



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 361 233**

51 Int. Cl.:
C07D 413/12 (2006.01)
C07D 417/12 (2006.01)
A61K 31/427 (2006.01)
A61K 31/422 (2006.01)
A61P 37/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **08840589 .9**
96 Fecha de presentación : **17.10.2008**
97 Número de publicación de la solicitud: **2201006**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **30.06.2010**

54 Título: **Derivados (R)-4-(heteroaril)feniletilo y composiciones farmacéuticas que los contienen.**

30 Prioridad: **18.10.2007 EP 07020396**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
15.06.2011

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
15.06.2011

73 Titular/es: **DOMPÉ S.p.A.**
Via Campo di Pile snc
67100 L'Aquila, IT

72 Inventor/es: **Moriconi, Alessio y**
Aramini, Andrea

74 Agente: **Carpintero López, Mario**

ES 2 361 233 T3

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

DESCRIPCIÓN

Derivados (R)-4-(heteroaril)feniletilo y composiciones farmacéuticas que los contienen

Campo de la invención

5 La presente invención se refiere a una nueva clase de derivados (R)-4-(heteroaril)fenilpropiónico útiles en la inhibición de la activación quimiotáctica inducida por la fracción C5a del complemento. Dichos compuestos son útiles en el tratamiento de patologías que dependen de la activación quimiotáctica de neutrófilos y monocitos inducida por la fracción C5a del complemento. En particular, los compuestos de la invención son útiles en el tratamiento de anemia hemolítica autoinmune (AHA), psoriasis, penfigoide ampollar, artritis reumatoide, colitis ulcerosa, síndrome de distrés respiratorio agudo, fibrosis idiopática, glomerulonefritis y en la prevención y tratamiento de lesión causada por isquemia y la reperfusión.

Estado de la técnica

15 En respuesta a eventos inmunológicos e infecciosos, la activación del sistema del complemento media la amplificación de la respuesta inflamatoria a través de la acción directa de las membranas y a través de la liberación de una serie de fragmentos peptídicos, generalmente conocidos como anafilotoxinas, generados por escisión enzimática de las fracciones del complemento C3, C4 y C5. Estos péptidos incluyen C3a y C4a, ambos de 77 aminoácidos; a su vez, la convertasa C5 escinde la fracción C5 del complemento para dar la glicoproteína C5a de 74 aminoácidos.

20 El fragmento del complemento péptido C5a se ha definido como el mediador pro-inflamatorio "completo" debido a su actividad quimiotáctica e inflamatoria. En efecto, otros mediadores inflamatorios como quimiocinas seleccionadas (IL-8, MCP-1 y RANTES, por ejemplo) son altamente selectivos hacia células auto-atraídas, mientras que otros, como histamina y bradicinina, sólo son agentes quimiotácticos débiles.

25 Evidencias convincentes apoyan la participación de C5a *in vivo* en diversas condiciones patológicas que incluyen isquemia/reperfusión, dermatitis autoinmune, glomerulonefritis membranoproliferativa idiopática, falta de respuesta de las vías respiratorias y enfermedades inflamatorias crónicas, SDRA y EPOC, enfermedad de Alzheimer, artritis reumatoide juvenil (N.P. Gerard, Ann. Rev. Immunol., 12, 755, 1994).

30 Específicamente, la presencia de niveles elevados de anafilotoxina C3a y C5a es sólo uno de varios indicios de que el sistema del complemento es hiperactivo en pacientes con artritis reumatoide (AR). Un artículo publicado recientemente (E.P. Grant, J. Exp. Med., 196 (11), 1461, 2002) informa que la supresión genética de C5aR protege completamente a ratones de la artritis inducida por anticuerpos anticógeno, lo que indica un papel central para el reclutamiento y activación celulares dependientes de C5a en la fase inicial de la artritis. Estos datos plantean la posibilidad de que nuevos medicamentos y fármacos biológicos dirigidos a C5aR pueden proporcionar nuevos abordajes para la intervención terapéutica a fin de bloquear la fase efectora de la AR.

35 La importancia patológica de C5a y C5aR en el desarrollo de enfermedades relacionadas con la autoinmunidad tipo II dependiente de anticuerpos también ha sido investigada, específicamente en la insurgencia de la anemia hemolítica autoinmune (AHA), una enfermedad caracterizada por la producción de anticuerpos dirigidos contra los glóbulos rojos (GR) propios que causa hemólisis. La AIHA es un trastorno poco común, con estimaciones de incidencia de 1-3 casos/100.000/año. Se ha identificado un papel crucial de C5a en la AIHA dependiente de IgG, independiente de la función quimiotáctica de esta anafilotoxina, en modelos experimentales en animales (V. Kumar, J. Clin. Invest., 116(2), 512, 2006). En efecto, se ha observado que los ratones que carecen de C5aR son parcialmente resistentes a este modelo de enfermedad inducida por autoanticuerpos IgG y se ha identificado una estrecha relación de C5aR con la activación de receptores Fcγ, específicamente en los macrófagos del hígado, a través de la observación de que luego de la administración de anticuerpos anti-eritrocitos, la regulación positiva de FcγRs activantes en células de Kupfer estuvo ausente en los ratones con deficiencia de C5aR; paralelamente, en los ratones deficientes en FcγRs, la producción de C5 y C5a fue abolida. Esta es la primera evidencia de una vía de generación de C5a mediada por FcγR no identificada anteriormente, que sugiere el papel de C5a en el desarrollo de enfermedades autoinmunes dependientes de anticuerpos y los posibles beneficios terapéuticos de C5a y/o el bloqueo de C5aR en la AIHA relacionada con lesión autoinmune de tipo II.

50 El control de la síntesis de fracciones del complemento se considera una diana terapéutica prometedora en el tratamiento del choque y en la prevención del rechazo durante el trasplante de órganos (insuficiencia multiorgánica y rechazo hiperagudo de injerto) (Issekutz A.C. et al., Int. J. Immunopharmacol, 12, 1, 1990; Inagi R. et al, Immunol Lett, 27, 49, 1991). Más recientemente, se ha informado que la inhibición de fracciones del complemento está involucrada en la prevención de lesiones en riñones nativos y trasplantados teniendo en cuenta la participación del complemento en la patogenia de lesiones renales intersticial crónica y glomerular aguda. (Sheerin N.S. & Sacks S.H., Curr. Opinion Nephrol. Hypert., 7, 395, 1998).

La acumulación característica de neutrófilos se produce en condiciones patológicas agudas y crónicas, por ejemplo en áreas muy inflamadas y terapéuticamente rebeldes de las lesiones psoriásicas. Los neutrófilos son atraídos quimiotácticamente y activados por la acción sinérgica de quimiocinas, como CXCL8 y GRO- α , liberadas por los queratinocitos estimulados, y de la fracción C5a/C5a-desArg producida a través de la activación de la vía alternativa del complemento (T. Terui et al., Exp. Dermatol., 9, 1, 2000). Hemos descrito una nueva clase de "omega-aminoalquilamidas de ácidos R-2-arilpropiónicos" como inhibidores de la quimiotaxis de células polimorfonucleadas y mononucleadas" (WO 02/068377). Por otra parte, se informaron sales de amonio cuaternario de megaminoalquilamidas de ácidos (R)-2-arilpropiónicos como inhibidoras selectivas de la quimiotaxis de neutrófilos y monocitos inducida por C5a (WO 03/029187). Más recientemente describimos nuevos derivados de (R)-arilalquilamino WO2007060215 como inhibidores potentes y selectivos de la quimiotaxis de PMN humanos inducida por C5, pertenecientes a las clases químicas de sulfonamidas y amidas.

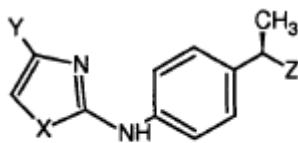
Descripción detallada de la invención

Sorprendentemente, hemos encontrado ahora una nueva clase de derivados (R)-4-(heteroaril)fenilpropiónico con fuerte selectividad y potencia en la inhibición de la quimiotaxis de neutrófilos inducida por C5a. Los nuevos compuestos son inactivos en la inhibición de COXs en un intervalo de concentración entre 10^{-5} y 10^{-6} M.

Los nuevos compuestos son tetrazoles, hidroxiazoles, tiadiazoles, pirazoles y triazoles sustituidos o no sustituidos.

La presente invención se refiere a nuevos compuestos útiles en la inhibición de la activación quimiotáctica inducida por la fracción C5a del complemento. Dichos compuestos son útiles en el tratamiento de patologías que dependen de la activación quimiotáctica de neutrófilos y monocitos inducida por la fracción C5a del complemento. En particular, los compuestos de la invención son útiles en el tratamiento de anemia hemolítica autoinmune (AHA) y artritis reumatoide. Más aún, son también útiles en el tratamiento de psoriasis, penfigoide ampollar, colitis ulcerosa, síndrome de distrés respiratorio agudo, fibrosis idiopática, glomerulonefritis y en la prevención de lesión causada por isquemia y reperfusión.

La presente invención se refiere a compuestos de fórmula (I):



(I)

25 y sales de estos aceptables desde el punto de vista farmacéutico, en la que

X es un heteroátomo seleccionado de

- S, O y N

30 Y es H o un residuo seleccionado de

- halógeno, alquilo C₁-C₄ lineal o ramificado, alqueno C₂-C₄, alcoxi C₁-C₄, hidroxilo, -COOH, aciloxi C₁-C₄, fenoxi, ciano, nitro, NH₂, acilamino C₁-C₄, halo-alquilo C₁-C₃, benzoilo, alcanosulfonato C₁-C₈ lineal o ramificado, alcanosulfonamidas C₁-C₈ lineales o ramificadas, alquil C₁-C₈ sulfonilmetilo lineal o ramificado;

Z es un anillo heteroarilo seleccionado de

35 tetrazol no sustituido y

triazol, pirazol, oxazol, tiazol, isooxazol, isotiazol, tiadiazol y oxadiazol sustituido por un grupo hidroxilo y sustituido adicionalmente en forma opcional por uno o más grupos seleccionados del grupo que consiste de halógeno, alquilo C₁-C₄ lineal o ramificado, alqueno C₂-C₄, C₁-C₄-alquilamino, alcoxi C₁-C₄, alquiltio C₁-C₄, aciloxi C₁-C₄, ciano, nitro, NH₂, acilamino C₁-C₄, halo-alquilo C₁-C₃, halo-alcoxi C₁-C₃, alcanosulfonato C₁-C₈ lineal o ramificado y alcanosulfonamidas C₁-C₈ lineales o ramificadas.

De acuerdo con una realización preferida de la invención los compuestos de fórmula I son aquellos en los que:

X es un heteroátomo seleccionado de

- S y O

Y es H o un residuo seleccionado de

- 5 - halógeno, alquilo C₁-C₄ lineal o ramificado y halo-alquilo C₁-C₃;

Z es un anillo heteroarilo seleccionado del grupo que consiste en: tetrazol y triazol no sustituidos, pirazol, isooxazol, isotiazol, tiadiazol y oxadiazol sustituidos por un grupo hidroxil y sustituidos adicionalmente en forma opcional por uno o más grupos seleccionados del grupo que consiste de halógeno, alquilo C₁-C₄ lineal o ramificado, alquilitio C₁-C₄ y halo-alquilo C₁-C₃.

