

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 392 276**

51 Int. Cl.:

C07D 513/04 (2006.01)

A61K 31/437 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **07864454 .9**

96 Fecha de presentación: **15.11.2007**

97 Número de publicación de la solicitud: **2089397**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **19.08.2009**

54 Título: **Derivados de 5-[4-(azetidin-3-iloxi)-fenil]-2-fenil-5H-tiazolo[5,4-c]piridin-4-ona y su uso como antagonistas del receptor de MCH**

30 Prioridad:

14.12.2006 US 870011 P

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:

07.12.2012

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:

07.12.2012

73 Titular/es:

**ELI LILLY & COMPANY (100.0%)
LILLY CORPORATE CENTER
INDIANAPOLIS, IN 46285, US**

72 Inventor/es:

**GARDINIER, KEVIN MATTHEW;
GARMENE, DAVID JOSEPH;
HEMBRE, ERIK JAMES;
BRUNAVS, MICHAEL y
SZEKERES, HELEN JANE**

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 392 276 T3

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

DESCRIPCIÓN

Derivados de 5-[4-(azetidin-3-iloxi)-fenil]-2-fenil-5H-tiazolo[5,4-c]piridin-4-ona y su uso como antagonistas del receptor de MCH

Campo de la invención

- 5 La presente invención pertenece al campo de la medicina, en particular al tratamiento de obesidad y enfermedades relacionadas con la obesidad. Más específicamente, la presente invención se refiere a antagonistas selectivos de la hormona concentradora de melanina (MCH) útil para tratar, evitar o mejorar la obesidad y enfermedades relacionadas.

Antecedentes de la invención

- 10 Los ratones transgénicos que sobreexpresan la MCH son ligeramente obesos, y tanto los ratones MCH^{-/-} como los MCHRI^{-/-} se caracterizan por una reducción en la ganancia de peso con relación a los controles de tipo natural. La ganancia de peso corporal inducida por MCH y la hiperfagia están ausentes en ratones atímicos con MCHR1 nulo. Los antagonistas de MCHR1 de moléculas pequeñas no peptídicas atenúan la ingesta de alimento estimulada por MCH. Lo anterior apoya la hipótesis para tratar la obesidad y enfermedades relacionadas con compuestos que sean antagonistas eficaces de MCHR1.

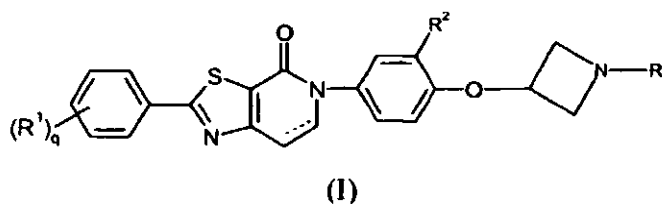
- 15 La solicitud PCT número WO 2003/03347A1 divulga compuestos según se informa útiles como antagonistas del receptor de MCH. La solicitud PCT número WO 2003/033480A1 divulga compuestos según se informa útiles como antagonistas del receptor de MCH. La solicitud PCT WO 2006/066174A1 divulga compuestos útiles en el tratamiento, prevención o mejora de los síntomas asociados con la obesidad y enfermedades relacionadas.

- 20 Los tratamientos actuales dirigidos a la obesidad no han demostrado su eficacia en todos los pacientes ni en periodos de tiempo sostenibles. Ejemplos de estos tratamientos incluyen varios supresores del apetito sin receta, varios regímenes dietéticos y/o ejercicio. Por lo tanto, existe una necesidad de obtener agentes terapéuticamente eficaces nuevos y/o mejorados útiles para tratar, evitar y/o mejorar los efectos de la obesidad.

- 25 Se esperaría que los antagonistas de MCHR1 fueran útiles para tratar o evitar la obesidad y enfermedades relacionadas. Existe una necesidad de encontrar antagonistas potentes de MCHR1. También existe una necesidad de encontrar compuestos que se unan selectivamente a MCHR1 con relación a MCHR2. También existe una necesidad de encontrar antagonistas de MCHR1 que tengan una mejora en el perfil de seguridad sobre los compuestos de la técnica anterior. La presente invención proporciona estos antagonistas de MCHR1 selectivos, potentes, que tienen una mejora en el perfil de seguridad para el tratamiento de la obesidad y enfermedades relacionadas.

Sumario de la invención

- 30 La presente invención se refiere a un compuesto de fórmula I



en la que

"-----" está ausente o es opcionalmente un enlace;

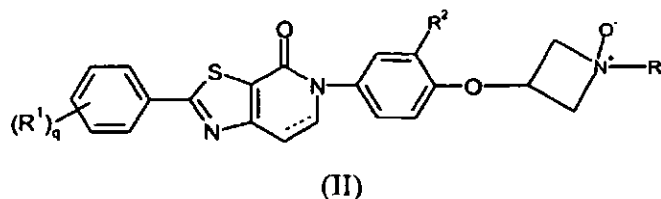
q es 1 ó 2;

- 35 R¹ se selecciona independientemente de entre hidrógeno, alquil C₁-C₂-, halo, hidroxil, haloalquilo C₁-C₂-, alcoxi C₁-C₃-, ciano, -O-cicloalquilo C₃-C₄-, y -O-haloalquilo C₁-C₂;

R² se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C₁-C₃-, hidroxil, alcoxi C₁-C₃-, ciano, haloalquilo C₁-C₂-, -O-haloalquilo C₁-C₂-, y halo;

- 40 R³ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C₁-C₄-, haloalquilo C₂-C₄-, alquilo C₂-C₄-OH, cicloalquilo C₃-C₆-, -CH₂-cicloalquilo C₃-C₆-, alquil C₂-C₄-O-alquilo C₁-C₄-, -C(O)-alquilo C₁-C₄-, -C(O)-haloalquilo C₁-C₄-, -CH₂-tiazol, fenilo, bencilo, tetrahidrotiopirano, y tetrahidropirano, en la que el grupo cicloalquilo, tetrahidrotiopirano, tetrahidropirano y tiazolilo está opcionalmente sustituido con uno o dos grupos seleccionados independientemente del grupo que consiste en halo, hidroxil, alquilo C₁-C₂-, y haloalquilo C₁-C₂-, o una sal, enantiómero, diastereómero o mezcla farmacéuticamente aceptable de los mismos.

- 45 La presente invención también se refiere a un compuesto de la fórmula II



en la que:

"-----" está ausente o es opcionalmente un enlace;

q es 1 ó 2;

- 5 R^1 se selecciona independientemente de entre hidrógeno, alquil C_1-C_2 -, halo, hidroxilo, haloalquilo C_1-C_2 -, alcoxi C_1-C_3 -, ciano, -O-cicloalquilo C_3-C_4 -, y -O-haloalquilo C_1-C_2 ;

R^2 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquil C_1-C_3 -, hidroxilo, alcoxi C_1-C_3 -, ciano, haloalquilo C_1-C_2 -, -O-haloalquilo C_1-C_2 -, y halo;

- 10 R^4 se selecciona del grupo que consiste en alquil C_1-C_4 -, alquil C_2-C_4 -OH, y cicloalquilo C_3-C_6 - en la que el grupo cicloalquilo está opcionalmente sustituido con uno o dos grupos seleccionados independientemente del grupo que consiste en halo, y alquil C_1-C_2 -, o una sal, enantiómero, diastereómero o mezcla farmacéuticamente aceptable de los mismos.

La presente invención también se refiere a composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de fórmula I o II.

- 15 La presente invención también se refiere a un compuesto de fórmula I o II para su uso en el tratamiento o la prevención de la obesidad.

La presente invención proporciona un compuesto de fórmula I o II para su uso como un supresor del apetito y/o como un agente para la pérdida de peso.

- 20 La presente invención se refiere a un compuesto de fórmula I o II para su uso en el tratamiento de la obesidad y enfermedades relacionadas.

La presente invención se refiere a un compuesto de fórmula I o II para su uso en tratamiento.

Descripción detallada

Para los fines de la presente invención, como se divulga y/o se reivindica en el presente documento, los siguientes términos se definen a continuación.

- 25 El término "alquilo C_1-C_2 " se refiere a grupos metilo o etilo o radicales de los mismos.

El término "alquilo C_1-C_4 ", como se usa en el presente documento, se refiere a una cadena alifática lineal o ramificada de 1 a 4 átomos de carbono incluyendo, pero sin limitarse a, metilo, etilo, propilo, iso-propilo, y n-butilo. A menos que se establezca de otro modo, el término "alquilo" quiere decir alquil C_1-C_4 .

- 30 El término "cicloalquilo C_3-C_6 ", como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo o radical de hidrocarburo cíclico que tiene de 3 a 6 átomos de carbono y que no tiene dobles enlaces. Los grupos cicloalquilo C_3-C_6 incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo.

El término "haloalquilo C_1-C_2 " se refiere a un grupo alquil C_1-C_2 sustituido con uno, dos o tres átomos de halógeno. Ejemplos de haloalquilo C_1-C_2 incluyen, pero no se limitan a, trifluorometilo y cloroetilo.

- 35 El término "haloalquilo C_1-C_4 " se refiere a un grupo alquil C_1-C_4 sustituido con uno, dos o tres átomos de halógeno. Ejemplos de haloalquilo C_1-C_4 incluyen, pero no se limitan a, trifluorometilo, cloroetilo y 2-cloropropilo.

El término "haloalquilo C_2-C_4 " se refiere a un grupo alquil C_2-C_4 sustituido con uno, dos o tres átomos de halógeno. Ejemplos de haloalquilo C_2-C_4 incluyen, pero no se limitan a, trifluoroetilo, cloroetilo y 2-cloropropilo.

El término grupo "alcoxi C_1-C_3 " se refiere a un resto de alquil C_1-C_3 conectado a través de una unión oxi, es decir, -O-alquil C_1-C_3 . Ejemplos de grupos alcoxi C_1-C_3 incluyen metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi.

- 40 El término "alquil C_2-C_4 -OH", como se usa en el presente documento, se refiere a un sustituyente que tiene el número indicado de átomos de carbono terminado en un grupo OH. Por ejemplo, alquil C_2 -OH es $-CH_2CH_2OH$.

El término "halo" se refiere a fluoro, cloro, bromo y yodo.

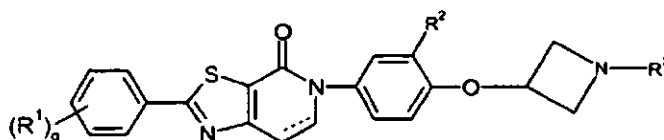
El término "-O-haloalquilo C₁-C₂" se refiere a un grupo alcoxi C₁-C₂ (es decir, -O-alquilo C₁-C₂) que tiene sustituyentes halógeno en uno o ambos átomos de carbono.

5 Los términos "tratamiento" y "tratar", como se usa en el presente documento, incluyen contener, aliviar, mejorar, ralentizar, detener, o revertir la progresión o gravedad de una afección patológica, o secuela de la misma.

El término "evitar", como se usa en el presente documento, se refiere a reducir la probabilidad de que el receptor de un compuesto de fórmula I o II sufra o desarrolle cualquiera de las afecciones patológicas, o secuelas de las mismas, descritas en el presente documento.

10 Como se usa en el presente documento, el término "cantidad terapéuticamente eficaz" quiere decir una cantidad de un compuesto de fórmula I o II que sea suficiente para tratar o evitar una afección, o los efectos perjudiciales de la misma descritos en el presente documento; o una cantidad de un compuesto de fórmula I o II que sea suficiente para antagonizar el receptor de MCHR1 para lograr los objetivos de la invención.

15 Los términos "enfermedades relacionadas con la obesidad" y "enfermedades relacionadas", como se usan en el presente documento, se refieren a dichos síntomas, enfermedades o afecciones provocadas por, exacerbadas por, inducidas por, o relacionadas con la afección de ser obeso. Estas enfermedades, afecciones y/o síntomas incluyen, pero no se limitan a trastornos alimenticios (bulimia, anorexia nerviosa, etc.), diabetes, complicaciones diabéticas, retinopatía diabética, trastornos sexuales/reproductores, depresión, ansiedad, hipertensión, hemorragia cerebral, insuficiencia cardíaca congestiva, trastornos del sueño, aterosclerosis, artritis reumatoide, apoplejía, hiperlipidemia, hipertriglicemia, hiperglucemia e hiperlipoproteinemia. La solicitud de prioridad provisional U.S. S/N 60/870.011
20 divulga un compuesto de fórmula



en la que:

"-----" es opcionalmente un enlace para formar un doble enlace

q es 0, 1, 2 ó 3; en la que otras posiciones en el anillo fenilo tienen átomos de hidrógeno;

25 R¹ se selecciona independientemente de entre hidrógeno, alquilo C₁-C₄, halo, hidroxilo, haloalquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄, -O-cicloalquilo C₃-C₆, y -O-haloalquilo C₁-C₄;

R² se selecciona del grupo que consiste en alquilo C₁-C₄, hidroxilo, -O-alquil C₁-C₄, ciano, haloalquilo C₁-C₄, -O-haloalquilo C₁-C₄, y halo;

30 R³ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C₁-C₄, haloalquilo C₁-C₄, alquil C₂-C₄-OH, cicloalquilo C₃-C₆, y alquil C₂-C₄-O-alquil C₁-C₄, -C(O)-alquil C₁-C₄, en la que el grupo cicloalquilo está opcionalmente sustituido con uno o dos grupos seleccionados independientemente del grupo que consiste en halo, y haloalquilo C₁-C₄; o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

35 Determinados compuestos de fórmula I o II también pueden existir como sales de adición de ácido farmacéuticas. Las sales de adición de ácido se forman normalmente haciendo reaccionar una cantidad equivalente de ácido (en base a moles de pares de electrones libres básicos disponibles en átomos de nitrógeno, o un ligero exceso de los mismos) con el compuesto de base de la invención. El producto de sal de adición a menudo se aísla como un producto de cristalización. La cristalización puede ser espontánea o se puede facilitar enfriando y/o sembrando. Las sales farmacéuticamente aceptables y la metodología común para su preparación son muy conocidas por el experto en la técnica. Véase, por ejemplo, P. Stahl, et al. Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selections and Use (VCHA/Wiley-VCH, 200); S. M. Berge, et al., "Pharmaceutical Salts" Journal of Pharmaceutical Sciences, Vol. 66, N.º
40 1, enero de 1977.

Compuestos preferidos de la invención

Determinados compuestos de la invención son particularmente interesantes y preferidos. La siguiente lista establece varios grupos de compuestos preferidos

45 Grupos de R¹ preferidos

Los grupos de R¹ preferidos se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, halo, hidroxilo,

haloalquilo C₁-C₂-, alcoxi C₁-C₃-, -O-cicloalquilo C₃-C₄-, y -O-haloalquilo C₁-C₂-. Un R¹ más preferido es cloro, fluoro, metoxi, ciclopropoxi, trifluorometilo, trifluorometoxi, o ciano. El grupo de R¹ más preferido es cloro.

R² preferido

- 5 Un grupo de R² preferido se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, -O-alquilo C₁-C₂-, ciano, -O-haloalquilo C₁-C₂-, y halo. Un grupo de R² más preferido se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, metoxi (-OMe), ciano, fluoro y cloro. El R² más preferido es metoxi.

Grupos de R³ preferidos

- 10 Los grupos de R³ preferidos se seleccionan independientemente de los grupos que consisten en hidrógeno, alquilo C₁-C₄-, -CH₂-ciclopropilo, -CH₂-cicloalquilo C₃-C₄ y -C(O)-alquilo C₁-C₂-, en la que los grupos alquilo y cicloalquilo están opcionalmente sustituidos con uno o dos grupos seleccionados independientemente del grupo que consiste en halo, hidroxi, cicloalquilo C₃-C₄-, alquilo C₁-C₂-, y haloalquilo C₁-C₂-. Más preferido es un grupo de R³ seleccionado del grupo que consiste en hidrógeno, metilo, ciclopropilo y ciclobutilo.

Grupos de R⁴ preferidos

Un grupo de R⁴ preferido es metilo, etilo, ciclobutilo o ciclopentilo. Más preferentemente, R⁴ es metilo o ciclobutilo.

- 15 Un compuesto preferido de la invención es un compuesto de fórmula I en la que

R' es cloro, metoxi, ciclopropoxi, fluoro o trifluorometilo;

q es 1 ó 2;

R² es hidrógeno, cloro, -CN o -OCH₃; y

- 20 R³ es hidrógeno, -CH₃, -CH₂CH₂OH, -CH₂CH₂F, -CH₂CHF₂, isopropilo, ciclopropilo, -CH₂-ciclopropilo, o ciclobutilo en la que el grupo ciclopropilo o ciclobutilo está opcionalmente sustituido con uno o dos grupos seleccionados independientemente del grupo que consiste en fluoro, metilo y ciclobutilo.

También preferido es un compuesto de fórmula I en la que

R¹ es cloro, metoxi, ciclopropoxi, fluoro, o trifluorometilo;

q es 1;

- 25 R² es H, -CN o -OCH₃; y

R³ es hidrógeno, -CH₃, -CH₂CH₂F, -CH₂CHF₂, ciclopropilo, o ciclobutilo en la que el grupo ciclopropilo o ciclobutilo está opcionalmente sustituido con un grupo seleccionado del grupo que consiste en fluoro, hidroxi y metilo.

También preferido es un compuesto de fórmula I en la que

R¹ es cloro, metoxi, ciclopropoxi, fluoro o trifluorometilo;

- 30 q es 1;

R² es cloro o -OCH₃; y

R³ es hidrógeno, -CH₃, -CH₂CH₂F, -CH₂CHF₂, ciclopropilo o ciclobutilo en la que el grupo ciclopropilo o ciclobutilo está opcionalmente sustituido con un grupo que consiste en fluoro, hidroxi y metilo.

También preferido es un compuesto de fórmula I en la que

- 35 R¹ es cloro, fluoro, metoxi, o trifluorometilo;

q es 1;

R² es -OCH₃ o ciano; y

R³ es hidrógeno, -CH₃, -CH₂CH₂F, -CH₂CHF₂, ciclopropilo o ciclobutilo en la que el grupo ciclopropilo o ciclobutilo está opcionalmente sustituido con un grupo que consiste en fluoro, hidroxi y metilo.

- 40 También preferido es un compuesto de fórmula I en la que

R¹ es cloro;

q es 1;

R² es H, OCH₃; y

R³ es hidrógeno, -CH₃, ciclopropilo, o ciclobutilo en la que el grupo ciclopropilo o ciclobutilo está opcionalmente sustituido con un grupo seleccionado del grupo que consiste en fluoro, hidroxi y metilo.

También preferido es un compuesto de fórmula I en la que

5 R¹ es cloro, metoxi, ciclopropoxi, fluoro o trifluorometilo; q es 1 ó 2;

R² es H, -CN o -CH₃; y

R³ es hidrógeno, -CH₃, -CH₂CH₂OH, -CH₂CH₂F, -CH₂CHF₂, isopropilo, ciclopropilo, -CH₂-ciclopropilo, o ciclobutilo en la que el grupo ciclopropilo o ciclobutilo está opcionalmente sustituido con uno o dos grupos seleccionados independientemente del grupo que consiste en fluoro y metilo.

10 También preferido es un compuesto de acuerdo con la fórmula I en la que

R¹ es cloro;

q es 1;

R² es H, -OCH₃; y

15 R³ es hidrógeno, -CH₃, ciclopropilo, o ciclobutilo en la que el grupo ciclopropilo o ciclobutilo está opcionalmente sustituido con un grupo seleccionado del grupo que consiste en fluoro, hidroxi y metilo.

