

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 386 613**

51 Int. Cl.:
C07D 277/54 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 96 Número de solicitud europea: **09790875 .0**
96 Fecha de presentación: **28.07.2009**
97 Número de publicación de la solicitud: **2321290**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **18.05.2011**

54 Título: **Procedimiento asimétrico para preparar 2-amino-tiazolonas sustituidas**

30 Prioridad:
29.07.2008 US 84549 P

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
23.08.2012

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
23.08.2012

73 Titular/es:
Amgen, Inc
One Amgen Center Drive
Thousand Oaks, California 91320-1799, US

72 Inventor/es:
CAILLE, Seb;
CUI, Sheng;
WANG, Xiang y
FAUL, Margaret

74 Agente/Representante:
Pons Ariño, Ángel

ES 2 386 613 T3

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

DESCRIPCIÓN

Procedimiento asimétrico para preparar 2-amino-tiazolonas sustituidas

Antecedentes de la invención

5 La presente invención se refiere de forma general a una nueva metodología de síntesis orgánica y a su aplicación para proporcionar compuestos que son útiles como inhibidores de 11 β -hidroxiesteroide deshidrogenasa tipo 1.

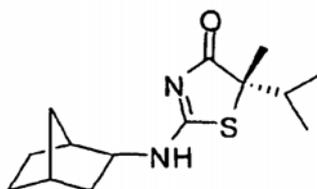
Las hidroxiesteroide deshidrogenasas (HSD) regulan la ocupación y activación de receptores de hormonas esteroideas interconvirtiendo las hormonas esteroideas en su forma inactiva. Para una revisión reciente, véase Nobel, y col., *Eur. J. Biochem.* 2001, 268:4113-4125.

10 Existen numerosas clases de HSD. Las 11-beta-hidroxiesteroide deshidrogenasas (11 β -HSD) son unas oxidorreductasas cuyo componente oxidativo metaboliza glucocorticosteroides biológicamente activos (tales como cortisol y corticoesterona) a los metabolitos oxidados C-11, cortisona y 11-deshidroxicorticoesterona. Ragosh, y col. *J. Endocrinology*, 1997, 155:171-180.

15 La isoforma 11-beta-hidroxiesteroide deshidrogenasa tipo 1 (11 β -HSD1) se expresa en el hígado, el tejido adiposo, el cerebro, el pulmón y otros tejidos glucocorticoides, y es una diana potencial para el tratamiento dirigido a numerosos trastornos que se pueden aliviar mediante la reducción de la acción de glucocorticoides, tales como la diabetes, la obesidad y la disfunción cognitiva relacionada con la edad. Seckl, y col., *Endocrinology*, 2001, 142:1371-1376.

20 La isoforma 11 β -HSD1 también está presente las células de los islotes pancreáticos en los que está involucrada desempeñando una función en el control de la liberación de insulina. Oppermann, y col., *J. Biological Chemistry*, 2000, 275(45): 34841-34844. Las hormonas glucocorticoides tales como cortisol (forma activa) y cortisona (forma cetona inactiva) desempeñan una función crítica en la regulación del metabolismo de los carbohidratos. Niveles incrementados de cortisol, promueven la gluconeogénesis e inhiben la liberación de insulina. Esto da lugar a elevados niveles de glucosa en sangre característicos de la patogénesis diabética. Por el contrario, el conocido inhibidor de 11 β -HSD1, carbenoxolona, revierte la inhibición de la liberación de insulina por cortisol de una forma que depende de la dosis y potencia además la sensibilidad a la insulina. Estas observaciones indican que 11 β -HSD1 en las células de los islotes pancreáticos desempeña una importante función en la regulación del metabolismo de glucocorticoides y en la liberación de insulina. Así, 11 β -HSD1 es una diana enzimática importante para el desarrollo de agentes terapéuticos contra la diabetes.

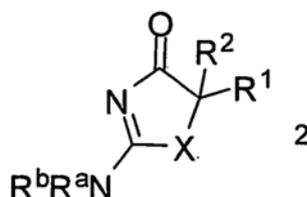
25 Las 2-amino tiazolinonas sustituidas en C5 han demostrado ser potentes inhibidores de 11 β -HSD1. En particular, 5S-2-(biciclo[2.2.1]heptan-2-ilamino)-5-isopropil-5-metiltiazol-4(5H)-ona, que se muestra a continuación, es un potente inhibidor de esta enzima. Las actuales rutas de síntesis para preparar este análogo de 2-aminotiazolona conllevan varias etapas y el uso de una elevada cantidad de equivalentes de un catalizador quiral costoso para la adición enantioselectiva del grupo isopropilo al átomo C-5 de la 2-aminotiazolona de partida.



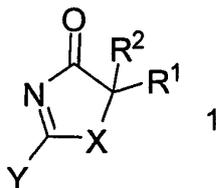
35 Existe, por tanto, una necesidad de una metodología de síntesis alternativa que permita la preparación sencilla y enantioselectiva de 5S-2-(biciclo[2.2.1]heptan-2-ilamino)-5-isopropil-5-metiltiazol-4(5H)-ona y compuestos relacionados que emplee materiales de partida disponibles de forma comercial y pequeñas cantidades de un catalizador quiral.

Sumario de la invención

40 La presente invención satisface esta y otras necesidades proporcionando rutas de síntesis eficientes para la preparación de un compuesto de fórmula 2, su tautómero, estereoisómero o sales farmacéuticamente aceptables del mismo.



Así, una realización de la invención es un procedimiento para preparar un compuesto de fórmula 2 haciendo reaccionar un compuesto de fórmula 1:



5 con un compuesto de fórmula R^aR^bNH .

En las fórmulas 1 y 2, la variable X se selecciona del grupo que consiste en S, O y NR, mientras que Y es $R^cC(O)NH$, o SR^c . En una realización, X es un átomo de nitrógeno y R se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo (C₁-C₈), alqueno (C₂-C₈), alquino (C₂-C₈), alcoxi (C₁-C₄), alcoxi (C₁-C₄)-alquilo (C₁-C₄), fluoroalquilo (C₁-C₈), hidroxialquilo (C₁-C₈), cicloalquilo (C₃-C₈), bicicloalquilo (C₄-C₈), heterocicloalquilo (C₃-C₈), heteroarilo, arilo, cicloalquil (C₃-C₆)-alquilo (C₁-C₆), heterocicloalquil (C₃-C₈)-alquilo (C₁-C₆), heteroaril-alquilo (C₁-C₆) y aril-alquilo (C₁-C₆).

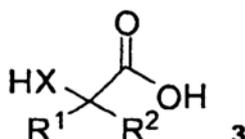
En diversas realizaciones de la presente invención, R^c en el grupo lábil "Y" se selecciona del grupo que consiste en alquilo (C₁-C₈), arilo, cicloalquilo (C₃-C₈) y aril-alquilo (C₁-C₆).

Los sustituyentes en C-5 R¹ y R² se seleccionan de forma independiente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo (C₁-C₈), alqueno (C₂-C₈), alquino (C₂-C₈), alcoxi (C₁-C₄)-alquilo (C₁-C₄), fluoroalquilo (C₁-C₈), hidroxialquilo (C₁-C₈), cicloalquilo (C₃-C₈), aminoalquilo (C₃-C₈), haloalquilo (C₃-C₈), heteroalquilo (C₃-C₈), heterocicloalquilo (C₃-C₈), heteroarilo, arilo, cicloalquil (C₃-C₈)-alquilo (C₁-C₆), heterocicloalquil (C₃-C₈)-alquilo (C₁-C₆), heteroaril-alquilo (C₁-C₆) y aril-alquilo (C₁-C₆), con la condición de que R¹ y R² no sean simultáneamente átomos de hidrógeno.

En diversas realizaciones de la presente invención, los sustituyentes R^a y R^b del compuesto R^aR^bNH pueden ser grupos iguales o distintos. Así, R^a se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo (C₁-C₈), alqueno (C₂-C₈), alquino (C₂-C₈), alcoxi (C₁-C₄), alcoxi (C₁-C₄)-alquilo (C₁-C₄), fluoroalquilo (C₁-C₈), hidroxialquilo (C₁-C₈), cicloalquilo (C₃-C₈), bicicloalquilo (C₄-C₈), heterocicloalquilo (C₃-C₈), heteroarilo, arilo, cicloalquil (C₃-C₈)-alquilo (C₁-C₆), heterocicloalquil (C₃-C₈)-alquilo (C₁-C₆) y aril-alquilo (C₁-C₆).

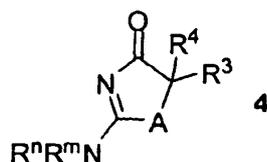
El sustituyente R^b se selecciona del grupo que consiste en alquilo (C₁-C₈), alqueno (C₂-C₈), alquino (C₂-C₈), alcoxi (C₁-C₄), alcoxi (C₁-C₄)-alquilo (C₁-C₄), fluoroalquilo (C₁-C₈), hidroxialquilo (C₁-C₈), cicloalquilo (C₃-C₈), bicicloalquilo (C₄-C₈), heterocicloalquilo (C₃-C₈), heteroarilo, arilo, cicloalquil (C₃-C₈)-alquilo (C₁-C₆), heterocicloalquil (C₃-C₈)-alquilo (C₁-C₆), heteroaril-alquilo (C₁-C₆) y aril-alquilo (C₁-C₆).

En otra realización, la presente invención proporciona un procedimiento para preparar un compuesto de fórmula 1 haciendo reaccionar un compuesto de fórmula 3 con un compuesto de fórmula Y-CN. Las variables X, R¹ y R² en la fórmula 3 son como se han definido antes:

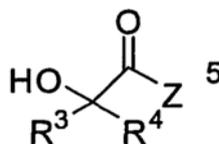


30

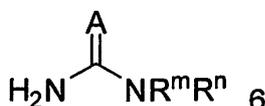
En otra realización, la presente invención proporciona un procedimiento para preparar un compuesto de fórmula 4, su tautómero, estereoisómero o sales farmacéuticamente aceptables del mismo:



El procedimiento comprende hacer reaccionar un compuesto de fórmula 5:



con un compuesto de fórmula 6:



5

En las fórmulas 4, 5 y 6, la variable A se selecciona del grupo que consiste en S, O y NR⁵, mientras que Z se selecciona del grupo que consiste en halógeno, OR⁶ y SR⁶.