- 10 Preferidos particularmente, entre los compuestos de fórmula I anteriores, están aquellos en los que

Y es H o seleccionado del grupo que consiste en trifluorometilo, cloro, metilo y terc-butilo y/o en los que dicho anillo triazol, pirazol, isooxazol, isotiazol, tiadiazol u oxadiazol está sustituido por un grupo hidroxil y sustituido adicionalmente en forma opcional por uno o más grupos seleccionados del grupo que consiste de metilo, trifluorometilo y cloro.

- 15 Son particularmente preferidos los compuestos de fórmula (I):

1-*N*-{4-[(1*R*)-1-(1*H*-tetrazol-5-il)etil]fenil}-4-(trifluorometil)-1,3-tiazol-2-amina;

2-4-metil-*N*-{4-[(1*R*)-1-(1*H*-tetrazol-5-il)etil]fenil}-1,3-tiazol-2-amina;

3-4-*terc*-butil-*N*-{4-[(1*R*)-1-(1*H*-tetrazol-5-il)etil]fenil}-1,3-tiazol-2-amina;

4-*N*-{4-[(1*R*)-1-(1*H*-tetrazol-5-il)etil]fenil}-1,3-tiazol-2-amina;

- 20 5-*N*-{4-[(1*R*)-1-(1*H*-tetrazol-5-il)etil]fenil}-4-(trifluorometil)-1,3-oxazol-2-amina;

6-4-metil-*N*-{4-[(1*R*)-1-(1*H*-tetrazol-5-il)etil]fenil}-1,3-oxazol-2-amina;

7-5-[(1*R*)-1-(4-{[4-(trifluorometil)-1,3-tiazol-2-il]amino}fenil)etil]-1*H*-pirazol-1-ol;

8-4-metil-5-[(1*R*)-1-(4-{[4-(trifluorometil)-1,3-tiazol-2-il]amino}fenil)etil]-1*H*-pirazol-1-ol;

9-5-[(1*R*)-1-(4-{[4-(trifluorometil)-1,3-tiazol-2-il]amino}fenil)etil]-1*H*-1,2,3-triazol-1-ol;

- 25 10-5-[(1*R*)-1-(4-{[4-(trifluorometil)-1,3-tiazol-2-il]amino}fenil)etil]isoxazol-3-ol;

11-4-metil-5-[(1*R*)-1-(4-{[4-(trifluorometil)-1,3-tiazol-2-il]amino}fenil)etil]isoxazol-3-ol;

12-5-[(1*R*)-1-(4-{[4-(trifluorometil)-1,3-tiazol-2-il]amino}fenil)etil]isotiazol-3-ol;

13-4-[(1*R*)-1-(4-{[4-(trifluorometil)-1,3-tiazol-2-il]amino}fenil)etil]-1,2,5-oxadiazol-3-ol;

14-4-[(1*R*)-1-(4-{[4-(trifluorometil)-1,3-tiazol-2-il]amino}fenil)etil]-1,2,5-tiadiazol-3-ol;

- 30 15-5-[(1*R*)-1-(4-{[4-(trifluorometil)-1,3-tiazol-2-il]amino}fenil)etil]-1*H*-1,2,4-triazol-1-ol.

Los compuestos preferidos son aquellos en los que el sustituyente en posición 4 del anillo fenilo es un resto 2-aminotiazol sustituido o no sustituido.

El compuesto de mayor preferencia en la lista es el compuesto 1 [*N*-{4-[(1*R*)-1-(1*H*-tetrazol-5-il)etil]fenil}-4-(trifluorometil)-1,3-tiazol-2-amina].

- 35 Como se demostrará en la sección Experimental que sigue, los compuestos de fórmula (I) son inhibidores potentes de la quimiotaxis de PMN humanos inducida por C5a.

Es por consiguiente otro objeto de la presente invención proporcionar compuestos de fórmula (I) para usar en el tratamiento de enfermedades que comprenden la quimiotaxis de PMN inducida por C5a.

- 40 Además, se ha encontrado también sorprendentemente que los compuestos de fórmula (I) no interfieren con la producción de PGE₂ inducida en macrófagos murinos por estimulación con lipopolisacáridos (LPS, 1 µg/ml) a una

concentración que abarca entre 10^{-5} y 10^{-7} M.

Es por consiguiente otro objeto de la presente invención el uso de los compuestos de la invención como medicamentos.

5 En vista de las evidencias experimentales discutidas anteriormente y del papel desempeñado por la cascada del complemento, y concretamente su fracción C5a, en los procedimientos que comprenden la activación y la infiltración de neutrófilos, los compuestos de la invención son particularmente útiles en el tratamiento de enfermedades como anemia hemolítica autoinmune (AHA), artritis reumatoide (M. Selz et al., J. Clin. Invest., 87, 463, 1981), psoriasis (R. J. Nicholoff et al., Am. J. Pathol., 138, 129, 1991), pénfigo ampollar, patologías inflamatorias intestinales crónicas como colitis ulcerosa (Y. R. Mahida et al., Clin. Sci., 82, 273, 1992), síndrome de
10 distrés respiratorio agudo y fibrosis idiopática (E. J. Miller, citado anteriormente, y P. C. Carré et al., J. Clin. Invest., 88, 1882, 1991), fibrosis quística, glomerulonefritis (T. Wada et al., J. Exp. Med., 180, 1135, 1994) y en la prevención y el tratamiento de lesión causada por isquemia y reperfusión.

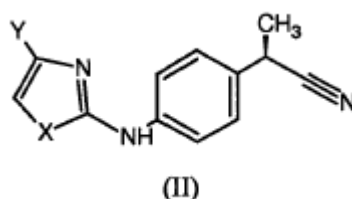
15 Es entonces otro objeto de la invención proporcionar compuestos de fórmula (I) para usar en el tratamiento de anemia hemolítica autoinmune (AHA), psoriasis, pénfigo ampollar, artritis reumatoide, colitis ulcerosa, síndrome de distrés respiratorio agudo, fibrosis idiopática, glomerulonefritis y en la prevención y el tratamiento de lesión causada por isquemia y reperfusión.

20 A este fin, los compuestos de la invención de fórmula (I) se formulan convenientemente en composiciones farmacéuticas usando técnicas convencionales y excipientes y/o diluyentes aceptables desde el punto de vista farmacéutico como los descritos en "Remington's Pharmaceutical Sciences Handbook" MACK Publishing, New York, 18th ed., 1990.

Los compuestos de la invención pueden administrarse mediante inyección intravenosa, como un bolo, en preparaciones dermatológicas (cremas, lociones, sprays y ungüentos), mediante inhalación así como también por vía oral en la forma de cápsulas, comprimidos, jarabe, formulaciones de liberación controlada y similares.

25 La dosis diaria promedio depende de varios factores como la gravedad de la enfermedad, la condición, edad, sexo y peso del paciente. La dosis variará generalmente de 1 a 1500 mg de compuestos de fórmula (I) por día, dividida opcionalmente en administraciones múltiples.

30 Se han seguido diferentes procedimientos experimentales para la síntesis de compuestos de fórmula (I). En lo que concierne a los tetrazoles, ejemplificados en los ejemplos 1-6, fueron sintetizados mediante un procedimiento común que se inicia con el ácido carboxílico relacionado. Los ácidos fueron transformados en las amidas primarias correspondientes por procedimientos de tratamiento estándares con agentes de acoplamiento, como 1,1'-carbonildiimidazol, y la reacción siguiente con amoníaco. La transformación de la amida en nitrilo por deshidratación, seguida por tratamiento del nitrilo de fórmula (II),



en la que

35 **X** es un heteroátomo seleccionado de

- S, O y N

Y es H o un residuo seleccionado de

40 - halógeno, alquilo C_1 - C_4 lineal o ramificado, alquenilo C_2 - C_4 , alcoxi C_1 - C_4 , hidroxilo, $-COOH$, aciloxi C_1 - C_4 , fenoxi, ciano, nitro, $-NH_2$, acilamino C_1 - C_4 , halo-alquilo C_1 - C_3 , benzoílo, alcanosulfonato C_1 - C_8 lineal o ramificado, alcanosulfonamidas C_1 - C_8 lineales o ramificadas, alquil C_1 - C_8 sulfonilmetilo lineal o ramificado;

por trimetilsililazida, produjo los tetrazoles deseados. Los procedimientos experimentales realizados para los tetrazoles y para otros derivados heteroarilo 7-15 derivaron de procedimientos publicados, adaptados a los sustratos específicos de la invención (Friederick K. et al. en Rapoport Z., The Chemistry of the Cyano Group, Wiley, NY, 96, 1970; Matzen L. et al., Sisido K. et al., J. Organomet. Chem., 33, 337, 1971; J. Med. Chem., 40, 520, 1997;

Stensbøl T. B. et al., J. Med. Chem., 45, 19, 2002; Lolli M. L. et al., J. Med. Chem., 49, 4442, 2006).

Los ejemplos siguientes ilustran la invención.

Sección experimental

Lista de abreviaturas:

- 5 CH₂Cl₂: diclorometano; CH₃CN: acetonitrilo; CHCl₃: cloroformo; HCl: ácido clorhídrico;
 CH₃OH: metanol; AcOH: ácido acético; EtOAc: acetato de etilo; DIBALH: hidruro de diisobutilaluminio; Et₂O: éter dietílico; EtOH: etanol; m-CPBA: ácido meta-cloroperbenzoico; CDI: 1,1'-carbonildiimidazol.

Ejemplo 1: Preparación de intermedios

(2R)-2-[4-(Carbamotioilamino)fenil]propanoato de metilo

- 10 Una solución de ácido (2R)-2-(4-nitrofenil)propanoico (25 g, 0,128 mol) en CH₃OH (120 ml) se trató a temperatura ambiente con HCl 37% (5 ml) y se reflujo durante 4 horas. El disolvente se eliminó bajo vacío y el intermediario éster de metilo en bruto se utilizó para el paso siguiente.

- Se suspendió polvo de hierro (71 g, 1,28 mol) en una mezcla de CH₃OH (250 ml) y agua (20 ml); la mezcla se calentó, se trató con HCl 37% (0,5 ml), a continuación se reflujo durante 1 hora. Después de enfriar a temperatura ambiente se añadió gota a gota una solución del éster metílico en bruto en CH₃OH (25 ml) en 30 min. y la solución resultante se reflujo durante una noche. La suspensión se filtró aún caliente sobre una columna de celite de paso corto y el filtrado se evaporó para dar un aceite de color anaranjado (20 g) que se diluyó con CH₂Cl₂ (200 cm³) y se extrajo con una solución acuosa saturada de NaHCO₃ (3 x 150 ml), se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se evaporó bajo vacío para dar (2R)-2-(4-aminofenil)propanoato de metilo puro (17,5 g, 98 mmol) como un aceite de color anaranjado (76%). ¹H-RMN (CDCl₃): δ 7,05 (d, 2H, J=7Hz), 6,65 (d, 2H, J=7Hz), 3,80 (m, 1H), 3,75 (bs, 2H, NH₂), 3,60 (s, 3H), 1,45 (d, 3H, J=7Hz).

- A una solución del éster metílico (17,5 g, 98 mmol) en tolueno (300 ml) se añadió lentamente H₂SO₄ conc. (2,6 ml, 0,05 mol). A continuación se añadió tiocianato de sodio (10,29 g, 0,128 mol) a la suspensión y la mezcla de reacción se reflujo durante 24 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla se lavó con una solución acuosa saturada de NH₄Cl (2 x 100 ml), se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se evaporó bajo vacío para dar un producto en bruto que, después de purificación por cromatografía flash (n-hexano/EtOAc 1:1) dio el (2R)-2-[4-(carbamotioilamino)fenil]propanoato de metilo (10,7 g, 48,4 mmol) como un sólido de color blanco (49%). ¹H-RMN (CDCl₃): δ 8,25 (bs, 1H, CSNH), 7,40 (d, 2H, J=7Hz), 7,20 (d, 2H, J=7Hz), 6,20 (bs, 2H, CSNH₂), 3,75 (m, 1H), 3,65 (s, 3H), 1,50 (d, 3H, J=7Hz).