También preferido es un compuesto de fórmula II en la que

R¹ es cloro, metoxi, ciclopropoxi, fluoro o trifluorometilo;

q es 1;

R² es -CN o -OCH₂; y

20 R⁴ es CH₃.

También preferido es un compuesto de fórmula II en la que

R¹ es cloro, metoxi, ciclopropoxi, fluoro o trifluorometilo;

q es 1;

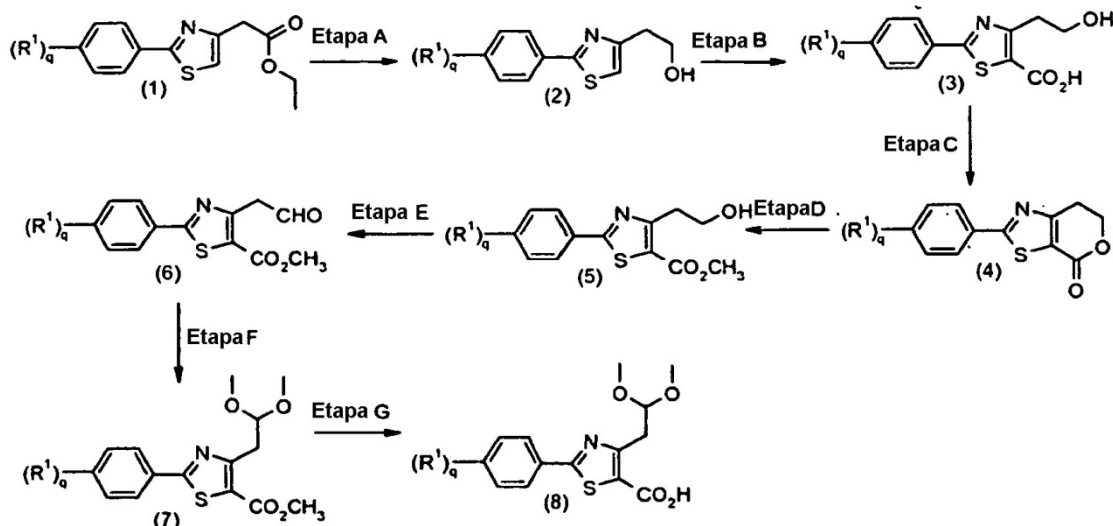
R² es -OCH₃; y

25 R⁴ es CH₃.

Los compuestos de fórmula (I) o (II) se pueden preparar por una variedad de procedimientos conocidos en la técnica y por los descritos a continuación. Sin embargo, el siguiente análisis no está destinado a limitar el alcance de la presente invención de ningún modo. Por ejemplo, las etapas sintéticas específicas para cada una de las vías descritas se pueden combinar de diferentes maneras, o junto con etapas de diferentes esquemas, para preparar compuestos adicionales de fórmula (I) o (II). Los productos de cada etapa en los esquemas a continuación se pueden recuperar por procedimientos convencionales, incluyendo extracción, evaporación, precipitación, cromatografía, filtración, trituración, cristalización, y similares.

Como se usan en el presente documento, los siguientes términos tienen los significados indicados: "MeOH" se refiere a metanol; "EtOH" se refiere a etanol; "EtOAc" se refiere a acetato de etilo; "DMF" se refiere a dimetilformamida; "DMSO" se refiere a dimetil sulfóxido; "TFA" se refiere a ácido trifluoroacético; "Et₂O" se refiere a dietil éter; "THF" se refiere a tetrahidrofurano; "LDA" se refiere a diisopropilamida de litio; "n-BuLi" se refiere a n-butil litio; "p-TsOH" se refiere a ácido p-toluensulfónico; "terc-BuOK" se refiere a terc-butóxido de potasio; "DIBAL" se refiere a hidruro de diisobutilaluminio; "TEMPO" se refiere a 2,2,6,6-tetrametil-1-piperidiniloxi, radical libre; "DEAD" se refiere a azodicarboxilato de dietilo; "DIAD" se refiere a diazodicarboxilato de diisopropilo; "tBOC" o "Boc" se refiere a terc-butoxicarbonilo; "TLC" se refiere a cromatografía en capa fina; y "HPLC" se refiere a cromatografía líquida de alta resolución.

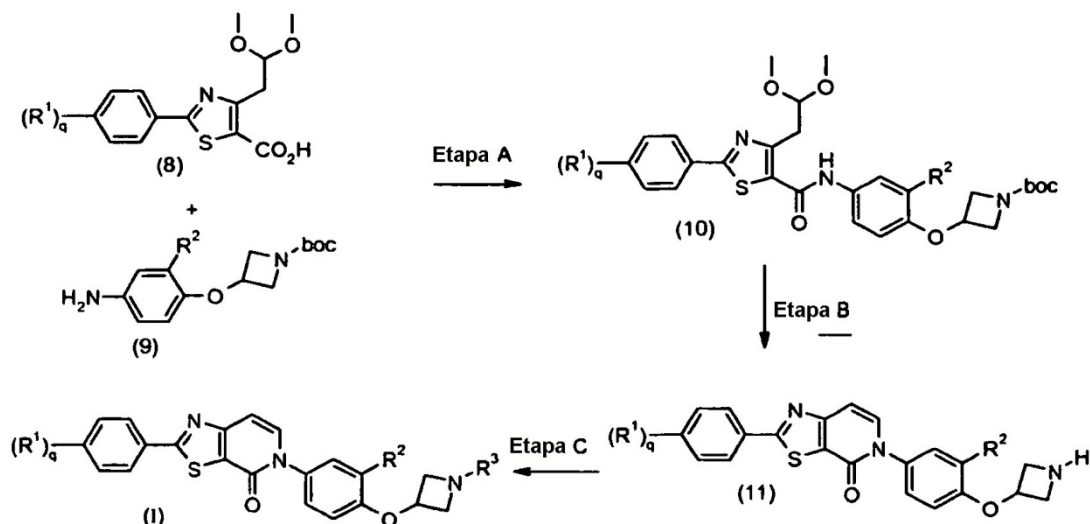
Esquema 1



La formación de un intermedio de fórmula (8) se puede llevar a cabo de acuerdo con reacciones como se representan en el esquema 1. Un compuesto apropiado de fórmula (8) es uno en el que (R¹)_q, es como se define por la fórmula I.

- 5 En el esquema 1, etapa A, un éster de ácido tiazol-acético de fórmula (1) se reduce a tiazol-etanol de fórmula (2). Como será evidente para el experto en la técnica, existen numerosos agentes reductores, tales como LiAlH₄, NaBH₄, LiBH₄, y similares, adecuados para su uso en una transformación de este tipo. El procedimiento preferido usa DIBAL, en un disolvente aprótico, tal como éter, tolueno, o preferentemente THF, a una temperatura de -80 a 60 °C.
- 10 En el esquema 1, etapa B, un tiazol de fórmula (2) se carboxila para formar un ácido tiazol-carboxílico de fórmula (3). Por ejemplo, el tiazol (2) se trata con de 2 a 3 eq. de una base adecuada tal como LDA, bis(trimetilsilil)amida de litio, o preferentemente n-butil litio, en THF o dietil éter, a una temperatura de aproximadamente -80 a -70 °C durante aproximadamente de 2 a 4 h. Después, el dianión resultante se trata con una solución de gas CO₂ en THF dietil éter para obtener el ácido tiazol-carboxílico de fórmula (3).
- 15 En la etapa C, un ácido tiazol-carboxílico de fórmula (3) se deshidrata bajo condiciones anhidras para formar una tiazol-lactona de fórmula (4). Por ejemplo, una solución de ácido carboxílico de fórmula (3) en tolueno o benceno anhidro se trata con un catalizador ácido, tal como ácido para-toluensulfónico y se calienta hasta reflujo durante de 4 a 24 h para ciclar a una lactona de fórmula (4). El uso de una trampa de Dean-Stark acelera la reacción retirando agua según se produce.
- 20 En el esquema 1, etapa D, una tiazol-lactona de fórmula (4) se transesterifica a un éster alcohólico de fórmula (5) usando un ácido mineral, tal como ácido sulfúrico concentrado, en presencia de metanol. Posteriormente, en la etapa E, un alcohol de fórmula (5) se oxida a un aldehído de fórmula (6). Se reconocerá por un experto en la técnica que existen numerosos procedimientos para una oxidación de este tipo. El procedimiento preferido usa TEMPO en un disolvente inerte, tal como diclorometano, en presencia de bromuro de potasio, hipoclorito de sodio y bicarbonato de sodio.
- 25 En el esquema 1, etapa F, un aldehído de fórmula (6) se convierte a un acetal de fórmula (7). Existen varios procedimientos para la formación de acetal disponibles para un experto en la técnica. Las condiciones preferidas usan una resina de intercambio iónico ácida con ortoformiato de trimetilo en MeOH. En la etapa G, un acetal-éster de fórmula (7) se hidroliza a un ácido de fórmula (8) usando una base inorgánica, tal como hidróxido de sodio en un disolvente polar adecuado, tal como etanol.
- 30 Como se apreciará fácilmente, un compuesto de fórmula (1) se puede preparar por procedimientos similares a los descritos en el presente documento usando procedimientos que son muy conocidos y apreciados en la técnica. Por ejemplo, los compuestos de fórmula (1) se preparan por ciclación de una tioamida con un haloacetoacetato. Si no están disponibles comercialmente, las tioamidas se preparan fácilmente a partir de benzamidas sustituidas usando procedimientos conocidos en la técnica, tales como con el reactivo de Lawesson o pentasulfuro de fósforo.

Esquema 2



La formación de los compuestos de fórmula (I), se pueden llevar a cabo de acuerdo con los procedimientos representados en el esquema 2. Un compuesto apropiado de fórmula (8) es uno en el que $(R^1)_q$, es como se define en la fórmula (I) y un compuesto apropiado de fórmula (9) es uno en el que R^2 es como se define en la fórmula (I).

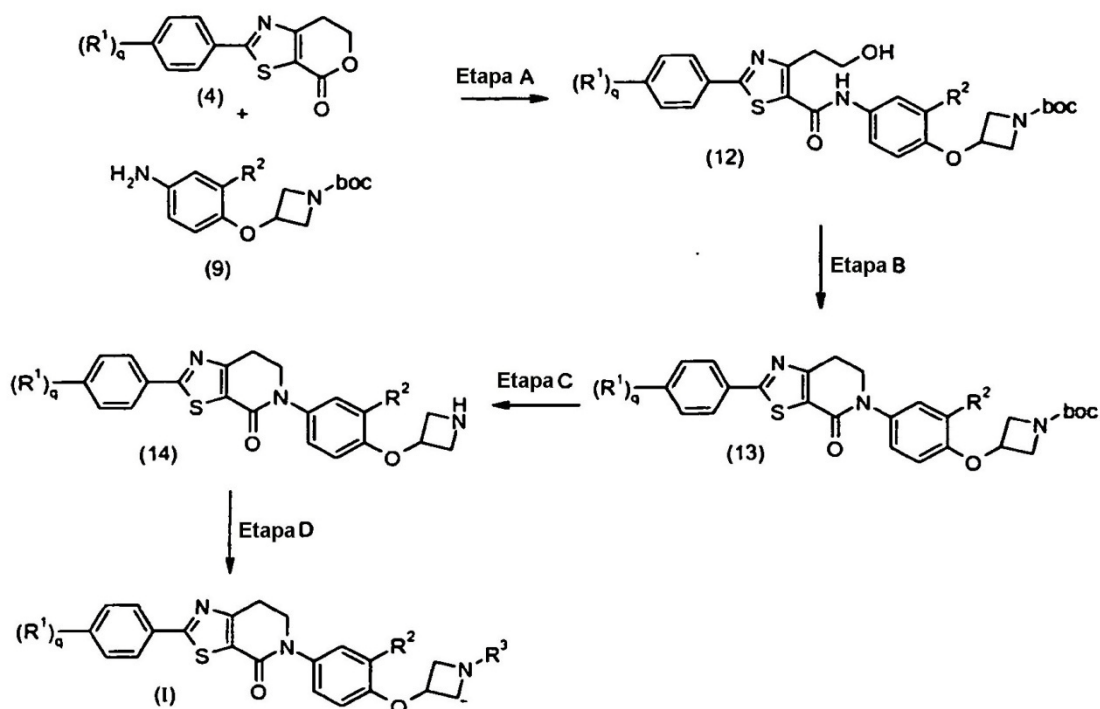
En el esquema 2, etapa A, un ácido de fórmula (8) se acetila con una amina de fórmula (9). Será bien reconocido por el experto en la técnica que existe una variedad de procedimientos disponibles para la acilación de ácidos carboxílicos. El procedimiento preferido usa hidrato de 1-hidroxibenzotriazol y clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida en presencia de una amina, tal como diisopropiletilamina, en un disolvente inerte tal como diclorometano, acetonitrilo, o preferentemente THF.

En el esquema 2, etapa B, una tiazol-amida de fórmula (10) sufre una ciclación intramolecular para formar una tiazol-piridinona de fórmula (11) con pérdida concomitante del grupo protector tBOC para dar una azetidina N-insustituída. La ciclación se realiza en un disolvente inerte tal como etanol en presencia de un ácido inorgánico, tal como HCl concentrado, y se calienta a la temperatura de reflujo del disolvente durante de 1 a 24 h.

La azetidina N-insustituída de fórmula (11), aunque es en sí un producto deseado para los fines de la invención, también se puede sustituir para obtener otros compuestos de la invención. Por ejemplo, en el esquema 2, etapa C, la azetidina insustituída (11) se alquila por reducción con formaldehído, acetona, ciclobutanona u otros aldehídos y cetonas usando cianoborohidruro de sodio o triacetoxi borohidruro de sodio. La azetidina (11) también se alquila por reducción con cetales o acetales tales como [(1-etoxiciclopropil)oxitrimetilsilano o 2,5-dihidroxi-1,4-dioxano. Estas cetonas, aldehídos, cetales o acetales se pueden sustituir opcionalmente usando procedimientos conocidos en la técnica. Además, la azetidina (11) se acila con cloruros de acilo opcionalmente sustituidos, cloroformatos, o ácidos carboxílicos activados, tales como cloruro de trifluoropropionilo o cloruro de acetilo.

Como se apreciará fácilmente, los compuestos de fórmula (9) se pueden preparar por procedimientos que se describen en el presente documento, o que se conocen en la técnica. Por ejemplo, los compuestos de fórmula (9) se preparan por sustitución aromática nucleófila de un fluoro o cloro-nitrobenceno con el éster terc-butilico del ácido 3-hidroxi-azetidina-1-carboxílico disponible comercialmente. La posterior reducción del grupo nitro a la amina proporciona la anilina (9).

Esquema 3



La formación de los compuestos de fórmula (I), se pueden llevar a cabo de acuerdo con los procedimientos representados en el esquema 3. Un compuesto apropiado de fórmula (4) es uno en el que $(R^1)_q$, es como se define en la fórmula (I) y un compuesto apropiado de fórmula (9) es uno en el que R^2 es como se define en la fórmula (I).

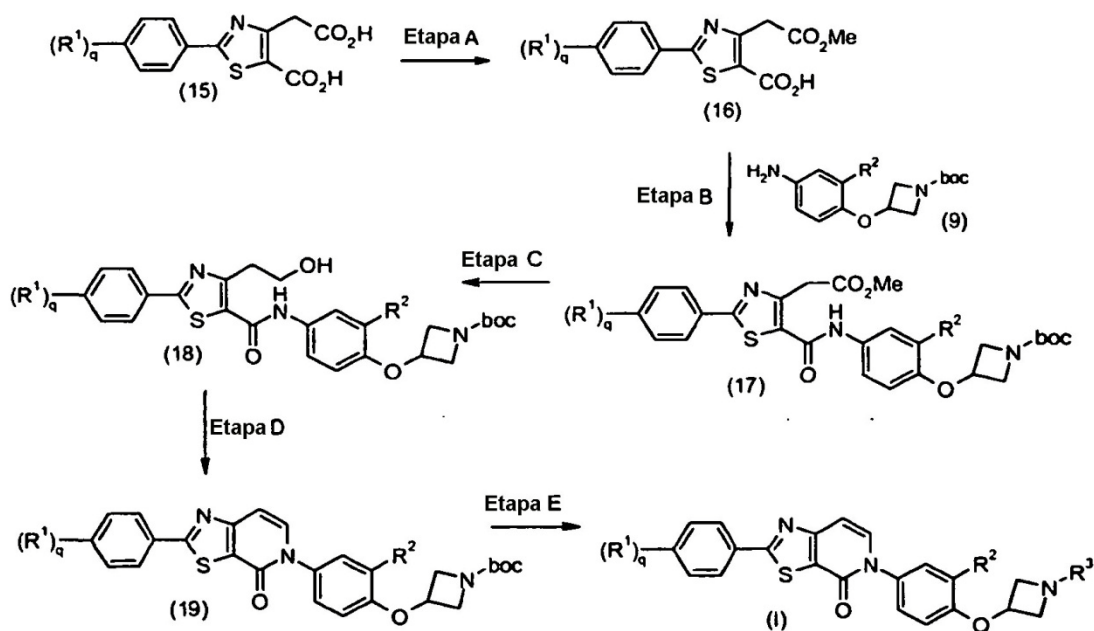
En el esquema 3, etapa A, una tiazol-lactona de fórmula (4) se hace reaccionar con una amina de fórmula (9), usando un protocolo de Weinreb típico (Basha, Anwer; Lipton, M.; Weinreb, Steven M. Tetrahedron Letters, 1977, 48, 4171-4174) para formar una amida de fórmula (12). Por ejemplo, la amina (9) se disuelve en un disolvente aprótico, tal como CH_2Cl_2 o preferentemente tolueno, y se trata con una solución 2-2,5 M de trimetilaluminio en tolueno. La solución resultante se agita a una temperatura de desde aproximadamente 0 °C hasta temperatura ambiente durante aproximadamente de 5 a 60 minutos, y después se trata con una tiazol-lactona de fórmula (4). La solución resultante se agita a un intervalo de entre aproximadamente temperatura ambiente y 110 °C durante aproximadamente de 3 a 24 horas para dar una amida de fórmula (12).

En el esquema 3, etapa B, la tiazol-amida de fórmula (12) se cicla usando condiciones de Mitsunobu (Maligres, P. E.; et. al. J. Het. Chem. 2003, 40(2), 229-241) para formar una tiazol-lactama de fórmula (13). Por ejemplo, la amida de fórmula (12) se trata con un trialquil- o triarilfosfina tal como Me_3P , Ph_3P , o preferentemente Bu_3P , y un dialquilazodicarboxilato tal como DEAD o DIAD. La reacción se realiza en un disolvente inerte, tal como tolueno, CH_2Cl_2 , o preferentemente THF.

En la etapa C, la tBOC tiazol-lactama azetidina de fórmula (13) se desprotege a la azetidina insustituida de fórmula (14). Las condiciones de desprotección comunes para retirar un grupo tBOC son muy conocidas por los expertos en la técnica y se pueden encontrar en el texto de T. W. Green y P. G. M. Wuts en "Protective Groups in Organic Synthesis", John Wiley & Sons, Inc., 1991, 328-330. Las condiciones preferidas usan ácido trifluoroacético o de forma alternativa ácido clorhídrico al 37% en un disolvente de n-propanol a temperatura ambiente hasta aproximadamente 90 °C.

La azetidina insustituida de fórmula (14) aunque en sí es un producto deseado para los fines de la invención, también se puede sustituir para obtener otros compuestos de la invención como se muestra en el esquema 3, etapa D, de manera similar a la descrita en el esquema 2, etapa C.

Esquema 4



Una vía alternativa para la formación de compuestos de fórmula (I), se puede llevar a cabo de acuerdo con los procedimientos representados en el esquema 4.

