaporated. The crude product was re-crystallized from ethyl acetate.

30 Yield 32%

¹H NMR (D₆-DMSO) 3.94 (s, 3H), 6.30 (s, 2H), 6.56 (s, 1H), 7.23 (d, 1H), 7.49 (d, 1H), 7.76 (s, 1H), 11.05 (br s, 1H)

The following compounds were prepared analogously-

8 Amino-2,3-dihydro benzo[1,4]dioxine-5-carboxylic acid thiazol 2 ylamide

5 Yield 33%

¹H NMR (D₆-DMSO) 4.34 (m, 2H), 4.49 (m, 2H) 5.68 (s 2H), 5.37 (d, 1H), 7.21 (d, 1H) 7.34 (d, 1H) 7.48 (d, 1H), 10.94 (br s 1H)

4-Amino 3,5-difluoro N thiazol 2-yl-benzamide

10 Yield 27%

LC/MS (m/z) 256 (MH⁺) RT = 1.9 (method A) purity (UV, ELSD) 94%, 99%

4-Amino N thiazol-2-yl-3 trifluoromethoxy benzamide

Yield 71%

15 LC/MS (m/z) 304 (MH⁺), RT = 2.3 (method A) purity (UV ELSD) 64%, 98%

4-Amino-3-chloro 5 methyl N thiazol 2-yl-benzamide

Yield 11%

LC/MS (m/z) 268 (MH⁺) RT = 2.2 (method A) purity (UV ELSD) 97%, 99%

20

4-Amino-3,5-dimethyl N thiazol 2-yl benzamide

Yield 69%

LC/MS (m/z) 248 (MH⁺), RT = 1.8 (method A), purity (UV, ELSD) 85%, 99%

25 4-Amino-N thiazol-2-yl 3 trifluoromethyl benzamide

The starting material 4-amino-3 trifluoromethyl benzoic acid was prepared according to literature procedures Krüger et al. *Arzneim.Forsch.* 34, 11a, 1984 1612-1624

Yield 14%

30 4-Amino-3-chloro-N thiazol 2-yl 5 trifluoromethyl benzamide

The starting material 4-amino-3-chloro 5 trifluoromethyl benzoic acid was prepared according to literature procedures Krüger et al. *Arzneim.Forsch.* 34, 11a, 1984 1612-1624

Yield 20%

LC/MS (m/z) 322 (MH⁺), RT = 2.6 (method A) purity (UV, ELSD) 97% 99%

5 5 Amino-biphenyl 2-carboxylic acid thiazol 2-ylamide

2-Bromo-4-nitro toluene (50 mmol) phenyl boronic acid (55 mmol) Pd(PPh₃)₂Cl₂ (2.5 mmol) and K₂CO₃ (160 mmol) was combined in a flask and refluxed in a mixture of ethylene glycol dimethyl ether (50 mL) and water (40 mL) under an Argon atmosphere for 18h. The dark mixture was diluted with water (200 mL) and extracted with ethyl acetate. The organic phase was dried over Na₂CO₃, filtered and evaporated to yield a brown oil, which was triturated with water. The crude product precipitated and was removed by filtration and re-crystallized from MeOH.

Yield 96%

¹H NMR (D₆-DMSO) 2.35 (s, 3H), 7.32-8.20 (8H)

15

2 Methyl 5-nitro-biphenyl (48 mmol) was suspended in pyridine (100 mL) and water (150 mL) and KMnO₄ (239 mmol) was added portion wise over a period of one hour. The mixture was refluxed for 5h. The reaction mixture was cooled, and MnO₂ was filtered off. HCl (conc.) was added to the filtrate until the product precipitated, the product was removed by filtration, washed with water and dried *in vacuo*.

Yield 85%

¹H NMR (D₆-DMSO) 7.37-8.39 (8H)

5 Nitro biphenyl-2-carboxylic acid (25 mmol) was suspended in 1,2-dichloroethane (100 mL) and two drops of DMF was added followed by drop wise addition of oxalylchloride (2M solution in dichloromethane) (40 mmol). The mixture turned homogeneous and was stirred at ambient temperature for 1h. Evaporated to dryness, then re-dissolved in 1,2-dichloroethane (20 mL) and added to a suspension of 2-amino thiazole (25 mmol) and pyridine (30 mmol) in 1,2-dichloroethane (50 mL). Stirred over night at ambient temperature, then the mixture was evaporated to dryness and triturated with water. The crude product was filtered off and boiled in MeOH. The white solid was filtered off, and dried *in vacuo*.

30

✓

Yield 73%

¹H NMR (D₆-DMSO) 7.27 (d, 1H), 7.32-7.53 (7H), 7.92 (d, 1H), 8.23 (m, 1H), 8.32 (m, 1H), 12.75 (s, 1H)

5 5-Nitro-biphenyl-2-carboxylic acid thiazol-2-ylamide (18.1 mmol) was suspended in MeOH (50 mL) and glacial acetic acid (10 mL) and Zn (s) (50 mmol) was added. The mixture turned homogenous after a few minutes, and stirring was continued for 24h. The reaction mixture was filtered and evaporated to dryness, then water (200 mL) was added. The crude product was removed by filtration, washed with water and dried.

10 Yield 89% (53% overall)

¹H NMR (D₆-DMSO) 5.71 (s, 2H), 6.55 (m, 2H), 7.12 (d, 1H), 7.20-7.41 (7H), 11.52 (br s, 1H)

6-Amino-biphenyl-3-carboxylic acid thiazol-2-ylamide

15 4-Amino-benzoic acid (100 mmol) was dissolved in DMF (100 mL) and *N*-bromo succinimide (100 mmol) was added portion wise. The orange reaction mixture was stirred over night at ambient temperature, then poured into water. The product was collected by filtration and re-crystallized from MeOH.

Yield 65%

20 ¹H NMR (D₆-DMSO) 6.09 (s, 2H), 6.81 (d, 1H), 7.13 (dd, 1H), 7.89 (d, 1H), 12.37 (br, 1H)

4-Amino-3-bromo-benzoic acid (65 mmol), phenyl boronic acid (70 mmol), Pd(PPh₃)₂Cl₂ (3.2 mmol) and K₂CO₃ (140 mmol) was combined in a flask and refluxed in a mixture of ethylene glycol dimethyl ether (75 mL) and water (75 mL) under an argon atmosphere for 18h. The organic solvent was removed *in vacuo* and pH was adjusted to 4. The crude product was removed by filtration, re-dissolved in ethyl acetate, and passed through a silica plug to remove any Pd residues. The filtrate was evaporated to dryness and re-crystallized from ethyl acetate/heptane to give off-white crystals.

30

Yield 47%

NMR (D₆-DMSO) 5.56 (s, 2H), 6.78 (d, 1H), 7.30-7.75 (8H), 12.09 (br, 1H)

V2

6-Amino-biphenyl 3-carboxylic acid (19 mmol) was dissolved in DMF (10 mL) and 1,2-dichloroethane (80 mL). DIPEA (19 mmol), 1-(3-dimethylaminopropyl)-3-ethyl carbodumide hydrochloride (19 mmol), 1-hydroxybenzothiazole (19 mmol) and 2-amino thiazole (19 mmol) was added, and the reaction mixture was stirred at 50 °C
5 over night. The volume was reduced *in vacuo* and water (60 mL) was added. The mixture was extracted with ethyl acetate, the organic phase was washed with NH₄Cl (aq. sat.) dried over MgSO₄, filtered and evaporated. The crude product was purified by flash chromatography on silica using gradient elution (ethyl acetate/heptane)
Yield 26% (8% overall)
10 NMR (D₆-DMSO) 5.64 (s, 2H), 6.82 (d, 1H), 7.19 (d, 1H), 7.34-7.53 (6H), 7.83 (d, 1H), 7.88 (d, 1H), 12.21 (s, 1H)

2,3 Dihydro 1H indole-5-carboxylic acid thiazol-2-ylamide

2,3 Dihydro 1H indole-5-carboxylic acid (12.4 mmol) was dissolved in DMF (5 mL)
15 and 1,2-dichloroethane (40 mL). DIPEA (12.4 mmol), 1-(3-dimethylaminopropyl)-3-ethyl-carbodumide hydrochloride (12.4 mmol), 1-hydroxybenzotriazole (12.4 mmol) and 2-aminothiazole (12.4 mmol) was added. Stirred at 50 °C for 48h. HCl (2M) (12.4 mmol) was added to the reaction mixture followed by water (30 mL). This gave a heavy precipitation which was removed by filtration. The solid was washed
20 with water and 1,2-dichloroethane and dried.
Yield 56%
1H NMR (D₆-DMSO) 6.60 (s, 1H), 7.26 (d, 1H), 7.44-7.54 (2H), 7.56 (d, 1H), 7.86 (d, 1H), 8.45 (s, 1H), 11.51 (br s, 1H)

25 1H Indole-5-carboxylic acid thiazol-2-ylamide (7 mmol) was dissolved in glacial acetic acid (40 mL) and sodium cyanoborohydride (14 mmol) was added portion wise. After stirring at room temperature for 18h the reaction was incomplete and another 14 mmol of sodium cyanoborohydride was added. Stirred at room temperature for 24 h. The reaction mixture was poured into ice water (200 mL). The pH of the mixture was
30 adjusted to 10 with NaOH (conc.) and the aqueous phase was extracted with ethyl acetate. The organic extracts were combined, dried over MgSO₄, filtered and evaporated. The crude product was purified by flash chromatography on silica using a gradient of ethyl acetate/heptane (10:90 to 70:30) as eluent.

Yield. 32% (18% overall)

¹H NMR (D₆-DMSO) 2.98 (t, 2H) 3.57 (t, 2H) 6.35 (br s, 1H), 6.48 (d, 1H) 7.17 (d, 1H) 7.49 (d, 1H) 7.75 7.82 (3H) 12.02 (br s, 1H)

5 1,2,3,4-Tetrahydro-quinoline-6-carboxylic acid thiazol-2-ylamide

1,2,3,4-Tetrahydro-quinoline (100 mmol) was dissolved in 1,2-dichloroethane (100 mL) and acetic anhydride (102 mmol) was added. Stirred at room temperature for 4h, then the solvent was removed by evaporation and the residue was dissolved in ethyl acetate and water. The aqueous phase was neutralized with NaOH (2M). The organics
10 were separated, dried over MgSO₄, filtered and evaporated.

The crude was used directly in the next reaction.

Crude 1-(3,4-dihydro-2H-quinolin-1-yl)-ethanone was dissolved in DMF (60 mL) and *N*-bromo succinimide (100 mmol) was added portion wise. Stirred at room
15 temperature for 3h, then the reaction mixture was poured into water (150 mL) and extracted with ethyl acetate. The organic phase was washed with NH₄Cl (sat.), dried over MgSO₄, filtered and evaporated.

Yield. 96%

¹H NMR (D₆-DMSO) 1.85 (m, 2H) 2.16 (s, 3H) 2.70 (m, 2H) 3.66 (m, 2H), 7.25-
20 7.60 (3H)

1-(6-Bromo-3,4-dihydro-2H-quinolin-1-yl)-ethanone (96 mmol) was dissolved in DMF (60 mL) and CuCN (200 mmol) was added. The reaction mixture was refluxed for 18h, then cooled and poured into water (400 mL). Aq. NH₃ (sat.) (100 mL) was
25 added, and the mixture was stirred vigorously until it had turned blue. The product had precipitated and was removed by filtration, washed with water and dried.

Yield. 53%

¹H NMR (D₆-DMSO) 1.78 (m, 2H) 2.67 (m, 2H) 3.23 (m, 2H) 6.43 (d, 1H), 7.41 7.47 (2H)

30 m/z 201 (MH⁺)

1-Acetyl-1,2,3,4-tetrahydro-quinoline-6-carbonitrile (50 mmol) was refluxed in HCl (8M) (150 mL) for 18h. The mixture was cooled and pH adjusted to approx. 3 with

Y/Y

NaOH. The product precipitated and was removed by filtration, washed with water and dried.

Yield: 61%

¹H NMR (D₆-DMSO) 1.79 (m, 2H), 2.68 (m, 2H), 3.23 (m, 2H), 5.45 (br, 1H), 6.48 (d, 1H), 7.45–7.50 (2H)

1,2,3,4-Tetrahydro-quinoline-6-carboxylic acid (17 mmol) was dissolved in DMF (5 mL) and 1,2-dichloroethane (15 mL) was added, followed by DIPEA (17 mmol), 1-(3-dimethylaminopropyl) 3-ethylcarbodiimide hydrochloride (17 mmol), 1-hydroxybenzotriazole (17 mmol) and 2-aminothiazole (17 mmol). Stirred at 60 °C for 96 h, then HCl (17 mmol) and water (20 mL) was added. The organic solvent was removed by evaporation, and the aqueous phase was extracted with ethyl acetate. The organics were dried over MgSO₄, filtered and evaporated. The crude product was purified by flash chromatography on silica with gradient (heptane/ethyl acetate) elution.

Yield: 10% (3% overall)

¹H NMR (D₆-DMSO) 1.80 (m, 2H), 2.70 (m, 2H), 3.24 (m, 2H), 6.46 (d, 1H), 6.56 (s, 1H), 7.16 (d, 1H), 7.49 (d, 1H), 7.65–7.72 (2H)

3,4-Dihydro-2H-benzo[1,4]oxazine-7-carboxylic acid thiazol-2-ylamide

3-Hydroxy-4-nitrobenzoic acid (100 mmol) was refluxed in HCl (6M) (90 mL) and MeOH (160 mL) over night, the mixture was cooled and poured into water (500 mL). The product was removed by filtration, washed with water and dried. The crude product was used directly in the next reaction.

Crude 3-hydroxy-4-nitrobenzoic acid methyl ester and triphenylphosphine (100 mmol) was dissolved in dry THF (120 mL) and cooled to 0 °C. Di-ethyl-azodicarboxylate (110 mmol) was added followed by 2-chloroethanol (110 mmol). The reaction mixture was allowed to come to room temperature and was stirred at this temperature over night. The solvent was removed by evaporation and the residue was re-dissolved in MeOH (80 mL) and water (20 mL). The product precipitated and was removed by filtration, washed with water and dried.

Yield: 60%

YJ

¹H NMR (D₆ DMSO) 3.91 (s, 3H) 3.96 (t, 2H) 4.54 (t, 2H) 7.70 (dd, 1H), 7.81 (d, 1H) 8.01 (d, 1H)

3-(2-Chloro-ethoxy)-4-nitro-benzoic acid methyl ester (58 mmol) was suspended in
5 abs EtOH (200 mL), and ethyl acetate (100 mL), glacial acetic acid (10 mL) and 10%
Pd/C (1g) was added. The mixture was hydrogenated under 3 bar H₂ for 3 days. The
reaction mixture was filtered and evaporated.

The crude product was used directly in the next reaction.

10 4-Amino-3-(2-chloro-ethoxy)-benzoic acid methyl ester (58 mmol) was dissolved in
DMF (150 mL) and K₂CO₃ (60 mmol) was added. Stirred at 100°C for 4 days. The
reaction mixture was poured into water (500 mL) and extracted with ethyl acetate.
The organic phases were washed with NH₄Cl (sat.) dried over MgSO₄, filtered and
evaporated. The crude product was used directly in the next reaction.

15 3,4-Dihydro 2H-benzo[1,4]oxazine-7-carboxylic acid methyl ester (52 mmol) was
dissolved in MeOH (20 mL) and NaOH (2M) (20 mL) and stirred at 60 °C for 48h.
The organic solvent was removed by evaporation, and the aqueous phase acidified
with HCl (4M). The organic products separated as an oil, and were extracted with
20 ethyl acetate. The organic extract was dried over MgSO₄, filtered and evaporated. The
crude was purified by flash chromatography on silica with gradient elution
(heptane/ethyl acetate)

Yield 31 %

25 ¹H NMR (D₆-DMSO) 3.33 (t, 2H), 4.10 (t, 2H), 6.51 (d, 1H), 7.16 (d, 1H), 7.30 (dd,
1H)

3,4-Dihydro 2H-benzo[1,4]oxazine-7-carboxylic acid (16 mmol) was dissolved in
DMF (5mL) and 1,2-dichloroethane (15 mL) was added, followed by DIPRA (16
mmol), 1 (3 dimethylaminopropyl)-3-ethylcarbodiimide hydrochloride (16 mmol),
30 1 hydroxybenzotriazole (16 mmol) and 2-aminothiazole (16 mmol). Stirred at 60 °C
for 96h, then HCl (16 mmol) and water (20 mL) was added. The organic solvent was
removed by evaporation, and the aqueous phase was extracted with ethyl acetate. The

Y6

product precipitated and was filtered, washed with water and dried. The crude product was re-crystallized from EtOH/water

Yield 40% (6% overall)

1H NMR (D₆-DMSO) 3.58 (t, 2H) 4.35 (t, 2H) 6.82 (d, 1H) 6.89 (br s, 1H) 7.41
5 (d, 1H) 7.69 (d, 1H) 7.72 (d, 1H) 7.76 (dd, 1H)

N-Thiazol 2-yl-terephthalamic acid.

2-Amino thiazole (21 mmol) and pyridine (21 mmol) were suspended in 1,2-dichloroethane (100 mL) and a suspension of methyl 4-chlorocarbonylbenzoate
10 (25 mmol) in 1,2-dichloroethane (300 mL) was added portion wise. Stirred at 50 °C over night, then the solvent was removed under reduced pressure. The remaining solids were re-suspended in ethyl acetate and NaHCO₃ (sat.) and then filtered, washed with ethyl acetate and dried *in vacuo*

Yield 79 %

15 1H NMR (D₆-DMSO) 3.90 (s, 3H) 7.31 (d, 1H) 7.59 (d, 1H) 8.09 (d, 2H) 8.20 (d, 2H) 12.83 (br s, 1H)

N-Thiazol 2-yl-terephthalamic acid methyl ester (16 mmol) was dissolved in THF (100 mL) and NaOH (2M, aq.) (100 mL) and stirred at room temperature for 4h. The
20 organic solvent was removed by evaporation under reduced pressure and the aqueous phase acidified with HCl (2M, aq.) The precipitated product was removed by filtration, washed with water and dried *in vacuo*

Yield 71% (56% overall)

1H NMR (D₆ DMSO) 7.33 (d, 1H), 7.59 (d, 1H) 8.07 (d, 2H) 8.19 (d, 2H), 13.08
25 (br, 1H)

4-Amino *N*-(5-chloro-thiazol 2-yl)-benzamide

2-Amino-5-chlorothiazole hydrochloride (100 mmol) was suspended in 1,2-dichloroethane (60 mL) and pyridine (4.7 mmol) was added. A suspension of 4-nitro
30 benzoic acid chloride (43.8 mmol) in 1,2-dichloroethane (150 mL) The reaction mixture was stirred at 50°C over night. The reaction mixture was cooled to room temperature and washed with NaHCO₃ (sat) (100 mL), water (100 mL) and NaCl (100

XJ

mL) The solvent was removed by evaporation under reduced pressure. The crude product was recrystallised from EtOH

Yield 29%

¹H NMR (D₆-DMSO) 7.65 (s, 1H), 8.3 (d, 2H), 8.4 (d, 2H), 13.25 (br 1H)

5

N-(5-Chloro-thiazol-2-yl)-4-nitro benzamide (12.9 mmol) was suspended in MeOH (40 mL) and glacial acetic acid (40 mL) and Zn (s) (51.5 mmol) was added. The mixture was stirred at 70°C for 48h. The reaction mixture was evaporated to dryness. Water (200 mL) and concentrated hydrochloric acid (5mL) were added. The mixture was filtered and the solvent was removed by evaporation. The crude product was recrystallised from EtOH/water

10

Yield 54%

¹H NMR (D₆-DMSO) 6.04 (s, 2H), 6.6 (d, 2H), 7.5 (s, 1H), 7.85 (d, 2H), 12.4 (br)

15

4-Amino-3-methoxymethyl-N-thiazol-2-yl benzamide

3-Bromomethyl-4-nitro-benzoic acid ethyl ester (3.4 mmol) (Can be prepared according to literature procedures Damen et al. Bioorg. Med. Chem. EN 10:1 2002 71-78) was suspended in MeOH (20 mL). NaOMe (5.4 M in MeOH, 0.77 mL) was added slowly at 0°C. The reaction mixture was stirred 1h at 0°C, then overnight at room temperature. The solvent was removed under reduced pressure. Ethyl acetate (100 mL) was added and the organic phase was washed with water (50 mL) and brine (50 mL). The organic phase was dried over MgSO₄, filtered and evaporated.

20

Yield 71%

¹H-NMR (D₆-DMSO) 3.4 (s, 3H), 3.9 (s, 3H), 4.8 (s, 2H), 8.1 (d, 1H), 8.2 (d, 1H), 8.3 (s, 1H)

25

3-Methoxymethyl-4-nitro-benzoic acid methyl ester (2.6 mmol) was dissolved in MeOH (10 mL) and NaOH (2M, 10 mL) was added. The reaction mixture was stirred at 25°C overnight. pH was adjusted with HCl to pH = 3. 3-Methoxymethyl-4-nitro-benzoic acid was filtered off and washed with water

30

Yield 45%

¹H NMR (D₆-DMSO) 3.4 (s, 3H), 4.8 (s, 2H), 8.05 (d, 1H), 8.51 (d, 1H), 8.75 (s, 1H)

3 Methoxymethyl-4-nitro-benzoic acid (1.6 mmol) was suspended in 1,2-dichloroethane (10 mL) and dimethylformamide (DMF) (0.1 mL) under an argon atmosphere. Oxalylchloride (2M in dichloromethane, 1.3 mL) was added slowly to the stirred suspension. After stirring at room temperature for 1h, the solvent was removed by evaporation under reduced pressure, and the reaction mixture was re-dissolved in 1,2-dichloroethane (7 mL). A suspension of 2-amino thiazole (1.3 mmol) and pyridine (0.13 mmol) in 1,2-dichloroethane (5 mL) was added portion wise. The reaction mixture was stirred at 50 °C for 48h. The solvent was removed under reduced pressure. The crude was re-crystallized from EtOH/water. The product contained small amounts of starting material. Used without further purification.

LC/MS (m/z) 294 (MH⁺) RT = 2.4 (method A) purity (UV ELSD) 74% 92%

3 Methoxymethyl-4-nitro N thiazol-2-yl benzamide (0.88 mmol) was suspended in abs. EtOH (9 mL). Ethyl acetate (4.5 mL) and glacial acetic acid (1.5 mL) was added followed by 10% Pd/C (0.5 g). The mixture was hydrogenated for 72h at 3 bar H₂. The hydrogenation mixture was filtered, and the solvent was removed under reduced pressure. The crude product was added NaOH (1M) and extracted with ethyl acetate. The organic phase was washed with water and the solvent was removed under reduced pressure. Purified by preparative HPLC-MS.

Yield: 17%

¹H-NMR (D₆-DMSO) 3.3 (s, 3H), 4.4 (s, 2H), 6.7 (d, 1H), 7.2 (d, 1H), 7.5 (d, 1H), 7.85 (d, 1H), 7.9 (s, 1H), 12.1 (br, 1H)

25 Preparation of the compounds of the invention

Examples

1 4-Butyrylamino-N thiazol-2-yl benzamide

200 µL of a 0.43 M stock solution of butanoic acid in DMF containing 6 mmol DIPEA per mmol butanoic acid was mixed with 100 µL of a 0.86 M stock solution of O-(7-azabenzotriazole-1-yl)-N,N,N',N' tetramethyluronium hexafluorophosphate (HATU) in DMF. The mixture was allowed to react for 10 min. at ambient

49

temperature, then 100 µL of a 0.43 M stock solution of 4-amino *N*-thiazol-2-yl benzamide in DMF was added. The resulting mixture was incubated for 18h at ambient temperature. Purification was performed by preparative HPLC-MS

1H NMR (D₂O-DMSO) 0.92 (t, 3H) 1.63 (m, 2H) 2.34 (t, 2H) 7.26 (d, 1H) 7.55 (d, 1H) 7.74 (d, 2H) 8.06 (d, 2H) 10.20 (s, 1H) 12.47 (br s, 1H)

LC/MS (m/z) 290 (MH⁺) RT = 2.12 (method B) purity (UV ELSD) 98%, 100%

The following compounds were prepared analogously

- 10 2 *rac*-3-Methoxy-4-(3-methyl-4-oxo-pentanoylamino)-*N*-thiazol-2-yl benzamide
LC/MS (m/z) 362 (MH⁺), RT = 2.06 (method A) purity (UV ELSD) 75% 95%
- 3 *rac*-4-(3-Methyl-pentanoylamino)-*N*-thiazol-2-yl benzamide
LC/MS (m/z) 318 (MH⁺) RT = 2.45 (method A) purity (UV ELSD) 100% 94%
- 15 4 4-Hexanoylamino-3-methyl-*N*-thiazol-2-yl benzamide
LC/MS (m/z) 332 (MH⁺) RT = 2.56 (method A), purity (UV, ELSD) 100% 100%
- 5 4-(2-Cycloheptyl-acetylamino)-*N*-thiazol-2-yl benzamide
20 LC/MS (m/z) 358 (MH⁺) RT = 2.90 (method A), purity (UV, ELSD) 100% 93%
- 6 *rac*-3-Methoxy-4-(3-methyl-pentanoylamino)-*N*-thiazol-2-yl-benzamide
LC/MS (m/z) 348 (MH⁺), RT = 2.65 (method A) purity (UV ELSD) 94% 98%
- 25 7 4-(2-Cycloheptyl-acetylamino)-3-methoxy-*N*-thiazol-2-yl-benzamide
LC/MS (m/z) 389 (MH⁺), RT = 3.17 (method A) purity (UV ELSD) 80%, 83%
- 8 *rac*-4-[2-(2-Oxo-cyclopentyl) acetylamino]-*N*-thiazol-2-yl benzamide
LC/MS (m/z) 344 (MH⁺) RT = 2.08 (method A), purity (UV ELSD) 84%, 91%
- 30 9 4-Hexanoylamino-3-methoxy-*N*-thiazol-2-yl benzamide
LC/MS (m/z) 348 (MH⁺) RT = 2.77 (method A) purity (UV ELSD) 80% 100%



- 10 3 Methyl-4-(4-phenyl-butyrylamino)-*N*-thiazol 2-yl benzamide
LC/MS (m/z) 380 (MH+) RT = 2,70 (method A), purity (UV ELSD) 98% 100%
- 11 4-(2-Cyclohexyl-acetylamino)-*N*-thiazol 2-yl benzamide
5 LC/MS (m/z) 344 (MH+) RT = 2,71 (method A) purity (UV ELSD) 100% 91%
- 12 *rac*-4-(2-Bicyclo[2.2.1]hept 2-yl-acetylamino)-*N*-thiazol 2-yl-benzamide
LC/MS (m/z) 356 (MH+) RT = 2.78 (method A) purity (UV ELSD) 97% 93%
- 10 13 4-(3,3-Dimethyl butyrylamino)-*N*-(4,5-dimethyl thiazol 2-yl)-benzamide
LC/MS (m/z) 346 (MH+) RT = 2,59 (method A) purity (UV ELSD) 99% 100%
- 14 4-(2-Adamantan-1-yl-acetylamino)-*N* thiazol 2-yl benzamide
LC/MS (m/z) 397 (MH+) RT = 3.12 (method A) purity (UV, ELSD) 80%, 96%.
15
- 15 4-(3 Benzo[1,3]dioxol 5-yl propionylamino)-3-methyl *N*-thiazol 2-yl-benzamide
LC/MS (m/z) 410 (MH+) RT = 2,44 (method A) purity (UV ELSD) 87% 98%
- 16 4-(3-Hydroxy-3-methyl-butyrylamino)-3-methoxy-*N* thiazol 2-yl benzamide
20 LC/MS (m/z) 350 (MH+), RT = 1,90 (method A), purity (UV ELSD) 96%, 88%
- 17 4-(4-Fluoro-benzoylamino)-3-methoxy-*N*-thiazol 2-yl benzamide
LC/MS (m/z) 372 (MH+), RT = 2,66 (method A) purity (UV, ELSD) 84%, 95%
- 25 18 4-Benzoylamino-*N*-thiazol 2-yl benzamide
LC/MS (m/z) 324 (MH+) RT = 2,33 (method A) purity (UV ELSD) 97%, 99%
- 19 Thiophene-3-carboxylic acid [4-(thiazol 2-ylcarbamoyl) phenyl]-amide
LC/MS (m/z) 330 (MH+) RT = 2,33 (method A), purity (UV, ELSD) 100%, 99%
30
- 20 *N*-Thiazol 2-yl-4-(2-*o*-tolyl-acetylamino)-benzamide
LC/MS (m/z) 352 (MH+), RT = 2,50 (method A) purity (UV, ELSD) 99%, 91%

21 N-Thiazol-2-yl-4-(2-thiophen-3-yl-acetylamino)-benzamide

LC/MS (m/z) 344 (MH⁺) RT = 2,28 (method A) purity (UV, ELSD) 94% 85%

22 4-(2-Cyclopentyl-acetylamino)-3-methyl-N-thiazol-2-yl-benzamide

5 200 µL of a 0.2 M stock solution of 4-amino-3-methyl-N-thiazol-2-yl-benzamide in 1,2-dichloroethane/DMF containing 1.2 mmol pyridine per mmol 4-amino-3-methyl-N-thiazol-2-yl-benzamide, was added 0.05 mmol of cyclopentyl-acetyl chloride. The reaction mixture was incubated at ambient temperature for 2h. Purification was performed by preparative HPLC-MS

10 ¹H NMR (D₆-DMSO) 1.23 (m, 2H), 1.53 (m, 2H), 1.63 (m, 2H), 1.78 (m, 2H), 2.25 (m, 1H), 2.40 (d, 2H), 2.90 (s, 3H), 7.27 (d, 1H), 7.56 (d, 1H), 7.68 (d, 1H), 7.90 (dd, 1H), 7.98 (d, 1H), 9.38 (s, 1H), 12.49 (br)

LC/MS (m/z) 344 (MH⁺) RT = 2.66 (method A) purity (UV, ELSD) 95% 98%

15 The following compounds were prepared analogously

23 4-(3,3-Dimethyl-butyrylamino)-N-thiazol-2-yl-benzamide

LC/MS (m/z) 318 (MH⁺) RT = 2,54 (method A) purity (UV, ELSD) 99% 99%

20 **24 4-(3,3-Dimethyl-butyrylamino)-3-methyl-N-thiazol-2-yl-benzamide**

LC/MS (m/z) 332 (MH⁺) RT = 2,44 (method A) purity (UV, ELSD) 97% 100%

25 4-(3,3-Dimethyl-butyrylamino)-2-methoxy-N-thiazol-2-yl-benzamide

LC/MS (m/z) 348 (MH⁺) RT = 2.63 (method A), purity (UV, ELSD) 98%, 100%

25

26 3-Chloro-4-(3-methyl-butyrylamino)-N-thiazol-2-yl-benzamide

LC/MS (m/z) 339 (MH⁺) RT = 2,60 (method A) purity (UV, ELSD) 98%, 100%

27 3-Bromo-4-(3,3-dimethyl-butyrylamino)-N-thiazol-2-yl-benzamide

30 LC/MS (m/z) 397 (MH⁺) RT = 2,85 (method A) purity (UV, ELSD) 100%, 100%.

28 4-(3-Methyl-butyrylamino)-N-thiazol-2-yl-benzamide

LC/MS (m/z) 304 (MH⁺) RT = 2,22 (method A), purity (UV, ELSD) 100% 100%

- 29 3-Bromo-4-(3-methyl butyrylamino)-*N*-thiazol-2-yl-benzamide
LC/MS (m/z) 383 (MH⁺) RT = 2,64 (method A), purity (UV, ELSD) 88% 96%
- 5 30 4-(2-Cyclopentyl-acetylamino)-*N*-thiazol-2-yl benzamide
LC/MS (m/z) 330 (MH⁺) RT = 2,42 (method A) purity (UV, ELSD) 99%, 100%
- 31 3-Methyl-4-(3-methyl butyrylamino) *N*-thiazol-2-yl benzamide
LC/MS (m/z) 318 (MH⁺), RT = 2,24 (method A) purity (UV ELSD) 100% 97%.
- 10 32 3-Chloro-4-(cyclopentanecarbonyl-amino)-*N*-thiazol-2-yl-benzamide
LC/MS (m/z) 351 (MH⁺) RT = 2,73 (method A) purity (UV, ELSD) 100% 100%.
- 33 3-Chloro-4-(2-methyl benzoylamino)-*N*-thiazol-2-yl benzamide
15 LC/MS (m/z) 373 (MH⁺) RT = 2,81 (method A) purity (UV ELSD) 89% 100%
- 34 3-Bromo-4-(cyclopentanecarbonyl-amino) *N*-thiazol-2-yl benzamide
LC/MS (m/z) 395 (MH⁺) RT = 2,79 (method A) purity (UV, ELSD) 99% 99%
- 20 35 4-(Cyclopentanecarbonyl-amino)-*N*-thiazol-2-yl benzamide
LC/MS (m/z) 316 (MH⁺) RT = 2,32 (method A) purity (UV ELSD) 97% 100%
- 36 4-(Cyclopentanecarbonyl-amino)-3-methyl *N*-thiazol-2-yl benzamide
LC/MS (m/z) 330 (MH⁺), RT = 2,34 (method A) purity (UV, ELSD) 100% 97%
- 25 37 Cycloheptanecarboxylic acid [2-bromo-4-(thiazol-2-ylcarbamoyl)-phenyl]-amide
LC/MS (m/z) 423 (MH⁺), RT = 3,20 (method A) purity (UV ELSD) 90% 99%
- 38 4-Isobutyrylamino-2-methoxy *N*-thiazol-2-yl benzamide
30 LC/MS (m/z) 320 (MH⁺) RT = 2,20 (method A) purity (UV ELSD) 100% 97%
- 39 8-(3,3-Dimethyl butyrylamino)-2,3-dihydro-benzo[1,4]dioxine-5-carboxylic acid
thiazol-2-ylamide

