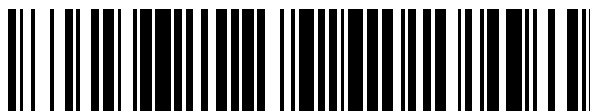


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 375 919**

51 Int. Cl.:

C07D 277/60	(2006.01) A61P 25/28	(2006.01)
C07D 401/14	(2006.01) A61K 31/428	(2006.01)
C07D 403/12	(2006.01) A61K 31/517	(2006.01)
C07D 413/14	(2006.01) A61K 31/519	(2006.01)
C07D 417/12	(2006.01) A61K 31/527	(2006.01)
C07D 417/14	(2006.01)	
C07D 471/04	(2006.01)	
C07D 491/052	(2006.01)	
C07D 513/04	(2006.01)	
C07D 491/113	(2006.01)	

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 96 Número de solicitud europea: **09700149 .9**
96 Fecha de presentación: **05.01.2009**
97 Número de publicación de la solicitud: **2231629**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **29.09.2010**

54 Título: **MODULADORES DE BETA-AMILOIDE.**

30 Prioridad:
11.01.2008 EP 08150173

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
07.03.2012

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
07.03.2012

73 Titular/es:
**F. HOFFMANN-LA ROCHE AG
GRENZACHERSTRASSE, 124
4070 BASEL, CH**

72 Inventor/es:
**BAUMANN, Karlheinz;
FLOHR, Alexander;
GOETSCHI, Erwin;
JACOBSEN, Helmut;
JOLIDON, Synese y
LUEBBERS, Thomas**

74 Agente: **Isern Jara, Jorge**

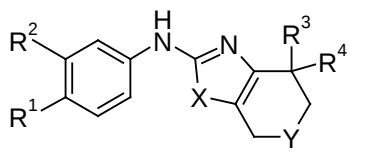
Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar 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).

ES 2 375 919 T3

DESCRIPCIÓN

Moduladores de beta-amiloide.

La invención se refiere a compuestos de la fórmula



R^1 es $-C(O)O$ -alquilo inferior, ciano o es hetarilo;

hetarilo es un grupo heteroarilo de cinco o seis eslabones, opcionalmente sustituido por R^1 ;

R^1 es halógeno, alquilo inferior, alquilo inferior sustituido por halógeno, alcoxi inferior o alcoxi inferior sustituido por halógeno;

R^2 es hidrógeno, alcoxi inferior, alquilo inferior, halógeno o ciano;

R^3 es $-(CH_2)_n-C(O)O$ -alquilo inferior, alquilo inferior, alcoxi inferior, hidroxilo, $-O-Si(CH_3)_2$ -alquilo inferior, $-C(O)-N$ (alquilo inferior) $_2$, $-O-S(O)_2$ -alquilo inferior, cicloalquilo C_{3-7} , $S(O)_2$ -arilo, heterociclilo, $-C(O)$ -heterociclilo, o es arilo o hetarilo, cuyos anillos arilo o hetarilo están opcionalmente sustituidos por uno o más R^1 ;

R^4 es hidrógeno, alquilo inferior, hidroxilo o CH_2CN ;

X es S o $-N=C(R^5)-$;

R^5 es hidrógeno, alquilo inferior o hidroxilo,

Y es un enlace, $-O-$, $-CH_2-$, $-CH_2-CH_2-$,  o $-N(R)-$;

R es hidrógeno, alquilo inferior, $C(O)O$ -alquilo inferior, $C(O)$ -alquilo inferior, $S(O)_2$ -alquilo inferior o bencilo;

n es el número 0 ó 1;

o sus sales de adición de ácido farmacéuticamente activas.

Ahora se ha encontrado que los compuestos presentes de la fórmula I son moduladores de beta-amiloide y por ello pueden ser útiles para el tratamiento o prevención de una enfermedad asociada con la deposición de β -amiloide en el cerebro, en particular la enfermedad de Alzheimer y otras enfermedades, como son la angiopatía cerebral amiloide, la hemorragia cerebral hereditaria con amiloidosis de tipo Dutch (HCHWA-D), la demencia multiinfarto, la demencia pugilística y el síndrome de Down.

La enfermedad de Alzheimer (AD) es la causa más frecuente de demencia en la edad avanzada. Desde el punto de vista patológico, la AD se caracteriza por la deposición de amiloide en placas extracelulares y marañas neurofibrilares intracelulares en el cerebro. Las placas amiloides se componen principalmente de péptidos amiloide (péptidos A β), que se derivan de la proteína previa de los β -amiloides (APP) por una serie de pasos de rotura proteolítica. Se han identificado varias formas de APP, de ellas las más abundantes son las proteínas que tienen una longitud de cadena de 695, 751 y 770 aminoácidos. Se forman también a partir de genes individuales por empalmes diferenciales. Los péptidos A β se derivan del mismo dominio de la APP.

Los péptidos A β se producen a partir de la APP por acción sucesiva de dos enzimas proteolíticas, llamadas β - y γ -secretasa. La β -secretasa rompe en primer lugar el dominio extracelular de la APP, inmediatamente fuera del dominio transmembrana (TM) para producir un fragmento C-terminal de la APP que contiene el dominio TM y el citoplasmático (CTF β). El CTF β es el sustrato para la γ -secretasa, que rompe diversas posiciones adyacentes dentro del TM para producir los péptidos A β y el fragmento citoplasmático. Diversas roturas proteolíticas mediadas por la γ -secretasa dan lugar a péptidos A β de diferentes longitudes de cadena, p.ej. A β 38, A β 40 y A β 42. Se considera que el último es el péptido amiloide más patogénico, porque tiene una fuerte tendencia a formar agregados neurotóxicos.

La β -secretasa es una aspartil-proteasa típica. La γ -secretasa está formada por varias proteínas y tiene actividad proteolítica, aunque su composición exacta no es bien conocida. Sin embargo, las presenilinas son componentes esenciales de esta actividad y pueden constituir un nuevo grupo de aspartil-proteasas atípicas, que rompen el TM de sus sustratos y por sí mismas son proteínas de membrana politépicas. Otros componentes esenciales de la γ -secretasa pueden ser la nicastrina y los productos de los genes *aph1* y *pen-2*. Los sustratos probados de la γ -secretasa son la APP y las proteínas del grupo de receptores Notch, sin embargo, la γ -secretasa tiene especificidad de sustrato suelto y puede romper otras proteínas de membrana que no guardan relación con la APP ni con las Notch.

La actividad de la γ -secretasa es absolutamente necesaria para la producción de los péptidos A β . Esto se ha demostrado tanto por medios genéticos, p.ej. ablación de los genes de presenilina genes como por compuestos

inhibidores de peso molecular bajo. Dado que, según la hipótesis amiloide de la AD, la producción y la deposición de los A β es la principal causa de la enfermedad, se ha pensado que los inhibidores potentes y selectivos de la γ -secretasa podrían ser útiles para la prevención y el tratamiento de la AD.

Un modo alternativo de tratamiento es la modulación de la actividad de la γ -secretasa que se consigue con una reducción selectiva de la producción del A β 42. Esto redundaría en un aumento de las isoformas A β de menor longitud, por ejemplo el A β 38, A β 37 y otros, que tienen menos capacidad de agregación y formación de placas y, por tanto, son menos neurotóxicos. Los compuestos que despliegan este efecto de modulación de la actividad de la γ -secretasa incluyen a ciertos fármacos antiinflamatorios no esteroideos (los NSAID) y compuestos análogos afines (Weggen y col., Nature 414, 212-16, 2001).

Por consiguiente, los compuestos de esta invención serán útiles para el tratamiento o prevención de una enfermedad asociada con la deposición de β -amiloide en el cerebro, en particular la enfermedad de Alzheimer, y otras enfermedades, tales como la angiopatía cerebral amiloide, la hemorragia cerebral hereditaria con amiloidosis de tipo Dutch (HCHWA-D), la demencia multiinfarto, la demencia pugilística y el síndrome de Down.

En numerosos documentos se han descrito los conocimientos actuales sobre la modulación de la γ -secretasa modulación, por ejemplo en las publicaciones siguientes:

Morihara y col., J. Neurochem. 83, 1009-12, 2002

Jantzen y col., J. Neuroscience 22, 226-54, 2002

Takahashi y col., J. Biol. Chem. 278, 18644-70, 2003

Behr y col., J. Biol. Chem. 279, 43419-26, 2004

Lleo y col., Nature Med. 10, 1065-6, 2004

Kukar y col., Nature Med. 11, 545-50, 2005

Perretto y col., J. Med. Chem. 48, 5705-20, 2005

Clarke y col., J. Biol. Chem. 281, 31279-89, 2006

Stock y col., Bioorg. Med. Chem. Lett. 16, 2219-2223, 2006

Narlawar y col., J. Med. Chem. 49, 7588-91, 2006

Moduladores de beta amiloide se describen en WO 2004/110350.

Para los compuestos de la fórmula I se emplean las definiciones siguientes:

Tal como se emplea aquí, el término "alquilo inferior" denota un grupo saturado de cadena lineal o ramificada, que contiene de 1 a 7 átomos de carbono, por ejemplo, metilo, etilo, propilo, isopropilo, n-butilo, i-butilo, 2-butilo, t-butilo y similares. Los grupos alquilo preferidos son los grupos que tienen 1-4 átomos de carbono.

Tal como se emplea aquí, el término "alcoxi inferior" denota un grupo, en el que el resto alquilo ya definido antes y que está unido a través de un átomo de oxígeno.

Tal como se emplea aquí, el término "alquilo inferior sustituido por halógeno" denota un grupo alquilo ya definido antes, en el que por lo menos un átomo de hidrógeno se ha reemplazado por halógeno, por ejemplo CF₃, CHF₂, CH₂F, CH₂CF₃, CH₂CH₂CF₃, CH₂CF₂CF₃ y similares.

El término "halógeno" denota cloro, yodo, flúor o bromo.

Tal como se emplea aquí, el término "grupo heterarilo de cinco eslabones" indica un grupo heteroarilo que contiene dos o tres heteroátomos, elegidos entre el grupo formado por N, S y O, por ejemplo oxazol-5-ilo, [1,2,4]triazol-1-ilo, imidazol-1-ilo, pirazol-4-ilo, tiazol-5-ilo, [1,2,4]oxadiazol-5-ilo o [1,3,4]-oxadiazol-2-ilo. Son preferidos los grupos imidazol-1-ilo, pirazol-4-ilo, tiazol-5-ilo o oxazol-5-ilo.

Tal como se emplea aquí, el término "grupo heterarilo de seis eslabones" indica un grupo heteroarilo que contiene de uno a tres átomos de nitrógeno, por ejemplo piridilo, piramidilo o piridazilo. Son preferidos los grupos pirid-4-ilo, pirimid-6-ilo o piridaz-4-ilo. Son especialmente preferidos los grupos pirid-4-ilo o pirimid-6-ilo.

El término "arilo" indica un sistema de anillo aromático mono- o bicíclico, por ejemplo el fenilo o el naftilo.

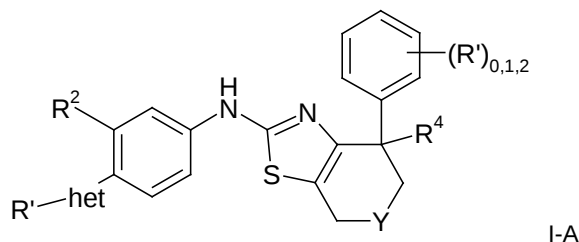
El término "sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables" abarca las sales formadas con ácidos inorgánicos u orgánicos, por ejemplo con ácido clorhídrico, ácido nítrico, ácidos sulfúrico, ácido fosfórico, ácido cítrico, ácido fórmico, ácido fumárico, ácido maleico, ácido acético, ácido succínico, ácido tartárico, ácido metanosulfónico, ácido p-toluenosulfónico y similares.

Son objetos de la presente invención los compuestos de la fórmula I de por sí, el uso de los compuestos de la fórmula I y sus sales farmacéuticamente aceptables para la fabricación de medicamentos destinados al tratamiento de enfer-

medades, relacionados con moduladores de amiloide beta, su obtención, medicamentos basados en un compuesto según la invención y su producción así como el uso de los compuestos de la fórmula I para el control o la prevención de la enfermedad de Alzheimer y otras enfermedades, como son la angiopatía cerebral amiloide, la hemorragia cerebral hereditaria con amiloidosis de tipo Dutch (HCHWA-D), la demencia multiinfarto, la demencia pugilística y el síndrome de Down.

Otros objetos de la invención son todas las formas de enantiómeros ópticamente puros, racematos o mezclas de diastereómeros de los compuestos de la fórmula I.

Es preferido un compuesto de la fórmula:



en la que

het es un grupo heteroarilo de cinco o seis eslabones;

R' es hidrógeno, halógeno, alquilo inferior, alquilo inferior sustituido por halógeno, alcoxi inferior o alcoxi inferior sustituido por halógeno;

R² es hidrógeno, alcoxi inferior, hidroxilo, alquilo inferior, halógeno o ciano;

R⁴ es hidrógeno, alquilo inferior, hidroxilo o CH₂CN;

Y es un enlace, -O-, -CH₂-, -CH₂-CH₂-,  o -N(R)-;

R es hidrógeno, alquilo inferior, C(O)O-alquilo inferior, C(O)-alquilo inferior, S(O)₂-alquilo inferior, o bencilo; o una sal de adición de ácido farmacéuticamente activa.

Son compuestos preferidos de la fórmula I-A aquellos, en los que Y es -CH₂-, por ejemplo los siguientes compuestos:

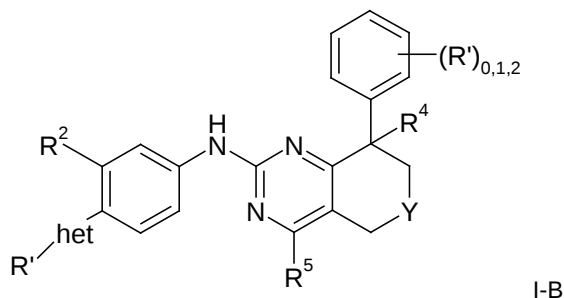
(3-metoxi-4-oxazol-5-il-fenil)-(4-fenil-4,5,6,7-tetrahidro-benzotiazol-2-il)-amina
 [3-fluor-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenil]-(4-fenil-4,5,6,7-tetrahidro-benzotiazol-2-il)-amina
 [3-metoxi-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenil]-(4-fenil-4,5,6,7-tetrahidro-benzotiazol-2-il)-amina
 [3-metoxi-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenil]-[4-(2-metoxi-fenil)-4,5,6,7-tetrahidro-benzotiazol-2-il]-amina
 [3-metoxi-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenil]-[4-(4-metil-3-trifluormetil-fenil)-4,5,6,7-tetrahidro-benzotiazol-2-il]-amina
 [3-metoxi-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenil]-[4-(4-trifluormetoxi-fenil)-4,5,6,7-tetrahidro-benzotiazol-2-il]-amina
 [4-(2,5-difluor-fenil)-4,5,6,7-tetrahidro-benzotiazol-2-il]-[3-metoxi-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenil]-amina
 [4-(2,5-dimetil-fenil)-4,5,6,7-tetrahidro-benzotiazol-2-il]-[3-metoxi-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenil]-amina
 [4-(2-cloro-fenil)-4,5,6,7-tetrahidro-benzotiazol-2-il]-[3-metoxi-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenil]-amina
 [4-(4-fluoro-4-metil-fenil)-4,5,6,7-tetrahidro-benzotiazol-2-il]-[3-metoxi-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenil]-amina
 [4-(4-cloro-3-trifluormetil-fenil)-4,5,6,7-tetrahidro-benzotiazol-2-il]-[3-metoxi-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenil]-amina
 [4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenil]-(4-fenil-4,5,6,7-tetrahidro-benzotiazol-2-il)-amina
 {4-(4-cloro-fenil)-2-[3-metoxi-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenilamino]-4,5,6,7-tetrahidro-benzotiazol-4-il}-acetonitrilo
 2-(4-metil-imidazol-1-il)-5-(4-fenil-4,5,6,7-tetrahidro-benzotiazol-2-ilamino)-benzonitrilo
 [4-(2,4-dicloro-fenil)-4,5,6,7-tetrahidro-benzotiazol-2-il]-[3-metoxi-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenil]-amina
 [4-(2,5-dicloro-fenil)-4,5,6,7-tetrahidro-benzotiazol-2-il]-[3-metoxi-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenil]-amina
 [4-(3,5-dicloro-fenil)-4,5,6,7-tetrahidro-benzotiazol-2-il]-[3-metoxi-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenil]-amina
 [4-(3,5-difluor-fenil)-4,5,6,7-tetrahidro-benzotiazol-2-il]-[3-metoxi-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenil]-amina
 [4-(3,5-trifluormetil-fenil)-4,5,6,7-tetrahidro-benzotiazol-2-il]-[3-metoxi-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenil]-amina
 [3-metoxi-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenil]-(4-metil-4-fenil-4,5,6,7-tetrahidro-benzotiazol-2-il)-amina
 [3-fluor-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenil]-[4-(4-metil-3-trifluormetil-fenil)-4,5,6,7-tetrahidro-benzotiazol-2-il]-amina
 [4-(2-cloro-fenil)-4,5,6,7-tetrahidro-benzotiazol-2-il]-[3-fluor-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenil]-amina
 [3-fluor-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenil]-[4-(2-metoxi-fenil)-4,5,6,7-tetrahidro-benzotiazol-2-il]-amina
 [4-(2,4-dicloro-fenil)-4,5,6,7-tetrahidro-benzotiazol-2-il]-[3-fluor-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenil]-amina
 2-(4-metil-imidazol-1-il)-5-(4-fenil-4,5,6,7-tetrahidro-benzotiazol-2-ilamino)-fenol
 [4-(2-metil-oxazol-5-il)-fenil]-(4-fenil-4,5,6,7-tetrahidro-benzotiazol-2-il)-amina
 [3-metoxi-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-fenil]-(4-fenil-4,5,6,7-tetrahidro-benzotiazol-2-il)-amina
 [3-metoxi-4-(2-metil-tiazol-5-il)-fenil]-(4-fenil-4,5,6,7-tetrahidro-benzotiazol-2-il)-amina
 [4-(2,4-dimetil-tiazol-5-il)-3-metoxi-fenil]-(4-fenil-4,5,6,7-tetrahidro-benzotiazol-2-il)-amina
 (4-fenil-4,5,6,7-tetrahidro-benzotiazol-2-il)-(4-piridin-4-il-fenil)-amina

[4-(2-etil-oxazol-5-il)-fenil]-(4-fenil-4,5,6,7-tetrahidro-benzotiazol-2-il)-amina
 [4-(2,4-dimetil-oxazol-5-il)-fenil]-(4-fenil-4,5,6,7-tetrahidro-benzotiazol-2-il)-amina o
 [4-(3-metil-[1,2,4]tiadiazol-5-il)-fenil]-(4-fenil-4,5,6,7-tetrahidro-benzotiazol-2-il)-amina.

5 Son también compuestos preferidos de la fórmula I-A aquellos, en los que Y es -N(R)-, por ejemplo los compuestos siguientes:

[5-bencil-7-(2-cloro-fenil)-4,5,6,7-tetrahidro-tiazolo[5,4-c]piridin-2-il]-[3-metoxi-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenil]-amina o
 [5-bencil-7-(4-cloro-3-fluorfenil)-4,5,6,7-tetrahidro-tiazolo[5,4-c]piridin-2-il]-[3-metoxi-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenil]-amina.

10 Son también preferidos los compuestos de la fórmula



en la que

het es un grupo heteroarilo de cinco o seis eslabones;

15 R' es hidrógeno, halógeno, alquilo inferior, alquilo inferior sustituido por halógeno, alcoxi inferior o alcoxi inferior sustituido por halógeno;

R² es hidrógeno, alcoxi inferior, hidroxilo, alquilo inferior, halógeno o ciano;

R⁴ es hidrógeno, alquilo inferior, hidroxilo o CH₂CN;

R⁵ es hidrógeno, alquilo inferior o hidroxilo,

20 Y es un enlace, -O-, -CH₂-, -CH₂-CH₂-,  o -N(R)-;
 R es hidrógeno, alquilo inferior, C(O)O-alquilo inferior, C(O)-alquilo inferior, S(O)₂-alquilo inferior, o bencilo;
 o una sal de adición de ácido farmacéuticamente activa.

Son compuestos preferidos de la fórmula I-B aquellos, en los que Y es -CH₂-, por ejemplo los compuestos siguientes:

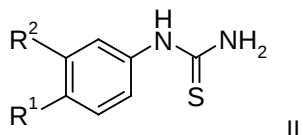
25 [3-fluor-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenil]-(8-fenil-5,6,7,8-tetrahidro-quinazolin-2-il)-amina
 [3-metoxi-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenil]-(8-fenil-5,6,7,8-tetrahidro-quinazolin-2-il)-amina
 [8-(4-cloro-fenil)-5,6,7,8-tetrahidro-quinazolin-2-il]-[3-metoxi-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenil]-amina
 [3-fluor-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenil]-[8-(4-fluor-fenil)-5,6,7,8-tetrahidro-quinazolin-2-il]-amina.
 30 2-[3-metoxi-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenilamino]-8-piridin-3-il-5,6,7,8-tetrahidro-quinazolin-8-ol
 [3-metoxi-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenil]-(8-piridin-2-il-5,6,7,8-tetrahidro-quinazolin-2-il)-amina o
 [3-metoxi-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenil]-[8-(3,4,5-trifluor-fenil)-5,6,7,8-tetrahidro-quinazolin-2-il]-amina.

Son también compuestos preferidos de la fórmula I-B aquellos, en los que Y es -N(R)-, por ejemplo los compuestos siguientes:

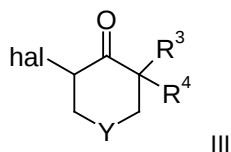
35 2-[3-metoxi-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenilamino]-8-fenil-7,8-dihidro-5H-pirido[4,3-d]pirimidina-6-carboxilato de tert-butilo
 [3-metoxi-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenil]-(8-fenil-5,6,7,8-tetrahidro-pirido[4,3-d]pirimidin-2-il)-amina, clorhidrato
 1-[2-[3-metoxi-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenilamino]-8-fenil-7,8-dihidro-5H-pirido[4,3-d]pirimidin-6-il]-etanona
 (6-etil-8-fenil-5,6,7,8-tetrahidro-pirido[4,3-d]pirimidin-2-il)-[3-metoxi-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenil]-amina
 40 (6-isopropil-8-fenil-5,6,7,8-tetrahidro-pirido[4,3-d]pirimidin-2-il)-[3-metoxi-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenil]-amina.

Los presentes compuestos de la fórmula I y sus sales farmacéuticamente aceptable pueden obtenerse por métodos ya conocidos de la técnica, por ejemplo, por procesos descritos a continuación, dichos procesos consisten en:

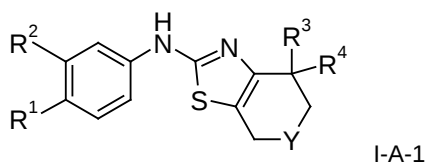
45 a) hacer reaccionar un compuesto de la fórmula



con un compuesto de la fórmula

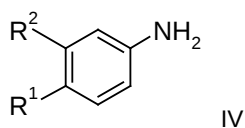


para obtener un compuesto de la fórmula

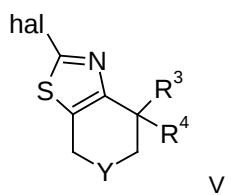


5 en la que los sustituyentes tienen los significados definidos anteriormente, o

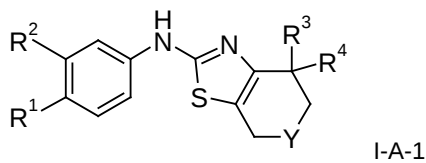
b) hacer reaccionar un compuesto de la fórmula



con un compuesto de la fórmula

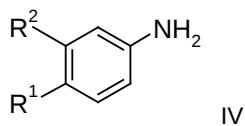


10 para obtener un compuesto de la fórmula

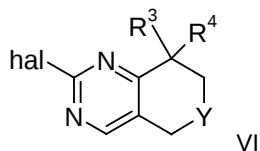


en la que los sustituyentes tienen los significados definidos anteriormente, o

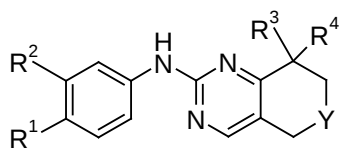
15 c) hacer reaccionar un compuesto de la fórmula



con un compuesto de la fórmula



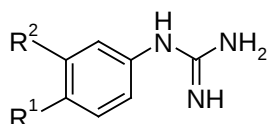
para obtener un compuesto de la fórmula



I-B-1

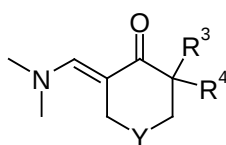
en el que los sustituyentes tienen los significados definidos anteriormente, o

d) hacer reaccionar un compuesto de la fórmula



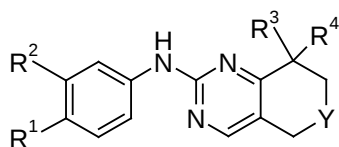
VII

con un compuesto de la fórmula



VIII

para obtener un compuesto de la fórmula



I-B-1

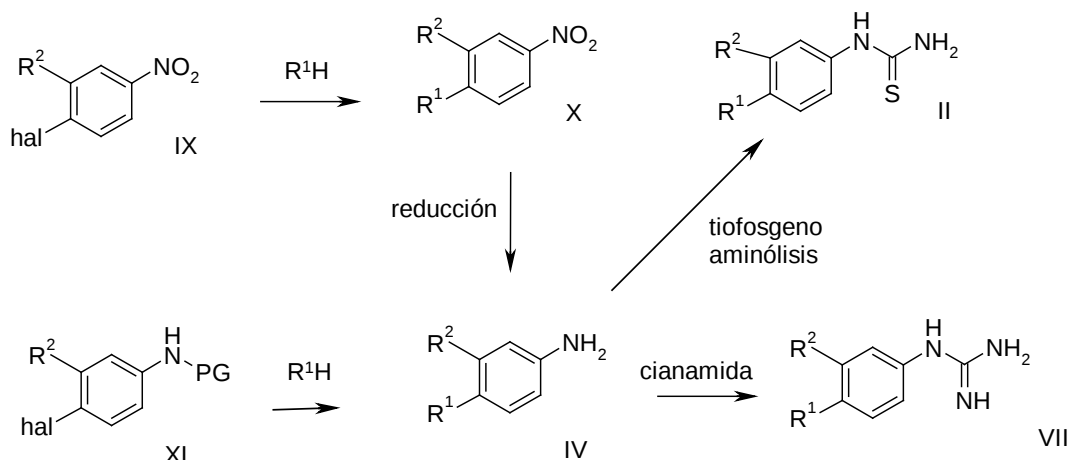
en la que los sustituyentes tienen los significados definidos anteriormente, y, si se desea, convertir los compuestos obtenidos en sus sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables.

La descripción detallada se encontrará a continuación y en los ejemplos 1 – 97.

La obtención de los compuestos de la fórmula I de la presente invención puede efectuarse por métodos sintéticos sucesivos o convergentes. Las síntesis de los compuestos de la invención se representan en los siguientes esquemas de 1 a 6. Los expertos en síntesis orgánica ya conocen los métodos requeridos para efectuar la reacción y purificación de los productos resultantes. Los sustituyentes y subíndices empleados en la siguiente descripción de los procesos tienen los significados indicados antes, a menos que se diga explícitamente lo contrario.

Con mayor detalle, los compuestos de la fórmula I pueden obtenerse por los métodos que se describen a continuación, por métodos descritos en los ejemplos o por métodos similares. Las condiciones de reacción apropiadas para los pasos individuales ya son conocidas de los expertos. El orden de las reacciones no se limita al representado en los esquemas, por lo tanto, en función de los materiales de partida y de su correspondiente reactividad podrá alterarse libremente el orden de los pasos de reacción. Los materiales de partida son productos comerciales o compuestos que pueden obtenerse por métodos similares a los que se describen a continuación, por métodos descritos en los ejemplos o por métodos ya conocidos de síntesis orgánica. La anilina, respectivamente la tiourea, o respectivamente la guanidina, que pueden utilizarse como materiales de partida para la obtención de los compuestos de la fórmula I pueden obtenerse del modo descrito en los esquemas siguientes:

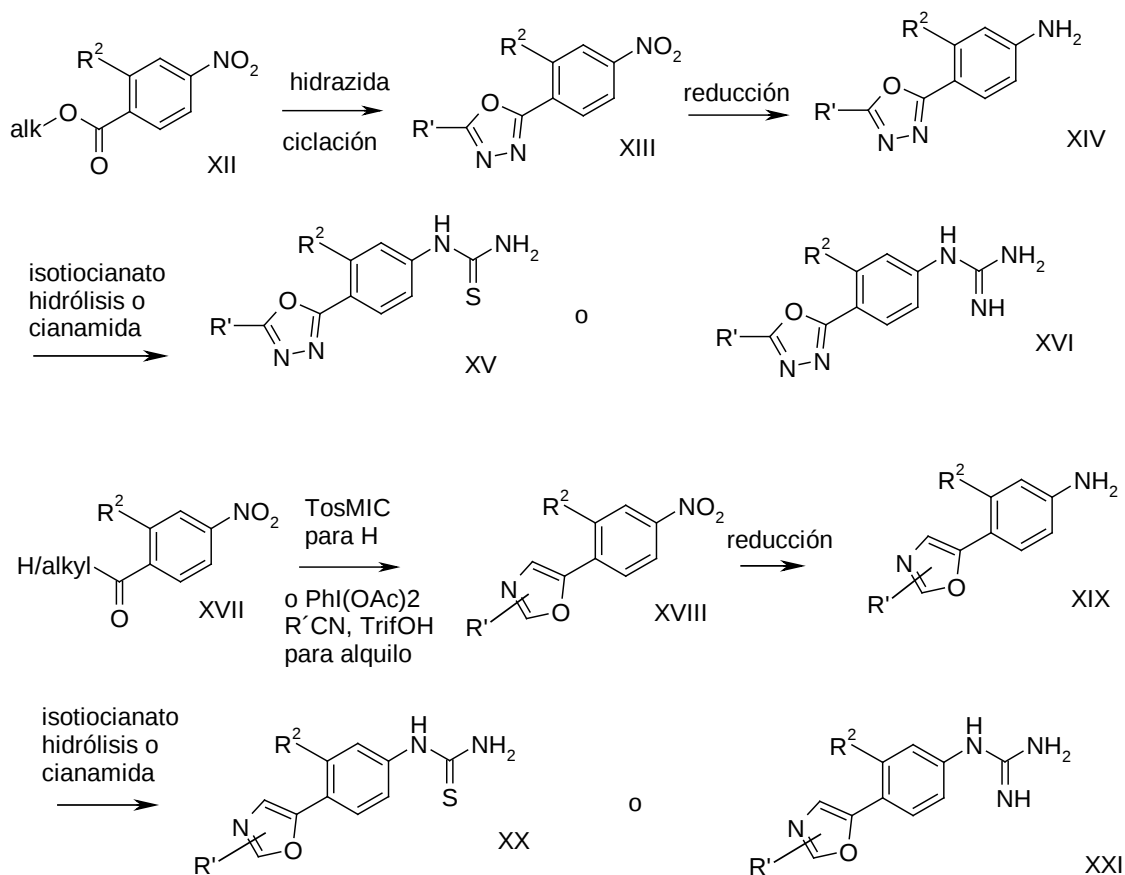
Esquema 1



R^1 es un resto heteroarilo y PG es un grupo protector de N, por ejemplo un grupo tert-butoxicarbonilo (Boc).

- 5 La sustitución nucleófila a temperatura ambiente o a temperatura elevada (p.ej. a reflujo o a presión, empleando un horno microondas) en condiciones neutras o básicas, en presencia de una base (p.ej. carbonato potásico, etc.), en masa o en un disolvente polar (p.ej. THF o DMSO, etc.) de un haluro de 4-nitro-fenilo sustituido IX con un anillo hetero-
- 10 aromático de 5 eslabones (p.ej. imidazol, es preferido el 5-metil-imidazol) permite obtener el derivado nitro X, que se reduce en condiciones catalíticas (p.ej. paladio al 10 % sobre carbón) con hidrógeno en un disolvente (p.ej. etanol o acetato de etilo) o con un metal (p.ej. hierro) o una sal metálica (p.ej. cloruro estannoso) en un disolvente polar (p. ej. ácido acético o tetrahidrofurano) para obtener el derivado anilina IV. Como alternativa puede obtenerse el derivado nitro X por un reacción de Heck reacción de un haluro idóneo IX (hal es p.ej. yodo o bromo) con un grupo heteroarilo idóneo R^1H (p.ej. un tiazol), en condiciones catalíticas (p.ej. catálisis con paladio (0)), con calentamiento (p.ej. en un horno microondas) en un disolvente polar (p.ej. metanol) y en presencia de una base (p.ej. fluoruro potásico). El haluro IX
- 15 puede fusionarse también con un resto heteroarilo mediante una condensación de Suzuki (con un derivado ácido heteroaril-borónico, p.ej. 1-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol) o de Stille (con un compuesto heteroaril-estaño) con un catalizador de paladio (0), en presencia de una base. Estas transformaciones pueden realizarse también en otros compuestos intermedios o en los productos finales que lleven un resto haluro en lugar de un heteroarilo. Como alternativa puede obtenerse la anilina IV a partir de la correspondiente 4-halo-anilina XI protegida sobre N y de un anillo heteroaromático de 5 eslabones en condiciones catalíticas (p.ej. catalizadores de paladio (0) o de cobre (II)) y después efectuando la desprotección. La anilina IV puede convertirse en la tiourea II por tratamiento con derivado tiofosgeno (p.ej. 1,1'-tiocarbonildi-2(1H)-piridona) y posterior aminólisis o por tratamiento con un isotiocianato de acilo (p.ej. isotiocianato de benzoílo) y posterior hidrólisis. La guanidina VII puede obtenerse a partir de la anilina IV por reacción con la cianamida en condiciones ácidas (p.ej. ácido clorhídrico o ácido nítrico) en un disolvente prótico (del tipo etanol) o
- 20 por tratamiento con un derivado carboxamidina del tipo 3,5-dimetil-pirazol-1-carboxamidina, 2-metil-isotiourea o sulfoguanidina en un medio polar o apolar, con una base o sin ella.
- 25

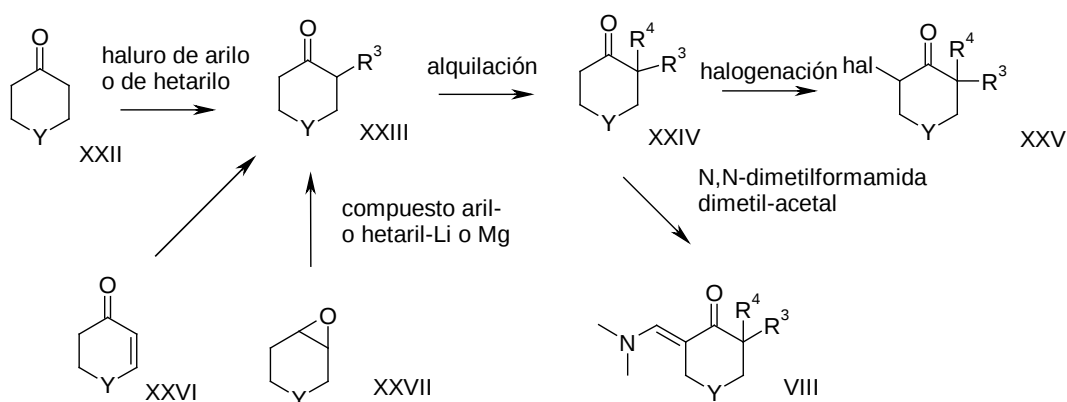
Esquema 2



alquilo es alquilo inferior.

- 5 Se pueden obtener otras anilinas heterocíclicas, por ejemplo el derivado oxadiazol XIII, a partir de los ésteres correspondientes XII por conversión en la hidrazida acilada y posterior ciclación en el oxadiazol XIII. Por tratamiento del aldehído XVII con TosMIC (isocianuro de tosilmetilo) se obtiene el oxazol XVIII. Por reducción del XIII y del XVIII en las anilinas XIV y XIX, respectivamente y posterior conversión con el derivado isotiocianato e hidrólisis o con cianamida se obtienen las tioureas XV y XX y las guanidinas XVI y XXI, respectivamente.

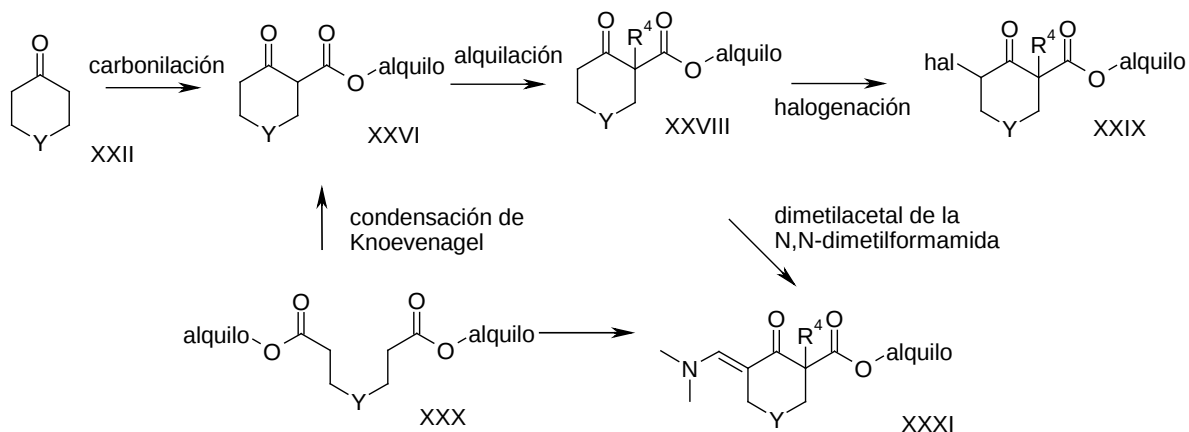
Esquema 3



- 15 Las 2-aryl-cetonas XXIII pueden obtenerse a partir de la cetona XXII por arilación directa con un haluro de arilo en condiciones básicas (p.ej. NaOtBu) y catálisis con Pd(0) o por arilación del beta-cetoéster XXVI con un haluro de arilo por catálisis con Pd(0) o con un derivado de yodoarilo hipervalente y posterior descarboxilación. La cetona XXIII puede obtenerse también por adición de un compuesto aril-litio por catálisis con un ácido de Lewis o con un derivado aril-

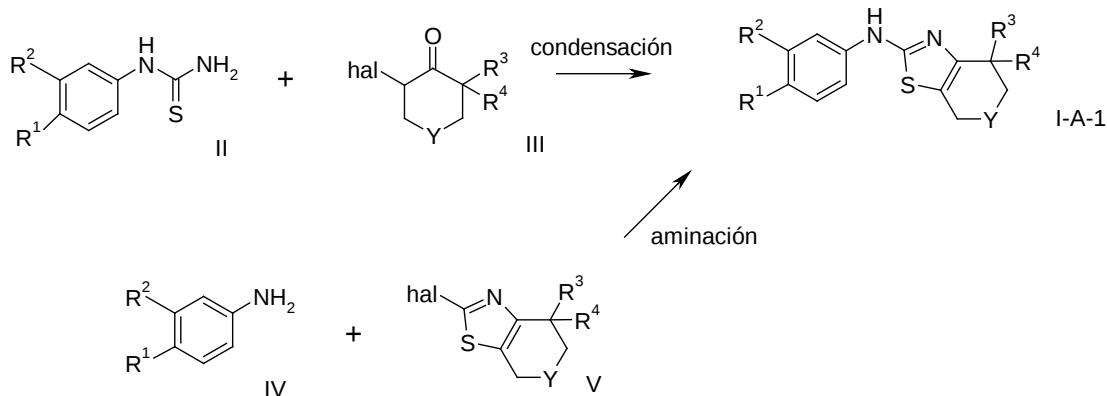
5 magnesio a partir del epóxido XXVII y posterior oxidación del alcohol a cetona. La alquilación opcional de la cetona permite obtener el compuesto XXIV. Las alfa-halo-cetonas XXV pueden obtenerse a partir de las correspondientes cetonas XXIV por halogenación ya sea con un halógeno elemental ya sea con un agente de transferencia de halógeno (p.ej. NX₂, etc.). La obtención de la enamina VIII puede lograrse por reacción con un amina de DMF (por ejemplo el dimetilacetal de la N,N-dimetilformamida o el reactivo de Brederick (tert-butoxi-bis(dimetilamino)metano)).