5 En el esquema 4, etapa A, un ácido tiazolil dicarboxílico de fórmula (15) se esterifica selectivamente a un tiazolil éster-ácido de fórmula (16). Las condiciones de esterificación usan un disolvente alcohólico, tal como metanol, en presencia de un ácido mineral, tal como ácido sulfúrico a una temperatura de aproximadamente 50 °C a la temperatura de reflujo del disolvente.

10 En el esquema 4, etapa B, un tiazolil éster-ácido de fórmula (16) se acila con una amina de fórmula (9) para dar una tiazolil éster-amida de fórmula (17). Será reconocido por el experto en la técnica que existe una variedad de procedimientos disponibles para la acilación de ácidos carboxílicos. El procedimiento preferido usa anhídrido cíclico del ácido 1-propanofosfónico como reactivo de acoplamiento, en un disolvente inerte, tal como THF, en presencia de una amina orgánica, tal como N-metilmorfolina.

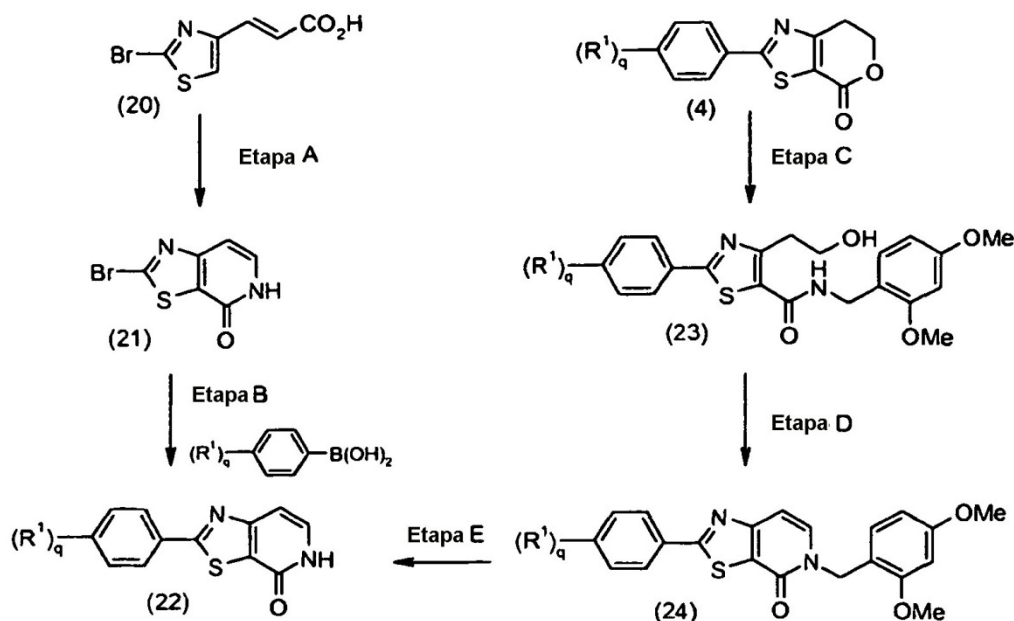
15 En la etapa C, una éster-amida de fórmula (17) se reduce a una alquilhidroxi-amida de fórmula (18). Un experto en la técnica reconocerá que existe una variedad de procedimientos para reducir ésteres a alcoholes tal como hidruro de aluminio y litio, hidruro de diisobutilaluminio, complejo borano-sulfuro de metilo o borohidruro de litio. Las condiciones preferidas usan borohidruro de litio en un disolvente inerte tal como THF.

20 En el esquema 4, etapa D, una alquilhidroxi amida de fórmula (18) se cicla a tiazol-piridinona de fórmula (19). En primer lugar, el alcohol se oxida al formaldehído usando complejo de trióxido de azufre piridina, que después cicla con la amida *in situ* para formar la piridinona. La reacción procede en un disolvente inerte, tal como DMSO a temperatura ambiente hasta aproximadamente 100 °C.

25 En la etapa E, una tiazol-piridinona azetidina de fórmula (19) se desprotege usando procedimientos descritos previamente para el esquema 3, etapa D. La azetidina insustituida resultante se hace reaccionar adicionalmente para dar los compuestos de la invención, representados en la fórmula (I), como se describe previamente para el esquema 2, etapa C.

30 Como se apreciará fácilmente, los compuestos de fórmula (15) se pueden preparar por procedimientos que se describen en el presente documento, o que se conocen en la técnica. Por ejemplo, el éster dietílico del ácido 3-oxo-pentanodioico se puede clorar con cloruro de sulfurilo y después reacciona posteriormente con una tiobenzamida para proporcionar el éster etílico del ácido 2-fenil-4-etoxicarbonil-metil-tiazol-5-carboxílico. Después, el éster dietílico se hidroliza al diácido de fórmula (15).

Esquema 5



La formación de un intermedio de fórmula (22) se puede llevar a cabo de acuerdo con reacciones como se representan en el esquema 5. Un compuesto apropiado de fórmula (22) es uno en el que $(R^1)_q$, es como se define por la fórmula I.

- 5 En el esquema 5, etapa A, el ácido 3-(2-bromo-tiazol-4-il)-acrílico (20) se convierte a una azida de acilo, que posteriormente sufre una redistribución de Curtius al isocianato que cicla a la bromo tiazolo-piridinona de fórmula (21). El cloruro de ácido se genera convenientemente con cloruro de oxalilo en un disolvente inerte, tal como diclorometano. Después de la evaporación, el cloruro de ácido se hace reaccionar con la azida de sodio en una mezcla de disolventes tal como agua/acetona/dioxano o THF para dar la azida de acilo. Después del post-tratamiento, la azida de acilo se calienta a una temperatura alta de aproximadamente 180 a 250 °C en Dowtherm® A y dioxano durante aproximadamente de 30 minutos a 4 horas. El isocianato se forma *in situ* y sufre una reacción intramolecular con el tiazol para formar la bromo tiazolo-piridinona de fórmula (21).

- 10 En la etapa B, la bromo tiazolo-piridinona de fórmula (21) se hace reaccionar con un ácido fenil borónico para proporcionar una fenil tiazolo-piridinona de fórmula (22) en una reacción de acoplamiento cruzado de Suzuki. El experto en la técnica reconocerá que existe una variedad de condiciones útiles para facilitar estas reacciones de acoplamiento cruzado. Las condiciones de reacción hacen uso de un disolvente adecuado tal como dioxano, tolueno, o dimetoxietano con la adición de etanol y agua. Una solución de una base inorgánica se añade, tal como carbonato de sodio o potasio. La reacción tiene lugar en presencia de un catalizador de paladio, tal como tetrakis(trifenilfosfina) paladio (0) bajo una atmósfera inerte a una temperatura de aproximadamente 70 a 100 °C durante aproximadamente de 8 a 24 horas.

De forma alternativa, una fenil tiazolo-piridinona de fórmula (22) se puede obtener a partir de una lactona de fórmula (4) como se muestra en las etapas C, D y E.

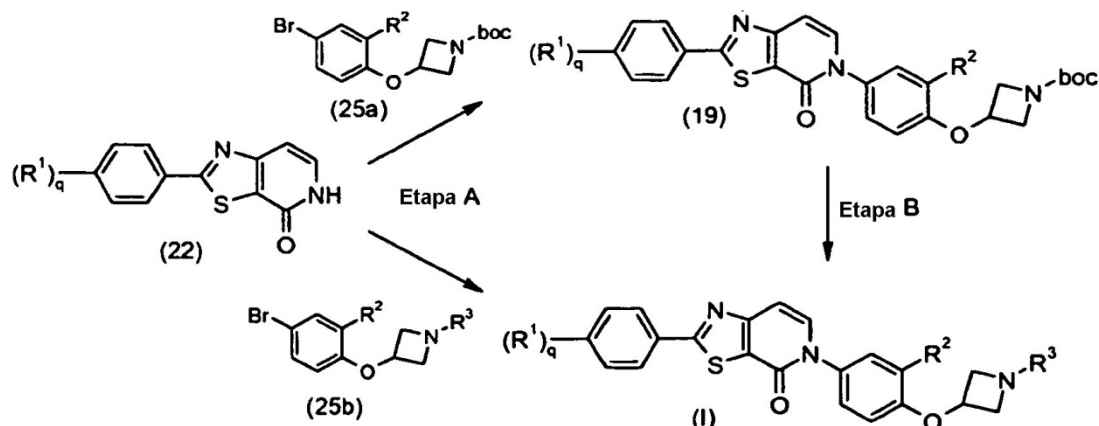
En el esquema 5, etapa C, una lactona de fórmula (4) se hace reaccionar con 2,4-dimetoxibencilamina en un protocolo de Weinreb como se describe para el esquema 3, etapa A para proporcionar una tiazol-amida de fórmula (23).

- 25 En la etapa D, la amida de fórmula (23) se cicla a la bencil tiazolo-piridinona de fórmula (24). El alcohol se oxida al aldehído usando 1-hidroxi-1-oxo-1H-benzo[d][1,2]yodoxol-3-ona y después reacciona posteriormente con la amida. La reacción tiene lugar en un disolvente inerte, tal como acetato de etilo, a una temperatura de 40 °C a la temperatura de reflujo del disolvente.

- 30 En la etapa E, el grupo protector 2,4-demetoxibencilo se retira usando TFA neto a una temperatura de 50 a 100 °C para obtener una tiazolo-piridinona de fórmula (22).

Se apreciará que un bromotiazol de fórmula (20) se puede preparar por procedimientos que se describen en el presente documento, o que se conocen en la técnica. Por ejemplo, 2-bromotiazol-4-carbaldehído se puede extender al éster metílico del ácido acrílico con (trifenilfosforaniliden)acetato de metilo en una reacción de Wittig seguido de hidrólisis para obtener el ácido bromotiazol acrílico de fórmula (20).

Esquema 6



Representado en el esquema 6 está otra vía más para obtener compuestos de fórmula (I) utilizando una fenil tiazolo-piridinona de fórmula (22).

- 5 En el esquema 6, etapa A, una fenil tiazolo-piridinona de fórmula (22) se acopla con un bromuro de fenilo de fórmula (25a) o (25b) para dar una tiazolo-piridinona de fórmula (19) o fórmula (I). a reacción tiene lugar en un disolvente inerte tal como THF, o preferentemente dioxano con una base inorgánica añadida, tal como carbonato de cesio. Se usa un catalizador de cobre, tal como yoduro de cobre (I) en presencia de sim-dimetiletilendiamina. La reacción se calienta a una temperatura de aproximadamente 70 °C a la temperatura de reflujo del disolvente.
- 10 En la etapa B, se reconoce que la azetidina protegida de fórmula (19) se puede convertir fácilmente a los productos finales de fórmula (I) como se describe previamente, tal como en el esquema 3, etapas C y D.

Esquema 7



- 15 La formación de los compuestos de fórmula (II), se puede llevar a cabo de acuerdo con el procedimiento representado en el esquema 7, en el que R^4 es como se define para la fórmula (II).

Una azetidina de fórmula (Ia) se oxida a una N-óxido de azetidina de fórmula (II) usando ácido m-cloroperoxibenzoico en un disolvente inerte tal como diclorometano.

- 20 Se usan ensayos de unión a ^{125}I -MCH y de unión a $\text{GTP}\gamma^{35}\text{S}$ funcional para demostrar la potencia de los compuestos de la presente invención como antagonistas de MCHR1. Un experto en la técnica puede realizar ambos ensayos de unión a ^{125}I -MCH y de unión a $\text{GTP}\gamma^{35}\text{S}$ funcional usando los procedimientos en el presente documento o procedimientos divulgados en la técnica. Para el ensayo de unión, véase, por ejemplo, Macdonald, D., et al., 2000. Molecular characterization of the melanin-concentrating hormone/receptor complex: identification of critical residues involved in binding and activation. Mol Pharmacol 58, 217-225. Para el ensayo funcional de $\text{GTP}\gamma^{35}\text{S}$, véase, por ejemplo, Gao, X., et al., 2004. Europium-labeled melanin-concentrating hormone analogues: ligands for measuring binding to melanin-concentrating hormone receptors I and 2. Anal Biochem 328, 187-195.
- 25

- 30 Todos los ligandos, radioligandos, disolventes y reactivos útiles en estos ensayos están fácilmente disponibles de fuentes comerciales o se pueden preparar fácilmente por los expertos en la técnica. Los ensayos de unión a ^{125}I -MCH y de unión a $\text{GTP}\gamma^{35}\text{S}$ funcional que emplean membranas aisladas a partir de células AV-12 transfectadas con el MCHR1 humana (número de acceso Swiss-Prot Q99705) se usaron para demostrar la eficacia de los compuestos divulgados en el presente documento como antagonistas de MCHR1. La unión de los compuestos a MCHR1 se evalúa en un ensayo de unión competitiva empleando ^{125}I -MCH, compuesto de la invención, y membranas de clon 43 usando técnicas de centelleo por proximidad. Los valores de CI_{50} (definida como la concentración del compuesto de prueba requerida para reducir la unión específica de ^{125}I -MCH en un 50%) se determinan ajustando los datos de concentración-respuesta a un modelo de 4-parámetros (respuesta máx., respuesta mín., coeficiente de Hill, CI_{50}) usando una hoja de cálculo. Los valores de K se calculan a partir de los valores de CI_{50} usando la aproximación de Cheng-Prusoff como se describe por Cheng et al. (Biochem. Pharmacol., 22: 3099-3108 (1973). Los compuestos ejemplificados muestran una K_i de $< 1 \mu\text{M}$ en el ensayo de unión divulgado en el presente documento. Específicamente, el compuesto del ejemplo 37 presenta una K_i de MCHR1 promedio de aproximadamente 4 nM. Por
- 35

lo tanto, los compuestos de la invención son eficaces como antagonistas de MCHR1 potentes.

El antagonismo funcional de la actividad de MCH se evalúa midiendo la capacidad de un compuesto de prueba para inhibir la unión estimulada por MCH de $\text{GTP}\gamma^{35}\text{S}$ a membranas aisladas de células AV-12 que expresan el MCHR1 humano usando un ensayo de centelleo por proximidad. Los valores de CI_{50} (definida como la concentración del compuesto de prueba requerida para reducir la unión de $\text{GTP}\gamma^{35}\text{S}$ estimulada por MCH en un 50%) se determinan ajustando los datos de concentración-respuesta a un modelo de 4 parámetros (respuesta máx., respuesta mín., coeficiente de Hill, CI_{50}) usando una hoja de cálculo. Después de verificar el antagonismo competitivo por análisis de Schild, los valores de K_b se calculan a partir de valores de CI_{50} para cada antagonista y la CE_{50} para MCH (determinada independientemente) usando una modificación de la aproximación de Cheng-Prusoff como se describe por Leff y Dougal (Trends Pharmacol. Sci. (1993) 14: 110-112). Los compuestos ejemplificados muestran valores de K_b de $< 1 \mu\text{M}$ en el ensayo funcional divulgado en el presente documento. Específicamente, el compuesto del ejemplo 28 muestra un valor de K_b de MCHR1 de aproximadamente 6 nM. Por tanto, los compuestos de la invención son eficaces como antagonistas de MCHR1 potentes.

Para demostrar la eficacia in vivo, los compuestos de la invención se administran por sonda oral a ratas Long-Evans con obesidad inducida por dieta (Harlan, IN) de 450-500 g de peso. Los animales se alojan individualmente en una sala con temperatura regulada (24 °C) con un ciclo de 12 horas de luz/oscuridad inverso (oscuridad de 10:00/22:00). El agua y el alimento (Teklad 95217, Harlan, W1) están disponibles *ad libitum*. Los compuestos se administran por vía oral en un vehículo que consiste en acacia al 10% y sacarina al 0,15% en agua una vez al día antes del inicio del periodo de oscuridad durante 3 días. La ingesta de alimento y el peso corporal se miden diariamente durante el periodo de 3 días. El compuesto del ejemplo 29 produce una reducción del peso corporal en promedio de aproximadamente 7 gramos en una dosis de 10 mg/kg cuando se compara con el control de vehículo. Los resultados muestran que los compuestos de la invención son útiles en el tratamiento de la obesidad.

Como antagonistas de la unión de MCHR1, un compuesto de la presente invención es útil en el tratamiento de afecciones en seres humanos y animales no humanos (en especial, de compañía) en los que se ha demostrado que el receptor MCHR1 desempeña un papel o de enfermedades relacionadas con el efecto de MCH. Las enfermedades, trastornos o afecciones para los que los compuestos de la presente invención son útiles en el tratamiento o la prevención incluyen la enfermedad divulgada en el presente documento y en la solicitud de PCT WO 2007/066174. Los compuestos de la invención también se pueden usar en combinación con otros agentes terapéuticos aprobados para tratar, evitar y/o mejorar la obesidad y enfermedades relacionadas. En este formato, los compuestos de la presente invención potencian los efectos positivos de dichos tratamiento de combinación aprobados a la vez que minimizan los efectos secundarios debido al requisito potencial de dosis menores de dichos compuestos de combinación. Estos tratamientos de combinación se pueden administrar individualmente o en una formulación combinada. Los ejemplos de compuestos útiles en combinación con un compuesto de fórmula I o II incluyen agentes de pérdida de peso (Meridia™, Xenical™), agentes de disminución del colesterol (tales como, por ejemplo, lovastatina, simvastatina, pravastatina, fluvastatina y atorvastatina), agentes de modulación o de control del nivel de glucosa, compuestos de antagonistas de CB1 cannabinoide (tales como, por ejemplo, Rimonabant) y similares.

En el tratamiento de animales no humanos, que no son de compañía, los compuestos de la presente invención son útiles para reducir la ganancia de peso y/o mejorar la eficacia en la utilización de alimento y/o incrementar la masa corporal magra.

El compuesto de fórmula I o II se formula preferentemente en una forma de dosificación unitaria antes de la administración. Por lo tanto, otra realización de la presente invención es una formulación farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula I o II y un vehículo farmacéutico.

Las presentes formulaciones farmacéuticas se preparan por procedimientos conocidos usando ingredientes muy conocidos y fácilmente disponibles. En la fabricación de las formulaciones de la presente invención, el principio activo (compuesto de fórmula I o II) normalmente se mezclará con un vehículo, o se diluirá por un vehículo o se encerrará dentro de un vehículo que puede estar en forma de un líquido, comprimido, cápsula, sobre, papel u otro recipiente. Cuando el vehículo sirve como diluyente, puede ser un material sólido, semisólido o líquido que actúa como transportador, excipiente o medio para el principio activo. Por tanto, las composiciones pueden estar en forma de comprimidos, píldoras, polvos, pastillas, sobres, obleas, elixires, suspensiones, emulsiones, soluciones, jarabes, aerosol (como sólido o en medio líquido), cápsulas de gelatina dura o blanda, supositorios, soluciones inyectables estériles y polvos envasados de forma estéril.

Un experto en la técnica es consciente de los procedimientos, reactivos y condiciones para preparar diversas formulaciones estándar o puede evaluar esta información sin experimentación indebida. Las composiciones de la invención se pueden formular para proporcionar una liberación rápida, sostenida o retardada del principio activo después de su administración al paciente.

La dosis específica administrada se determina por las circunstancias particulares que rodean cada situación. Estas circunstancias incluyen, la vía de administración, los antecedentes médicos del paciente, la afección patológica o los síntomas que se están tratando, la gravedad de la afección/síntoma que se está tratando y la edad y el sexo del paciente. Sin embargo, se entiende que la dosificación terapéutica administrada se determinará por el médico en vista

de las circunstancias relevantes o por el veterinario para receptores no humanos.