LC/MS (m/z) 376 (MH⁺) RT = 2.68 (method A) purity (UV ELSD) 99%, 100%

40 3-Bromo-4-butyrylamino-*N*-thiazol-2-yl benzamide

LC/MS (m/z) 369 (MH⁺) RT = 2.43 (method A), purity (UV ELSD) 89% 100%

5

41 2-Methoxy-4-(3-methyl butyrylamino)-*N*-thiazol-2-yl benzamide

LC/MS (m/z) 334 (MH⁺), RT = 2.44 (method A) purity (UV ELSD) 100% 95%

42 Cycloheptanecarboxylic acid [4-(thiazol-2-ylcarbamoyl) phenyl]-amide

10 LC/MS (m/z) 344 (MH⁺), RT = 2.71 (method A) purity (UV ELSD) 98% 100%

43 *rac*-2-Methoxy-4-(2-methyl butyrylamino) *N*-thiazol-2-yl-benzamide

LC/MS (m/z) 334 (MH⁺) RT = 2.40 (method A) purity (UV ELSD) 98% 98%

15 44 4-(Cyclopentanecarbonyl-amino)-2-methoxy-*N*-thiazol-2-yl benzamide

LC/MS (m/z) 346 (MH⁺) RT = 2.52 (method A), purity (UV, ELSD) 100%, 95%

45 3-Bromo-4-(2-methyl benzoylamino)-*N*-thiazol-2-yl benzamide

LC/MS (m/z) 417 (MH⁺) RT = 2.86 (method A), purity (UV, ELSD) 96% 100%

20

46 3-Chloro-4-(3,3-dimethyl butyrylamino)-*N*-thiazol-2-yl-benzamide

LC/MS (m/z) 353 (MH⁺), RT = 2.82 (method A), purity (UV ELSD) 95% 97%

47 4-(2-Cyclopentyl-acetylamino)-2-propoxy *N*-thiazol-2-yl-benzamide

25 LC/MS (m/z) 389 (MH⁺), RT = 3.32 (method A) purity (UV ELSD) 87% 100%

48 4-(3,3-Dimethyl butyrylamino)-2-propoxy-*N*-thiazol-2-yl benzamide

LC/MS (m/z) 376 (MH⁺), RT = 3.24 (method A) purity (UV, ELSD) 84%, 99%

30 49 4-(2-Cyclopentyl acetylamino)-3-fluoro-*N*-thiazol-2-yl-benzamide

LC/MS (m/z) 348 (MH⁺) RT = 2.75 (method A) purity (UV, ELSD) 98%, 100%

50 4-(3-Methyl butyrylamino)-2-propoxy *N*-thiazol-2-yl benzamide

17
54

LC/MS (m/z) 362 (MH⁺), RT = 3.02 (method A) purity (UV ELSD) 87%, 100%

51 3-Fluoro-4-(3-methyl-butyrylamino)-*N*-thiazol-2-yl benzamide

LC/MS (m/z) 322 (MH⁺) RT = 2.41 (method A) purity (UV ELSD) 99%, 100%

5

52 4-Butyrylamino-3-fluoro-*N*-thiazol-2-yl-benzamide

LC/MS (m/z) 308 (MH⁺) RT = 2.19 (method A) purity (UV ELSD) 73%, 84%

53 4-Butyrylamino-2-propoxy-*N*-thiazol-2-yl benzamide

10 LC/MS (m/z) 348 (MH⁺) RT = 2.82 (method A) purity (UV ELSD) 97%, 100%

54 3-Fluoro-4-(2-methyl benzoylamino)-*N*-thiazol-2-yl benzamide

LC/MS (m/z) 356 (MH⁺) RT = 2.57 (method A) purity (UV ELSD) 95%, 100%

15 55 Cycloheptanecarboxylic acid [2-fluoro-4-(thiazol-2-ylcarbamoyl)-phenyl]-amide

LC/MS (m/z) 362 (MH⁺), RT = 2.90 (method A) purity (UV ELSD) 88%, 99%

56 4-(Cyclopentanecarbonyl-amino)-3-fluoro-*N*-thiazol-2-yl benzamide

LC/MS (m/z) 334 (MH⁺) RT = 2.53 (method A) purity (UV ELSD) 100%, 100%

20

57 4-(3,3-Dimethyl-butyrylamino)-2-(2-methoxy-ethoxy)-*N*-thiazol-2-yl benzamide

LC/MS (m/z) 392 (MH⁺) RT = 2.85 (method A) purity (UV ELSD) 97%, 100%

58 3-Fluoro-4-(3-methyl benzoylamino)-*N*-thiazol-2-yl benzamide

25 LC/MS (m/z) 356 (MH⁺) RT = 2.69 (method A), purity (UV, ELSD) 94%, 100%

59 *rac*-3-Fluoro-*N*-thiazol-2-yl-4-(3,5,5-trimethyl hexanoylamino) benzamide

LC/MS (m/z) 378 (MH⁺) RT = 3.25 (method A) purity (UV ELSD) 99%, 100%

30 60 4-(2-Cyclopentyl-acetylamino)-2-(2-methoxy-ethoxy)-*N*-thiazol-2-yl benzamide

LC/MS (m/z) 405 (MH⁺) RT = 2.97 (method A) purity (UV ELSD) 95%, 100%

25
55

- 61 4-(2-Methyl benzoyl)-3,4-dihydro-2H benzo[1,4]oxazine-7-carboxylic acid
thiazol-2-ylamide
LC/MS (m/z) 380 (MH⁺) RT = 2.65 (method A) purity (UV ELSD) 96% 100%
- 5 62 4-(3,3-Dimethyl butyrylamino)-3-fluoro-N-thiazol-2-yl benzamide
LC/MS (m/z) 336 (MH⁺) RT = 2.74 (method A), purity (UV ELSD) 94%, 100%
- 63 4-(3,3-Dimethyl butyrylamino)-2-methyl-N-thiazol-2-yl benzamide
LC/MS (m/z) 332 (MH⁺) RT = 2.66 (method A) purity (UV ELSD) 94%, 87%
- 10 64 5-Chloro-4-(3,3-dimethyl butyrylamino)-2-methoxy-N-thiazol-2-yl benzamide
LC/MS (m/z) 383 (MH⁺), RT = 3.14 (method A) purity (UV, ELSD) 99%, 100%
- 65 4-(3,3-Dimethyl-butylamino)-N-(5-methyl thiazol-2-yl)-benzamide
15 LC/MS (m/z) 332 (MH⁺) RT = 2.54 (method A), purity (UV ELSD) 98%, 100%
- 66 5-Chloro-2-methoxy-4-(3-methyl butyrylamino)-N-thiazol-2-yl-benzamide
LC/MS (m/z) 369 (MH⁺) RT = 2.93 (method A) purity (UV ELSD) 97% 100%
- 20 67 4-(2-methyl benzoylamino)-N-(5-methyl thiazol-2-yl)-benzamide
LC/MS (m/z) 352 (MH⁺) RT = 2.53 (method A) purity (UV ELSD) 95% 100%
- 68 1-(3,3-Dimethyl butyryl)-1,2,3,4-tetrahydro-quinoline-6-carboxylic acid thiazol-
2-ylamide
25 LC/MS (m/z) 358 (MH⁺) RT = 2.80 (method A) purity (UV ELSD) 97%, 95%
- 69 5-Chloro-2-methoxy-4-(2-methyl benzoylamino)-N-thiazol-2-yl-benzamide
LC/MS (m/z) 403 (MH⁺), RT = 3.15 (method A) purity (UV, ELSD) 86%, 99%
- 30 70 1-(3-Methyl butyryl)-1,2,3,4-tetrahydro-quinoline-6-carboxylic acid thiazol-2-
ylamide
LC/MS (m/z) 344 (MH⁺) RT = 2.58 (method A) purity (UV ELSD) 99%, 98%

- 71 1 (3,3-Dimethyl butyryl)-2,3-dihydro-1*H*-indole-5-carboxylic acid thiazol-2-ylamide
LC/MS (m/z) 344 (MH⁺), RT = 2.79 (method A), purity (UV, ELSD) 99%, 97%.
- 5 72 4-[(3,3-Dimethyl butyryl) methyl-amino] *N*-thiazol-2-yl-benzamide
LC/MS (m/z) 332 (MH⁺) RT = 2.62 (method A), purity (UV, ELSD) 92%, 92%.
- 73 4-[(2-Cyclopentyl acetyl) propyl-amino] *N*-thiazol-2-yl benzamide
LC/MS (m/z) 373 (MH⁺) RT = 2.99 (method B), purity (UV, ELSD) 97%, 100%.
- 10 74 2-(2-Methoxy-ethoxy)-4-(3-methyl butyrylamino)-*N*-thiazol-2-yl benzamide
LC/MS (m/z) 378 (MH⁺) RT = 2.66 (method A), purity (UV, ELSD) 81%, 99%.
- 75 *rac*-2-Propoxy *N*-thiazol-2-yl-4-(3,5,5-trimethyl hexanoylamino) benzamide
15 LC/MS (m/z) 419 (MH⁺), RT = 3.80 (method A), purity (UV, ELSD) 83%, 98%.
- 76 *rac-N* Thiazol-2-yl-4-(3,5,5-trimethyl hexanoylamino)-benzamide
LC/MS (m/z) 360 (MH⁺) RT = 3.04 (method A), purity (UV, ELSD) 98%, 100%.
- 20 77 4-(3-Cyclopentyl propionylamino)-*N*-thiazol-2-yl-benzamide
LC/MS (m/z) 344 (MH⁺) RT = 2.79 (method A), purity (UV, ELSD) 99%, 100%.
- 78 4-(2-Cyclopentyl-acetyl-amino)-3-methoxy *N*-thiazol-2-yl benzamide
LC/MS (m/z) 360 (MH⁺) RT = 2.79 (method A), purity (UV, ELSD) 100%, 100%.
- 25 79 Cycloheptanecarboxylic acid [2-methyl-4-(thiazol-2-ylcarbamoyl)-phenyl]-amide
LC/MS (m/z) 358 (MH⁺) RT = 2.72 (method A), purity (UV, ELSD) 100%, 93%.
- 80 3-Methoxy-4-(3-phenyl-propionylamino)-*N*-thiazol-2-yl benzamide
30 LC/MS (m/z) 382 (MH⁺) RT = 2.72 (method A), purity (UV, ELSD) 100%, 100%.
- 81 Cycloheptanecarboxylic acid [2-chloro-4-(thiazol-2-ylcarbamoyl)-phenyl] amide
LC/MS (m/z) 379 (MH⁺) RT = 3.14 (method A), purity (UV, ELSD) 84%, 94%.

- 82 4-[2-(3 Methoxy phenyl)-acetylamino] 3 methyl-*N* thiazol 2-yl benzamide
LC/MS (m/z) 382 (MH⁺), RT = 2,39 (method A) purity (UV, ELSD) 94% 100%
- 5 83 3 Bromo-4-(2-cyclopentyl acetylamino)-*N*-thiazol-2-yl-benzamide
LC/MS (m/z) 409 (MH⁺) RT = 2,95 (method A) purity (UV ELSD) 97% 100%
- 84 4-Butyrylamino-3-chloro-*N* thiazol 2-yl-benzamide
LC/MS (m/z) 325 (MH⁺), RT = 2.39 (method A), purity (UV, ELSD) 98%, 100%
- 10 85 5-Chloro-4-(2-cyclopentyl-acetylamino)-2-methoxy *N* thiazol-2-yl-benzamide
LC/MS (m/z) 395 (MH⁺) RT = 3,27 (method A), purity (UV ELSD) 99% 100%
- 86 5-Chloro-4-(cyclopentanecarbonyl-amino)-2-methoxy *N* thiazol 2-yl benzamide
15 LC/MS (m/z) 381 (MH⁺) RT = 3.09 (method A) purity (UV ELSD) 99% 100%
- 87 4-(Cyclohexanecarbonyl amino)-2 methoxy *N*-thiazol-2-yl-benzamide
LC/MS (m/z) 360 (MH⁺) RT = 2.73 (method A), purity (UV, ELSD) 99%, 100%
- 20 88 2 Methoxy-4-(4-methoxy benzoylamino)-*N*-thiazol-2-yl benzamide
LC/MS (m/z) 384 (MH⁺) RT = 2,55 (method A), purity (UV, ELSD) 99% 100%
- 89 3 Methoxy 4 phenylacetylamino *N* thiazol 2-yl benzamide
LC/MS (m/z) 368 (MH⁺) RT = 2,58 (method A), purity (UV, ELSD) 87% 99%
- 25 90 3 Methyl *N*-thiazol 2-yl-4-(2-thiophen 2-yl-acetylamino)-benzamide
LC/MS (m/z) 358 (MH⁺) RT = 2.33 (method A) purity (UV ELSD) 88% 100%
- 91 3-Chloro-4-(2 cyclopentyl-acetylamino)-*N* thiazol 2-yl benzamide
30 LC/MS (m/z) 365 (MH⁺), RT = 2,92 (method A), purity (UV ELSD) 98%, 97%
- 92 4-(4-Methoxy benzoylamino)-3 methyl-*N*-thiazol-2-yl-benzamide
LC/MS (m/z) 368 (MH⁺) RT = 2,35 (method A), purity (UV ELSD) 98% 100%

- 93 4-Butyrylamino 3-methyl *N*-thiazol 2-yl benzamide
LC/MS (m/z) 304 (MH⁺) RT = 2.02 (method A), purity (UV, ELSD) 100% 100%
- 5 94 4-(2-Chloro benzoylamino)-3 methyl *N*-thiazol 2 yl benzamide
LC/MS (m/z) 373 (MH⁺) RT = 2.43 (method A) purity (UV, ELSD) 95%, 100%
- 95 4-(2,5 Di chloro benzoylamino)-3 methyl-*N* thiazol-2 yl benzamide
LC/MS (m/z) 407 (MH⁺) RT = 2.75 (method A) purity (UV, ELSD) 96%, 100%
- 10 96 4-(2 Chloro-benzoylamino)-2-methoxy *N*-thiazol-2-yl-benzamide
LC/MS (m/z) 389 (MH⁺) RT = 2.56 (method A) purity (UV ELSD) 99%, 100%
- 97 4-(2 Ethyl butyrylamino)-2-methoxy *N* thiazol 2-yl-benzamide
15 LC/MS (m/z) 348 (MH⁺) RT = 2.58 (method A) purity (UV ELSD) 99% 100%
- 98 2-Methoxy-4-(2 methyl benzoylamino) *N* thiazol 2-yl benzamide
LC/MS (m/z) 368 (MH⁺) RT = 2.52 (method A) purity (UV ELSD) 83% 100%
- 20 99 3-Methyl-4-(3-phenyl propionylamino)-*N* thiazol 2-yl benzamide
LC/MS (m/z) 366 (MH⁺), RT = 2.50 (method A) purity (UV, ELSD) 98% 100%
- 100 4-(3,3 Dimethyl butyrylamino)-3 methoxy *N* thiazol 2 yl benzamide
LC/MS (m/z) 348 (MH⁺) RT = 2.68 (method A), purity (UV ELSD) 99% 100%
- 25 101 *rac*-3 Methyl-*N* thiazol 2 yl-4-(3.5.5 trimethyl-hexanoylamino)-benzamide
LC/MS (m/z) 375 (MH⁺), RT = 3.06 (method A), purity (UV ELSD) 100%, 100%
- 102 *rac*-2.3-Dihydro-benzo[1.4]dioxine-2-carboxylic acid [2-methoxy-4-(thiazol
30 2 ylcarbamoyl)-phenyl] amide
LC/MS (m/z) 412 (MH⁺) RT = 2.86 (method A), purity (UV ELSD) 79% 95%
- 103 4-(2,2-Dimethyl propionylamino)-3 methoxy *N*-thiazol-2-yl-benzamide

50
59

LC/MS (m/z) 334 (MH⁺) RT = 2.61 (method A), purity (UV, ELSD) 96%, 100%

104 2-Methoxy-4-(4-methyl benzoylamino)-N-thiazol-2-yl benzamide

LC/MS (m/z) 368 (MH⁺) RT = 2.74 (method A), purity (UV, ELSD) 98%, 99%

5

105 Thiophene-2-carboxylic acid [3-methoxy-4-(thiazol-2-ylcarbamoyl)-phenyl]-amide

LC/MS (m/z) 360 (MH⁺) RT = 2.46 (method A) purity (UV, ELSD) 99%, 100%

10 106 4-(3-Methoxy-benzoylamino)-N-thiazol-2-yl benzamide

LC/MS (m/z) 354 (MH⁺) RT = 2.40 (method A), purity (UV, ELSD) 98%, 100%

107 8-(2-Cyclopentyl-acetylamino)-2,3-dihydro-benzo[1,4]dioxine-5-carboxylic acid thiazol-2-ylamide

15 LC/MS (m/z) 388 (MH⁺) RT = 2.78 (method A) purity (UV, ELSD) 99%, 100%

108 6-(2-Cyclopentyl acetylamino)-biphenyl-3-carboxylic acid thiazol-2-ylamide

LC/MS (m/z) 407 (MH⁺) RT = 3.08 (method A) purity (UV, ELSD) 94%, 100%

20 109 4-(2-Cyclopentyl-acetylamino)-3-(2-methoxy-ethoxy)-N-thiazol-2-yl benzamide

LC/MS (m/z) 405 (MH⁺) RT = 2.74 (method A) purity (UV, ELSD) 86%, 96%

110 4-(3,3-Dimethyl-butyrylamino)-2-fluoro-N-thiazol-2-yl benzamide

LC/MS (m/z) 336 (MH⁺), RT = 2.66 (method A), purity (UV, ELSD) 97%, 98%.

25

111 2-Chloro-4-(2-methyl benzoylamino)-N-thiazol-2-yl benzamide

LC/MS (m/z) 373 (MH⁺) RT = 2.60 (method A), purity (UV, ELSD) 90%, 97%

112 4-(2-Fluoro-benzoylamino)-N-thiazol-2-yl benzamide

30 LC/MS (m/z) 342 (MH⁺), RT = 2.34 (method A) purity (UV, ELSD) 97%, 100%.

113 4-(2-Methoxy benzoylamino)-N-thiazol-2-yl benzamide

LC/MS (m/z) 354 (MH⁺), RT = 2.58 (method A), purity (UV, ELSD) 96%, 97%

- 114 Benzo[b]thiophene-2-carboxylic acid [2-methyl-4-(thiazol-2-ylcarbamoyl)-phenyl]-amide
LC/MS (m/z) 394 (MH⁺) RT = 2.77 (method A) purity (UV, ELSD) 100%, 99%
- 5
- 115 5-(3,3-Dimethyl butyrylamino)-biphenyl-2-carboxylic acid thiazol-2-ylamide
LC/MS (m/z) 395 (MH⁺) RT = 2.87 (method A) purity (UV, ELSD) 98%, 100%
- 116 N-(5-Chloro thiazol-2-yl)-4-(3,3-dimethyl butyrylamino)-benzamide
10 LC/MS (m/z) 352 (MH⁺) RT = 3.1 (method A) purity (UV, ELSD) 100%, 100%
- 117 N-(5-Chloro-thiazol-2-yl)-4-(3-methyl-butylamino)-benzamide
LC/MS (m/z) 338 (MH⁺) RT = 2.9 (method A) purity (UV, ELSD) 95%, 98%
- 15 118 N-(5-Chloro thiazol-2-yl)-4-(2-cyclopropyl-acetylamino)-benzamide.
LC/MS (m/z) 336 (MH⁺) RT = 2.7 (method A), purity (UV, ELSD) 88%, 97%.
- 119 4-Butylamino-N-(5-chloro thiazol-2-yl)-benzamide
LC/MS (m/z) 324 (MH⁺) RT = 2.7 (method A) purity (UV, ELSD) 99%, 99%
- 20
- 120 4-Benzoylamino-N-(5-chloro-thiazol-2-yl)-benzamide
LC/MS (m/z) 358 (MH⁺) RT = 2.9 (method A), purity (UV, ELSD) 97%, 99%
- 121 3-Fluoro-N-thiazol-2-yl-4-(4,4,4-trifluoro-3-methyl butylamino)-benzamide
25 LC/MS (m/z) 376 (MH⁺) RT = 2.7 (method A), purity (UV, ELSD) 97%, 72%
- 122 4-(3,3-Dimethyl butylamino)-N-thiazol-2-yl-3-trifluoromethoxy benzamide
LC/MS (m/z) 402 (MH⁺) RT = 3.1 (method A) purity (UV, ELSD) 98%, 99%
- 30 123 4-(3,3-Dimethyl-butylamino)-3-methoxymethyl-N-thiazol-2-yl benzamide
LC/MS (m/z) 362 (MH⁺) RT = 2.6 (method A), purity (UV, ELSD) 86%, 99%.
- 124 4-(3,3-Dimethyl butylamino)-3-propoxy-N-thiazol-2-yl benzamide

LC/MS (m/z) 376 (MH⁺) RT = 3.3 (method A) purity (UV, ELSD) 99%, 97%

125 3-Chloro-4-(3,3-dimethyl butyrylamino)-5-methyl-N-thiazol-2-yl-benzamide

5 4-Amino-3-chloro-5-methyl-N-thiazol-2-yl-benzamide (0.06 mmol) was dissolved in 1,2-dichloroethane (0.75 mL). Pyridine (5.8 µL) and 3,3-Dimethyl-butyryl chloride (10 µL) were added. The reaction mixture was heated to 130°C for 2 h in Personal chemistry microwave oven. The product was filtered off and dried.

LC/MS (m/z) 366.1 (MH⁺) RT = 2.6 (method A), purity (UV, ELSD) 98%, 99%.

10

126 4-(3,3-Dimethyl butyrylamino)-3,5-difluoro-N-thiazol-2-yl benzamide

LC/MS (m/z) 354.0 (MH⁺) RT = 2.5 (method A), purity (UV, ELSD) 91%, 99%

127 4-(3,3-Dimethyl butyrylamino)-3,5-dimethyl N-thiazol-2-yl-benzamide

15 LC/MS (m/z) 345.9 (MH⁺) RT = 2.5 (method A) purity (UV, ELSD) 95%, 99%

128 4-(3,3-Dimethyl butyrylamino) N-thiazol-2-yl-3-trifluoromethyl-benzamide

LC/MS (m/z) 386.2 (MH⁺), RT = 2.9 (method A) purity (UV, ELSD) 95%, 99%

20 **129 3-Chloro-4-(3,3-dimethyl-butyrylamino)-N-thiazol-2-yl-5-trifluoromethyl-benzamide**

LC/MS (m/z) 420.3 (MH⁺) RT = 2.9 (method A) purity (UV, ELSD) 95%, 98%.

130 N-(2,2-Dimethyl-propyl)-N'-thiazol-2-yl-terephthalamide

25 N-Thiazol-2-yl terephthalamic acid (2 mmol) was dissolved in 1,2-dichloroethane (10 mL) and DMF (0.5 mL). DIPEA (2 mmol), 1-(3-dimethylaminopropyl)-3-ethyl-carbodiimide hydrochloride (2 mmol), 1-hydroxybenzotriazole (2 mmol) and 2,2-dimethyl propylamine (2.4 mmol) was added. Stirred over night at room temperature, then 2.4 mmol HCl (2M) was added along with water (3 mL). The
30 reaction mixture was filtered, the precipitate re-dissolved in ethyl acetate and extracted with NaOH (2M), dried over MgSO₄, filtered and evaporated.

Yield 16%

¹H NMR (D₆-DMSO) 0.92 (s, 9H) 3.13 (d, 2H), 7.30 (d, 1H) 7.58 (d, 1H), 7.98 (d, 2H) 8.16 (d, 2H), 8.52 (t, 1H) 12.76 (br s, 1H)

5 131 3.5 Dichloro-4-(3,3-dimethyl butyrylamino)-*N*-thiazol-2-yl benzamide

4-Amino benzoic acid (36 mmol) was suspended in 1,2-dichloroethane. Pyridine (44 mmol) was added followed by drop wise addition of 3,3-dimethyl-butyryl chloride (44 mmol). The mixture was stirred over night at ambient temperature, and then filtered. The solids were washed with 1,2-dichloroethane and dried *in vacuo*.

10 Yield: 55%

¹H NMR (D₆ DMSO) 1.02 (t, 9H) 2.22 (s, 2H), 7.71 (d, 2H), 7.88 (d, 2H) 10.09 (s, 1H) 12.68 (br 1H)

4-(3,3-Dimethyl-butyrylamino) benzoic acid (2 mmol) was dissolved in DMF (5 mL),
15 *N*-chlorosuccinimide (8.5 mmol) was added portion wise. The reaction mixture was stirred at 40 °C over night. Another 8.5 mmol *N*-chlorosuccinimide was added, the reaction mixture was then stirred over night at 50 °C. Another 4.3 mmol *N*-chlorosuccinimide was added, stirring was continued at 50 °C for 2h. This was repeated 5 times. Water (30 mL) was added, the formed precipitate was filtered off, washed with
20 water and dried *in vacuo*.

Yield 82%

¹H NMR (D₆ DMSO) 1.07 (s, 9H) 2.26 (s, 2H), 7.95 (s, 2H) 9.91 (s, 1H)

3,5-Dichloro-4-(3,3-dimethyl butyrylamino)-benzoic acid (1.7 mmol) was suspended
25 in 1,2-dichloroethane (15 mL) and DMF (150 µL) under an argon atmosphere. Oxalylchloride (2M in dichloromethane, 1.02 mL) was added slowly to the stirred suspension. After stirring at room temperature for 1h the solvent was removed by evaporation under reduced pressure, and the reaction mixture was re-dissolved in 1,2-dichloroethane (15 mL). A suspension of 2-amino thiazole (1.7 mmol) and
30 pyridine (1.7 mmol) in 1,2-dichloroethane (5 mL) was added portion wise. The reaction mixture was stirred at 50 °C over night. The reaction mixture evaporated and re-dissolved in ethyl acetate, then washed with NaOH (0.1M). The organic phase was dried over MgSO₄, filtered and evaporated. The crude was re-crystallized from EtOH.

Yield: 7% (3% overall)

¹H NMR (D₆ DMSO) 1.08 (s, 9H), 2.27 (s, 2H), 7.31 (d, 1H), 7.58 (d, 1H), 8.20 (s, 1H), 9.92 (s, 1H), 12.87 (br s, 1H)

5 132 4-(3 *tert* Butyl ureido)-*N* thiazol-2-yl benzamide

4-Amino-*N*-thiazol-2-yl benzamide (0.46 mmol) was suspended in 1,2-dichloroethane (5 mL) and 2-isocyanato-2-methylpropane (2.3 mmol) was added. The reaction mixture was heated at 140 °C by microwave irradiation for 3.5 h. The reaction mixture was evaporated to dryness and purified by preparative HPLC-MS.

10 Yield: 11%

LC/MS (m/z) 372 (MH⁺) RT = 2.21 (method A) purity (UV ELSD) 95%, 98%

133 [4-(Thiazol-2-ylcarbamoyl)-phenyl]-carbamic acid 2,2-dimethylpropyl ester

4-Amino-*N*-thiazol-2-yl benzamide (0.46 mmol) was suspended in 1,2-dichloroethane (5 mL) and DIPEA (2.3 mmol) and 2,2-dimethylpropyl chloroformate (0.46 mmol) was added. The reaction mixture was stirred at 50 °C for 24 h and 70 °C for 24 h. The crude mixture was evaporated to dryness and purified by preparative HPLC-MS.

Yield: 28%

¹H NMR (D₆ DMSO) 0.96 (s, 9H), 3.84 (s, 2H), 7.26 (d, 1H), 7.55 (d, 1H), 7.62 (d, 2H), 8.06 (d, 2H), 10.00 (s, 1H), 12.44 (br 1H).

Pharmacological Testing

The compounds of the invention were tested according to the following methods:

25

A_{2A} efficacy assays

Cloning of the human cDNA encoding the A_{2A} receptor

cDNA was obtained by random primed reverse transcription of human fetal brain RNA (Clontech). A subsequent polymerase chain reaction (PCR) was performed using the cDNA as template and the oligonucleotides TTTACGCGTGGCCATGCCCATCATGGGCTCCTC and TTTCTAGAATCAGGACACTCCTGCTCCATC as primers for the amplification.

The amplification was performed using Pfu polymerase (Stratagene, in accordance with the manufactures recommendation) with an annealing temperature of 54°C. The reaction mixture was analyzed by an agarose gel electrophoresis and a band of 1.2 kb was excised and the DNA eluted. The eluted DNA was digested with the restriction enzymes MluI and XbaI and ligated into a vector, pCIneo, cut with the same enzymes. DNA was isolated and sequenced. CHO cells were transfected with the pCIneo clone expressing the A_{2A} receptor and cells with stable integration of the plasmids were isolated after 2-3 weeks growth in the presence of either 5 mg/ml or 10mg/ml G418

CHO cells transfected with A_{2A} receptors as described above were grown in F12 nutrient mixture (Kraighs modification, Life technologies) with 10% FCS, 1% glutamine and 1% penicillin/streptomycin and 1 mg/mL G418

24 h prior to assay performance, 10000 cells/well were seeded in Costar 96-well plates in media without G418 to 60-80% confluence. The cells were stimulated with NECA (00-9498 final concentration 75 nM) corresponding to about 80% agonist efficacy

The cell media was removed and the cells washed 3 times in 37 °C pre-equilibrated PBS and incubated (on shaker) with 10 µL of a suspension of acceptor beads and 10 µL of a solution of test compound or standard compound (0-10 µM) in darkness for 30 min at 25 °C before addition of 30 µL of a suspension of donor beads and further incubation 60-120 min in darkness. The plates were analysed according to manufacturers instruction (Alpha screen, Perkin Elmer (Pachard Bioscience))

The acceptor beads were suspended in a stimulation buffer (5 mM HEPES, 0.1 % BSA in Hanks balanced salt pH 7.4 w/o phenol red (Gibco)). The donor beads were suspended in a lysis buffer (the stimulation buffer with 0.3% Tween 20 and biotinylated cAMP) according to manufacturers instruction (Alpha screen, Perkin Elmer (Pachard Bioscience))

30

The data were fitted with non linear regression, and IC₅₀ and K_i values were calculated from the equations

$$IC_{50} = ([I] / (100 / (100 - \%INH))) / (1 + ([ag] / EC_{50}))$$

and

$$K_i = IC_{50} / (1 + [ag] / EC_{50}),$$

- 5 where [I] is the inhibitor concentration, [ag] is the assay agonist concentration and
EC₅₀ is the agonist concentration required for half maximal effect

A_{2A} binding assay

10 Membrane preparations for A_{2A} binding analysis

Expression in insect cells

- The human A_{2A} encoding DNA were excised from the pCIneo constructs by MluI and
XbaI and subcloned into the pFASTBAC2 vector out with XbaI and BsaHI. The
15 inserts were recombined into the baculo vector using the Bac-to-Bac® system
(Invitrogen). The generation and isolation of baculo virus was performed as described
by the distributor (Invitrogen). High Five cells (Invitrogen) was grown at 27°C in
suspension to a density of 1*10⁶ and infected with a MOI of 0.5. The cells are
harvested 72 h post infection and membranes prepared.