30 Ácido (2R)-2-(4-[[4-(trifluorometil)-1,3-tiazol-2-il]amino]fenil]propanoico

- Una solución de (2R)-2-[4-(carbamotioilamino)fenil]propanoato de metilo (10,7 g, 0,0484 mol) en dioxano (200 ml) se trató a temperatura ambiente con 3-bromo-1,1,1-trifluoro-propan-2-ona (5 ml, 0,0484 mol) y la mezcla resultante se reflujo durante 2 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, el disolvente se evaporó bajo vacío, el producto en bruto se diluyó con CH₂Cl₂ (200 ml) y se lavó con una solución acuosa saturada de NaHCO₃ (3x 100 ml), se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se evaporó para dar (2R)-2-(4-[[4-(trifluorometil)-1,3-tiazol-2-il]amino]fenil]propanoato de metilo puro (12,8 g, 38,7 mmol) como un aceite de color amarillo (80%). ¹H-RMN (CDCl₃): δ 8,65 (bs, 1H, NH), 7,30 (m, 4H), 7,05 (s, 1H), 3,75 (q, 1H, J=7Hz), 3,65 (s, 3H), 1,50 (d, 3H, J=7Hz).

- Una solución del éster metílico (12,8 g, 38,7 mmol) en AcOH (50 ml) y HCl 37% (17,5 ml) se reflujo durante 12 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente y evaporar el disolvente, el producto en bruto se diluyó en CH₂Cl₂ (200 ml) y lavó con agua (3 x 100 ml) y salmuera (3 x 100 ml). La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y el disolvente se evaporó para dar un aceite de color amarillo pálido que, después de formar una pasta en n-hexano durante una noche, dio ácido (2R)-2-(4-[[4-(trifluorometil)-1,3-tiazol-2-il]amino]fenil]propanoico puro (8,4 g, 26 mmol) como un sólido de color blanco (68%). ¹H-RMN (CDCl₃): δ 9,25 (bs, 1H, NH), 7,40 (d, 2H, J=7Hz), 7,25 (d, 2H, J=7Hz), 7,00 (s, 1H), 3,80 (q, 1H, J=7Hz), 1,55 (d, 3H, J=7Hz).

45 Ácido (2R)-2-{4-[(4-metil-1,3-tiazol-2-il)amino]fenil}propanoico

- El ácido se obtuvo siguiendo el mismo procedimiento descrito para ácido (2R)-2-(4-[[4-(trifluorometil)-1,3-tiazol-2-il]amino]fenil]propanoico y comenzando de (2R)-2-[4-(carbamotioilamino)fenil]propanoato de metilo (2,0 g, 8,40 mmol) y cloro-2-propanona (0,67 ml, 8,40 mmol). La siguiente hidrólisis ácida dio el ácido (2R)-2-{4-[(4-metil-1,3-tiazol-2-il)amino]fenil}propanoico puro (1,65 g, 6,30 mol) como un aceite de color amarillo (75%). ¹H-RMN (CDCl₃): δ 8,15 (bs, 1H, NH), 7,40 (d, 2H, J=7Hz), 7,20 (d, 2H, J=7Hz), 6,35 (s, 1H), 3,75 (q, 1H, J=7Hz), 2,18, (s, 3H), 1,50 (d, 3H, J=7Hz).

Ácido (2R)-2-{4-[(4-terc-butil-1,3-tiazol-2-il)amino]fenil}propanoico

El ácido se obtuvo siguiendo el mismo procedimiento descrito para ácido (2R)-2-(4-[[4-(trifluorometil)-1,3-tiazol-2-il]amino]fenil)propanoico y comenzando de (2R)-2-[4-(carbamotioilamino)fenil]propanoato de metilo (2,0 g, 8,40 mmol) y 1-bromopinacolona (1,13 ml, 8,40 mmol). La siguiente hidrólisis ácida dio el ácido (2R)-2-{4-[(4-terc-butil-1,3-tiazol-2-il)amino]fenil}propanoico puro (1,41 g, 4,62 mmol) como un aceite de color amarillo pálido (55%). ¹H-RMN (CDCl₃): δ 8,30 (bs, 1H, NH), 7,40 (d, 2H, J=7Hz), 7,20 (d, 2H, J=7Hz), 6,40 (s, 1H), 3,75 (q, 1H, J=7Hz), 1,50 (d, 3H, J=7Hz), 1,40, (s, 9H).

Ácido (2R)-2-[4-(1,3-tiazol-2-ilamino)fenil]propanoico

El ácido se obtuvo siguiendo el mismo procedimiento descrito para ácido (2R)-2-(4-[[4-(trifluorometil)-1,3-tiazol-2-il]amino]fenil)propanoico y comenzando de (2R)-2-[4-(carbamotioilamino)fenil]propanoato de metilo (2,0 g, 8,40 mmol) y cloroacetaldehído (50 % en peso en H₂O, 0,54 ml, 8,40 mmol). La siguiente hidrólisis ácida dio el ácido (2R)-2-[4-[(1,3-tiazol-2-il)amino]fenil]propanoico puro (1,47 g, 5,62 mmol) como un aceite de color amarillo pálido (55%). ¹H-RMN (CDCl₃): δ 8,30 (bs, 1H, NH), 8,10 (d, 1H, J = 2,5Hz), 7,50 (d, 1H, J = 2,5Hz) 7,40 (d, 2H, J=7Hz), 7,20 (d, 2H, J=7Hz), 3,75 (q, 1H, J=7Hz), 1,50 (d, 3H, J=7Hz),

(2R)-2-[4-(Carbamoilamino)fenil]propanoato de metilo

A una solución de (2R)-2-(4-aminofenil)propanoato de metilo (3,0 g, 18,1 mmol) en tolueno (50 ml) se añadió lentamente H₂SO₄ conc. (0,47 ml, 50 mmol). A continuación se añadió a la suspensión cianato de sodio (1,88 g, 28 mmol) y la mezcla de reacción se reflujó durante 24 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla se lavó con una solución acuosa saturada de NH₄Cl (2330 ml), se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se evaporó bajo vacío para dar un producto en bruto que, después de purificación por cromatografía flash (n-hexano/EtOAc 1:1) dio el (2R)-2-[4-(carbamoilamino)fenil]propanoato de metilo (2,07 g, 9,95 mmol) como un sólido de color blanco (55%). ¹H-RMN (CDCl₃): δ 9,35 (bs, 1H, CONH), 7,45 (d, 2H, J=7Hz), 7,25 (d, 2H, J=7Hz), 6,55 (bs, 2H, CONH₂), 3,75 (m, 1H), 1,50 (d, 3H, J=7Hz).

Ácido (2R)-2-(4-[[4-(trifluorometil)-1,3-oxazol-2-il]amino]fenil)propanoico

Una solución de (2R)-2-[4-(carbamoilamino)fenil]propanoato de metilo (2,7 g, 9,95 mmol) en dioxano (50 ml) se trató a temperatura ambiente con 3-bromo-1,1,1-trifluoro-propan-2-ona (1,03 ml, 10 mmol) y la mezcla resultante se reflujó durante 2 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, el disolvente se evaporó bajo vacío, el producto en bruto se diluyó con CH₂Cl₂ (50 ml) y lavó con una solución acuosa saturada de NaHCO₃ (3x30 ml), se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se evaporó para dar el (2R)-2-(4-[[4-(trifluorometil)-1,3-oxazol-2-il]amino]fenil)propanoato de metilo puro (2,5 g, 7,96 mmol) como un aceite de color amarillo (80%). ¹H-RMN (CDCl₃): δ 10,05 (bs, 1H, NH), 8,30 (s, 1H), 7,45 (d, 2H, J=7Hz), 7,25 (d, 2H, J=7Hz), 3,75 (q, 1H, J=7Hz), 3,65 (s, 3H), 1,50 (d, 3H, J=7Hz).

Una solución del éster metílico (2,5 g, 7,96 mmol) en AcOH (4,1 ml) y HCl 37% (1,42 ml) se reflujó durante 12 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente y evaporar el disolvente, el producto en bruto se diluyó en CH₂Cl₂ (20 ml) y lavó con agua (3 x 15 ml) y salmuera (3 x 15 ml). La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y el disolvente se evaporó para dar un aceite de color amarillo pálido que, después de formar una pasta en éter dietílico durante una noche, dio ácido (2R)-2-(4-[[4-(trifluorometil)-1,3-oxazol-2-il]amino]fenil)propanoico puro (1,86 g, 6,21 mmol) como un sólido de color blanco (78%). ¹H-RMN (CDCl₃): δ 9,25 (bs, 1H, NH), 7,40 (d, 2H, J=7Hz), 7,25 (d, 2H, J=7Hz), 7,00 (s, 1H), 3,80 (q, 1H, J=7Hz), 1,55 (d, 3H, J=7Hz).

Ácido (2R)-2-{4-[(4-metil-1,3-oxazol-2-il)amino]fenil}propanoico

El ácido se obtuvo siguiendo el mismo procedimiento descrito para ácido (2R)-2-(4-[[4-(trifluorometil)-1,3-oxazol-2-il]amino]fenil)propanoico y comenzando de (2R)-2-[4-(carbamoilamino)fenil]propanoato de metilo (2,0 g, 9,95 mmol) y cloro-2-propanona (0,80 ml, 9,95 mmol). La siguiente hidrólisis ácida dio el ácido (2R)-2-{4-[(4-metil-1,3-tiazol-2-il)amino]fenil}propanoico puro (1,71 g, 6,96 mol) como un aceite de color amarillo (70%). ¹H-RMN (CDCl₃): δ 9,65 (bs, 1H, NH), 7,95 (s, 1H), 7,45 (d, 2H, J=7Hz), 7,25 (d, 2H, J=7Hz), 3,75 (q, 1H, J=7Hz), 2,20 (s, 3H), 1,50 (d, 3H, J=7Hz).

Ejemplo 2: Síntesis de compuestos de fórmula I**N-{4-[(1R)-1-(1H-tetrazol-5-il)etil]fenil}-4-(trifluorometil)-1,3-tiazol-2-amina (1)****1a) (2R)-2-(4-{4-(trifluorometil)-1,3-tiazol-2-il}amino)fenil}propanamida**

A una mezcla enfriada (0-5 °C) de ácido (2R)-2-(4-[[4-(trifluorometil)-1,3-tiazol-2-il]amino]fenil)propanoico (1 g, 3,16 mmol) en CH₂Cl₂ (20 ml), se añadió 1,1-carbonildiimidazol (CDI) (0,512 g, 3,16 mmol). Después de agitar durante 1 hora at 0-5 °C se burbujeó amoníaco gaseoso en la mezcla durante 4 horas y a continuación se dejó agitando a

temperatura ambiente hasta la desaparición completa del material inicial. La reacción se desactivó añadiendo una solución de tampón $\text{H}_3\text{PO}_4/\text{H}_2\text{PO}_4$ (pH=2,0, 5 ml), se separaron las dos fases y la fase orgánica se lavó con el mismo tampón (3x10 ml) y agua (3x10 ml), se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y se evaporó bajo vacío para dar (2*R*)-2-(4-[[4-(trifluorometil)-1,3-tiazol-2-il]amino]fenil) propanamida (788 mg, 2,5 mmol) como un sólido de color blanco (79%) utilizado sin purificación adicional.