Esquema 4



10 Los beta-ceto-ésteres XXVI pueden obtenerse a partir de la cetona XXII por carboxilación directa con carbonato de dimetilo, el reactivo de Mander o reactivos similares o a partir del diéster XXX por condensación de Knoevenagel. Este éster XXVI puede convertirse por alquilación opcional en el compuesto XXVIII y en las alfa-halo-cetonas XXIX y en las enaminas XXXI del modo descrito en el esquema 3.

15 Esquema 5

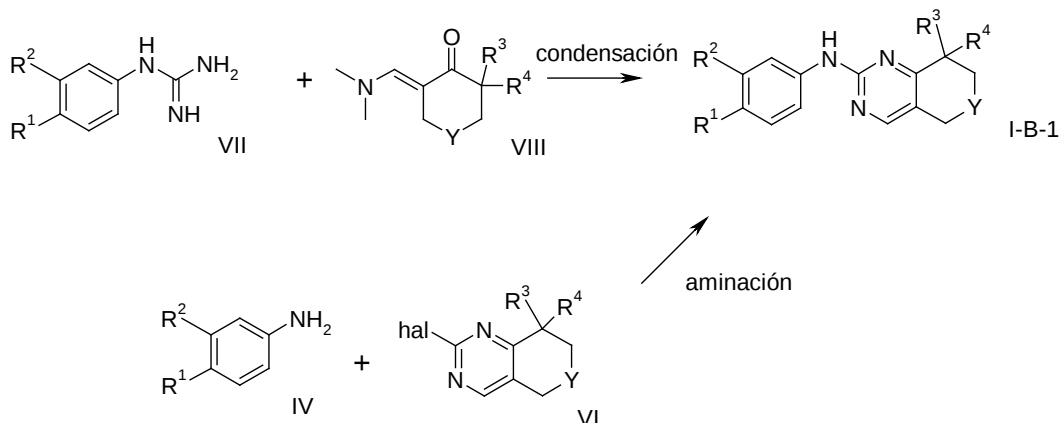


20 Por condensación de la tiourea II con las alfa-halo-cetonas III en un disolvente inerte (p.ej. etanol) a temperatura ambiente o a temperatura elevada, en presencia o ausencia de una base (p.ej. carbonato potásico o la base de Hünig) se obtienen los aminotiazoles I-A-1. Como alternativa pueden obtenerse también los compuestos de la estructura I-A-1 por aminación directa de un 2-halo-tiazol adecuado V con la anilina IV en presencia de un catalizador y un ligando (p.ej. paladio (0) y un ligando fosfina o cobre (II) y un ligando fenantreno).

25

30

Esquema 6



La condensación de la guanidina VII con la enamina VIII en un disolvente polar o apolar, a temperatura ambiente o a temperatura elevada, en con o sin una base, permite obtener la pirimidina I-B-1. Como alternativa pueden obtenerse los compuestos de la estructura I-B-1 por condensación de la anilina IV con una 2-halo-pirimidina VI idónea, en condiciones térmica o por catálisis con Pd (0).

Se investigan los compuestos con arreglo al ensayo que se describe a continuación.

Descripción del ensayo de la γ -secretasa

Ensayo de la γ -secretasa celular

Se colocan en placas las células de neuroglioma H4 humano que sobreexpresan la APP humana a razón de 30.000 células/hoyo/200 μ l en placas de 96 hoyos, en medio IMDM que contiene 10% FCS, 0,2 mg/l higromicina B y se incuban a 37°C durante 2 h, 5% de CO₂, antes de añadirles los compuestos a ensayar.

Se disuelven los compuestos a ensayar en 100% Me₂SO obteniéndose una solución patrón 10 mM. Se siguen diluyendo por ejemplo 12 μ l de estas soluciones en 1000 μ l de medio IMDM (p/o FCS). Las posterior diluciones 1:1 dan lugar a una curva dosis-respuesta de diez puntos. Se añaden 100 μ l de cada dilución a las células que se hallan en las placas de 96 hoyos. Para este ensayo se aplican controles apropiados, empleando únicamente el vehículo y el compuesto de referencia. La concentración final de Me₂SO es de 0,4%.

Después de la incubación a 37°C durante 22 h, 5% CO₂, se trasvasan 50 μ l de líquido sobrenadante a placas de polipropileno de 96 hoyos de fondo redondo para la detección del A β 42. Se añaden a los hoyos 50 μ l de tampón de ensayo (50 mM Tris/Cl, pH = 7,4, 60 mM NaCl, 0,5% BSA, 1% TWEEN 20) y después se les añaden 100 μ l del anticuerpo de detección (BAP15 rutenilado, 0,0625 μ g/ml en tampón de ensayo). Se preincuban a temperatura ambiente durante 1 h 50 μ l de una mezcla previa del anticuerpo de captura (anticuerpo 6E10 biotinilado, 1 μ g/ml) y esferillas magnéticas recubiertas con estreptavidina (Dyna M-280, 0,125 mg/ml) que después se añaden a las placas de ensayo. Se incuban las placas de ensayo en un agitador a temperatura ambiente durante 3 h y finalmente se leen en un aparato Bioveris M8 Analyser con arreglo a las instrucciones del fabricante (Bioveris).

Se hace el seguimiento de la toxicidad de los compuestos mediante el ensayo de viabilidad celular de las células tratadas con el compuesto mediante un ensayo colorimétrico (CellTiter 96TM AQ assay, Promega) siguiendo las instrucciones del fabricante. Resumiendo, después de retirar 50 μ l del líquido sobrenadante del cultivo celular para la detección del A β 42, se añaden a las células 20 μ l de una solución 1x MTS/PES y se incuban a 37°C durante 30 min, 5% CO₂. Entonces se registra la densidad óptica a 490 nm.

Se calculan los valores de la EC₅₀ de la inhibición de la secreción del A β 42 mediante un análisis de ajuste de regresión no lineal, utilizando el programa informático XLfit 4.0 (IDBS).

Los compuestos preferidos presentan valores EC₅₀ < 0,5 (μ M). En la siguiente lista se recogen los datos de la inhibición de la γ -secretasa.

Ejemplo nº	EC ₅₀ "in vitro" (μ M)	Ejemplo nº	EC ₅₀ "in vitro" (μ M)
1	0,30	32	0,26
5	0,05	33	0,43
6	0,04	35	0,34

Ejemplo nº	EC ₅₀ "in vitro" (μM)	Ejemplo nº	EC ₅₀ "in vitro" (μM)
7	0,11	36	0,46
9	0,10	38	0,13
10	0,10	39	0,48
12	0,16	40	0,27
13	0,12	41	0,34
14	0,07	42	0,50
15	0,09	44	0,32
16	0,09	50	0,38
18	0,13	60	0,5
19	0,26	66	0,21
21	0,12	68	0,13
23	0,07	69	0,25
24	0,07	71	0,47
25	0,1	80	0,45
26	0,08	83	0,45
27	0,07	91	0,24
28	0,12	92	0,252
29	0,1	93	0,212
30	0,30	94	0,32

Los compuestos de la fórmula I y las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de la fórmula I pueden utilizarse como medicamentos, p.ej. en forma de preparados farmacéuticos. Los preparados farmacéuticos pueden administrarse por vía oral, p.ej. en forma de tabletas, tabletas recubiertas, grageas, cápsulas de gelatina dura o blanda, soluciones, emulsiones o suspensiones. Sin embargo, la administración puede efectuarse también por vía rectal, p.ej. en forma de supositorios, o parenteral, p.ej. en forma de soluciones inyectables.

Los compuestos de la fórmula I pueden procesarse con vehículos inorgánicos u orgánicos, farmacéuticamente inertes, para la fabricación de los preparados farmacéuticos. La lactosa, el almidón de maíz y sus derivados, el talco, el ácido esteárico o sus sales y similares pueden utilizarse, por ejemplo, como vehículos de tabletas, tabletas recubiertas, grageas y cápsulas de gelatina dura. Los vehículos idóneos para las cápsulas de gelatina blanda son, por ejemplo, los aceites vegetales, las ceras, las grasas, los polioles semisólidos y líquidos y similares. No obstante, en función de la naturaleza de la sustancia activa normalmente no se requieren vehículos en el caso de las cápsulas de gelatina blanda. Los vehículos idóneos para la producción de soluciones y jarabes son, por ejemplo, agua, polioles, glicerina, aceites vegetales y similares. Los vehículos idóneos para los supositorios son, por ejemplo, los aceites naturales e hidrogenados, las ceras, las grasas, los polioles semilíquidos y líquidos y similares.

Los preparados farmacéuticos pueden contener además conservantes, solubilizantes, estabilizantes, humectantes, emulsionantes, edulcorantes, colorantes, saborizantes, sales para variar la presión osmótica, tampones, agentes enmascarantes y antioxidantes. Pueden contener además otras sustancias terapéuticamente valiosas.

Los medicamentos que contienen un compuesto de la fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y un vehículo terapéuticamente inerte son también objeto de la presente invención, así como un proceso para su fabricación, que consiste en integrar uno o más compuestos de la fórmula I y/o sus sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables y, si se desea, una o más sustancias terapéuticamente valiosas adicionales en una forma de administración galénica junto con uno o más vehículos terapéuticamente inertes.

Según la presente invención, los compuestos de la fórmula I así como sus sales farmacéuticamente aceptables son útiles para el control o la prevención de enfermedades, basado/a en la inhibición de la γ -secretasa, por ejemplo la enfermedad de Alzheimer.

La dosificación puede variar dentro de amplios límites y tendrá que ajustarse, como es obvio, a los requisitos individuales de cada caso particular. En caso de administración, la dosificación para adultos puede variar entre 0,01 mg y 1000 mg al día de un compuesto de la fórmula general I o de la cantidad correspondiente de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. La dosis diaria puede administrarse en forma de dosis única o dividirse en subdosis, pero, además, el límite superior indicado podrá rebasarse si se considera indicado.

Formulación de tabletas (granulación húmeda)

Elem.	Ingrediente	mg/tableta
		5 mg 25 mg 100 mg 500 mg

1. compuesto de la fórmula I	5	25	100	500
2. lactosa anhidra DTG	125	105	30	150
3. Sta-Rx 1500	6	6	6	30
4. celulosa microcristalina	30	30	30	150
5. estearato magnésico	1	1	1	1
total	167	167	167	831

Procedimiento de fabricación

1. Se mezclan los elementos 1, 2, 3 y 4 y se granulan con agua purificada.
2. Se secan los gránulos a 50°C.
3. Se pasan los gránulos por un molino apropiado.
4. Se añade el elemento 5 y se mezclan durante tres minutos; se comprime en una prensa apropiada.

Formulación de cápsulas

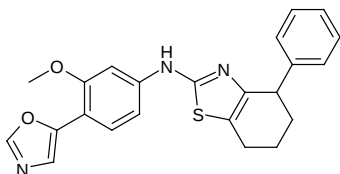
Elem.	Ingrediente	mg/cápsula			
		5 mg	25 mg	100 mg	500 mg
1. compuesto de la fórmula I		5	25	100	500
2. lactosa hidratada		159	123	148	---
3. almidón de maíz		25	35	40	70
4. talco		10	15	10	25
5. estearato magnésico		1	2	2	5
total		200	200	300	600

Procedimiento de fabricación

1. Se mezclan los elementos 1, 2 y 3 en una mezcladora apropiada durante 30 minutos.
2. Se añaden los elementos 4 y 5 y se mezclan durante 3 minutos.
3. Se envasa en cápsulas adecuadas.

Ejemplo 1

(3-metoxi-4-oxazol-5-il-fenil)-(4-fenil-4,5,6,7-tetrahidro-benzotiazol-2-il)-amina



a) (3-metoxi-4-oxazol-5-il-fenil)-tiourea

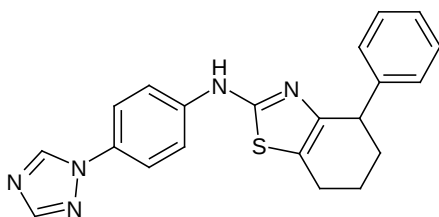
Se disuelve la 3-metoxi-4-(1,3-oxazol-5-il)-anilina (200 mg, 1,05 mmoles) en tetrahidrofurano (9 ml). En atmósfera de nitrógeno se añade a temperatura ambiente el isotiocianato de benzoilo (190 mg, 1,10 mmoles). Se agita la mezcla reaccionante a temperatura ambiente durante 4 horas. Se evapora el disolvente a presión reducida y se disuelve el residuo en metanol (13,5 ml). Durante 10 minutos se añade el carbonato potásico (436 mg, 3,16 mmoles) disuelto en agua (6,8 ml). Se agita la mezcla reaccionante a temperatura ambiente en atmósfera de nitrógeno durante una noche. Precipita un sólido. Se evapora el disolvente a presión reducida; se separa el sólido por filtración y se lava a fondo con agua. Se seca el producto con alto vacío, obteniéndose el compuesto epigrafiado (253 mg, 97%) en forma de sólido amarillo. EM ISP (m/e) = 248,3 (100) [(M+H)⁺]. RMN-H¹ (DMSO-D₆, 300 MHz): δ (ppm) = 9,88 (s, 1H), 8,39 (s, 1H), 7,90 – 7,20 (ancha s, 2H), 7,62 (d, 1H), 7,48 (ancha s, 2H), 7,08 (d, 1H), 3,92 (s, 3H).

b) (3-metoxi-4-oxazol-5-il-fenil)-(4-fenil-4,5,6,7-tetrahidro-benzotiazol-2-il)-amina

Se calienta a reflujo durante una noche en atmósfera de nitrógeno una suspensión de (3-metoxi-4-oxazol-5-il-fenil)-tiourea (74,8 mg, 0,3 mmoles) y de 2-bromo-6-fenil-ciclohexanona (75,9 mg, 0,3 mmoles, obtención: WO 94/04487) en etanol (4 ml). Después de enfriar a temperatura ambiente se evapora el disolvente a presión reducida y se purifica el residuo a través de gel de sílice empleando como eluyente diclorometano/metanol (19:1 v/v), obteniéndose el compuesto epigrafiado (101 mg, 83%) en forma de espuma blanca mate. EM ISP (m/e) = 404,5 (100) [(M+H)⁺]. RMN-H¹ (DMSO-D₆, 300 MHz): δ (ppm) = 10,29 (s, 1H), 8,31 (s, 1H), 7,66 (s, 1H), 7,50 (d, 1H), 7,46 – 7,51 (m, 3H), 7,09 – 7,31 (m, 3H), 6,83 (s, 1H), 4,00 (m, 1H), 3,46 (s, 3H), 2,73 (m, 2H), 2,12 (m, 1H), 1,70 – 1,94 (m, 3H).

Ejemplo 2

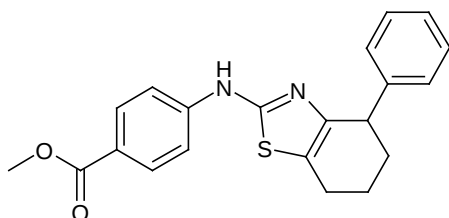
(4-fenil-4,5,6,7-tetrahidro-benzotiazol-2-il)-(4-[1,2,4]triazol-1-il-fenil)-amina



En atmósfera de nitrógeno se calienta a reflujo durante dos días una suspensión de 4-(1,2,4-triazol-1-il)feniltiourea (109,6 mg, 0,5 mmoles) y de 2-bromo-6-fenil-ciclohexanona (253,1 mg, 1,00 mmoles) en etanol (4 ml). Después de enfriar a temperatura ambiente se evapora el disolvente a presión reducida y se trata el residuo con diclorometano, éter de dietilo y heptano. Precipita el producto en forma de sólido y se separa por filtración, obteniéndose el compuesto epigrafiado (120 mg, 64 %) en forma de sólido marrón pálido. EM ISP (m/e) = 374,3 (100) [(M+H)⁺]. RMN-H¹ (DMSO-D₆, 300 MHz): δ (ppm) = 10,4 (s, 1H), 9,38 (s, 1H), 8,29 (s, 1H), 8,02 (d, 2H), 7,56 (d, 2H), 7,30 (t, 2H), 7,10 – 7,19 (m, 5H), 4,00 (m, 1H), 2,72 (m, 2H), 2,14 (m, 1H), 1,70 – 1,89 (m, 3H).

10 Ejemplo 3

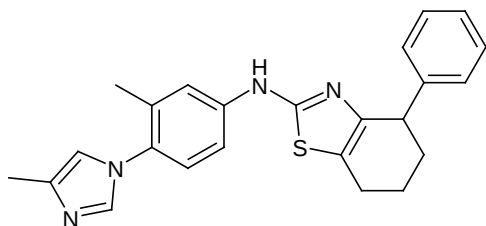
4-(4-fenil-4,5,6,7-tetrahidro-benzotiazol-2-ilamino)-benzoato de metilo



En atmósfera de nitrógeno se calienta a reflujo durante dos días una suspensión de 1-(4-etoxicarbonilfenil)-2-tiourea (105 mg, 0,5 mmoles) y de 2-bromo-6-fenil-ciclohexanona (253,1 mg, 1,00 mmoles) en etanol (4 ml). Después de enfriar a temperatura ambiente se evapora el disolvente a presión reducida y se disuelve el residuo en diclorometano. Se precipita el producto con éter de dietilo y heptano en forma de aceite, que se purifica a través de gel de sílice empleando como eluyente el diclorometano, obteniéndose el compuesto epigrafiado (120 mg, 63 %) en forma de sólido amarillo pálido. RMN-H¹ (DMSO-D₆, 300 MHz): δ (ppm) = 10,42 (s, 1H), 7,77 (d, 2H), 7,50 (d, 2H), 7,28 (t, 2H), 7,27 (t, 1H), 7,12 (d, 2H), 4,23 (q, 2H), 4,06 (m, 1H), 2,73 (m, 2H), 2,12 (m, 1H), 1,70 – 1,90 (m, 3H), 1,27 (t, 3H).

20 Ejemplo 4

[3-metoxi-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenil]-[4-(4-trifluorometoxi-fenil)-4,5,6,7-tetrahidro-benzotiazol-2-il]-amina



a) 4-metil-1-(2-metil-4-nitro-fenil)-1H-imidazol

Se calienta a reflujo durante una noche una mezcla de 2-cloro-5-nitro-tolueno (2,0 g, 12 mmoles), de 4-metilimidazol (1,0 g, 12 mmoles) y de carbonato de cesio (5,7 g, 17,5 mmoles) en acetonitrilo (20 ml). Se enfría la mezcla reaccionante, se trata con agua y se extrae con acetato de etilo. Se elimina el disolvente a presión reducida y se purifica el material en bruto por cromatografía de columna a través de gel de sílice empleando como eluyente el acetato de etilo, obteniéndose el compuesto epigrafiado (1,27 g, 50 %) en forma de sólido ligeramente parduzco. EM ISP (m/e) = 218,3 (100) [(M+H)⁺].

b) 3-metil-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenilamina

Se agita a 70°C durante 1 hora una mezcla de 4-metil-1-(2-metil-4-nitro-fenil)-1H-imidazol (1,26 g, 5,8 mmoles) y de cloruro estannoso dihidratado (6,81 g, 30,2 mmoles) en acetato de etilo (40 ml) y etanol (20 ml). Se trata la mezcla reaccionante con agua, se neutraliza con hidrogenocarbonato sódico y se extrae con acetato de etilo. Se seca la fase orgánica con sulfato sódico, se filtra y se concentra a presión reducida, obteniéndose el compuesto epigrafiado en bruto (1,08 g, 99 %) en forma de goma amarillenta. EM ISP (m/e) = 188,4 (100) [(M+H)⁺].

c) 3-metil-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenil]-tiourea

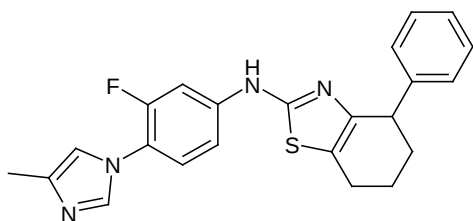
Se trata una solución de 3-metil-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenilamina (1,07 g, 5,7 mmoles) en tetrahidrofurano (40 ml) con isotiocianato de bencilo (0,98 g, 6,0 mmoles) y se agita a temperatura ambiente durante 1 hora. Se concentra la mezcla reaccionante a presión reducida y se neutraliza cuidadosamente por adición de una solución acuosa 2M de carbonato potásico. Después de agitar durante 1 hora a temperatura ambiente se elimina el metanol a presión reducida; se separan por filtración los cristales resultantes y se secan, obteniéndose el compuesto epigrafiado en bruto (1,06 g, 75 %) en forma de sólido ligeramente parduzco. EM ISP (m/e) = 247,1 (100) [(M+H)⁺].

d) [3-metoxi-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenil]-[4-(4-trifluorometoxi-fenil)-4,5,6,7-tetrahidro-benzotiazol-2-il]-amina

Se calienta a reflujo durante una noche en atmósfera de nitrógeno una suspensión de 3-metil-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenil]-tiourea (30,2 mg, 0,12 mmoles) y de 2-bromo-6-fenil-ciclohexanona (56,0 mg, 0,22 mmoles) en etanol (2 ml). Después de enfriar a temperatura ambiente se evapora el disolvente a presión reducida y se purifica el residuo a través de gel de sílice empleando como eluyente diclorometano y después diclorometano/metanol (19:1 v/v), obteniéndose el compuesto epigrafiado (40 mg, 82 %) en forma de espuma blanca mate. EM ISP (m/e) = 401,3 (100) [(M+H)⁺]. RMN-H¹ (DMSO-D₆, 300 MHz): δ (ppm) = 10,11 (s, 1H), 7,55 (s, 1H), 7,39 (s, 1H), 7,28 – 7,45 (m, 4H), 7,10 – 7,20 (m, 2H), 7,08 (d, 1H), 6,96 (s, 1H), 4,03 (m, 1H), 2,20 (m, 2H), 2,13 (s, 3H), 1,98 (s, 3H), 1,79 (m, 2H), 1,13 (m, 2H).

Ejemplo 5

[3-fluor-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenil]-(4-fenil-4,5,6,7-tetrahidro-benzotiazol-2-il)-amina



a) 1-(2-fluor-4-nitro-fenil)-4-metil-1H-imidazol

Se disuelven el 3,4-difluornitrobenzoceno (7,97 g, 50 mmoles), 2-metilimidazol (4,51 g, 55 mmoles) y N,N-diisopropiletilamina (16,16 g, 125 mmoles) en acetonitrilo (80 ml) y en atmósfera de nitrógeno se calienta la mezcla reaccionante a reflujo durante 24 horas. Se evapora el disolvente a presión reducida y se cristaliza el residuo en una mezcla de acetato de etilo y heptano, obteniéndose el compuesto epigrafiado (4,66 g, 42 %) en forma de sólido amarillo pálido. EM ISP (m/e) = 222,1 (100) [(M+H)⁺]. RMN-H¹ (DMSO-D₆, 300 MHz): δ (ppm) = 8,42 (d, 1H), 8,21 (d, 1H), 8,11 (s, 1H), 7,95 (t, 1H), 7,43 (s, 1H), 2,19 (s, 3H).

b) 3-fluor-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenilamina

Se disuelve el 1-(2-fluor-4-nitro-fenil)-4-metil-1H-imidazol (4,66 g, 21,1 mmoles) en una mezcla de metanol (25 ml) y tetrahidrofurano (100 ml). Se enfría la solución a 0°C en atmósfera de nitrógeno. Se añaden el formiato amónico (6,64 g, 105 mmoles) y paladio al 10 % sobre carbón (0,24 g) y se agita la mezcla a temperatura ambiente durante 18 horas. Se filtra a través de Celite. Se lava el Celite con metanol y se concentra el líquido filtrado a sequedad a presión reducida. Se reparte el residuo entre acetato de etilo y una solución acuosa de bicarbonato sódico al 10 %. Se separa la fase orgánica, se lava con salmuera, se seca con sulfato sódico y se evapora el disolvente a presión reducida, obteniéndose el compuesto epigrafiado (3,89 g, 97 %) en forma de sólido amarillo. RMN-H¹ (DMSO-D₆, 300 MHz): δ (ppm) = 7,62 (s, 1H), 7,12 (t, 1H), 7,01 (s, 1H), 6,41 – 6,51 (m, 2H), 5,64 (ancha s, 2H), 2,13 (s, 3H).

c) [3-fluor-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenil]-tiourea

Se disuelve la 3-fluor-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenilamina (956 mg, 5 mmoles) en tetrahidrofurano (50 ml). Se añade el isocianato de benzoílo (897 mg, 5,5 mmoles) y se agita la mezcla reaccionante a temperatura ambiente durante dos horas. Se elimina el disolvente a presión reducida y se suspende el residuo en metanol (75 ml). Se añade por goteo a la suspensión el carbonato potásico (2073 mg, 15 mmoles) disuelto en agua (38 ml). Se agita la mezcla reaccionante a temperatura ambiente durante una noche, obteniéndose una solución. Se elimina el disolvente a presión reducida y se suspende el residuo en agua, se filtra, se lava con agua y éter de dietilo. Se disuelve el producto en tetrahidrofurano, se elimina el disolvente a presión reducida y se seca el residuo a presión reducida, obteniéndose el compuesto epigrafiado (1280 mg, 100 %) en forma de sólido blanco mate. EM ISP (m/e) = 251,1 (100) [(M+H)⁺]. RMN-H¹ (DMSO-D₆, 300 MHz): δ (ppm) = 9,98 (s, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,82 (d, 1H), 7,52 (t, 1H), 7,29 (d, 1H), 7,20 (s, 1H), 2,16 (s, 3H).

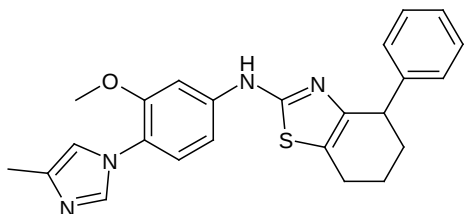
d) [3-fluor-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenil]-(4-fenil-4,5,6,7-tetrahidro-benzotiazol-2-il)-amina

Se agita a temperatura ambiente durante 30 minutos una suspensión de la [3-fluor-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenil]-tiourea (125 mg, 0,50 mmoles) y de 2-bromo-6-fenil-ciclohexanona (253 mg, 1,00 mmoles) en etanol (4 ml) y después se calienta a reflujo en atmósfera de nitrógeno durante dos días. Después de enfriar a temperatura ambiente se evapora el disolvente a presión reducida y se purifica el residuo a través de gel de sílice empleando como eluyente el diclorometano y después diclorometano/metanol (19:1 v/v), obteniéndose el compuesto epigrafiado (200 mg, 99 %) en forma de sólido blanco. EM ISP (m/e) = 405,4 (100) [(M+H)⁺]. RMN-H¹ (DMSO-D₆, 300 MHz): δ (ppm) = 10,40 (s, 1H), 7,73 (s,

1H), 7,67 (d, 1H), 7,38 (t, 1H), 7,32 (t, 2H), 7,10 – 7,21 (m, 4H), 4,04 (m, 1H), 2,70 (m, 2H), 2,13 (s, 3H), 2,11 (m, 1H), 1,70 – 1,89 (m, 3H).

Ejemplo 6

[3-metoxi-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenil]-(4-fenil-4,5,6,7-tetrahidro-benzotiazol-2-il)-amina



a) 1-(2-metoxi-4-nitro-fenil)-4-metil-1H-imidazol

Se agita en atmósfera de nitrógeno a 80° durante 5 horas una solución de 2-cloro-5-nitroanisol (187 mg, 1 mmol), de 4-metilimidazol (335 mg, 4 mmoles) y de hidróxido potásico (99 mg, 1,5 mmoles) en DMSO (0,86 ml). Después de enfriar a temperatura ambiente se vierte la mezcla reaccionante sobre agua-hielo. Se forma un precipitado y se agita la suspensión durante 15 minutos. Se separa el sólido por filtración, se lava con agua, se disuelve en diclorometano, se seca con sulfato sódico, se filtra y se evapora el disolvente a presión reducida, obteniéndose un sólido amarillo. Se purifica el producto en bruto a través de gel de sílice empleando como eluyente diclorometano/metanol (19:1 v/v), obteniéndose el compuesto epigrafiado (106 mg, 45 %) en forma de sólido amarillo pálido. Como alternativa puede cristalizarse el producto en bruto en éter de dietilo. EM ISP (m/e) = 234,3 (100) [(M+H)⁺]. RMN-H¹ (CDCl₃, 300 MHz): δ (ppm) = 7,97 (d, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,42 (d, 1H), 7,00 (s, 1H), 4,00 (s, 3H), 2,31 (s, 3H).

b) 3-metoxi-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenilamina

En atmósfera de hidrógeno se agita a temperatura ambiente durante 3,5 horas el 1-(2-metoxi-4-nitro-fenil)-4-metil-1H-imidazol (2520 mg, 10,8 mmoles) disuelto en etanol (110 ml) en presencia de paladio al 10 % sobre carbón (252 mg). Se separa el catalizador por filtración y se lava con etanol. Se concentra a presión reducida el disolvente del líquido filtrado. Se purifica el producto en bruto a través de gel de sílice empleando como eluyente diclorometano/metanol (19:1 v/v). Se suspende la fracción que contiene producto en éter de dietilo, se agita durante 15 minutos, se filtra y se seca, obteniéndose el compuesto epigrafiado (1719 mg, 78 %) en forma de sólido amarillo. EM ISP (m/e) = 204,3 (100) [(M+H)⁺]. RMN-H¹ (CDCl₃, 300 MHz): δ (ppm) = 7,48 (s, 1H), 6,91 (d, 1H), 6,88 (s, 1H), 6,35 (s, 1H), 6,17 (d, 1H), 3,68 (s, 3H), 2,11 (s, 3H).

c) 1-(4-isotiocianato-2-metoxi-fenil)-4-metil-1H-imidazol

Se agita a temperatura ambiente durante una noche una solución de la 3-metoxi-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenilamina (203 mg, 1 mmol) y de 1,1'-tiocarbonildi-2(1H)-piridona (263 mg, 1,1 mmoles) en diclorometano (10 ml), obteniéndose una solución anaranjada. Se concentra la mezcla reaccionante a presión reducida hasta ¼ de su volumen y se purifica directamente a través de gel de sílice empleando como eluyente diclorometano/metanol (95:5 v/v), obteniéndose el compuesto epigrafiado (230 mg, 94 %) en forma de aceite amarillo, que solidifica en reposo. EM ISP (m/e) = 246,3 (100) [(M+H)⁺]. RMN-H¹ (CDCl₃, 300 MHz): δ (ppm) = 7,67 (s, 1H), 7,21 (d, 1H), 6,91 - 6,86 (m, 3H), 3,86 (s, 3H), 2,29 (s, 3H).

d) [3-metoxi-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenil]-tiourea

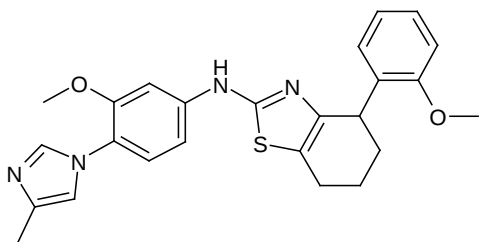
Se disuelve el 1-(4-isotiocianato-2-metoxi-fenil)-4-metil-1H-imidazol (227 mg, 0,93 mmoles) en tetrahidrofurano (2,3 ml). Se hace burbujear a 0°C con agitación amoníaco gaseoso a través de la solución durante 5 minutos. Precipita un sólido. Se agita la suspensión a temperatura ambiente durante una noche. Se evapora el disolvente a presión reducida y se agita el residuo con éter de dietilo durante 30 minutos. Se separa el sólido por filtración y se seca, obteniéndose el compuesto epigrafiado (170 mg, 70 %) en forma de sólido amarillo pálido. EM ISP (m/e) = 263,3 (100) [(M+H)⁺]. RMN-H¹ (DMSO-D₆, 300 MHz): δ (ppm) = 9,84 (s, 1H), 7,90 – 7,20 (ancha s, 2H), 7,71 (s, 1H), 7,46 (s, 1H), 7,28 (d, 1H), 7,07 (s, 1H), 7,03 (d, 1H), 3,79 (s, 3H), 2,15 (s, 3H).

e) [3-metoxi-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenil]-(4-fenil-4,5,6,7-tetrahidro-benzotiazol-2-il)-amina

Se agita a temperatura ambiente durante un fin de semana una suspensión de [3-metoxi-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenil]-tiourea (131,2 mg, 0,5 mmoles) y de 2-bromo-6-fenil-ciclohexanona (139,2 mg, 0,55 mmoles) en etanol (5 ml). Se obtiene una solución amarilla transparente que se calienta a reflujo durante una noche en atmósfera de nitrógeno. Después de enfriar a temperatura ambiente se evapora el disolvente a presión reducida y se purifica el residuo por cromatografía de columna a través de gel de sílice empleando como eluyente diclorometano/metanol (19:1 v/v), obteniéndose el compuesto epigrafiado (110 mg, 53 %) en forma de sólido blanco. EM ISP (m/e) = 417,5 (100) [(M+H)⁺]. RMN-H¹ (DMSO-D₆, 300 MHz): δ (ppm) = 10,19 (s, 1H), 7,66 (s, 1H), 7,57 (s, 1H), 7,27 (t, 2H), 7,11 – 7,18 (m, 4H), 6,95 (s, 1H), 6,71 (d, 1H), 3,98 (m, 1H), 3,34 (s, 3H), 2,73 (m, 2H), 2,14 (m, 1H), 2,10 (s, 3H), 1,70 – 1,91 (m, 3H).

Ejemplo 7

[3-metoxi-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenil]-(4-(2-metoxi-fenil)-4,5,6,7-tetrahidro-benzotiazol-2-il)-amina



a) 2-bromo-6-(2-metoxi-fenil)-ciclohexanona

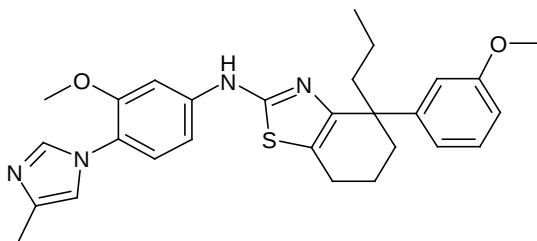
Se disuelve la 2-(2-metoxi-fenil)-ciclohexanona (51 mg, 0,27 mmoles) en cloroformo (1 ml). A esta solución se le añade por goteo a temperatura ambiente bromo (45,4 mg, 0,28 mmoles) en cloroformo (0,5 ml). Se agita la mezcla reaccionante a temperatura ambiente durante 3 horas y se elimina el disolvente a presión reducida, obteniéndose el compuesto epigrafiado en bruto (49 mg), que se emplea directamente para el paso siguiente sin más purificación.

b) [3-metoxi-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenil]-[4-(2-metoxi-fenil)-4,5,6,7-tetrahidro-benzotiazol-2-il]-amina

En atmósfera de nitrógeno se calienta a reflujo durante 2 días una suspensión de [3-metoxi-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenil]-tiourea (43 mg, 0,16 mmoles) y de 2-bromo-6-fenil-ciclohexanona en bruto (49 mg, 0,17 mmoles) en etanol (2 ml). Después de enfriar a temperatura ambiente se evapora el disolvente a presión reducida y se purifica el residuo por HPLC preparativa en fase inversa empleando acetonitrilo/agua (0,1 % de ácido fórmico), obteniéndose el compuesto epigrafiado (15 mg, 21 %) en forma de goma amarilla. EM ISP (m/e) = 447,3 (100) [(M+H)⁺]. RMN-H¹ (CDCl₃, 300 MHz): δ (ppm) = 7,59 (s, 1H), 7,29 (s, 1H), 7,07 – 7,18 (m, 2H), 6,82 – 6,88 (m, 4H), 6,65 (d, 1H), 4,49 (m, 1H), 3,84 (s, 3H), 3,57 (s, 3H), 2,89 (m, 2H), 2,28 (s, 3H), 2,14 (m, 1H), 1,70 – 1,91 (m, 3H).

Ejemplo 8

[3-metoxi-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenil]-[4-(3-metoxi-fenil)-4-propil-4,5,6,7-tetrahidro-benzotiazol-2-il]-amina



a) 6-bromo-2-(3-metoxi-fenil)-2-propil-ciclohexanona

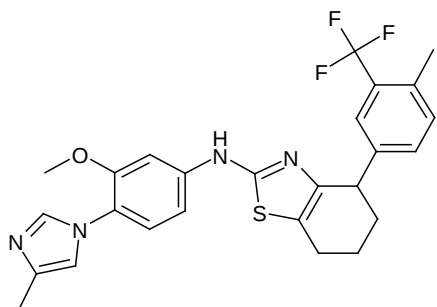
Se disuelve la 2-(3-metoxi-fenil)-2-propil-ciclohexanona (100 mg, 0,41 mmoles) en cloroformo (1 ml). A esta solución se le añade por goteo a -11°C bromo (68,1 mg, 0,43 mmoles) en cloroformo (0,5 ml). Se agita la mezcla reaccionante a 5°C durante 1 ½ horas, a temperatura ambiente durante 1 hora y a 50°C durante 1 hora. Se elimina el disolvente a presión reducida, obteniéndose el compuesto epigrafiado en bruto (126 mg), que se emplea directamente para el paso siguiente sin más purificación.

b) [3-metoxi-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenil]-[4-(3-metoxi-fenil)-4-propil-4,5,6,7-tetrahidro-benzotiazol-2-il]-amina

En atmósfera de nitrógeno se calienta a reflujo durante 2 días una suspensión de [3-metoxi-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenil]-tiourea (100 mg, 0,38 mmoles) y de 6-bromo-2-(3-metoxi-fenil)-2-propil-ciclohexanona en bruto (126 mg, 0,39 mmoles) en etanol (5 ml). Después de enfriar a temperatura ambiente se evapora el disolvente a presión reducida y se purifica el residuo por HPLC preparativa en fase inversa empleando acetonitrilo/agua (0,1 % de ácido fórmico), obteniéndose el compuesto epigrafiado (5 mg, 3 %) en forma de sólido amarillo. EM ISP (m/e) = 489,3 (100) [(M+H)⁺]. RMN-H¹ (CDCl₃, 300 MHz): δ (ppm) = 7,64 (s, 1H), 7,58 (d, 1H), 7,12 – 7,19 (m, 2H), 6,68 – 6,89 (m, 5H), 3,76 (s, 6H), 2,67 (m, 2H), 2,29 (s, 3H), 1,05 – 2,16 (m, 8H), 0,89 (t, 3H).