20

High five cells expressing A_{2A} receptors were homogenized in 50 mM tris-buffer pH
7.4 in an ultra Turrax homogenisator. The membranes were diluted to a concentration
of 0.6 mg/ml and 2U Adenosine deaminase (Roche)/ml membrane suspension was
added. The solution was preincubated 30 min at 37 °C before use.

25

A_{2A} binding analysis

- Binding assay was performed in 96 well flat bottom plate and initiated by mixing 10.6
µg protein/well with solutions of standard compounds or test compounds (final
concentrations 0.10 µM) and 1 nM final concentration of ³H-ZM241385 (R1036 from
30 Tocris). All test compounds were diluted in 50 nM trisbuffer from DMSO-stocks (2
mM or 10 mM). The reactions (final volume = 200 µL) were incubated for 30 min at
25 °C and washed on Unifilter GF/B with water. The filters were dried 20 min (37 °C)

before addition of 35 µl Microscint-0 or Optiphase supermix and counting in a Trilux counter for 1 min.

The data were fitted with non linear regression, and IC_{50} and K_i values were
5 calculated from the equations

$$IC_{50} = ([I] / (100 / (100 - \%INH)) / (1 + ([L] / K_D))$$

and

$$K_i = IC_{50} / (1 - [L] / K_D)$$

10

where $[I]$ is the inhibitor concentration, and $[L]$ and K_D are concentration and dissociation equilibrium constant of the radiotracer respectively

The exemplified compounds 1-119 of the invention are A_{2A} receptors antagonists
15 having a human A_{2A} binding affinity (K_i) of 530 nM or less

Formulation Examples

The pharmaceutical formulations of the invention may be prepared by conventional
20 methods in the art.

For example Tablets may be prepared by mixing the active ingredient with ordinary
adjuvants and/or diluents and subsequently compressing the mixture in a conventional
tableting machine. Examples of adjuvants or diluents comprise Corn starch, potato
25 starch, talcum, magnesium stearate, gelatine, lactose, gums, and the like. Any other
adjuvants or additives usually used for such purposes such as colourings, flavourings,
preservatives etc may be used provided that they are compatible with the active
ingredients.

30 Solutions for injections may be prepared by dissolving the active ingredient and
possible additives in a part of the solvent for injection, preferably sterile water,
adjusting the solution to the desired volume, sterilising the solution and filling it in

67

suitable ampoules or vials. Any suitable additive conventionally used in the art may be added, such as tonicity agents, preservatives, antioxidants, etc.

Typical examples of recipes for the formulation of the invention are as follows:

5	1)	Tablets containing 5.0 mg of a compound of the invention calculated as the free base:	
		Compound 1	5.0 mg
		Lactose	60 mg
		Maize starch	30 mg
10		Hydroxypropylcellulose	2.4 mg
		Microcrystalline cellulose	19.2 mg
		Croscarmellose Sodium Type A	2.4 mg
		Magnesium stearate	0.84 mg
15	2)	Tablets containing 0.5 mg of a compound of the invention calculated as the free base:	
		Compound 1	0.5 mg
		Lactose	46.9 mg
		Maize starch	23.5 mg
20		Povidone	1.8 mg
		Microcrystalline cellulose	14.4 mg
		Croscarmellose Sodium Type A	1.8 mg
		Magnesium stearate	0.63 mg
25	3)	Syrup containing per millilitre:	
		Compound 1	25 mg
		Sorbitol	500 mg
		Hydroxypropylcellulose	15 mg
		Glycerol	50 mg
30		Methyl paraben	1 mg
		Propyl-paraben	0.1 mg
		Ethanol	0.005 mL
		Flavour	0.05 mg

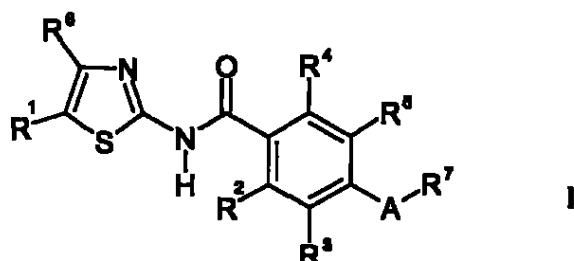
		Saccharin sodium	0.5 mg
		Water	ad 1 mL
5	4)	Solution for injection containing per millilitre	
		Compound 1	0.5 mg
		Sorbitol	5.1 mg
		Acetic Acid	0.05 mg
		Saccharin sodium	0.5 mg
10		Water	ad 1 mL

89
69

Claims

1 Use of a compound of formula I

5



wherein R^1 and R^6 are independently hydrogen, C_{1-6} -alkyl or halogen,

- 10 R^2 - R^5 are independently selected from the group consisting of hydrogen, halogen, cyano, OH, NH_2 , nitro, C_{1-6} -alkyl, aryl, aryl- C_{1-6} -alkyl, heteroaryl- C_{1-6} -alkyl, C_{3-8} -cycloalkyl, C_{3-8} -cycloalkyl- C_{1-6} -alkyl, C_{1-6} -alkoxy, aryl- C_{1-6} -alkoxy, C_{1-6} -alkyl amino and aryl- C_{1-6} -alkylamino wherein each alkyl, alkoxy or aryl may be optionally substituted with one or more halogen, cyano, C_{1-6} -alkyl, C_{1-6} -alkoxy or C_{1-6} -alkoxy
- 15 C_{1-6} alkoxy

or R^4 and R^5 together are $X-(CH_2)_n-Y$ wherein X and Y independently are selected from the group consisting of CH_2 , and NH and O, n is 1, 2 or 3 and R^2 and R^3 are as defined above,

20

A is $*NR^8CO$, $*CO-NR^9$, $*NR^8CS$ or $*CSNR^9$ in which R^8 and R^9 are independently selected from the group consisting of hydrogen and C_{1-6} -alkyl, or R^8 together with R^9 are C_{2-3} -alkylene or CH_2CH_2O wherein the oxygen is attached to the phenyl ring, and the * indicates the atom that is attached to the phenyl ring,

25

and R^7 is selected from the group consisting of C_{1-6} -alkyl, aryl, heteroaryl, aryl- C_{1-6} -alkyl, heteroaryl- C_{1-6} -alkyl, C_{3-8} -cycloalkyl, C_{3-8} -cycloalkyl- C_{1-6} -alkyl, C_{1-6} -alkoxy, aryl- C_{1-6} -alkoxy, heteroaryl- C_{1-6} -alkoxy, C_{1-6} -alkylamino, aryl- C_{1-6} -alkyl

amino, heteroaryl-C₁₋₆-alkylamino di-(C₁₋₆-alkyl)-amino, 2,3-dihydrobenzo-
 [1,4]dioxin-2-yl or adamantan-1-yl methyl wherein each alkyl and cycloalkyl may be
 optionally substituted with one or more halogen, cyano, hydroxy, oxo, C₁₋₆-alkoxy or
 NR¹⁰R¹¹ wherein R¹⁰ and R¹¹ independently are hydrogen or C₁₋₆-alkyl, or R¹⁰ and
 5 R¹¹ together with the nitrogen form a 5, 6 or 7 membered aliphatic ring which
 optionally may contain one further heteroatom selected from N and O, and each aryl
 may be optionally substituted with one or more halogen, cyano, hydroxy, nitro,
 C₁₋₆-alkyl, C₁₋₆-alkoxy, C₁₋₆-acyl, C₁₋₆-acyloxy, NR¹⁰R¹¹ wherein R¹⁰ and R¹¹
 10 independently are hydrogen or C₁₋₆-alkyl or R¹⁰ and R¹¹ together with the nitrogen
 form a 5, 6 or 7 membered aliphatic ring which optionally may contain one further
 heteroatom selected from N and O or a group Z-(CH₂)_m-W wherein Z and W are
 attached to two adjacent carbon atoms and independently are selected from the group
 consisting of CH₂, NH and O and m is 1, 2 or 3 provided that when R⁷ is attached to
 nitrogen, then R⁷ is not C₁₋₆-alkoxy, aryl-C₁₋₆-alkoxy, heteroaryl-C₁₋₆-alkoxy,
 15 C₁₋₆-alkylamino, aryl-C₁₋₆-alkylamino, heteroaryl-C₁₋₆-alkylamino or di-(C₁₋₆-alkyl)-
 amino

and pharmaceutically acceptable addition salts thereof;

20 for the manufacture of a medicament for treatment of a disease where an A_{2A}-receptor
 is implicated.

2 Use of a compound according to claim 1 wherein the disease where an A_{2A}-
 receptor is implicated, is selected from the group consisting of Parkinson's Disease,
 25 Alzheimer's Disease, Huntington's disease, epilepsy, cerebral ischemia,
 haemorrhagic stroke, neonatal ischemia and hypoxia, subarachnoid haemorrhage,
 traumatic brain injury, brain damage following cardiac arrest, and for the treatment of
 depression and psychosis disorders

30 3 Use of a compound according to claim 2 wherein the disease where an A_{2A}-
 receptor is implicated, is Parkinson's disease.

2/

4 Use of a compound according to any of claims 1-3 characterised in that A is $^*NR^8-CO$ or $^*CO-NR^9$

5 Use of a compound according to claims 4 characterised in that A is $^*NR^8-CO$

5

6 Use of a compound according to any of claims 1-5 characterised in that R^7 is selected from the group consisting of C_{1-8} -alkyl, preferably C_{3-8} -alkyl and even more preferred C_{4-8} -alkyl which is branched at the β -position, C_{3-8} -cycloalkyl methyl, C_{3-8} -cycloalkyl, methylphenyl, methoxybenzyl and thiophen-2-yl methyl, wherein
10 each alkyl or cycloalkyl may be unsubstituted or substituted with oxo

7 Use of a compound according to any of claims 1-6 characterised in that R^8 is hydrogen

15 8 Use of a compound according to any of claims 1-7 characterised in that R^9 is hydrogen.

9 Use of a compound according to any of claims 1-8 characterised in that R^6 is hydrogen.

20

10 Use of a compound according to any of claims 1-9 characterised in that R^1 is hydrogen, methyl or chloro, preferably hydrogen.

11 Use of a compound according to any of claims 1-10 characterised in that R^{2-5} are
25 independently selected from the group consisting of hydrogen, halogen, C_{1-6} -alkyl, preferably methyl, C_{1-6} -alkoxy and C_{1-6} -alkoxy- C_{1-6} -alkoxy preferably 2-methoxy-ethoxy

12 Use of a compound according to claim 11 characterised in that R^2 and R^4 are
30 independently selected from the group consisting of hydrogen, C_{1-6} -alkoxy and C_{1-6} -alkoxy- C_{1-6} -alkoxy, preferably 2-methoxy-ethoxy

13 Use of a compound according to claim 11 or 12 characterised in that R³ and R³ are independently selected from the group consisting of hydrogen, halogen, C₁₋₆-alkyl, preferably methyl, C₁₋₆-alkoxy preferably methoxy C₁₋₆-alkoxy-C₁₋₆-alkoxy preferably 2 methoxy ethoxy trifluoromethyl and trifluoromethoxy

5

14 Use of a compound according to claim 1 characterized in that it is selected from the group consisting of:

- 4-Butyrylamino *N* thiazol 2-yl benzamide,
rac-3-methoxy-4-(3 methyl-4-oxo-pentanoylamino) *N*-thiazol-2-yl-benzamide,
 10 *rac*-4-(3-methyl-pentanoylamino)-*N* thiazol-2-yl-benzamide,
 4-hexanoylamino-3 methyl *N* thiazol-2-yl benzamide,
 4-(2-cycloheptyl acetylamino)-*N* thiazol 2-yl benzamide
rac-3 methoxy-4-(3 methyl pentanoylamino)-*N* thiazol-2 yl-benzamide,
 4-(2-cycloheptyl-acetylamino)-3 methoxy *N* thiazol 2 yl-benzamide,
 15 *rac*-4-[2-(2-oxo-cyclopentyl)-acetylamino] *N* thiazol 2-yl-benzamide,
 4-hexanoylamino-3-methoxy-*N*-thiazol 2-yl-benzamide,
 3-methyl-4-(4-phenyl butyrylamino)-*N* thiazol-2-yl-benzamide,
 4-(2-cyclohexyl-acetylamino)-*N*-thiazol 2-yl-benzamide,
rac-4-(2-bicyclo[2.2.1]hept-2-yl-acetylamino)-*N*-thiazol 2-yl benzamide,
 20 4-(3,3-dimethyl butyrylamino)-*N*-(4,5-dimethyl thiazol 2-yl) benzamide,
 4-(2-adamantan-1-yl-acetylamino)-*N*-thiazol 2-yl-benzamide,
 4-(3-benzo[1,3]dioxol-5-yl propionylamino)-3-methyl-*N* thiazol 2-yl benzamide,
 4-(3-hydroxy-3-methyl butyrylamino)-3 methoxy *N*-thiazol-2-yl benzamide,
 4-(4-fluoro benzoylamino)-3 methoxy *N*-thiazol 2-yl benzamide,
 25 4-benzoylamino-*N* thiazol 2-yl benzamide,
 thiophene-3-carboxylic acid [4-(thiazol 2-ylcarbamoyl)-phenyl]-amide,
N-thiazol 2-yl-4-(2-*o*-tolyl-acetylamino)-benzamide
N-thiazol 2-yl-4-(2-thiophen-3-yl-acetylamino)-benzamide,
 4-(2-cyclopentyl acetylamino) 3-methyl *N* thiazol 2-yl benzamide,
 30 4-(3,3-dimethyl-butylamino)-*N*-thiazol-2-yl-benzamide,
 4-(3,3-dimethyl-butylamino)-3-methyl *N*-thiazol-2-yl benzamide,
 4-(3,3-dimethyl butylamino)-2-methoxy-*N*-thiazol 2-yl benzamide,
 3-chloro-4-(3 methyl butylamino)-*N* thiazol-2-yl-benzamide,

- 3-bromo-4-(3,3-dimethyl-butyrylamino)-*N*-thiazol-2-yl benzamide,
4-(3-methyl butyrylamino)-*N*-thiazol-2-yl-benzamide,
3-bromo-4-(3-methyl-butyrylamino)-*N*-thiazol-2-yl benzamide,
4-(2-cyclopentyl-acetylamino)-*N*-thiazol-2-yl benzamide,
5 3-methyl-4-(3-methyl butyrylamino)-*N*-thiazol-2-yl-benzamide,
3-chloro-4-(cyclopentanecarbonyl-amino)-*N*-thiazol-2-yl benzamide,
3-chloro-4-(2-methyl benzoylamino)-*N*-thiazol-2-yl benzamide,
3-bromo-4-(cyclopentanecarbonyl-amino)-*N*-thiazol-2-yl-benzamide,
4-(cyclopentanecarbonyl-amino)-*N*-thiazol-2-yl benzamide,
10 4-(cyclopentanecarbonyl-amino)-3-methyl *N*-thiazol-2-yl benzamide,
cycloheptanecarboxylic acid [2-bromo-4-(thiazol-2-ylcarbamoyl)-phenyl]-amide,
4-isobutyrylamino-2-methoxy *N*-thiazol-2-yl-benzamide,
8-(3,3-dimethyl butyrylamino)-2,3-dihydro-benzo[1,4]dioxine-5-carboxylic acid
thiazol-2-ylamide,
15 3-bromo-4-butyrylamino-*N*-thiazol-2-yl benzamide,
2-methoxy-4-(3-methyl butyrylamino)-*N*-thiazol-2-yl benzamide
cycloheptanecarboxylic acid [4-(thiazol-2-ylcarbamoyl)-phenyl]-amide,
rac-2-methoxy-4-(2-methyl butyrylamino)-*N*-thiazol-2-yl-benzamide,
4-(cyclopentanecarbonyl-amino)-2-methoxy-*N*-thiazol-2-yl-benzamide,
20 3-bromo-4-(2-methyl benzoylamino)-*N*-thiazol-2-yl benzamide,
3-chloro-4-(3,3-dimethyl butyrylamino)-*N*-thiazol-2-yl benzamide,
4-(2-cyclopentyl-acetylamino)-2-propoxy-*N*-thiazol-2-yl benzamide,
4-(3,3-dimethyl butyrylamino)-2-propoxy *N*-thiazol-2-yl benzamide,
4-(2-cyclopentyl-acetylamino)-3-fluoro-*N*-thiazol-2-yl benzamide,
25 4-(3-methyl butyrylamino)-2-propoxy-*N*-thiazol-2-yl benzamide,
3-fluoro-4-(3-methyl-butyrylamino)-*N*-thiazol-2-yl-benzamide,
4-butyrylamino-3-fluoro-*N*-thiazol-2-yl-benzamide,
4-butyrylamino-2-propoxy-*N*-thiazol-2-yl-benzamide,
3-fluoro-4-(2-methyl-benzoylamino)-*N*-thiazol-2-yl-benzamide,
30 cycloheptanecarboxylic acid [2-fluoro-4-(thiazol-2-ylcarbamoyl)-phenyl]-amide,
4-(cyclopentanecarbonyl-amino)-3-fluoro-*N*-thiazol-2-yl-benzamide,
4-(3,3-dimethyl-butyrylamino)-2-(2-methoxy-ethoxy)-*N*-thiazol-2-yl-benzamide,
3-fluoro-4-(3-methyl-benzoylamino)-*N*-thiazol-2-yl-benzamide,

2/

- rac*-3 fluoro-*N* thiazol-2-yl-4-(3,5,5 trimethyl hexanoylamino)-benzamide,
 4-(2-cyclopentyl-acetylamino) 2-(2-methoxy-ethoxy) *N*-thiazol-2-yl-benzamide,
 4-(2-methyl benzoyl)-3,4-dihydro-2H benzo[1,4]oxazine-7-carboxylic acid thiazol
 2-ylamide,
- 5 4-(3,3-dimethyl butyrylamino)-3 fluoro-*N* thiazol 2-yl benzamide,
 4-(3,3-dimethyl butyrylamino) 2-methyl *N*-thiazol-2-yl benzamide,
 5-chloro-4-(3,3-dimethyl-butyrylamino) 2-methoxy *N*-thiazol 2-yl benzamide,
 4-(3,3-dimethyl butyrylamino)-*N*-(5 methyl thiazol 2-yl) benzamide,
 5-chloro-2 methoxy-4-(3 methyl butyrylamino)-*N* thiazol 2-yl-benzamide,
- 10 4-(2-methyl-benzoylamino) *N*-(5-methyl-thiazol-2-yl)-benzamide,
 1 (3,3-dimethyl-butyryl)-1,2,3,4-tetrahydro-quinoline-6-carboxylic acid thiazol 2-yl-
 amide,
 5-chloro-2-methoxy-4-(2-methyl benzoylamino) *N* thiazol-2-yl-benzamide
 1 (3 methyl butyryl) 1,2,3,4 tetrahydro-quinoline-6-carboxylic acid thiazol-2 yl
 15 amide,
 1 (3,3-dimethyl butyryl)-2,3-dihydro-1*H* indole-5-carboxylic acid thiazol 2-ylamide,
 4-[(3,3-dimethyl butyryl)-methyl-amino]-*N* thiazol-2 yl benzamide,
 4-[(2-cyclopentyl-acetyl) propyl-amino] *N* thiazol-2-yl benzamide,
 2-(2-methoxy-ethoxy)-4-(3 methyl butyrylamino)-*N*-thiazol-2-yl-benzamide,
- 20 *rac*-2-propoxy *N*-thiazol 2-yl-4-(3,5,5 trimethyl hexanoylamino) benzamide,
rac-*N*-thiazol 2-yl-4-(3,5,5 trimethyl hexanoylamino)-benzamide,
 4-(3-cyclopentyl propionylamino) *N* thiazol 2 yl benzamide,
 4-(2-cyclopentyl-acetylamino)-3 methoxy *N* thiazol 2-yl benzamide,
 cycloheptanecarboxylic acid [2 methyl-4-(thiazol 2-ylcarbamoyl)-phenyl] amide,
- 25 3 methoxy-4-(3-phenyl propionylamino)-*N* thiazol 2-yl benzamide,
 cycloheptanecarboxylic acid [2-chloro-4-(thiazol-2 ylcarbamoyl)-phenyl]-amide,
 4-[2-(3 methoxy-phenyl)-acetylamino]-3 methyl *N* thiazol 2-yl-benzamide,
 3 bromo-4-(2-cyclopentyl-acetylamino)-*N*-thiazol 2 yl-benzamide,
 4-butyrylamino-3-chloro-*N*-thiazol 2-yl-benzamide,
- 30 5-chloro-4-(2-cyclopentyl-acetylamino)-2-methoxy-*N* thiazol-2 yl-benzamide,
 5-chloro-4-(cyclopentanecarbonyl amino)-2-methoxy *N* thiazol-2-yl-benzamide,
 4-(cyclohexanecarbonyl amino)-2 methoxy *N*-thiazol 2 yl benzamide,
 2-methoxy-4-(4-methoxy benzoylamino)-*N*-thiazol 2 yl benzamide,

25

- 3-methoxy-4-phenylacetyl-amino-*N*-thiazol-2-yl-benzamide,
 3-methyl-*N*-thiazol-2-yl-4-(2-thiophen-2-yl-acetyl-amino)-benzamide,
 3-chloro-4-(2-cyclopentyl-acetyl-amino)-*N*-thiazol-2-yl-benzamide,
 4-(4-methoxy-benzoyl-amino)-3-methyl-*N*-thiazol-2-yl-benzamide
 5 4-butyryl-amino-3-methyl-*N*-thiazol-2-yl-benzamide,
 4-(2-chloro-benzoyl-amino)-3-methyl-*N*-thiazol-2-yl-benzamide,
 4-(2,5-di-chloro-benzoyl-amino)-3-methyl-*N*-thiazol-2-yl-benzamide,
 4-(2-chloro-benzoyl-amino)-2-methoxy-*N*-thiazol-2-yl-benzamide,
 4-(2-ethyl-butyryl-amino)-2-methoxy-*N*-thiazol-2-yl-benzamide,
 10 2-methoxy-4-(2-methyl-benzoyl-amino)-*N*-thiazol-2-yl-benzamide,
 3-methyl-4-(3-phenyl-propionyl-amino)-*N*-thiazol-2-yl-benzamide,
 4-(3,3-dimethyl-butyryl-amino)-3-methoxy-*N*-thiazol-2-yl-benzamide,
rac-3-methyl-*N*-thiazol-2-yl-4-(3,5,5-trimethyl-hexanoyl-amino)-benzamide,
rac-2,3-dihydro-benzo[1,4]dioxine-2-carboxylic acid [2-methoxy-4-(thiazol-2-yl
 15 carbamoyl)-phenyl]-amide,
 4-(2,2-dimethyl-propionyl-amino)-3-methoxy-*N*-thiazol-2-yl-benzamide,
 2-methoxy-4-(4-methyl-benzoyl-amino)-*N*-thiazol-2-yl-benzamide,
 thiophene-2-carboxylic acid [3-methoxy-4-(thiazol-2-yl-carbamoyl)-phenyl]-amide,
 4-(3-methoxy-benzoyl-amino)-*N*-thiazol-2-yl-benzamide,
 20 8-(2-cyclopentyl-acetyl-amino)-2,3-dihydro-benzo[1,4]dioxine-5-carboxylic acid
 thiazol-2-ylamide,
 6-(2-cyclopentyl-acetyl-amino)-biphenyl-3-carboxylic acid thiazol-2-ylamide,
 4-(2-cyclopentyl-acetyl-amino)-3-(2-methoxy-ethoxy)-*N*-thiazol-2-yl-benzamide
 4-(3,3-dimethyl-butyryl-amino)-2-fluoro-*N*-thiazol-2-yl-benzamide,
 25 2-chloro-4-(2-methyl-benzoyl-amino)-*N*-thiazol-2-yl-benzamide,
 4-(2-fluoro-benzoyl-amino)-*N*-thiazol-2-yl-benzamide,
 4-(2-methoxy-benzoyl-amino)-*N*-thiazol-2-yl-benzamide,
 benzo[*b*]thiophene-2-carboxylic acid [2-methyl-4-(thiazol-2-yl-carbamoyl)-phenyl]-
 amide,
 30 5-(3,3-dimethyl-butyryl-amino)-biphenyl-2-carboxylic acid thiazol-2-ylamide,
N-(5-chloro-thiazol-2-yl)-4-(3,3-dimethyl-butyryl-amino)-benzamide,
N-(5-chloro-thiazol-2-yl)-4-(3-methyl-butyryl-amino)-benzamide,
N-(5-chloro-thiazol-2-yl)-4-(2-cyclopropyl-acetyl-amino)-benzamide,

26

- 4-butrylamino N-(5-chloro-thiazol-2-yl)-benzamide,
 4-benzoylamino-N-(5-chloro-thiazol-2-yl)-benzamide,
 3-fluoro-N-thiazol-2-yl-4-(4,4,4-trifluoro-3-methyl-butrylamino)-benzamide,
 4-(3,3-dimethyl-butrylamino)-N-thiazol-2-yl-3-trifluoromethoxy-benzamide,
 5 4-(3,3-dimethyl-butrylamino)-3-methoxymethyl-N-thiazol-2-yl-benzamide,
 4-(3,3-dimethyl-butrylamino)-3-propoxy-N-thiazol-2-yl-benzamide,
 3-chloro-4-(3,3-dimethyl-butrylamino)-5-methyl-N-thiazol-2-yl-benzamide,
 4-(3,3-dimethyl-butrylamino)-3,5-difluoro-N-thiazol-2-yl-benzamide,
 4-(3,3-dimethyl-butrylamino)-3,5-dimethyl-N-thiazol-2-yl-benzamide,
 10 4-(3,3-dimethyl-butrylamino)-N-thiazol-2-yl-3-trifluoromethyl-benzamide,
 3-chloro-4-(3,3-dimethyl-butrylamino)-N-thiazol-2-yl-5-trifluoromethyl-benzamide,
 N-(2,2-dimethyl-propyl)-N'-thiazol-2-yl-terephthalamide,
 3,5-dichloro-4-(3,3-dimethyl-butrylamino)-N-thiazol-2-yl-benzamide,
 4-(3-*tert*-butyl-ureido)-N-thiazol-2-yl-benzamide, and
 15 [4-(thiazol-2-ylcarbamoyl)-phenyl]-carbamic acid 2,2-dimethyl-propyl ester

15 A pharmaceutical composition comprising a compound of formula I according to any of claims 1-14 provided that if A is $^*NR^8-CO$, and R^{1-6} and R^8 all are hydrogen, then R^7 is not thiophen-2-yl,

20

and provided that if A is $^*NR^8-CO$, R^{2-6} and R^8 all are hydrogen, and R^1 is *i*-propyl then R^7 is not methyl or benzyl

and provided that if A is $^*NR^8-CO$, R^2 , R^{4-6} and R^8 all are hydrogen, R^3 is iodine and
 25 R^1 is *i*-propyl then R^7 is not methyl

and provided that if A is $^*NR^8-CO$, R^1 , R^{3-6} and R^8 all are hydrogen and R^2 is hydroxy then R^7 is not methyl or ethoxy

30 16 A compound of formula I according to any of claims 1-14 provided that if A is $^*NR^8-CO$ and R^{1-6} and R^8 all are hydrogen, then R^7 is not selected from the group consisting of C_{1-4} -alkyl, pentan-3-yl, trifluoromethyl, pyrimidyl, furan-2-yl, thiophen-2-yl, substituted or unsubstituted phenyl or substituted or unsubstituted benzyl,

and provided that if A is $^*NR^8-CO$, R^{2-6} and R^8 all are hydrogen, and R^1 is *i*-propyl then R^7 is not methyl or benzyl,

- 5 and provided that if A is $^*NR^8-CO$, R^2 , R^{4-6} and R^8 all are hydrogen, R^3 is iodine and R^1 is *i*-propyl then R^7 is not methyl,

and provided that if A is $^*NR^8-CO$, R^1 , R^{3-6} and R^8 all are hydrogen and R^2 is hydroxy then R^7 is not methyl or ethoxy

10

and provided that if A is $^*NR^8-CO$, R^2 , R^{4-6} and R^8 all are hydrogen, R^2 is nitro and R^7 is methyl then R^1 is not hydrogen or methyl

- 15 and provided that if A is $^*CO-NR^9$, R^1 , R^6 and R^9 all are hydrogen, and R^7 is thiazol 2-yl, then R^{3-5} are not all hydrogen or all fluor

and provided that if A is $^*CO-NR^9$, R^{2-5} and R^9 all are hydrogen, and R^6 is methyl, then R^1 may not be hydrogen if R^7 is 4-methyl-thiazol 2 yl and R^1 may not be methyl if R^7 is 4,5-dimethyl thiazol 2 yl.

Derivados de N-tiazol-2-il-benzamida

Campo de la invención

Los compuestos de la presente invención pertenecen a una nueva clase de derivados de N-tiazol-2-il-benzamida que tienen afinidad para el receptor de adenosina 2A (A_{2A}). Los compuestos son ligandos del receptor A_{2A} tales como antagonistas, agonistas, agonistas inversos o agonistas parciales y son útiles en el tratamiento de trastornos neurológicos y psiquiátricos donde hay compromiso de un receptor A_{2A} . Ejemplos de enfermedades que comprometen un receptor A_{2A} son la enfermedad de Parkinson (EP), enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Huntington, epilepsia, isquemia cerebral, ACV hemorrágico, hipoxia e isquemia neonatales, hemorragia subaracnoidea, lesión cerebral traumática, daño cerebral como consecuencia de paro cardíaco, además los compuestos se usan para el tratamiento de la depresión y trastornos psicóticos.

Antecedentes de la invención

La adenosina se presenta en todas las células de organismos mamíferos entre ellas las neuronas y neurogliocitos donde modula una diversidad de importantes procesos fisiológicos. La acción de la adenosina es mediada por receptores específicos que pertenecen a la familia de los receptores acoplados a proteína G. Se han clonado y caracterizado cuatro receptores de adenosina A_1 , A_{2A} , A_{2B} y A_3 (Fredholm y col 1994 *Pharmac Rev* 46 143-156). Las principales vías de señalización intracelular comprometen la formación de AMPc en donde los receptores A_1 y A_3 provocan la inhibición de adenilato ciclasa y los receptores A_{2A} y A_{2B} la activan (Olah y col *Pharmacol Ther* 2000 85 55-75).