1b) (2*R*)-2-(4-{4-(trifluorometil)-1,3-tiazol-2-il}amino}fenil)propanonitrilo

A una solución enfriada (0-5°C) de la amida en tolueno (10 ml), se añadió gota a gota una solución de fosgeno (1,93 M en tolueno, 5,2 ml). La mezcla resultante se dejó agitando a temperatura ambiente durante una noche, a continuación se evaporó bajo vacío y el producto en bruto se diluyó con CH_2Cl_2 . La capa orgánica se lavó con una solución saturada de NaHCO_3 (2x10 ml), con agua (3 x 5 ml) y con salmuera (3x5 ml), se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y, después de la evaporación del disolvente el intermedio (2*R*)-2-(4-[[4-(trifluorometil)-1,3-tiazol-2-il]amino]fenil)propanonitrilo (639 mg, 2,15 mmol) se aisló como un aceite incoloro (86%) y se utilizó para el paso siguiente.

1c) N-{4-[(1*R*)-1-(1*H*-tetrazol-5-il)etil]fenil}-4-(trifluorometil)-1,3-tiazol-2-amina

Se añadieron fluoruro de tetrabutilamonio trihidratado (339 mg, 1,075 mmol) y trimetilsilil azida (0,342 ml, 2,58 mmol) al intermedio nitrilo (639 mg, 2,15 mmol). La mezcla resultante se calentó con agitación enérgica a 85°C durante 18 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla en bruto se diluyó con EtOAc (20 ml) y lavó con HCl 1M (3x5 ml), se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y se evaporó bajo presión reducida para dar la N-{4-[(1*R*)-1-(1*H*-tetrazol-5-il)etil]fenil}-4-(trifluorometil)-1,3-tiazol-2-amina pura (1) (329 mg, 0,97 mmol) como un sólido de color marrón (45%). $[\alpha]_D = -36$ (c=1; CH_3OH); $^1\text{H-RMN}$ (CD_3OD): δ 9,45 (bs, 1H, NH), 7,45 (d, 2H, J=7Hz), 7,30 (d, 2H, J=7Hz), 7,15 (s, 1H), 3,95 (q, 1H, J=7Hz), 1,65 (d, 3H, J=7Hz).

4-Metil-N-{4-[(1*R*)-1-(1*H*-tetrazol-5-il)etil]fenil}-1,3-tiazol-2-amina (2)

El compuesto **2** se obtuvo siguiendo el procedimiento descrito para la síntesis de **1** comenzando del intermedio ácido (2*R*)-2-(4-[[4-metil-1,3-tiazol-2-il]amino]fenil) propanoico (4,1 mmol). Se aisló 4-metil-N-{4-[(1*R*)-1-(1*H*-tetrazol-5-il)etil]fenil}-1,3-tiazol-2-amina pura (2) (0,65 g, 2,26 mmol) como un sólido de color blanco (55%). $[\alpha]_D = -26$ (c=1; CH_3OH); $^1\text{H-RMN}$ (CD_3OD) δ 8,20 (bs, 1H, NH), 7,45 (d, 2H, J=7Hz), 7,30 (d, 2H, J=7Hz), 6,25 (s, 1H), 3,95 (q, 1H, J=7Hz), 2,20 (s, 3H), 1,55 (d, 3H, J=7Hz).

4-terc-Butil-N-{4-[(1*R*)-1-(1*H*-tetrazol-5-il)etil]fenil}-1,3-tiazol-2-amina (3)

El compuesto **3** se obtuvo siguiendo el procedimiento descrito para la síntesis de **1** comenzando del intermedio ácido (2*R*)-2-(4-[[4-terc-butil-1,3-tiazol-2-il]amino]fenil)propanoico (3,5 mmol). Se aisló 4-terc-butil-N-{4-[(1*R*)-1-(1*H*-tetrazol-5-il)etil]fenil}-1,3-tiazol-2-amina pura (3) (0,57 g, 1,75 mmol) como un sólido de color blanco (50%). $[\alpha]_D = -46$ (c=1; CH_3OH); $^1\text{H-RMN}$ (CD_3OD): δ 9,35 (bs, 1H, NH), 7,40 (m, 4H), 7,25 (s, 1H), 3,85 (q, 1H, J=7Hz), 1,55 (d, 3H, J=7Hz), 1,40 (s, 9H).

N-{4-[(1*R*)-1-(2*H*-tetrazol-5-il)etil]fenil}-1,3-tiazol-2-amina (4)

El compuesto **4** se obtuvo siguiendo el procedimiento descrito para la síntesis de **1** comenzando del intermedio ácido (2*R*)-2-(4-[[1,3-tiazol-2-il]amino]fenil)propanoico (3,5 mmol). Se aisló N-{4-[(1*R*)-1-(2*H*-tetrazol-5-il)etil]fenil}-1,3-tiazol-2-amina pura (**4**) (0,48 g, 1,75 mmol) como un sólido de color blanco (50%). $[\alpha]_D = -45$ (c=1; CH_3OH); $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3): δ 8,30 (bs, 1H, NH), 8,10 (d, 1H, J = 2,5Hz), 7,50 (d, 1H, J = 2,5Hz), 7,40 (d, 2H, J=7Hz), 7,20 (d, 2H, J=7Hz), 3,75 (q, 1H, J=7Hz), 1,50 (d, 3H, J=7Hz).

N-{4-[(1*R*)-1-(1*H*-tetrazol-5-il)etil]fenil}-4-(trifluorometil)-1,3-oxazol-2-amina (5)

El compuesto **5** se obtuvo siguiendo el procedimiento descrito para la síntesis de **1** comenzando del intermedio ácido (2*R*)-2-(4-[[4-(trifluorometil)-1,3-oxazol-2-il]amino]fenil)propanoico (3,5 mmol). Se aisló N-{4-[(1*R*)-1-(1*H*-tetrazol-5-il)etil]fenil}-4-(trifluorometil)-1,3-oxazol-2-amina pura (5) (0,62 g, 1,92 mmol) como un sólido de color blanco (55%). $[\alpha]_D = -36$ (c=1; CH_3OH); $^1\text{H-RMN}$ (CD_3OD): δ 10,05 (bs, 1H, NH), 8,30 (s, 1H), 7,45 (d, 2H, J=7Hz), 7,30 (d, 2H, J=7Hz), 3,95 (q, 1H, J=7Hz), 1,65 (d, 3H, J=7Hz).

4-Metil-N-{4-[(1*R*)-1-(1*H*-tetrazol-5-il)etil]fenil}-1,3-oxazol-2-amina (6)

El compuesto **6** se obtuvo siguiendo el procedimiento descrito para la síntesis de **1** comenzando del intermedio ácido (2*R*)-2-(4-[[4-metil-1,3-tiazol-2-il]amino]fenil)propanoico (3,5 mmol). Se aisló 4-metil-N-{4-[(1*R*)-1-(1*H*-tetrazol-5-il)etil]fenil}-1,3-oxazol-2-amina pura (**6**) (0,59 g, 2,2 mmol) como un sólido de color blanco (50%). $[\alpha]_D = -19$ (c=1; CH_3OH); $^1\text{H-RMN}$ (CD_3OD): δ 9,45 (bs, 1H, NH), 7,95 (s, 1H), 7,45 (d, 2H, J=7Hz), 7,30 (d, 2H, J=7Hz), 3,95 (q, 1H, J=7Hz), 2,20 (s, 3H), 1,65 (d, 3H, J=7Hz).

5-[(1R)-1-(4-[[4-(trifluorometil)-1,3-tiazol-2-il]amino]fenil)etil]-1H-pirazol-1-ol (7)*7a) (4R)-3-oxo-4-(4-[[4-(trifluorometil)-1,3-tiazol-2-il]amino]fenil) pentanoato de metilo*

A una mezcla enfriada (0-5°C) de ácido (2R)-2-(4-[[4-(trifluorometil)-1,3-tiazol-2-il]amino]fenil)propanoico (3 g, 9,5 mmol) en CH₂Cl₂ seco (70 ml), se añadió DMF (0,073 ml, 0,95 mmol), seguido por la adición gota a gota de cloruro de oxalilo (0,965 ml, 11,4 mmol). La reacción se agitó a 0°C durante 20 min y a continuación se dejó entibiar a temperatura ambiente y agitó durante 1,5 horas más. Después de la evaporación del disolvente se aisló cloruro de (2R)-2-(4-[[4-(trifluorometil)-1,3-tiazol-2-il]amino]fenil)propanoílo como un aceite de color amarillo pálido, suficientemente puro para el paso siguiente.

A una solución enfriada de 2,2-dimetil-1,3-dioxano-4,6-diona recristalizada (ácido de Meldrum) (1,50 g, 10,45 mmol) en CH₂Cl₂ seco (50 ml), se añadió piridina seca (1,8 ml, 22,8 mmol) bajo atmósfera de argón durante un periodo de 10 min. A la solución clara resultante se añadió por goteo una solución de cloruro de (2R)-2-(4-[[4-(trifluorometil)-1,3-tiazol-2-il]amino]fenil)propanoílo en CH₂Cl₂ seco (10 ml) durante un periodo de 20 min. La mezcla de reacción resultante se agitó durante 1 hora a 0 °C, a continuación durante otra hora a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con CH₂Cl₂ (15 ml) y vertió en HCl 2N (50 ml) que contenía hielo molido. Se separó la fase orgánica y la capa acuosa se extrajo con CH₂Cl₂ (2x10 ml). Los extractos orgánicos recolectados se combinaron, lavaron con HCl 2N (2x10 ml) y con salmuera (20 ml), se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro y evaporaron para dar el intermedio acilo de Meldrum como un aceite de color amarillo pálido. El producto en bruto se reflujo en CH₃OH seco (30 ml) durante 2,5 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente y purificación por cromatografía flash (n-hexano/ EtOAc 8:2), se aisló (4R)-3-oxo-4-(4-[[4-(trifluorometil)-1,3-tiazol-2-il]amino]fenil)pentanoato de metilo (1,6 g, 4,3 mmol) como un aceite de color amarillo (45%). ¹H-RMN (CDCl₃): δ 9,25 (bs, 1H, NH), 7,40 (d, 2H, J=7Hz), 7,25 (d, 2H, J=7Hz), 7,00 (s, 1H), 3,90 (q, 1H, J=7Hz), 3,75 (s, 3H); 3,40 (s, 2H); 1,55 (d, 3H, J=7Hz).

7b) N-{4-[(1R)-1-(1H-pirazol-5-il)etil]fenil}-4-(trifluorometil)-1,3-tiazol-2-amina.