Ejemplo 9

[3-metoxi-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenil]-[4-(4-metil-3-trifluormetil-fenil)-4,5,6,7-tetrahidro-benzotiazol-2-il]-amina



a) 6-bromo-2-(4-metil-3-trifluormetil-fenil)-ciclohexanona

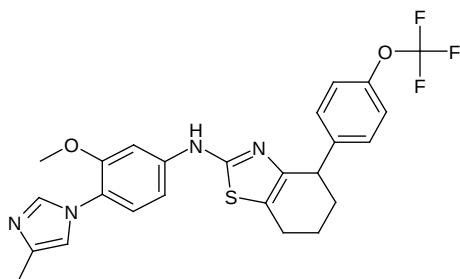
Se disuelve la 2-(4-metil-3-trifluormetil-fenil)-ciclohexanona (50 mg, 0,20 mmoles) en cloroformo (1 ml). A esta solución se le añade por goteo a temperatura ambiente bromo (32,7 mg, 0,21 mmoles) en cloroformo (0,5 ml). Se agita la mezcla reaccionante a temperatura ambiente durante 1 ½ horas. Se elimina el disolvente a presión reducida, obteniéndose el compuesto epigrafiado (70 mg), que se emplea directamente para el paso siguiente sin más purificación.

b) [3-metoxi-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenil]-[4-(4-metil-3-trifluormetil-fenil)-4,5,6,7-tetrahidro-benzotiazol-2-il]-amina

En atmósfera de nitrógeno se calienta a reflujo durante 2 días una suspensión de [3-metoxi-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenil]-tiourea (52 mg, 0,20 mmoles) y de 6-bromo-2-(4-metil-3-trifluormetil-fenil)-ciclohexanona en bruto (70 mg, 0,21 mmoles) en etanol (2 ml). Después de enfriar a temperatura ambiente se evapora el disolvente a presión reducida y se purifica el residuo por HPLC preparativa en fase inversa empleando acetonitrilo/agua (0,1 % de ácido fórmico), obteniéndose el compuesto epigrafiado (17 mg, 15 %) en forma de aceite marrón pálido. EM ISP (m/e) = 499,0 (100) [(M+H)⁺]. RMN-H¹ (CDCl₃, 300 MHz): δ (ppm) = 7,64 (s, 1H), 7,42 (s, 1H), 7,33 (s, 1H), 7,20 (s, 2H), 7,09 (d, 1H), 6,82 (s, 1H), 6,65 (d, 1H), 4,04 (m, 1H), 3,52 (s, 3H), 2,77 (m, 2H), 2,44 (s, 3H), 2,29 (s, 3H), 2,22 (m, 1H), 1,78 – 2,03 (m, 3H).

Ejemplo 10

[3-metoxi-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenil]-[4-(4-trifluormetoxi-fenil)-4,5,6,7-tetrahidro-benzotiazol-2-il]-amina



a) 6-bromo-2-(4-trifluormetoxi-fenil)-ciclohexanona

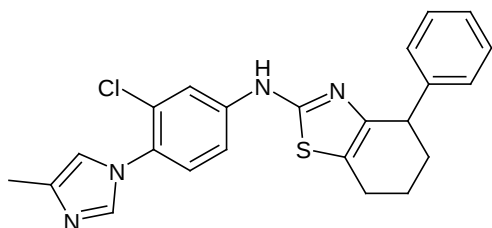
Se disuelve la 2-(4-trifluormetoxi-fenil)-ciclohexanona (53 mg, 0,21 mmoles) en cloroformo (1 ml). A esta solución se le añade por goteo a temperatura ambiente bromo (34,4 mg, 0,22 mmoles) en cloroformo (0,5 ml). Se agita la mezcla reaccionante a temperatura ambiente durante 1 ½ horas. Se elimina el disolvente a presión reducida, obteniéndose el compuesto epigrafiado en bruto (65 mg), que se emplea directamente para el paso siguiente sin más purificación.

b) [3-metoxi-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenil]-[4-(4-trifluormetoxi-fenil)-4,5,6,7-tetrahidro-benzotiazol-2-il]-amina

En atmósfera de nitrógeno se calienta a reflujo durante 2 días una suspensión de [3-metoxi-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenil]-tiourea (48 mg, 0,18 mmoles) y de 6-bromo-2-(4-trifluormetoxi-fenil)-ciclohexanona en bruto (65 mg, 0,19 mmoles) en etanol (2 ml). Después de enfriar a temperatura ambiente se evapora el disolvente a presión reducida y se purifica el residuo por HPLC preparativa en fase inversa empleando acetonitrilo/agua (0,1 % de ácido fórmico), obteniéndose el compuesto epigrafiado (16 mg, 17 %) en forma de aceite marrón pálido. EM ISP (m/e) = 501,0 (100) [(M+H)⁺]. RMN-H¹ (CDCl₃, 300 MHz): δ (ppm) = 7,61 (s, 1H), 7,35 (s, 1H), 7,08 – 7,20 (m, 4H), 6,82 (s, 1H), 6,65 (d, 1H), 4,06 (m, 1H), 3,56 (s, 3H), 2,75 (m, 2H), 2,28 (s, 3H), 2,25 (m, 1H), 1,77 – 1,98 (m, 3H).

Ejemplo 11

[3-cloro-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenil]-[4-fenil-4,5,6,7-tetrahidro-benzotiazol-2-il]-amina



a) 1-(2-cloro-4-nitro-fenil)-4-metil-1H-imidazol

Se obtiene el compuesto epigrafiado a partir de 3,4-dicloronitrobenceno y 4-metilimidazol aplicando de manera parecida el procedimiento descrito en el ejemplo 4a). Por cromatografía a través de gel de sílice empleando como eluyente el acetato de etilo se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de sólido ligeramente verdoso en un rendimiento del 64 %.

b) 3-cloro-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenilamina

Se obtiene el compuesto a partir del 1-(2-cloro-4-nitro-fenil)-4-metil-1H-imidazol y cloruro estannoso dihidratado aplicando de manera parecida el procedimiento descrito en el ejemplo 4b). Se obtiene el compuesto en bruto en forma de sólido anaranjado en un rendimiento del 99 % y se emplea sin más purificación para el paso siguiente. EM ISP (m/e) = 208,0/210,1 (100/43) [(M+H)⁺].

c) 3-cloro-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenil]-tiourea

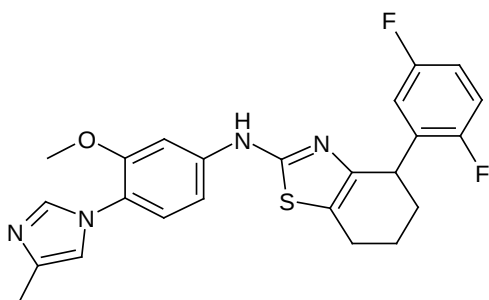
Se obtiene el compuesto a partir de la 3-cloro-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenilamina y isotiocianato de bencilo aplicando de manera parecida el procedimiento descrito en el ejemplo 4c). Se obtiene el producto en bruto en forma de sólido amarillento en un rendimiento del 79 % y se emplea sin más purificación para el paso siguiente. EM ISP (m/e) = 267,1/269,1 (100/38) [(M+H)⁺].

d) [3-cloro-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenil]-(4-fenil-4,5,6,7-tetrahidro-benzotiazol-2-il)-amina

Se agita a temperatura ambiente durante 30 minutos una suspensión de la [3-cloro-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenil]-tiourea (66,7 mg, 0,25 mmoles) y de 2-bromo-6-fenil-ciclohexanona (63,3 mg, 0,25 mmoles) en etanol (4 ml) y después se calienta a reflujo durante dos días en atmósfera de nitrógeno. Después de enfriar a temperatura ambiente se evapora el disolvente a presión reducida y se purifica el residuo a través de gel de sílice empleando como eluyente el diclorometano y después diclorometano/metanol (19:1 v/v), obteniéndose el compuesto epigrafiado (50 mg, 48 %) en forma de sólido marrón pálido. EM ISP (m/e) = 421,0/422,2 (100/38) [(M+H)⁺]. RMN-H¹ (DMSO-D₆, 300 MHz): δ (ppm) = 10,38 (s, 1H), 8,31 (s, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,60 (s, 1H), 7,46 – 7,10 (m, 7H), 6,98 (s, 1H), 4,03 (m, 1H), 2,72 (m, 2H), 2,13 (s, 3H), 2,11 (m, 1H), 1,70 – 1,90 (m, 3H).

Ejemplo 12

[4-(2,5-difluor-fenil)-4,5,6,7-tetrahidro-benzotiazol-2-il]-[3-metoxi-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenil]-amina



a) 6-bromo-2-(2,5-difluor-fenil)-ciclohexanona

Se disuelve la 2-(2,5-difluor-fenil)-ciclohexanona (51 mg, 0,24 mmoles) en cloroformo (1 ml). A esta solución se le añade por goteo a temperatura ambiente bromo (40,7 mg, 0,26 mmoles) en cloroformo (0,5 ml). Se agita la mezcla reaccionante a temperatura ambiente durante 1 ½ horas. Se elimina el disolvente a presión reducida, obteniéndose el compuesto epigrafiado en bruto (73 mg), que se emplea directamente para el paso siguiente sin más purificación.

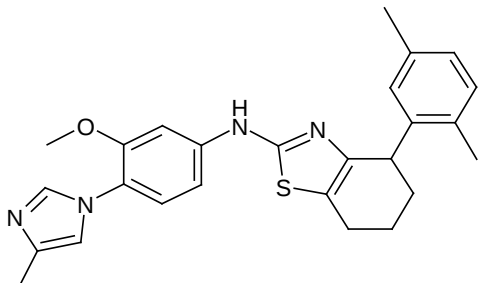
b) [4-(2,5-difluor-fenil)-4,5,6,7-tetrahidro-benzotiazol-2-il]-[3-metoxi-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenil]-amina

En atmósfera de nitrógeno se calienta a reflujo durante 2 días una suspensión de la [3-metoxi-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenil]-tiourea (63 mg, 0,24 mmoles) y de 6-bromo-2-(2,5-difluor-fenil)-ciclohexanona en bruto (73 mg, 0,25 mmoles) en etanol (2 ml). Después de enfriar a temperatura ambiente se evapora el disolvente a presión reducida y se purifica el residuo por HPLC preparativa en fase inversa empleando acetonitrilo/agua (0,1 % de ácido fórmico), obteniéndose el compuesto epigrafiado (53 mg, 49 %) en forma de sólido blanco mate. EM ISP (m/e) = 453,3 (100) [(M+H)⁺]. RMN-H¹

(CDCl₃, 300 MHz): δ (ppm) = 7,88 (s, 1H), 7,50 (s, 1H), 7,09 (d, 1H), 6,99 (m, 1H), 6,80 – 6,88 (m, 2H), 6,75 (d, 1H), 6,67 (m, 1H), 4,35 (m, 1H), 3,59 (s, 3H), 2,76 (m, 2H), 2,37 (s, 3H), 2,22 (m, 1H), 1,70 – 1,98 (m, 3H).

Ejemplo 13

5 [4-(2,5-dimetil-fenil)-4,5,6,7-tetrahidro-benzotiazol-2-il]-[3-metoxi-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenil]-amina



a) 6-bromo-2-(2,5-dimetil-fenil)-ciclohexanona

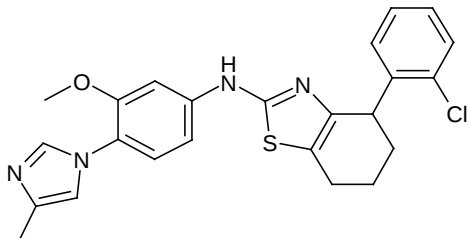
Se disuelve la 2-(2,5-dimetil-fenil)-ciclohexanona (51 mg, 0,25 mmoles) en cloroformo (1 ml). A esta solución se le añade por goteo a temperatura ambiente bromo (42,3 mg, 0,27 mmoles) en cloroformo (0,5 ml). Se agita la mezcla reaccionante a temperatura ambiente durante 1 ½ horas. Se elimina el disolvente a presión reducida, obteniéndose el compuesto epigrafiado en bruto (81 mg), que se emplea directamente para el paso siguiente sin más purificación.

b) [4-(2,5-dimetil-fenil)-4,5,6,7-tetrahidro-benzotiazol-2-il]-[3-metoxi-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenil]-amina

En atmósfera de nitrógeno se calienta a reflujo durante 2 días una suspensión de [3-metoxi-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenil]-tiourea (72 mg, 0,27 mmoles) y de 6-bromo-2-(2,5-dimetil-fenil)-ciclohexanona en bruto (81 mg, 0,29 mmoles) en etanol (2 ml). Después de enfriar a temperatura ambiente se evapora el disolvente a presión reducida y se purifica el residuo por HPLC preparativa en fase inversa empleando acetonitrilo/agua (0,1 % ácido fórmico), obteniéndose el compuesto epigrafiado (11 mg, 9 %) en forma de sólido blanco mate. EM ISP (m/e) = 445,3 (100) [(M+H)⁺]. RMN-H¹ (CDCl₃, 300 MHz): δ (ppm) = 7,60 (s, 1H), 7,35 (s, 1H), 7,09 (d, 1H), 7,03 (d, 1H), 6,90 (d, 1H), 6,82 (s, 1H), 6,69 (s, 1H), 6,62 (d, 1H), 4,21 (m, 1H), 3,53 (s, 3H), 2,78 (m, 2H), 2,34 (s, 3H), 2,28 (s, 3H), 2,23 (s, 3H), 2,15 (m, 1H), 1,75 – 2,05 (m, 3H).

Ejemplo 14

[4-(2-cloro-fenil)-4,5,6,7-tetrahidro-benzotiazol-2-il]-[3-metoxi-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenil]-amina



a) 6-bromo-2-(2-cloro-fenil)-ciclohexanona

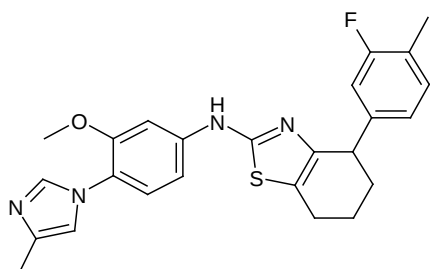
Se disuelve la 2-(2-cloro-fenil)-ciclohexanona (51 mg, 0,25 mmoles) en cloroformo (1 ml). A esta solución se le añade por goteo a temperatura ambiente bromo (42,3 mg, 0,27 mmoles) en cloroformo (0,5 ml). Se agita la mezcla reaccionante a temperatura ambiente durante 1 ½ horas. Se elimina el disolvente a presión reducida, obteniéndose el compuesto epigrafiado en bruto (81 mg), que se emplea directamente para el paso siguiente sin más purificación.

b) [4-(2-cloro-fenil)-4,5,6,7-tetrahidro-benzotiazol-2-il]-[3-metoxi-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenil]-amina

En atmósfera de nitrógeno se calienta a reflujo durante 2 días una suspensión de [3-metoxi-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenil]-tiourea (69 mg, 0,26 mmoles) y de 6-bromo-2-(2-cloro-fenil)-ciclohexanona en bruto (79 mg, 0,28 mmoles) en etanol (2 ml). Después de enfriar a temperatura ambiente se evapora el disolvente a presión reducida y se purifica el residuo por HPLC preparativa en fase inversa empleando acetonitrilo/agua (0,1 % de ácido fórmico), obteniéndose el compuesto epigrafiado (55 mg, 46 %) en forma de sólido blanco mate. RMN-H¹ (CDCl₃, 300 MHz): δ (ppm) = 7,77 (s, 1H), 7,46 (s, 1H), 7,35 (m, 1H), 7,13 (m, 2H), 7,08 (d, 1H), 6,96 (m, 1H), 6,85 (s, 1H), 6,68 (d, 1H), 4,53 (m, 1H), 3,54 (s, 3H), 2,77 (m, 2H), 2,33 (s, 3H), 2,24 (m, 1H), 1,80 – 1,99 (m, 3H).

Ejemplo 15

40 [4-(3-fluoro-4-metil-fenil)-4,5,6,7-tetrahidro-benzotiazol-2-il]-[3-metoxi-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenil]-amina



a) 6-bromo-2-(3-fluoro-4-metil-fenil)-ciclohexanona

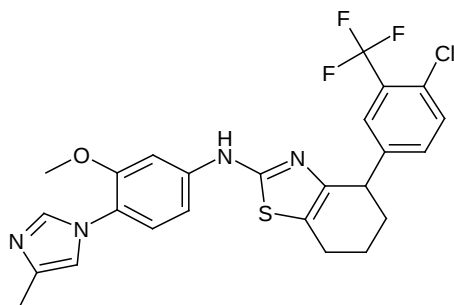
Se disuelve la 2-(3-fluoro-4-metil-fenil)-ciclohexanona (51 mg, 0,25 mmoles) en cloroformo (1 ml). A esta solución se le añade por goteo a temperatura ambiente bromo (41,5 mg, 0,27 mmoles) en cloroformo (0,5 ml). Se agita la mezcla reaccionante a temperatura ambiente durante 1 ½ horas. Se elimina el disolvente a presión reducida, obteniéndose el compuesto epigrafiado (74 mg), que se emplea directamente para el paso siguiente sin más purificación.

b) [4-(3-fluoro-4-metil-fenil)-4,5,6,7-tetrahidro-benzotiazol-2-il]-[3-metoxi-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenil]-amina

En atmósfera de nitrógeno se calienta a reflujo durante 2 días una suspensión de [3-metoxi-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenil]-tiourea (65 mg, 0,25 mmoles) y de 6-bromo-2-(3-fluoro-4-metil-fenil)-ciclohexanona en bruto (74 mg, 0,26 mmoles) en etanol (2 ml). Después de enfriar a temperatura ambiente se evapora el disolvente a presión reducida y se purifica el residuo por HPLC preparativa en fase inversa empleando acetonitrilo/agua (0,1 % de ácido fórmico), obteniéndose el compuesto epigrafiado (9 mg, 8 %) en forma de sólido blanco mate. EM ISP (m/e) = 449,2 (100) [(M+H)⁺]. RMN-H¹ (CDCl₃, 300 MHz): δ (ppm) = 7,66 (s, 1H), 7,36 (s, 1H), 7,09 (t, 2H), 6,83 – 6,88 (m, 2H), 6,79 (d, 1H), 6,64 (d, 1H), 3,99 (m, 1H), 3,58 (s, 3H), 2,75 (m, 2H), 2,30 (s, 3H), 2,22 (s, 3H), 2,20 – 2,35 (m, 1H), 1,78 – 2,05 (m, 3H).

Ejemplo 16

[4-(4-cloro-3-trifluormetil-fenil)-4,5,6,7-tetrahidro-benzotiazol-2-il]-[3-metoxi-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenil]-amina



a) 6-bromo-2-(4-cloro-3-trifluormetil-fenil)-ciclohexanona

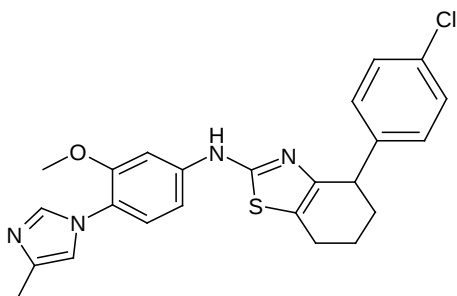
Se disuelve la 2-(4-cloro-3-trifluormetil-fenil)-ciclohexanona (50 mg, 0,18 mmoles) en cloroformo (1 ml). A esta solución se le añade por goteo a temperatura ambiente bromo (30,3 mg, 0,19 mmoles) en cloroformo (0,5 ml). Se agita la mezcla reaccionante a temperatura ambiente durante 1 ½ horas. Se elimina el disolvente a presión reducida, obteniéndose el compuesto epigrafiado en bruto (53 mg), que se emplea directamente para el paso siguiente sin más purificación.

b) [4-(4-cloro-3-trifluormetil-fenil)-4,5,6,7-tetrahidro-benzotiazol-2-il]-[3-metoxi-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenil]-amina

En atmósfera de nitrógeno se calienta a reflujo durante 2 días una suspensión de [3-metoxi-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenil]-tiourea (39 mg, 0,15 mmoles) y de 6-bromo-2-(4-cloro-3-trifluormetil-fenil)-ciclohexanona en bruto (53 mg, 0,16 mmoles) en etanol (2 ml). Después de enfriar a temperatura ambiente se evapora el disolvente a presión reducida y se purifica el residuo por HPLC preparativa en fase inversa empleando acetonitrilo/agua (0,1 % de ácido fórmico), obteniéndose el compuesto epigrafiado (22 mg, 29 %) en forma de goma amarilla. EM ISP (m/e) = 518,8/520,9 (100/36) [(M+H)⁺]. RMN-H¹ (CDCl₃, 300 MHz): δ (ppm) = 7,62 (s, 1H), 7,56 (s, 1H), 7,41 (d, 2H), 7,30 (s, 1H), 7,10 (d, 1H), 6,83 – 6,89 (m, 2H), 6,67 (d, 1H), 4,05 (m, 1H), 3,55 (s, 3H), 2,75 (m, 2H), 2,29 (s, 3H), 2,22 (m, 1H), 1,78 – 2,05 (m, 3H).

Ejemplo 17

[4-(4-cloro-fenil)-4,5,6,7-tetrahidro-benzotiazol-2-il]-[3-metoxi-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenil]-amina



a) 6-bromo-2-(4-cloro-fenil)-ciclohexanona

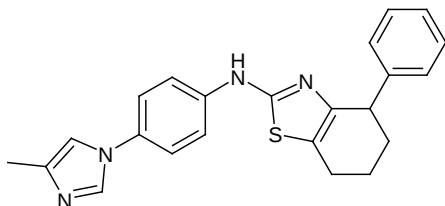
Se disuelve 2-(4-cloro-fenil)-ciclohexanona (51 mg, 0,24 mmoles) en cloroformo (1 ml). A esta solución se le añade por goteo a temperatura ambiente bromo (41,0 mg, 0,26 mmoles) en cloroformo (0,5 ml). Se agita la mezcla reaccionante a temperatura ambiente durante 1 ½ horas. Se elimina el disolvente a presión reducida, obteniéndose el compuesto epigrafiado en bruto (74 mg), que se emplea directamente para el paso siguiente sin más purificación.

b) [4-(4-cloro-fenil)-4,5,6,7-tetrahidro-benzotiazol-2-il]-[3-metoxi-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenil]-amina

En atmósfera de nitrógeno se calienta a reflujo durante 2 días una suspensión de [3-metoxi-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenil]-tiourea (50 mg, 0,19 mmoles) y de 6-bromo-2-(4-cloro-fenil)-ciclohexanona en bruto (74 mg, 0,26 mmoles) en etanol (2 ml). Después de enfriar a temperatura ambiente se evapora el disolvente a presión reducida y se purifica el residuo por cromatografía de columna a través de gel de sílice empleando como eluyente diclorometano/metanol (19:1 v/v), obteniéndose el compuesto epigrafiado (16 mg, 19 %) en forma de goma marrón. RMN- ^1H (DMSO- D_6 , 300 MHz): δ (ppm) = 10,37 (s, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,68 (d, 1H), 7,66 (s, 2H), 7,50 (d, 1H), 7,26 (d, 1H), 7,17 (d, 1H), 7,03 (s, 1H), 3,80 (m, 1H), 3,80 (s, 3H), 2,87 (m, 2H), 2,18 (m, 2H), 2,14 (s, 3H), 1,90 (m, 2H).

Ejemplo 18

[4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenil]-(4-fenil-4,5,6,7-tetrahidro-benzotiazol-2-il)-amina



a) [4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenil]-tiourea

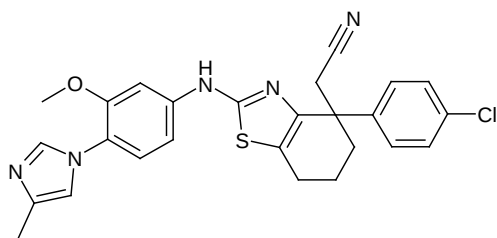
Se obtiene el compuesto a partir de la 4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenilamina (1000 mg, 5,8 mmoles) y isocianato de benzoilo (989 mg, 6,1 mmoles) aplicando de modo similar el procedimiento descrito en el ejemplo 6d), obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de sólido marrón pálido (1270 mg, 95 %). EM ISP (m/e) = 216,1 (100) [(M-NH $_3$ +H) $^+$], 232,7 (70) [(M+H) $^+$].

b) [4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenil]-(4-fenil-4,5,6,7-tetrahidro-benzotiazol-2-il)-amina

En atmósfera de nitrógeno se agita a temperatura ambiente durante 30 minutos una suspensión de [4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenil]-tiourea (29,2 mg, 0,13 mmoles) y de 2-bromo-6-fenil-ciclohexanona (65,5 mg, 0,26 mmoles) en etanol (2 ml) y después se calienta a reflujo durante 2 días. Después de enfriar a temperatura ambiente se evapora el disolvente a presión reducida y se purifica el residuo a través de gel de sílice empleando como eluyente diclorometano y después diclorometano/metanol (19:1 v/v), obteniéndose el compuesto epigrafiado (50 mg, 100 %) en forma de aceite incoloro. EM ISP (m/e) = 387,4 (100) [(M+H) $^+$]. RMN- ^1H (DMSO- D_6 , 300 MHz): δ (ppm) = 10,12 (s, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,52 (d, 2H), 7,39 (d, 2H), 7,29 (m, 3H), 7,11 – 7,20 (m, 3H), 4,02 (m, 1H), 2,71 (m, 2H), 2,13 (s, 3H), 2,12 (m, 1H), 1,70 – 1,94 (m, 3H).

Ejemplo 19

{4-(4-cloro-fenil)-2-[3-metoxi-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenilamino]-4,5,6,7-tetrahidro-benzotiazol-4-il}-acetonitrilo



a) [3-bromo-1-(4-cloro-fenil)-2-oxo-ciclohexil]-acetonitrilo

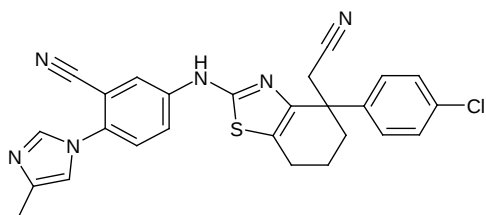
Se disuelve el 1-(4-cloro-fenil)-2-oxo-ciclohexil-acetonitrilo (100 mg, 0,40 mmoles) en cloroformo (1 ml). A esta solución se le añade por goteo a -11°C bromo (67,7 mg, 0,42 mmoles) en cloroformo (0,5 ml). Se agita la mezcla reaccionante a 5°C durante 1 ½ horas, después a temperatura ambiente durante 1 hora y finalmente a 50°C durante 1 hora. Se elimina el disolvente a presión reducida y se purifica el residuo por cromatografía de columna a través de gel de sílice empleando como eluyente el diclorometano, obteniéndose el compuesto epigrafiado (104 mg, 79 %) en forma de aceite incoloro. RMN-¹H (CDCl₃, 300 MHz): δ (ppm) = 7,44 (d, 2H), 7,13 (d, 2H), 4,62 (dd, 1H), 2,99 (m, 1H), 2,80 (s, 2H), 2,58 (m, 1H), 2,14 (m, 1H), 1,92 (m, 3H).

b) {4-(4-cloro-fenil)-2-[3-metoxi-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenilamino]-4,5,6,7-tetrahidro-benzotiazol-4-il}-acetonitrilo

En atmósfera de nitrógeno se calienta a reflujo durante 2 días una suspensión de [3-metoxi-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenil]-tiourea (40,2 mg, 0,15 mmoles) y de [3-bromo-1-(4-cloro-fenil)-2-oxo-ciclohexil]-acetonitrilo (50,0 mg, 0,15 mmoles) en etanol (2 ml). Después de enfriar a temperatura ambiente se evapora el disolvente a presión reducida y se purifica el residuo por cromatografía de columna a través de gel de sílice empleando como eluyente diclorometano/metanol/solución acuosa concentrada de NH₄OH (9:1:0,1 v/v/v), obteniéndose el compuesto epigrafiado (74 mg, 99 %) en forma de goma amarilla. RMN-¹H (CDCl₃, 300 MHz): δ (ppm) = 7,62 (s, 1H), 7,56 (s, 1H), 7,37 (s, 1H), 7,28 (d, 2H), 7,16 (d, 2H), 6,89 (d, 1H), 6,86 (s, 1H), 3,76 (s, 3H), 3,19 (d, 1H), 3,03 (d, 1H), 2,72 (m, 2H), 2,30 (s, 3H), 2,19 (m, 1H), 1,89 (m, 2H), 1,60 (m, 1H).

Ejemplo 20

5-[4-(4-cloro-fenil)-4-cianometil-4,5,6,7-tetrahidro-benzotiazol-2-ilamino]-2-(4-metil-imidazol-1-il)-benzonitrilo



a) 2-(4-metil-imidazol-1-il)-5-nitro-benzonitrilo

Se agita a temperatura ambiente durante un fin de semana una suspensión de 3-ciano-4-fluornitrobenzoceno (831 mg, 5 mmoles), de 4-metilimidazol (821 mg, 10 mmoles) y de carbonato potásico (1382 mg, 10 mmoles) en acetonitrilo (10 ml). Se evapora el disolvente y se reparte el residuo entre acetato de etilo y una solución acuosa 1N de NaOH. Se extrae la fase acuosa con acetato de etilo. Se reúnen las fases orgánicas, se lavan con salmuera, se secan con sulfato sódico, se filtra y se evapora el disolvente a presión reducida. Se cristaliza el producto en bruto en etanol/agua, obteniéndose el compuesto epigrafiado (650 mg, 57%) en forma de sólido blanco mate. RMN-¹H (DMSO-D₆, 300 MHz): δ (ppm) = 8,95 (s, 1H), 8,62 (d, 1H), 8,16 (s, 1H), 7,93 (d, 1H), 7,49 (s, 1H), 2,21 (s, 3H).

b) 5-amino-2-(4-metil-imidazol-1-il)-benzonitrilo

Se hidrogena a temperatura ambiente 2-(4-metil-imidazol-1-il)-5-nitro-benzonitrilo (650 mg, 2,84 mmoles) disuelto en acetato de etilo (10 ml) en una atmósfera de hidrógeno en presencia de paladio al 10 % sobre carbón (150 mg) durante 5 horas. Se separa el catalizador por filtración y se lava con acetato de etilo. Se evapora a presión reducida el disolvente del líquido filtrado y se seca este, obteniéndose el compuesto epigrafiado (450 mg, 80%) en forma de sólido amarillo. EM ISP (m/e) = 199,1 (100) [(M+H)⁺]. RMN-¹H (DMSO-D₆, 300 MHz): δ (ppm) = 7,72 (s, 1H), 7,23 (d, 1H), 7,10 (s, 1H), 6,96 (s, 1H), 6,91 (d, 1H), 2,15 (s, 3H).

c) [3-ciano-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenil]-tiourea

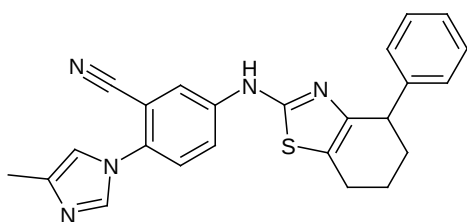
A una solución de 5-amino-2-(4-metil-imidazol-1-il)-benzonitrilo (450 mg, 2,27 mmoles) en tetrahidrofurano (22 ml) se le añade el isocianato de benzoílo (407 mg, 2,5 mmoles) y se agita la mezcla reaccionante a temperatura ambiente durante 2 horas. Se evapora el disolvente a presión reducida y se suspende el residuo en metanol (22 ml). A la suspensión se le añade por goteo una solución de carbonato potásico (941 mg, 6,8 mmoles) en agua (16,5 ml). Se agita la mezcla reaccionante a temperatura ambiente durante una noche, obteniéndose una solución, que se concentra a presión reducida. Se suspende el residuo en agua, se filtra, se lava con agua y éter de dietilo. Se suspende el sólido en tetrahidrofurano varias veces; se evapora el disolvente a presión reducida y se seca el residuo con vacío, obteniéndose

el compuesto epigrafiado (480 mg, 82%) en forma de sólido amarillo pálido. EM ISP (m/e) = 241,1 (100) [(M- NH₃+H)⁺], 258,0 (85) [(M+H)⁺]. RMN-H¹ (DMSO-D₆, 300 MHz): δ (ppm) = 10,24 (ancha s, 1H), 8,22 (s, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,87 (d, 1H), 7,57 (d, 1H), 7,28 (s, 1H), 2,18 (s, 3H).

- 5 d) 5-[4-(4-cloro-fenil)-4-cianometil-4,5,6,7-tetrahidro-benzotiazol-2-ilamino]-2-(4-metil-imidazol-1-il)-benzonitrilo
En atmósfera de nitrógeno se calienta a reflujo durante 2 días una suspensión de [3-ciano-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenil]-
tiourea (39,4 mg, 0,15 mmoles) y de [3-bromo-1-(4-cloro-fenil)-2-oxo-ciclohexil]-acetonitrilo (50,0 mg, 0,15 mmoles) en
10 etanol (2 ml). Después de enfriar a temperatura ambiente se evapora el disolvente a presión reducida y se purifica el
residuo por cromatografía de columna a través de gel de sílice empleando como eluyente diclorometano/metano-
10/l/solución acuosa concentrada de NH₄OH (9:1:0,1 v/v/v), obteniéndose el compuesto epigrafiado (34 mg, 46 %) en
forma de goma amarilla. RMN-H¹ (CDCl₃, 300 MHz): δ (ppm) = 8,41 (s, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,89 (d, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,31
(t, 2H), 7,12 (d, 2H), 7,00 (d, 1H), 3,23 (d, 1H), 3,02 (d, 1H), 2,73 (m, 2H), 2,31 (s, 3H), 2,17 (m, 1H), 1,88 (m, 2H), 1,60
(m, 1H).

15 Ejemplo 21

2-(4-metil-imidazol-1-il)-5-(4-fenil-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiazol-2-ilamino)-benzonitrilo

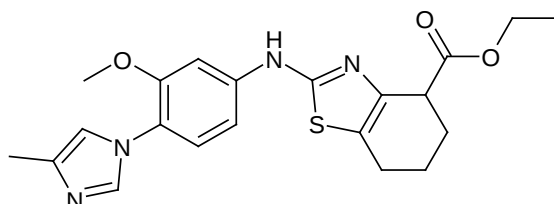


- En atmósfera de nitrógeno se calienta a reflujo durante 2 días una suspensión de [3-ciano-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenil]-
tiourea (64,3 mg, 0,25 mmoles) y de 2-bromo-6-fenil-ciclohexanona (63,3 mg, 0,25 mmoles) en etanol (2 ml). Después
20 de enfriar a temperatura ambiente se evapora el disolvente a presión reducida. Se suspende el residuo en dicloro-
metano/éter de dietilo. Se separa por filtración el sólido precipitado, se lava con éter de dietilo y se seca a presión
reducida, obteniéndose el compuesto epigrafiado (90 mg, 88 %) en forma de sólido marrón pálido. EM ISP (m/e) = 412,2
(100) [(M+H)⁺]. RMN-H¹ (DMSO-D₆, 300 MHz): δ (ppm) = 10,75 (s, 1H), 9,31 (s, 1H), 8,16 (s, 1H), 7,78 (m, 2H), 7,65 (d,
1H), 7,30 (t, 2H), 7,17 (m, 3H), 4,08 (m, 1H), 2,75 (m, 2H), 2,34 (s, 3H), 2,15 (m, 2H), 1,76 (m, 2H).

25

Ejemplo 22

2-[3-metoxi-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenilamino]-4,5,6,7-tetrahidro-benzotiazol-4-carboxilato de etilo

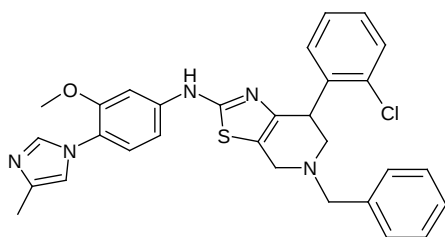


- a) 2-bromo-6-(carbetoxi)-ciclohexanona
30 Se disuelve la 2-carbetoxi-ciclohexanona (5,0 g, 29,4 mmoles) en éter de dietilo (30 ml). A esta solución se le añade por
goteo a temperatura ambiente bromo (4,93 g, 30,8 mmoles). Se agita la mezcla reaccionante a temperatura ambiente
durante 1 hora, se trata con agua y se separan las fases. Se lava la fase orgánica con una solución acuosa de tiosulfato
y salmuera, se seca con sulfato sódico y se filtra. Se elimina el disolvente a presión reducida, obteniéndose el
35 compuesto epigrafiado en bruto (7,48 g, 100 %), que se emplea directamente para el paso siguiente sin más
purificación. RMN-H¹ (CDCl₃, 300 MHz): δ (ppm) = 4,94 (t, 1H), 4,20 (q, 1H), 2,37 (dt, 1H), 2,25 (m, 1H), 2,09 (m, 2H),
1,74 (m, 2H), 1,24 (t, 3H).

- b) 2-[3-metoxi-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenilamino]-4,5,6,7-tetrahidro-benzotiazol-4-carboxilato de etilo
40 Se agita a temperatura ambiente durante 2 días una suspensión de [3-metoxi-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenil]-tiourea (131
mg, 0,50 mmoles) y de 2-bromo-6-(carbetoxi)-ciclohexanona (137 mg, 0,55 mmoles) en etanol (5 ml) y después se
calienta a reflujo en atmósfera de nitrógeno durante una noche. Después de enfriar a temperatura ambiente se evapora
el disolvente a presión reducida y se purifica el residuo por cromatografía de columna a través de gel de sílice
empleando como eluyente diclorometano/metanol (19:1 v/v), obteniéndose el compuesto epigrafiado (180 mg, 87 %) en
45 forma de sólido blanco. EM ISP (m/e) = 413,3 (100) [(M+H)⁺]. RMN-H¹ (DMSO-D₆, 300 MHz): δ (ppm) = 10,28 (s, 1H),
7,66 (d, 1H), 7,64 (s, 1H), 7,21 (d, 1H), 7,11 (d, 1H), 7,01 (s, 1H), 4,10 (q, 2H), 3,76 (s, 3H), 3,66 (m, 1H), 2,62 (m, 2H),
2,14 (s, 3H), 1,68 – 2,09 (m, 4H), 1,19 (t, 3H).