En general, una dosis diaria mínima eficaz de un compuesto de fórmula I o II es de desde aproximadamente 0,1 mg hasta aproximadamente 0,5 mg por kilogramo. Una dosis máxima eficaz es de desde aproximadamente 1 mg hasta aproximadamente 5 mg por kilogramo. La dosis exacta apropiada para un receptor particular es una determinación que se hará por el médico responsable en base a las circunstancias particulares del paciente. La dosis apropiada también se determinará de acuerdo con la práctica estándar en las técnicas médicas de "valoración de dosis" para el receptor; esto es, administrando inicialmente una dosis baja del compuesto, e incrementando gradualmente la dosis hasta que se observe el efecto terapéutico deseado.

Los compuestos se pueden administrar por una variedad de vías incluyendo las vías oral, rectal, transdérmica, subcutánea, tópica, intravenosa, intramuscular o intranasal. Una vía de administración preferida es la oral.

Ejemplos

Sin elaboración adicional, se cree que un experto en la técnica puede, usando la descripción precedente, poner en práctica la presente invención en su extensión más plena. Las siguientes preparaciones y ejemplos se proporcionan para describir la invención con más detalle. Están destinados a ilustrar pero no limitar la invención en modo alguno. Los reactivos y materiales de partida están fácilmente disponibles, o se pueden sintetizar fácilmente por un experto en la técnica. Los expertos en la técnica reconocerán fácilmente las variaciones apropiadas de los procedimientos descritos en los ejemplos. Los nombres de los compuestos de la presente invención se proporcionan por ChemDraw Ultra® versión 7.0.1.

Preparación 1

Éster etílico del ácido [2-(4-cloro-fenil)-tiazol-il]-acético

Se disuelve 4-clorotiobenzamida (74,0 g, 431,1 mmol) en EtOH (470 ml) y se trata con 4-cloroacetoacetato de etilo (58,0 ml, 70,1 g, 426,0 mmol). Agitar mecánicamente la solución resultante a reflujo durante 2 h. Enfriar hasta temperatura ambiente, añadir agua (1000 ml), y extraer con Et₂O (2000 ml, después 2 x 500 ml). Combinar las soluciones orgánicas y lavar con salmuera (950 ml). Concentrar *in vacuo* para dar un aceite que solidifica tras reposar (121,8 g). Recristalizar el material en bruto a partir de isopropanol/agua para dar el compuesto del título (107,3 g, rendimiento de un 89%). ES/EM m/z (³⁵Cl) 282,1 [M+1]⁺.

Preparación 2

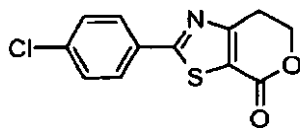
2-[2-(4-cloro-fenil)-tiazol-4-il]-etanol

Se disuelve el éster etílico del ácido [2-(4-cloro-fenil)-tiazol-4-il]-acético (107,4 g, 381,2 mmol) en THF (800 ml) y enfriar hasta 0-5 °C. Añadir lentamente DIBAL (1,0 M in THF, 800 ml, 800 mmol) durante aproximadamente 3,5 h manteniendo la temperatura < 5 °C. Después de que se complete la adición, calentar la solución resultante hasta temperatura ambiente y agitar mecánicamente durante la noche. Enfriar la solución hasta 0-5 °C y añadir lentamente DIBAL adicional (150 ml) manteniendo la temperatura < 5 °C. Agitar a temperatura ambiente durante 2,5 h, después enfriar hasta 0-5 °C y desactivar lentamente durante 5 h con sal de Rochelle saturada acuosa (2900 ml) manteniendo la temperatura < 10 °C. Extraer la mezcla con (2 x 3300 ml). Combinar las soluciones orgánicas y concentrar *in vacuo* para dar un aceite (112,9 g). Se disuelve el aceite en tolueno (600 ml) y concentrar *in vacuo*, después repetir. Secar el residuo *in vacuo* durante 6 h para dar un residuo de 107,4 g de peso (110%). ES/EM m/z (³⁵Cl) 240,1 [M+1]⁺.

Preparación 3

Ácido 2-(4-cloro-fenil)-4-(2-hidroxi-etil)-tiazol-5-carboxílico

Se disuelve 2-[2-(4-cloro-fenil)-tiazol-4-il]-etanol (107 g en bruto, 91 g en neto, 380 mmol) en THF (1210 ml) y enfriar hasta aproximadamente -75 °C. Evacuar la solución enfriada a vacío y llenar con nitrógeno tres veces. Añadir lentamente n-BuLi (1,6 M en hexanos, 530 ml, 848 mmol) durante aproximadamente 4 h, manteniendo la temperatura < -70 °C. Añadir lentamente la solución de color rojo-púrpura por medio de una cánula durante 3,5 h a un matraz que contiene THF a -75 °C que se ha saturado con gas CO₂ (aproximadamente 390 g) manteniendo la temperatura < -60 °C. Cargar la suspensión marrón resultante con gas CO₂ adicional (aproximadamente 355 g) y después dejar que la suspensión alcance la temperatura ambiente mientras se agita mecánicamente durante la noche. Desactivar la reacción con HCl 1 N (3000 ml), enfriar hasta 16 °C y recoger el precipitado por filtración. Aclarar el sólido con hexanos (1400 ml) y secar a vacío para dar 81,3 g (75%) del compuesto del título. ES/EM m/z (³⁵Cl) 284,0 [M+1]⁺.

Preparación 4**2-(4-cloro-fenil)-6,7-dihidro-pirano[4,3-d]tiazol-4-ona**

- Mezclar ácido 2-(4-cloro-fenil)-4-(2-hidroxi-etil)-tiazol-5-carboxílico (81,2 g, 286,2 mmol) con monohidrato de p-TsOH (32,0 g, 168,2 mmol) y tolueno (1200 ml). Calentar la suspensión a reflujo, durante ese tiempo se disuelve el sólido. Agitar mecánicamente la solución de color canela resultante durante 2 h usando una trampa de Dean-Stark para recoger agua (21 ml). Enfriar la solución hasta temperatura ambiente y añadir NaHCO₃ acuoso saturado (1700 ml) y EtOAc (1700 ml). Separar la solución orgánica, después extraer la capa acuosa con EtOAc (2 x 1700 ml). Combinar las soluciones orgánicas, lavar con salmuera (1700 ml), y concentrar *in vacuo* para dar un sólido. Mezclar el sólido con CH₂Cl₂ (500 ml) y concentrar *in vacuo* y repetir dos veces para dar 60,1 g (79%) del compuesto del título. ES/EM m/z (³⁵Cl) 266,0 [M+1]⁺.

Preparación 5**Éster metílico del ácido 2-(4-cloro-fenil)-4-(2-hidroxi-etil)-tiazol-5-carboxílico**

- Se disuelve 2-(4-cloro-fenil)-6,7-dihidro-pirano[4,3-d]tiazol-4-ona (500 g, 1882 mmol) en MeOH (5 l) y añadir ácido sulfúrico concentrado (31 ml). Agitar la solución a 55°C durante 15 h, después calentar hasta 66°C y continuar agitando durante 4,5 h adicionales. Enfriar la solución hasta 45 °C y concentrar *in vacuo* hasta un medio del volumen. Continuar enfriando la suspensión hasta 20 °C. Aislar el precipitado por filtración y lavar el sólido con MeOH frío. Secar el sólido (420,5 g) a vacío durante la noche. Concentrar el filtrado hasta aproximadamente 600 ml, filtrar y lavar con MeOH frío para obtener más sólido (40,7 g). Purificar los materiales en bruto por cromatografía ultrarrápida, usando 0%EtOAc/CH₂Cl₂ como eluyente, para dar un total de (442 g, 80%) del compuesto del título. RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃): 8,7,88 (dt, J = 8,8, 4,7 Hz, 2H), 7,43 (dt, J = 8,7, 4,3 Hz, 2H), 4,05 (t, J = 5,6 Hz, 2H), 3,90 (s, 3H), 3,43 (t, J = 5,6 Hz, 2H), 3,32 (bs, 1H).

Preparación 6**Éster metílico del ácido 2-(4-cloro-fenil)-4-(2-oxo-etil)-tiazol-5-carboxílico**

- Se disuelve el éster metílico del ácido 2-(4-cloro-fenil)-4-(2-hidroxi-etil)-tiazol-5-carboxílico (100 g, 336 mmol) en CH₂Cl₂ (2 l) y tratar con bromuro de potasio (4,0 g, 33,6 mmol) y TEMPO (1,1 g, 7,0 mmol). Enfriar la solución hasta -10 °C y añadir una solución de hipoclorito de sodio (1 l, 0,25 M en agua) y bicarbonato de sodio acuoso (1 l, 1,4 M). Agitar la suspensión resultante a 0 °C durante 15 min y después diluir con agua (3,2 l) y CH₂Cl₂ (1,3 l). Retirar la solución orgánica y extraer la fase acuosa con CH₂Cl₂ (1,3 l). Combinar las soluciones orgánicas y lavar con salmuera (1,3 l), después secar, filtrar y concentrar para dar (91,5 g, 92%) del compuesto del título. RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃): 8,9,86 (t, J = 1,5 Hz, 1H), 7,90 (dt, J = 8,4, 4,4 Hz, 2H), 7,43 (dt, J = 8,6, 4,4 Hz, 2H), 4,32 (d, J = 1,8 Hz, 2H), 3,89 (s, 3H).

Preparación 7**Éster metílico del ácido 2-(4-cloro-fenil)-4-(2,2-dimetoxi-etil)-tiazol-5-carboxílico**

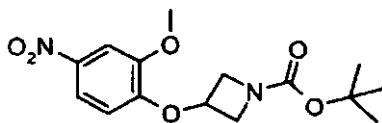
- Mezclar el éster metílico del ácido 2-(4-cloro-fenil)-4-(2-oxo-etil)-tiazol-5-carboxílico (96,4 g, 308 mmol), resina de intercambio iónico Dowex™ 50X8 (33,3 g), y ortoformiato de trimetilo (147 ml) en MeOH (670 ml). Agitar la suspensión durante toda la noche a temperatura ambiente. Filtrar a través de un tapón de tierra de diatomeas y aclarar con MeOH (3 x 300 ml). Agitar el filtrado a 0 °C durante 2 h y después concentrar hasta un volumen de aproximadamente 250 ml. Recoger el sólido por filtración, aclarar con MeOH frío y secar durante la noche a temperatura ambiente para obtener 88,2 g (84%) del compuesto del título. ES/EM m/z (³⁵Cl) 342,0 [M+1]⁺.

Preparación 8**Ácido 2-(4-cloro-fenil)-4-(2,2-dimetoxi-etil)-tiazol-5-carboxílico**

- Mezclar el éster metílico del ácido 2-(4-cloro-fenil)-4-(2,2-dimetoxi-etil)-tiazol-5-carboxílico (3,6 g, 10,5 mmol) en EtOH (40 ml) y después añadir NaOH 2 M (6,8 ml). Agitar mecánicamente la suspensión durante la noche y después concentrar *in vacuo*. Se disuelve el sólido en agua (40 ml), enfriar hasta 0 °C, y ajustar el pH hasta 5-6 con HCl 1 N (13 ml). Agitar la suspensión durante 15 min, recoger el precipitado, y lavar el sólido con agua (4 x 20 ml). Secar el sólido en un horno a vacío durante la noche para dar 3,3 g (96%) del compuesto del título. ES/EM m/z (³⁵Cl) 326,0 [M-1]⁻.

Preparación 9

Éster terc-butílico del ácido 3-(2-metoxi-4-nitro-fenoxi)-azetidin-1-carboxílico



Se disuelve 1-fluoro-2-metoxi-4-nitro-benceno (118 g, 689 mmol) y éster terc-butílico del ácido 3-hidroxi-azetidin-1-carboxílico (125 g, 724 mmol) en THF (800 ml) y enfriar hasta 0 °C bajo nitrógeno. A la solución anterior, añadir gota a gota una solución de THF 1 M de terc-BuOK (1 l). Después de que se complete la adición, agitar la solución de color marrón oscuro durante 30 min a 0 °C y después diluir con agua (1 l) durante un periodo de 10 min. Agitar la mezcla durante 5 min, después extraer con terc-butil metil éter (2x). Combinar las soluciones orgánicas y lavar con salmuera (2 x 700 ml), después secar u concentrar. Secar el sólido *in vacuo* a 45°C durante 20 h para obtener 216 g (95%) del compuesto del título como un sólido amarillo. RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3): δ 6,47 (d, 1 H J = 8,5), 6,30 (d, 1H, J = 2,6), 6,17 (dd, 1 H, J = 2,4, 8,5), 4,76 (m, 1 H), 4,18 (m, 2H), 4,04 (m, 2H), 3,80 (s, 3H), 1,42 (s, 9H)

Preparar los nitrocompuestos en la tabla a continuación. Las preparaciones de 10 a 13, siguiendo esencialmente el procedimiento como se describe en la preparación 9.

Prep.	Producto (Nombre químico)	RMN
10	Éster terc-butílico del ácido 3-(2-fluoro-4-nitro-fenoxi)-azetidin-1-carboxílico	RMN de ^1H (300 MHz, CD_3OD) δ : 8,05 (m, 2H), 7,01 (m, 1H), 5,15 (m, 1H), 4,38 (dd, 2H, J = 2,7, 9,5), 3,96 (d a, 2H), 1,43 (s, 9H).
11	Éster terc-butílico del ácido 3-(2-ciano-4-nitro-fenoxi)-azetidin-1-carboxílico	RMN de ^1H (300 MHz, CD_3OD) δ : 8,6 (d, 1H, J = 2,7), 8,45 (dd, 1H, J = 6,5, 9,2), 7,08 (d, 1H, J = 9,2), 5,24 (m, 1 H), 4,42 (dd, 2H, J = 2,5, 9,5), 4,0 (d a, 2H), 1,43 (s, 9H).
12	Éster terc-butílico del ácido 3-(2-cloro-4-nitro-fenoxi)-azetidin-1-carboxílico	RMN de ^1H (300 MHz, CD_3OD) δ : 8,31 (d, 1H, J = 2,8), 8,16 (dd, 1H, J = 6,2, 9,1), 6,96 (d, 1H, J = 8,9), 5,16 (m, 1H), 4,39 (dd, 2H, J = 2,9, 9,3), 3,96 (d a, 2H), 1,43 (s, 9H),
13	Éster terc-butílico del ácido 3-(4-nitro-fenoxi)-azetidin-1-carboxílico	RMN de ^1H (300 MHz, CD_3OD) δ : 8,2 (d, 2H, J = 9,2), 6,96 (d, 2H, J = 9,3), 5,08 (m, 1H), 4,36 (dd, 2H, J = 2,4, 9,4), 3,91 (dd, 2H, J = 6,6, 9,7), 1,42 (s, 9H)

Preparación 14

15 Éster terc-butílico del ácido 3-(4-amino-2-metoxi-fenoxi)-azetidin-1-carboxílico

Se disuelve el éster terc-butílico del ácido 3-(2-metoxi-4-nitro-fenoxi)-azetidin-1-carboxílico (210 g, 639 mmol) en THF (630 ml) y transferirlo con MeOH (1680 ml) a un recipiente de acero inoxidable que contiene paladio al 10% en carbono humedecido previamente con tolueno. Hidrogenar la mezcla en un agitador Parr durante 2,5 h. Retirar el catalizador por filtración a través de tierra de diatomeas y aclarar los sólidos con MeOH. Concentrar el filtrado *in vacuo*, y después co-evaporar el residuo tres veces con heptano (500 ml cada vez) para obtener 190 g (99%) del compuesto del título como un sólido de color canela que se usa inmediatamente en la siguiente reacción. RMN ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ : 6,48 (d, 1H, J = 8,5), 6,30 (d, 1H, J = 2,6), 6,17 (dd, 1H, J = 2,4, 8,5), 4,77 (m, 1H), 4,19 (m, 2H), 4,04 (m, 2H), 3,81 (s, 3H), 3,59 (s a, 2H), 1,42 (s, 9H).

Preparar los compuestos de anilina en la tabla a continuación. Las preparaciones 15 y 16, siguiendo esencialmente el procedimiento como se describe en la preparación 14.

Prep.	Producto (Nombre químico)	RMN
15	Éster terc-butilico del ácido 3-(4-amino-2-fluoro-fenoxi)-azetidin-1-carboxílico	RMN ¹ H NMR (300 MHz, CDCl ₃) δ: 6,56 (t, 1H, J = 8,8), 6,42 (dd, 1H, J = 10,1, 12,8), 6,30 (m, 1H), 4,74 (m, 1H), 4,0 (dd, 2H, J = 6,3, 10,4), 3,53 (bs, 2H), 1,41 (s, 9H).
16	Éster terc-butilico del ácido 3-(4-amino-fenoxi)-azetidin-1-carboxílico	RMN ¹ H NMR (300 MHz, CDCl ₃) δ: 6,57 (dd, 4H, J = 9,3, 18), 4,74 (m, 1H), 4,2 (dd, 2H, J = 3,5, 10,2), 3,94 (dd, 2H, J = 5,9, 10,2), 3,43 (bs, 2H), 1,41 (s, 9H)

Preparación 17

Éster terc-butilico del ácido 3-(4-amino-2-ciano-fenoxi)-azetidin-1-carboxílico

- 5 Se disuelve el éster terc-butilico del ácido 3-(2-ciano-4-nitro-fenoxi)-azetidin-1-carboxílico (1g, 3,13 mmol) en EtOH seco (12,53 ml). Añadir solución de H₄Cl saturada (3,77 ml, 17,28 mmol) e indio (2,2 g, 19,15 mmol). Calentar a reflujo durante una hora. Desactivar la mezcla con agua (50 ml) y filtrar a través de tierra de diatomeas. Neutralizar la mezcla con tampón de pH = 7 y extraer con CH₂Cl₂ (2 x 20 ml). Combinar las capas orgánicas y lavar con agua (30 ml). Secar, filtrar y concentrar la solución orgánica. Purificar el material en bruto con cromatografía ultrarrápida usando 0-50% EtOAc/hexanos como eluyente, para proporcionar 660 mg (72%) del producto deseado. RMN ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ: 6,85 (d, 1 H, J = 3), 6,78 (dd, 1 H, J = 6,1, 8,7), 6,44 (d, 1 H, J = 9), 4,82 (m, 1 H), 4,24 (dd, 2H, J = 3,0, 9,6), 4,02 (dd, 2H, J = 5,8, 9,8), 3,53 (bs, 2H), 1,42 (s, 9H).
- 10

Preparar el compuesto de anilina en la tabla a continuación siguiendo esencialmente el procedimiento como se describe en la preparación 17.

Prep.	Producto (Nombre químico)	RMN
18	Éster terc-butilico del ácido 3-(4-amino-2-cloro-fenoxi)-azetidin-1-carboxílico	RMN ¹ H NMR (300 MHz, CDCl ₃) δ: 6,72 (s, 1 H), 6,46 (s, 2H), 4,76 (m, 1H), 4,20 (dd, 2H, J = 4,4, 10,4), 4,02 (dd, 2H, J = 6,2, 10,6), 3,48 (bs, 2H), 1,42 (s, 9H).