A una solución enfriada (-78°C) del éster (1,16 g, 3 mmol) en CH₂Cl₂ seco (20 ml) bajo atmósfera de argón se añadió gota a gota DIBAH (1M en hexano, 3,6 ml) durante 15 min mediante una jeringa; una vez completada la adición, la solución resultante se agitó a -78 °C durante 1 hora. La reacción se desactivó vertiendo la solución fría en una solución saturada de NH₄Cl (10 ml). Se añadió HCl 1M (10 ml) y la mezcla bifásica se agitó enérgicamente durante 10 min. Se separaron las capas y la capa orgánica se lavó con salmuera mientras que la capa acuosa se extrajo con Et₂O (2 x 10 ml). Los extractos orgánicos recolectados se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro y concentraron para dar de (4R)-3-oxo-4-(4-[[4-(trifluorometil)-1,3-tiazol-2-il]amino]fenil)pentanal (728 mg) como un sólido ceroso de color blanco, utilizado sin purificación adicional. A una solución del aldehído (728 mg) en EtOH/THF (2:1, 15 ml), se añadió monohidrato de hidrazina (0,495 ml, 10,2 mmol) y la mezcla se reflujo durante 30 min. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla se desactivó con una solución saturada de NH₄Cl y se extrajo con EtOAc (3 x 25 ml). Los extractos orgánicos recolectados se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro y se evaporaron bajo presión reducida para dar N-{4-[(1R)-1-(1H-pirazol-5-il)etil]fenil}-4-(trifluorometil)-1,3-tiazol-2-amina (421 mg, 1,24 mmol) como un aceite incoloro (61%). ¹H-RMN (CD₃OD): δ 9,40 (bs, 1H, NH); 7,50 (d, 1H, J= 2,5Hz); 7,40 (d, 2H, J=7Hz), 7,35 (d, 2H, J=7Hz), 7,15 (s, 1H), , 6,15 (d, 1H, J=2,5Hz), 3,80 (q, 1H, J=7Hz), 1,60 (d, 3H, J=7Hz).

7c) 5-[(1R)-1-(4-[[4-(trifluorometil)-1,3-tiazol-2-il]amino]fenil)etil]-1H-pirazol-1-ol

A una solución de N-{4-[(1R)-1-(1H-pirazol-5-il)etil]fenil}-4-(trifluorometil)-1,3-tiazol-2-amina (0,421 g, 1,24 mmol) en EtOAc (5 ml) se añadió m-CPBA (256 mg, 1,5 mmol) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante una noche. El producto en bruto se diluyó con EtOAc (10 ml), lavó con agua (2x10 ml) y se secó sobre Na₂SO₄ anhidro. Después de la evaporación del disolvente, el producto en bruto se purificó por cromatografía flash para dar el 5-[(1R)-1-(4-[[4-(trifluorometil)-1,3-tiazol-2-il]amino]fenil)etil]-1H-pirazol-1-ol puro (7) (0,295 g, 0,65 mmol) como un sólido de color blanco (67%). [α]_D = -28 (c=0,82; CH₃OH); ¹H-RMN (CD₃OD): δ 9,40 (bs, 1H, NH); 7,55 (d, 1H, J= 2,5Hz); 7,40 (d, 2H, J=7Hz); 7,35 (d, 2H, J=7Hz); 7,15 (s, 1H), 6,25 (d, 1H, J=2,4Hz); 3,80 (q, 1H, J=7Hz); 1,60 (d, 3H, J=7Hz).

4-Metil-5-[(1R)-1-(4-[[4-(trifluorometil)-1,3-tiazol-2-il]amino]fenil)etil]-1H-pirazol-1-ol (8)

El compuesto **8** se obtuvo siguiendo el procedimiento descrito para la síntesis de **7** comenzando del intermedio ácido (2R)-2-(4-[[4-(trifluorometil)-1,3-tiazol-2-il]amino]fenil)propanoico (0,68 mmol) y haciendo reaccionar el cloruro de ácido correspondiente con 2,2,5-trimetil-1,3-dioxano-4,6-diona (0,75 mmol). Se aisló 4-metil-5-[(1R)-1-(4-[[4-(trifluorometil)-1,3-tiazol-2-il]amino]fenil)etil]-1H-pirazol-1-ol puro (**8**) como un sólido de color blanco (55%). [α]_D = -30 (c=1;CH₃OH); ¹H-NMR (CD₃OD): δ 9,25 (bs, 1H, NH), 7,40 (d, 2H, J=7Hz), 7,35 (d, 2H, J=7Hz), 7,32 (s, 1H), 7,15 (s, 1H), 3,85 (q, 1H, J=7Hz), 2,05 (s, 3H), 1,60 (d, 3H, J=7Hz).

5-[(1R)-1-(4-[[4-(trifluorometil)-1,3-tiazol-2-il]amino]fenil)etil]-1H-1,2,3-triazol-1-ol (9)**9a) 2-{4-[(1R)-1-metilprop-2-in-1-il]bencil}-4-(trifluorometil)-1,3-tiazol**

Se añadió 2-oxopropilfosfonato de dimetilo (0,25 ml, 1,2 mmol) a una suspensión de K₂CO₃ (0,41 g, 3,0 mmol) y *p*-toluenosulfonilazida (0,24 g, 1,2 mmol) en CH₃CN (15 ml). Después de agitar durante 2 horas se añadió una solución de (4R)-2-metil-3-oxo-4-(4-[[4-(trifluorometil)-1,3-tiazol-2-il]amino]fenil)pentanal (0,34 g, 1,0 mmol) en CH₃OH (5 ml) y la mezcla resultante se agitó durante 8 horas a temperatura ambiente. Se eliminaron los disolventes al vacío y el residuo se diluyó con Et₂O (10 ml), se lavó con agua (2 x 10 ml) y salmuera (2 x 5 ml) y se secó sobre Na₂SO₄ anhidro. Después de la evaporación del disolvente se formó una pasta con el producto en bruto en *n*-pentano para dar 2-{4-[(1R)-1-metilprop-2-in-1-il]bencil}-4-(trifluorometil)-1,3-tiazol (0,22 g, 0,745 mmol) como un aceite incoloro (75%). ¹H-RMN (CDCl₃): δ 8,68 (bs, 1H, NH); 7,85 (d, 2H, J=7Hz); 7,55 (d, 2H, J=7Hz); 7,15 (s, 1H), 3,50 (q, 1H, J=7Hz); 3,25 (s, 1H), 1,50 (d, 3H, J=7Hz).

9b) 4-[(1R)-1-(4-[[4-(trifluorometil)-1,3-tiazol-2-il]metil]fenil)etil]-1H 1,2,3-triazol

Una mezcla enfriada (0-5°C) de 2-{4-[(1R)-1-metilprop-2-in-1-il]bencil}-4-(trifluorometil)-1,3-tiazol (0,115 g, 0,4 mmol), *p*-toluenosulfonilazida (66 mg, 0,33 mmol), 2,6-toluidina (48 mg, 0,4 mmol) y CuI (5% mmol) en CHCl₃ (5ml) se agitó durante 12 horas. La reacción se desactivó añadiendo una solución de tampón (pH = 5,4) y el producto se extrajo con CHCl₃ (3x5ml). Después de la evaporación del disolvente el producto en bruto se purificó por cromatografía flash para dar 1-(4-metilbensensulfonil)-4-[(1R)-1-(4-[[4-(trifluorometil)-1,3-tiazol-2-il]metil]fenil)etil]-1H-1,2,3-triazol puro (0,95 g, 0,20 mmol) como un aceite de color amarillo (50%).

9c) N-{4-[(1R)-1-(1H-1,2,3-triazol-5-il)etil]fenil}-4-(trifluorometil)-1,3-tiazol-2-amina

Se añadió el compuesto a una suspensión de virutas de magnesio (0,20 mmol) en CH₃OH (3 ml) a temperatura ambiente y la mezcla de reacción se agitó durante 2 horas. La reacción se desactivó por adición de una solución saturada de NH₄Cl (2 ml). Se separaron las dos fases y la fase orgánica se lavó con agua (2 x 5ml) y salmuera (2x 5ml) y se secó sobre Na₂SO₄ anhidro. Después de la evaporación del disolvente se formó una pasta con el residuo en *n*-pentano (5ml) y se aisló por filtración para dar la N-{4-[(1R)-1-(1H-1,2,3-triazol-5-il)etil]fenil}-4-(trifluorometil)-1,3-tiazol-2-amina pura (0,061 g, 0,18 mmol) como un sólido de color blanco (90%). ¹H-RMN (CD₃OD): δ 9,40 (bs, 1H, NH), 7,40 (d, 2H, J=7Hz), 7,35 (d, 2H, J=7Hz), 7,15 (s, 1H), 7,40 (s, 1H), 3,70 (q, 1H, J=7Hz), 1,55 (d, 3H, J=7Hz).

9d) 5-[(1R)-1-(4-[[4-(trifluorometil)-1,3-tiazol-2-il]amino]fenil)etil]-1H 1,2,3-triazol-1-ol

A una solución de N-{4-[(1R)-1-(1H-1,2,3-triazol-5-il)etil]fenil}-4-(trifluorometil)-1,3-tiazol-2-amina (0,06 g, 0,18 mmol) en EtOAc (10 ml) se añadió *m*-CPBA (43 mg, 0,25 mmol) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante una noche. Se añadió EtOAc (10 ml) y la capa orgánica se lavó con agua (2 x 10 ml) y se secó sobre Na₂SO₄ anhidro para dar, después de la evaporación del disolvente, un producto en bruto que, por purificación por cromatografía flash (EtOAc/CH₃OH 7:3) dio el 5-[(1R)-1-(4-[[4-(trifluorometil)-1,3-tiazol-2-il]amino]fenil)etil]-1H-1,2,3-triazol-1-ol puro (**9**) (0,025 g, 0,072 mmol) como un aceite transparente (40%). [α]_D = -19 (c=1; CH₃OH) ¹H-RMN (CD₃OD): δ 9,40 (bs, 1H, NH), 7,40 (d, 2H, J=7Hz), 7,35 (d, 2H, J=7Hz), 7,15 (s, 1H), 7,40 (s, 1H), 3,70 (q, 1H, J=7Hz), 1,55 (d, 3H, J=7Hz).

5-[(1R)-1-(4-[[4-(trifluorometil)-1,3-tiazol-2-il]amino]fenil)etil]isoxazol-3-ol (10)

A una solución enfriada (-30°C) del intermedio 7a, (4R)-3-oxo-4-(4-[[4-(trifluorometil)-1,3-tiazol-2-il]amino]fenil)pentanoato de metilo, (372 mg, 1 mmol) en CH₃OH (0,5 ml), se añadió por goteo una solución de NaOH (42 mg, 1,05 mmol) en CH₃OH (4 ml). La mezcla resultante se agitó durante 10 min, a continuación se añadió una mezcla de clorhidrato de hidroxilamina (133 mg, 2 mmol) y NaOH (83 mg, 2 mmol) en CH₃OH / agua (4 ml/0,5 ml) a la misma temperatura. Después de agitar durante 2 horas a -30°C, la mezcla de reacción se vertió en HCl 37% (1,5 ml) y la mezcla resultante se calentó a 80 °C durante 2 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente y evaporar el disolvente, el producto en bruto se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc (3x10 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se evaporaron y purificaron por cromatografía flash (*n*-hexano/EtOAc 8:2; AcOH 1%) para dar 5-[(1R)-1-(4-[[4-(trifluorometil)-1,3-tiazol-2-il]amino]fenil)etil]isoxazol-3-ol puro (**10**) (202 mg, 0,57 mmol) como un sólido de color amarillo (57%). [α]_D = -40 (c=1,4; CH₃OH); ¹H-RMN (CDCl₃): δ 10,70 (bs, 1H, OH), 9,15 (bs, 1H, NH), 7,40 (d, 2H, J=7Hz), 7,25 (d, 2H, J=7Hz), 7,00 (s, 1H), 5,70 (s, 1H), 3,80 (q, 1H, J=7Hz), 1,55 (d, 3H, J=7Hz).