Todos los receptores de adenosina se han localizado en el SNC (Impagnatiello y col 2000 *Emerg Ther Targets* 4, 635-644 Rosin y col 1998 *J Comp Neurol* 401 163-186) El receptor que aquí nos interesa A_{2A} se encuentra principalmente en áreas ricas en dopamina tales como los componentes de núcleos basales el cuerpo estriado y núcleo lenticular en varios mamíferos entre ellos humanos Los núcleos basales cuyo componente central es el cuerpo estriado están comprometidos en la integración de la información cortical talámica y límbica con la finalidad de producir comportamientos motores (para reseña ver Svenningsson y col *Prog Neurobiol* 1999 59 355-396)

En el cuerpo estriado los receptores A_{2A} y D_2 de dopamina se encuentran cercanamente ubicados en forma conjunta en las neuronas GABAérgicas estriatolenticulares formando la así denominada vía de salida indirecta del cuerpo estriado que está comprometida en la inhibición motora Los receptores A_{2A} contribuyen al control del comportamiento motor mediante la modulación de la neurotransmisión de GABA dopamina acetilcolina y glutamato de varias maneras Actualmente las interacciones entre receptores A_{2A} y D_2 y en especial las acciones de antagonistas A_{2A} son de gran interés en el tratamiento de la enfermedad de Parkinson (EP) que supone una disminución en los niveles de dopamina Los receptores A_{2A} interactúan tónica y antagónicamente con los receptores D_2 y causan una disminución en la afinidad de los receptores D_2 para dopamina con la estimulación Por lo tanto, los antagonistas A_{2A} pueden tener la capacidad de mejorar el efecto de la dopamina endógena tanto como los agonistas de la dopamina utilizados clínicamente y de incrementar el periodo de respuesta del fármaco dopaminérgico (para detalles y referencias ver por ejemplo Richardson y col 1997, *Trends*

80

Pharmacol Sci 18 338-344 Svenningsson y col *Prog Neurobiol* 1999 59 355-396 Fuxe y col 2001 *Parkinson s Dis Adv* 86 345-353)

Los antagonistas y agonistas del receptor A_{2A} selectivos se han descripto ampliamente en experimentos farmacológicos de comportamiento y neuroprotectores en roedores y primates no humanos (para reseña ver Richardson y col 1997 *Trends Pharmacol Sci* 18 338-344 Ribeiro y col 2003 *Prog Neurobiol* 68 377-392 Ongini y col 2001 *II Farmaco* 56 87-90 Wardas 2003 *Polish J Pharmacology* 54 313-326)

La cercana interacción de receptores D_2 y A_{2A} puede ser claramente ejemplificada en modelos de catalepsia donde los antagonistas del receptor D_2 como así también los agonistas del receptor A_{2A} inducen la catalepsia que es contrarrestada por antagonistas del receptor A_{2A} y agonistas del receptor D_2 respectivamente (ver Svenningsson y col *Prog Neurobiol* 1999 59 355-396 y referencias allí citadas)

En la actualidad muchos investigadores han informado prometedores efectos antiparkinsonianos de antagonistas del receptor A_{2A} . Por ejemplo tanto SCH58261 (2-(2-furanil)-7-(2-feniletíl)-7H-pirazolo[4,3-e][1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidin-5-amina) como KW-6002 (8-[(1E)-2-(3,4-dimetoxifenil)etenil]-1,3-dietil-3,7-dihidro-7-metil-1H-purina-2,6-diona) mejoran las rotaciones contralaterales producidas por una dosis subumbral de levodopa en ratas y ratones con lesión de 6-OHDA (6-hidroxidopamina) unilateral (ver Ongini y col 2001 *Drug Dev Res* 52 379-386 y referencias allí citadas). Además KW-6002 mejora significativamente el daño motor inducido por MPTP (1-metil-4-fenil-1,2,3,6-tetrahidropiridina) en primates no humanos sin causar disquinesias comunmente descriptas para el tratamiento a largo plazo con el agonista de la dopamina L-dopa (Kanda y col 1998 *Ann*

Neurol 43 (4) 507-513 Grondin y col 1999 Neurology 52 (1) 1673-1677
Kanda y col 2000 Exp Neurol 162 321-327)

Por lo tanto los antagonistas del receptor A_{2A} muestran gran potencial como futuras drogas para el tratamiento a largo plazo de pacientes de EP ya que no sólo revierten el daño motor sino que además pueden disminuir o detener el avance de la enfermedad promoviendo la supervivencia celular

Los efectos neuroprotectores de los antagonistas del receptor A_{2A} se han informado recientemente en modelos *in vivo* e *in vitro* de diferentes enfermedades neurodegenerativas (para reseña ver Wardas J Pol J Pharmacol 2002 54(4) 313-26 y Stone T W Adv Exp Med Biol 2002 513 249-80) Los antagonistas de A_{2A} han demostrado ser neuroprotectores en diferentes modelos de EP como en ratones tratados con MPTP y ratas con lesión de 6-OHDA Aquí KW-6002 previno la pérdida funcional de terminales nerviosas dopaminérgicas en el cuerpo estriado como así también previno la gliosis normalmente inducida alrededor de las neuronas degenerantes (Ikeda y col 2002 J Neurochem 80 262-270 Hirsch y col 1999 Adv Neurol 80 9-18 Kanda y col 2000 Ann Neurology 43 (4) 507-513 Lundblad y col J Neurochem 2003 84(6) 1398-410) Se han obtenido resultados similares en modelos experimentales de la enfermedad de Huntington (EH) En modelos de EH en ratas las lesiones de ácido quinolínico o kainato se redujeron luego del uso de antagonistas del receptor A_{2A} de adenosina con una disminución en la pérdida de células del cuerpo estriado y cambios motores (Reggio y col Brain Res 831 (1-2) 12 de junio de 1999 páginas 315-318 Popoli y col 2002 J Neurosci 22 1967-1975) Además se ha demostrado que los antagonistas del receptor A_{2A} disminuyen la muerte celular neuronal luego de la isquemia cerebral en jerbos y ratas adultos y neonatos (Gao Y Phillis J W Life Sci 1994 55(3) PL61-5 Monopoli A y col Neuroreport 1998 9(17) 3955-

9) Se ha informado que los animales de "noqueo" (individuo mutante en el cual se ha reemplazado un gen funcional individual con una forma no funcional del gen) A_{2A} están protegidos contra la isquemia hipóxica neonatal e isquemia focal transiente (Bona E y col *Neuropharmacology* 1997 36(9) 1327-38 Chen J F y col *J Neurosci* 1999 19(21) 9192-200) y contra la liberación de glutamato neurotóxico presináptico inducida por 3NP (ácido 3-nitropropiónico) (Blum D y col *J Neurosci* 2003 23 (12) 5361-9) El efecto neuroprotector de los antagonistas A_{2A} contra la neurodegeneración por la liberación de glutamato ya se ha demostrado en un modelo de rata de daño isquémico a la corteza cerebral (Simpson R E *J Neurochem* 1992 58(5) 1683-90 y O Regan M H y col *Brain Res* 1992 582(1) 22-6)

La protección por antagonistas A_{2A} también se ha informado en astrocitos primarios en un modelo de rata de astrogliosis inducida por bFGF un péptido beta amiloide 25-35 indujo neurotoxicidad en células granulares cerebrales (CGC) y modelo de QA indujo muerte celular neuronal en cultivos de cortes organotípicos de rata (Brambilla R y col *Glia* 2003 agosto 43(2) 190-4 Dall Ignia O P y col *Br J Pharmacol* 2003 abril 138 (7) 1207-9 Tebano M T y col *Eur J Pharmacol* 2002 agosto 30 450 (3) 253-7)

Colectivamente los antagonistas del receptor A_{2A} pueden proteger de manera eficaz diferentes neuronas contra varias formas de neurodegeneración inducida por lesiones (Abbrachio M P Cattabeni F *Brain adenosine Ann N Y Acad Sci* 1999 890 79-92 Ongini E y col *Adenosine A2A receptors and neuroprotection* 1997 825 30-48)

La adenosina y sus análogos inducen efectos "de tipo depresivo" en modelos animales de trastornos psiquiátricos (Minor y col 1994 *Behav Neurosci* 108 265-276 Woodson y col 1998 *Behav Neurosci* 112 399-409) Además se halló que estas carencias en el comportamiento eran

revertidas por antagonistas del receptor A_{2A} de adenosina (Minor y col 2001 *Behav Brain Res* 120 230-212) Otros estudios han demostrado que el tratamiento con adenosina o 2-cloroadenosina aumentaba el tiempo de inmovilidad en la prueba de natación forzada en el ratón otro modelo animal de depresión considerado generalmente confiable (Porsolt y col 1977 *Arch Int Pharmacodyn Ther* 229 327-336)

Se ha demostrado que varios compuestos con afinidad doble para los subtipos de receptores A_{2A} y A_1 conocidos como las 4-amino[1 2 3]triazolo[4 3-*a*]quinoxalinas son activos en la prueba de natación forzada de la rata (Sarges y col 1990 *J Med Chem* 33 2240-2254) lo que indica actividad antidepresiva de las sustancias Más recientemente se halló que los ratones de "noqueo" del receptor A_{2A} eran menos sensibles a las estimulaciones "depresivas" que sus compañeros de jaula naturales (E I Yacoubi y col 2001 *Br J Pharmacol* 134 68-77) Acorde con esta información los antagonistas del receptor A_{2A} SCH58261 y KW6002 redujeron el tiempo de inmovilidad total en la prueba de suspensión de cola del ratón (E I Yacoubi y col 2001 *Br J Pharmacol* 134 68-77) Se halló que los antagonistas SCH58261 y ZM241385 4-(2-[7-amino-2-(2-furil)[1 2 4]triazolo[2 3-*a*][1 3 5]triazin-5-ilamino]-etil)fenol también redujeron la inmovilidad al ser administrados a ratones previamente identificados por tener alto tiempo de inmovilidad mientras que SCH58261 redujo la inmovilidad de los ratones que se criaron selectivamente por su "inutilidad" en este modelo (E I Yacoubi y col 2001 *Br J Pharmacol* 134 68-77)

Los estudios con ratones de "noqueo" A_{2A} sugieren que estos animales muestran una respuesta mitigada a psicoestimulantes tales como anfetamina y cocaína a pesar de que su expresión y afinidades de fijación de receptores D1 y D2 no son afectadas (Chen y col 2000 *Neurosci* 97 195-204) Además la

8x

inactivación de receptores A_{2A} ha demostrado atenuar selectivamente la sensibilización de comportamiento inducida por anfetamina (Chen y col 2003 *Neuropsychopharmacol* 28 1086-1095) Aun más los ratones de noqueo A_{2A} muestran menor sobresalto y PPI (siglas de "inhibición de prepulso") del sobresalto acústico (Wang y col 2003) medidas utilizadas con frecuencia a fin de detectar actividad antipsicótica Otro soporte se encuentra en estudios donde el bloqueo farmacológico de receptores A_{2A} con un antagonista selectivo abolió por completo la inhibición prepulso (PPI) (Nagel y col 2003 *Synapse* 49 279-286) Los psicoestimulantes tales como MK-801 y anfetamina no lograron interrumpir el sobresalto y PPI en ratones A_{2A} KO (Wang y col 2003 *Behav Brain Res* 143 201-207)

Por lo tanto la evidencia presente sugiere que los antagonistas del receptor A_{2A} de adenosina mediante la modulación específica de las vías dopaminérgicas mesoestriadas o mesocorticolímbicas pueden tener propiedades antidepresivas y antipsicóticas

Se han descripto ciertos compuestos de fórmula I en su forma más amplia en varios catálogos químicos de acuerdo con la base de datos del *Chemical Abstracts Registry* sin indicación de ninguna actividad farmacéutica

Ciertos compuestos de fórmula I en donde R^1 es i-propilo se describen en WO 200002602 como útiles en el tratamiento de trastornos proliferativos asociados con la actividad de quinasa celular alterada

En DE855120 se describen dos compuestos de fórmula I en donde R^1 es hidroxil como agentes antituberculosos

En consecuencia los antagonistas del receptor A_{2A} muestran gran potencial como fármacos futuros para el tratamiento a largo plazo de pacientes de EP ya que no sólo revierten el daño motor sino que además pueden

25
85

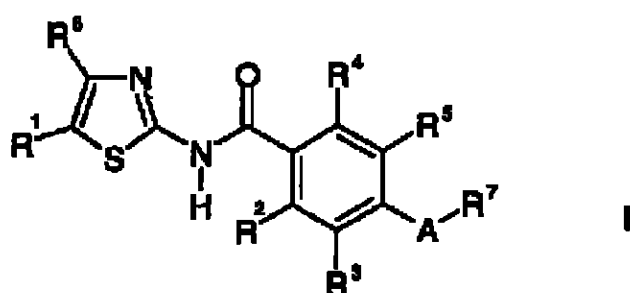
disminuir o detener el avance de la enfermedad promoviendo la supervivencia celular

Por lo tanto se desean nuevos antagonistas del receptor A_{2A}

Sumario de la invención

El objetivo de la presente invención es proveer compuestos antagonistas en el receptor A_{2A}

La presente invención en consecuencia se relaciona con el uso de compuestos de fórmula I



en donde R^1 y R^6 son de manera independiente hidrógeno alquilo C_1 , o halógeno

R^2 - R^5 se seleccionan de manera independiente entre el grupo que consiste en hidrógeno halógeno ciano OH NH_2 nitro alquilo C_1 , arilo aril-alquilo C_1 , heteroaril-alquilo C_1 , cicloalquilo C_3 , cicloalquilo C_3 -alquilo C_1 , alcoxí C_1 , aril-alcoxí C_1 , alquilo C_1 -amino y aril-alquilamino C_1 , en donde cada alquilo alcoxí o arilo puede estar opcionalmente sustituido con uno o más halógeno ciano alquilo C_1 , alcoxí C_1 , o alcoxí C_1 -alcoxí C_1 ,

o R^4 y R^5 juntos son $X-(CH_2)_n-Y$ en donde X e Y se seleccionan de modo independiente entre el grupo que consiste en CH_2 , NH y O n es 1, 2 ó 3 y R^3 y R^3 se definen según lo descripto anteriormente

A es $*NR^8-CO$, $*CO-NR^9$, $*NR^8-CS$ o $*CS-NR^9$ en donde R^8 y R^9 se seleccionan de manera independiente entre el grupo que consiste en hidrógeno y alquilo C_1 , o R^8 junto con R^9 son alquileno C_2 , o CH_2CH_2O en donde el oxígeno está unido al anillo fenilo y el * indica el átomo que está unido al anillo fenilo

y R^7 se selecciona entre el grupo que consiste en alquilo C_1 , arilo heteroarilo, aril-alquilo C_1 , heteroaril-alquilo C_1 , cicloalquilo C_3 , cicloalquilo C_3 -alquilo C_1 , alcoxi C_1 , aril-alcoxi C_1 , heteroaril-alcoxi C_1 , alquilamino C_1 , aril-alquilamino C_1 , heteroaril-alquilamino C_1 , di-(alquilo C_1)-amino, 2,3-dihidrobenczo-[1,4]dioxin-2-ilo o adamant-1-il-metilo en donde cada alquilo y cicloalquilo puede estar opcionalmente sustituido con uno o más halógeno, ciano, hidroxilo, oxo, alcoxi C_1 , o $NR^{10}R^{11}$ en donde R^{10} y R^{11} en forma independiente son hidrógeno o alquilo C_1 , o R^{10} y R^{11} junto con el nitrógeno forman un anillo alifático de 5, 6 ó 7 miembros que en forma opcional puede contener otro heteroátomo seleccionado entre N y O y cada arilo puede estar opcionalmente sustituido con uno o más halógeno, ciano, hidroxilo, nitro, alquilo C_1 , alcoxi C_1 , acilo C_1 , aciloxi C_1 , $NR^{10}R^{11}$ en donde R^{10} y R^{11} en forma independiente son hidrógeno o alquilo C_1 , o R^{10} y R^{11} junto con el nitrógeno forman un anillo alifático de 5, 6 ó 7 miembros que en forma opcional puede contener otro heteroátomo seleccionado entre N y O o un grupo $Z-(CH_2)_m-W$ en donde Z y W están unidos a dos átomos de carbono adyacentes y se seleccionan de manera independiente entre el grupo que comprende CH_2 , NH y O y m es 1, 2 ó 3 siempre que cuando R^7 está unido a nitrógeno entonces R^7 no es alcoxi C_1 , aril-alcoxi C_1 , heteroaril-alcoxi C_1 , alquilamino C_1 , aril-alquilamino C_1 , heteroaril-alquilamino C_1 , o di-(alquilo C_1)-amino

y sus sales de adición farmacéuticamente aceptables
para la elaboración de un medicamento para el tratamiento de una enfermedad donde se presenta compromiso de un receptor de A_{2A}

En un segundo aspecto la presente invención se relaciona con una composición farmacéutica que comprende compuestos de fórmula I según se define anteriormente siempre que si A es $*NR^8-CO$ y $R^{1'}$ y R^8 son todos hidrógeno entonces R^7 no es tiofen-2-ilo

y siempre que si A es $*NR^8-CO$ $R^{1'}$ y R^8 son todos hidrógeno y R^1 es i-propilo entonces R^7 no es metilo ni bencilo

y siempre que si A es $*NR^8-CO$ R^2 $R^{4'}$ y R^8 son todos hidrógeno R^3 es yodo y R^1 es i-propilo entonces R^7 no es metilo

y siempre que si A es $*NR^8-CO$ R^1 $R^{3'}$ y R^8 son todos hidrógeno y R^2 es hidroxilo entonces R^7 no es metilo ni etoxi

En un tercer aspecto la presente invención se relaciona con compuestos de fórmula I según se define anteriormente siempre que si A es $*NR^8-CO$ y $R^{1'}$ y R^8 son todos hidrógeno entonces R^7 no se selecciona entre el grupo que consiste en alquilo C_{1-4} , pentan-3-ilo trifluormetilo pirimidilo furan-2-ilo tiofen-2-ilo fenilo sustituido o no sustituido o bencilo sustituido o no sustituido

y siempre que si A es $*NR^8-CO$ $R^{1'}$ y R^8 son todos hidrógeno y R^1 es i-propilo entonces R^7 no es metilo ni bencilo

y siempre que si A es $*NR^8-CO$ R^2 $R^{4'}$ y R^8 son todos hidrógeno R^3 es yodo y R^1 es i-propilo entonces R^7 no es metilo

y siempre que si A es $*NR^8-CO$ R^1 $R^{3'}$ y R^8 son todos hidrógeno y R^2 es hidroxilo entonces R^7 no es metilo ni etoxi

y siempre que si A es $*NR^8-CO$ R^3 $R^{4'}$ y R^8 son todos hidrógeno R^2 es nitro y R^7 es metilo entonces R^1 no es hidrógeno ni metilo

y siempre que si A es $\ast\text{CO-NR}^9$ R^1 R^6 y R^9 son todos hidrógeno y R^7 es tiazol-2-ilo entonces $\text{R}^{2'}$ no son todos hidrógeno o todos flúor

y siempre que si A es $\ast\text{CO-NR}^9$ $\text{R}^{2'}$ y R^9 son todos hidrógeno y R^6 es metilo entonces R^1 puede no ser hidrógeno si R^7 es 4-metil-tiazol-2-ilo y R^1 puede no ser metilo si R^7 es 4 5-dimetil-tiazol-2-ilo

Los compuestos de la invención son antagonistas de receptores de $\text{A}_{2\text{A}}$ que tienen afinidad de fijación para $\text{A}_{2\text{A}}$ humano (K_1) de 5 μM o menos en general de 1 μM o menos preferentemente de 550 nM o menos más preferentemente de 200 nM o menos aun más preferentemente de 50 nM o menos y con mayor preferencia de 10 nM o menos

Descripción detallada de la invención

En una realización particular la presente invención se relaciona con el uso de dichos compuestos para la elaboración de un medicamento para el tratamiento de una enfermedad donde se presenta compromiso de un receptor A_{2A} seleccionada entre el grupo que consiste en enfermedad de Parkinson (EP) enfermedad de Alzheimer enfermedad de Huntington epilepsia isquemia cerebral ACV hemorrágico hipoxia e isquemia neonatales hemorragia subaracnoidea lesión cerebral traumática daño cerebral como consecuencia de paro cardíaco además los compuestos se usan para el tratamiento de la depresión y trastornos psicóticos

En una realización más particular la presente invención se relaciona con el uso de dichos compuestos para la elaboración de un medicamento para el tratamiento de la enfermedad de Parkinson

En una realización particular la presente invención se relaciona con dichos compuestos en donde A es $*NR^5-CO$ o $*CO-NR^5$ más en particular $*NR^5-CO$

En otra realización particular la presente invención se relaciona con dichos compuestos en donde R^7 se selecciona entre el grupo que consiste en alquilo C_1 , preferentemente alquilo C_2 , y aun más preferentemente alquilo C_4 , ramificado en la posición β cicloalquilo C_3 , -metilo cicloalquilo C_3 , metilfenilo metoxibencilo y tiofen-2-il-metilo en donde cada alquilo o cicloalquilo puede estar no sustituido o sustituido con oxo

En otra realización particular la presente invención se relaciona con dichos compuestos en donde R^8 es hidrógeno

En otra realización particular la presente invención se relaciona con dichos compuestos en donde R^9 es hidrógeno

En otra realización particular la presente invención se relaciona con dichos compuestos en donde R^6 es hidrógeno

En otra realización particular la presente invención se relaciona con dichos compuestos en donde R^1 es hidrógeno metilo o cloro preferentemente hidrógeno

En aun otra realización particular la presente invención se relaciona con dichos compuestos en donde $R^{2,3}$ se seleccionan de manera independiente entre el grupo que consiste en hidrógeno halógeno alquilo $C_{1,6}$ preferentemente metilo alcoxi $C_{1,6}$ y alcoxi $C_{1,6}$ -alcoxi $C_{1,6}$ con mayor preferencia 2-metoxi-etoxi

En una realización más particular la presente invención se relaciona con dichos compuestos en donde R^2 y R^4 se seleccionan de manera independiente entre el grupo que consiste en hidrógeno alcoxi $C_{1,6}$ y alcoxi $C_{1,6}$ -alcoxi $C_{1,6}$ con mayor preferencia 2-metoxi-etoxi

En otra realización más particular la presente invención se relaciona con dichos compuestos en donde R^3 y R^5 se seleccionan de manera independiente entre el grupo que consiste en hidrógeno halógeno alquilo $C_{1,6}$ preferentemente metilo alcoxi $C_{1,6}$ preferentemente metoxi y alcoxi $C_{1,6}$ -alcoxi $C_{1,6}$ con mayor preferencia 2-metoxi-etoxi trifluormetilo y trifluormetoxi

Los compuestos particulares de la invención son los compuestos 1-133 descritos en los ejemplos

Los compuestos de la fórmula general I pueden presentarse como sus isómeros ópticos y dichos isómeros ópticos también están contemplados por la invención En toda la memoria descriptiva y en las reivindicaciones la referencia a compuestos específicos se relaciona con los racematos a menos que se indique lo contrario

El término "alquilo $C_{1,6}$ " se refiere a un grupo alquilo ramificado o no ramificado que tiene desde uno hasta seis átomos de carbono inclusive tal

como metilo etilo 1-propilo 2-propilo 1-butilo 2-butilo 2-metil-2-propilo y 2-metil-1-propilo El término "alquilo C₁₋₈" asimismo se refiere a un grupo alquilo ramificado o no ramificado que tiene desde uno hasta ocho átomos de carbono inclusive

El término "cicloalquilo C₃₋₈" designa un carbociclo monocíclico o bicíclico que tiene tres a ocho átomos C tal como ciclopropilo ciclopentilo ciclohexilo etc

"Halógeno" significa flúor cloro bromo o yodo

Conforme a lo utilizado en este documento el término "acilo" se refiere a un grupo formilo alquilcarbonilo C₁₋₈, arilcarbonilo aril-alquilcarboniloC₁₋₈, cicloalquilcarbonilo C₃₋₈, o cicloalquiloC₃₋₈-alquilcarboniloC₁₋₈,

Los términos alcoxi C₁₋₈, cicloalquiloC₃₋₈-alquiloC₁₋₈, aril-alquiloC₁₋₈, heteroaril-alquiloC₁₋₈, alquilamino C₁₋₈, alquilcarbonilo C₁₋₈, y similares designan dichos grupos en los cuales el grupo alquilo C₁₋₈, arilo heteroarilo y cicloalquilo C₃₋₈, se definen según lo descripto con anterioridad

El término "arilo" se refiere a un grupo aromático carbocíclico tal como fenilo o naftilo en particular fenilo

El término "heteroarilo" se refiere a anillos monocíclicos de 5 miembros tales como 1H-tetrazolilo 3H-1,2,3-oxatiazolilo 3H-1,2,4-oxatiazolilo 3H-1,2,5-oxatiazolilo 1,3,2-oxatiazolilo 1,3,4-oxatiazolilo 1,4,2-oxatiazolilo 3H-1,2,4-dioxazolilo 1,3,2-dioxazolilo 1,4,2-dioxazolilo 3H-1,2,3-ditiazolilo 3H-1,2,4-ditiazolilo 1,3,2-ditiazolilo 1,4,2-ditiazolilo 1,2,3-oxadiazolilo 1,2,4-oxadiazolilo 1,2,5-oxadiazolilo 1,3,4-oxadiazolilo 1,2,3-tiadiazolilo 1,2,4-tiadiazolilo 1,2,5-tiadiazolilo 1,3,4-tiadiazolilo 1H-1,2,3-triazolilo 1H-1,2,4-triazolilo isoxazolilo oxazolilo isotiazolilo tiazolilo 1H-imidazolilo 1H-pirazolilo 1H-pirrolilo furanilo tienilo 1H-pentazol anillos monocíclicos

de 6 miembros tales como 1 2 3-oxatiazinilo 1 2 4-oxatiazinilo 1 2 5-oxatiazinilo 4H-1 3 5-oxatiazinilo 1 4 2-oxatiazinilo 1 4 3-oxatiazinilo 1 2 3-dioxazinilo 1 2 4-dioxazinilo 4H 1 3 2-dioxazinilo 4H-1 3 5-dioxazinilo 1 4 2-dioxazinilo 2H-1 5 2-dioxazinilo 1 2 3-ditiazinilo 1 2 4-ditiazinilo 4H-1 3 2-ditiazinilo 4H-1 3 5-ditiazinilo 1 4 2-ditiazinilo 2H 1 5 2-ditiazinilo 2H-1 2 3-oxadiazinilo 2H-1 2 4-oxadiazinilo 2H 1 2 5-oxadiazinilo 2H-1 2 6-oxadiazinilo 2H-1 3 4-oxadiazinilo 2H 1 3 5-oxadiazinilo 2H-1 2 3-tiadiazinilo 2H-1 2 4-tiadiazinilo 2H-1 2 5-tiadiazinilo 2H 1 2 6-tiadiazinilo 2H-1 3 4-tiadiazinilo 2H 1 3 5-tiadiazinilo 1 2 3-triazinilo 1 2 4-triazinilo 1 3 5-triazinilo 2H-1 2-oxazinilo 2H-1 3-oxazinilo 2H-1 4-oxazinilo 2H-1 2-tiazinilo 2H 1 3-tiazinilo 2H 1 4-tiazinilo pirazinilo piridazinilo pirimidilo piridilo 2H-piranilo 2H-tiinilo y anillos bicíclicos tales como 3H-1 2 3-benzoxatiazolilo 1 3 2-benzodioxazolilo 3H-1 2 3-benzoditiazolilo 1 3 2-benzoditiazolilo benzfurazanilo 1 2 3-benzoxadiazolilo 1 2 3-benzotiadiazolilo 2 1 3-benzotiadiazolilo 1H-benzotriazolilo 1 2-benzisoxazolilo 2 1-benzisoxazolilo benzoxazolilo 1 2-benzisotiazolilo 2 1-benzisotiazolilo benzotiazolilo 1H-bencimidazolilo 1H-indazolilo 3H 1 2-benzoxatiolilo 1 3-benzoxatiolilo 3H-2 1-benzoxatiolilo 3H-1 2-benzodioxolilo 1 3-benzodioxolilo 3H 1 2-benzoditiolilo 1 3-benzoditiolilo 1H indolilo 2H-isoindolilo benzofuranilo isobenzofuranilo 1-benzotienilo 2-benzotienilo 1H-2 1-benzoxazinilo 1H-2 3-benzoxazinilo 2H-1 2-benzoxazinilo 2H 1 3-benzoxazinilo 2H-1 4-benzoxazinilo 2H-3 1-benzoxazinilo 1H-2 1-benzotiazinilo 1H-2 3-benzotiazinilo 2H-1 2-benzotiazinilo 2H-1 3-benzotiazinilo 2H-1 4-benzotiazinilo 2H-3 1-benzotiazinilo cinolinilo ftalazinilo quinazolinilo quinoxalinilo

isoquinolilo quinolilo 1H-2-benzopiraniolo 2H-1-benzopiraniolo 1H 2-benzotiopiraniolo o 2H-1-benzotiopiraniolo

El término "rac" significa racémico/a

Las sales de adición de ácido de los compuestos de la invención son sales farmacéuticamente aceptables formadas con ácidos no tóxicos. Ejemplos de dichas sales orgánicas son aquellas con ácidos maleico, fumárico, benzoico, ascórbico, succínico, oxálico, bis-metilensalicílico, metanosulfónico, etanodisulfónico, acético, propiónico, tartárico, salicílico, cítrico, glucónico, láctico, málico, mandélico, cinámico, citracónico, aspártico, esteárico, palmítico, itacónico, glicólico, p-aminobenzoico, glutámico, bencenosulfónico y teofilinacético, como así también las 8-haloteofilinas, por ejemplo 8-bromoteofilina. Ejemplos de dichas sales inorgánicas son aquellas con ácidos clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico, sulfámico, fosfórico y nítrico.

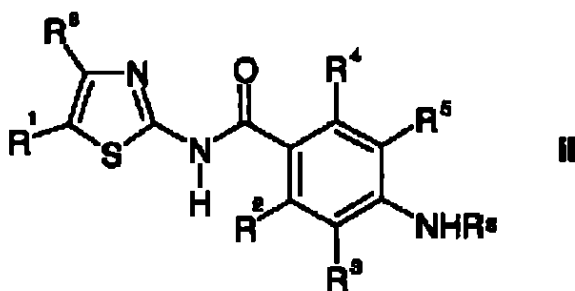
Las composiciones farmacéuticas de esta invención o aquellas que se elaboran de conformidad con esta invención se pueden administrar por cualquier vía adecuada, por ejemplo por vía oral en forma de comprimidos, cápsulas, polvos, jarabes, etc. o por vía parenteral en forma de soluciones para inyectables. Para la preparación de dichas composiciones pueden utilizarse métodos bien conocidos en el arte y se puede emplear cualquier portador, diluyente, excipiente u otros aditivos farmacéuticamente aceptables utilizados normalmente en el arte.

Convenientemente, los compuestos de la invención se administran en una forma farmacéutica unitaria que contiene dichos compuestos en una cantidad de alrededor de 0.01 a 100 mg.

La dosis diaria total habitualmente se encuentra en la gama de alrededor de 0.05 a 500 mg y con mayor preferencia aproximadamente 0.1 a 50 mg del compuesto activo de la invención

Los compuestos de la invención se preparan por medio de los siguientes métodos generales

a) Acoplamiento de un compuesto de la fórmula II



en donde R¹-R⁶ se definen según lo descrito anteriormente con un ácido carboxílico R⁷-COOH o cloruro de ácido carboxílico R⁷-COCl en donde R⁷ se define según lo descrito con anterioridad

El acoplamiento de los compuestos de fórmula II con ácidos carboxílicos R⁷-COOH se realiza por medio de procedimientos convencionales conocidos por los expertos en las artes químicas. Esto abarca el acoplamiento en presencia de un reactivo de acoplamiento de sal de uronio y diisopropiletilamina (DIPEA) a temperaturas entre 20 °C y 80 °C en un solvente apolar o polar adecuado tal como NMP o 1,2-dicloroetano o el acoplamiento de materiales iniciales de fórmula II con cloruros de ácidos carboxílicos R⁷-COCl en presencia de una base adecuada tal como piridina a temperaturas entre 20 °C y 60 °C en un solvente apropiado tal como 1,2-dicloroetano

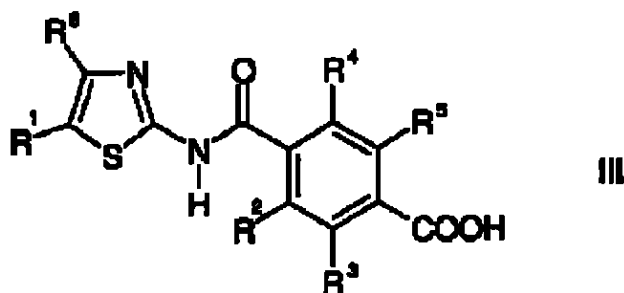
b) Condensación de un compuesto de la fórmula II con isocianatos R⁷-NCO en donde R⁷ se define según lo descrito más arriba

El acoplamiento de los compuestos de fórmula II con isocianatos R^7-NCO se realiza por medio de procedimientos convencionales conocidos por los expertos en las artes químicas. Esto abarca la condensación a temperaturas entre 20 C y 150 C en un solvente apolar o polar adecuado tal como NMP o 1,2-dicloroetano.

c) Condensación de un compuesto de la fórmula II con un cloroformiato $R^7-OCOCl$ en donde R^7 se define según lo descripto más arriba.

El acoplamiento de los compuestos de fórmula II con cloroformiatos $R^7-OCOCl$ se realiza por medio de procedimientos convencionales conocidos por los expertos en las artes químicas. Esto abarca la condensación a temperaturas entre 20 C y 80 C en un solvente apolar o polar adecuado tal como NMP o 1,2-dicloroetano en presencia de una base apropiada tal como trietilamina.

d) Acoplamiento de un compuesto de la fórmula III



en donde R^1-R^6 se definen según lo descripto anteriormente con una amina $HN(R^3)R^7$ en donde R^3 y R^7 se definen según lo descripto más arriba.