15

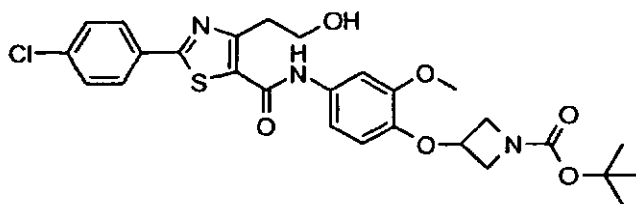
Preparación 19

Éster terc-butilico del ácido 3-(4-[[2-(4-cloro-fenil)-4-(2,2-dimetoxi-etil)-tiazol-5-carbonil]-amino]-2-metoxi-fenoxi)-azetidin-1-carboxílico

- 20 Se disuelve el ácido 2-(4-cloro-fenil)-4-(2,2-dimetoxi-etil)-tiazol-5-carboxílico (147 g, 448 mmol), el éster terc-butilico del ácido 3-(4-amino-2-metoxi-fenoxi)-azetidin-1-carboxílico (120 g, 402 mmol), y el hidrato de 1-hidroxibenzotriazol (75 g, 490 mmol) en THF (1,2 L) y enfriar hasta aproximadamente 10 °C bajo una atmósfera de nitrógeno. Tratar la solución anterior con diisopropiletilamina (117 ml, 673 mmol) gota a gota durante 2 min mientras se mantiene la temperatura entre 10 - 15 °C. Añadir clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (93 g, 489 mmol) a la solución y agitar a temperatura ambiente durante 19 h. Enfriar la solución hasta 0 °C y diluir con agua (1,2 l). Recoger
- 25 el precipitado por filtración y triturar con agua (5 x 700 ml). Secar el sólido de color canela durante 3 días a 50 °C a vacío para obtener 219 g (90%) del compuesto del título. RMN ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ: 10,03 (s, 1H), 7,90 (m, 2H), 7,66 (d, 1H, J = 2,4), 7,42 (m, 2H), 6,88 (dd, 1H, J = 2,4, 8,6), 6,57 (d, 1H, J = 8,6), 4,86 (m, 1H), 4,84 (t, 1H, J = 5,7), 4,26 (dd, 2H, J = 6,7, 10,6), 4,08 (dd, 2H, J = 4,3, 10,6), 3,90 (s, 3H), 3,53 (s, 6H), 3,37 (d, 2H, J = 5,5), 1,43 (s, 9H).

Preparación 20

Éster terc-butílico del ácido 3-{4-[[2-(4-cloro-fenil)-4-(2-hidroxi-etil)-tiazol-5-carbonil]-amino]-2-metoxi-fenoxi}-azetidin-1-carboxílico



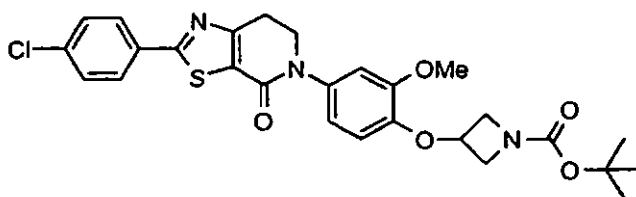
- 5 Se disuelve el éster terc-butílico del ácido 3-(4-amino-2-metoxi-fenoxi)-azetidin-1-carboxílico (9,1 g, 30,9 mmol) en tolueno (100 ml) a temperatura ambiente y tratar con trimetilaluminio (22,0 ml, 2,0 M n tolueno). Agitar la solución de color rojo oscuro a temperatura ambiente durante una hora y añadir 2-(4-cloro-fenil)-6,7-dihidro-pirano[4,3-d]tiazol-4-ona sólida (7,97 g, 30,0 mmol). Calentar la solución hasta 50 °C y agitar durante 2 h. Enfriar hasta temperatura ambiente y desactivar lentamente con solución de sal de Rochelle saturada (5 ml). Después de que desaparezca el burbujeo, añadir solución de sal de Rochelle adicional (30 ml) y agitar vigorosamente durante 2 h. Separar la fase orgánica y extraer la fase acuosa con CH₂Cl₂ (2 x 50 ml). Combinar las porciones orgánicas y lavar con solución de sal de Rochelle saturada (2 x 25 ml) y salmuera (25 ml). Secar, filtrar y concentrar la solución orgánica. Purificar el material bruto por cromatografía ultrarrápida, usando 5% MeOH (2M NH₃)/CH₂Cl₂ como eluyente, para dar un sólido naranja. Purificar adicionalmente el material por trituración con 1:1 CH₂Cl₂:dietil éter, seguido de filtración para dar 12,77 g, (76%) del compuesto del título como un sólido blanco. ES/EM m/z (³⁵Cl) 558,2 [M-1]⁻.

Preparar los compuestos de alcohol-amida en la tabla a continuación. Las preparaciones de 21 a 25, siguiendo esencialmente el procedimiento como se describe en la preparación 20.

Prep.	Producto (Nombre químico)	ES/EM m/z
21	Éster terc-butílico del ácido 3-(4-[[2-(4-cloro-fenil)-4-(2-hidroxi-etil)-tiazol-5-carbonil]-amino]-fenoxi)-azetidin-1-carboxílico	(³⁵ Cl) 530,2 [M+1] ⁺
22	Éster terc-butílico del ácido 3-(4-[[2-(4-cloro-fenil)-4-(2-hidroxi-etil)-tiazol-5-carbonil]-amino]-2-fluoro-fenoxi)-azetidin-1-carboxílico	(³⁵ Cl) 548 [M+1] ⁺
23	Éster terc-butílico del ácido 3-(2-cloro-4-[[2-(4-cloro-fenil)-4-(2-hidroxi-etil)-tiazol-5-carbonil]-amino]-fenoxi)-azetidin-1-carboxílico	(³⁵ Cl) 564 [M+1] ⁺
24	Éster terc-butílico del ácido 3-(4-[[2-(4-cloro-fenil)-4-(2-hidroxi-etil)-tiazol-5-carbonil]-amino]-2- ciano-fenoxi)-azetidin-1-carboxílico	(³⁵ Cl) 553 [M-1] ⁻
25	Éster terc-butílico del ácido 3-(4-[[2-(4-fluoro-fenil)-4-(2-hidroxi-etil)-tiazol-5-carbonil]-amino]-2-metoxi-fenoxi)-azetidin-1-carboxílico	544,8 (M+1) ⁺

Preparación 26

Éster terc-butílico del ácido 3-{4-[2-(4-cloro-fenil)-4-oxo-6,7-dihidro-4H-tiazolo[5,4-c]piridin-5-il]-2-metoxi-fenoxi}- azetidin- 1-carboxílico



- 25 Se disuelve el éster terc-butílico del ácido 3-(4-[[2-(4-cloro-fenil)-4-(2-hidroxi-etil)-tiazol-5-carbonil]-amino]-2-metoxi-fenoxi)- azetidin-1-carboxílico (9,1 g, 30,9 mmol) en THF (100 ml) a temperatura ambiente y tratar

con tri-n-butifosfina (6,2 ml, 24,8 mmol) y azodicarboxilato de diisopropilo (5,0 g, 24,7 mmol). Agitar la solución a 50 °C durante 5 h, después enfriar hasta temperatura ambiente y concentrar *in vacuo* hasta un volumen V. Diluir la mezcla de color amarillo con dietil éter (100 ml) y recoger el polvo de color amarillo claro por filtración, lavando con dietil éter adicional (50 ml). Secar el sólido *in vacuo* para obtener 9,7 g (79%) del compuesto del título como un sólido de color amarillo claro. ES/MS m/z (³⁵Cl) 542,2 [M+1]⁺, 564,2 [M+Na]⁺.

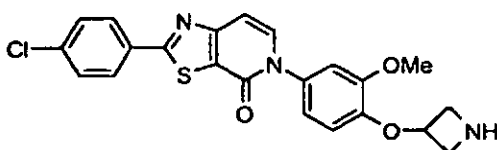
5

Preparar los compuestos de lactama en la tabla a continuación. Las preparaciones de 27 a 31, siguiendo esencialmente el procedimiento como se describe en la preparación 26.

Prep.	Producto (Nombre químico)	ES/EM m/z
27	Éster terc-butílico del ácido 3-{4-[2-(4-cloro-fenil)-4-oxo-6,7-dihidro-4H-tiazolo[5,4-c]piridin-5-il]-2-ciano-fenoxi}-azetidin-1-carboxílico	(³⁵ Cl) 537 [M+1] ⁺
28	Éster terc-butílico del ácido 3-{2-cloro-4-[2-(4-cloro-fenil)-4-oxo-6,7-dihidro-4H-tiazolo[5,4-c]piridin-5-il]-fenoxi}-azetidin-1-carboxílico	(³⁵ Cl) 546 [M+1] ⁺
29	Éster terc-butílico del ácido 3-{4-[2-(4-cloro-fenil)-4-oxo-6,7-dihidro-4H-tiazolo[5,4-c]piridin-5-il]-2-fluoro-fenoxi}-azetidin-1-carboxílico	(³⁵ Cl) 530 [M+1] ⁺
30	Éster terc-butílico del ácido 3-{4-[2-(4-cloro-fenil)-4-oxo-6,7-dihidro-4H-tiazolo[5,4-c]piridin-5-il]-2-fenoxi}-azetidin-1-carboxílico	(³⁵ Cl) 512 [M+1] ⁺
31	Éster terc-butílico del ácido 3-{4-[2-(4-fluoro-fenil)-4-oxo-6,7-dihidro-4H-tiazolo[5,4-c]piridin-5-il]-2-metoxi-fenoxi}-azetidin-1-carboxílico	470 [M-56 (t-butil)]+1

Ejemplo 1

10 5-[4-(Azetidin-3-iloxi)-3-metoxi-fenil]-2-(4-cloro-fenil)-5H-tiazolo[5,4-c]piridin-4-ona



Se disuelve el éster terc-butílico del ácido 3-(4-{[2-(4-cloro-fenil)-4-(2,2-dimetoxi-etil)-tiazol-5-carbonil]-amino}-2-metoxi-fenoxi)-azetidin-1-carboxílico (18,9 g, 31,28 mmol) ácido p-toluensulfónico monohidratado (19,7 g, 103,56 mmol) en tolueno seco (460 ml) y agitar mecánicamente a 95 °C durante la noche. Enfriar la mezcla de reacción y

añadir NaOH 1 N. Agitar la mezcla vigorosamente a temperatura ambiente durante una hora. Extraer la capa acuosa con CH₂Cl₂ (2 x 700 ml). Combinar las porciones orgánicas, lavar con salmuera (700 ml), socar sobre MgSO₄, y filtrar. Concentrar el filtrado *in vacuo* para dar 13,0 g (85%) del compuesto del título. ES/EM m/z (³⁵Cl) 440,0 [M+1]⁺.

15

Ejemplo 1a

Sal clorhidrato de 5-[4-(azetidin-3-iloxi)-3-metoxi-fenil]-2-(4-cloro-fenil)-5H-tiazolo[5,4-c]piridin-4-ona

Mezclar el éster terc-butílico del ácido 3-(4-{[2-(4-cloro-fenil)-4-(2,2-dimetoxi-etil)-tiazol-5-carbonil]-amino}-2-metoxi-fenoxi)-azetidin-1-carboxílico (208 g, 344 mmol) en EtOH (2,2 L) y tratar con HCl concentrado (208 ml). Calentar la mezcla a reflujo durante una hora y después enfriar hasta 0 °C. Recoger el sólido por filtración y aclarar con Et₂O helado (4 x 500 ml). Secar el sólido a vacío a 55 °C durante 2 días para dar 159 g (97%) del compuesto del título como un sólido blanquecino. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ: 9,37 (s, 2H), 8,15 (m, 2H), 7,75 (d, 1H, J = 7,6), 7,66 (m, 2H), 7,22 (d, 1H, J = 7,5), 7,05 (d, 1H, J = 7,3), 7,01 (dd, 1H, J = 2,5, 8,7), 6,92 (d, 1H, J = 8,6), 5,09 (m, 1H), 4,45 (m, 2H), 4,04 (m, 2H), 3,82 (s, 3H).

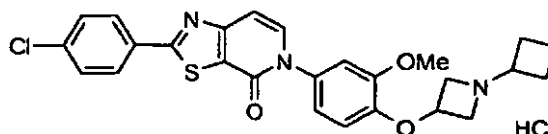
25

Preparación 32**Éster terc-butílico del ácido 3-{4-[2-(4-cloro-fenil)-4-oxo-4H-tiazolo[5,4-c]piridin-5-il]-2-fluoro-fenoxi}-azetidin-1-carboxílico**

- 5 Se disuelve el éster terc-butílico del ácido 3-(4-{[2-(4-cloro-fenil)-4-(2-hidroxi-etil)-tiazol-5-carbonil]-amino}-2-fluoro-fenoxi)-azetidin-1-carboxílico (260 mg, 0,474 mmol) en DMSO seco (3,16 ml) seguido de adición de trietilamina (0,125 ml, 0,901 mmol). Enfriar la mezcla hasta 15°C y añadir complejo de trióxido de azufre - piridina en porciones (133 mg, 0,820 mmol). Agitar durante aproximadamente 2 h. (Nota: se puede necesitar Pyr^*SO_3 adicional hasta que el material de partida se consuma). Desactivar la mezcla con agua (10 ml) y extraer con CH_2Cl_2 (2 x 25 ml). Secar, filtrar y concentrar hasta sequedad.
- 10 ReSe disuelve el material en bruto en CH_2Cl_2 (1,9 ml) y añadir TFA (0,558 ml, 7,38 mmol) y agitar hasta que se complete la reacción por TLC (1:1 EtOAc/hexanos). Desactivar la mezcla con agua (10 ml) y solución de NaOH 5 N hasta pH = 8-10. Extraer con CH_2Cl_2 (2 x 25 ml). Secar, filtrar y concentrar hasta un sólido blanco. Triturar con Et_2O para dar 46 mg (22%) de un sólido de color canela. ES/EM m/z (^{35}Cl) 428,0 [M+1]+.

Ejemplo 2

- 15 **Sal clorhidrato de 2-(4-cloro-fenil)-5-[4-(1-ciclobutil-azetidin-3-iloxi)-3-metoxi-fenil]-5H-tiazolo[5,4-c]piridin-4-ona**



- 20 **Procedimiento 1:** Se disuelve el éster terc-butílico del ácido 3-(4-{[2-(4-cloro-fenil)-4-(2,2-dimetoxi-etil)-tiazol-5-carbonil]-amino}-2-metoxi-fenoxi)-azetidin-1-carboxílico (18,9 g, 31,28 mmol) ácido p-toluensulfónico monohidratado (19,7 g, 103,56 mmol) en tolueno seco (460 ml) y agitar mecánicamente a 95 °C durante la noche. Enfriar la mezcla de reacción y añadir NaOH 1 N. Agitar la mezcla vigorosamente a temperatura ambiente durante una hora. Extraer la capa acuosa con CH_2Cl_2 (2 x 700 ml). Combinar las porciones orgánicas, lavar con salmuera (700 ml), socar sobre MgSO_4 , y filtrar. Concentrar el filtrado *in vacuo* para dar 13,0 g (85%) de 5-[4-(azetidin-3-iloxi)-3-metoxi-fenil]-2-(4-cloro-fenil)-5H-tiazolo[5,4-c]piridin-4-ona. ES/EM m/z 440,0 (^{35}Cl) [M+1]+.
- 25 Se disuelve 5-[4-(azetidin-3-iloxi)-3-metoxi-fenil]-2-(4-cloro-fenil)-5H-tiazolo[5,4-c]piridin-4-ona (300 mg, 0,680 mmol) y ciclobutanona (76 ml, 1,02 mmol) en 1,2-dicloroetano seco (6,66 ml). Mezclar bien y añadir triacetoxiborohidruro de sodio (500 mg, 2,26 mmol). Agitar durante la noche a temperatura ambiente. Añadir solución de NaOH 1 N y extraer con CH_2Cl_2 (2 x 10 ml). Combinar las porciones orgánicas y lavar con agua (2 x 5 ml). Secar con Na_2SO_4 , filtrar y concentrar *in vacuo*. Purificar el material en bruto por cromatografía en gel de sílice usando un gradiente de 0-10% 2 N NH_3/MeOH en CH_2Cl_2 . Recoger las fracciones deseadas y retirar el disolvente por medio de presión reducida. ReSe disuelve el material en CHCl_3 y añadir una solución de HCl 1 N (aproximadamente de 300 ml). Retirar el disolvente por medio de presión reducida y secar *in vacuo* a temperatura ambiente durante la noche para dar 161 mg (44%) del compuesto del título. ES/EM m/z 494,0 (^{35}Cl) [M+1]+.
- 30

Procedimiento 2:

- 35 Se disuelve el éster terc-butílico del ácido 3-{4-[2-(4-cloro-fenil)-4-oxo-4H-tiazolo[5,4-c]piridin-5-il]-2-metoxi-fenoxi}-azetidin-1-carboxílico (15,6 g, 28,9 mmol) en CHCl_3 (156 ml) y MeOH (156 ml). Añadir HCl acuoso concentrado (6 ml, 79,2 mmol). Calentar la solución resultante a 55-60 °C durante la noche. Enfriar la reacción hasta temperatura ambiente. Añadir ciclobutanona (12 g, 171,2 mmol) a 5-10 °C. Después, añadir triacetoxiborohidruro de sodio en porciones (43,6 g, 205,7 mmol). Agitar la mezcla a temperatura ambiente durante toda la noche. Desactivar la reacción
- 40 lentamente con una solución de Na_2CO_3 (210 ml) en agua (300 ml) para llevar la mezcla a un pH = 8. Añadir agua (90 ml) y CHCl_3 (120 ml) y filtrar. Recoger el filtrado y lavar la capa orgánica con agua (150 ml). Concentrar *in vacuo* para dar un sólido blanco 11,2 g (78%) del compuesto del título.

Ejemplo 3

- 45 **Sal clorhidrato de 2-(4-cloro-fenil)-5-[4-(1-ciclopropil-azetidin-3-iloxi)-3-metoxi-fenil]-5H-tiazolo[5,4-c]piridin-4-ona**

Mezclar tamices moleculares (100 mg, tipo 3A), 5-[4-(azetidin-3-iloxi)-3-metoxifenil]-2-(4-cloro-fenil)-5H-tiazolo[5,4-c]piridin-4-ona (1,00 g, 2,27 mmol), y [(1-etoxiciclopropil)oxi]trimetilsilano (688,3 μl , 3,41 mmol) y ácido acético (651,3 μl , 11,37 mmoles) en metanol seco (11 ml) y someter a reflujo la mezcla durante 3 h. Enfriar la reacción hasta temperatura ambiente, después añadir cianoborohidruro de sodio (376 mg, 5,68 mmoles) y calentar lentamente

hasta 40 °C durante una hora. Enfriar la mezcla y añadir solución de NaOH 1 N, después extraer la capa acuosa con CHCl₃ (3 x 25 ml). Secar la capa orgánica con Na₂SO₄, filtrar y concentrar. Purificar el material en bruto por cromatografía en gel de sílice usando un gradiente de 0-10% 2 N NH₃/MeOH en CHCl₃. Recoger las fracciones deseadas y retirar el disolvente por medio de presión reducida. Redisolver el material resultante en CHCl₃ y añadir solución 1 N de HCl/Et₂O (2,27 ml). Retirar el disolvente y secar a vacío para dar 408 mg (35%) del compuesto del título. ES/EM m/z (³⁵Cl) 480,0 [M+1]⁺.