4-Metil-5-[(1R)-1-(4-[[5-(trifluorometil)-2H-pirrol-2-il]amino]fenil)etil]isoxazol-3-ol (11)

El compuesto se preparó siguiendo el mismo procedimiento descrito para la síntesis de 10, pero comenzando del intermedio (4R)-2-metil-3-oxo-4-(4-[[4-(trifluorometil)-1,3-tiazol-2-il]amino]fenil)pentanoato (0,53 mmol) descrito para la síntesis de **8**. Se aisló 4-metil-5-[(1R)-1-(4-[[5-(trifluorometil)-2H-pirrol-2-il]amino]fenil)etil]isoxazol-3-ol puro (11)

(0,11 g, 0,3 mmol) como un sólido de color amarillo (57%). $[\alpha]_D = -31$ ($c=1,4$; CH_3OH) $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3): δ 10,70 (bs, 1H, OH), 9,15 (bs, 1H, NH), 7,40 (d, 2H, $J=7\text{Hz}$), 7,25 (d, 2H, $J=7\text{Hz}$), 7,00 (s, 1H), 5,70 (s, 1H), 3,80 (q, 1H, $J=7\text{Hz}$), 2,15 (s, 3H), 1,55 (d, 3H, $J=7\text{Hz}$).

5-[(1R)-1-(4-[[4-(trifluorometil)-1,3-tiazol-2-il]amino]fenil)etil] isotiazol-3-ol (12)

5 12a) Ácido (4R)-3-oxo-4-(4-[[4-(trifluorometil)-1,3-tiazol-2-il]amino]fenil)pentanoico

Una solución de (4R)-3-oxo-4-(4-[[4-(trifluorometil)-1,3-tiazol-2-il]amino]fenil) pentanoato de metilo (372 mg, 1 mmol) en AcOH (10 ml) y HCl 37% (1,5 ml) se reflujo durante 12 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente y evaporar los disolventes, el producto en bruto se diluyó con CH_2Cl_2 (10 ml), lavó con agua (3x5 ml) y salmuera (3x5 ml) y se secó sobre Na_2SO_4 anhidro. Después de la evaporación del disolvente se formó una pasta con el aceite de color amarillo pálido resultante durante una noche en n-hexano. Se aisló ácido (4R)-3-oxo-4-(4-[[4-(trifluorometil)-1,3-tiazol-2-il]amino]fenil)pentanoico puro (283 mg, 0,79 mmol) como un sólido de color blanco por filtración (79%).

12b) (4R)-3-tioxo-4-(4-[[4-(trifluorometil)-1,3-tiazol-2-il]amino]fenil) pentanamida

A una mezcla enfriada (0-5°C) de ácido (4R)-3-oxo-4-(4-[[4-(trifluorometil)-1,3-tiazol-2-il]amino]fenil)pentanoico (283 mg, 0,79 mmol) en CH_2Cl_2 (10 ml), se añadió CDI (0,128 g, 0,79 mmol). Después de agitar durante 1 hora a 0-5 °C, se burbujeó amoníaco gaseoso en la mezcla durante 2 horas. La mezcla se agitó a temperatura ambiente hasta la desaparición completa del material inicial. Se añadió una solución de tampón $\text{H}_3\text{PO}_4/\text{H}_2\text{PO}_4$ (pH=2,0, 5 ml) y se separaron las dos fases; la capa orgánica se lavó con el mismo tampón (3x5 ml) y con agua (3x5 ml), se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y se evaporó bajo vacío para dar un aceite de color amarillo, suficientemente puro para el paso siguiente. Se saturó EtOH anhidro (5 ml) con HCl gaseoso y H_2S gaseoso, pasando ambos gases durante 30 min cada uno a 0-5°C; se añadió una solución del intermedio 12a en EtOH (5 ml) y se burbujeó H_2S gaseoso en la solución durante 10 horas más, manteniendo la temperatura a 0-5°C. Después de la evaporación del disolvente y purificación del producto en bruto por cromatografía flash (n-hexano/ EtOAc 9:1) se aisló (4R)-3-tioxo-4-(4-[[4-(trifluorometil)-1,3-tiazol-2-il]amino]fenil) pentanamida (150 mg, 0,40 mmol) como un aceite transparente (51%).

12c) 5-[(1R)-1-(4-[[4-(trifluorometil)-1,3-tiazol-2-il]amino]fenil)etil] isotiazol-3-ol

Se añadió gota a gota una solución de yodo (135 mg, 0,53 mmol) en EtOH (5 ml) a una mezcla enfriada (0-5°C) del intermedio 12b (150 mg, 0,40 mmol) y K_2CO_3 (212 mg, 1,53 mmol) en EtOH (5 ml). La mezcla de reacción se agitó durante 24 horas a temperatura ambiente. Se añadió agua (10 ml) y se ajustó el pH a 3 mediante HCl 1M. La capa acuosa se extrajo con EtOAc (3x10 ml); los extractos orgánicos recolectados se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro y, después de la evaporación del disolvente, la purificación del producto en bruto por cromatografía flash ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$ 95:5) dio 5-[(1R)-1-(4-[[4-(trifluorometil)-1,3-tiazol-2-il]amino]fenil)etil]isotiazol-3-ol (12) (82 mg, 0,22 mmol) como un sólido de color blanco (41%). $[\alpha]_D = -31$ ($c=1$; CH_3OH); $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3): δ 10,60 (bs, 1H, OH), 9,15 (bs, 1H, NH), 7,40 (d, 2H, $J=7\text{Hz}$), 7,25 (d, 2H, $J=7\text{Hz}$), 7,00 (s, 1H), 5,50 (s, 1H), 3,80 (q, 1H, $J=7\text{Hz}$), 1,55 (d, 3H, $J=7\text{Hz}$).

4-[(1R)-1-(4-[[4-(trifluorometil)-1,3-tiazol-2-il]amino]fenil)etil]-1,2,5-oxadiazol-3-ol (13)

35 13a) (3R)-2-(Hidroxi-amino)-3-{4-[[4-(trifluorometil)-1,3-tiazol-2-il]amino]fenil} butanonitrilo

A una solución enfriada (0-5°C) de cianuro de potasio (0,2 g, 3,66 mmol) en agua (15 ml) se añadió (2R)-2-(4-[[4-(trifluorometil)-1,3-tiazol-2-il]amino]fenil)propanal (1,0 g, 3,33 mmol) durante 30 min. A la misma temperatura se añadió AcOH (3,66 mmol) durante 30 min y la mezcla de reacción se agitó durante 18 horas. La solución del intermedio cianohidrina se añadió lentamente a una solución de solución acuosa (2 ml) de NH_4Cl (0,5 g, 9,66 mmol) con solución de hidroxilamina (50 % en peso en H_2O ; 4,0 mmol) (5 ml). La mezcla de reacción resultante se agitó a temperatura ambiente durante una noche y a continuación se extrajo con CH_2Cl_2 (3 x 15 ml). La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y se evaporó bajo vacío para dar (3R)-2-(hidroxi-amino)-3-{4-[[4-(trifluorometil)-1,3-tiazol-2-il]amino]fenil} butanonitrilo (0,74 g, 2,16 mmol) como un aceite de color marrón-rojizo, que se utilizó para el paso siguiente sin purificación adicional. $^1\text{H-RMN}$ ($\text{DMSO}-d_6$): δ 8,25 (bs, 1H, OH), 7,40 (d, 2H, $J=7\text{Hz}$), 7,25 (d, 2H, $J=7\text{Hz}$), 7,05 (s, 1H), 5,15 (s, 1H), 3,90 (q, 1H, $J=7\text{Hz}$), 1,75 (d, 3H, $J=7\text{Hz}$).

13b) 4-[(1R)-1-(4-[[4-(trifluorometil)-1,3-tiazol-2-il]amino]fenil)etil]-1,2,5-oxadiazol-3-amina

Una mezcla de intermedio 13a (0,738 gr, 2,16 mmol), clorhidrato de hidroxilamina (83 mg, 2,50 mmol) y acetato de sodio (410 mg, 5 mmol) en EtOH (15 ml) se reflujo durante 4 horas. Después de enfriar, el precipitado se recolectó por filtración y se secó. El derivado α -oximido-acetamidoxima acetato de sodio precipitado se reflujo con PCl_5 en exceso en Et_2O seco (15 ml) durante 6 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente la reacción se desactivó con una solución tamponada a pH 8,2 (10 ml) y se separaron las dos fases. La capa acuosa se extrajo con Et_2O (2x10 ml) y las fases orgánicas recolectadas se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro y se evaporaron bajo vacío para dar 4-[(1R)-1-(4-[[4-(trifluorometil)-1,3-tiazol-2-il]amino]fenil)etil]-1,2,5-oxadiazol-3-amina (0,57 g, 1,62 mmol) como un

sólido de color blanco (75%). ¹H-RMN (DMSO-d₆): δ 8,25 (bs, 1H, NH), 7,40 (d, 2H, J=7Hz), 7,25 (d, 2H, J=7Hz), 7,05 (s, 1H), 5,15 (bs, 2H, NH₂), 3,90 (q, 1H, J=7Hz), 1,75 (d, 3H, J=7Hz).

13c) 4-[(1R)-1-(4-[[4-(trifluorometil)-1,3-tiazol-2-il]amino]fenil)etil]-1,2,5-oxadiazol-3-ol

5 A una solución enfriada de 4-[(1R)-1-(4-[[4-(trifluorometil)-1,3-tiazol-2-il]amino]fenil)etil]-1,2,5-oxadiazol-3-amina (0,2 g, 0,56 mmol) en AcOH (5 ml) y HCl 37% (3 ml), se añadió gota a gota una solución de nitrito de sodio (44 mg, 0,845 mmol) en agua (3 ml). La mezcla de reacción resultante se agitó durante 30 min, a continuación se añadió H₂SO₄ conc. (0,5 ml) y se desactivó la reacción con una solución saturada de NH₄Cl (10 ml); la mezcla resultante se extrajo con Et₂O (3x10 ml) y los extractos orgánicos recolectados se evaporaron bajo vacío; el producto en bruto se purificó por cromatografía flash para dar 4-[(1R)-1-(4-[[4-(trifluorometil)-1,3-tiazol-2-il]amino]fenil)etil]-1,2,5-oxadiazol-3-ol puro (13) (0,17 g, 0,48 mmol) como un sólido de color blanco (85%). [α]_D = -51 (c=1; CH₃OH); ¹H-RMN (DMSO-d₆): δ 8,25 (bs, 1H, NH), 7,40 (d, 2H, J=7Hz), 7,25 (d, 2H, J=7Hz), 7,05 (s, 1H), 3,90 (q, 1H, J=7Hz), 1,75 (d, 3H, J=7Hz).

4-[(1R)-1-(4-[[4-(trifluorometil)-1,3-tiazol-2-il]amino]fenil)etil]-1,2,5-tiadiazol-3-ol (14)

14a) (3R)-2-amino-3-{4-[[4-(trifluorometil)-1,3-tiazol-2 il]amino]fenil} butanonitrilo

15 A una solución enfriada (0-5°C) de cianuro de potasio (0,2 g, 3,66 mmol) en agua (15 ml) se añadió (2R)-2-(4-[[4-(trifluorometil)-1,3-tiazol-2-il]amino]fenil)propanal (1,0 g, 3,33 mmol) (preparado de acuerdo con el procedimiento descrito para el intermedio 7b y comenzando del propanoato correspondiente) durante 30 min. A la misma temperatura se añadió por goteo AcOH (3,66 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 18 horas. La solución del intermedio cianohidrina se añadió lentamente a otra solución de NH₄Cl (0,5 g, 9,66 mmol) en NH₄OH (14N en H₂O; 4,0 mmol) (5 ml). La mezcla de reacción resultante se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas y a continuación se extrajo con CH₂Cl₂ (3 x 15 ml). La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se evaporó bajo vacío para dar (3R)-2-amino-3-{4-[[4-(trifluorometil)-1,3-tiazol-2-il]amino]fenil}butanonitrilo (0,705 g, 2,16 mmol) como un aceite de color rojo, que se utilizó para el paso siguiente sin purificación adicional. ¹H-RMN (DMSO-d₆): δ 9,25 (bs, 1H, NH), 7,40 (d, 2H, J=7Hz), 7,25 (d, 2H, J=7Hz), 7,00 (s, 1H), 5,00 (s, 1H), 3,90 (q, 1H, J=7Hz), 2,35 (bs, 2H), 1,75 (d, 3H, J=7Hz).