El acoplamiento de los compuestos de fórmula III con aminas $HN(R^3)R^7$ se realiza por medio de procedimientos convencionales conocidos por los expertos en las artes químicas. Esto abarca el acoplamiento en presencia de un reactivo de acoplamiento de sal de uronio y diisopropiletilamina (DIPEA) a

temperaturas entre 20 C y 80 C en un solvente apolar o polar adecuado tal como NMP o 1 2-dicloroetano

Los compuestos de la fórmula II se prepararon conforme a procedimientos convencionales conocidos por los expertos en las artes químicas como se reseña a continuación Los cloruros de ácidos 4-nitro benzoicos adecuadamente sustituidos o bien se obtuvieron comercialmente o se prepararon mediante la cloración de los correspondientes ácidos carboxílicos con cloruro de oxalilo o cloruro de sulfonilo y se acoplaron con 2-amino tiazoles adecuadamente sustituidos en un solvente adecuado tal como 1 2-dicloroetano en presencia de una base apropiada tal como piridina a una temperatura adecuada entre 20 C y 60 C Los productos luego se redujeron hasta las correspondientes anilinas por medio de procedimientos conocidos para los expertos en las artes químicas tales como hidrogenación catalítica usando hidrógeno y un catalizador adecuado tal como Pd/C al 5% en un solvente apropiado por ejemplo etanol o reducción usando un reactivo metálico adecuado tal como SnCl₂ o Zn(s) y un ácido adecuado tal como HCl a una temperatura apropiada tal como temperatura ambiente y en un solvente adecuado tal como ácido acético o etanol Alternativamente los materiales iniciales de fórmula II se prepararon mediante la reacción de ácidos 4 amino benzoicos *N*-protegidos adecuadamente sustituidos por cloración del ácido carboxílico y acoplamiento con 2-amino tiazoles adecuadamente sustituidos en las mismas condiciones que las descritas anteriormente seguido de desprotección de la funcionalidad amino en condiciones adecuadas tales como acidólisis De modo alternativo los ácidos 4 amino benzoicos adecuadamente sustituidos se acoplaron con 2-amino tiazoles adecuadamente sustituidos en presencia de un reactivo de acoplamiento carbodiimida tal como 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etil-carbodiimida clorhidrato en presencia de un aditivo adecuado tal como 1-

97

hidroxibenzotriazol en un solvente adecuado tal como 1,2-dicloroetano en presencia de una base apropiada como DIPEA a una temperatura apropiada de entre 20 °C y 60 °C

Los compuestos de la fórmula III se prepararon conforme a procedimientos convencionales conocidos por los expertos en las artes químicas como se reseña a continuación. Los 4-clorocarbonilbenzoatos de metilo adecuadamente sustituidos o bien se obtuvieron comercialmente o se prepararon mediante la cloración de los correspondientes ácidos carboxílicos con cloruro de oxalilo o cloruro de sulfonilo y se acoplaron con 2-amino tiazol en un solvente adecuado tal como 1,2-dicloroetano en presencia de una base apropiada tal como piridina a una temperatura adecuada entre 20 °C y 60 °C. Los productos luego se saponificaron hasta los correspondientes carboxilatos por medio de procedimientos conocidos para los expertos en las artes químicas tales como tratamiento con NaOH 2 M (ac) a una temperatura apropiada tal como temperatura ambiente en presencia de un co-solvente orgánico adecuado tal como THF seguido de acidificación para lograr los productos ácidos carboxílicos.

Sección experimental

La información analítica de LC-MS se obtuvo por cualquiera de dos métodos (método A) en un instrumento PE Sciex API 150EX equipado con una fuente de IonSpray y un sistema LC Shimadzu LC 8A/SLC-10A Columna 30 x 4.6 mm columna Waters Symmetry C18 con tamaño de partícula de 3.5 µm sistema de solventes A = agua/ácido trifluoracético (100:0.05) y B = agua/acetonitrilo/ácido trifluoracético (5:95:0.03) método elución gradiente lineal con 90% A a 100% B en 4 minutos y con un caudal de 2 ml/min o (método B) en un instrumento Micromass LCT equipado con una fuente de Electrospray

MUX de 4 vías un detector de UV Micromass Waters MUX-2488 un detector de LT ELS de 4 canales Sedex 754 un sacamuestras CTC Analytics HTS-PAL equipado con 4 válvulas de inyección y 4 bombas Waters 1525 Binary HPLC Columna 30 x 4.6 mm columna Waters Symmetry C18 con tamaño de partícula de 3.5 µm sistema de solventes A = agua/ácido trifluoracético (100:0.05) y B = agua/acetonitrilo/ácido trifluoracético (5:95:0.03) método elución gradiente lineal con 90% A a 100% B en 4 minutos y con un caudal de 2 ml/min

La pureza se determinó por integración de las señales de UV (254 nm) y ELSD Los tiempos de retención (T_R) se expresan en minutos

Los espectros ¹H RMN se registraron a 500.13 MHz en un instrumento Bruker Avance DRX500 o a 250.13 MHz en un instrumento Bruker AC 250 Se usó sulfóxido de dimetilo deuterado (99.8% D) como solvente Se usó TMS como un estándar de referencia interno Los valores de variaciones químicas se expresan en ppm Se usan las siguientes abreviaturas para multiplicidad de señales RMN s = singulete d = doblete t = triplete q = cuartete qui = quintete h = heptete dd = doblete doble dt = triplete doble dq = cuartete doble tt = triplete de triplete m = multiplete br s = singulete amplio y br = señal amplia

Para la cromatografía en columna se usó gel de sílice del tipo Kieselgel 60 malla 40-60 ASTM Los experimentos con calentamiento de microondas se efectuaron con un instrumento Personal Chemistry Eyras Synthesiser o un Personal Chemistry Eyras Optimiser

Ejemplos

Preparación de intermediarios

4-Amino-N-tiazol-2-il-benzamida

Se suspendió 2-amino tiazol (100 mmol) en 1 2-dicloroetano (200 ml) y se agregó piridina (100 mmol) La mezcla se agregó en porciones a una suspensión de cloruro de ácido 4-nitro benzoico (150 mmol) en 1 2-dicloroetano (500 ml) y se agitó a 60 C durante la noche La mezcla de reacción se enfrió y se filtró El filtrado se lavó con 1 2-dicloroetano y se secó al vacío

Rendimiento 96%

¹H RMN (D₆-DMSO) 7 33 (d 1H) 7 60 (d 1H) 8 26-8 41 (4H) 12 96 (br s 1H)

Se suspendió 4-nitro-*N* tiazol-2-il-benzamida (28 mmol) en EtOH abs (400 ml) y se agregaron acetato de etilo (200 ml) y ácido acético glacial (50 ml) seguido de Pd/C al 10% (0 5 g) La mezcla se hidrogenó durante 72 horas a 300 kPa (3 bar) de H₂ Se filtró la mezcla de hidrogenación y se eliminó el solvente en condiciones de presión reducida Al producto bruto se agregaron NaHCO₃ (sat) y acetato de etilo se eliminó la fracción sólida remanente por filtración y se secó al vacío Se separaron las fases líquidas los orgánicos se lavaron con salmuera se secaron sobre MgSO₄ se filtraron y se evaporaron a fin de obtener un sólido Las fracciones sólidas eran producto puro y se combinaron

Rendimiento 83% (80% total)

¹H RMN (D₆-DMSO) 5 93 (s 2H) 6 50 (d 2H) 7 18 (d 1H) 7 49 (d 1H) 7 84 (d 2H) 12 05 (br s 1H)

4-Amino-3-metil-*N*-tiazol-2-il-benzamida

Se suspendió ácido 4-nitro-3-metil-benzoico (83 mmol) en 1 2-dicloroetano (500 ml) y dimetilformamida (DMF) (5 ml) en una atmósfera de argón Se agregó lentamente cloruro de oxalilo (2 M en diclorometano 62 3 ml) a la suspensión agitada Después de agitar a temperatura ambiente 1 hora se

100

elimino el solvente por evaporación en condiciones de presión reducida y la mezcla de reacción se redisolvió en 1,2-dicloroetano (400 ml). Se agregó en porciones una suspensión de 2-amino-1,3,4-tiazol (83 mmol) y piridina (83 mmol) en 1,2-dicloroetano (100 ml). La mezcla de reacción se agitó a 50 °C durante la noche. Se eliminó el solvente en condiciones de presión reducida y los sólidos se resuspendieron en acetato de etilo (500 ml) y NaHCO₃ (sat.) (500 ml). Se eliminaron los sólidos por filtración (producto bruto) y se separaron las fases líquidas. Se lavó la fase orgánica con NaHCO₃ (sat.) se secó sobre MgSO₄, se filtró y se evaporó. El producto bruto se recrystalizó a partir de acetato de etilo y se combinaron las fracciones de producto.

Rendimiento 76%

¹H RMN (D₆-DMSO) 2.58 (s, 3H) 7.33 (d, 1H) 7.60 (d, 1H) 8.10 (d, 2H) 8.20 (d, 2H) 12.92 (br s, 1H)

Se suspendió 4-nitro-3-metil-N-tiazol-2-il-benzamida (63 mmol) en EtOH abs (200 ml) y se agregaron acetato de etilo (100 ml) y ácido acético glacial (10 ml) seguido de Pd/C al 10% (1 g). La mezcla se hidrogenó durante la noche a 300 kPa (3 bar) de H₂. Se filtró la mezcla de hidrogenación y se eliminó el solvente en condiciones de presión reducida. Al producto bruto se agregaron NaHCO₃ (sat.) y acetato de etilo se eliminó la fracción sólida remanente por filtración y se secó al vacío. Se separaron las fases líquidas los orgánicos se lavaron con salmuera se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se evaporaron a fin de obtener un sólido. Las fracciones sólidas eran producto y se combinaron.

Rendimiento 95% (72% total)

¹H RMN (D₆ DMSO) 2.09 (s, 3H) 5.71 (s, 2H) 6.63 (d, 1H) 7.17 (d, 1H) 7.39 (d, 1H) 7.69-7.81 (m, 2H) 11.96 (br s, 1H)

Los siguientes compuestos se prepararon de manera análoga

4-Amino-2-metoxi-N tiazol-2-il-benzamida

Rendimiento 53%

¹H RMN (D₆-DMSO) 3 45 (s 3H) 6 15 (s 2H) 6 25-6 35 (2H) 7 20 (d 1H) 7 46 (d 1H) 7 71 (d 1H) 10 97 (s 1H)

4-Amino-3-metoxi-N tiazol-2 il-benzamida

Rendimiento 17%

¹H RMN (D₆-DMSO) 3 85 (s 3H) 5 59 (s 2H) 6 67 (d 1H) 7 19 (d 1H) 7 48 7 65 (3H) 12 17 (br s 1H)

4-Amino-N (5-cloro-tiazol-2-il)-benzamida

Rendimiento 34%

¹H RMN (D₆-DMSO) 6 02 (s 2H) 6 59 (d 2H) 7 53 (s 1H) 7 83 (d 2H) 12 29 (br s 1H)

4-Amino-N-(5-metil-tiazol-2-il)-benzamida

Rendimiento 16%

¹H RMN (D₆-DMSO) 2 35 (d 3H) 5 90 (s 2H) 6 57 (d 2H) 7 15 (d 1H) 7 81 (d 2H) 11 83 (s 1H)

4-Amino-2-cloro-N-tiazol-2-il-benzamida

Se disolvió 4-nitro-2-cloro-N-tiazol-2-il-benzamida (5 mmol) en ácido acético glacial (20 ml) y se agregó a una mezcla de SnCl₂ en HCl (conc) La reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche luego se volcó en hielo y se neutralizó con NaOH Se extrajo la fase acuosa con acetato de etilo se combinaron los orgánicos se secaron sobre MgSO₄ se filtraron y se

evaporaron El producto bruto se purificó por cromatografía instantánea en sílice usando un gradiente de acetato de etilo en heptano

Rendimiento 46% (total)

^1H RMN (D_6 -DMSO) 5.95 (s, 2H) 6.52 (m, 1H) 6.65 (d, 1H) 7.23 (d, 1H) 7.36 (d, 1H) 7.50 (d, 1H) 12.18 (s, 1H)

4-Amino-2-metil-N-tiazol-2-il-benzamida

Se suspendió ácido 4-acetilamino-2-metil-benzoico (16 mmol) en 1,2-dicloroetano (100 ml) y DMF (1 ml) en una atmósfera de argón. Se agregó lentamente cloruro de oxalilo (2 M en diclorometano, 12 ml) a la suspensión agitada. Después de agitar a temperatura ambiente 1 hora, se eliminó el solvente por evaporación en condiciones de presión reducida y la mezcla de reacción se redisolvió en 1,2-dicloroetano (80 ml). Se agregó en porciones una suspensión de 2-amino-tiazol (16 mmol) y piridina (16 mmol) en 1,2-dicloroetano (20 ml). La mezcla de reacción se agitó a 50 °C durante la noche. Se eliminó el solvente en condiciones de presión reducida y los sólidos se resuspendieron en acetato de etilo (100 ml) y NaHCO_3 (sat.) (100 ml). Se separaron las fases líquidas y la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo. Se lavaron con agua las fases orgánicas combinadas, se secaron sobre MgSO_4 , se filtraron y se evaporaron. El producto bruto se purificó por cromatografía instantánea en sílice usando elución por gradiente (heptano/acetato de etilo).

Rendimiento 25%

Se sometió a reflujo 4-acetilamino-2-metil-N-tiazol-2-il-benzamida (4 mmol) durante la noche en HCl (8 M) (50 ml). Se ajustó el pH a 8 con NaOH (ac. conc.) y se eliminó el producto por filtración, se lavó con agua y se secó al vacío.

Rendimiento 13% (3% total)

evaporaron El producto bruto se purificó por cromatografía instantánea en sílice usando un gradiente de acetato de etilo en heptano

Rendimiento 46% (total)

^1H RMN (D_6 -DMSO) 5.95 (s 2H) 6.52 (m 1H) 6.65 (d 1H) 7.23 (d 1H) 7.36 (d 1H) 7.50 (d 1H) 12.18 (s 1H)

4-Amino-2-metil-N-tiazol-2-il benzamida

Se suspendió ácido 4-acetilamino-2-metil-benzoico (16 mmol) en 1,2-dicloroetano (100 ml) y DMF (1 ml) en una atmósfera de argón. Se agregó lentamente cloruro de oxalilo (2 M en diclorometano 12 ml) a la suspensión agitada. Después de agitar a temperatura ambiente 1 hora se eliminó el solvente por evaporación en condiciones de presión reducida y la mezcla de reacción se redisolvió en 1,2-dicloroetano (80 ml). Se agregó en porciones una suspensión de 2-amino tiazol (16 mmol) y piridina (16 mmol) en 1,2-dicloroetano (20 ml). La mezcla de reacción se agitó a 50 °C durante la noche. Se eliminó el solvente en condiciones de presión reducida y los sólidos se resuspendieron en acetato de etilo (100 ml) y NaHCO_3 (sat.) (100 ml). Se separaron las fases líquidas y la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo. Se lavaron con agua las fases orgánicas combinadas, se secaron sobre MgSO_4 , se filtraron y se evaporaron. El producto bruto se purificó por cromatografía instantánea en sílice usando elución gradiente (heptano/acetato de etilo).

Rendimiento 25%

Se sometió a reflujo 4-acetilamino-2 metil-N-tiazol-2-il-benzamida (4 mmol) durante la noche en HCl (8 M) (50 ml). Se ajustó el pH a 8 con NaOH (ac. conc.) y se eliminó el producto por filtración, se lavó con agua y se secó al vacío.

Rendimiento 13% (3% total)

104

¹H RMN (D₆-DMSO) 2.35 (s, 3H) 5.66 (br s, 2H) 6.36-6.46 (2H) 7.17 (d, 1H) 7.42 (d, 1H) 7.48 (d, 1H)

4-Amino-3-fluor-N tiazol-2-il-benzamida

Se disolvió ácido 4-nitro-3-fluor-benzoico (535 mmol) en tolueno (500 ml) y THF (75 ml). Se agregó SOCl₂ (930 mmol) y la mezcla se calentó a 65 °C durante 5 horas. Se enfrió la mezcla de reacción y se eliminó el solvente por evaporación. El residuo se redisolvió en 1,2-dicloroetano. Se agregó esta solución por goteo a una suspensión de 2-amino-tiazol (480 mmol) y DIPEA (370 mmol) en 1,2-dicloroetano (1 l) con agitación mecánica mientras que la temperatura se mantenía a 45 °C. Al completar la adición, la mezcla de reacción se calentó a 60 °C durante 1.5 horas, luego se dejó enfriar hasta temperatura ambiente y se agitó durante la noche. Se filtró la mezcla de reacción, los sólidos se lavaron con 1,2-dicloroetano y se secaron al vacío.

Rendimiento 35%

¹H RMN (D₆-DMSO) 7.34 (d, 1H) 7.61 (d, 1H) 8.10 (m, 1H) 8.23 (m, 1H) 8.31 (m, 1H) 13.00 (br, 1H)

Se suspendió 4-nitro-3-fluor-N tiazol-2-il-benzamida (7.5 mmol) en EtOH (abs, 60 ml) y se agregaron acetato de etilo (30 ml), ácido acético glacial (5 ml) y Pd/C al 10% (300 mg). La mezcla se hidrogenó durante 12 días a 300 kPa (3 bar) de H₂. Se filtró la mezcla de reacción y se evaporó, se redisolvió en acetato de etilo (100 ml) y NaHCO₃ (sat, 60 ml). La fase acuosa se ajustó a pH alcalino con NaOH (1 M) y se separaron las fases. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se evaporó.

Rendimiento 85% (30% total)

¹H RMN (D₆-DMSO) 6.00 (s, 2H) 6.80 (t, 1H) 7.21 (d, 1H) 7.51 (d, 1H) 7.74 (m, 1H) 7.81 (m, 1H) 12.19 (s, 1H)

25

Se prepararon los siguientes compuestos de manera análoga

4-Amino-2-fluor-N-tiazol 2-il-benzamida

Rendimiento 16%

¹H RMN (D₆-DMSO) 6.19 (s 2H) 6.35 (m 1H) 6.43 (m 1H) 7.21 (d 1H) 7.48-7.55 (2H) 11.64 (br 1H)

4-Amino-N-(4,5-dimetil-tiazol-2-il)-benzamida

Se combinaron ácido 4-ter-butoxicarbonilamino-benzoico (6.3 mmol) y 1-hidroxibenzotriazol (6.3 mmol) en un frasco y se suspendieron en 1,2-dicloroetano (30 ml). Se agregaron clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil) 3-etil-carbodiimida (6.3 mmol) y DIPEA (15.4 mmol) seguido de clorhidrato de 4,5-dimetil-2-amino-tiazol (9.1 mmol). La solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante la noche y luego la mezcla de reacción se lavó prolongadamente con AcOH (ac. pH ~3), se secó sobre MgSO₄, se filtró y se evaporó. Durante la evaporación del solvente se precipitó el producto deseado y se recogió por filtración, se lavó con 1,2-dicloroetano y se secó.

Rendimiento 20%

¹H RMN (D₆-DMSO) 1.50 (s 9H) 2.20 (s 3H) 2.26 (s 3H) 7.58 (d 2H) 8.02 (d 2H) 9.73 (s 1H) 12.20 (br s 1H)

Se desprotegió éster ter butílico de ácido [4-(tiazol-2-ilcarbamoyl)-fenil]-carbámico antes de usar mediante disolución en diclorometano/ácido trifluoroacético (1:1) durante 10 minutos seguido de evaporación del solvente. El residuo absorbió diclorometano y se extrajo con NaOH (0.1 M). El precipitado formado fue el producto que se eliminó por filtración, se lavó con agua y se secó.

4-Metilamino-N-tiazol-2-il-benzamida

Se disolvió éster etílico de ácido 4-amino-benzoico (60.5 mmol) en 1,2-dicloroetano (100 ml) y se agregó una cantidad catalítica de 4-(N,N-dimetilamino) piridina seguida de anhídrido de ácido acético (66.6 mmol) en 1,2-dicloroetano (15 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas. Luego el solvente se evaporó y el residuo se redisolvió en acetato de etilo (200 ml) y se extrajo con HCl (0.1 M) x 2, Na₂CO₃ (ac. sat.) x 2, H₂O y salmuera. La fase orgánica se secó sobre MgSO₄, se filtró y se evaporó.

Rendimiento 90%

¹H RMN (D₆-DMSO) 1.31 (t, 3H), 2.09 (s, 3H), 4.28 (q, 2H), 7.72 (d, 2H), 7.90 (d, 2H), 10.28 (s, 1H).

Se disolvió éster etílico de ácido 4-acetilamino-benzoico (54.5 mmol) en THF (100 ml) y se agregó ter-butoxido de potasio (54.5 mmol) y luego yoduro de metilo (60 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora y luego se evaporó el solvente. El producto bruto se usó en la siguiente reacción sin otra purificación.

Se sometió a reflujo éster etílico de ácido 4-(acetil-metil-amino)-benzoico bruto durante la noche en HCl conc. (100 ml). La mezcla se enfrió y se agregó una pequeña cantidad de sulfito de sodio. Se ajustó el pH a 4 con NaOH (ac. conc.) lo que proporcionó una precipitación pesada. Se eliminaron los sólidos por filtración, se lavaron con agua y se secaron al vacío.

Rendimiento 74%

¹H RMN (D₆-DMSO) 2.72 (d, 3H), 6.45 (q, 1H), 6.53 (d, 2H), 7.68 (d, 2H).

Se disolvió ácido 4-metilamino-benzoico (13.2 mmol) en DMF (4 ml) y 1,2-dicloroetano (25 ml). Se agregaron DIPEA (13.2 mmol) clorhidrato de 1-(3-

107

dimetilaminopropil)-3-etil-carbodiimida (13.2 mmol) 1-hidroxibenzotriazol (13.2 mmol) y 2-aminotiazol (13.2 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 40 C en un lapso de 72 horas. Se agregó HCl (2 M) (13.2 mmol) y luego agua (20 ml) con lo cual se precipitó un sólido. Este sólido se eliminó por filtración, se lavó con agua y se secó al vacío.

Rendimiento 32% (22% total)

¹H RMN (D₆-DMSO) 2.75 (s, 3H) 3.93 (br, 1H) 6.59 (d, 2H) 7.19 (d, 1H) 7.51 (d, 1H) 7.92 (d, 2H) 12.12 (br s, 1H)

4-Propilamino-N-tiazol-2-il-benzamida

Se suspendió 4-amino-N-tiazol-2-il-benzamida (2.28 mmol) en THF (10 ml) y se agregó propanal (3.42 mmol) seguido de ácido acético glacial (4.2 mmol) y NaBH(OAc)₃ (4.56 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Se agregó más NaBH(OAc)₃ (2.28 mmol) y la agitación continuó durante 3.5 horas. Se eliminó el solvente por evaporación en condiciones de presión reducida y el residuo se redisolvió en acetato de etilo (100 ml) y NaHCO₃ (sat.) (40 ml) (el pH de la fase acuosa se ajustó a 11). Se separaron las fases y la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se evaporaron. El producto bruto se recrystalizó a partir de EtOH.

Rendimiento 36%

¹H RMN (D₆-DMSO) 0.94 (t, 3H) 1.57 (m, 2H) 3.05 (m, 2H) 6.49 (t, 1H) 6.60 (d, 2H) 7.18 (d, 1H) 7.50 (d, 1H) 7.89 (d, 2H) 12.07 (s, 1H)

4-Amino-2-propoxi-N-tiazol-2-il-benzamida

Se pesó NaH (60% en suspensión de aceite) (30 mmol) en un frasco y se agregó DMF (30 ml) seguido de la adición por goteo de 1-propanol. Se agregó

108

en porciones 2-fluor-4-nitro-*N*-tiazol-2-il-benzamida (7.5 mmol). La mezcla se agitó durante la noche a 80 °C y luego se volcó en agua (90 ml). Se agregó HCl (22 mmol) y la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo. Las fracciones orgánicas se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se evaporaron. El producto bruto se purificó por cromatografía instantánea en sílice usando elución gradiente (heptano/acetato de etilo).

Rendimiento 11%

¹H RMN (D₆-DMSO) 0.98 (t, 3H), 1.78 (m, 2H), 4.21 (t, 2H), 7.32 (d, 1H), 7.55 (d, 1H), 7.86-7.93 (3H).

Se suspendió 4-nitro-2-propoxi-*N*-tiazol-2-il-benzamida (0.8 mmol) en EtOH (30 ml) y se agregaron acetato de etilo (6 ml), ácido acético glacial (2.5 ml) y Pd/C al 10% (40 mg). La mezcla se hidrogenó durante 3 días a 300 kPa (3 bar) de H₂. Se filtró la mezcla de reacción y se evaporó. Se redisolvió en acetato de etilo y se extrajo con NaHCO₃ (sat.). Los orgánicos se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se evaporaron a fin de obtener el producto.

Rendimiento 96% (10% total)

¹H RMN (D₆-DMSO) 0.98 (t, 3H), 1.77 (m, 2H), 4.21 (t, 2H), 7.32 (d, 1H), 7.55 (d, 1H), 7.86-7.96 (3H), 12.25 (br s, 1H).

Se prepararon los siguientes compuestos de manera análoga:

4-Amino-2-(2-metoxi etoxi)-*N*-tiazol-2-il-benzamida

Rendimiento 16%

¹H RMN (D₆-DMSO) 3.32 (s, 3H), 3.74 (t, 2H), 4.44 (t, 2H), 7.33 (d, 1H), 7.56 (d, 1H), 7.92-8.01 (3H), 12.14 (s, 1H).

4-Amino-3-(2-metoxi-etoxi)-*N*-tiazol-2-il-benzamida

Rendimiento 20%

289

¹H RMN (D₆-DMSO) 3 35 (s 3H) 3 72 (t 2H) 4 18 (t 2H) 5 53 (s 2H) 6 69 (d 1H) 7 19 (d 1H) 7 51 (d 1H) 7 57 (dd 1H) 7 64 (d 1H) 12 14 (s 1H)

4-Amino-3-propoxi-N tiazol-2-il-benzamida

Rendimiento 11%

¹H RMN (D₆-DMSO) 1 05 (t 3H) 1 7 (m 2H) 4 0 (t 2H) 5 5 (br 2H) 6 7 (d 1H) 7 2 (d 1H) 7 5 (d 1H) 7 55 (d 1H) 7 6 (s 1H) 12 15 (br 1H)

4-Amino-3-cloro-N tiazol-2-il-benzamida

Se saponificó éster metílico de ácido 4-amino-3-cloro-benzoico (21 6 mmol) en EtOH (25 ml) y NaOH (1 M 25 ml) a reflujo un lapso de 2 horas. Se evaporó el solvente orgánico y se ajustó el pH a 4. Se eliminó el producto por filtración, se lavó con agua y se secó al vacío.

Rendimiento 92%

¹H RMN (D₆-DMSO) 6 15 (s 2H) 6 79 (d 1H) 7 59 (dd 1H) 7 71 (d 1H) 12 37 (br s 1H)

Se disolvió ácido 4-amino-3-cloro-benzoico (19 8 mmol) en DMF (10 ml) y 1,2-dicloroetano (80 ml). Se agregaron DIPEA (19 8 mmol), clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etil-carbodiimida (19 8 mmol), 1-hidroxibenzotriazol (19 8 mmol) y 2-aminotiazol (19 8 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 60 °C durante la noche. El volumen se redujo al vacío y se agregó agua (60 ml). Se extrajo la mezcla con acetato de etilo, se lavó la fase orgánica con NH₄Cl (ac sat), se secó sobre MgSO₄, se filtró y se evaporó. El producto bruto se purificó por cromatografía instantánea en sílice usando elución gradiente (heptano/acetato de etilo).

10

Rendimiento 42% (39% total)

¹H RMN (D₆-DMSO) 6.19 (s 2H) 6.83 (d 1H) 7.21 (d 1H) 7.52 (d 1H) 7.83 (dd 1H) 8.07 (d 1H) 12.24 (br s 1H)

4-Amino-3-bromo-N-tiazol-2-il-benzamida

Se disolvió ácido 4-amino-benzoico (100 mmol) en DMF (50 ml) y se agregó N-bromo-succinimida (100 mmol). Se agitó a temperatura ambiente un lapso de 18 horas. Luego se volcó la mezcla de reacción en agua (100 ml). Se eliminó el producto por filtración, se lavó con agua y se secó al vacío.

Rendimiento 70%

¹H RMN (D₆-DMSO) 6.10 (s 2H) 6.78 (d 1H) 7.63 (dd 1H) 7.89 (d 1H) 12.39 (br s 1H)

Se disolvió ácido 4-amino-3-bromo-benzoico (18.5 mmol) en DMF (10 ml) y 1,2-dicloroetano (80 ml). Se agregaron DIPEA (18.5 mmol), clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etil-carbodiimida (18.5 mmol), 1-hidroxibenzotriazol (18.5 mmol) y 2-aminotiazol (18.5 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 60 °C durante la noche. El volumen se redujo al vacío y se agregó agua (60 ml). Se extrajo la mezcla con acetato de etilo, se lavó la fase orgánica con NH₄Cl (ac. sat.) se secó sobre MgSO₄, se filtró y se evaporó. El producto bruto se purificó por cromatografía instantánea en sílice usando elución gradiente (heptano/acetato de etilo).

Rendimiento 33% (23% total)

¹H RMN (D₆-DMSO) 6.14 (s 2H) 6.82 (d 1H) 7.21 (d 1H) 7.51 (d 1H) 7.86 (dd 1H) 8.22 (d 1H) 12.24 (br s 1H)

4-Amino-5-cloro-2-metoxi-N-tiazol-2-il-benzamida

//

Se disolvió ácido 4-amino-5-cloro-2-metoxi-benzoico (19.8 mmol) en DMF (10 ml) y 1,2-dicloroetano (80 ml). Se agregaron DIPEA (19.8 mmol) clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etil-carbodiimida (19.8 mmol), 1-hidroxibenzotriazol (19.8 mmol) y 2-aminotiazol (19.8 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 60 °C durante la noche. El volumen se redujo al vacío y se agregó agua (60 ml). Se extrajo la mezcla con acetato de etilo, se lavó la fase orgánica con NH₄Cl (ac. sat.) se secó sobre MgSO₄, se filtró y se evaporó. El producto bruto se recristalizó a partir de acetato de etilo.

Rendimiento 32%

¹H RMN (D₆-DMSO) 3.94 (s, 3H), 6.30 (s, 2H), 6.56 (s, 1H), 7.23 (d, 1H), 7.49 (d, 1H), 7.76 (d, 1H), 11.05 (br s, 1H).

Se prepararon los siguientes compuestos de manera análoga:

Tiazol-2-ilamida de ácido 8-amino-2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin 5-carboxílico

Rendimiento 33%

¹H RMN (D₆-DMSO) 4.34 (m, 2H), 4.49 (m, 2H), 5.68 (s, 2H), 5.37 (d, 1H), 7.21 (d, 1H), 7.34 (d, 1H), 7.48 (d, 1H), 10.94 (br s, 1H).

4-Amino-3,5-difluor N-tiazol-2-il-benzamida

Rendimiento 27%

LC/MS (m/z) 256 (MH⁺) T R = 1.9 (método A) pureza (UV ELSD) 94%
99%

4-Amino-N-tiazol-2-il-3-trifluormetoxi-benzamida

Rendimiento 71%

112

LC/MS (m/z) 304 (MH +) T R = 2 3 (método A) pureza (UV ELSD) 64%
98%

4-Amino-3-cloro-5-metil-N-tiazol-2-il-benzamida

Rendimiento 11%
LC/MS (m/z) 268 (MH +) T R = 2 2 (método A) pureza (UV ELSD) 97%
99%

4-Amino-3,5-dimetil-N-tiazol-2-il-benzamida

Rendimiento 69%
LC/MS (m/z) 248 (MH +) T R = 1 8 (método A) pureza (UV ELSD) 85%
99%

4-Amino-N-tiazol-2-il-3-trifluormetil-benzamida

El material inicial ácido 4-amino-3-trifluormetil-benzoico se preparó conforme a los procedimientos de la literatura Krüger y col *Arzneim Forsch* 34 11a 1984 1612-1624
Rendimiento 14%

4-Amino-3-cloro-N-tiazol-2-il-5-trifluormetil-benzamida

El material inicial ácido 4-amino-3-cloro-5-trifluormetil-benzoico se preparó conforme a los procedimientos de la literatura Krüger y col *Arzneim Forsch* 34 11a 1984 1612-1624
Rendimiento 20%
LC/MS (m/z) 322 (MH +) T R = 2 6 (método A) pureza (UV ELSD) 97%
99%

Tiazol-2-ilamida de ácido 5-amino-bifenil-2-carboxílico

En un frasco se combinaron 2-bromo-4-nitro-tolueno (50 mmol) ácido fenilbórico (55 mmol) $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ (2.5 mmol) y K_2CO_3 (160 mmol) y se sometieron a reflujo en una mezcla de etilenglicol dimetil éter (50 ml) y agua (40 ml) en una atmósfera de argón durante 18 horas. La mezcla oscura se diluyó con agua (200 ml) y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se secó sobre Na_2CO_3 , se filtró y se evaporó a fin de lograr un aceite de color marrón que se trituró con agua. El producto bruto se precipitó y se eliminó por filtración. Luego se recristalizó a partir de MeOH.