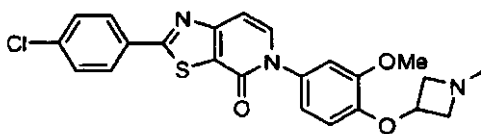
Ejemplo 4

5-[4-(1-acetil-azetidin-3-iloxi)-3-metoxi-fenil]-2-(4-cloro-fenil)-5H-tiazolo[5,4-c]piridin-4-ona

Se disuelve 5-[4-(azetidin-3-iloxi)-3-metoxi-fenil]-2-(4-cloro-fenil)-5H-tiazolo[5,4-c]piridin-4-ona (75 mg, 0,171 mmol) y trietilamina (52,5 µl, 0,376 mmol) en CH₂Cl₂ seco (700 µl). Enfriar hasta 0 °C y añadir cloruro de acetilo (13,4 ml, 0,188 mmol). Dejar que se caliente hasta temperatura ambiente durante la noche. Añadir solución de HCl 1 N y extraer con CH₂Cl₂ (3 x 5 ml). Combinar las porciones orgánicas y lavar con agua (2 x 5 ml). Secar la capa orgánica con Na₂SO₄, filtrar y concentrar *in vacuo*. Purificar el residuo resultante sobre HPLC con una columna de 5 mm 30 x 75 mm XBridge C18; eluyente: 34% de agua (con 10 mM de NH₄HCO₃ añadido a pH = 10/acetronitrilo (isocrático) para dar 39 mg, (48%). ES/EM m/z (³⁵Cl) 481,8 [M+1]⁺.

Ejemplo 5

2-(4-cloro-fenil)-5-[3-metoxi-4-(1-metil-azetidin-3-iloxi)-fenil]-5H-tiazolo[5,4-c]piridin-4-ona



Enfriar la mezcla de sal clorhidrato de 5-[4-(azetidin-3-iloxi)-3-metoxi-fenil]-2-(4-clorofenil)-5H-tiazolo[5,4-c]piridin-4-ona (20 g, 42,0 mmol) en metanol (600 ml) hasta 15°C. Añadir ácido acético (12,1 ml, 211,6 mmol) y cianoborohidruro de sodio (7 g, 111 mmol). Añadir formaldehído (10,2 ml, 136,45 mmol), como una solución en agua a la mezcla espesa y agitar durante 15 h a temperatura ambiente. Enfriar la mezcla hasta 5 °C, añadir NaHCO₃ acuoso saturado (320 ml), y agitar la mezcla durante una hora a temperatura ambiente. Extraer la mezcla con CHCl₃ (3 x 1 l). Combinar las soluciones orgánicas y lavar con salmuera, después secar, filtrar y concentrar. Se disuelve el residuo en CHCl₃ (240 ml) y diluir con terc-butil metil éter (700 ml). Recoger el precipitado por filtración y aclarar los sólidos con terc-butil metil éter adicional. Secar el sólido a vacío durante 5 h a temperatura ambiente para obtener 5,4 g (81 %) del compuesto del título. ES/EM m/z (³⁵Cl) 454 [M+1]⁺.

Ejemplo 5a:

Sal clorhidrato de 2-(4-cloro-fenil)-5-[3-metoxi-4-(1-metil-azetidin-3-iloxi)-fenil]-5H-tiazolo[5,4-c]piridin-4-ona

Se disuelve 2-(4-cloro-fenil)-5-[3-metoxi-4-(1-metil-azetidin-3-iloxi)-fenil]-5H-tiazolo [5,4-c]piridin-4-ona (106 g, 234 mmol) en CHCl₃ (2,1 l) y enfriar la solución hasta 15 °C. A la solución anterior, añadir gota a gota HCl (140 ml, 2 M en dietil éter) durante 10 min. Agitar la mezcla durante una hora y diluir con terc-butil metil éter (2 l). Recoger el precipitado por filtración y lavar el sólido con terc-butil metil éter (3 x 660 ml). Secar el sólido a temperatura ambiente durante 4 días a vacío para dar 115 g (100%). ES/EM m/z (³⁵Cl) 454 [M+1]⁺.

Ejemplo 5b

Sal fumarato de 2-(4-cloro-fenil)-5-[3-metoxi-4-(1-metil-azetidin-3-iloxi)-fenil]-5H-tiazolo[5,4-c]piridin-4-ona

Se disuelve 2-(4-cloro-fenil)-5-[3-metoxi-4-(1-metil-azetidin-3-iloxi)-fenil]-5H-tiazolo[5,4-c]piridin-4-ona (638 mg, 1,41 mmol) en 1,4-dioxano a 100°C. A la solución anterior, añadir una solución de ácido fumárico (5,64 ml, 1,41 mmol, 0,25 M en agua). Agitar la solución resultante a 100 °C durante 5 min, después a 50 °C durante una hora. Concentrar la solución con una corriente de gas nitrógeno hasta ¼ del volumen. Calentar la mezcla hasta 100 °C hasta que se disuelvan todos los sólidos, después enfriar lentamente hasta -10 °C. Recoger el precipitado blanco por filtración y lavar los sólidos con dioxano frío (10 ml). Secar el sólido a temperatura ambiente durante el fin de semana para obtener 500 mg (62%) del compuesto del título como un polvo blanco fino. ES/EM m/z (³⁵Cl) 454 [M+1]⁺.

Vía alternativa al ejemplo 5b

Etapas 1: Éster dietílico del ácido 2-cloro-3-oxo-pentanodioico

Se disuelve el éster dietílico del ácido 3-oxo-pentanodioico (1122 g, 5,327 mol) en CH₂Cl₂ (3 l) y enfriar hasta -9 °C. A la anterior solución, añadir lentamente una solución de cloruro de sulfurilo (374 g, 2,69 mol) en CH₂Cl₂ (3 l) durante 3 h.

Después de que se complete, añadir una segunda carga de cloruro de sulfurilo (374 g, 2,69 mol) en CH_2Cl_2 (3 l) durante 4 h. Agitar la solución enfriada resultante durante una hora, después calentar hasta temperatura ambiente y agitar durante la noche. Enfriar la solución en un baño de hielo y añadir agua lentamente (8 l). Agitar durante 15 min, después separar las capas. Extraer la capa acuosa con CH_2Cl_2 adicional. Combinar las fases orgánicas y lavar con NaHCO_3 saturado (3 l). Secar y concentrar la solución orgánica para obtener 1370 g (105%) del compuesto del título como un aceite incoloro. Usar el material como está en la siguiente reacción sin purificación adicional. ES/EM m/z (^{35}Cl) 235 [M-1].

Etapas 2: Éster etílico del ácido 2-(4-cloro-fenil)4-etoxicarbonilmetil-tiazol-5-carboxílico

Se disuelve el éster dietílico del ácido 2-cloro-3-oxo-pentanodioico (1370 g, 5,50 mol) en EtOH (8,5 l) y añadir 4-cloro-tiobenzamida (885 g, 5,00 mol). Calentar la mezcla hasta 75 °C y agitar mecánicamente durante 5,5 h. Enfriar la mezcla hasta 45°C, después añadir agua lentamente (3,5 l) y agitar durante la noche. Recoger el precipitado amarillo y lavar los sólidos con 50% EtOH/agua (4 l). Secar en un horno para obtener 1505 g (81%) del compuesto del título. RMN de ^1H (CDCl_3 , 500 MHz): 8 7,90 (d, 2H, J = 7,4), 7,41 (d, 2H, J = 7,4), 4,34 (q, 2H, J = 6,8), 4,24 (s, 2H), 4,19 (q, 2H, J = 7,4), 1,36 (t, 3H, J = 6,8), 1,27 (t, 3H, J = 6,8).

Etapas 3: Ácido 4-carboximetil-2-(4-cloro-fenil)-tiazol-5-carboxílico

Se disuelve el éster etílico del ácido 2-(4-cloro-fenil)-4-etoxicarbonilmetil-tiazol-5-carboxílico (99 g, 280 mmol) en EtOH (500 ml) y añadir NaOH 2 M (700 ml, 1400 mmol). Calentar la mezcla hasta 50°C durante 1,5 h, después enfriar la solución en un baño de hielo, y tratar con HCl 2,5 M (1 l) y agitar durante 2 h. Recoger el precipitado por filtración, lavar con 50% EtOH/ agua (500 ml), y después lavar con agua (1 l). Secar en un horno a vacío durante la noche a 45 °C para dar 80,2 g (95%) del compuesto del título. RMN de ^1H ($\text{DMSO}-d_6$, 500 MHz): 8 13,66 (s a, 1H), 12,55 (s a, 1H), 8,01 (d, 2H, J = 8,6), 7,60 (d, 2H, J = 8,9), 4,11 (s, 2H).

Etapas 4: Ácido 2-(4-cloro-fenil)-4-metoxicarbonilmetil-tiazol-5-carboxílico

Mezclar el ácido 4-carboximetil-2-(4-cloro-fenil)-tiazol-5-carboxílico (145 g; 482 mmol) en MeOH (900 ml) y tratar con ácido sulfúrico (1,20 ml, 21,68 mmol). Agitar la mezcla a reflujo durante la noche y después comenzar a destilar el MeOH para concentrar la solución. Recoger aproximadamente 300 ml de MeOH y después someter a reflujo durante 5 h adicionales. Filtrar la mezcla de reacción y enfriar el filtrado en un baño de hielo durante una hora. Recoger el precipitado amarillo por filtración y aclarar con MeOH frío. Secar el sólido en un horno a vacío a 45 °C durante la noche para dar 105 g del compuesto del título. Concentrar el filtrado anterior hasta aproximadamente un volumen de 200 ml y recoger 20 g de material adicional. RMN de ^1H ($\text{DMSO}-d_6$, 500 MHz): 8 13,72 (s a, 1H), 8,00 (d, 2H, J = 8,4), 7,59 (d, 2H, J = 8,8), 4,21 (s, 2H), 3,64 (s, 3H).

Etapas 5: Éster terc-butílico del ácido 3-(4-[[2-(4-cloro-fenil)-4-metoxicarbonilmetil-tiazol-5-carbonil]-amino]-2-metoxi-fenoxi)-azetidín-1-carboxílico

Mezclar el anhídrido cíclico del ácido 1-propanofosfónico (50% en EtOAc) (528,7 g, 831,3 mmol) y THF (1110 ml) y enfriar hasta 5 °C. Añadir ácido 2-(4-cloro-fenil)-4-metoxicarbonilmetil-tiazol-5-carboxílico (185,0 g, 593,43 mmol) seguido de éster terc-butílico del ácido 3-(4-amino-2-metoxi-fenoxi)-azetidín-1-carboxílico (192,2 g, 914,4 mmol). Cargar N-metilmorfolina (99 ml, 1247 mmol) gota a gota durante 15 min y retirar el baño de hielo inmediatamente después de la adición. Calentar la reacción hasta 65 °C durante 16 h y desactivar con agua (555 ml). Diluir con EtOAc (1110 ml) y particionar las capas. Lavar con bicarbonato de sodio saturado (555 ml) y con salmuera (555 ml). Destilar el disolvente orgánico hasta que permanezca < 5% de THF y después volver a añadirlo con acetato de etilo según sea necesario hasta un total de 740 ml de disolvente al final de la destilación. Añadir heptano (230 ml) a 75 °C y sembrar con producto auténtico a 55 °C. Dejar que enfríe a temperatura ambiente, filtrar y aclarar dos veces con heptano-EtOAc (2 x 100 ml, 1:1). Secar en un horno a vacío a 40 °C para obtener 313,5 g (90%) del compuesto del título como un sólido de color naranja-marrón. ES/EM m/z (^{35}Cl) 586 [M-1].

Etapas 6: Éster terc-butílico del ácido 3-(4-[[2-(4-cloro-fenil)-4-(2-hidroxi-etil)-tiazol-5-carbonil]-amino]-2-metoxi-fenoxi)-azetidín-1-carboxílico

Cargar en un matraz bajo atmósfera inerte una solución de THF 2 M de borohidruro de litio (1140 ml, 2280 mmol) y aplicar enfriamiento con baño de hielo. Mientras, en un recipiente separado, se disuelve el éster terc-butílico del ácido 3-(4- [[2-(4-cloro-fenil)-4-metoxicarbonilmetil-tiazol-5-carbonil]-amino]-2-metoxi-fenoxi)-azetidín-1-carboxílico (2058 g, 3500 mmol) en THF (12,35 l). Agitar hasta que se obtenga disolución completa. Transferir esta solución a un embudo de adición y comenzar la adición de corriente lenta al agente reductor. Una vez se completa la adición, retirar el baño de hielo u agitar durante 30 - 90 min. Desactivar la reacción añadiendo acetona (407 g, 7008 mmol). Agitar a temperatura ambiente durante 30 min y añadir acetato de etilo (8230 ml) con agua (8230 ml). Separar las capas y lavar la capa orgánica superior una segunda vez con agua (8230 ml) seguida de salmuera al 5% (8230 ml). Separar por destilación el disolvente hasta que <5% de la composición de disolvente sea THF, añadiendo EtOAc según se necesite. Reducir el volumen de la suspensión hasta 6200 ml y añadir heptano (2050 ml). Dejar que la suspensión vuelva lentamente a la temperatura ambiente, filtrar el precipitado, lavar con 1: 1 heptano/acetato de etilo y secar hasta un peso constante en un horno a vacío a 40 °C para obtener el compuesto del título (88%). ES/EM m/z (^{35}Cl) 560

[M+1]⁺.

Etapas 7: Éster terc-butílico del ácido 3-{4-[2-(4-cloro-fenil)-4-oxo-4H-tiazolo[5,4-c]-piridin-5-il]-2-metoxi-fenoxi}-azetidin-1-carboxílico

5 Cargar en el recipiente de reacción el éster terc-butílico del ácido 3-{4-[2-(4-cloro-fenil)-4-(2-hidroxi-etil)-tiazol-5-carbonil]-amino}-2- metoxi- fenoxi}-azetidin-1-carboxílico (2520 g, 4499 mmol), DMSO (5040 ml), y trietilamina (1932 g, 18901 mmol). Enfriar la suspensión de color marrón hasta 15 °C. En un recipiente separado, Se disuelve el complejo trióxido de azufre - piridina (2923 g, 17997 mmol) en DMSO (12,6 l). Añadir lentamente la solución de SO₃-piridina a la mezcla de reacción de manera que se mantenga cualquier exoterma por debajo de 22 °C. Cuando se completa la adición, calentar la reacción hasta 65 °C durante 16 h. Después de completar la reacción, mantener la temperatura a 65 °C y añadir agua (17,64 l) en una corriente de lenta a moderada. Agitar la suspensión resultante a 65 °C durante 90 min y separar por filtración el producto en bruto sin enfriar. Aclarar la torta en bruto dos veces con agua, someter después la torta húmeda a un lavado de desplazamiento con metanol helado. Poner a secar la torta húmeda de MeOH durante 30 min y devolverla al recipiente de reacción y suspenderla en metanol (20,16 l). Calentar hasta 65 °C durante 10 min, volver a enfriar lentamente hasta temperatura ambiente, filtrar, lavar con metanol, y secar hasta un peso constante en un horno a vacío a 40 °C para obtener 2192 g (90%) del compuesto del título. ES/EM m/z (³⁵Cl) 484 [M-terc +1]⁺.

Etapas 8: Sal clorhidrato de 5-[4-(azetidin-3-iloxi)-3-metoxi-fenil]-2-(4-cloro-fenil)-5H-tiazolo[5,4-c]piridin-4-ona

20 En un recipiente de reacción, cargar el éster terc-butílico del ácido 3-{4-[2-(4-cloro-fenil)-4-oxo-4H-tiazolo[5,4-c]piridin-5-il]-2-metoxi-fenoxi}-azetidin-1-carboxílico (5,00 g, 9,26 mmol) y n-propanal (100 ml) y agitar como una suspensión fina. Añadir HCl al 37% (2,0 ml, 23,2 mmol) a temperatura ambiente en una porción y calentar hasta 65 °C durante 16 h. Retirar del calor y enfriar a temperatura ambiente. Filtrar y aclarar con n-PrOH (10 ml) para obtener un sólido blanquecino. Secar la torta filtrada en un horno a vacío a 45 °C hasta un peso constante para obtener 4,216 g (96%) del compuesto del título. ES/EM m/z (³⁵Cl) 440 [M+1]⁺.

Etapas 9: 2-(4-cloro-fenil)-5-[3-metoxi-4-(1-metil-azetidin-3-iloxi)-fenil]-5H-tiazolo[5,4-c]piridin-4-ona

25 Combinar metanol (480 ml), éster terc-butílico del ácido 3-{4-[2-(4-cloro-fenil)-4-oxo-4H-tiazolo[5,4-c]piridin-5-il]-2-metoxi-fenoxi}-azetidin-1-carboxílico (60,00 g, 111,1 mmol), y cloroformo (480 ml). A esta solución, añadir lentamente HCl acuoso al 35% (28,4 g, 277 mmol). Calentar la mezcla de reacción hasta 50 °C durante 15 h. Enfriar la mezcla de reacción hasta 10 °C. Una suspensión espesa surge alrededor de 35 °C. Una vez se alcanzan los 10 °C, añadir formaldehído (27,33 g, 333 mmol) y la suspensión espesa se vuelve más fina mientras se agita durante 2,5 h. Añadir triacetoxiborohidruro de sodio (76,53 g, 361 mmol) en tres porciones iguales y calentar la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente. Cargar la solución de carbonato de sodio hasta que la reacción alcance pH = 8,1 y dejar que las capas se separen. Lavar la capa orgánica con agua (300 ml). Destilar el disolvente hasta que el volumen de solución sea 240 y volver a añadir acetato de etilo (240 ml) para obtener una buena suspensión. Enfriar la reacción hasta temperatura ambiente y filtrar. Aclarar con acetato de etilo (180 ml), y secar hasta un peso constante a vacío a 50 °C para obtener 45,57 g (91%) del compuesto del título. ES/EM m/z (³⁵Cl) 454 [M+1]⁺.

Etapas 10: Sal fumarato de 2-(4-cloro-fenil)-5-[3-metoxi-4-(1-metil-azetidin-3-iloxi)-fenil]-5H-tiazolo[5,4-c]piridin-4-ona

40 Se disuelve ácido fumárico (59,41 g, 0,5118 mol) metanol/agua (1900 ml, 1/1) calentando hasta 60 °C. En un recipiente separado, se disuelve 2-(4-cloro-fenil)-5-[3-metoxi-4-(1- metil-azetidin-3-iloxi)-fenil]-5H-tiazolo[5,4-c]piridin-4- ona (200,0 g, 0,4406 mol) en metanol (2000 ml) y calentar hasta to 65 °C. Añadir solución de ácido fumárico caliente lo más rápido posible. Dejar que la temperatura se recupere hasta 65 °C y mantenerla durante 15 min. Enfriar hasta 25°C a 0,25 °C/min y mantenerla durante una hora. Filtrar y lavar el reactor dos veces con metanol (100 ml), y aclarar la torta filtrada dos veces con metanol (250 ml) cada una. Secar a vacío a 40 °C hasta un peso constante para proporcionar 223 g (89%) del compuesto del título.

Preparación 33

3,4-Difluoro-tiobenzamida

50 Se disuelve 3,4-difluorobenzamida (4,95 g, 31,5 mmol) en dietil éter (70 ml) y enfriar la mezcla hasta 0 °C. Añadir pentasulfuro de fósforo (7,0 g, 31,5 mmol) y calentar la mezcla hasta temperatura ambiente durante la noche. Filtrar la mezcla y concentrar el filtrado para obtener 5,5 g (100%) de un sólido amarillo. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ: 9,99 (s a, 1H), 9,54 (s a, 1H), 7,89 (m, 1H), 7,75 (m, 1H), 7,46 (m, 1H).

Preparar los compuestos de tiazolo-piridona en la tabla a continuación, usando 4-trifluorometil-tiobenzamida y 3,4-difluoro-tiobenzamida, siguiendo esencialmente los procedimientos en la vía alternativa del ejemplo 5b, etapas de 1 a 7.