En una realización, X es un átomo de nitrógeno y R⁵ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo (C₁-C₈), alquenilo (C₂-C₈), alquinilo (C₂-C₈), alcoxi (C₁-C₄), alcoxi (C₁-C₄)-alquilo (C₁-C₄), fluoroalquilo (C₁-C₈), hidroxialquilo (C₁-C₈), cicloalquilo (C₃-C₈), heterocicloalquilo (C₃-C₈), heteroarilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, cicloalquil (C₃-C₈)-alquilo (C₁-C₆), heterocicloalquil (C₃-C₈)-alquilo (C₁-C₆), heteroaril-alquilo (C₁-C₆) y aril-alquilo (C₁-C₆).

En realizaciones en las que el grupo lábil Z es OR⁶ y SR⁶, R⁶ se selecciona del grupo que consiste en alquilo (C₁-C₈), pentafluorofenilo, nitrofenilo, dinitrofenilo, CF₃fenilo, *p*-toluenosulfonilo y metanosulfonilo.

Además, los sustituyentes R³ y R⁴ en C-5 se seleccionan cada uno de forma independiente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo (C₁-C₈), alquenilo (C₂-C₈), alquinilo (C₂-C₈), alcoxi (C₁-C₄)-alquilo (C₁-C₄), fluoroalquilo (C₁-C₈), hidroxialquilo (C₁-C₈), cicloalquilo (C₃-C₈), aminoalquilo (C₃-C₈), haloalquilo (C₃-C₈), heteroalquilo (C₃-C₈), heterocicloalquilo (C₃-C₈), heteroarilo, arilo, cicloalquil (C₃-C₈)-alquilo (C₁-C₆), heterocicloalquil (C₃-C₈)-alquilo (C₁-C₆), heteroaril-alquilo (C₁-C₆) y aril-alquilo (C₁-C₆); con la condición de que R³ y R⁴ no sean simultáneamente átomos de hidrógeno.

En diversas realizaciones de la presente invención, los sustituyentes R^m y Rⁿ del compuesto 6 pueden ser grupos iguales o diferentes. Así, R^m se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo (C₁-C₈), alquenilo (C₂-C₈), alquinilo (C₂-C₈), alcoxi (C₁-C₄), alcoxi (C₁-C₄)-alquilo (C₁-C₄), fluoroalquilo (C₁-C₈), hidroxialquilo (C₁-C₈), cicloalquilo (C₃-C₈), bicicloalquilo (C₄-C₈), heterocicloalquilo (C₃-C₈), heteroarilo, arilo, cicloalquil (C₃-C₈)-alquilo (C₁-C₆), heterocicloalquil (C₃-C₈)-alquilo (C₁-C₆), heteroaril-alquilo (C₁-C₆) y aril-alquilo (C₁-C₆).

De igual modo, Rⁿ se selecciona del grupo que consiste en alquilo (C₁-C₈), alquenilo (C₂-C₈), alquinilo (C₂-C₈), alcoxi (C₁-C₄), alcoxi (C₁-C₄)-alquilo (C₁-C₄), fluoroalquilo (C₁-C₈), hidroxialquilo (C₁-C₈), cicloalquilo (C₃-C₈), bicicloalquilo (C₄-C₈), heterocicloalquilo (C₃-C₈), heteroarilo, arilo, cicloalquil (C₃-C₈)-alquilo (C₁-C₆), heterocicloalquil (C₃-C₈)-alquilo (C₁-C₆), heteroaril-alquilo (C₁-C₆) y aril-alquilo (C₁-C₆).

30 Descripción detallada

Definiciones

Tal como se usan en el presente documento, los términos tienen los siguientes significados:

El término "alquilo", tal como se usa en el presente documento, se refiere a un hidrocarburo saturado, de cadena lineal o ramificada que tiene el número indicado de átomos de carbono. Por ejemplo, alquilo (C₁-C₆) se entiende que incluye, aunque sin quedar limitado a los mismos, metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, *sec*-butilo, *terc*-butilo, pentilo, isopentilo, neopentilo, hexilo, isohexilo y neohexilo. Un grupo alquilo puede no estar sustituido o estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes como se describe a lo largo del presente documento.

El término "alquenilo", tal como se usa en el presente documento, se refiere a un hidrocarburo no saturado de cadena

lineal o ramificada que tiene el número indicado de átomos de carbono y al menos un doble enlace. Ejemplos de un grupo alqueno (C_2-C_8) incluyen, aunque sin quedar limitados a los mismos, etileno, propileno, 1-butileno, 2-butileno, isobutileno, *sec*-butileno, 1-penteno, 2-penteno, isopenteno, 1-hexeno, 2-hexeno, 3-hexeno, isohexeno, 1-hepteno, 2-hepteno, 3-hepteno, isohepteno, 1-octeno, 2-octeno, 3-octeno, 4-octeno e isocteno. Un grupo alqueno puede no estar sustituido o estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes como se describe en el presente documento más adelante.

El término "alquino", tal como se usa en el presente documento, se refiere a un hidrocarburo no saturado de cadena lineal o ramificada que tiene el número indicado de átomos de carbono y al menos un triple enlace. Ejemplos de un grupo alquino (C_2-C_8) incluyen, aunque sin quedar limitados a los mismos, acetileno, propino, 1-butano, 2-butino, 1-pentino, 2-pentino, 1-hexino, 2-hexino, 3-hexino, 1-heptino, 2-heptino, 3-heptino, 1-octino, 2-octino, 3-octano y 4-octino. Un grupo alquino puede no estar sustituido o estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes como se describe en el presente documento más adelante.

El término "alcoxi" tal como se usa en el presente documento se refiere a un grupo -O-alquilo que tiene el número indicado de átomos de carbono. Por ejemplo, un grupo alcoxi (C_1-C_6) incluye -O-metilo, -O-etilo, -O-propilo, -O-isopropilo, -O-butilo, -O-*sec*-butilo, -O-*terc*-butilo, -O-pentilo, -O-isopentilo, -O-neopentilo, -O-hexilo, -O-isohexilo y -O-neohexilo.

El término "aminoalquilo," tal como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo alquilo (de forma típica de uno a seis átomos de carbono) en el que uno o más de los átomos de hidrógeno del grupo alquilo C_1-C_6 están reemplazados por una amina de fórmula $-N(R^c)_2$, en la que cada vez que aparece R^c , es de forma independiente, -H o alquilo (C_1-C_6). Ejemplos de grupos aminoalquilo incluyen, aunque sin quedar limitados a los mismos, $-CH_2NH_2$, $-CH_2CH_2NH_2$, $-CH_2CH_2CH_2NH_2$, $-CH_2CH_2CH_2CH_2NH_2$, $-CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2NH_2$, $-CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2NH_2$, $-CH_2CH_2CH_2N(CH_3)_2$, *t*-butilaminometilo, isopropilaminometilo y similares.

El término "arilo", tal como se usa en el presente documento, se refiere a un sistema de anillo hidrocarbonado aromático monocíclico, bicíclico o tricíclico de 6 a 14 miembros. Ejemplos del grupo arilo incluyen fenilo y naftilo. Un grupo arilo puede no estar sustituido o estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes como se describe en el presente documento más adelante.

El término "cicloalquilo", tal como se usa en el presente documento, se refiere a un sistema de anillo hidrocarbonado monocíclico, bicíclico o tricíclico no aromático, saturado o insaturado de 3 a 14 miembros. Están incluidos en esta clase grupos cicloalquilo que están condensados con un anillo benceno. Grupos cicloalquilo representativos incluyen, aunque sin quedar limitados a los mismos, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclobutenilo, ciclopentilo, ciclopentenilo, ciclohexadienilo, ciclohexilo, ciclohexenilo, 1,3-ciclohexadienilo, cicloheptilo, cicloheptenilo, 1,3-cicloheptadienilo, 1,4-cicloheptadienilo, 1,3,5-cicloheptatrienilo, ciclooctilo, ciclooctenilo, 1,3-ciclooctadienilo, 1,4-ciclooctadienilo, -1,3,5-ciclooctatrienilo, decahidronaftaleno, octahidronaftaleno, hexahidronaftaleno, octahidroindeno, hexahidroindeno, tetrahidroindeno, decahidrobenzociclohepteno, octahidrobenzociclohepteno, hexahidrobenzociclohepteno, tetrahidrobenzociclohepteno, dodecahidroheptaleno, decahidroheptaleno, octahidroheptaleno, hexahidroheptaleno y tetrahidroheptaleno, (1*s*,3*s*)-biciclo[1.1.0]butano, biciclo[1.1.1]pentano, biciclo[2.1.1]hexano, biciclo[2.2.1]heptano, biciclo[2.2.2]octano, biciclo[3.1.1]heptano, biciclo[3.2.1]octano, biciclo[3.3.1]nonano, biciclo[3.3.2]decano, biciclo[3.3.2]undecano, biciclo[4.2.2]decano, biciclo[4.3.1]decano. Un grupo cicloalquilo puede no estar sustituido o estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes como se describe en el presente documento más adelante.

El término "halo", tal como se usa en el presente documento, se refiere a -F, -Cl, -Br o -I.

El término "haloalquilo", tal como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo alquilo C_1-C_6 en el que uno o más de los átomos de hidrógeno del grupo alquilo C_1-C_6 están reemplazados por un átomo de halógeno, que puede ser igual o distinto. Ejemplos de grupos haloalquilo incluyen, aunque sin quedar limitados a los mismos, trifluorometilo, 2,2,2-trifluoroetilo, 4-clorobutilo, 3-bromopropilo, pentacloroetilo y 1,1,1-trifluoro-2-bromo-2-cloroetilo.