Rendimiento 96%

^1H RMN (D_6 -DMSO) 2.35 (s, 3H) 7.32-8.20 (8H)

Se suspendió 2-metil-5-nitro-bifenilo (48 mmol) en piridina (100 ml) y agua (150 ml) y se agregó KMnO_4 (239 mmol) en porciones en un lapso de una hora. La mezcla se sometió a reflujo durante 5 horas. Se enfrió la mezcla de reacción y se separó MnO_2 por filtración. Se agregó HCl (conc.) al filtrado hasta que se precipitó el producto que se eliminó por filtración. Se lavó con agua y se secó al vacío.

Rendimiento 85%

^1H RMN (D_6 -DMSO) 7.37-8.39 (8H)

Se suspendió ácido 5-nitro-bifenil-2-carboxílico (25 mmol) en 1,2-dicloroetano (100 ml) y se agregaron dos gotas de DMF. Luego se agregó por goteo cloruro de oxalilo (solución 2 M en diclorometano) (40 mmol). La mezcla se homogeneizó y se agitó a temperatura ambiente un período de 1 hora. Se evaporó hasta sequedad. Luego se redisolvió en 1,2-dicloroetano (20 ml) y se agregó a una suspensión de 2-aminotiazol (25 mmol) y piridina (30 mmol) en 1,2-dicloroetano (50 ml). Se agitó durante la noche a temperatura ambiente. Luego se evaporó la mezcla hasta sequedad y se trituró con agua. El producto

114

bruto se separó por filtración y se hirvió en MeOH El sólido de color blanco se separó por filtración y se secó al vacío

Rendimiento 73%

¹H RMN (D₆-DMSO) 7.27 (d 1H) 7.32-7.53 (7H) 7.92 (d 1H) 8.23 (m 1H) 8.32 (m 1H) 12.75 (s 1H)

Se suspendió tiazol-2-ilamida de ácido 5-nitro-bifenil-2-carboxílico (18.1 mmol) en MeOH (50 ml) y se agregaron ácido acético glacial (10 ml) y Zn (s) (50 mmol) La mezcla se homogeneizó luego de algunos minutos y se continuó con la agitación un lapso de 24 horas La mezcla de reacción se filtró y se evaporó hasta sequedad y luego se agregó agua (200 ml) El producto bruto se eliminó por filtración se lavó con agua y se secó

Rendimiento 89% (53% total)

¹H RMN (D₆-DMSO) 5.71 (s 2H) 6.55 (m 2H) 7.12 (d 1H) 7.20-7.41 (7H) 11.52 (br s 1H)

15

Tiazol-2-ilamida de ácido 6-amino bifenil-3-carboxílico

Se disolvió ácido 4-amino-benzoico (100 mmol) en DMF (100 ml) y se agregó N-bromo-succinimida (100 mmol) en porciones. La mezcla de reacción de color anaranjado se agitó a temperatura ambiente durante la noche y luego se volcó en agua. Se recogió el producto por filtración y se recrystalizó a partir de MeOH.

Rendimiento 65%

¹H RMN (D₆-DMSO) 6.09 (s, 2H) 6.81 (d, 1H) 7.13 (dd, 1H) 7.89 (d, 1H) 12.37 (br, 1H)

En un frasco se combinaron ácido 4-amino-3-bromo-benzoico (65 mmol) ácido fenilbórico (70 mmol) Pd(PPh₃)₂Cl₂ (3.2 mmol) y K₂CO₃ (140 mmol) y se sometieron a reflujo en una mezcla de etilenglicol dimetil éter (75 ml) y agua (75 ml) en una atmósfera de argón durante 18 horas. El solvente orgánico se eliminó al vacío y se ajustó el pH a 4. El producto bruto se eliminó por filtración, se redisolvió en acetato de etilo y se pasó a través de un tapón de sílice a fin de eliminar cualquier residuo de Pd. El filtrado se evaporó hasta sequedad y se recrystalizó a partir de acetato de etilo/heptano para obtener cristales blanquecinos.

Rendimiento 47%

RMN (D₆-DMSO) 5.56 (s, 2H) 6.78 (d, 1H) 7.30-7.75 (8H) 12.09 (br, 1H)

Se disolvió ácido 6-amino-bifenil-3-carboxílico (19 mmol) en DMF (10 ml) y 1,2-dicloroetano (80 ml). Se agregaron DIPEA (19 mmol) clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etil-carbodiimida (19 mmol) 1-hidroxibenzotriazol (19 mmol) y 2-aminotiazol (19 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 50 °C durante la noche. El volumen se redujo al vacío y se agregó agua (60 ml). Se extrajo la mezcla con acetato de etilo, se lavó la fase orgánica con NH₄Cl.

116

(ac sat) se secó sobre $MgSO_4$ se filtró y se evaporó El producto bruto se purificó por cromatografía instantánea en sílice usando elución gradiente (acetato de etilo/heptano)

Rendimiento 26% (8% total)

RMN (D_6 -DMSO) 5.64 (s 2H) 6.82 (d 1H) 7.19 (d 1H) 7.34-7.53 (6H)
7.83 (d 1H) 7.88 (d 1H) 12.21 (s 1H)

Tiazol 2-ilamida de ácido 2,3-dihidro-1H-indol-5-carboxílico

Se disolvió ácido 2,3-dihidro-1H-indol-5-carboxílico (12.4 mmol) en DMF (5 ml) y 1,2-dicloroetano (40 ml) Se agregaron DIPEA (12.4 mmol) clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etil-carbodiimida (12.4 mmol) 1-hidroxibenzotriazol (12.4 mmol) y 2-aminotiazol (12.4 mmol) Se agitó a 50 °C durante 48 horas Se agregó HCl (2 M) (12.4 mmol) a la mezcla de reacción y luego agua (30 ml) Esto provocó una precipitación pesada que se eliminó por filtración El sólido se lavó con agua y 1,2-dicloroetano y se secó

Rendimiento 56%

¹H RMN (D_6 -DMSO) 6.60 (s 1H) 7.26 (d 1H) 7.44-7.54 (2H) 7.56 (d 1H) 7.86 (d 1H) 8.45 (s 1H) 11.51 (br s 1H)

Se disolvió tiazol-2-ilamida de ácido 1H-indol-5-carboxílico (7 mmol) en ácido acético glacial (40 ml) y se agregó cianoborohidruro de sodio (14 mmol) en porciones Después de agitar a temperatura ambiente durante 18 horas la reacción seguía incompleta y se agregaron otros 14 mmoles de cianoborohidruro de sodio Se agitó a temperatura ambiente un lapso de 24 horas La mezcla de reacción se volcó en agua y hielo (200 ml) y el pH de la mezcla se ajustó a 10 con NaOH (conc) la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo Los extractos orgánicos se combinaron se secaron sobre $MgSO_4$ se filtraron y se evaporaron El producto bruto se purificó por cromatografía instantánea en

117

silíce usando un gradiente de acetato de etilo/heptano (10 90 a 70 30) como eluyente

Rendimiento 32% (18% total)

¹H RMN (D₆-DMSO) 2.98 (t 2H) 3.57 (t 2H) 6.35 (br s 1H) 6.48 (d 1H) 7.17 (d 1H) 7.49 (d 1H) 7.75-7.82 (3H) 12.02 (br s 1H)

Tiazol-2-ilamida de ácido 1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-6-carboxílico

Se disolvió 1,2,3,4-tetrahidro-quinolina (100 mmol) en 1,2-dicloroetano (100 ml) y se agregó anhídrido acético (102 mmol). Se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. Luego se eliminó el solvente por evaporación y el residuo se disolvió en acetato de etilo y agua. La fase acuosa se neutralizó con NaOH (2 M). Los orgánicos se separaron, se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se evaporaron. El producto bruto se usó directamente en la siguiente reacción.

Se disolvió 1-(3,4-dihidro-2H-quinolin-1-il)-etanona bruta en DMF (60 ml) y se agregó N-bromo-succinimida (100 mmol) en porciones. Se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas y luego la mezcla de reacción se volcó en agua (150 ml) y se extrajo con acetato de etilo. Se lavó la fase orgánica con NH₄Cl (sat.) se secó sobre MgSO₄, se filtró y se evaporó.

Rendimiento 96%

¹H RMN (D₆-DMSO) 1.85 (m 2H) 2.16 (s 3H) 2.70 (m 2H) 3.66 (m 2H) 7.25-7.60 (3H)

Se disolvió 1-(6-bromo-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-il)-etanona (96 mmol) en DMF (60 ml) y se agregó CuCN (200 mmol). La mezcla de reacción se sometió a reflujo un lapso de 18 horas. Luego se enfrió y se volcó en agua (400 ml). Se agregó NH₃ ac. (sat.) (100 ml) y la mezcla se agitó vigorosamente hasta

119

tornarse de color azul El producto se precipitó y se eliminó por filtración se lavó con agua y se secó

Rendimiento 53%

¹H RMN (D₆-DMSO) 1 78 (m 2H) 2 67 (m 2H) 3 23 (m 2H) 6 43 (d 1H) 7 41-7 47 (2H)

m/z 201 (MH +)

1-Acetil-1 2 3 4-tetrahidro-quinolin-6-carbonitrilo (50 mmol) se sometió a reflujo en HCl (8 M) (150 ml) un período de 18 horas La mezcla se enfrió y se ajustó el pH a aproximadamente 3 con NaOH El producto se precipitó y se eliminó por filtración se lavó con agua y se secó

Rendimiento 61%

¹H RMN (D₆-DMSO) 1 79 (m 2H) 2 68 (m 2H) 3 23 (m 2H) 5 45 (br 1H) 6 48 (d 1H) 7 45-7 50 (2H)

Se disolvió ácido 1 2 3 4-tetrahidro-quinolin-6-carboxílico (17 mmol) en DMF (5 ml) y se agregó 1 2-dicloroetano (15 ml) seguido de DIPEA (17 mmol) clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etil-carbodiimida (17 mmol) 1-hidroxibenzotriazol (17 mmol) y 2-aminotiazol (17 mmol) Se agitó a 60 C durante 96 horas y luego se agregaron HCl (17 mmol) y agua (20 ml) El solvente orgánico se eliminó por evaporación y la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo Los orgánicos se secaron sobre MgSO₄ se filtró y se evaporó El producto bruto se purificó por cromatografía instantánea en sílice con elución gradiente (heptano/acetato de etilo)

Rendimiento 10% (3% total)

¹H RMN (D₆-DMSO) 1 80 (m 2H) 2 70 (m 2H) 3 24 (m 2H) 6 46 (d 1H) 6 56 (s 1H) 7 16 (d 1H) 7 49 (d 1H) 7 65-7 72 (2H)

Tiazol-2-ilamida de ácido 3 4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-7-carboxílico

Se sometió a reflujo ácido 3-hidroxí-4-nitro-benzoico (100 mmol) en HCl (6 M) (90 ml) y MeOH (160 ml) durante la noche la mezcla se enfrió y se volcó en agua (500 ml) Se eliminó el producto por filtración se lavó con agua y se secó El producto bruto se usó directamente en la siguiente reacción

Éster metílico de ácido 3-hidroxí-4-nitro-benzoico bruto y trifenilfosfina (100 mmol) se disolvieron en THF seco (120 ml) y se enfriaron hasta 0 C Se agregó di-etil-azodicarboxilato (110 mmol) seguido de 2-cloroetanol (110 mmol) La mezcla de reacción se dejó retornar a temperatura ambiente y se agitó a esta temperatura durante la noche Se eliminó el solvente por evaporación y el residuo se redisolvió en MeOH (80 ml) y agua (20 ml) El producto se precipitó y se eliminó por filtración se lavó con agua y se secó

Rendimiento 60%

¹H RMN (D₆-DMSO) 3.91 (s 3H) 3.96 (t 2H) 4.54 (t 2H) 7.70 (dd 1H) 7.81 (d 1H) 8.01 (d 1H)

Se suspendió éster metílico de ácido 3-(2-cloro-etoxi)-4-nitro-benzoico (58 mmol) en EtOH abs (200 ml) y se agregaron acetato de etilo (100 ml) ácido acético glacial (10 ml) y Pd/C al 10% (1 g) La mezcla se hidrogenó durante 3 días a 300 kPa (3 bar) de H₂ Se filtró la mezcla de reacción y se evaporó El producto bruto se usó directamente en la siguiente reacción

Se disolvió éster metílico de ácido 4-amino-3-(2-cloro-etoxi)-benzoico (58 mmol) en DMF (150 ml) y se agregó K₂CO₃ (60 mmol) Se agitó a 100 C durante 4 días La mezcla de reacción se volcó en agua (500 ml) y se extrajo con acetato de etilo Las fases orgánicas se lavaron con NH₄Cl (sat) se secaron sobre MgSO₄ se filtraron y se evaporaron El producto bruto se usó directamente en la siguiente reacción

120

Se disolvió éster metílico de ácido 3 4-dihidro-2H-benzo[1 4]oxazin-7-carboxílico (52 mmol) en MeOH (20 ml) y NaOH (2 M) (20 ml) y se agitó a 60 C durante 48 horas. El solvente orgánico se eliminó por evaporación y la fase acuosa se acidificó con HCl (4 M). Los productos orgánicos se separaron en forma de un aceite y se extrajeron con acetato de etilo. El extracto orgánico se secó sobre MgSO₄, se filtró y se evaporó. El producto bruto se purificó por cromatografía instantánea en sílice con elución gradiente (heptano/acetato de etilo).

Rendimiento 31%

¹H RMN (D₆-DMSO) 3.33 (t, 2H), 4.10 (t, 2H), 6.51 (d, 1H), 7.16 (d, 1H), 7.30 (dd, 1H).

Se disolvió ácido 3 4-dihidro 2H-benzo[1 4]oxazin-7-carboxílico (16 mmol) en DMF (5 ml) y se agregó 1 2-dicloroetano (15 ml) seguido de DIPEA (16 mmol), clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etil-carbodiimida (16 mmol), 1-hidroxibenzotriazol (16 mmol) y 2-aminotiazol (16 mmol). Se agitó a 60 C durante 96 horas y luego se agregaron HCl (16 mmol) y agua (20 ml). El solvente orgánico se eliminó por evaporación y la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo. El producto se precipitó y se filtró, se lavó con agua y se secó. El producto bruto se recristalizó a partir de EtOH/agua.

Rendimiento 40% (6% total)

¹H RMN (D₆-DMSO) 3.58 (t, 2H), 4.35 (t, 2H), 6.82 (d, 1H), 6.89 (br s, 1H), 7.41 (d, 1H), 7.69 (d, 1H), 7.72 (d, 1H), 7.76 (dd, 1H).

Ácido N-tiazol-2-il-tereftalámico

Se suspendieron 2-aminotiazol (21 mmol) y piridina (21 mmol) en 1 2-dicloroetano (100 ml) y se agregó en porciones una suspensión de metil 4-clorocarbonilbenzoato (25 mmol) en 1 2-dicloroetano (300 ml). Se agitó a 50 C.

121

durante la noche y luego el solvente se eliminó en condiciones de presión reducida. Los sólidos remanentes se resuspendieron en acetato de etilo y NaHCO_3 (sat) y luego se filtraron, se lavaron con acetato de etilo y se secaron al vacío.

Rendimiento 79%

^1H RMN (D_6 -DMSO) 3.90 (s, 3H) 7.31 (d, 1H) 7.59 (d, 1H) 8.09 (d, 2H) 8.20 (d, 2H) 12.83 (br s, 1H)

Se disolvió éster metílico de ácido N-tiazol-2-il-tereftalámico (16 mmol) en THF (100 ml) y NaOH (2 M ac) (100 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. El solvente orgánico se eliminó por evaporación en condiciones de presión reducida y la fase acuosa se acidificó con HCl (2 M ac). El producto precipitado se eliminó por filtración, se lavó con agua y se secó al vacío.

Rendimiento 71% (56% total)

^1H RMN (D_6 -DMSO) 7.33 (d, 1H) 7.59 (d, 1H) 8.07 (d, 2H) 8.19 (d, 2H) 13.08 (br, 1H)

4-Amino-N-(5-cloro-tiazol-2-il)-benzamida

Se suspendió clorhidrato de 2-amino-5-clorotiazol (100 mmol) en 1,2-dicloroetano (60 ml) y se agregaron piridina (4.7 mmol) una suspensión de cloruro de ácido 4-nitro-benzoico (43.8 mmol) en 1,2-dicloroetano (150 ml). La mezcla de reacción se agitó a 50 °C durante la noche y se enfrió hasta temperatura ambiente, se lavó con NaHCO_3 (sat) (100 ml), agua (100 ml) y NaCl (100 ml). El solvente se eliminó por evaporación en condiciones de presión reducida. El producto bruto se recristalizó a partir de EtOH.

Rendimiento 29%

^1H RMN (D_6 -DMSO) 7.65 (s, 1H) 8.3 (d, 2H) 8.4 (d, 2H) 13.25 (br, 1H)

172

Se suspendió N-(5-cloro-tiazol-2-il)-4-nitro-benzamida (12.9 mmol) en MeOH (40 ml) y se agregaron ácido acético glacial (40 ml) y Zn (s) (51.5 mmol). La mezcla se agitó a 70 °C durante 48 horas. La mezcla de reacción se evaporó hasta sequedad y luego se agregaron agua (200 ml) y ácido clorhídrico concentrado (5 ml). Se filtró la mezcla y el solvente se eliminó por evaporación. El producto bruto se recristalizó a partir de EtOH/agua.

Rendimiento 54%

^1H RMN (D_2O -DMSO) 6.04 (s, 2H), 6.6 (d, 2H), 7.5 (s, 1H), 7.85 (d, 2H), 12.4 (br)

4-Amino-3-metoximetil-N-tiazol-2-il-benzamida

Se suspendió éster etílico de ácido 3-bromometil-4-nitro-benzoico (3.4 mmol) (que puede prepararse conforme a procedimientos de la literatura: Damen y col. *Bioorg Med Chem Lett* 10:1 (2002) 71-78) en MeOH (20 ml). Se agregó lentamente NaOMe (5.4 M en MeOH, 0.77 ml) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 1 hora, luego durante la noche a temperatura ambiente. Se eliminó el solvente en condiciones de presión reducida y se agregó acetato de etilo (100 ml). La fase orgánica se lavó con agua (50 ml) y salmuera (50 ml). Se secó la fase orgánica sobre MgSO_4 , se filtró y se evaporó.

Rendimiento 71%

^1H RMN (D_2O -DMSO) 3.4 (s, 3H), 3.9 (s, 3H), 4.8 (s, 2H), 8.1 (d, 1H), 8.2 (d, 1H), 8.3 (s, 1H)

Se disolvió éster metílico de ácido 3-metoximetil-4-nitro-benzoico (2.6 mmol) en MeOH (10 ml) y se agregó NaOH (2 M, 10 ml). La mezcla de reacción se agitó a 25 °C durante la noche. Se ajustó el pH con HCl hasta pH = 3. Se separó ácido 3-metoximetil-4-nitro-benzoico por filtración y se lavó con agua.

Rendimiento 45%

123

¹H RMN (D₆-DMSO) 3.4 (s 3H) 4.8 (s 2H) 8.05 (d 1H) 8.51 (d 1H)
8.75 (s 1H)

Se suspendió ácido 3-metoximetil-4-nitro-benzoico (1.6 mmol) en 1,2-dicloroetano (10 ml) y dimetilformamida (DMF) (0.1 ml) en una atmósfera de argón. Se agregó lentamente cloruro de oxalilo (2 M en diclorometano 1.3 ml) a la suspensión agitada. Después de agitar a temperatura ambiente 1 hora, se eliminó el solvente por evaporación en condiciones de presión reducida y la mezcla de reacción se redisolvió en 1,2-dicloroetano (7 ml). Se agregó en porciones una suspensión de 2-amino tiazol (1.3 mmol) y piridina (0.13 mmol) en 1,2-dicloroetano (5 ml). La mezcla de reacción se agitó a 50 °C durante 48 horas y se eliminó el solvente en condiciones de presión reducida. El producto bruto se recrystalizó a partir de EtOH/agua. El producto contenía pequeñas cantidades de material inicial. Se usó sin otra purificación.

LC/MS (m/z) 294 (MH⁺) T_R = 2.4 (método A) pureza (UV ELSD) 74%
92%

Se suspendió 3-metoximetil-4-nitro-N-tiazol-2-il-benzamida (0.88 mmol) en EtOH abs (9 ml) y se agregaron acetato de etilo (4.5 ml) y ácido acético glacial (1.5 ml) seguido de Pd/C al 10% (0.5 g). La mezcla se hidrogenó durante 72 horas a 300 kPa (3 bar) de H₂. Se filtró la mezcla de hidrogenación y se eliminó el solvente en condiciones de presión reducida. Al producto bruto se agregó NaOH (1 M) y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con agua y se eliminó el solvente en condiciones de presión reducida. La purificación se realizó por HPLC-MS.

Rendimiento 17%

¹H RMN (D₆-DMSO) 3.3 (s 3H) 4.4 (s 2H) 6.7 (d 1H) 7.2 (d 1H) 7.5 (d 1H) 7.85 (d 1H) 7.9 (s 1H) 12.1 (br 1H)

124

Preparación de los compuestos de la invención

Ejemplos

1: 4-Butirilamino-*N*-tiazol-2-il-benzamida

Se mezclaron 200 µl de una solución de carga 0.43 M de ácido butanoico en DMF que contenía DIPEA 6 mmol por mmol de ácido butanoico con 100 µl de una solución de carga 0.86 M de hexafluorofosfato de *O*-(7-azabenzotriazol-1-il)-*N,N,N,N*-tetrametiluronio (HATU) en DMF. La mezcla se dejó reaccionar durante 10 minutos a temperatura ambiente y luego se agregaron 100 µl de una solución de carga 0.43 M de 4-amino-*N*-tiazol-2-il-benzamida en DMF. La mezcla resultante se incubó un lapso de 18 horas a temperatura ambiente. La purificación se realizó por HPLC preparatoria-MS.

¹H RMN (D₂ O, DMSO) 0.92 (t, 3H), 1.63 (m, 2H), 2.34 (t, 2H), 7.26 (d, 1H), 7.55 (d, 1H), 7.74 (d, 2H), 8.06 (d, 2H), 10.20 (s, 1H), 12.47 (br s, 1H).

LC/MS (m/z) 290 (MH⁺) T R = 2.12 (método B) pureza (UV, ELSD) 98%
100%

Los siguientes compuestos se prepararon de manera análoga.

2: rac-3-Metoxi-4-(3-metil-4-oxo-pentanoilamino)-*N*-tiazol-2-il-benzamida

LC/MS (m/z) 362 (MH⁺) T R = 2.06 (método A) pureza (UV, ELSD) 75%
95%

3: rac-4-(3-Metil-pentanoilamino)-*N*-tiazol-2-il-benzamida

LC/MS (m/z) 318 (MH⁺) T R = 2.45 (método A) pureza (UV, ELSD)
100% 94%

4: 4-Hexanoilamino-3-metil-*N*-tiazol-2-il-benzamida

125

LC/MS (m/z) 332 (MH+) T R = 2 56 (método A) pureza (UV ELSD)
100% 100%

5: 4-(2-Cicloheptil-acetilamino)-N-tiazol-2-il-benzamida
LC/MS (m/z) 358 (MH+) T R = 2 90 (método A) pureza (UV ELSD)
100% 93%

6: rac-3-Metoxi-4-(3-metil-pentanoilamino)-N-tiazol-2-il-benzamida
LC/MS (m/z) 348 (MH+) T R = 2 65 (método A) pureza (UV ELSD) 94%
98%

7: 4-(2-Cicloheptil-acetilamino)-3-metoxi-N-tiazol-2-il-benzamida
LC/MS (m/z) 389 (MH+) T R = 3 17 (método A) pureza (UV ELSD) 80%
83%

8: rac-4-[2-(2-Oxo-ciclopentil)-acetilamino]-N-tiazol-2-il-benzamida
LC/MS (m/z) 344 (MH+) T R = 2 08 (método A) pureza (UV ELSD) 84%
91%

9: 4-Hexanoilamino-3-metoxi-N-tiazol-2-il-benzamida
LC/MS (m/z) 348 (MH+) T R = 2 77 (método A) pureza (UV ELSD) 80%
100%

10: 3-Metil-4-(4-fenil-butirilamino)-N-tiazol-2-il-benzamida
LC/MS (m/z) 380 (MH+) T R = 2 70 (método A) pureza (UV ELSD) 98%
100%

11: 4-(2-Ciclohexil-acetilamino)-N-tiazol-2-il-benzamida
LC/MS (m/z) 344 (MH+) T R = 2 71 (método A) pureza (UV ELSD)
100% 91%

12: rac-4-(2-Biciclo[2 2 1]hept-2-il-acetilamino)-N-tiazol-2-il-benzamida
LC/MS (m/z) 356 (MH+) T R = 2 78 (método A) pureza (UV ELSD) 97%
93%

- 13: 4-(3 3-Dimetil-butililamino)-N (4 5-dimetil-tiazol-2-il)-benzamida
 LC/MS (m/z) 346 (MH+) T R = 2 59 (método A) pureza (UV ELSD) 99%
 100%
- 14: 4-(2-Adamant-1-il-acetilamino)-N-tiazol-2-il-benzamida
 LC/MS (m/z) 397 (MH+) T R = 3 12 (método A) pureza (UV ELSD) 80%
 96%
- 15: 4-(3-Benzo[1 3]dioxol-5-il-propionilamino)-3-metil-N-tiazol-2-il-benzamida
 LC/MS (m/z) 410 (MH+) T R = 2 44 (método A) pureza (UV ELSD) 87%
 98%
- 16: 4-(3-Hidroxi-3 metil-butililamino)-3-metoxi-N-tiazol-2-il-benzamida
 LC/MS (m/z) 350 (MH+) T R = 1 90 (método A) pureza (UV ELSD) 96%
 88%
- 17: 4-(4-Fluor-benzoilamino)-3-metoxi-N-tiazol-2-il-benzamida
 LC/MS (m/z) 372 (MH+) T R = 2 66 (método A) pureza (UV ELSD) 84%
 95%
- 18: 4-Benzoilamino-N tiazol-2-il benzamida
 LC/MS (m/z) 324 (MH+) T R = 2 33 (método A) pureza (UV ELSD) 97%
 99%
- 19: [4-(Tiazol-2-il-carbamoil)-fenil]-amida de ácido tiofen-3 carboxílico
 LC/MS (m/z) 330 (MH+) T R = 2 33 (método A) pureza (UV ELSD)
 100% 99%
- 20: N-Tiazol-2-il-4-(2-o-tolil-acetilamino)-benzamida
 LC/MS (m/z) 352 (MH+) T R = 2 50 (método A) pureza (UV ELSD) 99%
 91%
- 21: N Tiazol-2-il-4-(2-tiofen-3-il-acetilamino)-benzamida

127

LC/MS (m/z) 344 (MH+) T R = 2.28 (método A) pureza (UV ELSD) 94%
85%

22: 4-(2-Ciclopentil-acetilamino)-3-metil-N-tiazol-2-il-benzamida

A 200 µl de una solución de carga 0.2 M de 4-amino-3-metil-N-tiazol-2-il-benzamida en 1,2-dicloroetano/DMF que contenía piridina 1.2 mmol por mmol de 4-amino-3-metil-N-tiazol-2-il-benzamida se agregaron 0.05 mmol de cloruro de ciclopentil-acetilo. La mezcla de reacción se incubó un lapso de 2 horas a temperatura ambiente. La purificación se realizó por HPLC preparatoria-MS.

¹H RMN (D₆-DMSO) 1.23 (m, 2H) 1.53 (m, 2H) 1.63 (m, 2H) 1.78 (m, 2H) 2.25 (m, 1H) 2.40 (d, 2H) 2.90 (s, 3H) 7.27 (d, 1H) 7.56 (d, 1H) 7.68 (d, 1H) 7.90 (dd, 1H) 7.98 (d, 1H) 9.38 (s, 1H) 12.49 (br)

LC/MS (m/z) 344 (MH+) T R = 2.66 (método A) pureza (UV ELSD) 95%
98%

Los siguientes compuestos se prepararon de manera análoga.