Prep.	Producto (Nombre químico)	ES/EM/m/z
34	Éster terc-butílico del ácido 3-{2-metoxi-4-[4-oxo-2-(4-trifluorometil-fenil)-4H-tiazolo[5,4-c]piridin-5-il]-fenoxi}-azetidin-1-carboxílico	518,0 [M-tBu+1]+
35	Éster terc-butílico del ácido 3-{4-[2-(3,4-difluoro-fenil)-4-oxo-4H-tiazolo[5,4-c]piridin-5-il]-2-metoxi-fenoxi}-azetidin-1-carboxílico	486,0 [M-tBu+1]+

Preparación 36

5-[4-(Azetidin-3-iloxi)-3-metoxi-fenil]-2-(4-trifluorometil-fenil)-5H-tiazolo[5,4-c]piridin-4-ona

- 5 Se disuelve el éster terc-butílico del ácido 3-{2-metoxi-4-[4-oxo-2-(4-trifluorometil-fenil)-4H-tiazolo[5,4-c]piridin-5-il]-fenoxi}-azetidin-1-carboxílico (1,3 g, 2,27 mmol) en diclorometano (12 ml) y añadir lentamente ácido trifluoroacético (6 ml). Agitar la mezcla durante una hora y después evaporar. Aplicar el residuo a una columna de 10 g SCX con diclorometano. Lavar la columna con metanol, después eluir el material usando 1:1 diclorometano:2N amoníaco/metanol. Concentrar para dar 0,909 g (85%) del producto deseado como un sólido blanco. EM/ES m/z 474,0 [M+1]+.
- 10 Preparar el compuesto de amina libre en la tabla a continuación siguiendo esencialmente el procedimiento en la preparación 36.

Prep.	Producto (Nombre químico)	ES/EM/m/z
37	5-[4-(Azetidin-3-iloxi)-3-metoxi-fenil]-2-(3,4-trifluoro-fenil)-5H-tiazolo[5,4-c]piridin-4-ona	442,0 [M+1]+

Ejemplo 6

5-[4-(1-ciclobutil-azetidin-3-iloxi)-3-metoxi-fenil]-2-(4-trifluorometilfenil)-5H-tiazolo[5,4-c]piridin-4-ona

- 15 Se disuelve 5-[4-(azetidin-3-iloxi)-3-metoxi-fenil]-2-(4-trifluorometilfenil)-5H-tiazolo[5,4-c]piridin-4-ona (0,909 g, 1,92 mmol) en dicloroetano (25 ml) y añadir ciclobutanona (0,502 ml, 6,72 mmol), triacetoxiborohidruro de sodio (0,814 g, 3,84 mmol), y ácido acético (0,22 ml, 3,84 mmol). Agitar la mezcla durante la noche, añadir bicarbonato de sodio saturado y extraer con diclorometano (3x). Secar la mezcla usando sulfato de sodio, filtrar y concentrar. Purificar por medio de cromatografía en gel de sílice usando un gradiente de 0-4,5% de amoníaco 2 N en metanol/diclorometano para dar 0,400 g (39%) del producto deseado. EM/ES m/z 528,0 [M+1]+.
- 20 Preparar los compuestos en la tabla a continuación siguiendo esencialmente el procedimiento en la preparación 7 usando la cetona apropiada.

Ej.	Producto (Nombre químico)	ES/EM/m/z o RMN
7	5-[4-(1-ciclobutil-azetidin-3-iloxi)-3-metoxi-fenil]-2-(3,4-difluoro-fenil)-5H-tiazolo[5,4-c]piridin-4-ona	496,0 [M+1]+
8	2-(4-cloro-fenil)-5-[4-(1-isopropil-azetidin-3-iloxi)-3-metoxi-fenil]-5H-tiazolo[5,4-c]piridin-4-ona	RMN de ^1H (CDCl_3 , 500 MHz) δ : 8,02 (d, 2H, J = 8,3), 7,48 (d, 2H, J = 8,8), 7,40 (d, 1H, J = 7,4), 6,97 (d, 1H, J = 2,2), 6,90 (dd, 1H, J = 2,6, 8,8), 6,74 (d, 1H, J = 8,8), 4,81 (m, 1H), 3,89 (m, 2H), 3,88 (s, 3 H), 3,15 (m, 2H), 2,43 (m, 1H), 0,98 (d, 6H, J = 6,1).

Ejemplo 9

- 25 **Sal clorhidrato de 2-(4-cloro-fenil)-5-{3-metoxi-4-[1-(tetrahydro-piran-4-il)-azetidin-3-iloxi]-fenil}-5H-tiazolo[5,4-c]piridin-4-ona**

Suspender 5-[4-(azetidin-3-iloxi)-3-metoxi-fenil]-2-(4-cloro-fenil)-5H-tiazolo[5,4-c]piridin-4-ona (50 mg, 0,11 mmol) en MeOH (5,68 ml). Añadir tetrahydro-4H-piran-4-ona (15,7 μl , 0,17 mmol) y ácido acético (9,8 μl , 0,17 mmol) y agitar

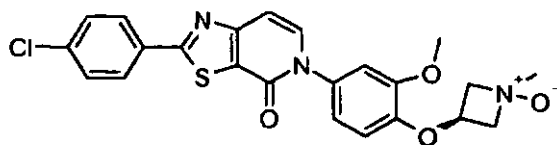
temperatura ambiente durante 10 min. Añadir cianoborohidruro de sodio (7,1 mg, 0,11 mmol) y agitar a temperatura ambiente durante 6 h. Añadir diclorometano a la mezcla de reacción para se disuelve el material sólido. Verter en una columna de intercambio iónico de 2 g SCX2 humedecida con MeOH y eluir bajo gravedad. Eluir un cartucho SCX con MeOH (aproximadamente 3 volúmenes) bajo presión reducida y desechar. Eluir un cartucho SCX con NH₃ 7 N en MeOH:diclorometano (1:1) (aproximadamente 5 volúmenes) bajo presión reducida y después concentrar *in vacuo*. Se disuelve el sólido resultante en diclorometano (5 ml) y añadir HCl 4 N en solución de dioxano (25 ml). Evaporar el disolvente y suspender el sólido en agua. Secar por congelación para dar (51 mg, 83%) del compuesto del título como un sólido blanco. ES/EM m/z (³⁵Cl) 524 [M+1]⁺.

Preparar los compuestos en la tabla a continuación, los ejemplos de 10 a 17 siguiendo esencialmente el procedimiento en el ejemplo 9 usando el aldehído apropiado.

Ej.	Producto (Nombre químico)	ES/EM/m/z
10	Sal clorhidrato de 2-(4-cloro-fenil)-5-[4-(1-ciclohexil-azetidin-3-iloxi)-3-metoxi-fenil]-5H-tiazolo[5,4-c]piridin-4-ona	(³⁵ Cl) 522 [M+1] ⁺
11	Sal clorhidrato de 2-(4-cloro-fenil)-5-[4-(1-ciclopentil-azetidin-3-iloxi)-3-metoxi-fenil]-5H-tiazolo[5,4-c]piridin-4-ona	(³⁵ Cl) 508 [M+1] ⁺
12	Sal clorhidrato de 5-[4-(1-bencil-azetidin-3-iloxi)-3-metoxi-fenil]-2-(4-cloro-fenil)-5H-tiazolo[5,4-c]piridin-4-ona	(³⁵ Cl) 530 [M+1] ⁺
13	Sal clorhidrato de 2-(4-cloro-fenil)-5-[3-metoxi-4-(1-tiazol-2-ilmetil-azetidin-3-iloxi)-fenil]-5H-tiazolo[5,4-c]piridin-4-ona	(³⁵ Cl) 537 [M+1] ⁺
14	Sal clorhidrato de 2-(4-cloro-fenil)-5-[3-metoxi-4-[1-(tetrahidro-tioplan-4-il)-azetidin-3-iloxi]-fenil]-5H-tiazolo[5,4-c]piridin-4-ona	(³⁵ Cl) 540 [M+1] ⁺
15	Sal clorhidrato de 2-(4-cloro-fenil)-5-[4-(1-ciclopropilmetil-azetidin-3-iloxi)-3-metoxi-fenil]-5H-tiazolo[5,4-c]piridin-4-ona	(³⁵ Cl) 494 [M+] ⁺
16	Sal clorhidrato de 2-(4-cloro-fenil)-5-[4-[1-(4,4-difluoro-ciclohexil)-azetidin-3-iloxi]-3-metoxi-fenil]-5H-tiazolo[5,4-c]piridin-4-ona	(³⁵ Cl) 558 [M+1] ⁺
17	Sal clorhidrato de 2-(4-clorofenil)-5-[3-metoxi-4-[1-(2-hidroxiciclohexil)azetidin-3-iloxi]-fenil]-5H-tiazolo[5,4-c]piridin-4-ona	(³⁵ Cl) 538 [M+1] ⁺

Ejemplo 18a y 18b

2-(4-cloro-fenil)-5-[3-metoxi-4-(1-metil-1-oxi-azetidin-3-iloxi)-fenil]-5H-tiazolo[5,4-c]piridin-4-ona, isómero 1 e isómero 2



Se disuelve 2-(4-cloro-fenil)-5-[3-metoxi-4-(1-metil-azetidin-3-iloxi)-fenil]-5H-tiazolo[5,4-c]piridin-4-ona (402 mg, 0,886 mmol) en CH₂Cl₂ (9 ml) y enfriar hasta 0 °C. Tratar la solución con ácido m-cloroperoxisbenzoico (190 mg, 1,10 moles). Agitar la solución a 0 °C durante 30 min y después recoger el precipitado por filtración y lavar con CH₂Cl₂ adicional (aproximadamente 10 ml) y secar *in vacuo*. Purificar la mezcla de N-óxidos (cis y trans) por cromatografía ultrarrápida, eluyendo con 25% MeOH (2N NH₃)/ CH₂Cl₂ para dar el estereoisómero 1 puro (220 mg). Concentrar el filtrado anterior y purificar por cromatografía ultrarrápida, eluyendo con 25% MeOH (2N NH₃)/ CH₂Cl₂ para dar el estereoisómero 1 puro (110 mg) y el estereoisómero 2 puro (47 mg). Combinar y triturar los materiales del isómero 1 con éter, después secar a vacío para dar 320 mg. Triturar el isómero 2 con éter, después secar a vacío para dar 16 mg.

Isómero 1; ES/EM m/z (^{35}Cl) 470 [M+1]⁺; Ejemplo 18a.

Isómero 2; ES/EM m/z (^{35}Cl) 470 [M+1]⁺; Ejemplo 18b.

Ejemplo 19

Sal clorhidrato de 2-(4-cloro-fenil)-5-{4-[1-(2,2-difluoro-etil)-azetidin-3-iloxi]-3-metoxi-fenil}-5H-tiazolo[5,4-c]piridin-4-ona

Se disuelve N-metil-N-metoxidifluoroacetamida (1,0 ml, 6,97 mmol) en THF seco (6,17 ml). Enfriar la solución hasta 0 °C y añadir hidruro de diisobutilaluminio (1,39 ml, 1,39 mmol). Agitar durante una hora o hasta que se complete por TLC (1:1 EtOAc/ hexano, tintado de KMnO_4 usado para detectar formación de aldehído no UV). Añadir solución al 5% de HCl/EtOH a la mezcla de reacción y extraer con 1:1 $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{Et}_2\text{O}$. Combinar las capas orgánicas y lavar con salmuera. Secar y filtrar con Na_2SO_4 . Concentrar hasta cantidades mínimas de disolvente orgánico. (Nota: no secar el aldehído debido a su peso molecular bajo y posible volatilidad alta).

Añadir la solución de aldehído a una suspensión de 5-[4-(azetidin-3-iloxi)-3-metoxifenil]-2-(4-cloro-fenil)-5H-tiazolo[5,4-c]piridin-4-ona (350 mg, 0,800 mmol) en MeOH (2,65 ml). Añadir ácido acético (0,227 ml, 3,98 mmol) y agitar vigorosamente. Añadir cianoborohidruro de sodio (131,5 mg, 2,0 mmol). Agitar durante la noche a temperatura ambiente. Añadir solución de NaHCO_3 saturado (10 ml), agitar durante 30 min, y después extraer con CH_2Cl_2 (2 x 10 ml). Secar, filtrar y concentrar la solución orgánica. Purificar el material bruto por cromatografía ultrarrápida, usando 0% MeOH (2 M NH_3)/ CH_2Cl_2 como eluyente, para dar un sólido blanco. Redisolver en CHCl_3 y añadir HCl/ Et_2O (0,320 ml). Filtrar la sal de HCl para dar 177 mg (41%) del compuesto del título. ES/EM m/z (^{35}Cl) 504,0 [M+1]⁺.

Ejemplo 20

Sal clorhidrato de 2-(4-cloro-fenil)-5-{3-metoxi-4-[1-(3,3,3-trifluoro-propil)-azetidin-3-iloxi]-fenil}-5H-tiazolo[5,4-c]piridin-4-ona

Añadir 3,3,3-trifluoropropanal (120 mg, 1,06 mmol) a una suspensión de 5-[4-(azetidin-3-iloxi)-3-metoxi-fenil]-2-(4-cloro-fenil)-5H-tiazolo[5,4-c]piridin-4-ona (390 mg, 0,89 mmol) en MeOH (2,96 ml). Añadir ácido acético (0,254 ml, 4,43 mmol) y agitar vigorosamente. Añadir cianoborohidruro de sodio (146,6 mg, 2,22 mmol). Agitar durante la noche a temperatura ambiente. Añadir NaHCO_3 saturado (10 ml) y agitar durante 30 min. Extraer la mezcla con CH_2Cl_2 (2 x 10 ml). Combinar la capa orgánica y lavar con agua (5 ml). Secar, filtrar y concentrar la solución orgánica. Purificar el material bruto por cromatografía ultrarrápida, usando 0-40% THF (1% NH_3/MeOH) en heptano como eluyente, para dar un sólido blanco. Redisolver en CHCl_3 y añadir HCl/ Et_2O (0,32 ml). Filtrar la sal de HCl para proporcionar 37 mg (7%) del compuesto del título. ES/EM m/z 536,0 (^{35}Cl) [M+1]⁺.

Preparar el compuesto en la tabla a continuación siguiendo esencialmente el procedimiento como se describe en el ejemplo 20.

Ej.	Producto (Nombre químico)	ES/EM m/z
21	Sal clorhidrato de 2-(4-cloro-fenil)-5-[3-fluoro-4-(1-metil-azetidin-3-iloxi)-fenil]-5H-tiazolo[5,4-c]piridin-4-ona	(^{35}Cl) 442 [M+1] ⁺

Preparación 38

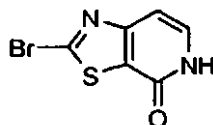
Éster metílico del ácido 3-(2-bromo-tiazol-4-il)-acrílico

Se disuelve 2-bromotiazol-4-carbaldehído (3,00 g, 15,62 mmol) en tetrahidrofurano (52 ml) y añadir (trifenilfosforaniliden)acetato de metilo (5,33 g, 15,62 mmol). Agitar la mezcla durante toda la noche a temperatura ambiente. Diluir la mezcla con agua y extraer dos veces usando dietil éter. Secar los productos orgánicos combinados sobre sulfato de sodio, filtrar y concentrar. Purificar por medio de cromatografía en gel de sílice usando un gradiente de un 0-30% de EtOAc/hexanos para dar 3,13 g (81%) del compuesto del título como un sólido blanco.

Preparación 39

Ácido 3-(2-bromo-tiazol-4-il)-acrílico

Se disuelve el éster metílico del ácido 3-(2-bromo-tiazol-4-il)-acrílico (5,9 g, 23,78 mmol) en tetrahidrofurano (48 ml) y añadir una solución de hidróxido de litio (636 mg, 26,16 mmol) en agua (10 ml). Agitar la mezcla durante la noche. Extraer la mezcla con acetato de etilo y lavar dos veces con agua. Acidificar la capa acuosa con HCl 1 N en agua hasta que la mezcla esté a pH 3-4. Filtrar el sólido blanco resultante. Después lavar el sólido con acetato de etilo, seguido de dietil éter y después agua. Secar el sólido blanco para dar 5,05 g (91%) del material deseado.

Preparación 40**2-Bromo-5H-tiazolo[5,4-c]piridin-4-ona**

Suspender ácido 3-(2-bromo-tiazol-4-il)-acrílico (2,00 g, 8,54 mmol) en diclorometano (17 ml) y añadir cloruro de oxalilo (1,48 ml, 17,09 mmol) y 2 gotas de dimetilformamida. Agitar la mezcla a temperatura ambiente durante 2 h y evaporar. Se disuelve azida de sodio (1,67 g, 25,63 mmol) en agua (12 ml) y acetona (12 ml) y enfriar hasta 0 °C. Se disuelve el cloruro de ácido en 1,4-dioxano (12 ml) y añadir la azida de sodio. Agitar la mezcla durante una hora a 0 °C. Diluir la mezcla con agua y extraer tres veces con acetato de etilo. Secar las capas orgánicas combinadas con sulfato de sodio, filtrar y evaporar para dar un sólido amarillo.

Calentar Dowtherm® A (20 ml) hasta 230 °C y añadir el sólido amarillo de antes en dioxano (12 ml). Cuando se completa la adición, agitar la mezcla a 230 °C durante una hora. Enfriar la mezcla a temperatura ambiente y agitar durante la noche. Diluir la mezcla con dietil éter, filtrar el sólido de color marrón resultante y lavar con dietil éter tres veces. Se disuelve la masa del sólido con tetrahidrofurano y separar por filtración los materiales de color marrón restantes. Concentrar y purificar por medio de cromatografía en gel de sílice usando un gradiente de un 0-10% de metanol/diclorometano para dar 0,425 g (rendimiento del 22%) del compuesto del título como un sólido amarillo. RMN de ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) 8 11,95 (s a, 1H), 7,44 (d, 1H, J = 7,1 Hz), 6,82 (d, 1H, J = 7,1 Hz).

Preparación 41**2-(4-ciclopropoxi-fenil)-5H-tiazolo[5,4-c]piridin-4-ona**

[162] Se disuelve 2-bromo-5H-tiazolo[5,4-c]piridin-4-ona (0,218 g, 0,934 mmol) en dimetoxietano (5 ml) seguido de adición de EtOH (1 ml) y agua (1 ml). Añadir ácido 4-ciclopropoxifenilborónico (preparar como se describe en Olofsson, K. et al, documento WO 2005123673) (0,185 g, 1,04 mmol) seguido de 2 M Na₂CO₃ (1 ml, 2 mmol). Dejar que burbujee gas argón seco a través de la mezcla de reacción durante 15-20 min. Añadir Pd(PPh₃)₄ (33 mg, 0,27 μmol) y después calentar hasta 85 °C bajo atmósfera de argón. Después de 18 h, evaporar la mezcla a una suspensión. Diluir la mezcla con agua y agitar durante una hora. Filtrar y lavar los sólidos con dietil éter, después lavar y después dietil éter de nuevo. Secar los sólidos a temperatura ambiente durante la noche para dar el material deseado como un sólido de color marrón (0,214 g, 80%). RMN de ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) 8 11,7 (bs, 1 H), 8,01 (d, 2H, J = 8,8 Hz), 7,42 (d, 1 H, J = 6,9 Hz), 7,18 (d, 2H, J = 8,8 Hz), 6,81 (d, 1H, J = 6,9 Hz), 3,93 (m, 1H), 0,80 (m, 2H), 0,67 (m, 2H).

Preparar la tiazol piridona en la tabla a continuación siguiendo esencialmente el procedimiento como se describe en la preparación 41.