14b) N-{4-[(1R)-1-(4-cloro-1,2,5-tiadiazol-3-il)etil]fenil}-4-(trifluorometil)-1,3-tiazol-2-amina

30 A una solución enfriada (5-10°C) de monocloruro de azufre (0,35 ml, 4,32 mmol) en DMF (15 ml), se añadió una solución de intermedio 14a (0,7 g, 2,16 mmol) en DMF (5 ml) durante 1 hora. La mezcla de reacción se agitó durante 1 hora; se añadió agua helada (30 ml) para mantener la temperatura por debajo de 20°C y permitir la precipitación de azufre. Se filtró la mezcla y las aguas madres se diluyeron con una solución de tampón (pH 8,5, 50 ml). La capa acuosa se extrajo con CH₂Cl₂ (2x10 ml) y los extractos orgánicos recolectados se evaporaron para dar un producto en bruto que, después de purificación por cristalización a partir de n-heptano, dio la N-{4-[(1R)-1-(4-cloro-1,2,5-tiadiazol-3-il)etil]fenil}-4-(trifluorometil)-1,3-tiazol-2-amina pura (1,09 g, 2,80 mmol) como un sólido de color amarillo (65%), ¹H-RMN (CDCl₃): δ 9,25 (bs, 1H, NH), 7,40 (d, 2H, J=7Hz), 7,25 (d, 2H, J=7Hz), 7,00 (s, 1H), 3,85 (q, 1H, J=7Hz) 1,75 (d, 3H, J=7Hz).

14c) 4-(1R)-1-(4-[[4-(trifluorometil)-1,3-tiazol-2 il]amino]fenil)etil]-1,2,5-tiadiazol-3-ol

40 El intermedio 14b (1,09 g, 2,80 mmol) se disolvió en una solución de NaOH (0,11 g, 2,75 mmol) en CH₃OH (10 ml). La mezcla de reacción se agitó durante 1 hora a 50°C y a continuación se desactivó con una solución saturada de NH₄Cl (10 ml); la capa acuosa se extrajo con CH₂Cl₂ (2x10 ml) y las fases orgánicas combinadas, después de secar sobre Na₂SO₄ anhidro, se evaporaron bajo vacío y cristalizaron a partir de n-heptano para dar el 4-[(1R)-1-(4-[[4-(trifluorometil)-1,3-tiazol-2-il]amino]fenil)etil]-1,2,5-tiadiazol-3-ol puro (14) (0,625 g, 1,68 mmol) como un sólido de color blanco (60%). [α]_D = -33 (c=1; CH₃OH); ¹H-RMN (CDCl₃): δ 9,25 (bs, 1H, NH), 8,35 (bs, 1H, OH), 7,40 (d, 2H, J=7Hz), 7,25 (d, 2H, J=7Hz), 7,00 (s, 1H), 3,85 (q, 1H, J=7Hz) 1,75 (d, 3H, J=7Hz).

5-[(1R)-1-(4-[[4-(trifluorometil)-1,3-tiazol-2-il]amino]fenil)etil]-1H 1,2,4-triazol-1-ol (15)

15a) (2R)-2-(4-[[4-(trifluorometil)-1,3-tiazol-2-il]amino]fenil)propan imidamida

50 Se burbujeó HCl gaseoso durante 5 horas en una solución de intermedio 1b (0,64 g, 2,15 mmol) en CH₃OH/Et₂O (1:1, 20 ml) y a continuación la mezcla se agitó durante una noche a temperatura ambiente. El disolvente se evaporó y el producto en bruto, después de disolver en CH₃OH (10 ml), se trató con gas NH₃ hasta saturación de la solución. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante una noche. Después de la evaporación, el residuo se disolvió en CH₂Cl₂ (10 ml) y lavó con HCl 1M (3x5 ml). Las fases acuosas recolectadas se retroextrajeron con EtOAc (3x10 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro y se evaporaron bajo vacío para dar (2R)-2-(4-[[4-(trifluorometil)-1,3-tiazol-2-il]amino]fenil) propanimidamida pura (0,4 g, 1,29 mmol) como un sólido de color amarillo (60%). ¹H-RMN (CD₃OD): δ 9,45 (bs, 1H, NH), 9,10 (s, 1H), 8,80 (s, 2H), 7,45 (d,

2H, J=7Hz), 7,30 (d, 2H, J=7Hz), 7,15 (s, 1H), 3,95 (q, 1H, J=7Hz), 1,55 (d, 3H, J=7Hz).

15b) *N*-{4-[(1*R*)-1-(1*H*-1,2,4-triazol-5-il)etil]fenil}-4-(trifluorometil)-1,3-tiazol-2-amina

5 A una solución de intermedio 15a (0,4g, 1,29 mmol) en EtOH (5 ml) se añadió formilhidrazina (95 mg, 1,55 mmol) y la mezcla se reflujo durante 48 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, el disolvente se eliminó por destilación y el producto en bruto se disolvió en CH₂Cl₂ (10 ml), se lavó con HCl 1M (2x5 ml), se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se evaporó bajo vacío para dar un producto en bruto que, después de purificación por cromatografía flash, dio la *N*-{4-[(1*R*)-1-(1*H*-1,2,4-triazol-5-il)etil]fenil} 4-(trifluorometil)-1,3-tiazol-2-amina pura (0,22 mg, 0,645 mmol) como un producto de color amarillo (42%). ¹H-RMN (CD₃OD): δ 9,45 (bs, 1H, NH), 7,45 (d, 2H, J=7Hz), 7,30 (d, 2H, J=7Hz), 7,15 (s, 1H), 3,95 (q, 1H, J=7Hz), 1,55 (d, 3H, J=7Hz).

10 15c) 5-[(1*R*)-1-(4-[(4-(trifluorometil)-1,3-tiazol-2-il)amino]fenil)etil]-1*H* 1,2,4-triazol-1-ol

15 A una solución de intermedio 15b (0,21 g, 0,62 mmol) en EtOAc (5 ml), m- se añadió CPBA (0,17 g, 0,97 mmol) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla de reacción se lavó con agua (2x10 ml) y Na₂SO₄ anhidro y se evaporó bajo vacío para dar un producto en bruto que, después de purificación por cromatografía flash, dio el 5-[(1*R*)-1-(4-[(4-(trifluorometil)-1,3-tiazol-2-il)amino]fenil)etil]-1*H*-1,2,4-triazol-1-ol puro (**15**) como un sólido de color blanco (67%). [α]_D = -35 (c=0,82; CH₃OH); ¹H-RMN (CD₃OD): δ 9,40 (bs, 1H, NH); 7,55 (d, 1H, J= 2,5Hz); 7,40 (d, 2H, J=7Hz); 7,35 (d, 2H, J=7Hz); 7,15 (s, 1H), 6,25 (d, 1H, J=2,4Hz); 3,80 (q, 1H, J=7Hz); 1,60 (d, 3H, J=7Hz).

Ejemplo 3: Ensayos biológicos

3a) *Inhibición de la actividad quimiotáctica inducida por C5a*

20 Los compuestos preparados en el Ejemplo 2 fueron evaluados *in vitro* en cuanto a su capacidad de inhibir la quimiotaxis de leucocitos polimorfonucleados (denominados en lo sucesivo PMN) y monocitos inducida por las fracciones del complemento C5a y C5a-desArg. Con este fin, para aislar los PMN de sangre humana heparinizada, tomada de voluntarios adultos sanos, se retiraron los mononucleados por medio de sedimentación en dextrano (de acuerdo con el procedimiento desvelado por W.J. Ming et al., J. Immunol., 138, 1469, **1987**) y los glóbulos rojos mediante una solución hipotónica. Se calculó la vitalidad celular por exclusión con azul de tripano, mientras que la proporción de polimorfonucleados en circulación se estimó en el citocentrifugado después de la tinción con Diff Quick.

Se utilizaron fracciones de C5a y C5a-desArg humano recombinante (Sigma) como agentes estimulantes en los experimentos de quimiotaxis, dando resultados prácticamente idénticos.

30 El liofilizado C5a se disolvió en un volumen de HBSS que contiene 0,2% de albúmina de suero bovino BSA de modo de obtener una solución de reserva que tiene una concentración de 10⁻⁵ M a diluirse en HBSS a una concentración de 10⁻⁹ M, para el ensayo de quimiotaxis.

35 En los experimentos de quimiotaxis, los PMN se incubaron con los compuestos de la invención de fórmula (I) durante 15 min a 37 °C en una atmósfera que contenía a 5% de CO₂. La actividad quimiotáctica de C5a se evaluó en polimorfonucleados (PMN) humanos circulantes resuspendidos en HBSS a una concentración de 1,5 x10⁶ PMN por ml. Durante el ensayo de quimiotaxis (de acuerdo con W. Falquet et al., J. Immunol. Methods, 33, 239, 1980) se utilizaron filtros libres de PVP con una porosidad de 5 μm y microcámaras adecuadas para la replicación.

40 Los compuestos del Ejemplo 2 fueron evaluados en una concentración que abarcaba entre 10⁻⁷ y 10⁻¹⁰ M; para este fin se añadieron, a la misma concentración, en los poros inferiores y en los poros superiores de la microcámara. Los pocillos de la parte inferior contenían la solución de C5a o el vehículo simple, los de la parte superior contenían la suspensión de PMN.

La inhibición de la actividad quimiotáctica inducida por C5a por los compuestos individuales se evaluó mediante la incubación de la microcámara para la quimiotaxis durante 60 minutos a 37 °C en una atmósfera con 5% de CO₂.

45 La evaluación de la capacidad de los compuestos examinados de inhibir la quimiotaxis de monocitos humanos inducida por C5a se llevó a cabo de acuerdo con el procedimiento desvelado por Van Damme, J. et al. (Eur. J. Immunol., 19, 2367, 1989). La inhibición de la actividad quimiotáctica inducida por C5a por los compuestos individuales hacia los monocitos humanos se evaluó a una concentración que abarcaba entre 10⁻⁷ y 10⁻¹ M incubando la microcámara para la quimiotaxis durante 120 minutos a 37 °C en una atmósfera que contenía 5% de CO₂.

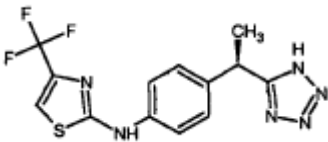
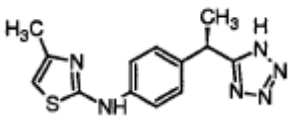
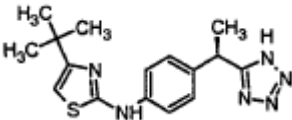
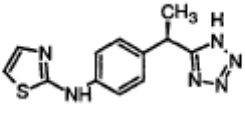
50

Los datos de inhibición de la quimiotaxis de PMN (concentración 10^{-8} M) observados se informan en la Tabla 1.