23: 4-(3,3-Dimetil-butilirilamino)-N-tiazol-2-il-benzamida

LC/MS (m/z) 318 (MH+) T R = 2.54 (método A) pureza (UV ELSD) 99%
99%

24: 4-(3,3-Dimetil-butilirilamino)-3-metil-N-tiazol-2-il-benzamida

LC/MS (m/z) 332 (MH+) T R = 2.44 (método A) pureza (UV ELSD) 97%
100%

25: 4-(3,3-Dimetil-butilirilamino)-2-metoxi-N-tiazol-2-il-benzamida

LC/MS (m/z) 348 (MH+) T R = 2.63 (método A) pureza (UV ELSD) 98%
100%

26: 3-Cloro-4-(3-metil-butilirilamino)-N-tiazol-2-il-benzamida

LC/MS (m/z) 339 (MH+) T R = 2.60 (método A) pureza (UV ELSD) 98%
100%

128
129

27: 3-Bromo-4-(3 3-dimetil-butirilamino)-N-tiazol-2-il-benzamida
LC/MS (m/z) 397 (MH+) T R = 2 85 (método A) pureza (UV ELSD)
100% 100%

28: 4-(3-Metil-butirilamino)-N-tiazol-2-il-benzamida
LC/MS (m/z) 304 (MH+) T R = 2 22 (método A) pureza (UV ELSD)
100% 100%

29: 3-Bromo 4-(3-metil butirilamino)-N-tiazol-2-il-benzamida
LC/MS (m/z) 383 (MH+) T R = 2 64 (método A) pureza (UV ELSD) 88%
96%

30: 4-(2-Ciclopentil-acetilamino)-N tiazol-2-il-benzamida
LC/MS (m/z) 330 (MH+) T R = 2 42 (método A) pureza (UV ELSD) 99%
100%

31: 3-Metil-4-(3-metil-butirilamino)-N-tiazol-2-il-benzamida
LC/MS (m/z) 318 (MH+) T R = 2 24 (método A) pureza (UV ELSD)
100% 97%

32: 3-Cloro-4-(ciclopentancarbonil-amino)-N-tiazol-2-il-benzamida
LC/MS (m/z) 351 (MH+) T R = 2 73 (método A) pureza (UV ELSD)
100% 100%

33: 3-Cloro-4-(2-metil-benzoilamino)-N tiazol-2-il-benzamida
LC/MS (m/z) 373 (MH+) T R = 2 81 (método A) pureza (UV ELSD) 89%
100%

34: 3-Bromo-4-(ciclopentancarbonil-amino)-N-tiazol-2-il-benzamida
LC/MS (m/z) 395 (MH+) T R = 2 79 (método A) pureza (UV ELSD) 99%
99%

35: 4-(Ciclopentancarbonil-amino)-N-tiazol-2-il-benzamida
LC/MS (m/z) 316 (MH+) T R = 2 32 (método A) pureza (UV ELSD) 97%
100%

129

36: 4 (Ciclopentancarbonil-amino)-3-metil N tiazol-2-il-benzamida

LC/MS (m/z) 330 (MH+) T R = 2 34 (método A) pureza (UV ELSD)

100% 97%

37: [2-Bromo-4-(tiazol 2-ilcarbamoil)-fenil]-amida de ácido
cicloheptancarboxílico

LC/MS (m/z) 423 (MH+) T R = 3 20 (método A) pureza (UV ELSD) 90%

99%

38: 4 Isobutirilamino-2-metoxi N-tiazol-2-il-benzamida

LC/MS (m/z) 320 (MH+) T R = 2 20 (método A) pureza (UV ELSD)

100% 97%

39: Tiazol 2-ilamida de ácido 8-(3 3-dimetil-butirilamino)-2 3-dihidro-
benzo[1 4]dioxin-5 carboxílico

LC/MS (m/z) 376 (MH+) T R = 2 68 (método A) pureza (UV ELSD) 99%

100%

40: 3-Bromo-4-butirilamino-N-tiazol-2-il-benzamida

LC/MS (m/z) 369 (MH+) T R = 2 43 (método A) pureza (UV ELSD) 89%

100%

41: 2-Metoxi-4-(3-metil-butirilamino)-N-tiazol-2-il-benzamida

LC/MS (m/z) 334 (MH+) T R = 2 44 (método A) pureza (UV ELSD)

100% 95%

42: [4-(Tiazol-2-ilcarbamoil)-fenil]-amida de ácido
cicloheptancarboxílico

LC/MS (m/z) 344 (MH+) T R = 2 71 (método A) pureza (UV ELSD) 98%

100%

43: rac 2-Metoxi-4-(2-metil-butirilamino)-N-tiazol-2-il-benzamida

LC/MS (m/z) 334 (MH+) T R = 2 40 (método A) pureza (UV ELSD) 98%

98%

130

44: 4-(Ciclopentancarbonil-amino)-2-metoxi-N-tiazol-2-il-benzamida
LC/MS (m/z) 346 (MH+) T R = 2 52 (método A) pureza (UV ELSD)
100% 95%

45: 3-Bromo-4-(2-metil-benzoilamino)-N-tiazol-2-il-benzamida
LC/MS (m/z) 417 (MH+) T R = 2 86 (método A) pureza (UV ELSD) 96%
100%

46: 3-Cloro-4-(3 3-dimetil butirilamino)-N-tiazol-2-il-benzamida
LC/MS (m/z) 353 (MH+) T R = 2 82 (método A) pureza (UV ELSD) 95%
97%

47: 4-(2-Ciclopentil-acetilamino)-2-propoxi-N-tiazol-2-il-benzamida
LC/MS (m/z) 389 (MH+) T R = 3 32 (método A) pureza (UV ELSD) 87%
100%

48: 4-(3 3-Dimetil-butirilamino)-2-propoxi-N-tiazol-2-il-benzamida
LC/MS (m/z) 376 (MH+) T R = 3 24 (método A) pureza (UV ELSD) 84%
99%

49: 4-(2-Ciclopentil-acetilamino)-3-fluor-N-tiazol-2-il-benzamida
LC/MS (m/z) 348 (MH+) T R = 2 75 (método A) pureza (UV ELSD) 98%
100%

50: 4-(3-Metil-butirilamino)-2-propoxi-N-tiazol-2-il-benzamida
LC/MS (m/z) 362 (MH+) T R = 3 02 (método A) pureza (UV ELSD) 87%
100%

51: 3-Fluor-4-(3-metil-butirilamino)-N tiazol-2-il-benzamida
LC/MS (m/z) 322 (MH+) T R = 2 41 (método A) pureza (UV ELSD) 99%
100%

52: 4-Butirilamino-3-fluor-N tiazol-2-il-benzamida
LC/MS (m/z) 308 (MH+) T R = 2 19 (método A) pureza (UV ELSD) 73%
84%

- 53: 4 Butirilamino 2-propoxi-N-tiazol-2-il-benzamida
 LC/MS (m/z) 348 (MH+) T R = 2 82 (método A) pureza (UV ELSD) 97%
 100%
- 54: 3-Fluor-4-(2-metil benzoilamino)-N-tiazol-2-il-benzamida
 LC/MS (m/z) 356 (MH+) T R = 2 57 (método A) pureza (UV ELSD) 95%
 100%
- 55: [2-Fluor-4 (tiazol-2-ilcarbamoil)-fenil]-amida de ácido
 cicloheptancarboxílico
 LC/MS (m/z) 362 (MH+) T R = 2 90 (método A) pureza (UV ELSD) 88%
 99%
- 56: 4-(Ciclopentancarbonil-amino)-3-fluor-N tiazol-2-il-benzamida
 LC/MS (m/z) 334 (MH+) T R = 2 53 (método A) pureza (UV ELSD)
 100% 100%
- 57: 4 (3 3-Dimetil-butilamino)-2-(2-metoxi-etoxi)-N-tiazol-2-il-
 benzamida
 LC/MS (m/z) 392 (MH+) T R = 2 85 (método A) pureza (UV ELSD) 97%
 100%
- 58: 3-Fluor-4-(3-metil-benzoilamino)-N-tiazol-2-il-benzamida
 LC/MS (m/z) 356 (MH+) T R = 2 69 (método A) pureza (UV ELSD) 94%
 100%
- 59: rac-3-Fluor-N-tiazol-2-il-4-(3 5 5-trimetil-hexanoilamino)-
 benzamida
 LC/MS (m/z) 378 (MH+) T R = 3 25 (método A) pureza (UV ELSD) 99%
 100%
- 60: 4-(2-Ciclopentil-acetilamino)-2-(2-metoxi-etoxi)-N-tiazol-2 il-
 benzamida

LC/MS (m/z) 405 (MH+) T R = 2 97 (método A) pureza (UV ELSD) 95%
100%

61: Tiazol-2-ilamida de ácido 4-(2-metil-benzoil)-3,4-dihidro 2H-benzo[1,4]oxazin-7-carboxílico

LC/MS (m/z) 380 (MH+) T R = 2 65 (método A) pureza (UV ELSD) 96%
100%

62: 4-(3,3-Dimetil-butirilamino) 3-fluor-N-tiazol-2-il-benzamida

LC/MS (m/z) 336 (MH+) T R = 2 74 (método A) pureza (UV ELSD) 94%
100%

63: 4-(3,3-Dimetil-butirilamino)-2-metil-N-tiazol-2-il-benzamida

LC/MS (m/z) 332 (MH+) T R = 2 66 (método A) pureza (UV ELSD) 94%
87%

64: 5-Cloro-4-(3,3-dimetil-butirilamino)-2-metoxi-N-tiazol-2-il-benzamida

LC/MS (m/z) 383 (MH+) T R = 3 14 (método A) pureza (UV ELSD) 99%
100%

65: 4-(3,3-Dimetil-butirilamino)-N-(5-metil-tiazol-2-il)-benzamida

LC/MS (m/z) 332 (MH+) T R = 2 54 (método A) pureza (UV ELSD) 98%
100%

66: 5-Cloro-2-metoxi-4-(3-metil butirilamino)-N-tiazol-2-il-benzamida

LC/MS (m/z) 369 (MH+) T R = 2 93 (método A) pureza (UV ELSD) 97%
100%

67: 4-(2-Metil-benzoilamino)-N-(5-metil-tiazol-2-il)-benzamida

LC/MS (m/z) 352 (MH+) T R = 2 53 (método A) pureza (UV ELSD) 95%
100%

68: Tiazol-2 ilamida de ácido 1-(3,3-dimetil-butil)-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-6-carboxílico

LC/MS (m/z) 358 (MH+) T R = 2 80 (método A) pureza (UV ELSD) 97%
95%

69: 5-Cloro-2-metoxi-4-(2-metil-benzoilamino)-N-tiazol-2-il-benzamida

LC/MS (m/z) 403 (MH+) T R = 3 15 (método A) pureza (UV ELSD) 86%
99%

70: Tiazol-2-ilamida de ácido 1-(3-metil-butiril)-1 2 3 4-tetrahidro-quinolin-6-carboxílico

LC/MS (m/z) 344 (MH+) T R = 2 58 (método A) pureza (UV ELSD) 99%
98%

71: Tiazol-2-ilamida de ácido 1-(3 3-dimetil-butiril)-2 3-dihidro-1H-indol-5-carboxílico

LC/MS (m/z) 344 (MH+) T R = 2 79 (método A) pureza (UV ELSD) 99%
97%

72: 4-[(3 3-Dimetil-butiril)-metil-amino]-N-tiazol-2-il-benzamida

LC/MS (m/z) 332 (MH+) T R = 2 62 (método A) pureza (UV ELSD) 92%
92%

73: 4-[(2-Ciclopentil-acetil)-propil-amino]-N-tiazol-2-il-benzamida

LC/MS (m/z) 373 (MH+) T R = 2 99 (método B) pureza (UV ELSD) 97%
100%

74: 2-(2-Metoxi-etoxi)-4-(3-metil-butirilamino)-N-tiazol-2-il-benzamida

LC/MS (m/z) 378 (MH+) T R = 2 66 (método A) pureza (UV ELSD) 81%
99%

75: rac-2-Propoxi-N tiazol-2-il-4-(3 5 5-trimetil-hexanoilamino)-benzamida

LC/MS (m/z) 419 (MH+) T R = 3 80 (método A) pureza (UV ELSD) 83%
98%

76: rac-N-Tiazol-2-il-4-(3 5 5-trimetil-hexanoilamino)-benzamida

134

LC/MS (m/z) 360 (MH+) T R = 3 04 (método A) pureza (UV ELSD) 98%
100%

77: 4-(3-Ciclopentil-propionilamino)-N-tiazol-2-il-benzamida
LC/MS (m/z) 344 (MH+) T R = 2 79 (método A) pureza (UV ELSD) 99%
100%

78: 4-(2-Ciclopentil-acetilamino)-3-metoxi-N-tiazol-2-il-benzamida
LC/MS (m/z) 360 (MH+) T R = 2 79 (método A) pureza (UV ELSD)
100% 100%

79: [2-Metil-4-(tiazol-2-ilcarbamoil)-fenil]-amida de ácido
cicloheptancarboxílico
LC/MS (m/z) 358 (MH+) T R = 2 72 (método A) pureza (UV ELSD)
100% 93%

80: 3-Metoxi-4-(3-fenil-propionilamino)-N-tiazol-2-il-benzamida
LC/MS (m/z) 382 (MH+) T R = 2 72 (método A) pureza (UV ELSD)
100% 100%

81: [2-Cloro-4-(tiazol-2-ilcarbamoil)-fenil]-amida de ácido
cicloheptancarboxílico
LC/MS (m/z) 379 (MH+) T R = 3 14 (método A) pureza (UV ELSD) 84%
94%

82: 4-[2-(3-Metoxi-fenil)-acetilamino]-3-metil-N-tiazol-2-il-benzamida
LC/MS (m/z) 382 (MH+) T R = 2 39 (método A) pureza (UV ELSD) 94%
100%

83: 3-Bromo-4-(2-ciclopentil-acetilamino)-N-tiazol-2-il-benzamida
LC/MS (m/z) 409 (MH+) T R = 2 95 (método A) pureza (UV ELSD) 97%
100%

84: 4-Butirilamino-3-cloro-N-tiazol-2-il-benzamida

135

LC/MS (m/z) 325 (MH+) T R = 2 39 (método A) pureza (UV ELSD) 98%
100%

85: 5-Cloro-4-(2-ciclopentil-acetilamino)-2-metoxi-N-tiazol-2-il-benzamida
LC/MS (m/z) 395 (MH+) T R = 3 27 (método A) pureza (UV ELSD) 99%
100%

86: 5-Cloro-4-(ciclopentancarbonil-amino)-2-metoxi-N-tiazol-2-il-benzamida
LC/MS (m/z) 381 (MH+) T R = 3 09 (método A) pureza (UV ELSD) 99%
100%

87: 4-(Ciclohexancarbonil amino)-2-metoxi-N-tiazol-2-il-benzamida
LC/MS (m/z) 360 (MH+) T R = 2 73 (método A) pureza (UV ELSD) 99%
100%

88: 2-Metoxi-4-(4-metoxi-benzoilamino)-N-tiazol-2-il-benzamida
LC/MS (m/z) 384 (MH+) T R = 2 55 (método A) pureza (UV ELSD) 99%
100%

89: 3-Metoxi-4-fenilacetilamino-N-tiazol 2-il-benzamida
LC/MS (m/z) 368 (MH+) T R = 2 58 (método A) pureza (UV ELSD) 87%
99%

90: 3-Metil-N-tiazol-2-il-4 (2-tiofen-2-il-acetilamino)-benzamida
LC/MS (m/z) 358 (MH+) T R = 2 33 (método A) pureza (UV ELSD) 88%
100%

91: 3-Cloro-4-(2-ciclopentil acetilamino)-N-tiazol-2-il-benzamida
LC/MS (m/z) 365 (MH+) T R = 2 92 (método A) pureza (UV ELSD) 98%
97%

92: 4-(4-Metoxi-benzoilamino)-3-metil-N-tiazol-2-il-benzamida

	LC/MS (m/z)	368 (MH+)	T R = 2 35 (método A)	pureza (UV ELSD)	98%
100%					
	93:	4-Butirilamino 3-metil-N-tiazol-2-il-benzamida			
	LC/MS (m/z)	304 (MH+)	T R = 2 02 (método A)	pureza (UV ELSD)	
100%	100%				
	94:	4-(2-Cloro-benzoilamino)-3-metil-N-tiazol-2-il-benzamida			
	LC/MS (m/z)	373 (MH+)	T R = 2 43 (método A)	pureza (UV ELSD)	95%
100%					
	95:	4-(2 5 Di-cloro-benzoilamino)-3-metil-N tiazol-2-il-benzamida			
	LC/MS (m/z)	407 (MH+)	T R = 2 75 (método A)	pureza (UV ELSD)	96%
100%					
	96:	4-(2-Cloro-benzoilamino)-2-metoxi-N-tiazol-2-il-benzamida			
	LC/MS (m/z)	389 (MH+)	T R = 2 56 (método A)	pureza (UV ELSD)	99%
100%					
	97:	4-(2 Etil-butirilamino)-2-metoxi-N tiazol-2-il-benzamida			
	LC/MS (m/z)	348 (MH+)	T R = 2 58 (método A)	pureza (UV ELSD)	99%
100%					
	98:	2-Metoxi-4-(2-metil-benzoilamino)-N-tiazol-2-il-benzamida			
	LC/MS (m/z)	368 (MH+)	T R = 2 52 (método A)	pureza (UV ELSD)	83%
100%					
	99:	3-Metil-4-(3-fenil-propionilamino)-N tiazol-2-il-benzamida			
	LC/MS (m/z)	366 (MH+)	T R = 2 50 (método A)	pureza (UV ELSD)	98%
100%					
	100:	4-(3 3-Dimetil-butirilamino)-3-metoxi-N-tiazol-2-il-benzamida			
	LC/MS (m/z)	348 (MH+)	T R = 2 68 (método A)	pureza (UV ELSD)	99%
100%					

137

101: rac-3-Metil-N-tiazol-2-il-4-(3 5 5-trimetil-hexanoilamino)-benzamida

LC/MS (m/z) 375 (MH+) T R = 3 06 (método A) pureza (UV ELSD) 100% 100%

102: [2-Metoxi 4-(tiazol 2-ilcarbamoil)-fenil]-amida de ácido rac-2 3-dihidro-benzo[1 4]dioxin-2-carboxílico

LC/MS (m/z) 412 (MH+) T R = 2 86 (método A) pureza (UV ELSD) 79% 95%

103: 4-(2 2-Dimetil-propionilamino)-3-metoxi-N-tiazol-2-il-benzamida

LC/MS (m/z) 334 (MH+) T R = 2 61 (método A) pureza (UV ELSD) 96% 100%

104: 2-Metoxi-4-(4-metil-benzoilamino)-N-tiazol-2-il-benzamida

LC/MS (m/z) 368 (MH+) T R = 2 74 (método A) pureza (UV ELSD) 98% 99%

105: [3-Metoxi-4-(tiazol-2-ilcarbamoil)-fenil]-amida de ácido tiofen-2-carboxílico

LC/MS (m/z) 360 (MH+) T R = 2 46 (método A) pureza (UV ELSD) 99% 100%

106: 4-(3-Metoxi-benzoilamino)-N tiazol-2-il-benzamida

LC/MS (m/z) 354 (MH+) T R = 2 40 (método A) pureza (UV ELSD) 98% 100%

107: Tiazol-2-ilamida de ácido 8-(2-ciclopentil-acetilamino)-2 3-dihidro-benzo[1 4]dioxin-5-carboxílico

LC/MS (m/z) 388 (MH+) T R = 2 78 (método A) pureza (UV ELSD) 99% 100%

108: Tiazol-2-ilamida de ácido 6-(2-ciclopentil-acetilamino)-bifenil-3-carboxílico

138

LC/MS (m/z) 407 (MH+) T R = 3 08 (método A) pureza (UV ELSD) 94%
100%

109: 4-(2-Ciclopentil-acetilamino)-3-(2-metoxi-etoxi)-N-tiazol-2-il-benzamida

LC/MS (m/z) 405 (MH+) T R = 2 74 (método A) pureza (UV ELSD) 86%
96%

110: 4-(3 3-Dimetil-butililamino)-2-fluor-N-tiazol-2-il-benzamida

LC/MS (m/z) 336 (MH+) T R = 2 66 (método A) pureza (UV ELSD) 97%
98%

111: 2-Cloro-4-(2-metil-benzoilamino)-N-tiazol-2-il-benzamida

LC/MS (m/z) 373 (MH+) T R = 2 60 (método A) pureza (UV ELSD) 90%
97%

112: 4-(2-Fluor-benzoilamino)-N-tiazol-2-il-benzamida

LC/MS (m/z) 342 (MH+) T R = 2 34 (método A) pureza (UV ELSD) 97%
100%

113: 4-(2-Metoxi-benzoilamino)-N-tiazol-2-il-benzamida

LC/MS (m/z) 354 (MH+) T R = 2 58 (método A) pureza (UV ELSD) 96%
97%

114: [2-Metil-4-(tiazol-2-ilcarbamoil)-fenil]-amida de ácido benzo[b]tiofen-2-carboxílico

LC/MS (m/z) 394 (MH+) T R = 2 77 (método A) pureza (UV ELSD)
100% 99%

115: Tiazol-2-ilamida de ácido 5-(3 3-dimetil-butililamino)-bifenil-2-carboxílico

LC/MS (m/z) 395 (MH+) T R = 2 87 (método A) pureza (UV ELSD) 98%
100%

116: N-(5-Cloro-tiazol-2-il)-4-(3 3-dimetil-butililamino)-benzamida

138

LC/MS (m/z) 352 (MH+) T R = 3 1 (método A) pureza (UV ELSD) 100%
100%

117: N-(5-Cloro-tiazol-2-il)-4-(3-metil-butirilamino)-benzamida

LC/MS (m/z) 338 (MH+) T R = 2 9 (método A) pureza (UV ELSD) 95%
98%

118: N-(5-Cloro-tiazol-2-il)-4-(2-ciclopropil-acetilamino)-benzamida

LC/MS (m/z) 336 (MH+) T R = 2 7 (método A) pureza (UV ELSD) 88%
97%

119: 4-Butirilamino-N-(5-cloro-tiazol-2-il)-benzamida

LC/MS (m/z) 324 (MH+) T R = 2 7 (método A) pureza (UV ELSD) 99%
99%

120: 4-Benzoilamino-N-(5-cloro-tiazol-2-il)-benzamida

LC/MS (m/z) 358 (MH+) T R = 2 9 (método A) pureza (UV ELSD) 97%
99%

121: 3 Fluor-N-tiazol-2 il-4-(4 4 4-trifluor-3-metil-butirilamino)
benzamida

LC/MS (m/z) 376 (MH+) T R = 2 7 (método A) pureza (UV ELSD) 97%
72%

122: 4-(3 3-Dimetil-butirilamino)-N-tiazol-2-il-3-trifluormetoxi-
benzamida

LC/MS (m/z) 402 (MH+) T R = 3 1 (método A) pureza (UV ELSD) 98%
99%

123: 4-(3 3-Dimetil-butirilamino)-3-metoximetil-N-tiazol-2-il-benzamida

LC/MS (m/z) 362 (MH+) T R = 2 6 (método A) pureza (UV ELSD) 86%
99%

124: 4-(3 3-Dimetil-butirilamino)-3-propoxi-N-tiazol-2-il-benzamida

180

LC/MS (m/z) 376 (MH+) T R = 3.3 (método A) pureza (UV ELSD) 99%
97%

125: 3-Cloro 4-(3,3-dimetil-butililamino)-5-metil-N-tiazol-2-il-benzamida

Se disolvió 4-amino-3-cloro 5-metil-N-tiazol-2-il-benzamida (0.06 mmol) en 1,2-dicloroetano (0.75 ml). Se agregaron piridina (5.8 µl) y cloruro de 3,3-dimetil-butililo (10 µl). La mezcla de reacción se calentó hasta 130 °C durante 2 horas en un horno de microondas Personal chemistry. El producto se separó por filtración y se secó.

LC/MS (m/z) 366.1 (MH+) T R = 2.6 (método A) pureza (UV ELSD) 98% 99%

126: 4-(3,3-Dimetil-butililamino)-3,5-difluor-N-tiazol-2-il-benzamida

LC/MS (m/z) 354.0 (MH+) T R = 2.5 (método A) pureza (UV ELSD) 91% 99%

127: 4-(3,3-Dimetil butirilamino)-3,5-dimetil-N-tiazol-2-il-benzamida

LC/MS (m/z) 345.9 (MH+) T R = 2.5 (método A) pureza (UV ELSD) 95% 99%

128: 4-(3,3-Dimetil-butililamino)-N-tiazol-2-il-3-trifluorometil-benzamida

LC/MS (m/z) 386.2 (MH+) T R = 2.9 (método A) pureza (UV ELSD) 95% 99%

129: 3-Cloro-4-(3,3-dimetil-butililamino)-N-tiazol-2-il-5-trifluorometil-benzamida

LC/MS (m/z) 420.3 (MH+) T R = 2.9 (método A) pureza (UV ELSD) 95% 98%

130: N-(2,2-Dimetil-propil)-N-tiazol-2-il-tereftalamida

/ 4

Se disolvió ácido *N*-tiazol-2-il-tereftalámico (2 mmol) en 1,2-dicloroetano (10 ml) y DMF (0.5 ml). Se agregaron DIPEA (2 mmol) clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etil-carbodiimida (2 mmol), 1-hidroxibenzotriazol (2 mmol) y 2,2-dimetil-propilamina (2.4 mmol). Se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Luego se agregaron 2.4 mmoles de HCl (2 M) junto con agua (3 ml). La mezcla de reacción se filtró, el precipitado se redisolvió en acetato de etilo y se extrajo con NaOH (2 M). Se secó sobre MgSO₄, se filtró y se evaporó.

Rendimiento 16%

¹H RMN (D₆-DMSO) 0.92 (s, 9H), 3.13 (d, 2H), 7.30 (d, 1H), 7.58 (d, 1H), 7.98 (d, 2H), 8.16 (d, 2H), 8.52 (t, 1H), 12.76 (br s, 1H).

131: 3.5 Dicloro 4-(3,3-dimetil-butililamino)-*N*-tiazol-2-il-benzamida

Se suspendió ácido 4-amino-benzoico (36 mmol) en 1,2-dicloroetano. Se agregó piridina (44 mmol) y luego se agregó por goteo cloruro de 3,3-dimetil-butililo (44 mmol). La mezcla se agitó durante la noche a temperatura ambiente y luego se filtró. Los sólidos se lavaron con 1,2-dicloroetano y se secaron al vacío.

Rendimiento 55%

¹H RMN (D₆-DMSO) 1.02 (t, 9H), 2.22 (s, 2H), 7.71 (d, 2H), 7.88 (d, 2H), 10.09 (s, 1H), 12.68 (br, 1H).

Se disolvió ácido 4-(3,3-dimetil-butililamino)-benzoico (2 mmol) en DMF (5 ml) y se agregó *N*-clorosuccinimida (8.5 mmol) en porciones. Se agitó la mezcla de reacción a 40 °C durante la noche. Se agregaron 8.5 mmoles adicionales de *N*-clorosuccinimida y la mezcla de reacción se agitó durante la noche a 50 °C. Se agregaron otros 4.3 mmoles de *N*-clorosuccinimida y se continuó con la agitación a 50 °C un lapso de 2 horas. Esto se repitió 5 veces.

142

Se agregó agua (30 ml) el precipitado formado se separó por filtración se lavó con agua y se secó al vacío

Rendimiento 82%

¹H RMN (D₆-DMSO) 1 07 (s 9H) 2 26 (s 2H) 7 95 (s 2H) 9 91 (s 1H)

Se suspendió ácido 3 5-dicloro-4-(3 3-dimetil-butilamino)-benzoico (1 7 mmol) en 1 2-dicloroetano (15 ml) y DMF (150 µl) en una atmósfera de argón Se agregó lentamente cloruro de oxalilo (2 M en diclorometano 1 02 ml) a la suspensión agitada Después de agitar a temperatura ambiente 1 hora se eliminó el solvente por evaporación en condiciones de presión reducida y la mezcla de reacción se redisolvió en 1 2-dicloroetano (15 ml) Se agregó en porciones una suspensión de 2-amino tiazol (1 7 mmol) y piridina (1 7 mmol) en 1 2-dicloroetano (5 ml) La mezcla de reacción se agitó a 50 C durante la noche se evaporó y se redisolvió en acetato de etilo luego se lavó con NaOH (0 1 M) La fase orgánica se secó sobre MgSO₄ se filtró y se evaporó El producto bruto se recrystalizó a partir de EtOH

Rendimiento 7% (3% total)

¹H RMN (D₆-DMSO) 1 08 (s 9H) 2 27 (s 2H) 7 31 (d 1H) 7 58 (d 1H) 8 20 (s 1H) 9 92 (s 1H) 12 87 (br s 1H)

132: 4-(3-ter-Butil-ureido)-N tiazol-2-il-benzamida

Se suspendió 4-amino-N-tiazol-2-il benzamida (0 46 mmol) en 1 2-dicloroetano (5 ml) y se agregó 2-isocianato-2-metil-propano (2 3 mmol) La mezcla de reacción se calentó a 140 C por irradiación de microondas en un lapso de 3 5 horas Se evaporó la mezcla de reacción hasta sequedad y se purificó por HPLC preparatoria MS

Rendimiento 11%

143

LC/MS (m/z) 372 (MH⁺) T R = 2.21 (método A) pureza (UV ELSD) 95%
98%

133: Éster 2,2-dimetil-propílico de ácido [4-(tiazol-2-ilcarbamoyl)-fenil]-carbámico

Se suspendió 4-amino-N tiazol-2-il-benzamida (0.46 mmol) en 1,2-dicloroetano (5 ml) y se agregaron DIPEA (2.3 mmol) y 2,2-dimetilpropil cloroformiato (0.46 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 50 °C durante 24 horas y a 70 °C otras 24 horas. La mezcla bruta se evaporó hasta sequedad y se purificó por HPLC preparatoria-MS.

Rendimiento 28%

¹H RMN (D₆-DMSO) 0.96 (s, 9H), 3.84 (s, 2H), 7.26 (d, 1H), 7.55 (d, 1H), 7.62 (d, 2H), 8.06 (d, 2H), 10.00 (s, 1H), 12.44 (br, 1H).

Evaluación farmacológica

Los compuestos de la invención se evaluaron de conformidad con los siguientes métodos:

Ensayos de eficacia A_{2A}

Clonación del ADNc humano que codifica el receptor A_{2A}.

Se obtuvo ADNc por medio de transcripción inversa cebada al azar de ARN de cerebro fetal humano (Clontech). Se efectuó una posterior reacción en cadena de la polimerasa (PCR) usando el ADNc como patrón y los oligonucleótidos TTTACGCGTGGCCATGCCCATCATGGGCTCCTC y TTTCTAGAATCAGGACACTCCTGCTCCATC como cebadores para la amplificación.

La amplificación se realizó usando polimerasa Pfu (Stratagene según las recomendaciones de los fabricantes) con una temperatura de anelación (annealing) proceso de enfrentamiento y apareamiento de dos hebras de

144

nucleótidos o parte de esas hebras) de 54 C La mezcla de reacción se analizó mediante una electroforesis de gel de agarosa se cortó una banda de 1 2 kb y se eludió el ADN El ADN eludido fue digerido con las enzimas de restricción MluI y XbaI y ligado a un vector pCIneo cortado con las mismas enzimas Se aisló el ADN y se secuenció Se transfectaron células CHO con el clon pCIneo que expresaba el receptor A_{2A} y las células con integración estable de los plásmidos se aislaron luego de 2 a 3 semanas de crecimiento en presencia de o bien 5 mg/ml o 10 mg/ml de G418

Las células CHO transfectadas con receptores A_{2A} descritas anteriormente se cultivaron en mezcla de nutrientes F12 (modificación de Kaigh Life Technologies) con FCS al 10% glutamina al 1% y penicilina al 1%/estreptomicina y 1 mg/ml de G418

Veinticuatro horas antes de la realización del ensayo se sembraron 10 000 células por receptáculo en placas Costar de 96 receptáculos en medio sin G418 a 60-80% de confluencia Se estimularon las células con NECA (00-9498 concentración final 75 nM) correspondiente a aproximadamente 80% de eficacia agonista

Se eliminó el medio celular y las células se lavaron tres veces con PBS previamente equilibrado a 37 C se incubaron (en una agitadora) con 10 μ l de una suspensión de cuentas aceptoras y 10 μ l de una solución de compuesto de ensayo o compuesto convencional (0 10 μ M) en la oscuridad durante 30 minutos a 25 C antes de la adición de 30 μ l de una suspensión de cuentas donantes e incubación adicional durante 60 a 120 minutos en la oscuridad Las placas se analizaron según las instrucciones de los fabricantes (Alpha screen Perkin Elmer (Pachard Bioscience))

Las cuentas aceptoras estaban suspendidas en un regulador de estimulación (HEPES 5 mM BSA al 0 1% en solución salina equilibrada de Hank

145

pH 7.4 con o sin rojo de fenol (Gibco) Las cuentas donantes estaban suspendidas en un regulador de lisis (el regulador de estimulación con Tween 20 al 0.3% y AMPc biotinilado) según las instrucciones de los fabricantes (Alpha screen Perkin Elmer (Pachard Bioscience))

La información se adaptó con regresión no lineal y se calcularon los valores IC_{50} y K_i a partir de las siguientes ecuaciones

$$IC_{50} = ([I] / (100 / (100 - \%INH))) / (1 + ([ag] / EC_{50}))$$

y

$$K_i = IC_{50} / (1 - [ag] / EC_{50})$$

donde [I] es la concentración inhibitoria [ag] es la concentración de agonista del ensayo y EC_{50} es la concentración de agonista necesaria para el efecto máximo medio

Ensayo de fijación A_{2A}

Preparaciones de membranas para el análisis de fijación A_{2A}

Expresión en células de insectos

Se cortó el ADN codificador de A_2 humano de las construcciones pCIneo por medio de MluI y XbaI y se subclonó en el vector pFASTBAC2 cortado con XbaI y BssHII Las inserciones se recombinaron en el vector baculo usando el sistema Bac-to-Bac® (Invitrogen) La generación y aislación de baculovirus se realizó conforme a lo descrito por el distribuidor (Invitrogen) Se cultivaron células High Five (Invitrogen) a 27 °C en suspensión a una densidad de 1×10^6 y se infectaron con un MOI (sigla en el idioma de origen) de 0.5 Las células se cosecharon 72 horas después de la infección y se prepararon las membranas

Se homogeneizaron células High five que expresaban receptores A_{2A} en regulador tris 50 mM pH 7.4 en un homogeneizador ultra Turrax Las membranas

se diluyeron hasta una concentración de 0.6 mg/ml y se agregaron 2 U de Adenosina desaminasa (Roche)/ml de suspensión de membrana. La solución se preincubó 30 minutos a 37 °C antes del uso.

Análisis de fijación A_{2A}

El ensayo de fijación se realizó en una placa de base plana de 96 receptáculos y se inició mezclando 10.6 µg de proteína por receptáculo con soluciones de compuestos convencionales o compuestos de ensayo (concentraciones finales de 0 a 10 µM) y 1 nM de concentración final de ³H-ZM241385 (R1036 de Tocris). Todos los compuestos de ensayo se diluyeron en regulador Tris 50 mM a partir de cargas de DMSO (2 mM o 10 mM). Las reacciones (volumen final = 200 µl) se incubaron durante 30 minutos a 25 °C y se lavaron en filtros Unifilter-GF/B con agua. Los filtros se secaron 20 minutos (37 °C) antes de agregar 35 µl de Microscint-0 u Optiphase supermix y de contar en un contador Trilux durante 1 minuto.

La información se adaptó con regresión no lineal y se calcularon los valores IC₅₀ y K_i a partir de las siguientes ecuaciones:

$$IC_{50} = ([I] / (100 / (100 - \%INH))) / (1 + ([L] / K_D))$$

y

$$K_i = IC_{50} / (1 - [L] / K_D)$$

donde [I] es la concentración inhibitoria y [L] y K_D son la concentración y la constante de equilibrio de disociación del radiomarcador respectivamente.

Los compuestos ejemplificados 1 a 119 de la invención son antagonistas de receptores A_{2A} que tienen una afinidad de fijación A_{2A} humano (K_i) de 530 nM o menos.

Ejemplos de formulación

147

Las formulaciones farmacéuticas de la invención se pueden preparar por métodos convencionales en el arte

A modo de ejemplo pueden prepararse comprimidos mezclando el ingrediente activo con coadyuvantes o diluyentes comunes y posteriormente comprimiendo la mezcla en una máquina de fabricación de comprimidos convencional. Ejemplos de coadyuvantes o diluyentes comprenden almidón de maíz, almidón de papa, talco, estearato de magnesio, gelatina, lactosa, gomas y similares. Se puede utilizar cualquier otro coadyuvante o aditivo empleado habitualmente para propósitos tales como colorantes, saborizantes, conservantes, etc., siempre que sean compatibles con los ingredientes activos.

Las soluciones para inyectables se pueden preparar disolviendo el ingrediente activo y posibles aditivos en una parte del solvente para inyección, preferentemente agua estéril, ajustando la solución al volumen deseado, esterilizando la solución y llenando con ella viales o ampollas adecuadas. Puede agregarse cualquier aditivo adecuado utilizado convencionalmente en el arte, tal como agentes para la tonicidad, conservantes, antioxidantes, etc.