Ejemplo 23

[5-bencil-7-(2-cloro-fenil)-4,5,6,7-tetrahidro-tiazolo[5,4-c]piridin-2-il]-[3-metoxi-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenil]-amina



a) 5-bromo-1-bencil-3-(2-cloro-fenil)-piperidin-4-ona, bromhidrato

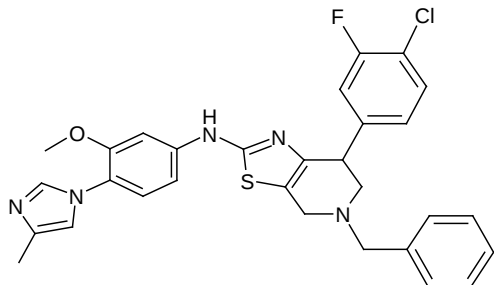
Se disuelve la 1-bencil-3-(2-cloro-fenil)-piperidin-4-ona (100 mg, 0,33 mmoles) en cloroformo (1 ml). A esta solución se le añade por goteo a -11°C bromo (66 mg, 0,35 mmoles) en cloroformo (0,5 ml). Se agita la mezcla reaccionante a 5°C durante 1 ½ horas, a temperatura ambiente durante 1 hora y a 50°C durante 1 hora. Se elimina el disolvente a presión reducida, obteniéndose el compuesto epigrafiado en bruto (163 mg), que se emplea directamente para el paso siguiente sin más purificación.

b) [5-bencil-7-(2-cloro-fenil)-4,5,6,7-tetrahidro-tiazolo[5,4-c]piridin-2-il]-[3-metoxi-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenil]-amina

En atmósfera de nitrógeno se calienta a reflujo durante 2 días una suspensión de [3-metoxi-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenil]-tiourea (100 mg, 0,38 mmoles) y de 6-bromo-2-(2-cloro-fenil)-ciclohexanona, bromhidrato, en bruto (163 mg, 0,36 mmoles) en etanol (5 ml). Se añade la N,N-diisopropil-etil-amina (49 mg, 0,38 mmoles) y se calienta la mezcla reaccionante a reflujo durante una noche. Después de enfriar a temperatura ambiente se evapora el disolvente a presión reducida y se trata el residuo con diclorometano/metanol/solución acuosa concentrada de NH₄OH (9:1:0,1 v/v/v). Se separa el precipitado por filtración y se concentra el líquido filtrado a presión reducida. Se purifica el residuo por HPLC preparativa en fase inversa empleando acetonitrilo/agua (0,1 % de ácido fórmico), obteniéndose el compuesto epigrafiado (6 mg, 3 %) en forma de sólido amarillo. EM ISP (m/e) = 541,9/543,9 (100/35) [(M+H)⁺]. RMN-H¹ (CDCl₃, 300 MHz): δ (ppm) = 7,60 (s, 1H), 7,37 (m, 2H), 7,26 (m, 5H), 7,09 – 7,18 (m, 4H), 6,82 (s, 1H), 6,66 (d, 1H), 4,70 (m, 1H), 3,74 (m, 3H), 3,60 (s, 3H), 3,19 (dd, 1H), 2,81 (dd, 1H), 2,28 (s, 2H).

Ejemplo 24

[5-bencil-7-(4-cloro-3-fluorfenil)-4,5,6,7-tetrahidro-tiazolo[5,4-c]piridin-2-il]-[3-metoxi-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenil]-amina



a) 5-bromo-1-bencil-3-(4-cloro-3-fluorfenil)-piperidin-4-ona, bromhidrato

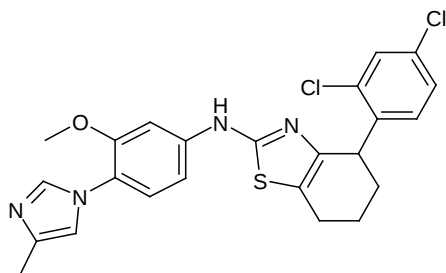
Se disuelve la 1-bencil-3-(4-cloro-3-fluorfenil)-piperidin-4-ona (100 mg, 0,33 mmoles) en cloroformo (1 ml). A esta solución se le añade por goteo a -11°C bromo (53 mg, 0,33 mmoles) en cloroformo (0,5 ml). Se agita la mezcla reaccionante a 5°C durante 1 ½ horas, a temperatura ambiente durante 1 hora y a 50°C durante 1 hora. Se elimina el disolvente a presión reducida, obteniéndose el compuesto epigrafiado en bruto (147 mg), que se emplea directamente para el paso siguiente sin más purificación.

b) [5-bencil-7-(4-cloro-3-fluorfenil)-4,5,6,7-tetrahidrotiazolo[5,4-c]piridin-2-il]-[3-metoxi-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenil]-amina

En atmósfera de nitrógeno se calienta a reflujo durante 2 días una suspensión de [3-metoxi-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenil]-tiourea (100 mg, 0,38 mmoles) y de 6-bromo-2-(4-cloro-3-fluorfenil)-ciclohexanona, bromhidrato, en bruto (147 mg, 0,31 mmoles) en etanol (5 ml). Se añade la N,N-diisopropil-etil-amina (49 mg, 0,38 mmoles) y se calienta la mezcla reaccionante a reflujo durante una noche. Después de enfriar a temperatura ambiente se evapora el disolvente a presión reducida y se trata el residuo con diclorometano/metanol/solución acuosa concentrada de NH₄OH (9:1:0,1 v/v/v). Se separa el precipitado por filtración y se concentra el líquido filtrado a presión reducida. Se purifica el residuo por HPLC preparativa en fase inversa empleando acetonitrilo/agua (0,1 % de ácido fórmico), obteniéndose el compuesto epigrafiado (12 mg, 6 %) en forma de sólido amarillo. EM ISP (m/e) = 559,8/561,8 (100/45) [(M+H)⁺]. RMN-H¹ (CDCl₃, 300 MHz): δ (ppm) = 7,70 (s, 1H), 7,29 (m, 7H), 7,12 (s, 1H), 7,09 (s, 1H), 7,03 (d, 1H), 6,82 (s, 1H), 6,72 (d, 1H), 4,08 (m, 1H), 3,73 (m, 3H), 3,66 (s, 1H), 3,58 (d, 1H), 3,12 (dd, 1H), 2,73 (dd, 1H), 2,29 (s, 3H).

Ejemplo 25

[4-(2,4-dicloro-fenil)-4,5,6,7-tetrahidro-benzotiazol-2-il]-[3-metoxi-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenil]-amina



a) 2-bromo-6-(2,4-dicloro-fenil)-ciclohexanona

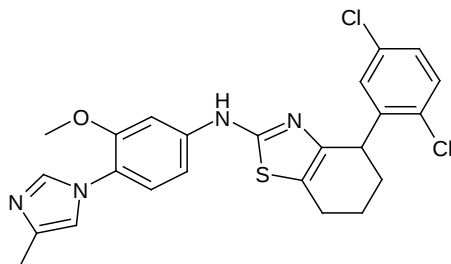
Se disuelve la 2-(2,4-dicloro-fenil)-ciclohexanona (50 mg, 0,21 mmoles) en cloroformo (1 ml). A esta solución se le añade por goteo a temperatura ambiente bromo (34,5 mg, 0,22 mmoles) en cloroformo (0,5 ml). Se agita la mezcla reaccionante a temperatura ambiente durante 1 ½ horas. Se elimina el disolvente a presión reducida, obteniéndose el compuesto epigrafiado en bruto (79 mg), que se emplea directamente para el paso siguiente sin más purificación.

b) [4-(2,4-dicloro-fenil)-4,5,6,7-tetrahidro-benzotiazol-2-il]-[3-metoxi-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenil]-amina

En atmósfera de nitrógeno se calienta a reflujo durante 3 días una suspensión de [3-metoxi-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenil]-tiourea (62 mg, 0,24 mmoles) y de 2-bromo-6-(2,4-dicloro-fenil)-ciclohexanona en bruto (79 mg, 0,25 mmoles) en etanol (2 ml). Después de enfriar a temperatura ambiente se evapora el disolvente a presión reducida y se purifica el residuo por HPLC preparativa en fase inversa empleando acetonitrilo/agua (0,1 % de ácido fórmico), obteniéndose el compuesto epigrafiado (43 mg, 37 %) en forma de sólido blanco mate. EM ISP (m/e) = 485,3/487,3 (100/73) [(M+H)⁺]. RMN-H¹ (CDCl₃, 300 MHz): δ (ppm) = 8,00 (s, 1H), 7,47 (s, 1H), 7,39 (s, 1H), 7,11 (m, 2H), 6,89 (m, 2H), 6,75 (d, 1H), 4,47 (m, 1H), 3,60 (s, 3H), 2,76 (m, 2H), 2,38 (s, 3H), 2,22 (m, 1H), 1,86 (m, 3H).

Ejemplo 26

[4-(2,5-dicloro-fenil)-4,5,6,7-tetrahidro-benzotiazol-2-il]-[3-metoxi-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenil]-amina



a) 2-bromo-6-(2,5-dicloro-fenil)-ciclohexanona

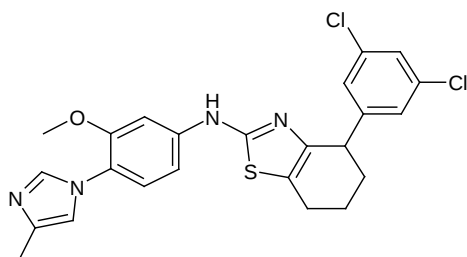
Se disuelve la 2-(2,5-dicloro-fenil)-ciclohexanona (50 mg, 0,21 mmoles) en cloroformo (1 ml). A esta solución se le añade por goteo a temperatura ambiente bromo (34,5 mg, 0,22 mmoles) en cloroformo (0,5 ml). Se agita la mezcla reaccionante a temperatura ambiente durante 1 ½ horas. Se elimina el disolvente a presión reducida, obteniéndose el compuesto epigrafiado en bruto (78 mg), que se emplea directamente para el paso siguiente sin más purificación.

b) [4-(2,5-dicloro-fenil)-4,5,6,7-tetrahidro-benzotiazol-2-il]-[3-metoxi-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenil]-amina

En atmósfera de nitrógeno se calienta a reflujo durante 3 días una suspensión de 3-metoxi-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenil]-tiourea (61 mg, 0,23 mmoles) y de la 2-bromo-6-(2,5-dicloro-fenil)-ciclohexanona en bruto (78 mg, 0,24 mmoles) en etanol (2 ml). Después de enfriar a temperatura ambiente se evapora el disolvente a presión reducida y se purifica el residuo por HPLC preparativa en fase inversa empleando acetonitrilo/agua (0,1 % de ácido fórmico), obteniéndose el compuesto epigrafiado (55 mg, 49 %) en forma de sólido blanco mate. EM ISP (m/e) = 485,3/487,3 (100/72) [(M+H)⁺]. RMN-H¹ (CDCl₃, 300 MHz): δ (ppm) = 7,73 (s, 1H), 7,38 (s, 1H), 7,28 (d, 1H), 7,12 (d, 2H), 6,93 (s, 1H), 6,85 (s, 1H), 6,72 (d, 1H), 4,48 (m, 1H), 3,62 (s, 3H), 2,76 (m, 2H), 2,32 (s, 3H), 2,23 (m, 1H), 1,86 (m, 3H).

Ejemplo 27

[4-(3,5-dicloro-fenil)-4,5,6,7-tetrahidro-benzotiazol-2-il]-[3-metoxi-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenil]-amina



a) 2-bromo-6-(3,5-dicloro-fenil)-ciclohexanona

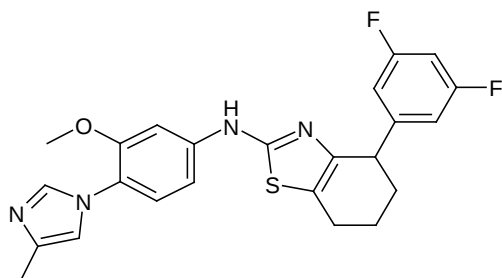
Se disuelve la 2-(3,5-dicloro-fenil)-ciclohexanona (50 mg, 0,21 mmoles) en cloroformo (1 ml). A esta solución se le añade por goteo a temperatura ambiente bromo (34,5 mg, 0,22 mmoles) en cloroformo (0,5 ml). Se agita la mezcla reaccionante a temperatura ambiente durante 1 ½ horas. Se elimina el disolvente a presión reducida, obteniéndose el compuesto epigrafiado en bruto (75 mg), que se emplea directamente para el paso siguiente sin más purificación.

b) [4-(3,5-dicloro-fenil)-4,5,6,7-tetrahidro-benzotiazol-2-il]-[3-metoxi-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenil]-amina

En atmósfera de nitrógeno se calienta a reflujo durante 2 días una suspensión de [3-metoxi-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenil]-tiourea (58 mg, 0,22 mmoles) y de 2-bromo-6-(3,5-dicloro-fenil)-ciclohexanona en bruto (75 mg, 0,23 mmoles) en etanol (2 ml). Después de enfriar a temperatura ambiente se evapora el disolvente a presión reducida y se purifica el residuo por HPLC preparativa en fase inversa empleando acetonitrilo/agua (0,1 % de ácido fórmico), obteniéndose el compuesto epigrafiado (30 mg, 28 %) en forma de sólido amarillo. EM ISP (m/e) = 485,3/487,3 (100/72) [(M+H)⁺]. RMN-H¹ (CDCl₃, 300 MHz): δ (ppm) = 7,64 (s, 1H), 7,35 (s, 1H), 7,20 (s, 1H), 7,11 (d, 1H), 7,04 (s, 2H), 6,84 (s, 1H), 6,69 (d, 1H), 3,98 (m, 1H), 3,63 (s, 3H), 2,75 (m, 2H), 2,30 (s, 3H), 2,22 (m, 1H), 1,83(m, 3H).

Ejemplo 28

[4-(3,5-difluor-fenil)-4,5,6,7-tetrahidro-benzotiazol-2-il]-[3-metoxi-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenil]-amina



a) 2-bromo-6-(3,5-difluor-fenil)-ciclohexanona

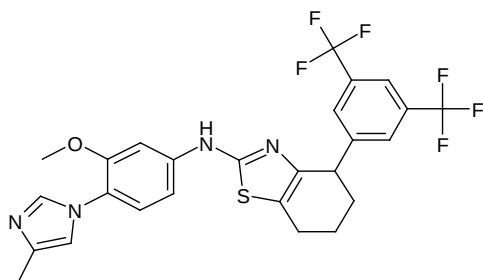
Se disuelve la 2-(3,5-difluor-fenil)-ciclohexanona (50 mg, 0,24 mmoles) en cloroformo (1 ml). A esta solución se le añade por goteo a temperatura ambiente bromo (39,9 mg, 0,25 mmoles) en cloroformo (0,5 ml). Se agita la mezcla reaccionante a temperatura ambiente durante 1 ½ horas. Se elimina el disolvente a presión reducida, obteniéndose el compuesto epigrafiado en bruto (78 mg), que se emplea directamente para el paso siguiente sin más purificación.

b) [4-(3,5-difluor-fenil)-4,5,6,7-tetrahidro-benzotiazol-2-il]-[3-metoxi-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenil]-amina

En atmósfera de nitrógeno se calienta a reflujo durante 2 días una suspensión de [3-metoxi-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenil]-tiourea (68 mg, 0,26 mmoles) y de 2-bromo-6-(3,5-difluor-fenil)-ciclohexanona en bruto (78 mg, 0,27 mmoles) en etanol (2 ml). Después de enfriar a temperatura ambiente se evapora el disolvente a presión reducida y se purifica el residuo por HPLC preparativa en fase inversa empleando acetonitrilo/agua (0,1 % de ácido fórmico), obteniéndose el compuesto epigrafiado (40 mg, 34 %) en forma de sólido amarillo. RMN-H¹ (CDCl₃, 300 MHz): δ (ppm) = 7,70 (s, 1H), 7,41 (s, 1H), 7,10 (d, 1H), 6,85 (s, 1H), 6,67 – 6,73 (m, 4H), 4,03 (m, 1H), 3,62 (s, 3H), 2,75 (m, 2H), 2,31 (s, 3H), 2,22 (m, 1H), 1,84(m, 3H).

Ejemplo 29

[4-(3,5-trifluormetil-fenil)-4,5,6,7-tetrahidro-benzotiazol-2-il]-[3-metoxi-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenil]-amina



a) 2-bromo-6-(3,5-trifluorometil-fenil)-ciclohexanona

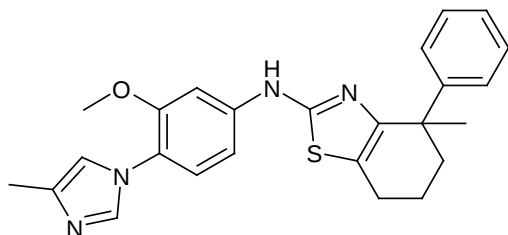
Se disuelve la 2-(3,5-trifluorometil-fenil)-ciclohexanona (51 mg, 0,16 mmoles) en cloroformo (1 ml). A esta solución se le añade por goteo a temperatura ambiente bromo (27,6 mg, 0,17 mmoles) en cloroformo (0,5 ml). Se agita la mezcla reaccionante a temperatura ambiente durante 1 ½ horas. Se elimina el disolvente a presión reducida, obteniéndose el compuesto epigrafiado en bruto (66 mg), que se emplea directamente para el paso siguiente sin más purificación.

b) [4-(3,5-trifluorometil-fenil)-4,5,6,7-tetrahidro-benzotiazol-2-il]-[3-metoxi-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenil]-amina

En atmósfera de nitrógeno se calienta a reflujo durante 2 días una suspensión de [3-metoxi-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenil]-tiourea (42 mg, 0,16 mmoles) y de 2-bromo-6-(3,5-trifluorometil-fenil)-ciclohexanona en bruto (66 mg, 0,17 mmoles) en etanol (2 ml). Después de enfriar a temperatura ambiente se evapora el disolvente a presión reducida y se purifica el residuo por HPLC preparativa en fase inversa empleando acetonitrilo/agua (0,1 % de ácido fórmico), obteniéndose el compuesto epigrafiado (40 mg, 45 %) en forma de sólido amarillo. EM ISP (m/e) = 553,3 (100) [(M+H)⁺]. RMN-H¹ (CDCl₃, 300 MHz): δ (ppm) = 7,73 (s, 1H), 7,61 (m, 3H), 7,25 (s, 1H), 7,11 (d, 1H), 6,83 (s, 1H), 6,71 (d, 1H), 4,18 (m, 1H), 3,53 (s, 3H), 2,81 (m, 2H), 2,28 (s, 3H), 2,28 (m, 1H), 1,85 (m, 3H).

Ejemplo 30

[3-metoxi-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenil]-(4-metil-4-fenil-4,5,6,7-tetrahidro-benzotiazol-2-il)-amina



a) 6-bromo-2-metil-2-fenil-ciclohexanona

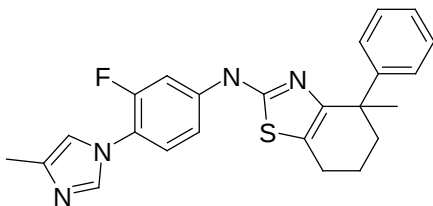
Se trata mediante goteo rápido a -5°C una solución de 2-metil-2-fenil-ciclohexanona (0,94 g, 5,0 mmoles) en cloroformo (12 ml) con una solución de bromo (0,26 ml, 5,1 mmoles) en cloroformo (6 ml) de modo que la temperatura de reacción se mantenga por debajo de 5°C. Se mantiene la solución a 0°C durante 2 h, con lo cual desaparece el color rojo. Se concentra la mezcla a presión reducida, obteniéndose el compuesto epigrafiado en bruto (1,35 g, 100%) en forma de aceite marrón, que se emplea directamente para el paso siguiente. EM ISP (m/e) = 267,3 [(M+H)⁺]. RMN-H¹ (DMSO-D₆, 300 MHz): δ (ppm) = 7,22-7,42 (m, 3H), 7,13 (d, 2H), 4,70 (dd, 1H), 2,75 (m, 1H), 2,52 (m, 1H), 1,7-2,4 (m, 4H), 1,36 (s, 3H).

b) [3-metoxi-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenil]-(4-metil-4-fenil-4,5,6,7-tetrahidro-benzotiazol-2-il)-amina

Se obtiene el compuesto epigrafiado a partir de [3-metoxi-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenil]-tiourea (0,45 g, 1,72 mmoles) y 6-bromo-2-metil-2-fenil-ciclohexanona (0,69 g, 2,6 mmoles) aplicando de manera parecida el procedimiento descrito en el ejemplo 1b). Se obtiene en forma de sólido blanco mate (0,29 g, 39%). EM ISP (m/e) = 431,4 [(M+H)⁺]; de p.f. = 123-126°C.

Ejemplo 31

[3-fluor-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenil]-(4-metil-4-fenil-4,5,6,7-tetrahidro-benzotiazol-2-il)-amina

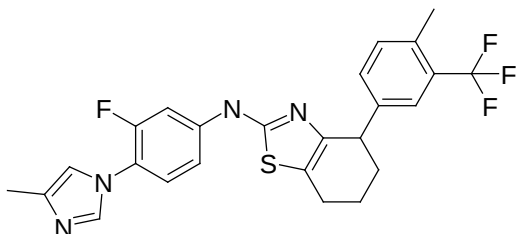


Se obtiene el compuesto epigrafiado a partir de [3-fluor-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenil]-tiourea (90 mg, 0,36 mmoles) y 6-bromo-2-metil-2-fenil-ciclohexanona en bruto (0,29 g, aprox. 1,1 mmoles) aplicando de manera parecida el procedimiento descrito en el ejemplo 1b). Se obtiene en forma de sólido ligeramente marrón (65 mg, 43%). EM (ISP) = 419,3 [(M+H)⁺]; de p.f. = 160-164°C.

5

Ejemplo 32

[3-fluor-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenil]-[4-(4-metil-3-trifluormetil-fenil)-4,5,6,7-tetrahidro-benzotiazol-2-il]-amina



a) 2-(3-metil-4-trifluormetil-fenil)-ciclohexanona

10 Se oxida el 2-(4-metil-3-trifluormetil-fenil)-ciclohexanol (1,91 g; 7,4 mmoles) con el peryodinano de Dess-Martin aplicando de manera parecida el procedimiento descrito en el ejemplo 62b), obteniéndose el compuesto epigrafiado (1,80 g, 95%) en forma de aceite amarillo pálido. EM EI (m/e) = 256,1 [M⁺].

b) 2-bromo-6-(3-metil-4-trifluormetil-fenil)-ciclohexanona

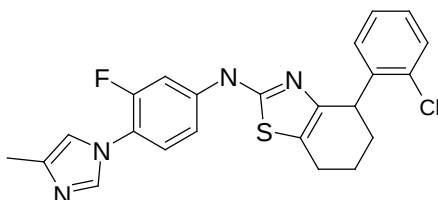
15 Se bromo la 6-(3-metil-4-trifluormetil-fenil)-ciclohexanona (128 mg, 0,5 mmoles) aplicando de manera parecida el procedimiento descrito en el ejemplo 30a), obteniéndose el compuesto epigrafiado en bruto (181 mg) en forma de aceite marrón, que se emplea directamente para el paso siguiente. EM ISP (m/e) = 352,1 [(M+NH₄)⁺].

c) [3-fluor-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenil]-[4-(4-metil-3-trifluormetil-fenil)-4,5,6,7-tetrahidro-benzotiazol-2-il]-amina

20 Se obtiene el compuesto epigrafiado a partir de [3-fluor-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenil]-tiourea (45 mg, 0,18 mmoles) y 2-bromo-6-(3-metil-4-trifluormetil-fenil)-ciclohexanona en bruto (181 mg, aprox. 0,5 mmoles) aplicando de manera parecida el procedimiento descrito en el ejemplo 1b). Se obtiene en forma de sólido ligeramente amarillo (70 mg, 80%). EM ISP (m/e) = 487,3 [(M+H)⁺]; p.f. = 160-163°C.

25 **Ejemplo 33**

[4-(2-cloro-fenil)-4,5,6,7-tetrahidro-benzotiazol-2-il]-[3-fluor-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenil]-amina



a) 2-bromo-6-(2-cloro-fenil)-ciclohexanona

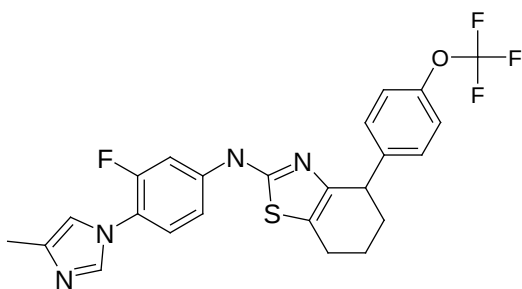
30 Se bromo la 2-(2-cloro-fenil)-ciclohexanona (104 mg, 0,5 mmoles) aplicando de manera parecida el procedimiento descrito en el ejemplo 30a), obteniéndose el compuesto epigrafiado en bruto (145 mg) en forma de aceite ligeramente marrón, que se emplea directamente para el paso siguiente. EM ISP (m/e) = 304,0 [(M+NH₄)⁺].

b) 4-(2-cloro-fenil)-4,5,6,7-tetrahidro-benzotiazol-2-il]-[3-fluor-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenil]-amina

35 Se obtiene el compuesto epigrafiado a partir de [3-fluor-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenil]-tiourea (45 mg, 0,18 mmoles) y 6-bromo-2-(2-cloro-fenil)-ciclohexanona (145 mg, aprox. 0,5 mmoles) aplicando de manera parecida el procedimiento descrito en el ejemplo 1b). Se obtiene en forma de sólido ligeramente marrón (68 mg, 76%). EM ISP (m/e) = 439,1 [(M+H)⁺]; de p.f. = 204-206°C.

Ejemplo 34

40 [3-fluor-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenil]-[4-(4-trifluormetoxi-fenil)-4,5,6,7-tetrahidro-benzotiazol-2-il]-amina



a) 2-bromo-6-(4-(trifluoromethoxy)fenil)-ciclohexanona

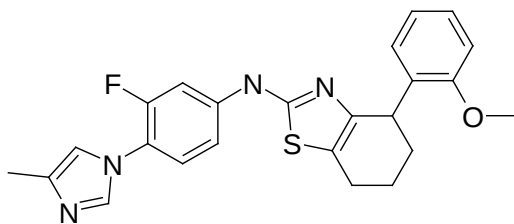
Se bromo la 2-(4-(trifluoromethoxy)fenil)-ciclohexanona (129 mg, 0,5 mmoles) aplicando de manera parecida el procedimiento descrito en el ejemplo 30a), obteniéndose el compuesto epigrafiado en bruto (170 mg) en forma de aceite marrón, que se emplea directamente para el paso siguiente. EM ISP (m/e) = 356 [(M+NH₄)⁺].

b) [3-fluor-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenil]-[4-(4-(trifluoromethoxy)fenil)-4,5,6,7-tetrahidro-benzotiazol-2-il]-amina

Se obtiene el compuesto epigrafiado a partir de [3-fluor-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenil]-tiourea (45 mg, 0,18 mmoles) y 6-bromo-2-(4-(trifluoromethoxy)fenil)-ciclohexanona en bruto (170 mg, aprox. 0,5 mmoles) aplicando de manera parecida el procedimiento descrito en el ejemplo 1b). Se obtiene en forma de sólido ligeramente marrón (57 mg, 65%). EM ISP (m/e) = 489,0 [(M+H)⁺]; de p.f. = 148-151°C.

Ejemplo 35

[3-fluor-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenil]-[4-(2-metoxi-fenil)-4,5,6,7-tetrahidro-benzotiazol-2-il]-amina



a) 2-bromo-6-(2-metoxi-fenil)-ciclohexanona

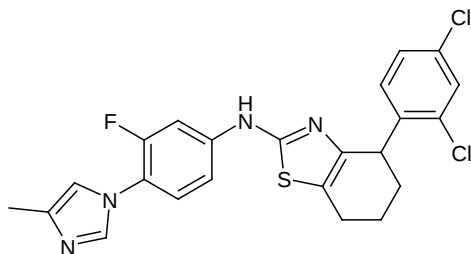
Se bromo la 2-(2-metoxi-fenil)-ciclohexanona (102 mg, 0,5 mmoles) aplicando de manera parecida el procedimiento descrito en el ejemplo 30a), obteniéndose el compuesto epigrafiado en bruto (153 mg) en forma de aceite marrón, que se emplea directamente para el paso siguiente. EM ISP (m/e) = 283,1 [(M+H)⁺].

b) [3-fluor-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenil]-[4-(2-metoxi-fenil)-4,5,6,7-tetrahidro-benzotiazol-2-il]-amina

Se obtiene el compuesto epigrafiado a partir de [3-fluor-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenil]-tiourea (45 mg, 0,18 mmoles) y 2-bromo-6-(2-metoxi-fenil)-ciclohexanona en bruto (153 mg, 0,50 mmoles) aplicando de manera parecida el procedimiento descrito en el ejemplo 1b). Se obtiene en forma de sólido ligeramente amarillo (14 mg, 18%). EM ISP (m/e) = 435,4 [(M+H)⁺]; de p.f. = 227-230°C.

Ejemplo 36

[4-(2,4-dicloro-fenil)-4,5,6,7-tetrahidro-benzotiazol-2-il]-[3-fluor-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenil]-amina



a) 2-bromo-6-(2,4-dicloro-fenil)-ciclohexanona

Se bromo la 2-(2,4-dicloro-fenil)-ciclohexanona (250 mg, 1,03 mmoles) aplicando de manera parecida el procedimiento descrito en el ejemplo 30a), obteniéndose el compuesto epigrafiado en bruto (350 mg) en forma de sólido marrón, que se emplea directamente para el paso siguiente.

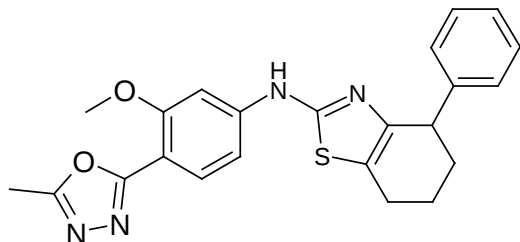
b) [4-(2,4-dicloro-fenil)-4,5,6,7-tetrahidro-benzotiazol-2-il]-[3-fluor-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenil]-amina

Se obtiene el compuesto epigrafiado a partir de [3-fluor-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenil]-tiourea (109 mg, 0,44 mmles) y 2-bromo-6-(2,4-dicloro-fenil)-ciclohexanona en bruto (350 mg, aprox. 0,5 mmoles) aplicando de manera parecida el

procedimiento descrito en el ejemplo 1b). Se obtiene en forma de sólido ligeramente marrón (118 mg, 57%). EM ISP (m/e) = 473,1 [(M+H)⁺]; de p.f. = 136-139°C.

Ejemplo 37

5 [3-metoxi-4-(5-metil-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-fenil]-(4-fenil-4,5,6,7-tetrahidro-benzotiazol-2-il)-amina



a) hidrazida del ácido 2-metoxi-4-(4-fenil-4,5,6,7-tetrahidro-benzotiazol-2-ilamino)-benzoico

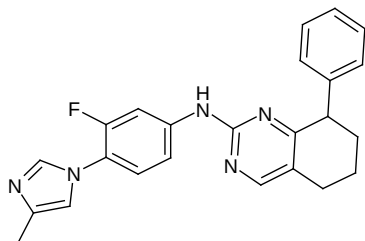
10 A una suspensión de 4-(4-fenil-4,5,6,7-tetrahidro-benzotiazol-2-ilamino)-benzoato de metilo (200 mg, 0,50 mmoles) en etanol (4 ml) se le añade hidrazina hidratada (0,6 ml) y se agita la mezcla a 90°C durante 7 horas. Se separa por filtración el precipitado blanco formado, se lava con etanol y se seca, obteniéndose el compuesto epigrafiado (130 mg, 65%) en forma de sólido blanco, que se emplea sin más purificación para el paso siguiente; de p.f. = 297-299°C. EM ISP (m/e) = 393,5 (100) (M-H)⁻.

15 b) 3-metoxi-4-(5-metil-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-fenil]-(4-fenil-4,5,6,7-tetrahidro-benzotiazol-2-il)-amina

A temperatura ambiente se añade el anhídrido acético (108 µl) a una suspensión de la hidrazida del ácido 2-metoxi-4-(4-fenil-4,5,6,7-tetrahidro-benzotiazol-2-ilamino)-benzoico (130 mg, 0,33 mmoles) en dimetilformamida (5 ml). Se agita la mezcla durante 40 horas y se concentra a sequedad. Se recoge el residuo en pentóxido de fósforo al 10% p/p (3 ml) en ácido metanosulfónico (obtenido mezclando 5 g de pentóxido de fósforo y 30 ml de ácido metanosulfónico y agitando a 90°C durante 2 h) y se agita durante 18 horas. Se vierte la mezcla sobre 75 ml de agua, se neutraliza a pH 5-6 con una solución acuosa de hidróxido sódico del 32% y se separa el precipitado por filtración. Se disuelve el sólido en acetato de etilo (30 ml), se lava cuatro veces con agua y una vez con salmuera, se seca con sulfato magnésico y se concentra con vacío, obteniéndose el compuesto epigrafiado (69 mg, 65%) en forma de sólido blanco mate. RMN-H¹ (CDCl₃, 300 MHz): δ (ppm) = 7,74(d, 1H), 7,61(d, 1H), 7,31-7,15(m, 5H), 6,82(dd, 1H), 4,03(m, 1H), 3,34(m, 3H), 2,73(m, 2H), 2,50(m, 3H), 2,14(m, 1H), 1,79(m, 3H). EM ISP (m/e) = 419,1 (100) (M+H)⁺.

Ejemplo 38

[3-fluor-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenil]-(8-fenil-5,6,7,8-tetrahidro-quinazolin-2-il)-amina



30 a) 2-[1-dimetilamino-met-(Z)-ilideno]-6-fenil-ciclohexanona

Se agita a 110°C durante 75 min una mezcla de 2-fenilciclohexanona (871 mg, 5,0 mmoles) y de tert-butoxi-bis(dimetilamino)metano (90%, 1,5 ml, 7 mmoles). Se concentra la mezcla reaccionante a sequedad a presión reducida, obteniéndose el compuesto epigrafiado en bruto (1,16 g, 100 %) en forma de aceite rojo, que se emplea directamente para el paso siguiente sin más purificación. EM ISP (m/e) = 230,2 (100) [(M+H)⁺].

35 b) N-[3-fluor-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenil]-guanidina, sal nitrato

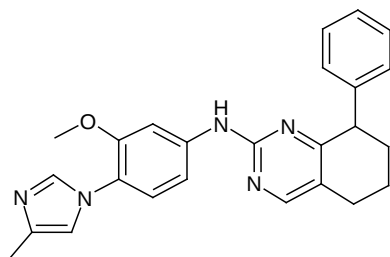
En atmósfera de nitrógeno se calienta a reflujo durante una noche una suspensión de 3-fluor-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenilamina (500 mg, 2,62 mmoles), de cianamida acuosa del 50 % (249 mg, 2,96 mmoles) y de ácido nítrico acuoso del 65 % (253 mg, 2,62 mmoles) en etanol (2,6 ml). Se añaden las mismas cantidades de cianamida y ácido nítrico y se calienta la mezcla a reflujo durante un fin de semana. Se añaden de nuevo las mismas cantidades iniciales de cianamida y de ácido nítrico y se calienta la mezcla reaccionante a reflujo durante 2 días. Después del reposo a temperatura ambiente durante 1 día se separa por filtración el sólido precipitado y se lava con etanol, obteniéndose el compuesto epigrafiado (280 mg, 36 %) en forma de sólido blanco mate. EM ISP (m/e) = 234,1 (100) [(M+H)⁺]. RMN-H¹ (DMSO-D₆, 300 MHz): δ (ppm) = 9,82 (ancha s, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,67 (t, 1H), 7,56 (s, 4H), 7,43 (d, 1H), 7,25 (s, 1H), 7,21 (d, 1H), 2,18 (s, 1H).

c) [3-fluor-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenil]-(8-fenil-5,6,7,8-tetrahidro-quinazolin-2-il)-amina

A una suspensión de N-[3-fluor-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenil]-guanidina, sal nitrato (100 mg, 0,34 mmoles) y 2-[1-dimetilamino-met-(Z)-ilideno]-6-fenil-ciclohexanona en bruto (174 mg, 0,76 mmoles) en etanol (2 ml) se le añade la trietil-amina (159 mg, 1,58 mmoles). Se calienta la mezcla a reflujo en atmósfera de nitrógeno durante 2 días. Después de enfriar a temperatura ambiente se evapora el disolvente a presión reducida y se purifica el residuo por cromatografía de columna a través de gel de sílice empleando como eluyente diclorometano/metanol (19:1 v/v), obteniéndose el compuesto epigrafiado (33 mg, 24 %) en forma de goma amarilla. EM ISP (m/e) = 400,3 (100) [(M+H)⁺]. RMN-H¹ (DMSO-D₆, 300 MHz): δ (ppm) = 9,78 (s, 1H), 8,37 (s, 1H), 7,74 (d, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,09 – 7,33 (m, 8H), 4,11 (t, 1H), 2,74 (m, 2H), 2,14 (s, 3H), 1,69 – 1,95 (m, 3H).

Ejemplo 39

[3-metoxi-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenil]-(8-fenil-5,6,7,8-tetrahidro-quinazolin-2-il)-amina



a) N-[3-metoxi-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenil]-guanidina, sal dinitrato

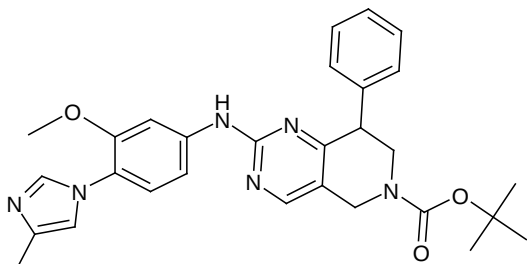
A una solución de 3-metoxi-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenilamina (5,08 g (25,0 mmoles)) en etanol (25 ml) se le añade a temperatura ambiente la cianamida (3,15 g, 75 mmoles) disuelta en agua (3,2 ml) y después una solución acuosa de ácido clorhídrico del 37 % (4,9 g, 50 mmoles). Se calienta la solución a reflujo durante 3 horas. Se añade más cianamida (2,1 g) en agua (2,1 ml) y solución acuosa de ácido clorhídrico del 37 % (2,8 ml) y se calienta la mezcla a reflujo durante 2 horas más. Se añade a temperatura ambiente ácido nítrico acuoso del 65 % (3,5 ml, 50 mmoles). Se agita la mezcla reaccionante a temperatura ambiente durante 30 minutos y se separa por filtración el precipitado formado, se lava con etanol y éter de dietilo. Se seca el sólido a presión reducida a temperatura ambiente, obteniéndose el compuesto epigrafiado (5,42 g, 58 %) en forma de sólido blanco. EM ISP (m/e) = 246,1 (100) [(M+H)⁺]. RMN-H¹ (DMSO-D₆, 300 MHz): δ (ppm) = 10,17 (s, 1H), 9,34 (s, 1H), 8,40 (ancha s, 2H), 7,67 (ancha s, 4H), 7,63 (d, 1H), 7,21 (s, 1H), 6,99 (d, 1H), 3,88 (s, 3H), 2,35 (s, 3H).

b) [3-metoxi-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenil]-(8-fenil-5,6,7,8-tetrahidro-quinazolin-2-il)-amina

A una suspensión de N-[3-metoxi-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenil]-guanidina, sal dinitrato (74,3 mg, 0,20 mmoles) y de 2-[1-dimetilamino-met-(Z)-ilideno]-6-fenil-ciclohexanona en bruto (137,6 mg, 0,60 mmoles) en etanol (2 ml) se le añade la trietil-amina (40,5 mg, 0,40 mmoles). Se calienta la mezcla a reflujo en atmósfera de nitrógeno durante una noche. Después de enfriar a temperatura ambiente se evapora el disolvente a presión reducida y se purifica el residuo dos veces por cromatografía de columna a través de gel de sílice empleando como eluyente diclorometano/metanol (19:1 v/v), obteniéndose el compuesto epigrafiado (44 mg, 53 %) en forma de sólido amarillo pálido. EM ISP (m/e) = 412,3 (100) [(M+H)⁺]. RMN-H¹ (DMSO-D₆, 300 MHz): δ (ppm) = 9,54 (s, 1H), 8,36 (s, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,57 (s, 1H), 7,38 (t, 2H), 7,20 (t, 1H), 7,02 – 7,14 (m, 4H), 6,94 (s, 3H), 4,13 (t, 1H), 3,37 (s, 3H), 2,73 (m, 2H), 2,18 (m, 1H), 2,11 (s, 3H), 1,65 – 1,89 (m, 3H).