El término "heteroalquilo", por sí mismo o combinado con otro término, se refiere, a no ser que se indique de otro modo, a un alquilo de cadena lineal o ramificada estable, o combinaciones de los mismos, que consiste en átomos de carbono y de uno a tres heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en O, N y S, y en el que los átomos de nitrógeno y azufre pueden estar opcionalmente oxidados y el heteroátomo nitrógeno puede estar opcionalmente cuaternizado. El heteroátomo o heteroátomos O, N y S pueden estar dispuestos en cualquier posición del grupo heteroalquilo. Ejemplos incluyen $-CH_2-CH_2-O-CH_3$, $-CH_2-CH_2-NH-CH_3$, $-CH_2-CH_2-N(CH_3)-CH_3$, $-CH_2-S-CH_2-CH_3$, $-CH_2-CH_2-S(O)-CH_3$, $-CH_2-CH_2-S(O)_2-CH_3$ y $-CH_2-CH=N-OCH_3$. Hasta dos heteroátomos pueden ser consecutivos, tal como, por ejemplo, $-CH_2-NH-OCH_3$. Cuando se usa un prefijo tal como (C_2-C_8) para hacer referencia a un grupo heteroalquilo, el número de carbonos (2 a 8, en este ejemplo) se entiende que incluye también los heteroátomos. Por ejemplo, un grupo heteroalquilo C_2 se entiende que incluye, por ejemplo, $-CH_2OH$ (un átomo de carbono y un heteroátomo que reemplaza a un átomo de carbono) y $-CH_2SH$.

Para ilustrar con más detalle la definición de un grupo heteroalquilo, en el que el heteroátomo es oxígeno, un grupo heteroalquilo puede ser un grupo oxialquilo. Por ejemplo, oxialquilo (C_2-C_5) se entiende que incluye, por ejemplo

-CH₂-O-CH₃ (un grupo oxialquilo C₃ con dos átomos de carbono y un oxígeno que reemplaza a un átomo de carbono),
-CH₂CH₂CH₂CH₂OH y similares.

El término "heteroarilo", tal como se usa en el presente documento, se refiere a un anillo heterocíclico aromático de 5 a 14 miembros y que tiene al menos un heteroátomo seleccionado de nitrógeno, oxígeno y azufre y que contiene al menos 1 átomo de carbono, incluyendo sistemas de anillo monocíclico, bicíclico y tricíclico. Heteroarilos representativos son triazolilo, tetrazolilo, oxadiazolilo, piridilo, furilo, benzofuranilo, tiofenilo, benzotiofenilo, quinolinilo, pirrolilo, indolilo, oxazolilo, benzoxazolilo, imidazolilo, benzoimidazolilo, tiazolilo, benzotiazolilo, isoxazolilo, pirazolilo, isotiazolilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, triazinilo, cinolinilo, ftalazinilo, quinazolinilo, pirimidilo, azepinilo, oxepinilo, quinoxalinilo y oxazolilo. Un grupo heteroarilo puede no estar sustituido o estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes como se describe en el presente documento más adelante.

Tal como se usa en el presente documento, el término "heteroátomo" se entiende que incluye oxígeno (O), nitrógeno (N) y azufre (S).

Tal como se usa en el presente documento, el término "heterociclo" se refiere a sistemas de anillo de 3 a 14 miembros que son saturados, no saturados o aromáticos y que contienen de 1 a 4 heteroátomos seleccionados de forma independiente de nitrógeno, oxígeno y azufre, y en el que los heteroátomos nitrógeno y azufre pueden estar opcionalmente oxidados, y el heteroátomo nitrógeno puede estar opcionalmente cuaternizado incluyendo sistemas de anillo monocíclicos, bicíclicos y tricíclicos. Los sistemas de anillo bicíclicos y tricíclicos pueden incluir un heterociclo o heteroarilo condensado con un anillo benceno. El heterociclo puede estar unido a través de un heteroátomo o átomo de carbono. Heterociclos incluyen heteroarilos como los que se han definido antes. Ejemplos representativos de heterociclos incluyen, aunque sin quedar limitados a los mismos, aziridinilo, oxiranilo, tiiranilo, triazolilo, tetrazolilo, azirinilo, diaziridinilo, diazirinilo, oxaziridinilo, azetidino, azetidino, oxetano, tietano, piperidinilo, piperazinilo, morfolinilo, pirrolilo, oxazinilo, tiazinilo, diazinilo, dioxanilo, tetrazinilo, imidazolilo, tetrazolilo, pirrolidinilo, isoxazolilo, furanilo, furazanilo, piridinilo, oxazolilo, benzoxazolilo, benzoisoxazolilo, tiazolilo, benzotiazolilo, tiofenilo, pirazolilo, triazolilo, pirimidinilo, benzoimidazolilo, isoindolilo, indazolilo, benzodiazolilo, benzotriazolilo, benzoxazolilo, benzoisoxazolilo, purinilo, indolilo, isoquinolinilo, quinolinilo y quinazolinilo. Un grupo heterociclo puede no estar sustituido o estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes como se describe en el presente documento más adelante.

El término "heterocicloalquilo," por sí mismo o en combinación con otros términos, representa, a no ser que se indique de otro modo, versiones cíclicas de "heteroalquilo." Además, un heteroátomo puede ocupar la posición en la cual está unido el heterociclo al resto de la molécula. Ejemplos de heterocicloalquilo incluyen 1-(1,2,5,6-tetrahidropiridilo), 1-piperidinilo, 2-piperidinilo, 3-piperidinilo, 4-morfolinilo, 3-morfolinilo, tetrahidrofuran-2-ilo, tetrahidrofuran-3-ilo, tetrahidrotien-2-ilo, tetrahidrotien-3-ilo, 1-piperazinilo, 2-piperazinilo y similares.

El término "hidroxialquilo," tal como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo alquilo que tiene el número indicado de átomos de carbono, en el que uno o más de los átomos de hidrógeno en el grupo alquilo está reemplazado por un grupo -OH. Ejemplos de grupos hidroxialquilo incluyen, aunque sin quedar limitados a los mismos, -CH₂OH, -CH₂CH₂OH, -CH₂CH₂CH₂OH, -CH₂CH₂CH₂CH₂OH, -CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂OH y las versiones ramificadas de los mismos.

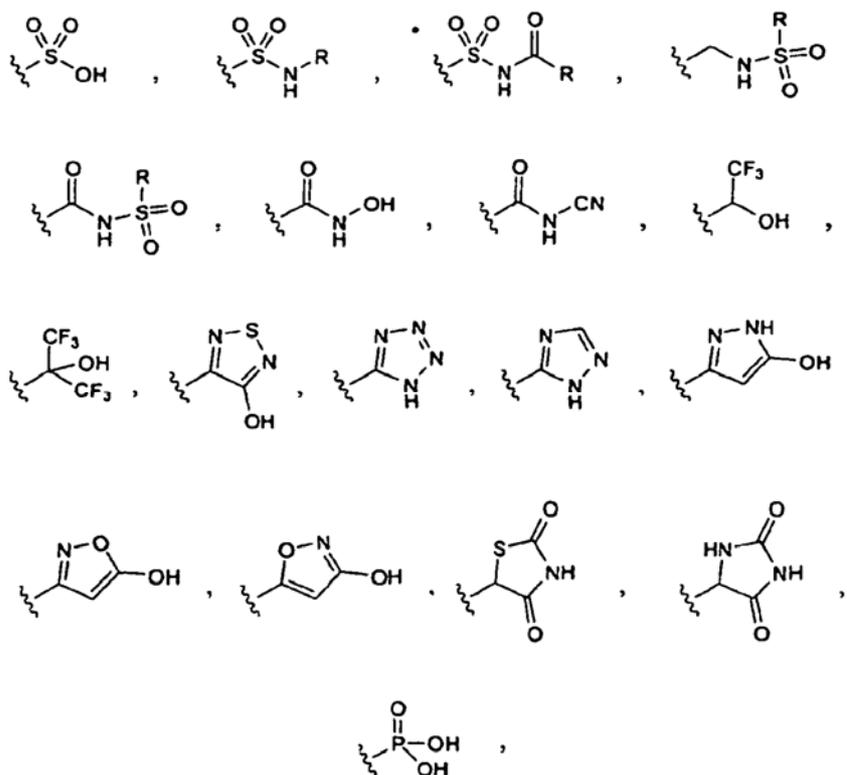
Sustituyentes para los grupos a los que se hace referencia como alquilo, heteroalquilo, alquilenilo, alqueniilo, alquiniilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, cicloalqueniilo y heterocicloalqueniilo se pueden seleccionar de una diversidad de grupos que incluyen: -OR^{d1}, =O, =NR^{d1}, =N-OR^{d1}, -NR^{d1}R^{d2}, -SR^{d1}, -halo, -SiR^{d1}R^{d2}R^{d3}, -OC(O)R^{d1}, -C(O)R^{d1}, -CO₂R^{d1}, -CONR^{d1}R^{d2}, -OC(O)NR^{d1}R^{d2}, -NR^{d1}C(O)R^{d2}, -NR^{d1}C(O)NR^{d1}R^{d2}, -NR^{d1}SO₂NR^{d1}R^{d2}, -NR^{d1}CO₂R^{d1}, -NHC(NH₂)=NH, -NR^{d1}C(NH₂)=NH, -NHC(NH₂)=NR^{d1}, -S(O)R^{d1}, -SO₂R^{d1}, -SO₂NR^{d1}R^{d2}, -NR^{d1}SO₂R^{d1}, -CN y -NO₂, en un número que varía de cero a tres, siendo ilustrativos los grupos que tienen cero, uno o dos sustituyentes. Cada uno de R^{d1}, R^{d2} y R^{d3} se refiere de forma independiente a hidrógeno, alquilo (C₁-C₈) no sustituido, heteroalquilo (C₁-C₈) no sustituido, arilo no sustituido y arilo sustituido con uno a tres sustituyentes seleccionados de -halo, alquilo no sustituido, alcoxi no sustituido, tioalcoxi no sustituido y aril (C₁-C₄)alquilo no sustituido. Cuando R^{d1} y R^{d2} están unidos al mismo átomo de nitrógeno, estos pueden combinarse con el átomo de nitrógeno formando un anillo de 5, 6 o 7 miembros. Por ejemplo, -NR^{d1}R^{d2} puede representar 1-pirrolidinilo o 4-morfolinilo. De forma típica, un grupo alquilo o heteroalquilo tendrá de cero a tres sustituyentes, siendo ejemplos de la presente invención los grupos que tienen dos o menos sustituyentes. Un radical alquilo o heteroalquilo puede no estar sustituido o estar monosustituido. En algunas realizaciones, un radical alquilo o heteroalquilo no estará sustituido. A partir de la discusión anterior de sustituyentes, un experto en la técnica comprenderá que el término "alquilo" se entiende que incluye grupos tales como trihaloalquilo (por ejemplo, -CF₃ y -CH₁CF₃).