Ejemplos típicos de formulaciones de la invención son los siguientes:

1) Comprimidos que contienen 50 mg de un compuesto de la invención calculado como la base libre.

Compuesto 1

50 mg

Lactosa

60 mg

Almidón de maíz

30 mg

148

Hidroxipropilcelulosa

2 4 mg

Celulosa microcristalina

19 2 mg

Croscarmelosa sódica Tipo A

2 4 mg

Estearato de magnesio

0 84 mg

2) Comprimidos que contienen 0 5 mg de un compuesto de la invención
calculado como la base libre

Compuesto 1

0 5 mg

Lactosa

46 9 mg

Almidón de maíz

23 5 mg

Polividona

1 8 mg

Celulosa microcristalina

14 4 mg

Croscarmelosa sódica Tipo A

1 8 mg

Estearato de magnesio

0 63 mg

3) Jarabe que contiene por mililitro

Compuesto 1

25 mg

Sorbitol

500 mg

148

Hidroxipropilcelulosa

15 mg

Glicerol

50 mg

Metil-parabeno

1 mg

Propil-parabeno

0 1 mg

Etanol

0 005 ml

Saborizante

0 05 mg

Sacarina sódica

0 5 mg

Agua

ad 1 ml

4) Solución para inyectable que contiene por mililitro

Compuesto 1

0 5 mg

Sorbitol

5 1 mg

Ácido acético

0 05 mg

Sacarina sódica

0 5 mg

Agua

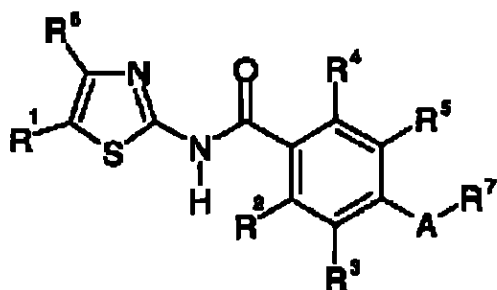
150

ad 1 ml

REIVINDICACIONES

1

Uso de un compuesto de fórmula I



I

en donde R¹ y R⁵ son de manera independiente hidrógeno alquilo C₁, o halógeno

R²-R⁵ se seleccionan de manera independiente entre el grupo que consiste en hidrógeno halógeno ciano OH NH₂ nitro alquilo C₁, arilo aril-alquiloC₁, heteroaril-alquiloC₁, cicloalquilo C₃, cicloalquiloC₃,-alquiloC₁, alcoxí C₁, aril-alcoxíC₁, alquiloC₁,-amino y aril-alquilaminoC₁, en donde cada alquilo alcoxí o arilo puede estar opcionalmente sustituido con uno o más halógeno ciano alquilo C₁, alcoxí C₁, o alcoxíC₁,-alcoxíC₁,

o R⁴ y R⁵ juntos son X-(CH₂)ₙ-Y en donde X e Y se seleccionan de modo independiente entre el grupo que consiste en CH₃ NH y O n es 1 2 ó 3 y R² y R³ se definen según lo descripto anteriormente

A es *NR⁶-CO *CO-NR⁶ *NR⁶-CS o *CS-NR⁶ en donde R⁶ y R⁷ se seleccionan de manera independiente entre el grupo que consiste en hidrógeno y alquilo C₁, o R⁶ junto con R³ son alquileno C₂, o CH₂CH₂O en donde el oxígeno está unido al anillo fenilo y el * indica el átomo que está unido al anillo fenilo

y R⁷ se selecciona entre el grupo que consiste en alquilo C₁, arilo heteroarilo aril-alquiloC₁, heteroaril-alquiloC₁, cicloalquilo C₃,

cicloalquiloC₁, -alquiloC₁, alcoxi C₁, aril-alcoxiC₁, heteroaril-alcoxiC₁,
 alquilaminoC₁, aril-alquilaminoC₁, heteroaril-alquilaminoC₁, di-(alquilo C₁
)-amino 2 3-dihidrobenczo-[1 4]dioxin-2-ilo o adamant-1-il-metilo en donde
 cada alquilo y cicloalquilo puede estar opcionalmente sustituido con uno o más
 halógeno ciano hidroxí oxo alcoxi C₁, o NR¹⁰R¹¹ en donde R¹⁰ y R¹¹ en forma
 independiente son hidrógeno o alquilo C₁, o R¹⁰ y R¹¹ junto con el nitrógeno
 forman un anillo alifático de 5 6 ó 7 miembros que en forma opcional puede
 contener otro heteroátomo seleccionado entre N y O y cada arilo puede estar
 opcionalmente sustituido con uno o más halógeno ciano hidroxí nitro
 alquilo C₁, alcoxi C₁, acilo C₁, aciloxi C₁, NR¹⁰R¹¹ en donde R¹⁰ y R¹¹ en
 forma independiente son hidrógeno o alquilo C₁, o R¹⁰ y R¹¹ junto con el
 nitrógeno forman un anillo alifático de 5 6 ó 7 miembros que en forma
 opcional puede contener otro heteroátomo seleccionado entre N y O o un grupo
 Z-(CH₂)_m-W en donde Z y W están unidos a dos átomos de carbono adyacentes y
 se seleccionan de manera independiente entre el grupo que comprende CH₂, NH y
 O y m es 1 2 ó 3 siempre que cuando R' está unido a nitrógeno entonces R'
 no es alcoxi C₁, aril-alcoxiC₁, heteroaril-alcoxi C₁, alquilamino C₁,
 aril-alquilaminoC₁, heteroaril-alquilaminoC₁, o di-(alquilo C₁)-amino

y sus sales de adición farmacéuticamente aceptables

para la elaboración de un medicamento para el tratamiento de una
 enfermedad donde se presenta compromiso de un receptor A_{2A}

2 Uso de un compuesto conforme a la reivindicación 1 en donde la
 enfermedad donde hay compromiso de un receptor A_{2A} se selecciona entre el
 grupo que consiste en enfermedad de Parkinson enfermedad de Alzheimer
 enfermedad de Huntington epilepsia isquemia cerebral ACV hemorrágico
 hipoxia e isquemia neonatales hemorragia subaracnoidea lesión cerebral
 traumática daño cerebral como consecuencia de paro cardíaco y además los

153

compuestos se usan para el tratamiento de la depresión y trastornos psicóticos

3 Uso de un compuesto conforme a la reivindicación 2 en donde la enfermedad donde hay compromiso de un receptor A_{2A} es la enfermedad de Parkinson

4 Uso de un compuesto conforme a cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 caracterizado porque A es $*NR^1-CO$ o $*CO-NR^1$

5 Uso de un compuesto conforme a la reivindicación 4 caracterizado porque A es $*NR^1-CO$

6 Uso de un compuesto conforme a cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5 caracterizado porque R^1 se selecciona entre el grupo que consiste en alquilo C_1 , preferentemente alquilo C_3 , y aun más preferentemente alquilo C_4 , ramificado en la posición β cicloalquilo C_3 -metilo cicloalquilo C_4 , metilfenilo metoxibencilo y tiofen-2-il-metilo en donde cada alquilo o cicloalquilo puede estar no sustituido o sustituido con oxo

7 Uso de un compuesto conforme a cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6 caracterizado porque R^2 es hidrógeno

8 Uso de un compuesto conforme a cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7 caracterizado porque R^3 es hidrógeno

9 Uso de un compuesto conforme a cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8 caracterizado porque R^4 es hidrógeno

10 Uso de un compuesto conforme a cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9 caracterizado porque R^1 es hidrógeno metilo o cloro preferentemente hidrógeno

11 Uso de un compuesto conforme a cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10 caracterizado porque $R^{2,3}$ se seleccionan de manera independiente entre el grupo que consiste en hidrógeno halógeno alquilo C_1 , preferentemente

metilo alcoxi C₁, y alcoxiC₁, -alcoxiC₁, con mayor preferencia 2-metoxi-etoxi

12 Uso de un compuesto conforme a la reivindicación 11 caracterizado porque R³ y R⁴ se seleccionan de manera independiente entre el grupo que consiste en hidrógeno alcoxi C₁, y alcoxiC₁, -alcoxiC₁, con mayor preferencia 2-metoxi-etoxi

13 Uso de un compuesto conforme a la reivindicación 11 ó 12 caracterizado porque R³ y R⁵ se seleccionan de manera independiente entre el grupo que consiste en hidrógeno halógeno alquilo C₁, preferentemente metilo alcoxi C₁, preferentemente metoxi alcoxiC₁, -alcoxiC₁, con mayor preferencia 2-metoxi-etoxi trifluormetilo y trifluormetoxi

14 Uso de un compuesto conforme a la reivindicación 1 caracterizado porque se selecciona entre el grupo que consiste en

4-Butirilamino-N-tiazol-2-il-benzamida

rac-3-Metoxi-4-(3-metil 4-oxo-pentanoilamino)-N-tiazol-2-il-benzamida

rac-4-(3-Metil-pentanoilamino)-N-tiazol-2-il-benzamida

4-Hexanoilamino-3-metil-N tiazol-2-il-benzamida

4-(2-Cicloheptil-acetilamino)-N tiazol-2-il-benzamida

rac 3-Metoxi-4-(3-metil-pentanoilamino)-N-tiazol-2-il-benzamida

4-(2-Cicloheptil-acetilamino)-3-metoxi-N-tiazol-2-il-benzamida

rac-4 [2-(2-Oxo-ciclopentil)-acetilamino]-N-tiazol-2-il-benzamida

4-Hexanoilamino-3-metoxi-N-tiazol-2-il-benzamida

3-Metil-4-(4-fenil-butirilamino)-N-tiazol-2-il-benzamida

4-(2-Ciclohexil acetilamino)-N-tiazol-2-il-benzamida

rac-4-(2-Biciclo[2 2 1]hept-2-il-acetilamino)-N-tiazol-2-il-benzamida

4-(3 3-Dimetil-butirilamino)-N (4 5-dimetil-tiazol-2-il)-benzamida

4-(2 Adamant-1-il-acetilamino)-N-tiazol-2-il-benzamida

155

4-(3-Benzo[1,3]dioxol-5-yl-propionilamino)-3-metil-N-tiazol-2-il-benzamida

4-(3-Hidroxi-3-metil-butililamino)-3-metoxi-N-tiazol-2-il-benzamida

4-(4-Fluor-benzoilamino)-3-metoxi-N-tiazol-2-il-benzamida

4-Benzoilamino-N-tiazol-2-il-benzamida

[4-(Tiazol-2-il-carbamoil) fenil]-amida de ácido tiofen-3-carboxílico

N-Tiazol-2-il-4-(2-o-tolil acetilamino)-benzamida

N-Tiazol-2-il-4-(2-tiofen-3-il-acetilamino)-benzamida

4-(2-Ciclopentil-acetilamino)-3-metil-N-tiazol-2-il-benzamida

4-(3,3-Dimetil-butililamino)-N-tiazol-2-il-benzamida

4-(3,3-Dimetil-butililamino)-3-metil-N-tiazol-2-il-benzamida

4-(3,3-Dimetil-butililamino)-2-metoxi-N-tiazol-2-il-benzamida

3-Cloro-4-(3-metil-butililamino)-N-tiazol-2-il-benzamida

3-Bromo-4-(3,3-dimetil-butililamino)-N-tiazol-2-il-benzamida

4-(3-Metil-butililamino)-N-tiazol-2-il-benzamida

3-Bromo-4-(3-metil-butililamino)-N-tiazol-2-il-benzamida

4-(2-Ciclopentil-acetilamino)-N-tiazol-2-il-benzamida

3-Metil-4-(3-metil-butililamino)-N-tiazol-2-il-benzamida

3-Cloro-4-(ciclopentancarboxil-amino)-N-tiazol-2-il-benzamida

3-Cloro-4-(2-metil-benzoilamino)-N-tiazol-2-il-benzamida

3-Bromo-4-(ciclopentancarboxil-amino)-N-tiazol-2-il-benzamida

4-(Ciclopentancarboxil-amino)-N-tiazol-2-il-benzamida

4-(Ciclopentancarboxil-amino)-3-metil-N-tiazol-2-il-benzamida

[2-Bromo-4-(tiazol-2-il-carbamoil) fenil]-amida de ácido
cicloheptancarboxílico

4-Isobutililamino-2-metoxi-N-tiazol-2-il-benzamida

156

Tiazol-2-ilamida de ácido 8 (3 3-dimetil-butirilamino)-2 3-dihidro-benzo[1 4]dioxin-5-carboxílico

3-Bromo 4-butirilamino N tiazol 2-il-benzamida

2-Metoxi-4-(3-metil-butirilamino)-N-tiazol-2-il-benzamida

[4-(Tiazol-2-ilcarbamoil)-fenil]-amida de ácido cicloheptancarboxílico

rac-2-Metoxi-4-(2-metil-butirilamino) N tiazol-2-il-benzamida

4-(Ciclopentancarbonil-amino)-2-metoxi-N-tiazol-2-il-benzamida

3-Bromo-4 (2-metil-benzoilamino)-N-tiazol 2-il-benzamida

3 Cloro-4-(3 3-dimetil-butirilamino)-N-tiazol-2-il-benzamida

4-(2-Ciclopentil-acetilamino)-2 propoxi-N-tiazol-2-il-benzamida

4-(3 3-Dimetil-butirilamino)-2-propoxi-N tiazol-2-il-benzamida

4-(2-Ciclopentil-acetilamino)-3-fluor-N-tiazol-2-il-benzamida

4-(3-Metil-butirilamino)-2-propoxi-N-tiazol-2-il-benzamida

3-Fluor-4-(3-metil-butirilamino) N tiazol-2-il-benzamida

4-Butirilamino-3-fluor-N tiazol-2 il-benzamida

4-Butirilamino-2-propoxi-N-tiazol-2-il-benzamida

3-Fluor-4-(2-metil-benzoilamino)-N-tiazol-2-il-benzamida

[2-Fluor-4-(tiazol-2-ilcarbamoil)-fenil]-amida de ácido cicloheptancarboxílico

4-(Ciclopentancarbonil-amino)-3-fluor-N tiazol-2-il-benzamida

4-(3 3-Dimetil-butirilamino)-2-(2-metoxi-etoxi)-N-tiazol-2-il-benzamida

3-Fluor-4-(3-metil-benzoilamino)-N-tiazol-2-il-benzamida

rac-3-Fluor-N tiazol-2 il-4-(3 5 5-trimetil-hexanoilamino)-benzamida

4-(2 Ciclopentil-acetilamino) 2-(2-metoxi-etoxi)-N-tiazol-2-il-benzamida

Tiazol-2-ilamida de ácido 4-(2-metil-benzoil)-3 4-dihidro-2H-benzo[1 4]oxazin-7-carboxílico

157

4-(3 3-Dimetil-butirilamino)-3-fluor-*N*-tiazol-2-il-benzamida
4-(3 3-Dimetil-butirilamino) 2-metil-*N*-tiazol-2-il-benzamida
5-Cloro-4-(3 3-dimetil-butirilamino)-2-metoxi-*N*-tiazol-2-il-benzamida
4-(3 3-Dimetil-butirilamino)-*N*-(5-metil tiazol-2-il)-benzamida
5-Cloro-2-metoxi-4-(3-metil-butirilamino)-*N*-tiazol-2-il-benzamida
4-(2-Metil-benzoilamino)-*N*-(5-metil-tiazol-2-il)-benzamida
Tiazol-2-ilamida de ácido 1-(3 3 dimetil-butiril)-1 2 3 4-tetrahidro-quinolín-6-carboxílico
5-Cloro-2-metoxi-4-(2-metil-benzoilamino)-*N* tiazol-2-il-benzamida
Tiazol-2-ilamida de ácido 1-(3-metil-butiril)-1 2 3 4-tetrahidro-quinolín-6-carboxílico
Tiazol-2-ilamida de ácido 1-(3 3-dimetil-butiril)-2 3-dihidro-1*H*-indol-5-carboxílico
4-[(3 3-Dimetil-butiril)-metil-amino]-*N*-tiazol-2-il-benzamida
4-[(2-Ciclopentil-acetil)-propil-amino]-*N*-tiazol-2-il-benzamida
2-(2-Metoxi-etoxi)-4-(3-metil-butirilamino)-*N*-tiazol-2-il-benzamida
rac-2-Propoxi-*N*-tiazol-2-il-4-(3 5 5-trimetil-hexanoilamino)-benzamida
rac-N Tiazol-2-il-4-(3 5 5-trimetil-hexanoilamino)-benzamida
4-(3-Ciclopentil-propionilamino)-*N*-tiazol-2-il-benzamida
4-(2-Ciclopentil-acetilamino)-3-metoxi-*N*-tiazol-2-il-benzamida
[2-Metil-4-(tiazol 2-ilcarbamoil)-fenil]-amida de ácido cicloheptancarboxílico
3-Metoxi-4-(3-fenil-propionilamino)-*N*-tiazol-2-il-benzamida
[2-Cloro-4-(tiazol-2-ilcarbamoil)-fenil]-amida de ácido cicloheptancarboxílico
4-[2-(3-Metoxi-fenil)-acetilamino]-3-metil-*N*-tiazol-2-il-benzamida
3-Bromo-4-(2-ciclopentil-acetilamino)-*N*-tiazol-2-il-benzamida

158

4-Butirilamino-3-cloro-N-tiazol-2-il-benzamida
5-Cloro-4-(2-ciclopentil-acetilamino)-2-metoxi-N-tiazol-2-il-benzamida
5-Cloro-4-(ciclopentancarbonil-amino)-2-metoxi-N-tiazol-2-il-benzamida
4-(Ciclohexancarbonil-amino)-2-metoxi-N-tiazol-2-il-benzamida
2-Metoxi-4-(4-metoxi-benzoilamino)-N-tiazol-2-il-benzamida
3-Metoxi-4-fenilacetilamino-N-tiazol-2-il-benzamida
3-Metil-N-tiazol-2-il-4-(2-tiofen-2-il-acetilamino)-benzamida
3-Cloro-4-(2-ciclopentil-acetilamino)-N-tiazol-2-il-benzamida
4-(4-Metoxi-benzoilamino)-3-metil-N-tiazol-2-il-benzamida
4-Butirilamino-3-metil-N-tiazol-2-il-benzamida
4-(2-Cloro-benzoilamino)-3-metil-N-tiazol-2-il-benzamida
4-(2,5-Di-cloro-benzoilamino)-3-metil-N-tiazol-2-il-benzamida
4-(2-Cloro-benzoilamino)-2-metoxi-N-tiazol-2-il-benzamida
4-(2-Etil-butirilamino)-2-metoxi-N-tiazol-2-il-benzamida
2-Metoxi-4-(2-metil-benzoilamino)-N-tiazol-2-il-benzamida
3-Metil-4-(3-fenil-propionilamino)-N-tiazol-2-il-benzamida
4-(3,3-Dimetil-butirilamino)-3-metoxi-N-tiazol-2-il-benzamida
rac-3-Metil-N-tiazol-2-il-4-(3,5,5-trimetil-hexanoilamino)-benzamida
[2-Metoxi-4-(tiazol-2-ilcarbamoil)-fenil]-amida de ácido rac-2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-2-carboxílico
4-(2,2-Dimetil-propionilamino)-3-metoxi-N-tiazol-2-il-benzamida
2-Metoxi-4-(4-metil-benzoilamino)-N-tiazol-2-il-benzamida
[3-Metoxi-4-(tiazol-2-ilcarbamoil)-fenil]-amida de ácido tiofen-2-carboxílico
4-(3-Metoxi-benzoilamino)-N-tiazol-2-il-benzamida
Tiazol-2-ilamida de ácido 8-(2-ciclopentil-acetilamino)-2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-5-carboxílico

159

Tiazol-2-ilamida de ácido 6-(2-ciclopentil-acetilamino)-bifenil-3-carboxílico

4-(2-Ciclopentil-acetilamino)-3-(2-metoxi-etoxi)-N-tiazol-2-il-benzamida

4-(3 3-Dimetil-butirilamino)-2-fluor-N-tiazol-2-il-benzamida

2-Cloro-4-(2-metil-benzoilamino)-N-tiazol-2-il-benzamida

4-(2-Fluor-benzoilamino)-N tiazol-2-il-benzamida

4-(2-Metoxi-benzoilamino)-N tiazol-2-il-benzamida

[2-Metil-4-(tiazol-2-ilcarbamoil)-fenil]-amida de ácido benzo[b]tiofen-2-carboxílico

Tiazol-2-ilamida de ácido 5 (3 3-dimetil-butirilamino)-bifenil-2-carboxílico

N-(5-Cloro-tiazol-2-il)-4-(3 3-dimetil-butirilamino)-benzamida

N-(5-Cloro-tiazol-2-il)-4 (3 metil-butirilamino)-benzamida

N-(5-Cloro-tiazol-2-il)-4 (2-ciclopropil-acetilamino)-benzamida

4-Butirilamino-N-(5-cloro-tiazol-2-il)-benzamida

4-Benzoilamino-N-(5-cloro-tiazol-2-il)-benzamida

3-Fluor-N-tiazol-2-il-4-(4 4 4-trifluor-3-metil-butirilamino)-benzamida

4-(3 3-Dimetil-butirilamino)-N tiazol-2-il-3-trifluormetoxi-benzamida

4-(3 3-Dimetil-butirilamino)-3-metoximetil-N-tiazol-2-il-benzamida

4-(3 3-Dimetil-butirilamino)-3-propoxi-N-tiazol-2-il-benzamida

3-Cloro-4-(3 3-dimetil-butirilamino)-5-metil-N-tiazol-2-il-benzamida

4-(3 3-Dimetil-butirilamino)-3 5-difluor-N-tiazol-2-il-benzamida

4-(3 3-Dimetil-butirilamino)-3 5-dimetil-N-tiazol-2-il-benzamida

4-(3 3-Dimetil-butirilamino)-N-tiazol-2-il-3-trifluormetil-benzamida

3-Cloro-4-(3 3-dimetil-butirilamino)-N-tiazol-2-il-5-trifluormetil-benzamida

160
N-(2,2-Dimetil-propil)-N-tiazol-2-il-tereftalamida

3,5-Dicloro-4-(3,3-dimetil-butilamino)-N-tiazol-2-il-benzamida

4-(3-ter-Butil-ureido)-N-tiazol-2-il-benzamida y

Éster 2,2-dimetil-propílico de ácido [4-(tiazol-2-ilcarbamoyl)-fenil]-carbámico

15 Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula I conforme a cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14 siempre que si A es *NR⁶-CO y R^{1,6} y R⁸ son todos hidrógeno entonces R⁷ no es tiofen-2-ilo

y siempre que si A es *NR⁶-CO R^{2,6} y R⁸ son todos hidrógeno y R¹ es i-propilo entonces R⁷ no es metilo ni bencilo

y siempre que si A es *NR⁶-CO R² R^{4,6} y R⁸ son todos hidrógeno R³ es yodo y R¹ es i-propilo entonces R⁷ no es metilo

y siempre que si A es *NR⁶-CO R¹ R^{3,6} y R⁸ son todos hidrógeno y R² es hidroxil entonces R⁷ no es metilo ni etoxil

16 Un compuesto de fórmula I conforme a cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14 siempre que si A es *NR⁶-CO y R^{1,6} y R⁸ son todos hidrógeno entonces R⁷ no se selecciona entre el grupo que consiste en alquilo C₁₋₄, pentan-3-ilo, trifluormetilo, pirimidilo, furan-2-ilo, tiofen-2-ilo, fenilo sustituido o no sustituido o bencilo sustituido o no sustituido

y siempre que si A es *NR⁶-CO R^{2,6} y R⁸ son todos hidrógeno y R¹ es i-propilo entonces R⁷ no es metilo ni bencilo

y siempre que si A es *NR⁶-CO R² R^{4,6} y R⁸ son todos hidrógeno R³ es yodo y R¹ es i-propilo entonces R⁷ no es metilo

y siempre que si A es *NR⁶-CO R¹ R^{3,6} y R⁸ son todos hidrógeno y R² es hidroxil entonces R⁷ no es metilo ni etoxil

y siempre que si A es *NR⁶-CO R² R^{4,6} y R⁸ son todos hidrógeno R³ es nitró y R⁷ es metilo entonces R¹ no es hidrógeno ni metilo

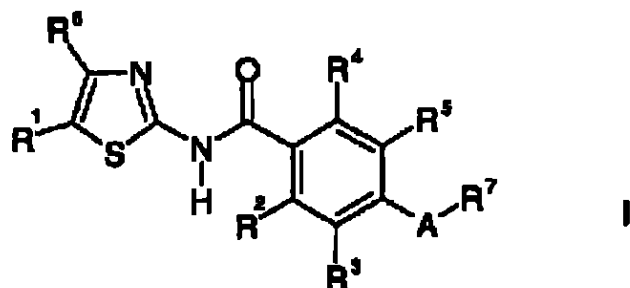
161

y siempre que si A es $\ast\text{CO-NR}^3$ R^1 R^2 y R^3 son todos hidrógeno y R^4 es tiazol-2-ilo entonces R^1 no son todos hidrógeno o todos flúor

y siempre que si A es $\ast\text{CO-NR}^3$ R^1 y R^2 son todos hidrógeno y R^3 es metilo entonces R^1 puede no ser hidrógeno si R^2 es 4-metil-tiazol-2-ilo y R^1 puede no ser metilo si R^2 es 4 5 dimetil-tiazol-2-ilo

RESUMEN

La invención se relaciona con compuestos de la fórmula I



en donde las variables se definen según lo descrito en las reivindicaciones. Los compuestos son ligandos del receptor A_{2A} tales como antagonistas, agonistas, agonistas inversos o agonistas parciales y son útiles en el tratamiento de trastornos neurológicos y psiquiátricos donde se presenta compromiso de un receptor A_{2A} .

FCC//ID-000383/WPCL3003

Cns C-2006-00002905

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Int. Application No.
PCT/DK2004/000733

163

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC 7 A61K31/426 C07D277/46		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) IPC 7 A61K C07D		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used) EPO-Internal CHEM ABS Data WPI Data PAJ BIOSIS		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	EP 1 354 880 A (SHIONOGI & CO LTD) 22 October 2003 (2003-10-22) claims 1-20	1-16
A	EP 0 934 938 A (ZERIA PHARMACEUTICAL CO LTD) 11 August 1999 (1999-08-11) claims 1-10	1-16
A	WO 00/26202 A (PHARMACIA & UPJOHN S P A PEVARELLO, PAOLO AMICI RAFFAELLA TRAQUAND) 11 May 2000 (2000-05-11) cited in the application claims 1-14	1-16
A	DE 855 120 C (SCHERING A G) 5 January 1953 (1953-01-05) cited in the application the whole document	1-16
-/-		
☒ Further documents are listed in the continuation of box C. ☒ Patent family members are listed in annex.		
Special categories of cited documents		
A document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance E earlier document but published on or after the international filing date L document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) O document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means P document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed		T later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention X document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone Y document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art Z document member of the same patent family
Date of the actual completion of the international search 23 February 2005		Date of mailing of the international search report 09/03/2005
Name and mailing address of the ISA European Patent Office, P.O. Box 8018 Patentplan 2 NL - 8280 HV Rijswijk Tel: (+31-70) 340-8040, Tx: 31 651 apo nl, Fax: (+31-70) 340-8018		Authorized officer Kyriakakou G

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/DK2004/000733

164

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	WO 03/045386 A (F HOFFMANN-LA ROCHE AG) 5 June 2003 (2003-06-05) claims 1-15	1-16
Y	WO 03/053946 A (F HOFFMANN-LA ROCHE AG) 3 July 2003 (2003-07-03) claims 1-17	1-16
Y	JACQUELINE E VAN MUIJLWIJK-KOEZEN ET AL "Thiazole and Thiadiazole Analogues as a Novel class of Adenosine Receptor Antagonists" JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY vol 44 no 5 1 March 2001 (2001-03-01) pages 749-762 XP002318825 USAMERICAN CHEMICAL SOCIETY page 750 - page 751	1-16

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

Serial Application No

PCT/DK2004/000733

Patent document cited in search report		Publication date		Patent family member(s)	Publication date
EP 1354880	A	22-10-2003	BR	0206670 A	25-02-2004
			CA	2435143 A1	01-08-2002
			EP	1354880 A1	22-10-2003
			MX	PA03006510 A	15-10-2003
			US	2004063764 A1	01-04-2004
			WO	02059100 A1	01-08-2002
EP 0934938	A	11-08-1999	AT	231137 T	15-02-2003
			AU	717588 B2	30-03-2000
			AU	4574297 A	15-05-1998
			CA	2269531 A1	30-04-1998
			DE	69718498 D1	20-02-2003
			DE	69718498 T2	09-10-2003
			DK	934938 T3	24-02-2003
			EP	0934938 A1	11-08-1999
			US	6121301 A	19-09-2000
			CN	1234028 A ,C	03-11-1999
			ES	2191202 T3	01-09-2003
			WO	9817654 A1	30-04-1998
			KR	2000048999 A	25-07-2000
WO 0026202	A	11-05-2000	AU	766193 B2	09-10-2003
			AU	1267900 A	22-05-2000
			CA	2347188 A1	11-05-2000
			CN	1325389 T	05-12-2001
			CZ	20011414 A3	12-09-2001
			WO	0026202 A1	11-05-2000
			EP	1124810 A1	22-08-2001
			HU	0104200 A2	28-03-2002
			ID	28623 A	21-06-2001
			JP	2002528537 T	03-09-2002
			MX	PA01004278 A	21-06-2002
			NO	20012057 A	28-06-2001
			NZ	510965 A	31-10-2003
			PL	347505 A1	08-04-2002
			SK	4732001 A3	03-12-2001
			ZA	200102870 A	10-10-2001
DE 855120	C	05-01-1953	NONE		
WO 03045386	A	05-06-2003	AU	2002365506 A1	10-06-2003
			BR	0214488 A	19-10-2004
			CA	2468311 A1	05-06-2003
			WO	03045386 A1	05-06-2003
			EP	1450797 A1	01-09-2004
			US	2003134855 A1	17-07-2003
WO 03053946	A	03-07-2003	AU	2002360960 A1	09-07-2003
			BR	0214884 A	23-11-2004
			CA	2469884 A1	03-07-2003
			WO	03053946 A1	03-07-2003
			EP	1456188 A1	15-09-2004
			US	2003153566 A1	14-08-2003

167
166

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 06 - 28,891
FECHA : ABRIL 17 DE 2006

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
Pais: 05-028105-00000-0000 For: 2006-04-25 17:20:33
Dep. 2020 NUSCREACIONES
Tra: 11 PATENTEYII Evo 378 FASENACIONAL
Act 411 PRESENTACION Folios: 187

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
CABELIER ABOGADOS	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	54929890	17/04/2006	29,307,500.00

***** C O N C E P T O *****

CANT. REMIISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1 50003-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	463,000.00
	TOTAL :	\$ 463,000.00

SON: CUATROCIENTOS SESENTA Y TRES MIL PESOS

RESPONSABLE : _____
RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

06 02003-841-048-3

167



Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

Delegatura de Propiedad Industrial División de Nuevas Creaciones

REQUISITOS NECESARIOS PARA PRESENTACIÓN Y AGILIZACIÓN DEL TRAMITE

	USUARIO	RADICADOR
PATENTE DE INVENCION ☒ MODELO DE UTILIDAD ()	()	()
-Indicación de que se solicita la concesión de una patente.	()	☒
-Datos de identificación del solicitante o de la persona que se presenta la solicitud.	()	☒
-Descripción de la invención.	()	☒
-Dibujos de ser estos pertinentes.	()	()
-Comprobante de Pago de las tasas establecidas.	()	☒
COMPLETA () INCOMPLETA ()	()	()

DISEÑO INDUSTRIAL ()		
-Indicación de que se solicita el registro de Diseño Industrial.	()	()
-Datos de identificación del solicitante o de la persona que se presenta la solicitud.	()	()
-Representación gráfica y fotográfica del Diseño Industrial o muestra del Material que incorpora el diseño.	()	()
-Comprobante de Pago de las tasas establecidas.	()	()
COMPLETA () INCOMPLETA ()	()	()

ESQUEMA DE TRAZADO ()		
-Indicación de que se solicita el registro de Diseño Industrial.	()	()
-Datos de identificación del solicitante o de la persona que se presenta la solicitud.	()	()
-Representación gráfica del Esquema Trazado.	()	()
-Comprobante de Pago de las tasas establecidas.	()	()
COMPLETA () INCOMPLETA ()	()	()

Firma Responsable: 
Fecha: Abril 25 de 2016.