Ejemplo 40

2-[3-metoxi-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenilamino]-8-fenil-7,8-dihidro-5H-pirido[4,3-d]pirimidina-6-carboxilato de tert-butilo



a) 3-[1-dimetilamino-met-(Z)-ilideno]-4-oxo-5-fenil-piperidina-1-carboxilato de tert-butilo

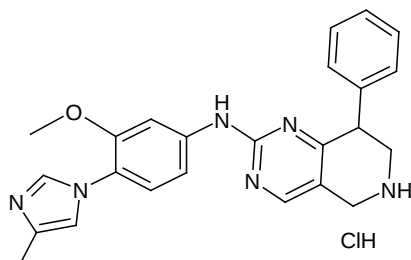
Se agita a 110°C durante 2 horas una mezcla de 1-boc-3-fenil-piperidin-4-ona (100 mg, 0,35 mmoles) y tert-butoxi-bis(dimetilamino)metano (94 mg, 0,48 mmoles). Se concentra la mezcla reaccionante a sequedad, se trata dos veces

con tolueno y se concentra a presión reducida a sequedad, obteniéndose el compuesto epigrafiado (215 mg, 188 %) en forma de aceite marrón, que se emplea directamente para el paso siguiente sin más purificación. EM ISP (m/e) = 331,4 (79) [(M+H)⁺], 275,1 (100) [(M-isobuteno +H)⁺].

b) 2-[3-metoxi-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenilamino]-8-fenil-7,8-dihidro-5H-pirido[4,3-d]pirimidina-6-carboxilato de tert-butilo
A una suspensión de N-[3-metoxi-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenil]-guanidina, sal dinitrato (107 mg, 0,29 mmoles) y de 3-[1-dimetilamino-met-(Z)-ilideno]-4-oxo-5-fenil-piperidina-1-carboxilato de tert-butilo en bruto (214 mg, 0,65 mmoles) en etanol (3 ml) se le añade la trietil-amina (136 mg, 1,35 mmoles). Se calienta la mezcla a reflujo en atmósfera de nitrógeno durante 2 días. Después de enfriar a temperatura ambiente se evapora el disolvente a presión reducida y se purifica el residuo por cromatografía de columna a través de gel de sílice empleando como eluyente diclorometano/metanol (19:1 v/v), obteniéndose el compuesto epigrafiado (84 mg, 57 %) en forma de goma marrón. EM ISN (m/e) = 511,7 (100) [(M-H)⁻]. RMN-H¹ (DMSO-D₆, 300 MHz): δ (ppm) = 9,74 (s, 1H), 8,52 (s, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,59 (s, 1H), 7,09 – 7,30 (m, 7H), 4,82 & 4,34 (2 ancha m, 1H), 4,18 (t, 1H), 3,98 & 3,68 (2 ancha m, 3H), 3,47 (s, 3H), 2,12 (s, 3H), 1,13 (ancha s, 9H).

Ejemplo 41

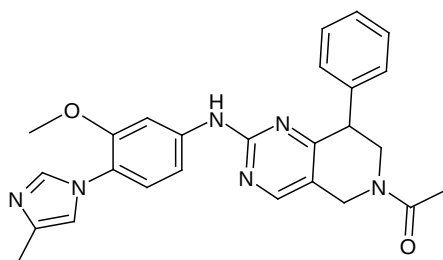
[3-metoxi-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenil]-(8-fenil-5,6,7,8-tetrahidro-pirido[4,3-d]pirimidin-2-il)-amina, clorhidrato



A una solución de 2-[3-metoxi-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenilamino]-8-fenil-7,8-dihidro-5H-pirido[4,3-d]pirimidina-6-carboxilato de tert-butilo (75 mg, 0,15 mmoles) en diclorometano (1,5 ml) se le añade a 0°C cloruro de hidrógeno 2M (0,73 ml) en éter de dietilo. Se agita la mezcla reaccionante a temperatura ambiente durante una noche. Se evapora el disolvente a presión reducida, obteniéndose el compuesto epigrafiado (70 mg, 100 %) en forma de sólido amarillo. EM ISP (m/e) = 413,4 (100) [(M+H)⁺]. RMN-H¹ (DMSO-D₆, 300 MHz): δ (ppm) = 10,01 (m, 2H), 9,23 (s, 1H), 8,57 (s, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,59 (s, 1H), 7,26 – 7,38 (m, 6H), 7,15 (d, 1H), 4,56 (dd, 1H), 4,37 (m, 2H), 3,64 (m, 1H), 3,42 (m, 1H), 3,38 (s, 3H), 2,32 (s, 3H).

Ejemplo 42

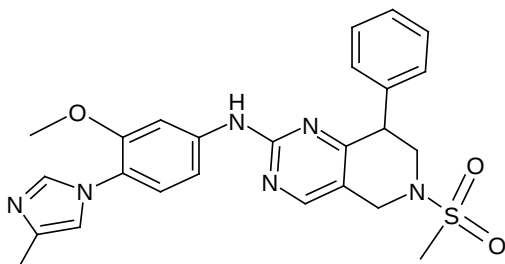
1-[2-[3-metoxi-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenilamino]-8-fenil-7,8-dihidro-5H-pirido[4,3-d]pirimidin-6-il]-etanona



A una suspensión de [3-metoxi-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenil]-(8-fenil-5,6,7,8-tetrahidro-pirido[4,3-d]pirimidin-2-il)-amina, clorhidrato (65 mg, 0,15 mmoles) en cloruro de metileno (2 ml) se le añade a temperatura ambiente la N,N-diisopropil-etil-amina (28 mg, 0,22 mmoles) y pasados 2 minutos el cloruro de acetilo (12,5 mg, 0,16 mmoles). Se agita la mezcla reaccionante a temperatura ambiente durante una noche. Se evapora el disolvente a presión reducida y se purifica el residuo por cromatografía de columna a través de gel de sílice empleando como eluyente diclorometano/metanol (19:1 v/v), obteniéndose el compuesto epigrafiado (20 mg, 30 %) en forma de goma amarilla. EM ISP (m/e) = 455,3 (100) [(M+H)⁺]. RMN-H¹ (CDCl₃, 300 MHz): δ (ppm) = 8,38 (s, 1H), 7,61 (s, 1H), 7,56 (s, 1H), 7,20 – 7,33 (m, 3H), 7,05 – 7,08 (m, 3H), 6,81 (s, 1H), 6,79 (d, 1H), 5,18 (d, 1H), 4,46 (d, 1H), 4,21 (t, 1H), 3,90 (m, 2H), 3,46 (s, 3H), 2,27 (s, 3H), 1,71 (s, 3H).

Ejemplo 43

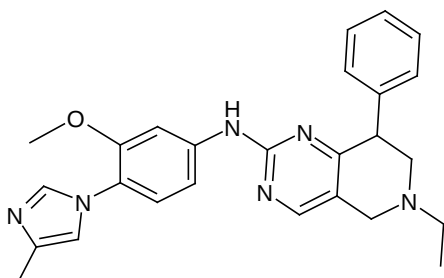
(6-metanosulfonil-8-fenil-5,6,7,8-tetrahidro-pirido[4,3-d]pirimidin-2-il)-[3-metoxi-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenil]-amina



5 A una suspensión de [3-metoxi-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenil]-(8-fenil-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidin-2-il)-amina, clorhidrato (75 mg, 0,17 mmoles) en cloruro de metileno (2 ml) se le añade a temperatura ambiente N,N-diisopropil-etil-
 10 amina (33 mg, 0,25 mmoles) y cloruro de metanosulfonilo (21,3 mg, 0,18 mmoles). Se agita la mezcla reaccionante a temperatura ambiente durante una noche. Se evapora el disolvente a presión reducida y se purifica el residuo por cromatografía de columna a través de gel de sílice empleando como eluyente diclorometano/metanol (19:1 v/v), obteniéndose el compuesto epigrafiado (13 mg, 16 %) en forma de sólido amarillo. EM ISP (m/e) = 491,0 (100) [(M+H)⁺]. RMN-H¹ (CDCl₃, 300 MHz): δ (ppm) = 8,33 (s, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,59 (s, 1H), 7,26 – 7,35 (m, 3H), 7,17 (d, 2H), 7,05 (d, 1H), 6,82 (s, 1H), 6,77 (d, 1H), 4,56 (d, 1H), 4,46 (d, 1H), 4,32 (t, 1H), 3,97 (dd, 1H), 3,43 (dd, 1H), 3,38 (s, 3H), 2,80 (s, 3H), 2,30 (s, 3H).

Ejemplo 44

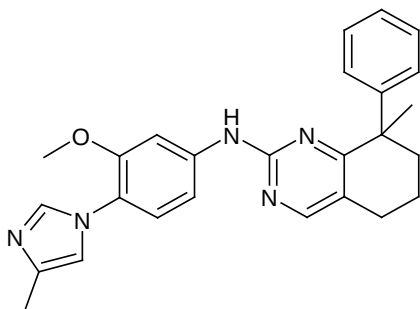
(6-etil-8-fenil-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidin-2-il)-[3-metoxi-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenil]-amina



15 A una suspensión de [3-metoxi-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenil]-(8-fenil-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidin-2-il)-amina, clorhidrato (75 mg, 0,17 mmoles) en tetrahidrofurano (3,3 ml) se le añade a temperatura ambiente N,N-diisopropil-etil-
 20 amina (43 mg, 0,33 mmoles). Después de agitar a temperatura ambiente durante 5 minutos se añaden el acetaldehído (8,1 mg, 0,18 mmoles), ácido acético (20 mg, 0,33 mmoles) y triacetoxiborhidruro sódico (106 mg, 0,50 mmoles). Se agita la mezcla reaccionante a temperatura ambiente durante una noche. Se evapora el disolvente a presión reducida y se purifica el residuo por cromatografía de columna a través de gel de sílice empleando como eluyente diclorometano/metanol (95:5 v/v), obteniéndose el compuesto epigrafiado (45 mg, 61 %) en forma de goma amarilla. EM ISN (m/e) = 439,6 (100) [(M-H)⁻]. RMN-H¹ (CDCl₃, 300 MHz): δ (ppm) = 8,24 (s, 1H), 7,62 (s, 1H), 7,54 (s, 1H), 7,20 – 7,34 (m, 5H), 7,02 (d, 1H), 6,79 (s, 1H), 6,70 (d, 1H), 4,24 (m, 1H), 3,76 (d, 1H), 3,54 (d, 1H), 3,33 (s, 3H), 3,20 (dd, 1H), 2,60 (m, 3H), 2,67 (s, 3H), 1,17 (t, 3H).

Ejemplo 45

[3-metoxi-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenil]-(8-metil-8-fenil-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-2-il)-amina



30 a) 6-[1-dimetilamino-metilideno]-2-metil-2-fenilciclohexanona
 Se agita a 110°C durante 1,5 h una mezcla 2-metil-2-fenilciclohexanona (94 mg, 0,5 mmoles) y tert-butoxi-bis-(dimetilamino)-metano (0,16 ml, 0,77 mmoles), después se enfría y se concentra a presión reducida. Se añade tolueno

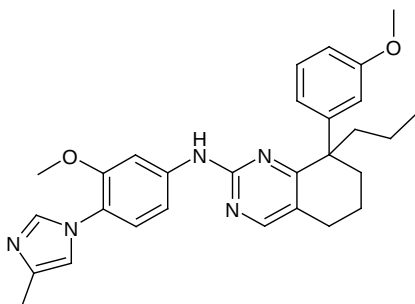
(3 ml) al residuo y se concentra de nuevo la solución, obteniéndose el compuesto epigrafiado (124 mg) en forma de aceite rojo, que se emplea sin más purificación. EM ISP (m/e) = 244,4 [(M+H)⁺].

b) [3-metoxi-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenil]-(8-metil-8-fenil-5,6,7,8-tetrahidro-quinazolin-2-il)-amina

- 5 Se calienta a reflujo durante 18 h una mezcla de 6-[1-dimetilamino-metilideno]-2-metil-2-fenilciclohexanona (103 mg, 0,42 mmoles), N-[3-metoxi-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenil]-guanidina, dinitrato (157 mg, 0,42 mmoles) y trietilamina (0,29 ml, 2,1 mmoles) en etanol (1 ml). Se enfría la mezcla, se diluye con acetato de etilo (30 ml) y después se lava con una solución acuosa saturada de carbonato sódico (10 ml) y con salmuera (10 ml). Se seca la fase orgánica con sulfato sódico y se concentra a presión reducida. Se purifica el material restante por cromatografía de columna a través de gel de sílice empleando como eluyente diclorometano/metanol (20:1 v/v), obteniéndose el compuesto epigrafiado (34 mg, 19%). EM ISP (m/e) = 426,1 [(M+H)⁺]; de p.f. = 207-209°C.

Ejemplo 46

[3-metoxi-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenil]-[8-(3-metoxi-fenil)-8-propil-5,6,7,8-tetrahidro-quinazolin-2-il]-amina



15

a) 2-(3-metoxi-fenil)-2-propil-ciclohexanona

- Durante 10 min se añade una solución de 2-(3-metoxi-fenil)-ciclohexanona (2,04 g, 10,0 mmoles) en N,N-dimetilformamida (10 ml) a una mezcla de hidruro sódico (0,29 g, 12,0 mmoles) en N,N-dimetilformamida (4 ml), manteniendo la temperatura por debajo de 30°C. Se agita la mezcla reaccionante a 20-25°C durante 2 h. Durante 10 min se añade a 20-25°C una solución de 1-yodo-propano (1,17 ml, 12,0 mmoles) en N,N-dimetilformamida (2 ml). Se agita la mezcla durante 18 h, y entonces se le añade lentamente etanol (2 ml). Se agita la mezcla durante 0,5 h y se vierte sobre agua-hielo. Se extrae la mezcla con diclorometano. Se separa la fase orgánica, se lava con agua y se seca con sulfato sódico. Se eliminan los disolventes a presión reducida y se purifica el aceite restante por cromatografía de columna a través de gel de sílice empleando como eluyente heptano/éter de dietilo (4:1, v/v), obteniéndose el compuesto epigrafiado (0,74 g, aprox. 30 %) en forma de aceite amarillo pálido. EM ISP (m/e) = 247,3 [(M+H)⁺].

25

b) 6-[1-dimetilamino-metilideno]-2-(3-metoxi-fenil)-2-propil-ciclohexanona

- Se hace reaccionar la 2-(3-metoxi-fenil)-2-propil-ciclohexanona (101 mg, 0,41 mmoles) con tert-butoxi-bis-(dimetilamino)-metano aplicando de manera parecida el procedimiento descrito en el ejemplo 45a), obteniéndose el compuesto epigrafiado en bruto (124 mg) en forma de aceite rojo, que se emplea directamente para el paso siguiente. EM ISP (m/e) = 302,1 [(M+H)⁺].

30

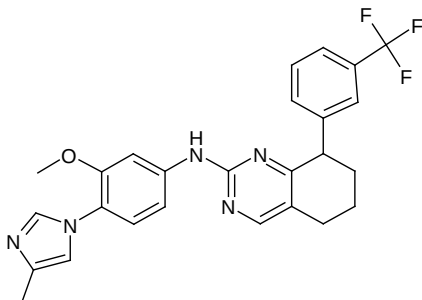
c) [3-metoxi-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenil]-[8-(3-metoxi-fenil)-8-propil-5,6,7,8-tetrahidro-quinazolin-2-il]-amina

- Se obtiene el compuesto epigrafiado a partir de 6-[1-dimetilamino-metilideno]-2-(3-metoxi-fenil)-2-propil-ciclohexanona (101 mg, 0,33 mmoles) y N-[3-metoxi-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenil]-guanidina, dinitrato (124 mg, 0,33 mmoles) aplicando de manera parecida el procedimiento descrito en el ejemplo 45b). Se obtiene en forma de sólido blanco (24 mg, 15%). EM ISP (m/e) = 484,5 [(M+H)⁺]; de p.f. = 166-168°C.

35

Ejemplo 47

[3-metoxi-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenil]-[8-(3-trifluormetil-fenil)-5,6,7,8-tetrahidro-quinazolin-2-il]-amina



40

a) 6-[1-dimetilamino-metilideno]-2-(3-trifluormetil-fenil)-ciclohexanona

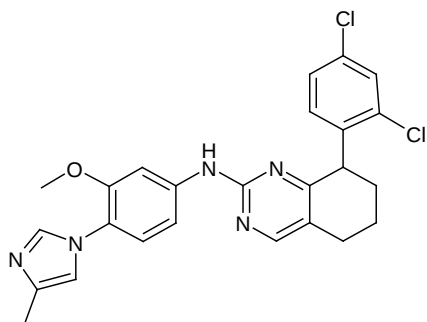
Se hace reaccionar la 2-(3-trifluormetil-fenil)-ciclohexanona (106 mg, 0,44 mmoles) con tert-butoxi-bis-(dimetilamino)-metano aplicando de manera parecida el procedimiento descrito en el ejemplo 45a), obteniéndose el compuesto epigrafiado en bruto (132 mg) en forma de aceite rojo, que se emplea directamente para el paso siguiente. EM ISP (m/e) = 298,0 [(M+H)⁺]

b) [3-metoxi-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenil]-[8-(3-trifluormetil-fenil)-5,6,7,8-tetrahidro-quinazolin-2-il]-amina

Se obtiene el compuesto epigrafiado a partir de 6-[1-dimetilamino-metilideno]-2-(3-trifluormetil-fenil)-ciclohexanona (132 g, 0,44 mmoles) y N-[3-metoxi-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenil]-guanidina, dinitrato (163 mg, 0,44 mmoles) aplicando de manera parecida el procedimiento descrito en el ejemplo 45b). Se obtiene en forma de sólido blanco mate (62 mg, 29%). EM ISP (m/e) = 480,1 [(M+H)⁺]; de p.f. = 213-215°C.

Ejemplo 48

[8-(2,4-dicloro-fenil)-5,6,7,8-tetrahidro-quinazolin-2-il]-[3-metoxi-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenil]-amina



a) 6-[1-dimetilamino-metilideno]-2-(2,4-dicloro-fenil)-ciclohexanona

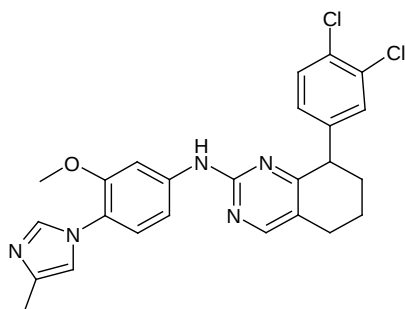
Se hace reaccionar la 2-(2,4-dicloro-fenil)-ciclohexanona (101 mg, 0,42 mmoles) con tert-butoxi-bis-(dimetilamino)-metano aplicando de manera parecida el procedimiento descrito en el ejemplo 45a), obteniéndose el compuesto epigrafiado en bruto (105 mg) en forma de aceite rojo, que se emplea directamente para el paso siguiente. EM ISP (m/e) = 298,3 [(M+H)⁺].

b) [8-(2,4-dicloro-fenil)-5,6,7,8-tetrahidro-quinazolin-2-il]-[3-metoxi-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenil]-amina

Se obtiene el compuesto epigrafiado a partir de 6-[1-dimetilamino-metilideno]-2-(2,4-dicloro-fenil)-ciclohexanona (105 mg, 0,35 mmoles) y N-[3-metoxi-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenil]-guanidina, dinitrato (131 mg, 0,35 mmoles) aplicando de manera parecida el procedimiento descrito en el ejemplo 45b). Se obtiene en forma de sólido blanco mate (19 mg, 11%). EM ISP (m/e) = 480,1 [(M+H)⁺]; de p.f. = 256-258°C.

Ejemplo 49

[8-(3,4-dicloro-fenil)-5,6,7,8-tetrahidro-quinazolin-2-il]-[3-metoxi-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenil]-amina



a) 6-[1-dimetilamino-metilideno]-2-(3,4-dicloro-fenil)-ciclohexanona (U12a)

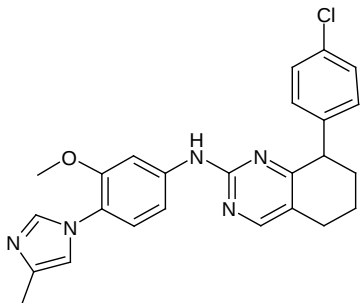
Se hace reaccionar la 2-(3,4-dicloro-fenil)-ciclohexanona (101 mg, 0,42 mmoles) con tert-butoxi-bis-(dimetilamino)-metano aplicando de manera parecida el procedimiento descrito en el ejemplo 45a), obteniéndose el compuesto epigrafiado en bruto (119 mg) en forma de aceite rojo, que se emplea directamente para el paso siguiente. EM ISP (m/e) = 298,0 [(M+H)⁺].

b) [8-(3,4-dicloro-fenil)-5,6,7,8-tetrahidro-quinazolin-2-il]-[3-metoxi-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenil]-amina

Se obtiene el compuesto epigrafiado a partir de 6-[1-dimetilamino-metilideno]-2-(3,4-dicloro-fenil)-ciclohexanona (119 mg, 0,40 mmoles) y N-[3-metoxi-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenil]-guanidina, dinitrato (148 mg, 0,40 mmoles) aplicando de manera parecida el procedimiento descrito en el ejemplo 45b). Se obtiene en forma de sólido blanco mate (92 mg, 48%). EM ISP (m/e) = 480,0 [(M+H)⁺]; de p.f. = 167-169°C.

Ejemplo 50

[8-(4-cloro-fenil)-5,6,7,8-tetrahidro-quinazolin-2-il]-[3-metoxi-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenil]-amina



5 a) 6-[1-dimetilamino-metilideno]-2-(4-cloro-fenil)-ciclohexanona (U15a)

Se hace reaccionar la 2-(4-cloro-fenil)-ciclohexanona (104 mg, 0,5 mmoles) con tert-butoxi-bis-(dimetilamino)-metano aplicando de manera parecida el procedimiento descrito en el ejemplo 45a), obteniéndose el compuesto epigrafiado en bruto (134 mg) en forma de aceite rojo, que se emplea directamente para el paso siguiente. EM ISP (m/e) = 264,0 [(M+H)⁺].

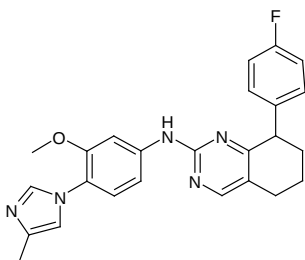
10

b) [8-(4-cloro-fenil)-5,6,7,8-tetrahidro-quinazolin-2-il]-[3-metoxi-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenil]-amina

Se obtiene el compuesto epigrafiado a partir de 6-[1-dimetilamino-metilideno]-2-(4-cloro-fenil)-ciclohexanona (134 mg, 0,50 mmoles) y N-[3-metoxi-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenil]-guanidina, dinitrato (186 mg, 0,50 mmoles) aplicando de manera parecida el procedimiento descrito en el ejemplo 45b). Se obtiene en forma de sólido blanco mate (69 mg, 31%).

15 EM ISP (m/e) = 446,1 [(M+H)⁺]; de p.f. = 210-212°C.**Ejemplo 51**

[8-(4-fluor-fenil)-5,6,7,8-tetrahidro-quinazolin-2-il]-[3-metoxi-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenil]-amina



20 a) 6-[1-dimetilamino-metilideno]-2-(4-fluor-fenil)-ciclohexanona (U11a)

Se hace reaccionar la 2-(4-fluor-fenil)-ciclohexanona (102 mg, 0,53 mmoles) con tert-butoxi-bis-(dimetilamino)-metano aplicando de manera parecida el procedimiento descrito en el ejemplo 45a), obteniéndose el compuesto epigrafiado en bruto (143 mg) en forma de aceite rojo, que se emplea directamente para el paso siguiente. EM ISP (m/e) = 248,1 [(M+H)⁺].

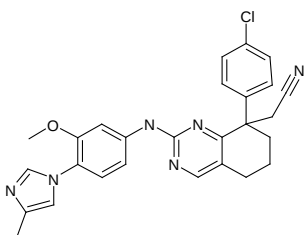
25

b) [8-(4-fluor-fenil)-5,6,7,8-tetrahidro-quinazolin-2-il]-[3-metoxi-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenil]-amina

Se obtiene el compuesto epigrafiado a partir de 6-[1-dimetilamino-metilideno]-2-(4-fluor-fenil)-ciclohexanona (143 mg, 0,53 mmoles) y N-[3-metoxi-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenil]-guanidina, dinitrato (195 mg, 0,53 mmoles) aplicando de manera parecida el procedimiento descrito en el ejemplo 45b). Se obtiene en forma de sólido blanco mate (71 mg, 31%).

30 EM ISP (m/e) = 430,5 [(M+H)⁺]; de p.f. = 191-193°C.**Ejemplo 52**

{8-(4-cloro-fenil)-2-[3-metoxi-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenilamino]-5,6,7,8-tetrahidro-quinazolin-8-il}-acetonitrilo



a) [1-(4-clorofenil)-2-oxo-ciclohexil]-acetonitrilo

Se añade lentamente una solución de 2-(4-clorofenil)-ciclohexanona (100 g, 0,48 moles) en N,N-dimetilformamida (0,5 l) a una mezcla de hidruro sódico (13,8 g, 0,78 moles) en N,N-dimetilformamida (0,2 l), manteniendo la temperatura por debajo de 40°C. Se agita la mezcla reaccionante a 20-25°C durante 1,5 h, formándose un precipitado. Se diluye la mezcla con N,N-dimetilformamida (0,2 l) y después se le añade lentamente, enfriando, una solución de cloroacetonitrilo (43,0 g, 0,57 moles) en N,N-dimetilformamida (0,1 l) durante 0,5 h, manteniendo la temperatura por debajo de 25°C. Se agita la mezcla durante 18 h y después se le añade lentamente etanol (50 ml). Se agita la mezcla durante 0,5 h y se vierte sobre agua-hielo. Se extrae la mezcla con diclorometano. Se separa la fase orgánica, se lava con agua y se seca con sulfato sódico. Se eliminan los disolventes a presión reducida y se purifica el aceite restante por cromatografía de columna a través de gel de sílice empleando como eluyente heptano/éter de dietilo (4:1, v/v), obteniéndose el compuesto epigrafiado (40,8 g, 34 %) en forma de sólido blanco (recristalizado en éter de dietilo/hexano); de p.f. = 86-87°C.

b) [1-(4-cloro-fenil)-3-[1-dimetilamino-metilideno]-2-oxo-ciclohexil]-acetonitrilo

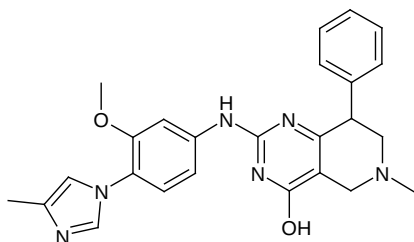
Se hace reaccionar el [1-(4-clorofenil)-2-oxo-ciclohexil]-acetonitrilo (101 mg, 0,43 mmoles) con tert-butoxi-bis-(dimetilamino)-metano aplicando de manera parecida el procedimiento descrito en el ejemplo 45a), obteniéndose el compuesto epigrafiado en bruto (149 mg) en forma de aceite rojo, que se emplea directamente para el paso siguiente.

c) {8-(4-cloro-fenil)-2-[3-metoxi-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenilamino]-5,6,7,8-tetrahidro-quinazolin-8-il}-acetonitrilo

Se obtiene el compuesto epigrafiado a partir de [1-(4-cloro-fenil)-3-[1-dimetilamino-metilideno]-2-oxo-ciclohexil]-acetonitrilo (118 mg, 0,39 mmoles) y N-[3-metoxi-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenil]-guanidina, dinitrato (124 mg, 0,33 mmoles) aplicando de manera parecida el procedimiento descrito en el ejemplo 45b). Se obtiene en forma de sólido blanco mate (114 mg, 71%). EM ISP (m/e) = 485,5 [(M+H)⁺]; de p.f. = 156-158°C.

Ejemplo 53

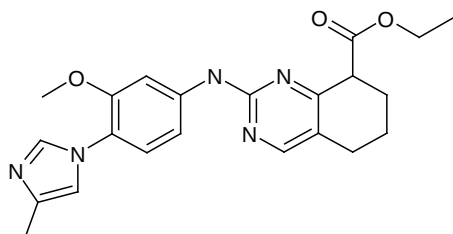
2-[3-metoxi-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenilamino]-6-metil-8-fenil-5,6,7,8-tetrahidro-pirido[4,3-d]pirimidin-4-ol



Se calienta a 78°C durante 18 h una mezcla de 1-metil-4-oxo-5-fenil-piperidina-3-carboxilato de etilo, clorhidrato (89 mg, 0,3 mmoles), N-[3-metoxi-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenil]-guanidina, dinitrato (111 mg, 0,33 mmoles) y trietilamina (0,21 ml, 1,5 mmoles) en etanol (2 ml). Se enfría la mezcla, se diluye con acetato de etilo (40 ml) y se lava con una solución acuosa saturada de carbonato sódico (10 ml) y con salmuera (10 ml). Se seca la fase orgánica con sulfato sódico y se concentra a presión reducida. Se purifica el material restante por cromatografía de columna a través de gel de sílice empleando como eluyente acetato de etilo/0-30% de etanol, obteniéndose el compuesto epigrafiado (43 mg, 32%) en forma de sólido marrón (cristalizado en acetato de etilo/ ciclohexano). EM ISP (m/e) = 443,5 [(M+H)⁺]; de p.f. = 152-155°C.

Ejemplo 54

2-[3-metoxi-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenilamino]-5,6,7,8-tetrahidro-quinazolina-8-carboxilato de etilo



a) 3-[1-dimetilamino-metilideno]-2-oxo-ciclohexanocarboxilato de etilo

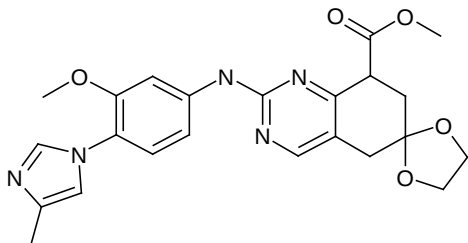
Se hace reaccionar el 2-oxo-ciclohexanocarboxilato de etilo (38 mg, 0,22 mmoles) con tert-butoxi-bis-(dimetilamino)-metano aplicando de manera parecida el procedimiento descrito en el ejemplo 45a), obteniéndose el compuesto epigrafiado en bruto (49 mg) en forma de aceite amarillo, que se emplea directamente para el paso siguiente. EM ISP (m/e) = 226,1 [(M+H)⁺].

b) 2-[3-metoxi-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenilamino]-5,6,7,8-tetrahidro-quinazolina-8-carboxilato de etilo

Se obtiene el compuesto epigrafiado a partir de 3-[1-dimetilamino-metilideno]-2-oxo-ciclohexanocarboxilato de etilo (49 mg, 0,22 mmoles) y N-[3-metoxi-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenil]-guanidina, dinitrato (55 mg, 0,15 mmoles) aplicando de manera parecida el procedimiento descrito en el ejemplo 45b). Se obtiene en forma de sólido amarillo pálido (8 mg, 10%). EM ISP (m/e) = 408,4 [(M+H)⁺]; de p.f. = 162-164°C.

Ejemplo 55

6,6-etilendioxi-2-[3-metoxi-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenilamino]-5,6,7,8-tetrahidro-quinazolina-8-carboxilato de metilo



a) 9-[1-dimetilamino-metilideno]-8-oxo-1,4-dioxa-espiro[4.5]decano-7-carboxilato de metilo

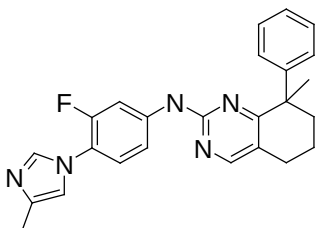
Se hace reaccionar el 8-oxo-1,4-dioxa-espiro[4.5]decano-7-carboxilato de metilo (64 mg, 0,3 mmoles) con tert-butoxi-bis-(dimetilamino)-metano aplicando de manera parecida el procedimiento descrito en el ejemplo 45a), obteniéndose el compuesto epigrafiado en bruto (80 mg) en forma de aceite rojo, que se emplea directamente para el paso siguiente. EM ISP (m/e) = 270,3 [(M+H)⁺].

b) 6,6-etilendioxi-2-[3-metoxi-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenilamino]-5,6,7,8-tetrahidro-quinazolina-8-carboxilato de metilo

Se obtiene el compuesto epigrafiado a partir de 9-[1-dimetilamino-metilideno]-8-oxo-1,4-dioxa-espiro[4.5]decano-7-carboxilato de metilo (80 mg, 0,3 mmoles) y N-[3-metoxi-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenil]-guanidina, dinitrato (83 mg, 0,22 mmoles) aplicando de manera parecida el procedimiento descrito en el ejemplo 45b). Se obtiene en forma de sólido amarillo pálido (37 mg, 27%). EM ISP (m/e) = 452,1 [(M+H)⁺]; de p.f. = 180-182°C.

Ejemplo 56

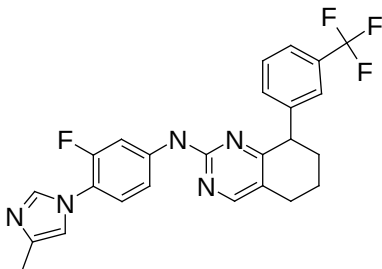
[3-fluor-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenil]-(8-metil-8-fenil-5,6,7,8-tetrahidro-quinazolin-2-il)-amina



Se obtiene el compuesto epigrafiado a partir de 6-[1-dimetilamino-metilideno]-2-metil-2-fenilciclohexanona (117 mg, 0,48 mmoles) y N-[3-fluor-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenil]-guanidina, dinitrato (130 mg, 0,36 mmoles) aplicando de manera parecida el procedimiento descrito en el ejemplo 48b). Se obtiene en forma de sólido amarillo pálido (44 mg, 30%). EM ISP (m/e) = 414,4 [(M+H)⁺]; de p.f. = 157-158°C.

Ejemplo 57

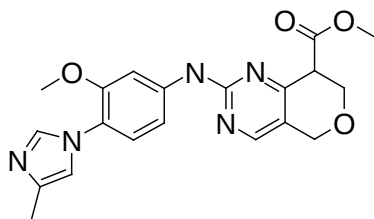
[3-fluor-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenil]-[8-(3-trifluormetil-fenil)-5,6,7,8-tetrahidro-quinazolin-2-il]-amina



Se obtiene el compuesto epigrafiado a partir de la 6-[1-dimetilamino-metilideno]-2-(3-trifluormetil-fenil)-ciclohexanona en bruto (172 mg, 0,5 mmoles) y N-[3-fluor-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenil]-guanidina, dinitrato (134 mg, 0,37 mmoles) aplicando de manera parecida el procedimiento descrito en el ejemplo 45b). Se obtiene en forma de sólido amarillo pálido (106 mg, 61%). EM ISP (m/e) = 468,3 [(M+H)⁺]; de p.f. = 207-209°C.

Ejemplo 58

2-[3-metoxi-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenilamino]-7,8-dihidro-5H-pirano[4,3-d]pirimidina-8-carboxilato de metilo



a) 5-[1-dimetilamino-metilideno]-4-oxo-tetrahidro-pirano-3-carboxilato de metilo

- 5 Se hace reaccionar el 4-oxo-tetrahidro-pirano-3-carboxilato de metilo (74 mg, 0,47 mmoles) con tert-butoxi-bis-(dimetilamino)-metano aplicando de manera parecida el procedimiento descrito en el ejemplo 45a), obteniéndose el compuesto epigrafiado en bruto (101 mg) en forma de aceite rojo, que se emplea directamente para el paso siguiente. EM ISP (m/e) = 214,4 [(M+H)⁺].

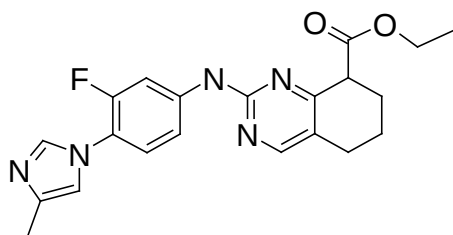
b) 2-[3-metoxi-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenilamino]-7,8-dihidro-5H-pirano[4,3-d]pirimidina-8-carboxilato de metilo

- 10 Se obtiene el compuesto epigrafiado a partir de 5-[1-dimetilamino-metilideno]-4-oxo-tetrahidro-pirano-3-carboxilato de metilo en bruto (97 mg, 0,45 mmoles) y N-[3-metoxi-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenil]-guanidina, dinitrato (114 mg, 0,31 mmoles) aplicando de manera parecida el procedimiento descrito en el ejemplo 45b). Se obtiene en forma de aceite amarillo pálido (8 mg, 7%). EM ISP (m/e) = 396,4 [(M+H)⁺].

15

Ejemplo 59

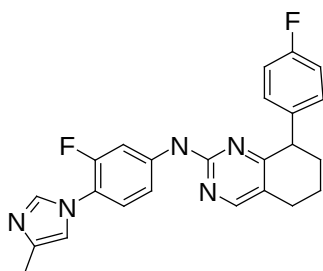
2-[3-fluor-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenilamino]-5,6,7,8-tetrahidro-quinazolina-8-carboxilato de etilo



- 20 Se obtiene el compuesto epigrafiado a partir de 3-[1-dimetilamino-metilideno]-2-oxo-ciclohexanocarboxilato de etilo en bruto (165 mg, 0,5 mmoles) y N-[3-fluor-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenil]-guanidina, dinitrato (134 mg, 0,37 mmoles) aplicando de manera parecida el procedimiento descrito en el ejemplo 45b). Se obtiene en forma de sólido blanco mate (27 mg, 18%). EM ISP (m/e) = 396,4 [(M+H)⁺]; de p.f. = 142-145°C.