Sustituyentes ilustrativos para los radicales alquilo y heteroalquilo incluyen, aunque sin quedar limitados a los mismos, -OR^{d1}, =O, =NR^{d1}, =N-OR^{d1}, -NR^{d1}R^{d2}, -SR^{d1}, -halo, -SiR^{d1}R^{d2}R^{d3}, -OC(O)R^{d1}, -C(O)R^{d1}, -CO₂R^{d1}, -CONR^{d1}R^{d2}, -OC(O)NR^{d1}R^{d2}, -NR^{d1}C(O)R^{d2}, -NR^{d1}C(O)NR^{d1}R^{d2}, -NR^{d1}SO₂NR^{d1}R^{d2}, -NR^{d1}CO₂R^{d1}, -NHC(NH₂)=NH, -NR^{d1}C(NH₂)=NH, -NHC(NH₂)=NR^{d1}, -S(O)R^{d1}, -SO₂R^{d1}, -SO₂NR^{d1}R^{d2}, -NR^{d1}SO₂R^{d1}, -CN y -NO₂, donde R^{d1}, R^{d2} y R^{d3} son como se han definido antes. Sustituyentes típicos se pueden seleccionar de: -OR^{d1}, =O, -NR^{d1}R^{d2}, -halo, -OC(O)R^{d1}, -CO₂R^{d1}, -C(O)NR^{d1}R^{d2}, -OC(O)NR^{d1}R^{d2}, -NR^{d1}C(O)R^{d2}, -NR^{d1}CO₂R^{d1}, -NR^{d1}SO₂NR^{d1}R^{d2}, -SO₂R^{d1}, -SO₂NR^{d1}R^{d2}, -NR^{d1}SO₂R^{d1}, -CN y -NO₂.

De igual modo, son variados los sustituyentes para los grupos arilo y heteroarilo y se seleccionan de: -halo, -OR⁶¹, -OC(O)R⁶¹, -NR⁶¹R⁶², -SR⁶¹, -R⁶¹, -CN, -NO₂, -CO₂R⁶¹, -C(O)NR⁶¹R⁶², -C(O)R⁶¹, -OC(O)NR⁶¹R⁶², -NR⁶¹C(O)R⁶², -NR⁶¹CO₂R⁶¹, -NR⁶¹C(O)NR⁶¹R⁶², -NR⁶¹SO₂NR⁶¹R⁶², -NHC(NH₂)=NH, -NR⁶¹C(NH₂)=NH, -NH-C(NH₂)=NR⁶¹, -S(O)R⁶¹, -SO₂R⁶¹, -SO₂NR⁶¹R⁶², -NR⁶¹SO₂R⁶¹, -N₃, -CH(Ph)₂, perfluoroalcoxi y perfluoroalquilo (C₁-C₄), en un número que varía de cero al número total de valencias abiertas en el sistema de anillo aromático; y donde R⁶¹, R⁶² y R⁶³ se seleccionan de forma independiente de hidrógeno, alquilo (C₁-C₈) no sustituido, heteroalquilo (C₁-C₈) no sustituido, arilo no sustituido, heteroarilo no sustituido, aril-alquilo (C₁-C₄) no sustituido y ariloxialquilo (C₁-C₄) no sustituido. De forma típica, un grupo arilo o heteroarilo tendrá de cero a tres sustituyentes, siendo ilustrativos en la presente invención los grupos que tienen dos o menos sustituyentes. En una realización de la invención, un grupo arilo o heteroarilo no estará sustituido o estará monosustituido. En otra realización, un grupo arilo o heteroarilo no estará sustituido.

Dos de los sustituyentes en átomos adyacentes de un anillo arilo o heteroarilo en un grupo arilo o heteroarilo como se describe a lo largo del presente documento pueden estar opcionalmente reemplazados por un sustituyente de fórmula -T-C(O)-(CH₂)_q-U-, en la que T y U son independientemente -NH-, -O-, -CH₂- o un enlace sencillo, y q es un número entero que varía de 0 a 2. De forma alternativa, dos de los sustituyentes en átomos adyacentes del anillo arilo o heteroarilo pueden estar reemplazados por un sustituyente de fórmula -J-(CH₂)_r-K-, en la que J y K son independientemente -CH₂-, -O-, -NH-, -S-, -S(O)-, -S(O)₂-, -S(O)₂NR^{f1}- o un enlace sencillo, y r es un número entero que varía de 1 a 3. Uno de los enlaces sencillos del nuevo anillo así formado puede estar opcionalmente reemplazado por un doble enlace. De forma alternativa, dos de los sustituyentes en átomos adyacentes del anillo arilo o heteroarilo pueden estar opcionalmente reemplazados por un sustituyente de fórmula -(CH₂)_s-X-(CH₂)_t-, en la que s y t son independientemente números enteros que varían de 0 a 3, y X es -O-, -NR^{f1}-, -S-, -S(O)-, -S(O)₂- o -S(O)₂NR^a-. El sustituyente R^{f1} en -NR^{f1}- y -S(O)₂NR^{f1}- se selecciona de hidrógeno o alquilo (C₁-C₆) no sustituido.

Se sobreentiende que si está presente un sustituyente -CO₂H, el grupo -COOH puede estar opcionalmente reemplazado por bioisómeros tales como:



25 y similares. Véase, por ejemplo, The Practice of Medicinal Chemistry; Wermuth, C.G., Ed.; Academic Press: Nueva York, 1996; página 203.

Se sobreentiende también que el acoplamiento de dos reactivos requiere con frecuencia un grupo funcional en uno de los reactivos que se va a activar antes del acoplamiento. En este sentido, el término "activación" indica el uso habitual de reactivos de activación convencionales. Por ejemplo, un grupo carboxilo se activa mediante agentes de activación de carboxilo. Reactivos que comprenden un sustituyente con grupo carboxilo se pueden activar por una diversidad de agentes de activación convencionales, tales como cloruro de tionilo, cloruro de fosforilo, diimidazolcarbonilo, N,N'-diciclohexilcarbodiimida (DCC), N,N'-diisopropilcarbodiimida (DIC) o hexafluorofosfato de O-benzotriazol-1-il-N,N',N',N'-tetrametiluronio (HBTU), con o sin 4-dimetilaminopiridina (DMAI), 1-hidroxibenzotriazol

(HOBt), hexafluorofosfato de benzotriazol-1-iloxi-tris(dimetilamino)fosfonio (BOP), cloruro de bis(2-oxo-3-oxazolidinil)fosfina (BOPCI), DEPBT (3-(dietoxifosforiloxi)-3H-benzo[d][1.2.3]triazin-4-ona), BEP (tetrafluorborato de 2-bromo-1-etilpiridinio), HATU (hexafluorofosfato de N,N,N',N'-tetrametil-O-(7-azabenzotriazol-1-il)uronio), TBTU (tetrafluorborato de N,N,N',N'-tetrametil-O-(benzotriazol-1-il)uronio), PyBop ((hexafluorofosfato de benzotriazol-1-iloxi)tripirrolidinofosfonio) y similares.

El compuesto de fórmula **2** también puede existir en diversas formas isoméricas, incluyendo isómeros de configuración, geométricos y conformacionales, así como existir en diversas formas tautoméricas, en particular, las que difieren en el punto de unión de un átomo de hidrógeno. Tal como se usa en el presente documento, el término "isómero" pretende incluir todas las formas isoméricas de un compuesto de fórmula **2**, incluyendo las formas tautoméricas del compuesto.

Los compuestos de fórmula **2** tienen centros asimétricos y, por tanto, existen en diferentes formas enantioméricas o diastereoméricas. Un compuesto puede existir en forma de un isómero óptico o un diastereómero. En consecuencia, la invención incluye compuestos de fórmula **2** en las formas de sus isómeros ópticos, diastereómeros y mezclas de los mismos, incluyendo las mezclas racémicas.

Tal como se usa en el presente documento y a no ser que se indique de otro modo, el término "estereoisómero" se refiere a un estereoisómero de un compuesto que está esencialmente exento de otros estereoisómeros de dicho compuesto. Por ejemplo, un compuesto estereoisoméricamente puro que tiene un centro quiral está esencialmente exento del enantiómero opuesto del compuesto. Un compuesto estereoisoméricamente puro que tiene 2 centros quirales está esencialmente exento de otros diastereoisómeros del compuesto. En algunas realizaciones, un compuesto estereoisoméricamente puro comprende más de aproximadamente 80% en peso de un estereoisómero del compuesto y menos de aproximadamente 20% en peso de otros estereoisómeros del compuesto, por ejemplo, más de aproximadamente 90% en peso de un estereoisómero del compuesto y menos de aproximadamente 10% en peso de los otros estereoisómeros del compuesto, o más de aproximadamente 95% en peso de un estereoisómero del compuesto y menos de aproximadamente 5% en peso de los otros estereoisómeros del compuesto, o más de aproximadamente 97% en peso de un estereoisómero del compuesto y menos de aproximadamente 3% en peso de los otros estereoisómeros del compuesto.