3b) Inhibición de la producción de PGE_2

5 Los compuestos preparados en el Ejemplo 2 fueron evaluados *ex vivo* en sangre total de acuerdo con un procedimiento desvelado por Patrignani et al. (J. Pharmacol. Exper. Ther., 271, 1705, 1994). En todos los casos, los compuestos de fórmula (I) no interfieren con la producción de PGE_2 inducida en macrófagos murinos por estimulación de lipopolisacáridos (LPS, 1 μ g/ml) a una concentración que abarcaba entre 10^{-5} y 10^{-7} M. La inhibición de la producción de PGE_2 está mayormente en el límite de significación estadística, y generalmente por debajo de 15-20% del valor basal.

10 **Tabla 1.** Actividad sobre la quimiotaxis de PMN inducida por C5a.

Nombre	Estructura	C5a (% inhibición a 10^{-8} M)
<i>N</i> -{4-[(1 <i>R</i>)-1-(1 <i>H</i> -tetrazol-5-il)etil]fenil}-4-(trifluorometil)-1,3-tiazol-2-amina (1)		60±1
4-metil- <i>N</i> -{4-[(1 <i>R</i>)-1-(1 <i>H</i> -tetrazol-5-il)etil]fenil}-1,3-tiazol-2-amina (2)		45±3
4- <i>terc</i> -butil- <i>N</i> -{4-[(1 <i>R</i>)-1-(1 <i>H</i> -tetrazol-5-il)etil]fenil}-1,3-tiazol-2-amina (3)		42±8
<i>N</i> -{4-[(1 <i>R</i>)-1-(1 <i>H</i> -tetrazol-5-il)etil]fenil}-1,3-tiazol-2-amina (4)		39±3

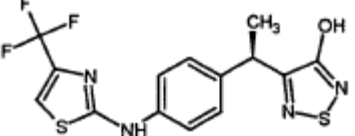
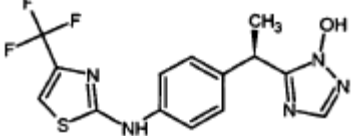
15

20

(Continuación)

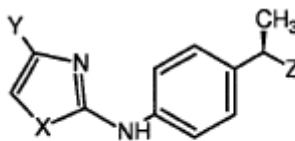
Nombre	Estructura	C5a (% inhibición a 10^{-8} M)
<i>N</i> -{4-[(1 <i>R</i>)-1-(1 <i>H</i> -tetrazol-5-il)etil]fenil}-4-(trifluorometil)-1,3-oxazol-2-amina (5)		55±1
4-metil- <i>N</i> -{4-[(1 <i>R</i>)-1-(1 <i>H</i> -tetrazol-5-il)etil]fenil}-1,3-oxazol-2-amina (6)		51±7
5-[(1 <i>R</i>)-1-(4-{[4-(trifluorometil)-1,3-tiazol-2-il]amino}fenil)etil]-1 <i>H</i> pirazol-1-ol (7)		38±6
4-metil-5-[(1 <i>R</i>)-1-(4-{ [4-(trifluorometil)-1,3-tiazol-2-il] amino}fenil)etil]-1 <i>H</i> -pirazol-1-ol (8)		48±5
5-[(1 <i>R</i>)-1-(4-{[4-(trifluorometil)-1,3-tiazol-2-il]amino}fenil)etil]-1 <i>H</i> - 1,2,3-triazol-1-ol (9)		44±1
5-[(1 <i>R</i>)-1-(4-{[4-(trifluorometil)-1,3-tiazol-2-il]amino}fenil)etil] isoxazol-3-ol (10)		56±1
4-metil-5-[(1 <i>R</i>)-1-(4-{[4-(trifluorometil)-1,3-tiazol-2-il] amino}fenil)etil]isoxazol-3-ol (11)		45±4
5-[(1 <i>R</i>)-1-(4-{[4-(trifluorometil)-1,3-thiazol-2-il]amino}fenil)etil] isotiazol-3-ol (12)		45±3
4-[(1 <i>R</i>)-1-(4-{[4-(trifluorometil)-1,3-tiazo-1-2-il]amino}fenil)etil]-1,2, 5-oxadiazol-3-ol (13)		51±4

(Continuación)

Nombre	Estructura	C5a (% inhibición a 10^{-8} M)
4-[(1 <i>R</i>)-1-(4-[[4-(trifluorometil)-1,3-tiazol-2-il]amino}fenil)etil]-1,2,5-tiadiazol-3-ol (14)		60±9
5-[(1 <i>R</i>)-1-(4-[[4-(trifluorometil)-1,3-tiazol-2-il]amino}fenil)etil]-1 <i>H</i> -1,2,4-triazol-1-ol (15)		43±1

REIVINDICACIONES

1. Compuestos (R)-4-(heteroaril)feniletilo de fórmula (I):



(I)

y sales de los mismos aceptables desde el punto de vista farmacéutico, en la que

5 **X** es un heteroátomo seleccionado de

- S, O y N

Y es H o un residuo seleccionado del grupo que consiste en:

10 - halógeno, alquilo C₁-C₄ lineal o ramificado, alqueno C₂-C₄, alcoxi C₁-C₄, hidroxilo, -COOH, aciloxi C₁-C₄, fenoxi, ciano, nitro, -NH₂, acilamino C₁-C₄, halo-alquilo C₁-C₃, benzoílo, alcanosulfonato C₁-C₈ lineal o ramificado, alcanosulfonamidas C₁-C₈ lineales o ramificadas, alquil C₁-C₈ sulfonilmetilo lineal o ramificado;

Z es un anillo heteroarilo seleccionado del grupo que consiste en:

tetrazol no sustituido y

15 triazol, pirazol, oxazol, tiazol, isooxazol, isotiazol, tiadiazol y oxadiazol sustituidos por un grupo hidroxilo y sustituidos adicionalmente en forma opcional por uno o más grupos seleccionados del grupo que consiste en halógeno, alquilo C₁-C₄ lineal o ramificado, alqueno C₂-C₄, alquilamino C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄, alquiltio C₁-C₄, aciloxi C₁-C₄, ciano, nitro, NH₂, acilamino C₁-C₄, halo-alquilo C₁-C₃, halo-alcoxi C₁-C₃, alcanosulfonato C₁-C₈ lineal o ramificado y alcanosulfonamidas C₁-C₈ lineales o ramificadas.

2. Compuestos de acuerdo a la reivindicación 1 en los que:

X es un heteroátomo seleccionado de

20 - S y O

Y es H o un residuo seleccionado del grupo que consiste en:

- halógeno, alquilo C₁-C₄ lineal o ramificado y halo-alquilo C₁-C₃;

Z es un anillo heteroarilo seleccionado del grupo que consiste en:

tetrazol no sustituido y

25 triazol, pirazol, isooxazol, isotiazol, tiadiazol y oxadiazol sustituidos por un grupo hidroxilo y sustituidos adicionalmente en forma opcional por uno o más grupos seleccionados del grupo que consiste en halógeno, alquilo C₁-C₄ lineal o ramificado, alquiltio C₁-C₄ y halo-alquilo C₁-C₃.

3. Compuestos de acuerdo a las reivindicaciones 1 o 2, en los que:

Y es H o un residuo seleccionado del grupo que consiste en trifluorometilo, cloro, metilo y terc-butilo.

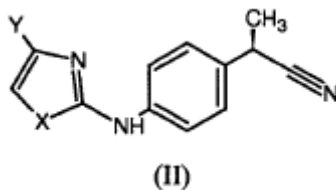
30 4. Compuestos de acuerdo a las reivindicaciones 1 a 3, en los que

dicho anillo triazol, pirazol, isooxazol, isotiazol, tiadiazol u oxadiazol está sustituido por un grupo hidroxilo y sustituido adicionalmente en forma opcional por uno o más grupos seleccionados del grupo que consiste en metilo, trifluorometilo y cloro.

5. Compuestos de acuerdo a las reivindicaciones 1 a 4, seleccionados del grupo que consiste en:

35 *N*-{4-[(1*R*)-1-(1*H*-tetrazol-5-il)etil]fenil}-4-(trifluorometil)-1,3-tiazol-2-amina;

- 4-metil-*N*-{4-[(1*R*)-1-(1*H*-tetrazol-5-il)etil]fenil}-1,3-tiazol-2-amina;
 4-*tert*-butil-*N*-{4-[(1*R*)-1-(1*H*-tetrazol-5-il)etil]fenil}-1,3-tiazol-2-amina;
N-{4-[(1*R*)-1-(1*H*-tetrazol-5-il)etil]fenil}-1,3-tiazol-2-amina;
N-{4-[(1*R*)-1-(1*H*-tetrazol-5-il)etil]fenil}-4-(trifluorometil)-1,3-oxazol-2-amina;
- 5 4-metil-*N*-{4-[(1*R*)-1-(1*H*-tetrazol-5-il)etil]fenil}-1,3-oxazol-2-amina;
 5-[(1*R*)-1-(4-{[4-(trifluorometil)-1,3-tiazol-2-il]amino}fenil)etil]-1*H* pirazol-1-ol;
 4-metil-5-[(1*R*)-1-(4-{[4-(trifluorometil)-1,3-tiazol-2-il]amino}fenil)etil]-1*H*-pirazol-1-ol;
 5-[(1*R*)-1-(4-{[4-(trifluorometil)-1,3-tiazol-2-il]amino}fenil)etil]-1*H*-1,2,3-triazol-1-ol;
 5-[(1*R*)-1-(4-{[4-(trifluorometil)-1,3-tiazol-2-il]amino}fenil)etil] isoxazol-3-ol;
- 10 4-metil-5-[(1*R*)-1-(4-{[4-(trifluorometil)-1,3-tiazol-2-il]amino}fenil)etil]isoxazol-3-ol;
 5-[(1*R*)-1-(4-{[4-(trifluorometil)-1,3-tiazol-2-il]amino}fenil)etil] isotiazol-3-ol;
 4-[(1*R*)-1-(4-{[4-(trifluorometil)-1,3-tiazol-2-il]amino}fenil)etil]-1,2,5-oxadiazol-3-ol;
 4-[(1*R*)-1-(4-{[4-(trifluorometil)-1,3-tiazol-2-il]amino}fenil)etil]-1,2,5-tiadiazol-3-ol;
 5-[(1*R*)-1-(4-{[4-(trifluorometil)-1,3-tiazol-2-il]amino}fenil)etil]-1*H* 1,2,4-triazol-1-ol.
- 15 **6.** Compuestos de acuerdo a cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5 para uso como medicamentos.
- 7.** Compuestos de acuerdo a cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5 para uso en el tratamiento de enfermedades que involucran la quimiotaxis de PMN inducida por C5a.
- 8.** Compuestos de acuerdo a cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7 para uso en el tratamiento de anemia hemolítica autoinmune (AHAI), psoriasis, penfigoide ampollar, artritis reumatoide, colitis ulcerosa, síndrome de distrés respiratorio agudo, fibrosis idiopática, glomerulonefritis y en la prevención y tratamiento de lesión causada por isquemia y reperusión.
- 20 **9.** Composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de acuerdo a las reivindicaciones 1 a 5 y excipientes y/o diluyentes aceptables desde el punto de vista farmacéutico.
- 25 **10.** Procedimiento para la preparación de compuestos de la reivindicación 1, en los que Z es tetrazol, que comprende hacer reaccionar el compuesto de fórmula (II),



en la que X e Y tienen el mismo significado definido en la reivindicación 1, con trimetilsililazida, que dan los tetrazoles de fórmula (I) correspondientes.