Ejemplo 60

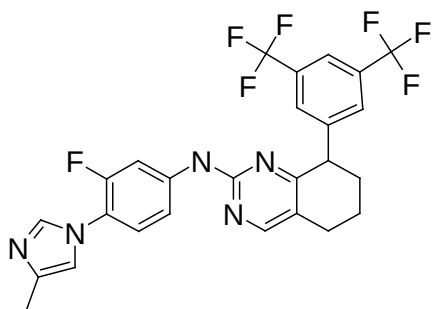
- 25 [3-fluor-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenil]-[8-(4-fluor-fenil)-5,6,7,8-tetrahidro-quinazolin-2-il]-amina



- 30 Se obtiene el compuesto epigrafiado a partir de la 6-[1-dimetilamino-metilideno]-2-(4-fluor-fenil)-ciclohexanona en bruto (123 mg, aprox. 0,5 mmoles) y N-[3-metoxi-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenil]-guanidina, dinitrato (134 mg, 0,37 mmoles) aplicando de manera parecida el procedimiento descrito en el ejemplo 45b). Se obtiene en forma de sólido rojo pálido (128 mg, 83%). EM ISP (m/e) = 418,3 [(M+H)⁺]; de p.f. = 201-203°C.

Ejemplo 61

[8-(3,5-bis-trifluorometil-fenil)-5,6,7,8-tetrahidro-quinazolin-2-il]-[3-fluor-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenil]-amina



a) 2-(3,5-bis-trifluormetil-fenil)-6-[1-dimetilamino-metilideno]-ciclohexanona

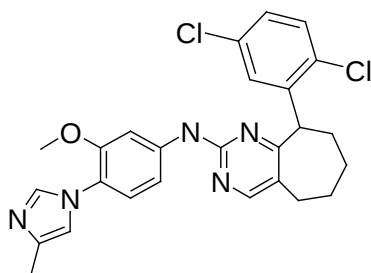
Se hace reaccionar la 2-(3,5-bis-trifluormetil-fenil)-ciclohexanona (155, 0,5 mmoles) con tert-butoxi-bis-(dimetilamino)-metano aplicando de manera parecida el procedimiento descrito en el ejemplo 45a), obteniéndose el compuesto epigrafiado en bruto (184 mg) en forma de aceite rojo, que se emplea directamente para el paso siguiente. EM ISP (m/e) = 366,1 [(M+H)⁺].

b) [8-(3,5-bis-trifluormetil-fenil)-5,6,7,8-tetrahidro-quinazolin-2-il]-[3-fluor-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenil]-amina

Se obtiene el compuesto epigrafiado a partir de la 2-(3,5-bis-trifluormetil-fenil)-6-[1-dimetilamino-metilideno]-ciclohexanona en bruto (184 mg, 0,5 mmoles) y N-[3-metoxi-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenil]-guanidina, dinitrato (134 mg, 0,37 mmoles) aplicando de manera parecida el procedimiento descrito en el ejemplo 45b). Se obtiene en forma de sólido amarillo pálido (132 mg, 66%). EM ISP (m/e) = 536,0 [(M+H)⁺]; de p.f. = 200-202°C.

Ejemplo 62

[9-(2,5-dicloro-fenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-cicloheptapirimidin-2-il]-[3-metoxi-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenil]-amina



a) 2-(2,5-dicloro-fenil)-cicloheptanol

Se añade a -75°C durante 15 min una solución 1,6 N de butil-litio en hexano (12,5 ml, 20 mmoles) a una solución de 2-bromo-1,4-dicloro-benceno (4,52 g, 20 mmoles) en éter de dietilo (50 ml). Después de agitar durante 5 min se añade el 8-oxa-biciclo[5.1.0]octano (2,25 g, 20 mmoles) y seguidamente se añade por goteo a la mezcla reaccionante durante 0,5 h el eterato de trifluoruro de boro (2,51 ml, 20 mmoles). Se continúa la agitación a -75°C durante 0,5 h. Se sube la temperatura a -30°C y se añade una solución acuosa saturada de cloruro amónico. Después de agitar durante 5 min se diluye la mezcla con agua. Se separa la fase orgánica, se lava con agua y se seca con sulfato sódico. Se eliminan los disolventes a presión reducida y se purifica el aceite restante por cromatografía de columna a través de gel de sílice empleando como eluyente heptano/0-20% de acetato de etilo, obteniéndose el compuesto epigrafiado (3,55 g, 68%) en forma de aceite amarillo pálido. EM EI (m/e) = 258,1 [(M)⁺].

b) 2-(2,5-dicloro-fenil)-cicloheptanona

A una solución de 2-(2,5-dicloro-fenil)-cicloheptanol (0,6 g, 2,32 mmoles) en diclorometano (40 ml) se le añade el peryodinato de Dess-Martin (1,22 g, 2,78 mmoles). Se agita la mezcla a 20°C durante 1 h. Se añade una mezcla de una solución acuosa de bicarbonato sódico del 10 % (10 ml) y una solución acuosa de tiosulfato sódico del 10 % (10 ml) y se continúa la agitación durante 5 min. Se separa la fase orgánica y se seca con sulfato sódico. Se eliminan los disolventes a presión reducida y se purifica el aceite restante por cromatografía de columna a través de gel de sílice empleando como eluyente heptano/0-20% de acetato de etilo, obteniéndose el compuesto epigrafiado (0,58 g, aprox. 100%) en forma de aceite amarillo pálido. EM ISP (m/e) = 257,1 [(M+H)⁺].

c) 2-(2,5-dicloro-fenil)-7-[1-dimetilamino-metilideno]-cicloheptanona

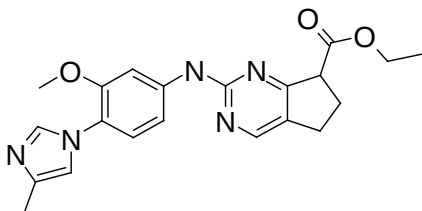
Se hace reaccionar la 2-(2,5-dicloro-fenil)-cicloheptanona (157 mg, 0,61 mmoles) con tert-butoxi-bis-(dimetilamino)-metano aplicando de manera parecida el procedimiento descrito en el ejemplo 45a), obteniéndose el compuesto epigrafiado en bruto (197 mg) en forma de sólido rojo, que se emplea directamente para el paso siguiente. EM ISP (m/e) = 312,0 [(M+H)⁺].

d) [9-(2,5-dicloro-fenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-cicloheptapirimidin-2-il]-[3-metoxi-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenil]-amina

Se obtiene el compuesto epigrafiado a partir de 2-(2,5-dicloro-fenil)-7-[1-dimetilamino-metilideno]-cicloheptanona en bruto (197 mg, aprox. 0,61 mmoles) y N-[3-metoxi-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenil]-guanidina, dinitrato (169 mg, 0,45 mmoles) aplicando de manera parecida el procedimiento descrito en el ejemplo 45b). Se obtiene en forma de sólido amarillo pálido (163 mg, 73%). EM ISP (m/e) = 494,0 [(M+H)⁺]; de p.f. = 218-220°C.

Ejemplo 63

2-[3-metoxi-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenilamino]-6,7-dihidro-5H-ciclopentapirimidina-7-carboxilato de etilo



a) 3-[1-dimetilamino-metilideno]-2-oxo-ciclopentanocarboxilato de etilo

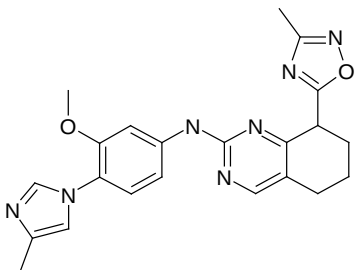
Se hace reaccionar el 2-oxo-ciclopentanocarboxilato de etilo (48 mg, 0,3 mmoles) con tert-butoxi-bis-(dimetilamino)-metano aplicando de manera parecida el procedimiento descrito en el ejemplo 45a), obteniéndose el compuesto epigrafiado en bruto (70 mg) en forma de aceite amarillo pálido, que se emplea directamente para el paso siguiente. EM ISP (m/e) = 212,1 [(M+H)⁺].

b) 2-[3-metoxi-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenilamino]-6,7-dihidro-5H-ciclopentapirimidina-7-carboxilato de etilo

Se obtiene el compuesto epigrafiado a partir de 3-[1-dimetilamino-metilideno]-2-oxo-ciclopentanocarboxilato de etilo en bruto (70 mg, 0,3 mmoles) y N-[3-metoxi-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenil]-guanidina, dinitrato (83 mg, 0,22 mmoles) aplicando de manera parecida el procedimiento descrito en el ejemplo 45b). Se obtiene en forma de sólido amarillo pálido (5 mg, 6%). EM ISP (m/e) = 394,3 [(M+H)⁺]; de p.f. = 150-153°C.

Ejemplo 64

[3-metoxi-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenil]-[8-(3-metil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-5,6,7,8-tetrahidro-quinazolin-2-il]-amina



a) 5-(1,4-dioxa-espiro[4.5]dec-6-il)-3-metil-[1,2,4]oxadiazol

Se agita a 0°C durante 3,5 h una mezcla del ácido 1,4-dioxa-espiro[4.5]decano-6-carboxílico (3,72 g, 20 mmoles), N,N-diciclohexil-carbodiimida (2,06 g, 22 mmoles) y 1-hidroxi-benzotriazol (3,03 g, 22 mmoles) en tetrahidrofurano (40 ml). Se añade la N-hidroxi-acetamidina (1,48 g, 20 mmoles) a la mezcla y se continúa la agitación a 20°C durante 18 h. Se enfría la mezcla reaccionante a 0°C y se separa el material insoluble por filtración. Se concentra el líquido filtrado a presión reducida. Se añade tolueno (250 ml) al aceite restante y se calienta la mezcla a reflujo durante 5 h, eliminando el agua con una trampa Dean-Stark. Se enfría la solución, se evaporan los disolventes a presión reducida, y se purifica el material restante por cromatografía de columna a través de gel de sílice (100 g) empleando como eluyente heptano/20-80% de acetato de etilo, obteniéndose el compuesto epigrafiado (2,70 g, 60 %), en forma de aceite ligeramente amarillo. EM ISP (m/e) = 225,1 [(M+H)⁺].

b) 2-(3-metil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-ciclohexanona

Se agita a 60°C durante 13 h una mezcla de 5-(1,4-dioxa-espiro[4.5]dec-6-il)-3-metil-[1,2,4]oxadiazol (0,67 g, 3,0 mmoles), tetrahidrofurano (70 ml) y ácido clorhídrico 3 N (35 ml). Se enfría la mezcla y se extrae con acetato de etilo. Se lava la fase orgánica sucesivamente con una solución saturada de bicarbonato sódico y con salmuera, se seca con sulfato sódico, y se concentra a presión reducida. Se cristaliza el sólido restante en heptano, obteniéndose el compuesto epigrafiado (0,11 g, 20%) en forma de sólido blanco mate. EM ISP (m/e) = 181,1 [(M+H)⁺]; de p.f. = 74-76°C.

c) 2-[1-dimetilamino-metilideno]-6-(3-metil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-ciclohexanona

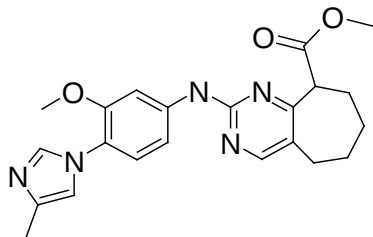
Se hace reaccionar la 2-(3-metil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-ciclohexanona (90 mg, 0,5 mmoles) con tert-butoxi-bis-(dimetilamino)-metano aplicando de manera parecida el procedimiento descrito en el ejemplo 45a), obteniéndose el

compuesto epigrafiado en bruto (123 mg) en forma de aceite rojo, que se emplea directamente para el paso siguiente. EM ISP (m/e) = 236,1 [(M+H)⁺].

d) [3-metoxi-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenil]-[8-(3-metil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-5,6,7,8-tetrahidro-quinazolin-2-il]-amina
Se obtiene el compuesto epigrafiado a partir de la 2-[1-dimetilamino-metilideno]-6-(3-metil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-ciclohexanona en bruto (123 mg, 0,5 mmoles) y N-[3-metoxi-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenil]-guanidina, dinitrato (185 mg, 0,5 mmoles) aplicando de manera parecida el procedimiento descrito en el ejemplo 45b). Se obtiene en forma de sólido amarillo pálido (96 mg, 62%). EM ISP (m/e) = 418,3 [(M+H)⁺]; de p.f. = 212-214°C.

Ejemplo 65

2-[3-metoxi-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenilamino]-6,7,8,9-tetrahidro-5H-cicloheptapirimidina-9-carboxilato de metilo



a) 3-[1-dimetilamino-metilideno]-2-oxo-cicloheptanocarboxilato de metilo

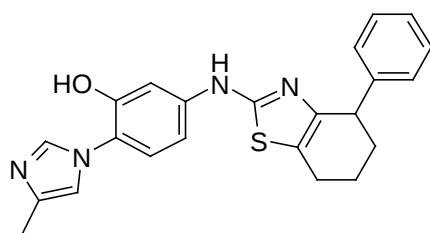
Se hace reaccionar el 2-oxo-cicloheptanocarboxilato de metilo (51 mg, 0,30 mmoles) con tert-butoxi-bis-(dimetilamino)-metano aplicando de manera parecida el procedimiento descrito en el ejemplo 45a), obteniéndose el compuesto epigrafiado en bruto (85 mg) en forma de aceite amarillo, que se emplea directamente para el paso siguiente. EM ISP (m/e) = 226,3 [(M+H)⁺].

b) 2-[3-metoxi-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenilamino]-6,7,8,9-tetrahidro-5H-cicloheptapirimidina-9-carboxilato de metilo

Se obtiene el compuesto epigrafiado a partir de 3-[1-dimetilamino-metilideno]-2-oxo-cicloheptanocarboxilato de metilo en bruto (85 mg, 0,38 mmoles) y N-[3-metoxi-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenil]-guanidina, dinitrato (83 mg, 0,22 mmoles) aplicando de manera parecida el procedimiento descrito en el ejemplo 45b). Se obtiene en forma de aceite amarillo pálido (7 mg, 8%). EM ISP (m/e) = 408,5 [(M+H)⁺].

Ejemplo 66

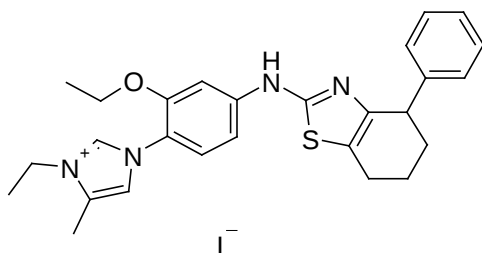
2-(4-metil-imidazol-1-il)-5-(4-fenil-4,5,6,7-tetrahidro-benzotiazol-2-ilamino)-fenol



A una suspensión de [3-metoxi-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenil]-[4-fenil-4,5,6,7-tetrahidro-benzotiazol-2-il]-amina (200 mg, 0,48 mmoles) en dicloroetano (4,8 ml) se le añade a temperatura ambiente en atmósfera de nitrógeno el tribromuro de boro (528 µl, 0,53 mmoles) y se calienta la mezcla reaccionante a reflujo durante 2 horas. Se añade la misma cantidad de tribromuro de boro, se calienta la mezcla reaccionante a reflujo durante 2 horas, de nuevo se añade la misma cantidad de tribromuro de boro, se calienta la mezcla reaccionante a reflujo durante 1 hora y se agita a temperatura ambiente durante 3 días. Se ajusta la mezcla reaccionante a pH 7 con hidróxido sódico acuoso y se extrae tres veces con acetato de etilo. Se reúnen las fases orgánicas, se secan con sulfato sódico, se filtran y se elimina el disolvente a presión reducida. Se purifica el residuo a través de gel de sílice empleando como eluyente diclorometano/metanol/amoníaco acuoso concentrado (9:1:0,1 v/v/v), obteniéndose el compuesto epigrafiado (70 mg, 36%) en forma de sólido beige. EM ISP (m/e) = 403,3 (100) [(M+H)⁺]. RMN-H¹ (DMSO-D₆, 300 MHz): δ (ppm) = 10,06 (s, 2H), 7,64 (s, 1H), 7,25 – 7,31 (m, 2H), 7,17 (t, 1H), 7,00 – 7,11 (m, 6H), 4,04 (m, 1H), 2,71 (m, 2H), 2,19 (m, 1H), 2,13 (s, 3H), 1,66 – 1,85 (m, 3H).

Ejemplo 67

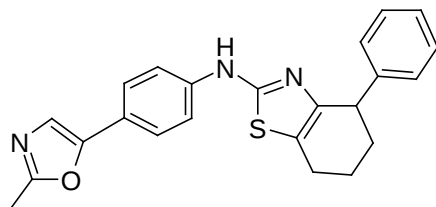
Yoduro de 3-[2-etoxi-4-(4-fenil-4,5,6,7-tetrahidro-benzotiazol-2-ilamino)-fenil]-1-etil-5-metil-3H-imidazol-1-io



Se añade carbonato potásico (41,5 mg, 0,3 mmoles) a una solución de 2-(4-metil-imidazol-1-il)-5-(4-fenil-4,5,6,7-tetrahidro-benzotiazol-2-ilamino)-fenol (60,4 mg, 0,15 mmoles), yodoetano (15 µl, 0,18 mmoles) en acetonitrilo (1,5 ml). Se calienta la mezcla reaccionante a reflujo durante una noche y se elimina el disolvente a presión reducida. Se purifica el residuo a través de gel de sílice empleando como eluyente diclorometano/metanol/amoníaco acuoso concentrado (9:1:0,1 v/v/v), obteniéndose el compuesto epigrafiado (29 mg, 45%) en forma de sólido beige. EM ISP (m/e) = 459,4 (100) [(M+H)⁺]. RMN-H¹ (DMSO-D₆, 300 MHz): δ (ppm) = 10,39 (s, 1H), 9,31 (s, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,67 (s, 1H), 7,34 (d, 1H), 7,29 (t, 2H), 7,14 – 7,21 (m, 3H), 6,82 (d, 1H), 4,18 (q, 2H), 3,99 (m, 1H), 3,59 (dq, 1H), 3,50 (dq, 1H), 2,64 – 2,82 (m, 2H), 2,34 (s, 3H), 2,17 (m, 1H), 1,90 (m, 1H), 1,76 (m, 2H), 1,43 (t, 3H), 1,14 (t, 3H).

Ejemplo 68

[4-(2-metil-oxazol-5-il)-fenil]-(4-fenil-4,5,6,7-tetrahidro-benzotiazol-2-il)-amina



a) [4-(2-metil-oxazol-5-il)-fenil]-tiourea

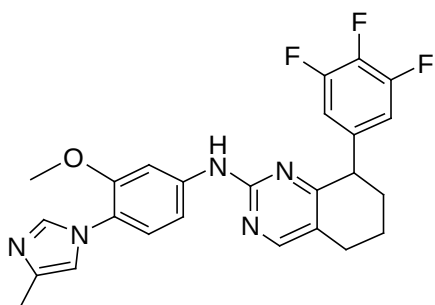
A una solución de 4-(2-metil-oxazol-5-il)fenilamina (470 mg, 2,7 mmoles, CAS 89260-50-4) en tetrahidrofurano (6 ml) se le añade por goteo el isotiocianato de benzoilo (402 µl, 2,8 mmoles). Se agita la mezcla reaccionante a temperatura ambiente durante 3 horas. Se elimina el disolvente a presión reducida. Se disuelve el residuo en metanol (7 ml) y se le añade una solución de carbonato potásico (1119 mg, 8,1 mmoles) en agua (3,6 ml). Precipita un sólido y se agita la mezcla reaccionante a temperatura ambiente durante una noche. Se elimina el disolvente a presión reducida. Se disuelve el residuo en metanol (20 ml), tetrahidrofurano (10 ml) y una solución acuosa 1M de hidróxido sódico (8,1 ml). Se agita la mezcla reaccionante a temperatura ambiente durante una noche, se diluye con agua y se extrae tres veces con cloruro de metileno. Se reúnen las fases orgánicas, se secan con sulfato sódico, se filtran y se elimina el disolvente a presión reducida. Se suspende el residuo en agua y se extrae tres veces con cloruro de metileno. Se reúnen las fases orgánicas, se lavan con salmuera, se secan con sulfato sódico, se filtran y se elimina el disolvente a presión reducida. Se purifica el residuo a través de gel de sílice empleando como eluyente cloruro de metileno y cloruro de metileno/metanol (19:1 v/v), obteniéndose el compuesto epigrafiado (105 mg, 17%) en forma de sólido ligeramente marrón. EM ISP (m/e) = 234,2 (100) [(M+H)⁺]. RMN-H¹ (DMSO-D₆, 300 MHz): δ (ppm) = 9,79 (s, 1H), 7,59 (d, 1H), 7,52 (d, 2H), 7,45 (s, 1H), 2,47 (s, 3H).

b) [4-(2-metil-oxazol-5-il)-fenil]-(4-fenil-4,5,6,7-tetrahidro-benzotiazol-2-il)-amina

Se calienta a reflujo durante una noche una solución de [4-(2-metil-oxazol-5-il)-fenil]-tiourea (100 mg, 0,43 mmoles) y 2-bromo-6-fenil-ciclohexanona (114 mg, 0,45 mmoles) en etanol (5 ml). Se elimina el disolvente a presión reducida y se purifica el residuo a través de gel de sílice empleando como eluyente cloruro de metileno y cloruro de metileno/metanol (19:1 v/v), obteniéndose el compuesto epigrafiado (73 mg, 44%) en forma de goma amarilla. EM ISP (m/e) = 388,2 (100%) [(M+H)⁺]. RMN-H¹ (DMSO-D₆, 300 MHz): δ (ppm) = 10,18 (s, 1H), 7,49 (m, 4H), 7,11 – 7,29 (m, 6 H), 4,04 (m, 1H), 2,70 (m, 2H), 2,43 (s, 3H), 2,14 (m, 1H), 1,70 – 1,93 (m, 3H).

Ejemplo 69

[3-metoxi-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenil]-[8-(3,4,5-trifluor-fenil)-5,6,7,8-tetrahidro-quinazolin-2-il]-amina



a) 2-(3,4,5-trifluor-phenil)-ciclohexanol

A una solución de 1-bromo-3,4,5-trifluorobenceno (480 mg, 2,2 mmoles) en éter de dietilo (4,5 ml) se le añade por goteo a -76°C en atmósfera de nitrógeno el butil-litio (1,6 M en hexano, 1,31 ml, 2,1 mmoles) manteniendo la temperatura por debajo de -69°C . Pasados 5 minutos se añade por goteo el óxido de ciclohexeno (216 μl , 2,1 mmoles) manteniendo la temperatura por debajo de -73°C y después el eterato del trifluoruro de boro (268 μl , 1,0 mmoles) manteniendo la temperatura por debajo de -66°C . Se agita la mezcla reaccionante a -58°C durante 30 minutos y después a temperatura ambiente durante 30 minutos. Se añade una solución acuosa saturada de cloruro amónico y se extrae la mezcla reaccionante dos veces con éter de dietilo. Se reúnen las fases orgánicas, se lavan con salmuera, se secan con sulfato sódico, se filtran y se elimina el disolvente a presión reducida. Se purifica el residuo a través de gel de sílice empleando como eluyente heptano/acetato de etilo (7:3 v/v), obteniéndose el compuesto epigrafiado (221 mg, 43%) en forma de sólido blanco mate. RMN- ^1H (CDCl_3 , 300 MHz): δ (ppm) = 6,83 – 6,91 (m, 2H), 3,57 (m, 1H), 2,37 (m, 1H), 2,10 (m, 1H), 1,75 – 1,86 (m, 3H), 1,26 – 1,56 (m, 5H).

b) 2-(3,4,5-trifluor-phenil)-ciclohexanona

A una solución de 2-(3,4,5-trifluor-phenil)-ciclohexanol (215 mg, 0,93 mmoles) en cloruro de metileno (15 ml) se le añade en atmósfera de nitrógeno el reactivo de Dess-Martin (475 mg, 1,1 mmoles, al 15 por ciento en peso en cloruro de metileno). Se agita la mezcla reaccionante a temperatura ambiente durante una noche. Se añade la misma cantidad del reactivo de Dess-Martin y se agita la mezcla reaccionante a temperatura ambiente durante una noche. Se vierte la mezcla reaccionante sobre a una solución saturada de bicarbonato sódico. Se lava la fase orgánica con una solución acuosa de tiosulfato sódico al 10 % y salmuera, se seca con sulfato sódico, se filtra y se elimina el disolvente a presión reducida. Se agita el residuo con heptano/acetato de etilo (7:3 v/v) y se separa el sólido por filtración, obteniéndose el compuesto epigrafiado (202 mg, 95%) en forma de sólido amarillo. RMN- ^1H (CDCl_3 , 300 MHz): δ (ppm) = 7,10 – 7,20 (m, 2H), 3,84 (dd, 1H), 2,28 – 2,33 (m, 2H), 1,65 – 2,12 (m, 6H).

c) 2-[1-dimetilamino-met-(Z)-ilideno]-6-(3,4,5-trifluor-phenil)-ciclohexanona

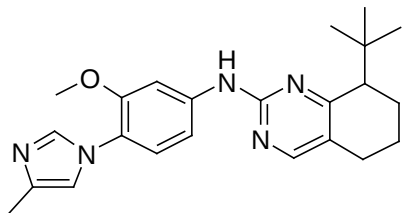
Se hace reaccionar la 2-(3,4,5-trifluor-phenil)-ciclohexanona (100 mg, 0,44 mmoles) con tert-butoxi-bis-(dimetilamino)-metano aplicando de manera parecida el procedimiento descrito en el ejemplo 45a), obteniéndose el compuesto epigrafiado en bruto (123 mg) en forma de aceite marrón, que se emplea directamente para el paso siguiente. EM ISP (m/e) = 284,2 (100) [(M+H) $^+$].

d) [3-metoxi-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenil]-[8-(3,4,5-trifluor-phenil)-5,6,7,8-tetrahidro-quinazolin-2-il]-amina

Se obtiene el compuesto epigrafiado a partir de la 2-[1-dimetilamino-met-(Z)-ilideno]-6-(3,4,5-trifluor-phenil)-ciclohexanona en bruto (120 mg, 0,42 mmoles) y N-[3-metoxi-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenil]-guanidina, dinitrato (131 mg, 0,35 mmoles) aplicando de manera parecida el procedimiento descrito en el ejemplo 45b). Se obtiene en forma de sólido amarillo (64 mg, 64%). EM ISP (m/e) = 466,2 (100) [(M+H) $^+$]. RMN- ^1H ($\text{DMSO}-d_6$, 300 MHz): δ (ppm) = 9,57 (s, 1H), 8,36 (s, 1H), 7,60 (m, 2H), 7,01 – 7,18 (m, 4H), 6,98 (s, 1H), 4,18 (m, 1H), 3,55 (s, 3H), 2,73 (m, 2H), 2,13 (s, 3H), 1,70 – 2,20 (m, 4H).

Ejemplo 70

(8-tert-butil-5,6,7,8-tetrahidro-quinazolin-2-il)-[3-metoxi-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenil]-amina



a) 2-tert-butil-6-[1-dimetilamino-met-(E)-ilideno]-ciclohexanona

Se hace reaccionar la 2-tert-butilciclohexanona (93 mg, 0,60 mmoles) con tert-butoxi-bis-(dimetilamino)-metano aplicando de manera parecida el procedimiento descrito en el ejemplo 45a), obteniéndose el compuesto epigrafiado en

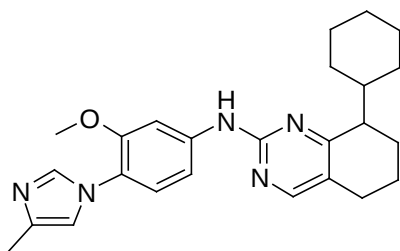
bruto (105 mg) en forma de aceite amarillo, que se emplea directamente para el paso siguiente. EM ISP (m/e) = 210,2 (100) [(M+H)⁺].

b) (8-tert-butil-5,6,7,8-tetrahydro-quinazolin-2-il)-[3-metoxi-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenil]-amina

- 5 Se obtiene el compuesto epigrafiado a partir de la 2-tert-butil-6-[1-dimetilamino-met-(E)-ilideno]-ciclohexanona en bruto (100 mg, 0,48 mmoles) y N-[3-metoxi-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenil]-guanidina, dinitrato (111 mg, 0,30 mmoles) aplicando de manera parecida el procedimiento descrito en el ejemplo 45b). Se obtiene en forma de sólido amarillo (59 mg, 50%). EM ISP (m/e) = 392,3 (100) [(M+H)⁺]. RMN-H¹ (DMSO-D₆, 300 MHz): δ (ppm) = 9,43 (s, 1H), 8,22 (s, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,64 (s, 1H), 7,43 (d, 1H), 7,19 (d, 1H), 7,02 (s, 1H), 3,78 (s, 3H), 2,51 – 2,65 (m, 2H), 2,14 (s, 3H), 1,91 (m, 2H), 1,73 (m, 1H), 1,40 (m, 1H), 1,03 (s, 9H).
- 10

Ejemplo 71

(8-ciclohexil-5,6,7,8-tetrahydro-quinazolin-2-il)-[3-metoxi-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenil]-amina



- 15 a) 3-[1-dimetilamino-met-(E)-ilideno]-biciclohexil-2-ona

Se hace reaccionar la 2-ciclohexilciclohexanona (99 mg, 0,55 mmoles) con tert-butoxi-bis-(dimetilamino)-metano aplicando de manera parecida el procedimiento descrito en el ejemplo 45a), obteniéndose el compuesto epigrafiado en bruto (116 mg) en forma de sólido marrón, que se emplea directamente para el paso siguiente. EM ISP (m/e) = 236,2 (100) [(M+H)⁺].

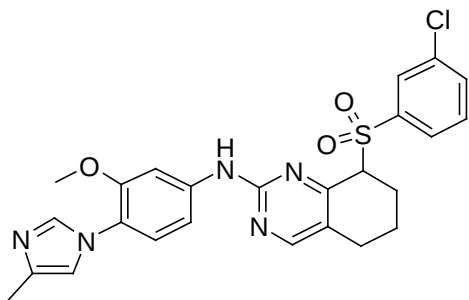
20

b) (8-ciclohexil-5,6,7,8-tetrahydro-quinazolin-2-il)-[3-metoxi-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenil]-amina

- Se obtiene el compuesto epigrafiado a partir de la 3-[1-dimetilamino-met-(E)-ilideno]-biciclohexil-2-ona en bruto (84 mg, 0,36 mmoles) y N-[3-metoxi-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenil]-guanidina, dinitrato (111 mg, 0,30 mmoles) aplicando de manera parecida el procedimiento descrito en el ejemplo 45b). Se obtiene en forma de cristales amarillos (61 mg, 49%). EM ISP (m/e) = 418,3 (100) [(M+H)⁺]. RMN-H¹ (DMSO-D₆, 300 MHz): δ (ppm) = 9,57 (s, 1H), 8,21 (s, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,65 (s, 1H), 7,39 (d, 1H), 7,21 (d, 1H), 7,03 (s, 1H), 3,82 (s, 3H), 2,51 – 2,65 (m, 2H), 2,14 (s, 3H), 1,72 – 1,94 (m, 3H), 1,52 – 1,70 (m, 5H), 1,02 – 1,35 (m, 7H).
- 25

Ejemplo 72

- 30 [8-(3-cloro-bencenosulfonil)-5,6,7,8-tetrahydro-quinazolin-2-il]-[3-metoxi-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenil]-amina



a) 2-(3-cloro-bencenosulfonil)-6-[1-dimetilamino-met-(E)-ilideno]-ciclohexanona

- Se hace reaccionar la 2-(3-cloro-bencenosulfonil)-ciclohexanona (98 mg, 0,36 mmoles, obtenida por oxidación del sulfuro correspondiente (CAS 1044049-34-4) con 2,2 eq. de MCPBA en diclorometano a temperatura ambiente) con tert-butoxi-bis-(dimetilamino)-metano aplicando de manera parecida el procedimiento descrito en el ejemplo 45a), obteniéndose el compuesto epigrafiado en bruto (111 mg) en forma de sólido marrón, que se emplea directamente para el paso siguiente. EM ISP (m/e) = 328,2/330,2 (100/52) [(M+H)⁺].
- 35

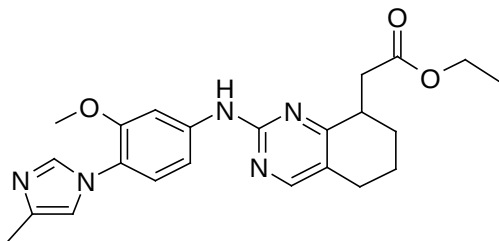
b) [8-(3-cloro-bencenosulfonil)-5,6,7,8-tetrahydro-quinazolin-2-il]-[3-metoxi-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenil]-amina

- 40 Se obtiene el compuesto epigrafiado a partir de la 2-(3-cloro-bencenosulfonil)-6-[1-dimetilamino-met-(E)-ilideno]-ciclohexanona en bruto (108 mg, 0,33 mmoles) y N-[3-metoxi-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenil]-guanidina, dinitrato (111 mg, 0,30 mmoles) aplicando de manera parecida el procedimiento descrito en el ejemplo 45b). Se obtiene en forma de sólido amarillo (46 mg, 30%). EM ISP (m/e) = 510,3/512,2 (100/39) [(M+H)⁺]. RMN-H¹ (DMSO-D₆, 300 MHz): δ (ppm) = 9,59 (s,

1H), 8,39 (s, 1H), 7,66 – 7,70 (m, 3H), 7,58 (d, 1H), 7,47 – 7,52 (m, 2H), 7,02 – 7,04 (m, 2H), 6,96 (d, 1H), 4,89 (m, 1H), 3,68 (s, 3H), 2,51 – 2,65 (m, 2H), 2,16 (s, 3H), 2,00 – 2,16 (m, 3H), 1,76 (m, 1H).

Ejemplo 73

5 {2-[3-metoxi-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenilamino]-5,6,7,8-tetrahidro-quinazolin-8-il}-acetato de etilo



a) {3-[1-dimetilamino-met-(E)-ilideno]-2-oxo-ciclohexil}-acetato de etilo

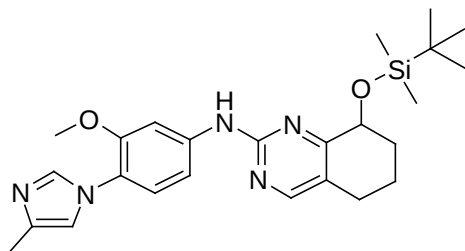
Se hace reaccionar el 2-ciclohexanonaacetato de etilo (100 mg, 0,54 mmoles) con tert-butoxi-bis-(dimetilamino)-metano aplicando de manera parecida el procedimiento descrito en el ejemplo 45a), obteniéndose el compuesto epigrafiado en bruto (116 mg) en forma de aceite marrón, que se emplea directamente para el paso siguiente. EM ISP (m/e) = 194,2 (100) [(M-etoH+H)⁺], 240,2 (90) [(M+H)⁺].

b) {2-[3-metoxi-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenilamino]-5,6,7,8-tetrahidro-quinazolin-8-il}-acetato de etilo

Se obtiene el compuesto epigrafiado a partir del {3-[1-dimetilamino-met-(E)-ilideno]-2-oxo-ciclohexil}-acetato de etilo en bruto (108 mg, 0,33 mmoles) y N-[3-metoxi-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenil]-guanidina, dinitrato (111 mg, 0,30 mmoles) aplicando de manera parecida el procedimiento descrito en el ejemplo 45b). Se obtiene en forma de cristales amarillos (83 mg, 66%). EM ISP (m/e) = 422,2 (100) [(M+H)⁺]. RMN-H¹ (DMSO-D₆, 300 MHz): δ (ppm) = 9,60 (s, 1H), 8,25 (s, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,65 (s, 1H), 7,27 (d, 1H), 7,20 (d, 1H), 7,02 (s, 1H), 4,06 (q, 2H), 3,79 (s, 3H), 3,10 (m, 2H), 2,60 – 2,70 (m, 3H), 2,14 (s, 3H), 2,02 (m, 1H), 1,86 (m, 1H), 1,65 (m, 2H), 1,15 (t, 3H).

Ejemplo 74

[8-(tert-butil-dimetil-silanilo)-5,6,7,8-tetrahidro-quinazolin-2-il]-[3-metoxi-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenil]-amina



a) 2-(tert-butil-dimetil-silanilo)-6-[1-dimetilamino-met-(E)-ilideno]-ciclohexanona

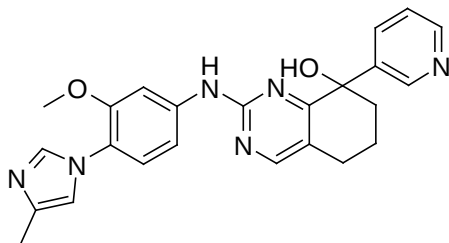
Se hace reaccionar la 2-(tert-butil-dimetil-silanilo)ciclohexanona (118 mg, 0,50 mmoles) con tert-butoxi-bis-(dimetilamino)-metano aplicando de manera parecida el procedimiento descrito en el ejemplo 45a), obteniéndose el compuesto epigrafiado en bruto (85 mg) en forma de aceite marrón, que se emplea directamente para el paso siguiente. EM ISP (m/e) = 284,2 (100) [(M+H)⁺].

b) [8-(tert-butil-dimetil-silanilo)-5,6,7,8-tetrahidro-quinazolin-2-il]-[3-metoxi-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenil]-amina

Se obtiene el compuesto epigrafiado a partir de la 2-(tert-butil-dimetil-silanilo)-6-[1-dimetilamino-met-(E)-ilideno]-ciclohexanona en bruto (80 mg, 0,28 mmoles) y N-[3-metoxi-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenil]-guanidina, dinitrato (74 mg, 0,20 mmoles) aplicando de manera parecida el procedimiento descrito en el ejemplo 45b). Se obtiene en forma de goma anaranjada (27 mg, 29%). EM ISP (m/e) = 466,3 (100) [(M+H)⁺]. RMN-H¹ (DMSO-D₆, 300 MHz): δ (ppm) = 9,49 (s, 1H), 8,32 (s, 1H), 7,72 (d, 1H), 7,65 (s, 1H), 7,54 (s, 1H), 7,18 (d, 1H), 7,02 (s, 1H), 4,60 (m, 1H), 3,78 (s, 3H), 2,60 – 2,70 (m, 1H), 2,14 (s, 3H), 1,86 (m, 3H), 1,72 (m, 1H), 0,85 (s, 9H), 0,20 (s, 3H), 0,05 (s, 3H).