Debe indicarse que si hay una discrepancia entre una estructura representada y un nombre dado a esa estructura, predomina la estructura representada. Además, si la estereoquímica de una estructura o una parte de una estructura no está indicada, por ejemplo, con negrita, cuñas o líneas de trazos, se interpretará que la estructura o parte de la estructura abarca todos los estereoisómeros de la misma.

Procedimiento de preparación

La presente invención proporciona dos procedimientos para la síntesis sencilla de 2-aminotiazolonas sustituidas en posición 5 como se muestra más adelante en los Esquemas 1 y 2.

Como se reconocerá fácilmente por un experto en la técnica, los procedimientos descritos en el presente documento posibilitan la síntesis de diversos heterociclos representados por la fórmula **2**. Así, en una realización, X es un átomo de azufre o de oxígeno. En otra realización más, X es una amina sustituida o no sustituida, tal como una alquilamina o una arilamina sustituida o no sustituida.

La identidad de los grupos sustituyentes R¹ y R² en la posición C-5 del análogo de 2-amino tiazolona depende de la elección de la cetona de partida (1). En una realización, R¹ y R² son ambos, independientemente, grupos alquilo (C₁-C₃). Ejemplos de tales grupos incluyen grupos metilo, etilo, propilo e isopropilo. En una realización, el átomo de carbono C-5 tiene un grupo metilo y un grupo isopropilo. De forma alternativa, la presente invención también contempla la preparación de un compuesto de fórmula **2** en la que R¹ y R² son el mismo grupo o un compuesto en el que R¹ es alquilo y R² es un grupo arilo, heteroarilo, alquinilo, alquenilo, cicloalquilo o heterocicloalquilo opcionalmente sustituida.

El compuesto de fórmula **2** se obtiene desplazando Y del compuesto de fórmula **1** usando una amina no sustituida o sustituida (NR^aR^b). Por tanto, en una realización, R^a es un hidrógeno mientras que R^b es un cicloalquilo o un bicicloalquilo como se ha descrito antes en el presente documento. Así, en algunas realizaciones R^b es un bicicloalcano no sustituido tal como, por ejemplo, un grupo norbornilo (biciclo[2.2.1]heptano).

En otra realización, el grupo lábil Y en la fórmula **1** es una alquil o arilamida. De forma alternativa, el grupo lábil es un alquil o ariltiol.

En otra realización más, el procedimiento de la invención proporciona un compuesto de fórmula **4** obtenido mediante una reacción de desplazamiento intramolecular. Así, A en la fórmula **4** es un átomo de azufre, un átomo de oxígeno o una amina sustituida o no sustituida obtenida mediante la reacción de un resto guanidina apropiado con el haluro de acilo de fórmula **5**.

Como se ha citado antes, la identidad de los grupos sustituyentes R³ y R⁴ en la posición C-5 del análogo de 2-amino

tiazolona depende de la elección de la cetona de partida. En una realización, por ejemplo, R³ es metilo y R⁴ es un grupo isopropilo.

5 En otra realización, el grupo lábil Z en la fórmula 5 es un halógeno, un oxígeno éster, un mesolato, un tosilato o un tioéster. Otros grupos lábiles adecuados son bien conocidos en la técnica y se contemplan en el presente documento. Cuando Z es un halógeno, Z puede ser cloro, bromo o yodo.

10 La preparación de 2-aminotiazolonas sustituidas en 5 usando las metodologías de la invención conlleva la reacción de hidrocianación asimétrica de una cetona apropiada para dar una cianohidrina. De acuerdo con un aspecto de la invención, se usa un catalizador metálico y un ligando quiral apropiado para preparar la cianohidrina quiral. Aunque se conocen bien en la técnica varias parejas catalizador-ligando, en una realización el metal es aluminio que tiene un estado de oxidación formal de +3.

Ligandos adecuados para uso con el catalizador metálico incluyen ligandos monodentados y multidentados. En una realización, cuando el ligando es monodentado, de forma típica se utiliza más de un ligando monodentado para coordinar con el metal.

15 De acuerdo con la definición normal en la técnica, "multidentado" se refiere a un ligando que se coordina con el metal de transición o su ion a través de dos o más átomos. Así, por ejemplo, el ligando puede ser bidentado o tridentado. En otra realización, el ligando es bidentado. Un ligando bidentado ilustrativo es una fosfina que se coordina con el metal o ion a través de dos átomos de fósforo. Otros ejemplos de ligandos bidentados comprenden, por ejemplo, diversos pares de átomos donantes de fósforo, azufre, nitrógeno y oxígeno. En otra realización más el ligando bidentado es un análogo de azul de bromofenol.

20 La cantidad de catalizador puede variar en una realización de aproximadamente 0,001% en moles a aproximadamente 10% en moles. En otra realización, la cantidad puede variar de aproximadamente 0,01% en moles a aproximadamente 5% en moles. En otra realización más, la cantidad puede variar de aproximadamente 0,1% en moles a aproximadamente 1% en moles. Una cantidad ilustrativa de catalizador es aproximadamente 0,5% en moles.

25 Los compuestos de las fórmulas 2 y 4, además de presentar quiralidad en C5, pueden contener uno o más centros estereoquímicos adicionales y, de este modo, proporcionan la presencia de diastereómeros. La invención contempla la preparación de todos los citados isómeros estereoquímicos de un compuesto de las fórmulas 2 y 4.

30 Si fuera necesario, se puede conseguir la posterior purificación y separación de enantiómeros y diastereómeros por medio de procedimientos de rutina conocidos en la técnica. Así, por ejemplo, la separación de enantiómeros de un compuesto de fórmulas 2 y 4 se puede conseguir mediante el uso de HPLC quiral y técnicas cromatográficas relacionadas. Los diastereómeros se pueden separar de forma similar. En algunos casos, sin embargo, los diastereómeros se pueden separar sencillamente por medios físicos tales como, por ejemplo, por precipitación controlada o cristalización.

35 El procedimiento de la invención, cuando se lleva a cabo como se ha prescrito en el presente documento, se puede realizar a temperaturas que son accesibles de forma rutinaria en la técnica. En una realización, el procedimiento se realiza a una temperatura en el intervalo de aproximadamente 25 °C a aproximadamente 110 °C. En otra realización, la temperatura varía en el intervalo de aproximadamente 40 °C a aproximadamente 100 °C. En otra realización más, la temperatura varía en el intervalo de aproximadamente 50 °C a aproximadamente 95 °C.

40 Como se ha descrito de forma general antes, el procedimiento se realiza en presencia de una base. La base puede ser cualquier compuesto orgánico o inorgánico conveniente. De forma típica, la base es no nucleófila. Así, en una realización, la base se selecciona de carbonatos, fosfatos, alcóxidos y sales de disilazanos.

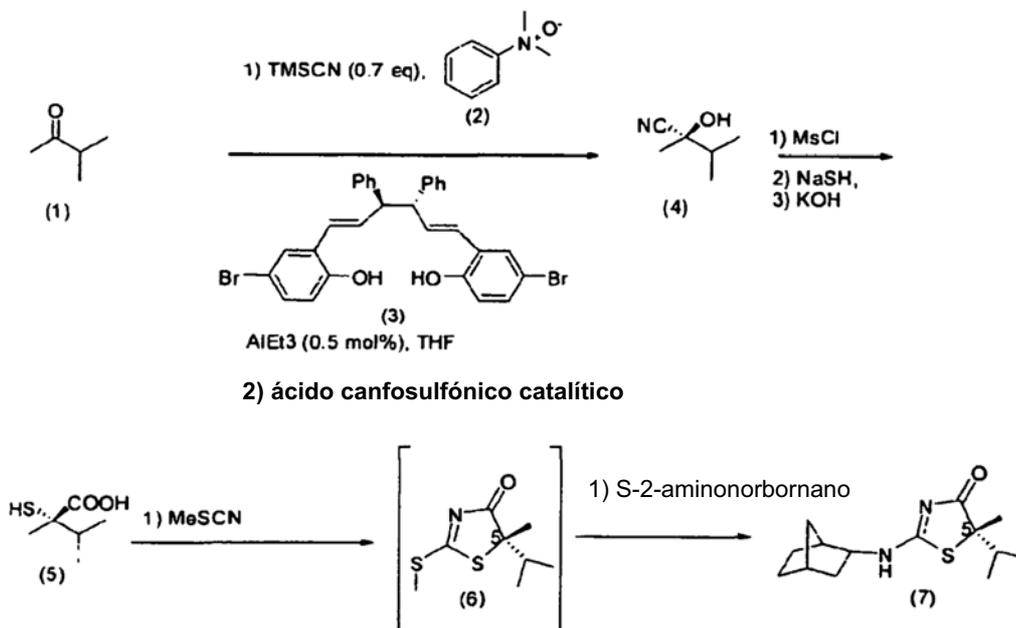
45 El procedimiento de la invención, cuando se realiza como se describe en el presente documento, se puede completar de forma sustancial después de varios minutos hasta después de varias horas, dependiendo, por ejemplo, de la naturaleza y cantidad de reaccionantes y de la temperatura de reacción. La determinación de cuándo se completa de forma sustancial la reacción se puede evaluar de forma conveniente por metodologías habituales conocidas en la técnica tales como, por ejemplo, HPLC, LCMS, TLC y RMN de ¹H.

Ejemplos

50 La presente invención no queda limitada en su alcance por las realizaciones específicas divulgadas en los ejemplos, que pretenden ser ilustraciones de unas pocas realizaciones de la invención, ni queda limitada la invención por realización alguna que sea funcionalmente equivalente dentro del alcance de la presente invención. De hecho, diversas modificaciones de la invención, además de las mostradas y descritas en el presente documento, serán evidentes para los expertos en la técnica y se pretende que estén dentro del alcance de las reivindicaciones adjuntas. En este punto, se entenderá que uno o más átomos de hidrógeno o grupos metilo pueden estar omitidos en las estructuras representadas consistentes con la notación abreviada aceptada de tales compuestos orgánicos y que un experto en la técnica de la química orgánica apreciará fácilmente su presencia.

55 *Técnica de desplazamiento intermolecular para la síntesis de 2-aminotiazolonas 5-disustituidas*

En una realización de la presente invención, la síntesis del compuesto objetivo conlleva de forma general la hidrocianación asimétrica de 3-metil butan-2-ona (1), para dar el correspondiente *R*-2-hidroxi-3-metil butanonitrilo. La activación del hidroxilo mediante formación de un mesolato antes del desplazamiento nucleófilo con sulfuro sódico da como resultado la formación del correspondiente 2-mercapto-2,3-dimetilbutanonitrilo que tiene estereoquímica (*S*-) opuesta en C-2. La hidrólisis del grupo ciano seguida por reacción del ácido carboxílico (5) resultante con metilisotiocianato y ciclación del aducto resultante da (*S*)-5-isopropil-5-metil-2-(metiltio)tiazol-4(5H)-ona (6). El compuesto objetivo se obtiene haciendo reaccionar (6) con *S*-aminonorbornano. Esta secuencia de reacción se ilustra en el Esquema 1 siguiente, y los siguientes ejemplos hacen referencia al esquema de numeración empleado en la secuencia de reacción.

10 **Esquema 1****Ejemplo 1: Preparación de (R)-2,3-dimetil-2-(trimetilsililoxi)butanonitrilo (4)**

Se disolvieron TMSCN (28,8 g, 0,29 mol) y óxido de *N,N*-dimetilanilina (0,2 g, 0,0015 mol) en THF (75 ml) y la solución resultante se agitó durante 1h a 23 °C bajo una atmósfera de nitrógeno. Se añadió 3-metilbutan-2-ona (50,0 g, 0,58 mol) mediante jeringa y la mezcla se enfrió hasta -30 °C. Se añadieron 2-((*E*)-((1*S*,2*S*)-2-((*E*)-5-bromo-2-hidroxibencilidenamino)-1,2-difeniletilimino)metil)-4-bromofenol (1,67 g, 0,0029 mol) y trietilaluminio (0,33 g, 0,0029 mol) y la mezcla de reacción se agitó durante 24 h. La mezcla se calentó hasta 23 °C y se concentró (30 mmHg). El residuo se destiló a presión reducida (30 mmHg, 80 °C) proporcionando 47,2 g (88%) del compuesto del epígrafe. RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 1,86 (septuplete, 1H, *J* = 4 Hz), 1,53 (s, 3H), 1,04 (d, 3H, *J* = 4 Hz), 1,02 (d, 3H, *J* = 4 Hz), 0,25 (s, 9H); RMN de ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ 121,5, 73,4, 39,1, 26,0, 17,1, 16,9, 1,15; IR (puro): 2969, 1375, 1254, 1160, 991, 841, 755 cm⁻¹; Masa exacta (C₉H₁₉NOSi + Na): calculado = 208,1128 medido = 208,1130. [α]_D a 23 °C y 21,0 g/l en CDCl₃ = + 12,19. CG quiral: 85,8% ee.

Ejemplo 2: Preparación de (R)-2-ciano-3-metilbutan-2-ilmetasulfonato

Se disolvió (*R*)-2,3-dimetil-2-(trimetilsililoxi)butanonitrilo (11,0 g, 0,059 mol) en 2-MeTHF (110 ml) bajo una atmósfera de nitrógeno. Se añadieron agua (2,2 ml) y CSA (0,68 g, 0,00295 mol) y la solución se agitó durante 3h. La mezcla de reacción se trató con NaHCO₃ acuoso saturado (100 ml), se separaron las fases y la fase acuosa se extrajo con 2-MeTHF (2 x 50 ml). Las fases orgánicas reunidas se lavaron con salmuera, se secó (Na₂SO₄) y se concentró a presión reducida (~1 mmHg).

El residuo se disolvió en 2-MeTHF (100 ml) bajo una atmósfera de nitrógeno. Se añadieron Et₃N (10,9 ml, 0,077 mol) y MsCl (5,98 ml, 0,077 mol) mediante jeringa y la mezcla de reacción se agitó durante 2h. La mezcla se trató con NaHCO₃ acuoso saturado (100 ml), se separaron las fases y la fase acuosa se extrajo con 2-MeTHF (3 x 50 ml). Las fases orgánicas reunidas se lavaron con salmuera, se secó (Na₂SO₄) y se concentró a presión reducida. La purificación cromatográfica (70 g de gel de sílice, EtOAc al 10-20%/hexanos) del material residual proporcionó 10,36 g (92%) del compuesto del epígrafe. RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 3,17 (s, 3H), 2,24 (septuplete, 1H, *J* = 8 Hz), 1,89 (s, 3H), 1,14 (t, 6H, *J* = 8 Hz); RMN de ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ 116,7, 82,6, 39,7, 37,8, 23,1, 16,7, 16,6; IR (puro): 2979, 1466, 1358, 1180, 1048, 901, 805 cm⁻¹; Masa exacta (C₇H₁₃NO₃S + Na): calculado = 214,0508, medido = 214,0510. [α]_D a 23 °C y 12,5 g/l en CDCl₃ = + 14,98. CG quiral: 85,44% ee.

Ejemplo 3: Preparación de ácido (S)-2-mercapto-2,3-dimetilbutanoico (5)

Se disolvió NaSH hidrato (1,2 g, 0,097 mol) en agua (62 ml) y la solución se calentó hasta 45 °C bajo una atmósfera de nitrógeno. Se ajustó el pH de la solución acuosa hasta 8-9 mediante adición de 0,31 ml de HCl acuoso concentrado. Se añadió (*R*)-2-ciano-3-metilbutan-2-ilmetanosulfonato (3,1 g, 0,016 mol) mediante jeringa y la mezcla de reacción se agitó durante 20 h. A la solución resultante se añadió KOH (62 g, 1,1 mol) como un sólido y la mezcla se calentó hasta 95 °C. La solución se agitó durante 18 h y se enfrió hasta 23 °C. La mezcla se vertió en una solución acuosa de HCl concentrado enfriado (0 °C) (60 ml) (la temperatura interna de la mezcla acuosa resultante se mantuvo por debajo de 50 °C). La solución se extrajo usando IPAC (3 x 50 ml). Las fases orgánicas reunidas se lavaron con salmuera, se secó (Na₂SO₄) y se concentró a presión reducida. La purificación cromatográfica (15 g de gel de sílice, EtOAc al 10-50%/Hexanos) del material residual proporcionó (*S*)-2-mercapto-2,3-dimetilbutanamida. CG quiral del intermedio de butanamida: 80,6 % ee.

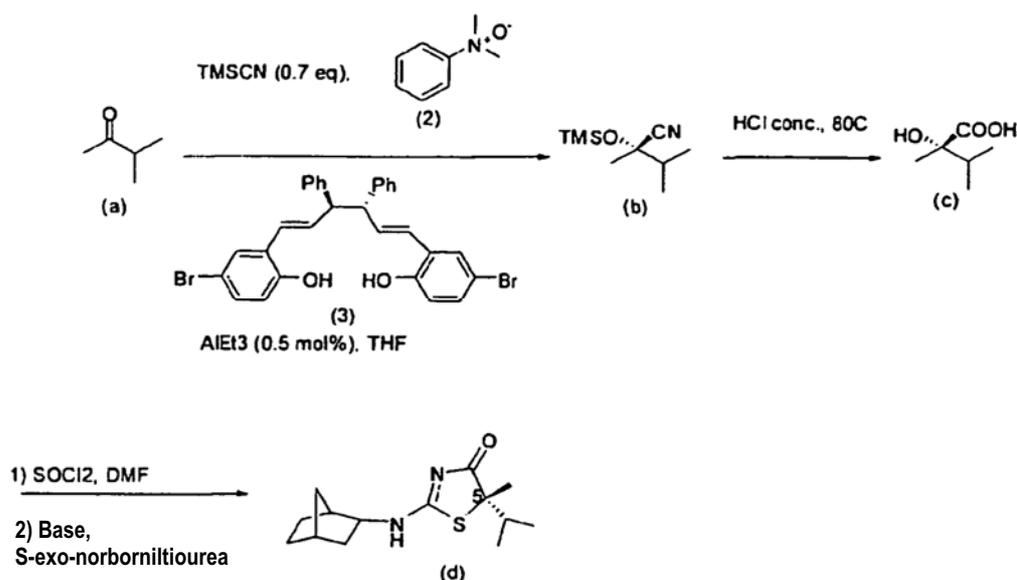
Se calentó HCl concentrado acuoso (30 ml) hasta 85 °C bajo una atmósfera de nitrógeno. Se añadió (*S*)-2-mercapto-2,3-dimetilbutanamida como un sólido y la mezcla se agitó durante 24 h. La solución se enfrió hasta 23 °C y se extrajo usando IPAC (3 x 20 ml). Las fases orgánicas reunidas se lavaron con salmuera, se secó (Na₂SO₄) y se concentró a presión reducida. La purificación cromatográfica (15 g de gel de sílice, EtOAc al 10-40%/Hexanos) del material residual proporcionó 1,41 g (59%) del compuesto del epígrafe. RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 2,25 (septuplete, 1 H, *J* = 4 Hz), 2,22 (s, 1H), 1,43 (s, 3H), 1,09 (d, 3H, *J* = 4 Hz), 0,98 (d, 3H, *J* = 4 Hz); RMN de ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ 181,5, 53,9, 36,4, 20,2, 18,2, 17,3; IR (puro): 2968, 2877, 1693, 1404, 1276, 1110. 925 cm⁻¹; Masa exacta (C₆H₁₂O₂S + Na): calculado = 171,0450, medido = 171,0449. [α]_D a 23 °C y 26,0 g/l en CDCl₃ = + 3,18. P.F = 78-80 °C.