Ejemplo 75

2-[3-metoxi-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenilamino]-8-piridin-3-il-5,6,7,8-tetrahidro-quinazolin-8-ol



a) 6-[1-dimetilamino-met-(E)-ilideno]-2-hidroxi-2-piridin-3-il-ciclohexanona

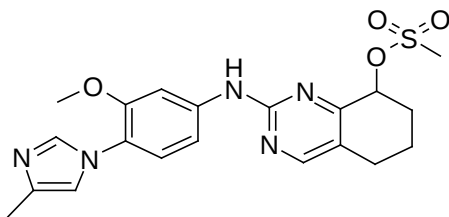
Se hace reaccionar la 2-hidroxi-2-piridin-3-il-ciclohexanona (394 mg, 2 mmoles) con tert-butoxi-bis-(dimetilamino)-metano aplicando de manera parecida el procedimiento descrito en el ejemplo 45a), obteniéndose el compuesto epigrafiado en bruto (582 mg) en forma de aceite marrón, que se emplea directamente para el paso siguiente. EM ISP (m/e) = 247,2 (100) [(M+H)⁺].

b) 2-[3-metoxi-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenilamino]-8-piridin-3-il-5,6,7,8-tetrahidro-quinazolin-8-ol

Se obtiene el compuesto epigrafiado a partir de la 6-[1-dimetilamino-met-(E)-ilideno]-2-hidroxi-2-piridin-3-il-ciclohexanona en bruto (59 mg, 0,24 mmoles) y N-[3-metoxi-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenil]-guanidina, dinitrato (74 mg, 0,20 mmoles) aplicando de manera parecida el procedimiento descrito en el ejemplo 45b). Se obtiene en forma de sólido amarillo (54 mg, 63%). EM ISP (m/e) = 429,3 (100) [(M+H)⁺]. RMN-H¹ (DMSO-D₆, 300 MHz): δ (ppm) = 9,63 (s, 1H), 8,51 (s, 1H), 8,42 (m, 2H), 7,72 (s, 1H), 7,68 (d, 1H), 7,62 (s, 1H), 7,33 (dd, 1H), 7,04 (s, 2H), 6,97 (s, 1H), 5,95 (s, 1H), 5,76 (s, 1H), 3,39 (s, 3H), 2,75 (m, 3H), 2,12 (s, 3H), 2,02 (m, 3H), 1,75 (m, 1H).

Ejemplo 76

Metanosulfonato de 2-[3-metoxi-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenilamino]-5,6,7,8-tetrahidro-quinazolin-8-ilo



a) 2-[3-metoxi-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenilamino]-5,6,7,8-tetrahidro-quinazolin-8-ol

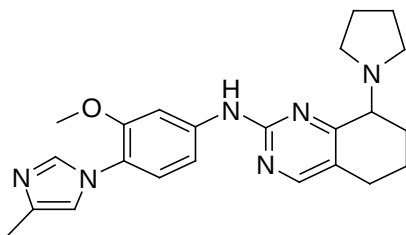
En un horno microondas se calienta a 160°C durante 30 minutos una solución de la 6-[1-dimetilamino-met-(E)-ilideno]-2-hidroxi-2-piridin-3-il-ciclohexanona en bruto (1002 mg, 2,7 mmoles), N-[3-metoxi-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenil]-guanidina, dinitrato (948 mg, 3,3 mmoles) y trietil-amina (546 mg, 5,4 mmoles) en etanol (13,5 ml). Se concentra la mezcla reaccionante a presión reducida. Se reparte el residuo entre agua y acetato de etilo. Se extrae la fase acuosa dos veces con acetato de etilo. Se reúnen las fases orgánicas, se lavan con agua y salmuera, se secan con sulfato sódico, se filtran y se elimina el disolvente a presión reducida, obteniéndose 1340 mg del compuesto intermedio en bruto. Se disuelve este en tetrahidrofurano (13,5 ml) y en atmósfera de nitrógeno se le añade una solución 1M de TBAF en tetrahidrofurano (4,0 ml). Se agita la mezcla reaccionante a temperatura ambiente durante una noche y se concentra a presión reducida. Se reparte el residuo entre agua y acetato de etilo. Se extrae la fase acuosa dos veces con acetato de etilo. Se reúnen las fases orgánicas, se lavan con salmuera, se secan con sulfato sódico, se filtran y se elimina el disolvente a presión reducida. Se purifica el residuo a través de gel de sílice empleando como eluyente diclorometano/metanol (9:1 v/v), obteniéndose el compuesto epigrafiado (765 mg, 81%) en forma de espuma marrón. EM ISP (m/e) = 352,3 (100) [(M+H)⁺]. RMN-H¹ (DMSO-D₆, 300 MHz): δ (ppm) = 9,67 (s, 1H), 8,30 (s, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,65 (s, 1H), 7,38 (d, 1H), 7,20 (d, 1H), 7,03 (s, 1H), 5,24 (d, 1H), 4,44 (m, 1H), 3,79 (s, 3H), 2,55 – 2,65 (m, 2H), 2,14 (s, 3H), 1,65 – 1,95 (m, 4H).

b) metanosulfonato de 2-[3-metoxi-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenilamino]-5,6,7,8-tetrahidro-quinazolin-8-ilo

A una solución del 2-[3-metoxi-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenilamino]-5,6,7,8-tetrahidro-quinazolin-8-ol (105 mg, 0,3 mmoles) en cloruro de metileno (3 ml) se le añade a 0°C en atmósfera de nitrógeno la trietil-amina (35 mg, 0,36 mmoles) y cloruro de mesilo (39 mg, 0,33 mmoles). Se agita la solución a temperatura ambiente durante una noche. Se diluye la mezcla reaccionante con cloruro de metileno, se lava con agua y salmuera, se seca con sulfato sódico, se filtra y se elimina el disolvente a presión reducida. Se purifica el residuo a través de gel de sílice empleando como eluyente diclorometano/metanol (9:1 v/v), obteniéndose el compuesto epigrafiado (69 mg, 54%) en forma de espuma amarilla. EM ISP (m/e) = 430,3 (100) [(M+H)⁺], 334,3 (25) [(M-MesOH+H)⁺]. RMN-H¹ (DMSO-D₆, 300 MHz): δ (ppm) = 9,74 (s, 1H), 8,45 (s, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,66 (s, 1H), 7,48 (d, 1H), 7,21 (d, 1H), 7,04 (s, 1H), 5,57 (t, 1H), 3,80 (s, 3H), 3,32 (s, 3H), 3,30 (m, 1H), 2,51 – 2,78 (m, 2H), 2,14 (s, 3H), 2,14 (m, 1H), 1,72 (m, 3H).

Ejemplo 77

[3-metoxi-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenil]-(8-pirrolidin-1-il-5,6,7,8-tetrahidro-quinazolin-2-il)-amina

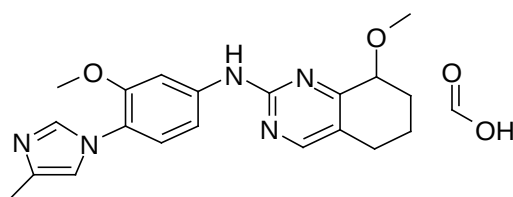


5 A una suspensión de metanosulfonato de 2-[3-metoxi-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenilamino]-5,6,7,8-tetrahidro-quinazolin-8-ilo (61 mg, 0,14 mmoles) en tetrahidrofurano (1,4 ml) se le añade a 0°C en atmósfera de nitrógeno la pirrolidina (20 mg, 0,28 mmoles) y trietil-amina (29 mg, 0,28 mmoles). Se agita la mezcla reaccionante a temperatura ambiente durante una noche y se calienta a reflujo durante 2 horas. Se le añaden unas pocas gotas de dimetilformamida y se agita la mezcla reaccionante a temperatura ambiente durante 2 horas. Se concentra la mezcla reaccionante a presión reducida, se disuelve en agua y se extrae dos veces con acetato de etilo. Se reúnen las fases orgánicas, se lavan, se secan con sulfato sódico, se filtran y se elimina el disolvente a presión reducida. Se purifica el residuo a través de gel de sílice empleando como eluyente diclorometano/metanol/amoníaco acuoso concentrado (19:1:0,2 v/v/v), obteniéndose el compuesto epigrafiado (24 mg, 42%) en forma de sólido amarillo. EM ISP (m/e) = 234,3 (100), 334 (24), 405,3 (69) [(M+H)⁺]. RMN-H¹ (DMSO-D₆, 300 MHz): δ (ppm) = 9,61 (s, 1H), 8,29 (s, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,64 (s, 1H), 7,38 (d, 1H), 7,20 (d, 1H), 7,02 (s, 1H), 3,80 (s, 3H), 2,55 – 2,80 (m, 4H), 2,14 (s, 3H), 2,04 (m, 2H), 1,60 – 1,80 (m, 6H).

15

Ejemplo 78

[3-metoxi-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenil]-(8-metoxi-5,6,7,8-tetrahidro-quinazolin-2-il)-amina, formiato

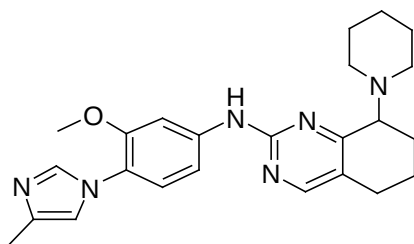


20 A una solución de metanosulfonato de 2-[3-metoxi-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenilamino]-5,6,7,8-tetrahidro-quinazolin-8-ilo (86 mg, 0,2 mmoles) en metanol (2 ml) se le añade el etanolato sódico (17 mg, 0,3 mmoles). Se agita la mezcla reaccionante a temperatura ambiente durante una noche en atmósfera de nitrógeno y se calienta a reflujo durante 1 hora. Se diluye la mezcla reaccionante con agua y se extrae dos veces con acetato de etilo. Se reúnen las fases orgánicas, se lavan, se secan con sulfato sódico, se filtran y se elimina el disolvente a presión reducida. Se purifica el residuo por HPLC preparativa en fase inversa empleando una mezcla de agua que contiene ácido fórmico y acetonitrilo, obteniéndose el compuesto epigrafiado (23 mg, 28%) en forma de goma amarilla. EM ISP (m/e) = 366,2 (100) [(M+H)⁺]. RMN-H¹ (CDCl₃, 300 MHz): δ (ppm) = 8,35 (s, 1H), 8,26 (s, 1H), 7,85 (d, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,16 (d, 1H), 7,09 (d, 1H), 6,88 (s, 1H), 4,19 (t, 1H), 3,88 (s, 3H), 3,58 (s, 3H), 2,55 – 2,80 (m, 2H), 2,33 (s, 3H), 2,15 (m, 1H), 1,72 – 2,05 (m, 3H).

25

Ejemplo 79

[3-metoxi-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenil]-(8-piperidin-1-il-5,6,7,8-tetrahidro-quinazolin-2-il)-amina

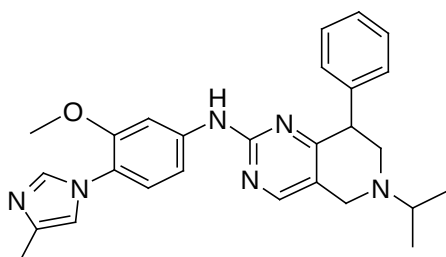


30

A una suspensión de metanosulfonato de 2-[3-metoxi-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenilamino]-5,6,7,8-tetrahidro-quinazolin-8-ilo (76 mg, 0,18 mmoles) en dimetilformamida (2 ml) se le añaden a 0°C en atmósfera de nitrógeno la piperidina (30 mg, 0,35 mmoles) y trietil-amina (36 mg, 0,35 mmoles). Se agita la mezcla reaccionante a temperatura ambiente durante una noche. Se añade piperidina (30 mg, 0,35 mmoles) y se agita la mezcla reaccionante a temperatura ambiente durante 3 horas. Se diluye la mezcla reaccionante con agua y se extrae dos veces con éter de dietilo. Se reúnen las fases orgánicas, se lavan, se secan con sulfato sódico, se filtran y se elimina el disolvente a presión reducida. Se purifica el residuo a través de gel de sílice empleando como eluyente diclorometano/metanol/amoníaco acuoso concentrado (19:1:0,2 v/v/v), obteniéndose el compuesto epigrafiado (13 mg, 18%) en forma de sólido anaranjado. EM ISP (m/e) = 334,3 (27), 419,3 (100) [(M+H)⁺]. RMN-H¹ (DMSO-D₆, 300 MHz): δ (ppm) = 9,60 (s, 1H), 8,26 (s, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,65 (s, 1H), 7,60 (d, 1H), 7,19 (d, 1H), 7,03 (s, 1H), 3,80 (s, 3H), 3,63 (m, 1H), 3,05 (m, 1H), 2,55 – 2,80 (m, 2H), 2,25 (m, 2H), 2,14 (s, 3H), 1,89 (m, 2H), 1,38 – 1,68 (m, 8H).

Ejemplo 80

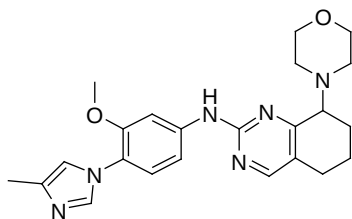
(6-isopropil-8-fenil-5,6,7,8-tetrahidro-pirido[4,3-d]pirimidin-2-il)-[3-metoxi-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenil]-amina



A una solución de [3-metoxi-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenil]-(8-fenil-5,6,7,8-tetrahidro-pirido[4,3-d]pirimidin-2-il)-amina, sal clorhidrato (75 mg, 0,17 mmoles) en tetrahidrofurano (3,3 ml) se le añade la etildiisopropil-amina (57 µl, 0,33 mmoles). Se agita la mezcla reaccionante a temperatura ambiente durante 45 minutos. Se añade acetona (14 µl, 0,19 mmoles), ácido acético (19 µl, 0,33 mmoles) y triacetoxiborhidruro sódico (106 mg, 0,5 mmoles) y se agita la mezcla reaccionante a temperatura ambiente durante una noche. Se elimina el disolvente a presión reducida. Se purifica el residuo a través de gel de sílice empleando como eluyente diclorometano/metanol/amoníaco acuoso concentrado (9:1:0,1 v/v/v), obteniéndose el compuesto epigrafiado (32 mg, 42%) en forma de goma beige. EM ISP (m/e) = 455,3 (100) [(M+H)⁺]. RMN-H¹ (CDCl₃, 300 MHz): δ (ppm) = 8,24 (s, 1H), 7,63 (s, 1H), 7,55 (s, 1H), 7,21 – 7,33 (m, 5H), 7,12 (d, 1H), 6,79 (s, 1H), 6,69 (d, 1H), 4,20 (m, 1H), 3,75 (dd, 2H), 3,34 (s, 3H), 3,19 (dd, 1H), 2,98 (sept, 1H), 2,69 (dd, 1H), 2,27 (s, 3H), 1,12 (d, 3H), 1,08 (d, 3H).

Ejemplo 81

[3-metoxi-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenil]-(8-morfolin-4-il-5,6,7,8-tetrahidro-quinazolin-2-il)-amina



a) 2-[1-dimetilamino-metilideno]-6-morfolin-4-il-ciclohexanona

Se hace reaccionar la 2-morfolin-4-il-ciclohexanona (183 mg, 1,0 mmoles) con tert-butoxi-bis-(dimetilamino)-metano aplicando de manera parecida el procedimiento descrito en el ejemplo 45a), obteniéndose el compuesto epigrafiado en bruto (260 mg) en forma de aceite amarillo, que se emplea directamente para el paso siguiente.

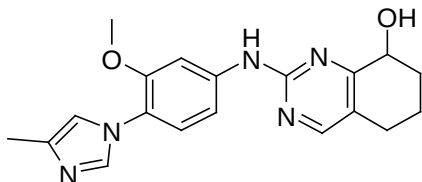
b) 3-metoxi-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenil]-(8-morfolin-4-il-5,6,7,8-tetrahidro-quinazolin-2-il)-amina

Se obtiene el compuesto epigrafiado a partir de 2-[1-dimetilamino-metilideno]-6-morfolin-4-il-ciclohexanona (260 mg, 1,0 mmoles) y N-[3-metoxi-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenil]-guanidina, dinitrato (223 mg, 0,60 mmoles) aplicando de manera

parecida el procedimiento descrito en el ejemplo 45b). Se obtiene en forma de sólido blanco (38 mg, 15%). EM ISP (m/e) = 421,1 (100) [(M+H)⁺]; de p.f. = 214-216°C.

Ejemplo 82

- 5 2-[3-metoxi-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenilamino]-5,6,7,8-tetrahidro-quinazolin-8-ol



- a) 2-[1-dimetilamino-metilideno]-6-hidroxi-ciclohexanona

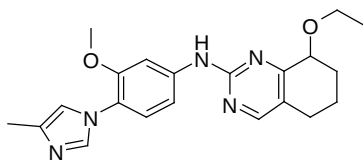
10 Se hace reaccionar la 2-hidroxi-ciclohexanona (114 mg, 1,0 mmoles) con tert-butoxi-bis-(dimetilamino)-metano aplicando de manera parecida el procedimiento descrito en el ejemplo 45a), obteniéndose el compuesto epigrafiado en bruto (188 mg) en forma de aceite amarillo, que se emplea directamente para el paso siguiente.

- b) 2-[3-metoxi-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenilamino]-5,6,7,8-tetrahidro-quinazolin-8-ol

15 Se obtiene el compuesto epigrafiado a partir de la 2-[1-dimetilamino-metilideno]-6-hidroxi-ciclohexanona (188 mg, 1 mmol) y N-[3-metoxi-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenil]-guanidina, dinitrato (223 mg, 0,60 mmoles) aplicando de manera parecida el procedimiento descrito en el ejemplo 45b). Se obtiene en forma de sólido blanco (36 mg, 17%). EM ISP (m/e) = 352,3 (100) [(M+H)⁺].

Ejemplo 83

- 20 (8-etoxi-5,6,7,8-tetrahidro-quinazolin-2-il)-[3-metoxi-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenil]-amina



- a) 2-[1-dimetilamino-metilideno]-6-etoxi-ciclohexanona

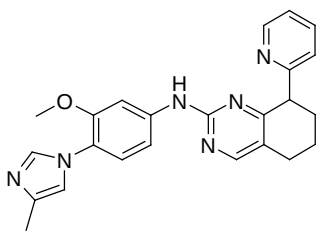
25 Se hace reaccionar la 2-etoxi-ciclohexanona (142 mg, 1,0 mmoles) con tert-butoxi-bis-(dimetilamino)-metano aplicando de manera parecida el procedimiento descrito en el ejemplo 45a), obteniéndose el compuesto epigrafiado en bruto (232 mg) en forma de aceite amarillo, que se emplea directamente para el paso siguiente.

- b) (8-etoxi-5,6,7,8-tetrahidro-quinazolin-2-il)-[3-metoxi-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenil]-amina

30 Se obtiene el compuesto epigrafiado a partir de 2-[1-dimetilamino-metilideno]-6-etoxi-ciclohexanona (232 mg, 1,0 mmoles) y N-[3-metoxi-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenil]-guanidina, dinitrato (223 mg, 0,60 mmoles) aplicando de manera parecida el procedimiento descrito en el ejemplo 45b). Se obtiene en forma de sólido blanco (50 mg, 22%). EM ISP (m/e) = 380,4 (100) [(M+H)⁺].

Ejemplo 84

- 35 [3-metoxi-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenil]-(8-piridin-2-il-5,6,7,8-tetrahidro-quinazolin-2-il)-amina



a) 2-[1-dimetilamino-metilideno]-6-piridin-2-il-ciclohexanona

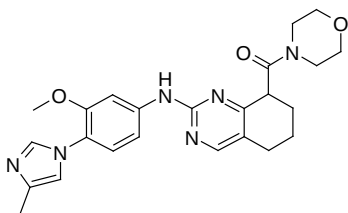
Se hace reaccionar la 2-piridin-2-il-ciclohexanona (175 mg, 1,0 mmoles) con tert-butoxi-bis-(dimetilamino)-metano aplicando de manera parecida el procedimiento descrito en el ejemplo 45a), obteniéndose el compuesto epigrafiado en bruto (226 mg) en forma de sólido amarillo, que se emplea directamente para el paso siguiente. EM ISP (m/e) = 231,4 (100) [(M+H)⁺].

b) (8-etoxi-5,6,7,8-tetrahidro-quinazolin-2-il)-[3-metoxi-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenil]-amina

Se obtiene el compuesto epigrafiado a partir de 2-[1-dimetilamino-metilideno]-6-piridin-2-il-ciclohexanona (226 mg, 1,0 mmoles) y N-[3-metoxi-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenil]-guanidina, dinitrato (137 mg, 0,37 mmoles) aplicando de manera parecida el procedimiento descrito en el ejemplo 45b). Se obtiene en forma de sólido amarillo (64 mg, 42%). EM ISP (m/e) = 413,3 (100) [(M+H)⁺]; de p.f. = 181-183°C.

Ejemplo 85

{2-[3-metoxi-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenilamino]-5,6,7,8-tetrahidro-quinazolin-8-il}-morfolin-4-il-metanona



a) cloruro de 1,4-dioxa-espiro[4.5]decano-6-carbonilo

A una solución del ácido 1,4-dioxa-espiro[4.5]decano-6-carboxílico (2,42 g, 13 mmoles) en metanol (6 ml) se le añade una solución 5,4 N de sodio metóxido en metanol (2,41 ml). Se agita la mezcla a 20°C durante 20 min y se evapora el disolvente a presión reducida. Se añade tolueno (20 ml) al residuo y se evapora el disolvente a presión reducida. Se suspende el sólido blanco obtenido (2,5 g) en tolueno (13 ml) y se añade el cloruro de tionilo (1 ml, 13,8 mmoles) a la solución agitada a 20°C durante 10 min. Se continúa la agitación a 40°C durante 1 h, con lo cual cesa el desprendimiento de gas, obteniéndose una solución aprox. 1 M de cloruro de 1,4-dioxa-espiro[4.5]decano-6-carbonilo en tolueno.

b) (1,4-dioxa-espiro[4.5]dec-6-il)-morfolin-4-il-metanona

Se añade morfolina (0,22 ml, 2,5 mmoles) a 0°C a una solución 1 M del cloruro de 1,4-dioxa-espiro[4.5]decano-6-carbonilo en tolueno (1 ml, 1 mmol). Se agita la mezcla a 20°C durante 1 h, se diluye con acetato de etilo (40 ml), se lava sucesivamente con agua (10 ml), una solución acuosa saturada de carbonato sódico (10 ml), ácido clorhídrico 1 N y con salmuera (10 ml). Se seca la fase orgánica con sulfato sódico y se concentra a presión reducida, obteniéndose el compuesto epigrafiado (59 mg, 23%) en forma de sólido blanco. EM ISP (m/e) = 256,3 (100) [(M+H)⁺].

c) 2-(morfolina-4-carbonil)-ciclohexanona

A una solución de la (1,4-dioxa-espiro[4.5]dec-6-il)-morfolin-4-il-metanona (59 mg, 0,23 mmoles) en etanol acuoso del 60% (1,1 ml) se le añaden 2 gotas de ácido sulfúrico conc. (20 µl) y se calienta la mezcla a 80°C durante 2 h. Se enfría la mezcla a 20°C, se diluye con acetato de etilo (20 ml) y se lava con una solución acuosa saturada de carbonato sódico

(10 ml) y con salmuera (10 ml). Se seca la fase orgánica con sulfato sódico y se concentra a presión reducida, obteniéndose el compuesto epigrafiado (17 mg, 35%) en forma de sólido blanco. EM ISP (m/e) = 211,9 (100) [(M+H)⁺].

d) 2-[1-dimetilamino-metilideno]-6-(morfolina-4-carbonil)-ciclohexanona

- 5 Se hace reaccionar la 2-(morfolina-4-carbonil)-ciclohexanona (17 mg, 0,08 mmoles) con tert-butoxi-bis-(dimetilamino)-metano aplicando de manera parecida el procedimiento descrito en el ejemplo 45a), obteniéndose el compuesto epigrafiado en bruto (16 mg) en forma de aceite amarillo, que se emplea directamente para el paso siguiente. EM ISP (m/e) = 267,5 (100) [(M+H)⁺].

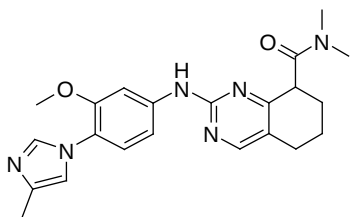
- 10 e) {2-[3-metoxi-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenilamino]-5,6,7,8-tetrahidro-quinazolin-8-il}-morfolin-4-il-metanona

Se obtiene el compuesto epigrafiado a partir de la 2-[1-dimetilamino-metilideno]-6-(morfolina-4-carbonil)-ciclohexanona (16 mg, 0,06 mmoles) y N-[3-metoxi-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenil]-guanidina, dinitrato (17 mg, 0,045 mmoles) aplicando de manera parecida el procedimiento descrito en el ejemplo 45b). Se obtiene en forma de sólido amarillo (5 mg, 25%). EM ISP (m/e) = 449,4 (100) [(M+H)⁺].

15

Ejemplo 86

Dimetilamida del ácido 2-[3-metoxi-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenilamino]-5,6,7,8-tetrahidro-quinazolina-8-carboxílico



a) dimetilamida del ácido 1,4-dioxa-espiro[4.5]decano-6-carboxílico

- 20 A una solución 1 M del cloruro de 1,4-dioxa-espiro[4.5]decano-6-carbonilo en tolueno (1 ml, 1 mmol) se le añade a 0°C una solución 7,9 M de dimetilamina en agua (1,27 ml, 10 mmoles). Se agita la mezcla a 20°C durante 1 h, se diluye con acetato de etilo (40 ml) y se lava sucesivamente con agua (10 ml), una solución acuosa saturada de carbonato sódico (10 ml), ácido clorhídrico 1 N y con salmuera (10 ml). Se seca la fase orgánica con sulfato sódico y se concentra a presión reducida, obteniéndose el compuesto epigrafiado (69 mg, 32%) en forma de aceite incoloro. EM ISP (m/e) = 214,3 (100) [(M+H)⁺].
- 25

b) dimetilamida del ácido 2-oxo-ciclohexanocarboxílico

- Aplicando de manera parecida el procedimiento descrito en el ejemplo 85c), se hidroliza la dimetilamida del ácido 1,4-dioxa-espiro[4.5]decano-6-carboxílico (69 mg, 0,32 mmoles), obteniéndose el compuesto epigrafiado (31 mg, 57%) en forma de aceite incoloro. EM ISP (m/e) = 170,3 (100) [(M+H)⁺].
- 30

c) 2-[1-dimetilamino-metilideno]-6-(morfolina-4-carbonil)-ciclohexanona

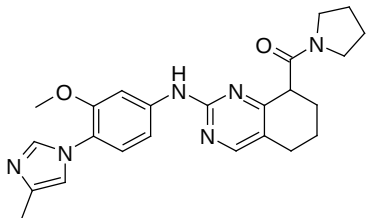
- Se hace reaccionar la dimetilamida del ácido 2-oxo-ciclohexanocarboxílico (31 mg, 0,18 mmoles) con tert-butoxi-bis-(dimetilamino)-metano aplicando de manera parecida el procedimiento descrito en el ejemplo 45a), obteniéndose el compuesto epigrafiado en bruto (25 mg) en forma de sólido amarillo, que se emplea directamente para el paso siguiente. EM ISP (m/e) = 225,1 (100) [(M+H)⁺].
- 35

d) dimetilamida del ácido 2-[3-metoxi-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenilamino]-5,6,7,8-tetrahidro-quinazolina-8-carboxílico

- Se obtiene el compuesto epigrafiado a partir de la 2-[1-dimetilamino-metilideno]-6-(morfolina-4-carbonil)-ciclohexanona (25 mg, 0,11 mmoles) y N-[3-metoxi-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenil]-guanidina, dinitrato (31 mg, 0,084 mmoles) aplicando de manera parecida el procedimiento descrito en el ejemplo 45b). Se obtiene en forma de sólido blanco (23 mg, 67%). EM ISP (m/e) = 407,4 (100) [(M+H)⁺]; de p.f. = 150-152°C.
- 40

Ejemplo 87

{2-[3-metoxi-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenilamino]-5,6,7,8-tetrahidro-quinazolin-8-il}-pirrolidin-1-il-metanona



5 a) (1,4-dioxa-espiro[4.5]decano-6-il)-pirrolidin-1-il-metanona

Se añade a 0°C la pirrolidina (0,21 ml, 2,5 mmoles) a una solución 1 M de cloruro de 1,4-dioxa-espiro[4.5]decano-6-carbonilo en tolueno (1 ml, 1 mmol). Se agita la mezcla a 20°C durante 1 h, se diluye con acetato de etilo (40 ml), y se lava sucesivamente con agua (10 ml), una solución acuosa saturada de carbonato sódico (10 ml), ácido clorhídrico 1 N y con salmuera (10 ml). Se seca la fase orgánica con sulfato sódico y se concentra a presión reducida, obteniéndose el compuesto epigrafiado (97 mg, 41%) en forma de sólido blanco. EM ISP (m/e) = 240,3 (100) [(M+H)⁺].

15 b) 2-(pirrolidina-1-carbonil)-ciclohexanona

Aplicando de manera parecida el procedimiento descrito en el ejemplo 85c) se hidroliza la (1,4-dioxa-espiro[4.5]decano-6-il)-pirrolidin-1-il-metanona (74 mg, 0,31 mmoles), obteniéndose el compuesto epigrafiado (56 mg, 93%) en forma de sólido blanco. EM ISP (m/e) = 196,3 (100) [(M+H)⁺].

c) 2-[1-dimetilamino-metilideno]-6-(pirrolidina-1-carbonil)-ciclohexanona

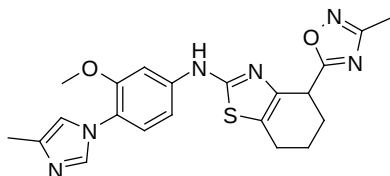
Se hace reaccionar la 2-(pirrolidina-1-carbonil)-ciclohexanona (56 mg, 0,29 mmoles) con tert-butoxi-bis-(dimetilamino)-metano aplicando de manera parecida el procedimiento descrito en el ejemplo 45a), obteniéndose el compuesto epigrafiado en bruto (58 mg) en forma de aceite amarillo, que se emplea directamente para el paso siguiente. EM ISP (m/e) = 251,3 (100) [(M+H)⁺].

d) {2-[3-metoxi-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenilamino]-5,6,7,8-tetrahidro-quinazolin-8-il}-pirrolidin-1-il-metanona

Se obtiene el compuesto epigrafiado a partir de la 2-[1-dimetilamino-metilideno]-6-(pirrolidina-1-carbonil)-ciclohexanona (58 mg, 0,23 mmoles) y N-[3-metoxi-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenil]-guanidina, dinitrato (64 mg, 0,17 mmoles) aplicando de manera parecida el procedimiento descrito en el ejemplo 45b). Se obtiene en forma de sólido amarillo (55 mg, 73%). EM ISP (m/e) = 433,3 (100) [(M+H)⁺]; de p.f. = 94-95°C.

Ejemplo 88

30 [3-metoxi-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenil]-[4-(3-metil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-4,5,6,7-tetrahidro-benzotiazol-2-il]-amina



a) 2-bromo-6-(3-metil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-ciclohexanona

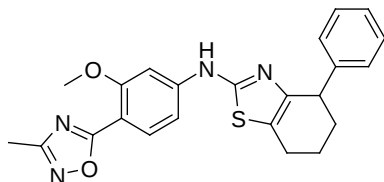
Se bromo la 2-(3-metil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-ciclohexanona (90 mg, 0,5 mmoles) aplicando de manera parecida el procedimiento descrito en el ejemplo 30a), obteniéndose el compuesto epigrafiado en bruto (173 mg) en forma de aceite marrón, que se emplea directamente para el paso siguiente.

b) 3-metoxi-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenil]-[4-(3-metil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-4,5,6,7-tetrahidro-benzotiazol-2-il]-amina

Se obtiene el compuesto epigrafiado a partir de [3-metoxi-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenil]-tiourea (70 mg, 0,27 mmoles) y 2-bromo-6-(3-metil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-ciclohexanona en bruto (173 mg, aprox. 0,5 mmoles) aplicando de manera parecida el procedimiento descrito en el ejemplo 1b). Se obtiene en forma de espuma ligeramente marrón (25 mg, 22%). EM ISP (m/e) = 423,1 (100) [(M+H)⁺].

Ejemplo 89

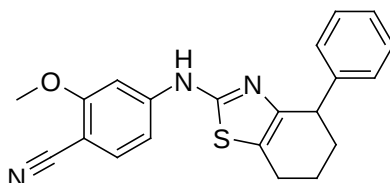
[3-metoxi-4-(3-metil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-fenil]-[4-fenil-4,5,6,7-tetrahidro-benzotiazol-2-il]-amina



Se agita a 50°C durante 50 minutos una solución del ácido 4-(4-fenil-4,5,6,7-tetrahidro-benzotiazol-2-il)amino)-benzoico (120 mg, 0,32 mmoles) y 1,1'-carbonildiimidazol (60 mg, 0,36 mmoles) en dimetilformamida (2 ml). Se añade la acetamidoximina (24 mg, 0,32 mmoles) y se agita la solución a 95°C durante 5 horas y después a 120°C durante una noche. Se diluye la solución con acetato de etilo y se lava cuatro veces con agua, una vez con salmuera, se seca con sulfato magnésico y se elimina el disolvente a presión reducida. Se purifica el residuo a través de gel de sílice empleando como eluyente el diclorometano con un 3% de metanol, obteniéndose el compuesto epigrafiado (19 mg, 14%) en forma de sólido ligeramente beige; de p.f. = 228-231°C. EM ISP (m/e) = 419,1 (100) [(M+H)⁺].

Ejemplo 90

2-metoxi-4-(4-fenil-4,5,6,7-tetrahidro-benzotiazol-2-ilamino)-benzonitrilo



a) 2-metoxi-4-(4-fenil-4,5,6,7-tetrahidro-benzotiazol-2-ilamino)-benzamida

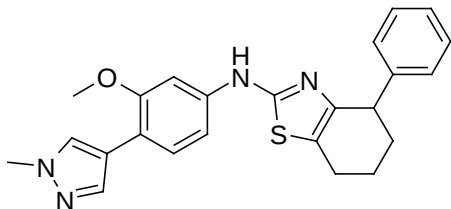
Se agita a 50°C durante 30 minutos una solución del ácido 4-(4-fenil-4,5,6,7-tetrahidro-benzotiazol-2-ilamino)-benzoico (810 mg, 2,1 mmoles) y 1,1'-carbonildiimidazol (463 mg, 2,8 mmoles) en dimetilformamida (15 ml). Se enfría la solución a 0°C y se le añade lentamente una solución acuosa de hidróxido amónico al 25 % (1,6 ml, 21,3 mmoles). Se agita la mezcla reaccionante a temperatura ambiente durante 45 minutos. Se vierte la mezcla reaccionante sobre agua, se agita durante 15 minutos, se separa el sólido por filtración, se lava con agua y se seca, obteniéndose el compuesto epigrafiado (661 mg, 82%) en forma de sólido blanco mate; de p.f. = 243-246°C. EM ISP (m/e) = 380,4 (100) [(M+H)⁺].

b) 2-metoxi-4-(4-fenil-4,5,6,7-tetrahidro-benzotiazol-2-ilamino)-benzonitrilo

Se añade lentamente el anhídrido trifluoracético (257 µl, 1,83 mmoles) a una suspensión enfriada de la 2-metoxi-4-(4-fenil-4,5,6,7-tetrahidro-benzotiazol-2-ilamino)-benzamida (625 mg, 1,65 mmoles) en dioxano (2 ml) y piridina (292 µl, 3,6 mmoles). Se agita la suspensión blanca durante 30 minutos con enfriamiento, después a 50°C durante 2 horas y a 80°C durante 3 horas. Se añaden más anhídrido trifluoracético (300 µl), piridina (400 µl) y dioxano (5 ml) y se agita la mezcla reaccionante a 80°C durante 2 horas, formándose una solución marrón transparente. Se elimina el disolvente a presión reducida y se reparte el residuo entre acetato de etilo y agua. Se lava la fase orgánica dos veces con una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico, salmuera, se seca con sulfato magnésico, se filtra y se elimina el disolvente a presión reducida. Se purifica el residuo a través de gel de sílice empleando como eluyente diclorometano con un 4% de metanol, obteniéndose el compuesto epigrafiado (236 mg, 40%) en forma de espuma beige. EM ISP (m/e) = 362,3 (100) [(M+H)⁺].

Ejemplo 91

[3-metoxi-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-fenil]-(4-fenil-4,5,6,7-tetrahidro-benzotiazol-2-il)-amina



a) (4-bromo-3-metoxi-fenil)-(4-fenil-4,5,6,7-tetrahidro-benzotiazol-2-il)-amina

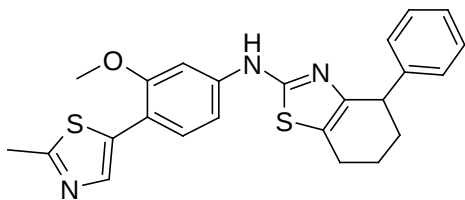
- 5 Se agitan a reflujo durante una noche la (4-bromo-3-metoxi-fenil)-tiourea (1,20 g, 4,59 mmoles) y la 2-bromo-6-fenil-ciclohexanona (1,29 g, 5,10 mmoles) en 20 ml de etanol. Se concentra la solución marrón a sequedad; se disuelve el residuo marrón en cloroformo, se lava tres veces con agua y se seca con sulfato magnésico. Se evapora el disolvente con vacío. Por cromatografía de columna (70 g de gel de sílice, diclorometano) se obtiene el compuesto epigrafiado (1,18 g, 62%) en forma de espuma ligeramente marrón. EM ISP (m/e) = 417,1 (100) [(M+H)⁺]. RMN-H¹ (CDCl₃, 300 MHz): δ (ppm) = 7,25 (m, 7H), 6,90 (s ancha, 1H), 6,50 (dd, 1H), 4,04 (m ancha, 1H), 3,58 (s, 3H), 2,75 (m ancha, 2H), 2,20 (m ancha, 1H), 1,77 (m ancha, 3H).

b) [3-metoxi-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-fenil]-(4-fenil-4,5,6,7-tetrahidro-benzotiazol-2-il)-amina

- 15 En un vial de microondas se purga con nitrógeno una mezcla de (4-bromo-3-metoxi-fenil)-(4-fenil-4,5,6,7-tetrahidro-benzotiazol-2-il)-amina (120 mg, 0,289 mmoles), 1-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol (185 mg, 0,88 mmoles), acetato de paladio (II) (6 mg 0,027 mmoles) y fluoruro potásico (51 mg, 0,867 mmoles) en 6 ml de metanol. Se sella el vial y en un horno microondas se irradia la mezcla a 140°C durante ½ h. Se filtra la mezcla reaccionante, se concentra el líquido filtrado, se disuelve el residuo en diclorometano, se lava tres veces con agua, se seca y se concentra en vacío. Por cromatografía de columna (12 g de gel de sílice, diclorometano + 1,8% de metanol v/v) se obtiene el compuesto epigrafiado (19 mg, 16%) en forma de cera ligeramente marrón. EM ISP (m/e) = 417,1 (100) [(M+H)⁺]. RMN-H¹ (CDCl₃, 300 MHz): δ (ppm) = 7,79 (s, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,38 (d, 1H), 7,22 (m, 6H), 6,97 (s ancha, 1H), 6,65 (dd, 1H), 4,05 (s ancha, 1H), 3,92 (s, 3H), 3,68 (s, 3H), 2,75 (m ancha, 2H), 2,20 (m ancha, 1H), 1,88 (m ancha, 3H).