Ejemplo 4: Preparación de 5S-2-(biciclo[2.2.1]heptan-2-ilamino)-5-isopropil-5-metiltiazol-4-(5H)-ona (7)

Se disolvió ácido (*S*)-2-mercapto-2,3-dimetilbutanoico (1,5 g, 0,01 mol) en tolueno (15 ml) bajo una atmósfera de nitrógeno. Se añadieron tamices activados de 3Å (1,5 g) y MeSCN (1,1 ml, 0,01 mol) y la mezcla resultante se calentó hasta 110 °C. La mezcla se agitó durante 2h y se enfrió hasta 23 °C. La mezcla se trató con NaHCO₃ acuoso saturado (20 ml), se separaron las fases y la fase acuosa se extrajo con EtOAc (3 x 15 ml). Las fases orgánicas reunidas se lavaron con salmuera, se secó (Na₂SO₄) y se concentró a presión reducida. La purificación cromatográfica (10 g de gel de sílice, EtOAc al 20-30%/Hexanos) del material residual proporcionó (*S*)-5-isopropil-5-metil-2-(metil-metiltio)tiazol-4(5H)-ona. Este material se disolvió en MeOH (15 ml) y se añadió (*S*)-*exo*-aminonorbormano (1,35 g, 0,015 mol, 99,3% ee) bajo una atmósfera de nitrógeno. La solución se agitó durante 4h y se concentró. La purificación cromatográfica (10 g de gel de sílice, EtOAc al 10-40%/Hexanos) del material residual proporcionó 1,73 g (64%) del compuesto del epígrafe. RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃, mezcla 90,15/9,85 de diastereómeros, señales para el diastereómero mayoritario) δ 3,33-3,40 (m, 1H), 2,36-2,45 (m, 2H), 2,21 (septuplete, 1H, *J* = 8 Hz), 1,84-1,91 (m, III), 1,60-1,83 (m, 1H), 1,42-1,68 (m, 3H), 1,62 (s, 3H), 1,13-1,30 (m, 4H), 1,05 (d, 3H, *J* = 8 Hz), 0,90 (d, 3H, *J* = 8 Hz); RMN de ¹³C (100 MHz, CDCl₃, mezcla 90,15/9,85 de diastereómeros, señales para el diastereómero mayoritario) δ 191,1, 180,9, 70,9, 59,5, 43,0, 38,5, 35,9, 35,7, 35,6, 28,2, 26,6, 25,6, 19,0, 18,4; IR (puro): 3168, 2959, 2869, 1696, 1585, 1440, 1327, 1256, 1090, 1017, 829 cm⁻¹; Masa exacta (C₁₄H₂₂N₂OS + 11): calculado = 267,1526, medido = 267,1525. LC quiral: 90,15/9,85 dr.

En otra realización, se consiguió la síntesis de las aminotiazolonas sustituidas en 5 objetivo mediante la hidrocianación asimétrica de 3-metil butan-2-ona (1) proporcionando la cianohidrina que se hidroliza al ácido correspondiente (4), como se muestra a continuación en el Esquema 2. La activación del grupo carboxilato seguida por reacción del cloruro de acilo resultante con *S*-*exo*-norbormiltiourea y ciclación intramolecular del aducto en condiciones básicas proporcionó 5S-2-(biciclo[2.2.1]heptan-2-ilamino)-5-isopropil-5-metiltiazol-4(5H)-ona como producto.

Esquema 2



Ejemplo 5: Preparación de (S)-2,3-dimetil-2-(trimetilsililoxi)butanonitrilo (b)

Se disolvieron TMSCN (28,8 g, 0,29 mol) y óxido de *N,N*-dimetilaniлина (0,2 g, 0,0015 mol) en THF (75 ml) y la solución resultante se agitó durante 1 h a 23 °C bajo una atmósfera de nitrógeno. Se añadió 3-metilbutan-2-ona (50,0 g, 0,58 mol) mediante jeringa y la mezcla se enfrió hasta -30 °C. Se añadieron 2-((*E*)-((1*R*,2*R*)-2-((*E*)-5-bromo-2-hidroxibencilidenamino)-1,2-difeniletilimino)metil)-4-bromofenol (1,67 g, 0,0029 mol) y trietilaluminio (0,33 g, 0,0029 mol) y la mezcla de reacción se agitó durante 24 h. La mezcla se calentó hasta 23 °C y se concentró (30 mmHg). El residuo se destiló a presión reducida (30 mmHg, 80 °C) proporcionando 45,6 g (85%) del compuesto del epígrafe. RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 1,86 (septuplete, 1H, *J* = 4 Hz), 1,53 (s, 3H), 1,04 (d, 3H, *J* = 4 Hz), 1,02 (d, 3H, *J* = 4 Hz), 0,25 (s, 9H); RMN de ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ 121,5, 73,4, 39,1, 26,0, 17,1, 16,9, 1,15; IR (puro): 2969, 1375, 1254, 1160, 992, 841, 755 cm⁻¹; Masa exacta (C₉H₁₉NOSi + Na): calculado = 208,1128, medido = 208,1129. [α]_D a 23 °C y 17,0 g/l en CDCl₃ = - 12,13. CG quiral: 87,28% ee.

Ejemplo 6: Preparación de ácido (S)-2-hidroxi-2,3-dimetilbutanoico (c)

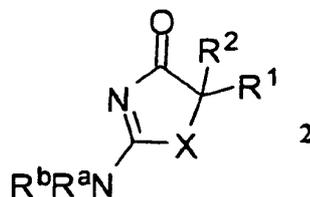
Se calentó HCl acuoso concentrado (50 ml) hasta 85 °C bajo una atmósfera de nitrógeno. Se añadieron (S)-2,3-dimetil-2-(trimetilsililoxi)butanonitrilo (5,0 g, 0,027 mol) y la mezcla se agitó durante 12 h. La solución se enfrió hasta 23 °C y se extrajo usando IPAC (3 x 50 ml). Las fases orgánicas reunidas se lavaron con salmuera, se secó (Na₂SO₄) y se concentró a presión reducida. La purificación cromatográfica (30 g de gel de sílice, EtOAc al 10-50%/Hexanos) del material residual proporcionó 1,75 g (49%) del compuesto del epígrafe. RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 2,02 (septuplete, 1H, *J* = 8 Hz), 1,44 (s, 3H), 1,00 (d, 3H, *J* = 8 Hz), 0,93 (d, 3H, *J* = 8 Hz); RMN de ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ 182,1, 77,1, 35,5, 23,3, 17,2, 15,8; IR (puro): 3433, 2973, 2882, 1725, 1460, 1377, 1247, 1164, 1120, 1045, 948, 855, 737 cm⁻¹; Masa exacta (C₈H₁₂O₃ + Na): calculado = 155,0678, medido = 155,0679. [α]_D a 23 °C y 17,0 g/l en CDCl₃ = + 2,83. CG quiral: 87,34% ee (medido usando el éster etílico correspondiente). P.F. = 47-49 °C. Se adjunta la imagen de Estructura Cristalina por rayos X de la sal de ácido (*R*)-2-hidroxi-2,3-dimetilbutanoico y *R*-α-metilbencilamina.

Ejemplo 7: Preparación de 5*S*-2-(biciclo[2.2.1]heptan-2-ilamino)-5-isopropil-5-metiltiazol-4-(5*H*)-ona (d)

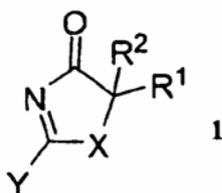
Se disolvió ácido (S)-2-hidroxi-2,3-dimetilbutanoico (0,3 g, 0,0023 mol) en DMF (1,5 ml) y 2-MeTHF (4,5 ml) bajo una atmósfera de nitrógeno. Se añadió POOMeCl₂ (0,34 g, 0,0023 mol) mediante jeringa y la solución se agitó a 23 °C durante 2,5 h. Se añadió (S)-exo-norborniltiourea (0,27 g, 0,0016 mol, 99,2% ee) como un sólido a la solución. Se añadió inmediatamente *i*Pr₂EtN (0,84 ml, 0,0046 mol) gota a gota mediante jeringa y la mezcla resultante se agitó durante 12 h. La mezcla se trató con NaHCO₃ acuoso saturado (10 ml), se separaron las fases y la fase acuosa se extrajo con EtOAc (3 x 15 ml). Las fases orgánicas reunidas se lavaron con salmuera, se secó (Na₂SO₄) y se concentró a presión reducida. La purificación cromatográfica (5 g de gel de sílice, EtOAc al 10-30%/Hexanos) del material residual proporcionó 0,28 g (66%) del compuesto del epígrafe. RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃, mezcla 90,8/9,2 de diastereómeros, señales para el diastereómero mayoritario) δ 3,33-3,40 (m, 1H), 2,36-2,45 (m, 2H), 2,21 (septuplete, 1 H, *J* = 8 Hz), 1,84-1,91 (m, 1H), 1,60-1,83 (m, 1H), 1,42-1,68 (m, 3H), 1,62 (s, 3H), 1,13-1,30 (m, 4H), 1,05 (d, 3H, *J* = 8 Hz), 0,90 (d, 3H, *J* = 8 Hz); RMN de ¹³C (100 MHz, CDCl₃, mezcla 90,8/9,2 de diastereómeros, señales para el diastereómero mayoritario) δ 191,1, 180,9, 70,9, 59,5, 43,0, 38,5, 35,9, 35,7, 35,6, 28,2, 26,6, 25,6, 19,0, 18,4; IR (puro): 3168, 2957, 1696, 1587, 1440, 1327, 1256, 1090, 1017, 834 cm⁻¹; Masa exacta (C₁₄H₂₂N₂OS + H): calculado = 267,1526, medido = 267,1525. CL quiral: 90,8/9,2 dr.

REIVINDICACIONES

1. Un procedimiento para la preparación de un compuesto de fórmula 2, o un tautómero, estereoisómero o sal farmacéuticamente aceptable del mismo:



5 que comprende hacer reaccionar un compuesto de fórmula 1:



con un compuesto de fórmula R^aR^bNH ; en la que

X se selecciona del grupo que consiste en S, O y NR;

Y es $R^cC(O)NH$ o SR^d ;

10 R se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo (C₁-C₈), alquenilo (C₂-C₈), alquinilo (C₂-C₈), alcoxi (C₁-C₄), alcoxi (C₁-C₄)-alquilo (C₁-C₄), fluoroalquilo (C₁-C₈), hidroxialquilo (C₁-C₈), cicloalquilo (C₃-C₈), bicicloalquilo (C₄-C₈), heterocicloalquilo (C₃-C₈), heteroarilo, arilo, cicloalquil (C₃-C₈)-alquilo (C₁-C₆), heterocicloalquil (C₃-C₈)-alquilo (C₁-C₆), heteroaril-alquilo (C₁-C₆) y aril-alquilo (C₁-C₆);

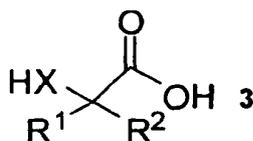
R^a se selecciona del grupo que consiste en alquilo (C₁-C₈), arilo, cicloalquilo (C₃-C₈) y aril-alquilo (C₁-C₆);

15 R¹ y R² se seleccionan cada uno de forma independiente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo (C₁-C₈), alquenilo (C₂-C₈), alquinilo (C₂-C₈), alcoxi (C₁-C₄)-alquilo (C₁-C₄), fluoroalquilo (C₁-C₈), hidroxialquilo (C₁-C₈), cicloalquilo (C₃-C₈), aminoalquilo (C₃-C₈), haloalquilo (C₃-C₈), heteroalquilo (C₃-C₈), heterocicloalquilo (C₃-C₈), heteroarilo, arilo, cicloalquil (C₃-C₈)-alquilo (C₁-C₆), heterocicloalquil (C₃-C₈)-alquilo (C₁-C₆), heteroaril-alquilo (C₁-C₆) y aril-alquilo (C₁-C₆); donde R¹ y R² no son simultáneamente hidrógeno;

20 R^a se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo (C₁-C₈), alquenilo (C₂-C₈), alquinilo (C₂-C₈), alcoxi (C₁-C₄), alcoxi (C₁-C₄)-alquilo (C₁-C₄), fluoroalquilo (C₁-C₈), hidroxialquilo (C₁-C₈), cicloalquilo (C₃-C₈), bicicloalquilo (C₄-C₈), heterocicloalquilo (C₃-C₈), heteroarilo, arilo, cicloalquil (C₃-C₈)-alquilo (C₁-C₆), heterocicloalquil (C₃-C₈)-alquilo (C₁-C₆), heteroaril-alquilo (C₁-C₆) y aril-alquilo (C₁-C₆); y

25 R^b se selecciona del grupo que consiste en alquilo (C₁-C₈), alquenilo (C₂-C₈), alquinilo (C₂-C₈), alcoxi (C₁-C₄), alcoxi (C₁-C₄)-alquilo (C₁-C₄), fluoroalquilo (C₁-C₈), hidroxialquilo (C₁-C₈), cicloalquilo (C₃-C₈), bicicloalquilo (C₄-C₈), heterocicloalquilo (C₃-C₈), heteroarilo, arilo, cicloalquil (C₃-C₈)-alquilo (C₁-C₆), heterocicloalquil (C₃-C₈)-alquilo (C₁-C₆), heteroaril-alquilo (C₁-C₆) y aril-alquilo (C₁-C₆).

2. El procedimiento de la reivindicación 1, que comprende además la formación del compuesto de fórmula 1, que comprende hacer reaccionar un compuesto de fórmula 3

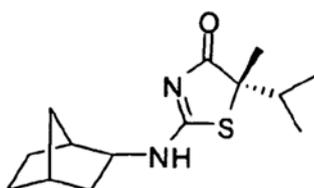


30

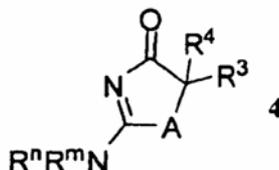
con un compuesto de fórmula Y-CN; en la que

X e Y son como se definen en la reivindicación 1.

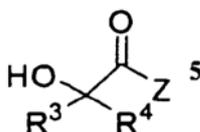
3. El procedimiento de la reivindicación 2, en el que el compuesto de fórmula 3 es ácido (S)-2-mercapto-2,3-dimetilbutanoico y el compuesto de fórmula Y-CN es metilisocianato.
4. El procedimiento de la reivindicación 1, en el que R¹ y R² se seleccionan independientemente de alquilo (C₁-C₈).
5. El procedimiento de la reivindicación 1, en el que el compuesto de fórmula 1 es (S)-5-isopropil-5-metil-2-(metiltio)tiazol-4(5H)-ona.
6. El procedimiento de la reivindicación 1, en el que R^a es H.
7. El procedimiento de la reivindicación 6, en el que R^aR^bNH es (S)-*exo*-aminonorborno.
8. El procedimiento de la reivindicación 1, que comprende hacer reaccionar (S)-5-isopropil-5-metil-2-(metiltio)tiazol-4(5H)-ona con (S)-*exo*-aminonorborno.
9. El procedimiento de la reivindicación 1, en el que el compuesto de fórmula 2 es



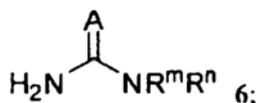
10. Un procedimiento para la preparación de un compuesto de fórmula 4, o un tautómero, estereoisómero, solvato o sal farmacéuticamente aceptable del mismo:



- 15 que comprende hacer reaccionar un compuesto de fórmula 5:



con un compuesto de fórmula 6



en la que

- 20 A se selecciona del grupo que consiste en S, O y NR⁵;
- Z se selecciona del grupo que consiste en un halógeno, OR⁶ y SR⁶;
- R³ y R⁴ se seleccionan cada uno de forma independiente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo (C₁-C₈), alqueno (C₂-C₈), alquino (C₂-C₈), alcoxi (C₁-C₄)-alquilo (C₁-C₄), fluoroalquilo (C₁-C₈), hidroxialquilo (C₁-C₈), cicloalquilo (C₃-C₈), aminoalquilo (C₃-C₈), haloalquilo (C₃-C₈), heteroalquilo (C₃-C₈), heterocicloalquilo (C₃-C₈), heteroarilo, arilo, cicloalquil (C₃-C₈)-alquilo (C₁-C₆), heterocicloalquil (C₃-C₈)-alquilo (C₁-C₆), heteroaril-alquilo (C₁-C₆) y aril-alquilo (C₁-C₆); donde R³ y R⁴ no son simultáneamente hidrógeno;
- 25 R⁵ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo (C₁-C₈), alqueno (C₂-C₈), alquino (C₂-C₈), alcoxi (C₁-C₄), alcoxi (C₁-C₄)-alquilo (C₁-C₄), fluoroalquilo (C₁-C₈), hidroxialquilo (C₁-C₈), cicloalquilo (C₃-C₈),

heterocicloalquilo (C₃-C₈), heteroarilo, arilo, cicloalquil (C₃-C₈)-alquilo (C₁-C₆), heterocicloalquil (C₃-C₈)-alquilo (C₁-C₆), heteroaril-alquilo (C₁-C₆) y aril-alquilo (C₁-C₆);

R⁶ se selecciona del grupo que consiste en alquilo (C₁-C₈), pentafluorofenilo, nitrofenilo, di-nitrofenilo, CF₃fenilo, p-toluenosulfonilo y metanosulfonilo;

5 R^m se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo (C₁-C₈), alqueno (C₂-C₈), alquino (C₂-C₈), alcoxi (C₁-C₄), alcoxi (C₁-C₄)-alquilo (C₁-C₄), fluoroalquilo (C₁-C₈), hidroxialquilo (C₁-C₈), cicloalquilo (C₃-C₈), bicicloalquilo (C₄-C₈), heterocicloalquilo (C₃-C₈), heteroarilo, arilo, cicloalquil (C₃-C₈)-alquilo (C₁-C₆), heterocicloalquil (C₃-C₈)-alquilo (C₁-C₆), heteroaril-alquilo (C₁-C₆) y aril-alquilo (C₁-C₆); y

10 Rⁿ se selecciona del grupo que consiste en alquilo (C₁-C₈), alqueno (C₂-C₈), alquino (C₂-C₈), alcoxi (C₁-C₄), alcoxi (C₁-C₄)-alquilo (C₁-C₄), fluoroalquilo (C₁-C₈), hidroxialquilo (C₁-C₈), cicloalquilo (C₃-C₈), bicicloalquilo (C₄-C₈), heterocicloalquilo (C₃-C₈), heteroarilo, arilo, cicloalquil (C₃-C₈)-alquilo (C₁-C₆), heterocicloalquil (C₃-C₈)-alquilo (C₁-C₆), heteroaril-alquilo (C₁-C₆) y aril-alquilo (C₁-C₆).

11. El procedimiento de la reivindicación 10, en el que A es O.

12. El procedimiento de la reivindicación 11, en el que R³ y R⁴ se seleccionan independientemente de alquilo (C₁-C₈).

15 13. El procedimiento de la reivindicación 10, en el que R^m es H.

14. El procedimiento de la reivindicación 10, en el que el compuesto de fórmula 5 es ácido (S)-2-hidroxi-2,3-dimetil butanoico, y el compuesto de fórmula 6 es (S)-exo-norborniltiurea.

15. El procedimiento de la reivindicación 8, en el que el compuesto de fórmula 4 es