25 **Ejemplo 92**

[3-metoxi-4-(2-metil-tiazol-5-il)-fenil]-(4-fenil-4,5,6,7-tetrahidro-benzotiazol-2-il)-amina



a) 5-(2-metoxi-4-nitro-fenil)-2-metil-tiazol

- 30 En un vial de microondas se pasa una corriente de argón a través de una mezcla de 2-bromo-5-nitroanisol (800 mg, 3,38 mmoles), acetato potásico (503 mg, 5,07 mmoles) y tetrakis(trifenilfosfina)-paladio (0) (197 mg, 0,17 mmoles) en N,N-dimetilacetamida (12 ml) al tiempo que se añade el 2-metiltiazol (1,71 g, 16,9 mmoles). Se sella el tubo y en un horno microondas se irradia la mezcla a 160°C durante 30 minutos, 2 veces. Se reparte la mezcla de color rojo-marrón entre acetato de etilo y agua. Se extrae de nuevo la fase acuosa con acetato de etilo. Se reúnen las fases orgánicas, se lavan tres veces con agua, una vez con salmuera, se secan con sulfato magnésico y se concentran a sequedad. Por cromatografía de columna (70 g de gel de sílice, heptano/acetato de etilo 7:3 v/v) se obtiene el compuesto epigrafiado (360 mg, 42%) en forma de sólido amarillo. EM ISP (m/e) = 251,1 (100) [(M+H)⁺]. RMN-H¹ (CDCl₃, 300 MHz): δ (ppm) = 8,15 (s, 1H), 7,90 (dd, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,72 (d, 1H), 4,05 (s, 3H), 2,76 (s, 3H); de p.f. = 114-117°C.

b) 3-metoxi-4-(2-metil-tiazol-5-il)-fenilamina

Se calienta a reflujo durante 1 hora una suspensión de 5-(2-metoxi-4-nitro-fenil)-2-metil-tiazol (330 mg, 1,32 mmoles) y cloruro estannoso anhidro (1,28 g, 6,59 mmoles) en etanol (21 ml). Se concentra la solución amarilla y se disuelve el residuo en acetato de etilo. Se lava esta solución dos veces con una solución acuosa 2N de hidróxido sódico, con salmuera, se seca con sulfato magnésico y se concentra a sequedad, obteniéndose el compuesto epigrafiado (266 mg, 91%) en forma de sólido anaranjado. EM ISP (m/e) = 221,2 (100) [(M+H)⁺]. RMN-H¹ (CDCl₃, 300 MHz): δ (ppm) = 7,81 (s, 1H), 7,33 (d, 1H), 6,31 (m, 2H), 3,87 (s, 3H), 3,83 (m, 2H), 2,69 (s, 3H); de p.f. = 125-129°C.

c) [3-metoxi-4-(2-metil-tiazol-5-il)-fenil]-tiourea

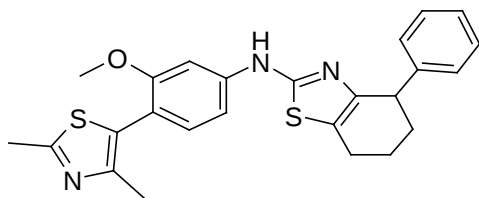
A una solución de la 3-metoxi-4-(2-metil-tiazol-5-il)-fenilamina (100 mg, 0,45 mmoles) en tetrahidrofurano (4 ml) se le añade por goteo y agitación en atmósfera de nitrógeno el isotiocianato de benzoílo (67,7 μl, 0,48 mmoles). Se agita la mezcla reaccionante a temperatura ambiente durante 3 horas y se elimina el disolvente a presión reducida. Se disuelve el residuo en metanol (6 ml) y se le añade una solución de carbonato potásico (188 mg, 1,36 mmoles) en agua (3 ml). Se agita la suspensión resultante a temperatura ambiente durante una noche. Se separa el precipitado por filtración, se lava con agua y éter de dietilo, obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de sólido amarillo pálido (113 mg, 89%). EM ISP (m/e) = 280,1 (100%) [(M+H)⁺]. RMN-H¹ (DMSO-D₆, 300 MHz): δ (ppm) = 9,82 (s, 1H, NH), 8,02 (s, 1H), 7,62 (d, 1H), 7,40 (s, 1H), 7,01 (s, 1H), 3,87 (s, 3H), 2,64 (s, 3H).

d) [3-metoxi-4-(2-metil-tiazol-5-il)-fenil]-(4-fenil-4,5,6,7-tetrahidro-benzotiazol-2-il)-amina

Se calienta a reflujo durante una noche una solución de [3-metoxi-4-(2-metil-tiazol-5-il)-fenil]-tiourea (110 mg, 0,39 mmoles) y 2-bromo-6-fenil-ciclohexanona (105 mg, 0,41 mmoles) en etanol (4 ml). Se separa por filtración el sólido precipitado después de enfriar a temperatura ambiente y se seca, obteniéndose el compuesto epigrafiado (160 mg, 94%) en forma de sólido amarillo. EM ISP (m/e) = 434,3 (100) [(M+H)⁺]. RMN-H¹ (DMSO-D₆, 300 MHz): δ (ppm) = 10,32 (ancha s, 1H, NH), 8,10 (s, 1H), 7,61 (s, 1H), 7,56 (d, 1H), 7,29 (t, 2H), 7,15 – 7,21 (m, 3H), 6,85 (d, 1H), 4,00 (m, 1H), 3,48 (s, 3H), 2,75 (m, 2H), 2,68 (s, 3H), 2,14 (m, 1H), 1,70 – 1,94 (m, 3H).

Ejemplo 93

[4-(2,4-dimetil-tiazol-5-il)-3-metoxi-fenil]-(4-fenil-4,5,6,7-tetrahidro-benzotiazol-2-il)-amina



a) 5-(2-metoxi-4-nitro-fenil)-2,4-dimetil-tiazol

En un vial de microondas se pasa una corriente de nitrógeno a través de una mezcla de 2-bromo-5-nitroanisol (600 mg, 2,53 mmoles), acetato potásico (377 mg, 3,80 mmoles) y tetrakis(trifenilfosfina)-paladio (0) (148 mg, 0,13 mmoles) en N,N-dimetilacetamida (8 ml) al tiempo que se le añade el 2,4-dimetiltiazol (1,47 g, 12,7 mmoles). Se sella el tubo y se irradia la mezcla a 170°C durante 30 minutos. Se reparte la mezcla de color rojo-marrón entre acetato de etilo y agua. Se extrae de nuevo la fase acuosa con acetato de etilo. Se reúnen las fases orgánicas, se lavan con agua, con salmuera, se secan con sulfato magnésico y se evapora el disolvente a sequedad. Por cromatografía de columna (40 g de gel de sílice, heptano/acetato de etilo 7:3 v/v) se obtiene el compuesto epigrafiado (415 mg, 62%) en forma de sólido amarillo. EM ISP (m/e) = 265,1 (100) [(M+H)⁺]. RMN-H¹ (CDCl₃, 300 MHz): δ (ppm) = 7,90 (dd, 1H), 7,81 (d, 1H), 7,45 (d, 1H), 3,95 (s, 3H), 2,71 (s, 3H), 2,35 (s, 3H); de p.f. = 123 – 125°C.

b) 4-(2,4-dimetil-tiazol-5-il)-3-metoxi-fenilamina

Se calienta a reflujo durante 3 horas una suspensión de 5-(2-metoxi-4-nitro-fenil)-2,4-dimetil-tiazol (415 mg, 1,6 mmoles) y cloruro estannoso anhidro (1,52 g, 7,9 mmoles) en etanol (25 ml). Se concentra la solución amarilla y se disuelve el residuo en acetato de etilo. Se lava esta solución con una solución acuosa 1N de hidróxido sódico, dos veces con agua, con salmuera, se seca con sulfato magnésico y se evapora el disolvente a sequedad. Por cromatografía de columna (50 g de gel de sílice, heptano/acetato de etilo 30 - 60% v/v) se obtiene el compuesto epigrafiado (276 mg, 75%) en forma de sólido amarillo pálido. EM ISP (m/e) = 235,2 (100) [(M+H)⁺]. RMN-H¹ (CDCl₃, 300 MHz): δ (ppm) = 7,04 (d, 1H), 6,31 (m, 2H), 3,80 (s ancha, 2H), 3,78 (s, 3H), 2,66 (s, 3H), 2,29 (s, 3H); de p.f. = 112 – 115°C.

c) [4-(2,4-dimetil-tiazol-5-il)-3-metoxi-fenil]-tiourea

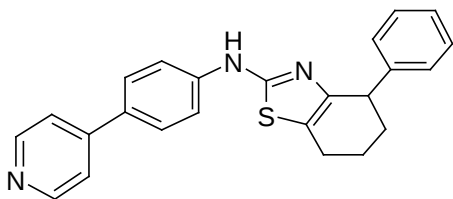
A una solución de 4-(2,4-dimetil-tiazol-5-il)-3-metoxi-fenilamina (100 mg, 0,43 mmoles) en tetrahidrofurano (4 ml) se le añade por goteo y agitación en atmósfera de nitrógeno el isotiocianato de benzoilo (63,6 μ l, 0,45 mmoles). Se agita la mezcla reaccionante a temperatura ambiente durante 3 horas y se elimina el disolvente a presión reducida. Se disuelve el residuo en metanol (6 ml) y se le añade una solución de carbonato potásico (177 mg, 1,28 mmoles) en agua (3 ml). Se agita la suspensión resultante a temperatura ambiente durante una noche. Se separa el precipitado por filtración, se lava con agua y éter de dietilo, obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de sólido amarillo pálido (90 mg, 72%). EM ISP (m/e) = 294,1 (100) [(M+H)⁺]. RMN-H¹ (DMSO-D₆, 300 MHz): δ (ppm) = 9,81 (s, 1H, NH), 7,35 (s, 1H), 7,21 (d, 1H), 7,01 (s, 1H), 3,76 (s, 3H), 2,59 (s, 3H), 2,20 (s, 3H).

d) [4-(2,4-dimetil-tiazol-5-il)-3-metoxi-fenil]-(4-fenil-4,5,6,7-tetrahidro-benzotiazol-2-il)-amina

Se calienta a reflujo durante una noche una solución de [4-(2,4-dimetil-tiazol-5-il)-3-metoxi-fenil]-tiourea (88 mg, 0,30 mmoles) y 2-bromo-6-fenil-ciclohexanona (80 mg, 0,32 mmoles) en etanol (3 ml). Se separa por filtración el sólido precipitado después de enfriar a temperatura ambiente y se seca, obteniéndose el compuesto epigrafiado (100 mg, 100%) en forma de sólido amarillo. EM ISP (m/e) = 448,2 (100) [(M+H)⁺]. RMN-H¹ (DMSO-D₆, 300 MHz): δ (ppm) = 10,27 (ancha s, 1H, NH), 7,59 (s, 1H), 7,28 (t, 2H), 7,12 – 7,19 (m, 4H), 6,85 (d, 1H), 4,00 (m, 1H), 3,37 (s, 3H), 2,74 (m, 2H), 2,66 (s, 3H), 2,20 (s, 2H), 2,13 (m, 1H), 1,70 – 1,93 (m, 3H).

Ejemplo 94

(4-fenil-4,5,6,7-tetrahidro-benzotiazol-2-il)-(4-piridin-4-il-fenil)-amina



a) (4-piridin-4-il-fenil)-tiourea

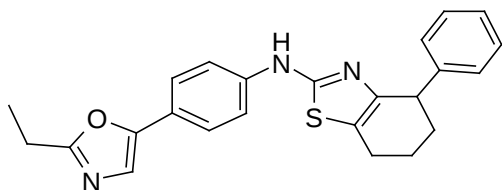
A una solución de 4-piridin-4-il-fenilamina (142 mg, 0,83 mmoles) en tetrahidrofurano (5 ml) se le añade por goteo el isotiocianato de benzoilo (124 μ l, 0,88 mmoles). Se agita la mezcla reaccionante a temperatura ambiente durante 3 horas. Se elimina el disolvente a presión reducida. Se disuelve el residuo en metanol (6 ml) y se añade una solución de carbonato potásico (346 mg, 2,5 mmoles) en agua (3 ml). Se agita la suspensión resultante a temperatura ambiente durante una noche. Se separa el precipitado por filtración, se lava con agua y éter de dietilo, obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de sólido amarillo pálido (291 mg, 152%). EM ISP (m/e) = 230,2 (56) [(M+H)⁺], 213,0 (100) [(M-NH₃+H)⁺]. RMN-H¹ (DMSO-D₆, 300 MHz): δ (ppm) = 9,86 (s, 1H, NH), 8,61 (d, 2H), 7,79 (d, 2H), 7,69 (d, 1H), 7,61 (d, 2H).

b) (4-fenil-4,5,6,7-tetrahidro-benzotiazol-2-il)-(4-piridin-4-il-fenil)-amina

Se calienta a reflujo durante una noche una solución de (4-piridin-4-il-fenil)-tiourea (100 mg, 0,44 mmoles) y 2-bromo-6-fenil-ciclohexanona (116 mg, 0,46 mmoles) en etanol (5 ml). Se elimina el disolvente a presión reducida y se purifica el residuo por cromatografía de columna a través de gel de sílice empleando como eluyente cloruro de metileno y cloruro de metileno/metanol (19:1 v/v), obteniéndose el compuesto epigrafiado (34 mg, 20%) en forma de sólido amarillo. EM ISP (m/e) = 384,2 (100) [(M+H)⁺]. RMN-H¹ (DMSO-D₆, 300 MHz): δ (ppm) = 8,61 (d, 2H), 7,59 (d, 2H), 7,46 (d, 1H), 7,18 – 7,33 (m, 5H), 7,13 (d, 2H), 4,08 (m, 1H), 2,75 (m, 2H), 2,18 (m, 1H), 1,70 – 1,98 (m, 3H).

Ejemplo 95

[4-(2-etil-oxazol-5-il)-fenil]-(4-fenil-4,5,6,7-tetrahidro-benzotiazol-2-il)-amina



a) [4-(2-etil-oxazol-5-il)-fenil]-tiourea

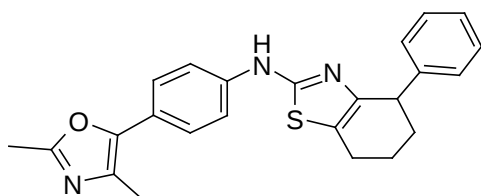
5 A una solución de 4-(2-etil-oxazol-5-il)-fenilamina (470 mg, 2,5 mmoles, CAS 73286-36-9) en tetrahidrofurano (20 ml) se le añade el isotiocianato de benzoílo (449 mg, 2,8 mmoles). Se agita la mezcla reaccionante a temperatura ambiente durante 2 horas. Se elimina el disolvente a presión reducida y se suspende el residuo en metanol (30 ml). Se añade por goteo a la suspensión el carbonato potásico (1036 mg, 7,5 mmoles) disuelto en agua (15 ml). Se agita la mezcla reaccionante a temperatura ambiente durante una noche. Se concentra la solución resultante y se agita el residuo con agua. Se separa el precipitado por filtración, se lava dos veces con agua y dos veces con éter de dietilo. Se disuelve el residuo en tetrahidrofurano y se elimina el disolvente a presión reducida, obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de sólido ligeramente amarillo (270 mg, 44%). EM ISP (m/e) = 248,1 (100) [(M+H)⁺]. RMN-H¹ (DMSO-D₆, 300 MHz): δ (ppm) = 9,80 (s, 1H, NH), 7,61 (d, 2H), 7,52 (d, 2H), 7,46 (s, 1H), 3,80 (q, 2H), 1,28 (t, 3H).

b) [4-(2-etil-oxazol-5-il)-fenil]-(4-fenil-4,5,6,7-tetrahidro-benzotiazol-2-il)-amina

15 Se calienta a reflujo durante una noche una solución de [4-(2-etil-oxazol-5-il)-fenil]-tiourea (124 mg, 0,50 mmoles) y 2-bromo-6-fenil-ciclohexanona (139 mg, 0,55 mmoles) en etanol (5 ml). Se evapora el disolvente a presión reducida y se purifica el residuo por cromatografía de columna a través de gel de sílice empleando como eluyente cloruro de metileno y cloruro de metileno/metanol (19:1 v/v), obteniéndose el compuesto epigrafiado (170 mg, 85%) en forma de sólido marrón. EM ISP (m/e) = 402,3 (100) [(M+H)⁺]. RMN-H¹ (DMSO-D₆, 300 MHz): δ (ppm) = 10,18 (ancha s, 1H, NH), 7,49 (s, 4H), 7,26 - 7,30 (m, 3H), 7,19 (t, 1H), 7,12 (d, 1H), 4,05 (m, 1H), 2,77 (q, 2H), 2,75 (m, 2H), 2,12 (m, 1H), 1,70 - 1,88 (m, 3H), 1,25 (t, 3H).

Ejemplo 96

[4-(2,4-dimetil-oxazol-5-il)-fenil]-(4-fenil-4,5,6,7-tetrahidro-benzotiazol-2-il)-amina



25 a) [4-(2,4-dimetil-oxazol-5-il)-fenil]-tiourea

30 A una solución de 4-(2,4-dimetil-oxazol-5-il)-fenilamina (470 mg, 2,5 mmoles, CAS 100060-02-4I) en tetrahidrofurano (20 ml) se le añade el isotiocianato de benzoílo (449 mg, 2,8 mmoles). Se agita la mezcla reaccionante a temperatura ambiente durante 2 horas. Se elimina el disolvente a presión reducida y se suspende el residuo en metanol (30 ml). Se añade por goteo a la suspensión el carbonato potásico (1036 mg, 7,5 mmoles) disuelto en agua (15 ml). Se agita la mezcla reaccionante a temperatura ambiente durante una noche. Se concentra la solución resultante y se agita el residuo con agua. Se separa el precipitado por filtración, se lava dos veces con agua y dos veces con éter de dietilo. Se disuelve el residuo en tetrahidrofurano y se elimina el disolvente a presión reducida, obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco mate (420 mg, 68%). EM ISP (m/e) = 248,1(100) [(M+H)⁺]. RMN-H¹ (DMSO-D₆, 300 MHz): δ (ppm) = 9,80 (s, 1H, NH), 7,55 (d, 2H), 7,50 (d, 2H), 2,41 (s, 3H), 2,29 (s, 3H).

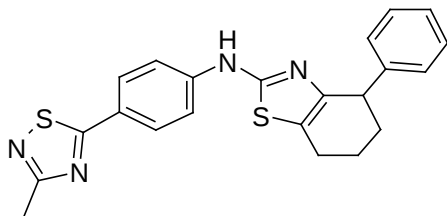
b) [4-(2,4-dimetil-oxazol-5-il)-fenil]-(4-fenil-4,5,6,7-tetrahidro-benzotiazol-2-il)-amina

40 Se calienta a reflujo durante una noche una solución de [4-(2,4-dimetil-oxazol-5-il)-fenil]-tiourea (124 mg, 0,50 mmoles) y 2-bromo-6-fenil-ciclohexanona (139 mg, 0,55 mmoles) en etanol (5 ml). Se separa por filtración el sólido precipitado después de enfriar a temperatura ambiente y se seca, obteniéndose el compuesto epigrafiado (170 mg, 85%) en forma de sólido ligeramente marrón. EM ISP (m/e) = 402,2 (100) [(M+H)⁺]. RMN-H¹ (DMSO-D₆, 300 MHz): δ (ppm) = 10,37

(ancha s, 1H, NH), 7,53 (d, 2H), 7,42 (d, 2H), 7,30 (t, 2H), 7,20 (t, 1H), 7,12 (d, 1H), 4,05 (m, 1H), 2,72 (m, 2H), 2,39 (s, 3H), 2,24 (s, 3H), 2,12 (m, 1H), 1,70 - 1,88 (m, 3H).

Ejemplo 97

5 [4-(3-metil-[1,2,4]tiadiazol-5-il)-fenil]-(4-fenil-4,5,6,7-tetrahidro-benzotiazol-2-il)-amina



a) 4-(3-metil-[1,2,4]tiadiazol-5-il)-fenilamina

10 A una suspensión de 3-metil-5-(4-nitro-fenil)-[1,2,4]tiadiazol (104 mg, 0,423 mmoles, CAS 800408-77-9) en etanol (4,3 ml) se le añade el cloruro de estaño (II) (401 mg, 2,1 mmoles) y se calienta la mezcla reaccionante a 70°C durante 4 horas. Se vierte la solución amarilla sobre una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico y se agita la mezcla durante 30 minutos. Se separa el precipitado por filtración, se lava con agua. Se calienta el sólido 3 veces con tetrahidrofurano y se filtra. Se recogen las fases orgánicas y se concentran, obteniéndose el compuesto epigrafiado en bruto (110 mg, rendimiento cuantitativo) en forma de sólido amarillo. EM ISP (m/e): 192,2 (100) [(M+H)⁺]. RMN-H¹ (DMSO-D₆, 300 MHz): δ (ppm) = 7,64 (d, 2H), 6,63 (d, 2H), 6,01 (ancha s, 2H), 2,54 (s, 3H).

b) [4-(3-metil-[1,2,4]tiadiazol-5-il)-fenil]-tiourea

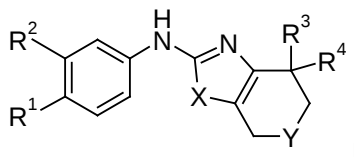
20 A una solución de 4-(3-metil-[1,2,4]tiadiazol-5-il)-fenilamina (81 mg, 0,42 mmoles) en tetrahidrofurano (6,4 ml) se le añade el isotiocianato de bencilo (76 mg, 0,44 mmoles). Se agita la mezcla reaccionante a temperatura ambiente durante 3 horas. Se elimina el disolvente a presión reducida y se suspende el residuo en metanol (10,6 ml). Se añade por goteo a la suspensión el carbonato potásico (175 mg, 1,27 mmoles) disuelto en agua (5,3 ml). Se agita la mezcla reaccionante a temperatura ambiente durante una noche. Se concentra la solución resultante y se agita el residuo con agua. Se separa el precipitado por filtración, se lava con agua y con éter de dietilo, obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de sólido amarillo (75 mg, 71%). EM ISP (m/e) = 251,0 (100) [(M+H)⁺], 501,1 (83) [(2M+H)⁺]. RMN-H¹ (DMSO-D₆, 300 MHz): δ (ppm) = 10,04 (ancha s, 1H), 7,94 (d, 2H), 7,72 (d, 2H), 2,63 (s, 3H).

c) [4-(3-metil-[1,2,4]tiadiazol-5-il)-fenil]-(4-fenil-4,5,6,7-tetrahidro-benzotiazol-2-il)-amina

30 Se calienta a reflujo durante una noche una solución de [4-(3-metil-[1,2,4]tiadiazol-5-il)-fenil]-tiourea (75 mg, 0,3 mmoles) y 2-bromo-6-fenil-ciclohexanona (84 mg, 0,33 mmoles) en etanol (3 ml). Se separa por filtración la tiourea precipitada, sólida, que no ha reaccionado, después se enfría a temperatura ambiente y se lava con etanol. Se concentra el líquido filtrado a presión reducida y se purifica el residuo a través de gel de sílice empleando como eluyente heptano/acetato de etilo (4:1 v/v), obteniéndose el compuesto epigrafiado (12 mg, 10%) en forma de sólido amarillo. EM ISP (m/e) = 405,2 (100) [(M+H)⁺]. RMN-H¹ (DMSO-D₆, 300 MHz): δ (ppm) = 10,51 (ancha s, 1H, NH), 7,82 (d, 2H), 7,58 (d, 2H), 7,28 (t, 2H), 7,19 (t, 1H), 7,13 (d, 1H), 4,07 (m, 1H), 2,72 (m, 2H), 2,58 (s, 3H), 2,13 (m, 1H), 1,70 - 1,90 (m, 3H).

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de la fórmula general:



R¹ es -C(O)O-alquilo inferior, ciano o es hetarilo;

5 hetarilo es un grupo heteroarilo de cinco o seis eslabones, opcionalmente sustituido por R';

R' es halógeno, alquilo C₁-C₇, alquilo C₁-C₇ sustituido por halógeno, alcoxi C₁-C₇ o alcoxi C₁-C₇ sustituido por halógeno;

R² es hidrógeno, alcoxi C₁-C₇, alquilo C₁-C₇, halógeno o ciano;

10 R³ es -(CH₂)_n-C(O)O-alquilo C₁-C₇, alquilo C₁-C₇, alcoxi C₁-C₇, hidroxilo, -O-Si(CH₃)₂-alquilo C₁-C₇, -C(O)-N(alquilo C₁-C₇)₂, -O-S(O)₂-alquilo C₁-C₇, cicloalquilo C₃-7, S(O)₂-arilo, heterociclilo, -C(O)-heterociclilo, o es arilo o hetarilo, cuyos anillos arilo o hetarilo están opcionalmente sustituidos por uno o más R';

R⁴ es hidrógeno, alquilo C₁-C₇, hidroxilo o CH₂CN;

X es S o -N=C(R⁵)-;

R⁵ es hidrógeno, alquilo C₁-C₇ o hidroxilo,

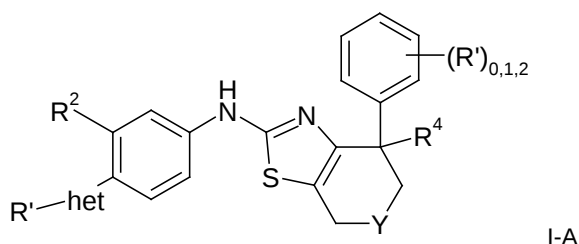
15 Y es un enlace, -O-, -CH₂-, -CH₂-CH₂-,  o -N(R)-;

R es hidrógeno, alquilo C₁-C₇, C(O)O-alquilo C₁-C₇, C(O)-alquilo C₁-C₇, S(O)₂-alquilo C₁-C₇ o bencilo;

n es el número 0 ó 1;

o sus sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables.

20 2. Un compuesto de la fórmula I-A según la reivindicación 1



en la que

het es un grupo heteroarilo de cinco o seis eslabones;

25 R' es hidrógeno, halógeno, alquilo C₁-C₇, alquilo C₁-C₇ sustituido por halógeno, alcoxi C₁-C₇ o alcoxi C₁-C₇ sustituido por halógeno;

R² es hidrógeno, alcoxi C₁-C₇, hidroxilo, alquilo C₁-C₇, halógeno o ciano;

R⁴ es hidrógeno, alquilo C₁-C₇, hidroxilo o CH₂CN;

Y es un enlace, -O-, -CH₂-, -CH₂-CH₂-,  o -N(R)-;

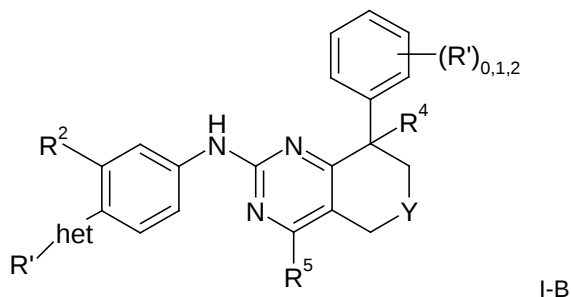
30 R es hidrógeno, alquilo C₁-C₇, C(O)O-alquilo C₁-C₇, C(O)-alquilo C₁-C₇, S(O)₂-alquilo C₁-C₇, o bencilo; o una sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable del mismo.

3. Un compuesto de la fórmula I-A según la reivindicación 2, en la que Y es -CH₂-.

4. Un compuesto de la fórmula I-A según la reivindicación 3, cuyos compuestos son:

- 35 (3-metoxi-4-oxazol-5-il-fenil)-(4-fenil-4,5,6,7-tetrahidro-benzotiazol-2-il)-amina
[3-fluor-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenil]-(4-fenil-4,5,6,7-tetrahidro-benzotiazol-2-il)-amina
[3-metoxi-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenil]-(4-fenil-4,5,6,7-tetrahidro-benzotiazol-2-il)-amina
[3-metoxi-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenil]-(4-(2-metoxi-fenil)-4,5,6,7-tetrahidro-benzotiazol-2-il)-amina
40 [3-metoxi-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenil]-(4-(4-metil-3-trifluormetil-fenil)-4,5,6,7-tetrahidro-benzotiazol-2-il)-amina
[3-metoxi-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenil]-(4-(4-trifluormetoxi-fenil)-4,5,6,7-tetrahidro-benzotiazol-2-il)-amina
[4-(2,5-difluor-fenil)-4,5,6,7-tetrahidro-benzotiazol-2-il]-[3-metoxi-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenil]-amina
[4-(2,5-dimetil-fenil)-4,5,6,7-tetrahidro-benzotiazol-2-il]-[3-metoxi-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenil]-amina
[4-(2-cloro-fenil)-4,5,6,7-tetrahidro-benzotiazol-2-il]-[3-metoxi-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenil]-amina
[4-(3-fluoro-4-metil-fenil)-4,5,6,7-tetrahidro-benzotiazol-2-il]-[3-metoxi-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenil]-amina

- [4-(4-cloro-3-trifluormetil-fenil)-4,5,6,7-tetrahidro-benzotiazol-2-il]-[3-metoxi-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenil]-amina
 [4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenil]-(4-fenil-4,5,6,7-tetrahidro-benzotiazol-2-il)-amina
 {4-(4-cloro-fenil)-2-[3-metoxi-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenilamino]-4,5,6,7-tetrahidro-benzotiazol-4-il}-acetonitrilo
 2-(4-metil-imidazol-1-il)-5-(4-fenil-4,5,6,7-tetrahidro-benzotiazol-2-ilamino)-benzonitrilo
 5 [4-(2,4-dicloro-fenil)-4,5,6,7-tetrahidro-benzotiazol-2-il]-[3-metoxi-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenil]-amina
 [4-(2,5-dicloro-fenil)-4,5,6,7-tetrahidro-benzotiazol-2-il]-[3-metoxi-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenil]-amina
 [4-(3,5-dicloro-fenil)-4,5,6,7-tetrahidro-benzotiazol-2-il]-[3-metoxi-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenil]-amina
 [4-(3,5-difluor-fenil)-4,5,6,7-tetrahidro-benzotiazol-2-il]-[3-metoxi-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenil]-amina
 [4-(3,5-trifluormetil-fenil)-4,5,6,7-tetrahidro-benzotiazol-2-il]-[3-metoxi-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenil]-amina
 10 [3-metoxi-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenil]-(4-metil-4-fenil-4,5,6,7-tetrahidro-benzotiazol-2-il)-amina
 [3-fluor-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenil]-[4-(4-metil-3-trifluormetil-fenil)-4,5,6,7-tetrahidro-benzotiazol-2-il]-amina
 [4-(2-cloro-fenil)-4,5,6,7-tetrahidro-benzotiazol-2-il]-[3-fluor-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenil]-amina
 [3-fluor-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenil]-[4-(2-metoxi-fenil)-4,5,6,7-tetrahidro-benzotiazol-2-il]-amina
 2-(4-metil-imidazol-1-il)-5-(4-fenil-4,5,6,7-tetrahidro-benzotiazol-2-ilamino)-fenol
 15 [4-(2-metil-oxazol-5-il)-fenil]-(4-fenil-4,5,6,7-tetrahidro-benzotiazol-2-il)-amina
 [3-metoxi-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-fenil]-(4-fenil-4,5,6,7-tetrahidro-benzotiazol-2-il)-amina
 [3-metoxi-4-(2-metil-tiazol-5-il)-fenil]-(4-fenil-4,5,6,7-tetrahidro-benzotiazol-2-il)-amina
 [4-(2,4-dimetil-tiazol-5-il)-3-metoxi-fenil]-(4-fenil-4,5,6,7-tetrahidro-benzotiazol-2-il)-amina
 20 (4-fenil-4,5,6,7-tetrahidro-benzotiazol-2-il)-(4-piridin-4-il)-amina
 [4-(2-etil-oxazol-5-il)-fenil]-(4-fenil-4,5,6,7-tetrahidro-benzotiazol-2-il)-amina
 [4-(2,4-dimetil-oxazol-5-il)-fenil]-(4-fenil-4,5,6,7-tetrahidro-benzotiazol-2-il)-amina o
 [4-(3-metil-[1,2,4]tiadiazol-5-il)-fenil]-(4-fenil-4,5,6,7-tetrahidro-benzotiazol-2-il)-amina.
- 25 5. Un compuesto de la fórmula I-A según la reivindicación 2, en la que Y es -N(R)-.
6. Un compuesto de la fórmula I-A según la reivindicación 5, cuyos compuestos son:
 [5-bencil-7-(2-cloro-fenil)-4,5,6,7-tetrahidro-tiazolo[5,4-c]piridin-2-il]-[3-metoxi-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenil]-amina o
 [5-bencil-7-(4-cloro-3-fluorfenil)-4,5,6,7-tetrahidro-tiazolo[5,4-c]piridin-2-il]-[3-metoxi-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenil]-amina.
- 30 7. Un compuesto de la fórmula I-B según la reivindicación 1



- en la que
 het es un grupo heteroarilo de cinco o seis eslabones;
 35 R' es hidrógeno, halógeno, alquilo C₁-C₇, alquilo C₁-C₇ sustituido por halógeno, alcoxi C₁-C₇ o alcoxi C₁-C₇ sustituido por halógeno;
 R² es hidrógeno, alcoxi C₁-C₇, hidroxilo, alquilo C₁-C₇, halógeno o ciano;
 R⁴ es hidrógeno, alquilo C₁-C₇, hidroxilo o CH₂CN;
 R⁵ es hidrógeno, alquilo C₁-C₇ o hidroxilo,
- 40 Y es un enlace, -O-, -CH₂-, -CH₂-CH₂-,  o -N(R)-;
 R es hidrógeno, alquilo C₁-C₇, C(O)O-alquilo C₁-C₇, C(O)-alquilo C₁-C₇, S(O)₂-alquilo C₁-C₇, o bencilo;
 o una sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable.
- 45 8. Un compuesto de la fórmula I-B según la reivindicación 7, en la que Y es -CH₂-.
9. Un compuesto de la fórmula I-B según la reivindicación 8, cuyos compuestos son:
 [3-fluor-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenil]-(8-fenil-5,6,7,8-tetrahidro-quinazolin-2-il)-amina
 [3-metoxi-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenil]-(8-fenil-5,6,7,8-tetrahidro-quinazolin-2-il)-amina
 [8-(4-cloro-fenil)-5,6,7,8-tetrahidro-quinazolin-2-il]-[3-metoxi-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenil]-amina
 50 [3-fluor-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenil]-[8-(4-fluor-fenil)-5,6,7,8-tetrahidro-quinazolin-2-il]-amina.

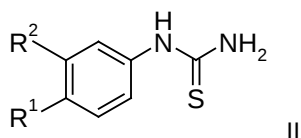
2-[3-metoxi-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenilamino]-8-piridin-3-il-5,6,7,8-tetrahidro-quinazolin-8-ol
[3-metoxi-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenil]-(8-piridin-2-il-5,6,7,8-tetrahidro-quinazolin-2-il)-amina o
[3-metoxi-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenil]-[8-(3,4,5-trifluor-fenil)-5,6,7,8-tetrahidro-quinazolin-2-il]-amina.

5 10. Un compuesto de la fórmula I-B según la reivindicación 7, en la que Y es -N(R)-.

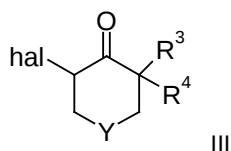
11. Un compuesto de la fórmula I-B según la reivindicación 10, cuyos compuestos son:
2-[3-metoxi-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenilamino]-8-fenil-7,8-dihidro-5H-pirido[4,3-d]pirimidina-6-carboxilato de tert-butilo
[3-metoxi-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenil]-(8-fenil-5,6,7,8-tetrahidro-pirido[4,3-d]pirimidin-2-il)-amina, clorhidrato
10 1-{2-[3-metoxi-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenilamino]-8-fenil-7,8-dihidro-5H-pirido[4,3-d]pirimidin-6-il}-etanona
(6-etil-8-fenil-5,6,7,8-tetrahidro-pirido[4,3-d]pirimidin-2-il)-[3-metoxi-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenil]-amina o
(6-isopropil-8-fenil-5,6,7,8-tetrahidro-pirido[4,3-d]pirimidin-2-il)-[3-metoxi-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenil]-amina.

15 12. Un proceso para la obtención de un compuesto de la fórmula I definida en las reivindicaciones 1-11, cuyo proceso consiste en:

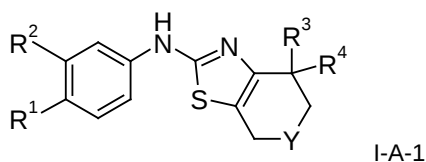
a) hacer reaccionar un compuesto de la fórmula



con un compuesto de la fórmula

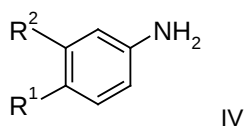


20 para obtener un compuesto de la fórmula

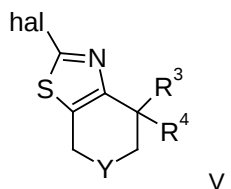


en la que los sustituyentes tienen los significados definidos en la reivindicación 1, o

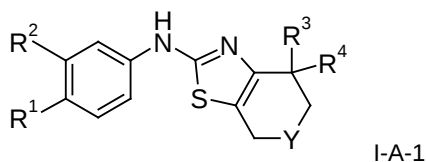
25 b) hacer reaccionar un compuesto de la fórmula



con un compuesto de la fórmula



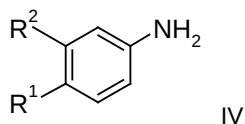
para obtener un compuesto de la fórmula



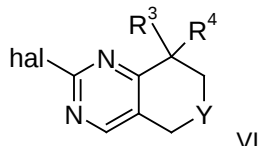
30

en la que los sustituyentes tienen los significados definidos en la reivindicación 1, o

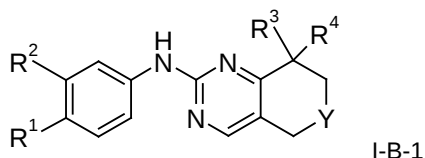
c) hacer reaccionar un compuesto de la fórmula



5 con un compuesto de la fórmula



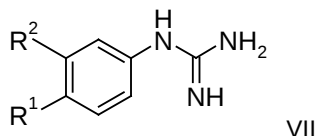
para obtener un compuesto de la fórmula



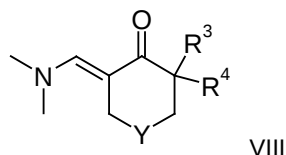
en el que los sustituyentes tienen los significados definidos en la reivindicación 1, o

10

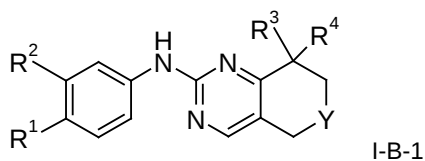
d) hacer reaccionar un compuesto de la fórmula



con un compuesto de la fórmula



15 para obtener un compuesto de la fórmula



en la que los sustituyentes tienen los significados definidos en la reivindicación 1, y, si se desea, convertir los compuestos obtenidos en sus sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables.

20 13. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 – 11, siempre que se obtenga con un proceso reivindicado en la reivindicación 12 o con un método equivalente.

14. Un medicamento que contiene uno o más compuestos reivindicados en una cualquiera de las reivindicaciones 1 – 11 y excipientes farmacéuticamente aceptables.

25 15. Un medicamento según la reivindicación 14 para el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer, la angiopatía amiloide cerebral, la hemorragia cerebral hereditaria con amiloidosis de tipo Dutch (HCHWA-D), la demencia multi-infarto, la demencia pugilística o el síndrome de Down.

30

16. El uso de un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 – 11 para la fabricación de medicamentos destinados al tratamiento de la enfermedad de Alzheimer, la angiopatía amiloide cerebral, la hemorragia cerebral hereditaria con amiloidosis de tipo Dutch (HCHWA-D), la demencia multiinfarto, la demencia pugilística o el síndrome de Down.