Prep.	Producto (Nombre químico)	ES/EM m/z
42	4-(4-Oxo-4,5-dihidro-tiazolo[5,4-c]piridin-2-il)-benzonitrilo	254,0 [M+1] ⁺

Preparación 43**2,4-dimetoxibencilamida del ácido 2-(4-cloro-fenil)-4-(2-hidroxi-etil)-tiazol-5-carboxílico**

Se disuelve 2,4-dimetoxibencilamina (22,4 g, 134,0 mmol) en CH₂Cl₂ (300 ml) y enfriar hasta 0 °C. A la solución anterior, añadir lentamente una solución de trimetilaluminio (110 ml, 220 mmol; 2 M en tolueno) durante 35 min mientras se mantiene la temperatura por debajo de 10 °C. Agitar la solución resultante a temperatura ambiente durante 45 min y después volver a enfriar hasta 0 °C. Añadir 2-(4-cloro-fenil)-6,7-dihidro-pirano[4,3-d]tiazol-4-ona (52,2 g, 120,6 mmol), después dejar que la suspensión resultante se caliente hasta temperatura ambiente y agitar durante la noche. Enfriar la reacción y desactivar cuidadosamente con solución de sal de Rochelle saturada (300 ml) durante 30 min. Añadir CH₂Cl₂ (750 ml), agua (400 ml) y tierra de diatomeas (100 g) y agitar la mezcla a temperatura ambiente durante 30 min, después filtrar. Recoger los sólidos y triturar con CH₂Cl₂ (1 l) a 35 °C durante 3 h, después filtrar. Concentrar el filtrado para obtener el compuesto del título (32,2 g). Repetir la etapa de trituración con la segunda torta de sólido y obtener 20 g adicionales de compuesto del título (rendimiento total del 90%). RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) 8 9,01 (s a, 1H), 7,96 (d, 2H, J = 8,5), 7,57 (d, 2H, J = 8,5), 7,15 (d, 1H, J = 7,9), 6,57 (d, 1H, J = 2,6), 6,48 (dd, 1H, J = 2,6, 8,5), 5,34 (t, 1H, J = 4,3), 4,34 (d, 2H, J = 6,6), 3,81 (s, 3H), 3,79 (m, 2H), 3,75 (s, 3H), 3,11 (t, 3H, J = 6,6).

Preparación 44**2-(4-Cloro-fenil)-5-(2,4-dimetoxi-bencil)-5H-tiazolo[5,4-c]piridin-4-ona**

Mezclar 2,4-dimetoxi-bencilamida del ácido 2-(4-cloro-fenil)-4-(2-hidroxi-etil)-tiazol-5-carboxílico (19,7 g, 45,5 mmol) con EtOAc (400 ml) y tratar la suspensión resultante con 1-hidroxi-1-oxo-1H-benzo[d][1,2]yodoxol-3-ona (36,0g, 57,8mmol). Agitar la mezcla a 60 °C durante 1,5 h. Añadir 1-hidroxi-1-oxo-1H-benzo[d][1,2]yodoxol-3-ona adicional (18,0 g, 28,9 mmol) y agitar la mezcla a 70 °C durante la noche. Enfriar la mezcla a temperatura ambiente y después diluir con CH₂Cl₂ (600 ml). Filtrar la mezcla y lavar los sólidos con CH₂Cl₂ adicional (3 x 500 ml). Lavar el filtrado con NaHCO₃ (4 x 300 ml) y agua (300 ml). Secar la porción orgánica, filtrar y concentrar *in vacuo*. Purificar el material en bruto por cromatografía ultrarrápida usando 0,5% de MeOH/CH₂Cl₂ como eluyente, para dar 13,1 g (70%) del compuesto del título como un sólido de color amarillo claro-naranja. RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) 8 7,99 (d, 2H, J= 8,1), 7,50 (d, 1H, J = 7,4), 7,45 (d, 2H, J = 8,8), 7,38 (d, 1H, J = 8,8), 6,84 (d, 1H, J = 6,4), 6,46 (m, 2H), 5,16 (s, 2H), 3,84 (s, 3H), 3,78 (s, 3H).

Preparación 45**2-(4-Cloro-fenil)-5H-tiazolo[5,4-c]piridin-4-ona**

[166] Mezclar 2-(4-cloro-fenil)-5-(2,4-dimetoxi-bencil)-5H-tiazolo[5,4-c]piridin-4-ona (24,6 g, 59,6 mmol) en ácido trifluoroacético (143 ml) y calentar a 70 °C durante 2 h. Enfriar la mezcla hasta temperatura ambiente y añadir agua (325 ml) y NaHCO₃ saturado (710 ml) mientras se agita. Añadir acetona (180 ml) y agitar la suspensión resultante durante una hora a temperatura ambiente. Filtrar y lavar los sólidos con agua (110 ml) y después acetona (110 ml). Secar los sólidos en un horno a vacío a 60 °C durante la noche. Triturar los sólidos tres veces con CH₃CN (700 ml) a 60 °C y filtrar. Secar los sólidos en un horno a vacío a 60 °C durante la noche para obtener 18,3 g (117%) del compuesto del título que aún contiene impurezas de sal. RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) 8 11,86 (s, 1H), 8,12 (d, 2H, J= 8,2), 7,65 (d, 2H, J= 8,7), 7,49 (t, 1H, J = 6,0), 6,91 (1H, J = 6,6).

Preparación 46**Éster terc-butílico del ácido 3-(4-bromo-2-metoxi-fenoxi)-azetidín-1-carboxílico**

Añadir hidruro de sodio (2,77 g, 60% p/p, 69,2 mmol) a una solución de éster terc-butílico del ácido 3-hidroxi-azetidín-1-carboxílico (10,9 g, 62,9 mmol) en dimetilsulfóxido (100 ml). Agitar la mezcla durante 30 min y después añadir 3-bromo-6-fluoroanisol (15,5 g, 75,5 mmol). Calentar la mezcla hasta 65 °C durante la noche. Enfriar la mezcla hasta temperatura ambiente y después diluir la solución con cloruro de amonio saturado y salmuera y extraer con acetato de etilo. Lavar las fases orgánicas cinco veces con salmuera, después secar sobre sulfato de sodio y filtrar. Concentrar y purificar por medio de cromatografía en gel de sílice usando un gradiente de 0-45% de acetato de etilo/hexano para dar 10,4 g (46%) del compuesto del título como un aceite transparente.

Preparación 47**3-(4-Bromo-2-metoxi-fenoxi)-azetidina**

[168] Se disuelve el éster terc-butílico del ácido 3-(4-bromo-2-metoxi-fenoxi)-azetidín-1-carboxílico (2,9 g, 8,10 mmol) en diclorometano (45 ml) y añadir lentamente ácido trifluoroacético (15 ml). Agitar la mezcla durante una hora y después evaporar. Aplicar el residuo a dos columnas de 10 g SCX con metanol. Lavar las columnas con metanol, después eluir el material usando 2 N de amoníaco/metanol. Concentrar para dar 2,09 g (88%) del compuesto del título como un aceite transparente.

Preparación 48**3-(4-Bromo-2-metoxi-fenoxi)-1-ciclobutil-azetidina**

Se disuelve 3-(4-bromo-2-metoxi-fenoxi)-azetidina (1,84 g, 7,13 mmol) en dicloroetano (80 ml). Añadir ciclobutanona (1,86 ml, 25 mmol), triacetoxiborohidruro de sodio (3,02 g, 14,3 mmol) y ácido acético (0,82 ml, 14,3 mmol). Agitar la mezcla durante la noche, después añadir bicarbonato de sodio saturado y extraer tres veces usando diclorometano. Secar las porciones orgánicas combinadas sobre sulfato de sodio, filtrar y concentrar. Purificar por cromatografía en gel de sílice usando un gradiente de un 0-3% de metanol/diclorometano para dar 1,26 g (56%) del compuesto del título.

Preparación 49**Éster terc-butílico del ácido 3-(4-bromo-fenoxi)-azetidín-1-carboxílico**

Combinar 1-bromo-4-fluorobenceno (10,1 g, 57,7 mmol) y 3-hidroxi-azetidín-1-carboxilato de terc-butilo (5,0 g, 28,9 mmol) en THF (144 ml) y agitar a temperatura ambiente. Añadir lentamente terc-butóxido de potasio (75,7 ml, 57,7 mmol, 1 M en THF). Calentar la mezcla a 70 °C durante 4 h. Monitorizar la finalización de la reacción por medio de cromatografía de gas. Enfriar la mezcla hasta temperatura ambiente y desactivar con agua. Diluir la mezcla con éter. Lavar la porción orgánica con NH₄Cl saturado. Volver a extraer la fase acuosa con éter. Secar la capa orgánica

combinada con Na_2SO_4 , filtrar y concentrar. Purificar el material por cromatografía ultrarrápida usando un 5-10% de EtOAc/hexanos para dar 1,84 g (rendimiento del 19%) del compuesto del título como un sólido blanco.

Ejemplo 22

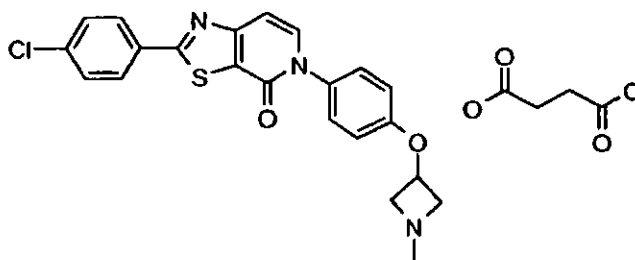
5-[4-(1-Ciclobutil-azetidín-3-iloxi)-3-metoxi-fenil]-2-(4-ciclopropoxi-fenil)-5H-tiazolo[5,4-c]piridin-3-ona

- 5 Suspender 3-(4-bromo-2-metoxi-fenoxi)-1-ciclobutil-azetidina (0,233 g, 0,746 mmol), 2-(4-ciclopropoxi-fenil)-5H-tiazolo[5,4-c]piridin-4-ona (0,212 g, 0,746 mmol), carbonato de cesio (0,486 g, 1,49 mmol), y 1,4-dioxano (5 ml) en un matraz. Rociar con nitrógeno subsuperficial durante 15 min. Cargar esta mezcla con yoduro de cobre (I) (0,057 g, 0,298 mmol) seguido de sim-dimetiletilendiamina (64 μl , 0,596 mmol). Calentar la mezcla hasta 110°C bajo nitrógeno durante la noche.
- 10 Llevar la reacción hasta temperatura ambiente y diluir con agua seguido de hidróxido de amonio. Extraer la mezcla usando diclorometano (3x). Secar los productos orgánicos combinados usando sulfato de sodio, filtrar y concentrar. Purificar el material por cromatografía ultrarrápida usando un 4,5% de MeOH (2 N NH_3)/ CH_2Cl_2 para dar 83 mg (22%) del compuesto del título como un sólido blanco. EM/ES m/z 516,0 [M+1]⁺.
- 15 Preparar la tiazol piridona en la tabla a continuación siguiendo esencialmente el procedimiento como se describe en el ejemplo 22.

Ej. o Prep.	Producto (Nombre químico)	ES/EM m/z
23	4-{5-[4-(1-Ciclobutil-azetidín-3-iloxi)-3-metoxi-fenil]-4-oxo-4,5-dihidro-tiazolo[5,4-c]piridin-2-il}-benzonitrilo	485,0 [M+1] ⁺
Prep. 50	Éster terc-butílico del ácido 3-{4-[2-(4-cloro-fenil)-4-oxo-4H-tiazolo[5,4-c]piridin-5-il]-2-fenoxi}-azetidín-1-carboxílico	454,0 [M-tercBu+1] ⁺

Ejemplo 24

Sal succinato de 2-(4-clorofenil)-5-(4-(1-metilazetidín-3-iloxi)fenil)tiazolo[5,4-c]piridin-4(5H)-ona



- 20 Añadir HCl acuoso al 37% (0,25 ml, 2,94 mmol) a una solución de 3-(4-(2-(4-clorofenil)-4-oxotiazolo[5,4-c]piridin-5(4H)-il)fenoxi)azetidín-1-carboxilato de terc-butilo (0,5 g, 0,98 mmol) en metanol (20 ml). Calentar la mezcla a 50 °C durante 2 h. Enfriar la mezcla hasta 10 °C y después añadir formaldehído al 37 % (0,37 ml, 4,98 mmol) seguido de triacetoxiborohidruro de sodio (1,3 g, 5,88 mmol). Agitar la mezcla a temperatura ambiente durante 2 h.
- 25 Diluir la mezcla con diclorometano. Lavar con solución de Na_2CO_3 saturada y agua. Secar la porción orgánica sobre Na_2SO_4 , filtrar y concentrar. Purificar el material en bruto por cromatografía ultrarrápida usando un 5-10% de MeOH/ CH_2Cl_2 como eluyente.

Se disuelve el producto sólido en diclorometano. Añadir ácido butanodioico (1 eq). Agitar la solución durante 15 min y después concentrar hasta sequedad. Filtrar el sólido con éter para dar 0,14 g (26%) del compuesto del título. ES/EM m/z (^{35}Cl) 424 [M+1]⁺.

30 Preparación 51

5-(4-(azetidín-3-iloxi)fenil)-2-(4-clorofenil)tiazolo[5,4-c]piridin-4(5H)-ona

- Añadir HCl acuoso al 37% (0,25 ml, 2,94 mmol) a una solución de 3-(4-(2-(4-clorofenil)-4-oxotiazolo[5,4-c]piridin-5(4H)-il)fenoxi)azetidín-1-carboxilato de terc-butilo (0,5 g, 0,98 mmol) en metanol (20 ml) y cloroformo (20 ml). Calentar la mezcla a 50 °C durante 2 h. Enfriar la mezcla hasta temperatura ambiente y diluir con diclorometano.
- 35 Lavar la mezcla con solución de Na_2CO_3 saturada y agua. Secar la porción orgánica sobre Na_2SO_4 , filtrar y concentrar para dar 0,44 g (97%) del compuesto del título. ES/EM m/z (^{35}Cl) 410 [M+1]⁺.

Ejemplo 25**Sal clorhidrato de 2-(4-clorofenil)-5-(4-(1-ciclobutilazetidín-3-iloxi)fenil)tiazolo[5,4-c]piridin-4(5H)-ona**

Añadir ciclobutanona (0,4 ml, 5,4 mmol) a una solución de 5-(4-(azetidín-3-iloxi)fenil)-2-(4-clorofenil)tiazolo [5,4-c]piridin-4(5H)-ona (0,44g, 1,08 mmol) en metanol (54 ml) y ácido acético (0,31 ml, 5,4 mmol). Agitar la mezcla a temperatura ambiente durante una hora, añadir triacetoxiborohidruro de sodio (1,4 g, 6,48 mmol) y seguir agitando a temperatura ambiente durante la noche. Diluir la mezcla con diclorometano, después lavar con solución de NaHCO₃ saturada y agua. Secar la porción orgánica sobre Na₂SO₄, filtrar y concentrar. Purificar el material en bruto por cromatografía ultrarrápida usando un 0-10% de MeOH/CH₂Cl₂ como eluyente. Se disuelve el sólido con diclorometano y añadir 1 M de HCl/éter (1 eq). Agitar la solución durante 15 min. Concentrar el sólido y filtrar con éter para dar 0,31 g (58%) del compuesto del título. ES/EM m/z (³⁵Cl) 464 [M+1]⁺.

Ejemplo 26**5-[4-(Azetidín-3-iloxi)-3-metoxi-fenil]-2-(4-cloro-fenil)-6,7-dihidro-5H-tiazolo[5,4-c]piridin-4-ona**

Se disuelve el éster terc-butílico del ácido 3- {4-[2-(4-cloro-fenil)-4-oxo-6,7-dihidro-4H-tiazolo[5,4-c]piridin-5-il]-2-metoxi-fenoxi}- azetidín-1-carboxílico (2,71 g, 5,00 mmol) en CH₂Cl₂ (20 ml). Añadir ácido trifluoroacético (5,88 ml, 77,79 mmol). Agitar a temperatura ambiente durante una hora y después añadir NaOH 5 N hasta pH = 8-10. Recoger el precipitado de color blanco/amarillo por medio de filtración a vacío, y lavar el sólido con EtOAc seguido de Et₂O. Secar el sólido durante la noche *in vacuo* a aproximadamente 50°C para dar 2,21 g (>99%) del compuesto del título. ES/EM m/z (³⁵Cl) 442,0 [M+1]⁺.

Ejemplo 26a**Sal clorhidrato de 5-[4-(azetidín-3-iloxi)-3-metoxi-fenil]-2-(4-cloro-fenil)-6,7-dihidro-5H-tiazolo[5,4-c]piridin-4-ona**

Se disuelve el éster terc-butílico del ácido 3- {4-[2-(4-cloro-fenil)-4-oxo-6,7-dihidro-4H-tiazolo[5,4-c]piridin-5-il]-2-metoxi-fenoxi}- azetidín-1-carboxílico (3,33 g, 6,16 mmol) en CH₂Cl₂ (21 ml) y añadir ácido trifluoroacético (7,25 ml). Agitar durante una hora a temperatura ambiente y después añadir NaOH 1 N para ajustar hasta pH = 8-10. Extraer con EtOAc (3 x 50 ml) y lavar con agua (2 x 50 ml). Recoger el sólido blanquecino por medio de filtración a vacío (2,15 g, 79%). Redisolver una porción de material en bruto (300 mg, 0,68 mmol) en CHCl₃ y añadir una solución de 4 N de HCl/dioxano (aproximadamente 200 µl). Retirar el disolvente orgánico por medio de presión reducir hasta sequedad para dar 316 mg del compuesto del título. ES/EM m/z (³⁵Cl) 442,0 [M+1]⁺.

Preparar los compuestos de lactama de base libre en la tabla a continuación. Las preparaciones de 52 a 55, siguiendo esencialmente el procedimiento como se describe en el ejemplo 26.

Prep.	Producto (Nombre químico)	ES/EM m/z
52	2-(Azetidín-3-iloxi)-5-[2-(4-cloro-fenil)-4-oxo-6,7-dihidro-4H-tiazolo[5,4-c]piridin-5-il]-benzonitrilo	RMN de ¹ H (300 MHz, CD ₃ OD) δ: 8,0 (d, 2H, J = 9,0), 7,72 (d, 1H, J = 2,6), 7,61 (dd, 1H, J = 6,4 9,0), 7,50 (d, 2H, J = 8,6), 6,90 (dd, 1H, J = 8,9), 5,19 (m, 1H), 4,10 (t, 2H, J = 7,0), 3,98 (m, 2H), 3,74 (m, 2H), 3,28 (m, 2H).
53	5-[4-(Azetidín-3-iloxi)-3-cloro-fenil]-2-(4-cloro-fenil)-6,7-dihidro-5H-tiazolo[5,4-c]piridin-4-ona	(³⁵ Cl) 446 [M+1] ⁺
54	5-[4-(Azetidín-3-iloxi)-3-fluoro-fenil]-2-(4-cloro-fenil)-6,7-dihidro-5H-tiazolo[5,4-c]piridin-4-ona	(³⁵ Cl) 430 [M+1] ⁺
55	5-[4-(Azetidín-3-iloxi)-fenil]-2-(4-cloro-fenil)-6,7-dihidro-5H-tiazolo[5,4-c]piridin-4-ona	(³⁵ Cl) 412 [M+1] ⁺
56	5-[4-(Azetidín-3-iloxi)-3-metoxi-fenil]-2-(4-fluoro-fenil)-6,7-dihidro-5H-tiazolo[5,4-c]piridin-4-ona	426 [M+1] ⁺

Ejemplo 27**2-(4-cloro-fenil)-5-[3-metoxi-4-(1-metil-azetidin-3-iloxi)-fenil]-6,7-dihidro-5H-tiazolo[5,4-c]piridin-4-ona**

Mezclar 5-[4-(azetidin-3-iloxi)-3-metoxi-fenil]-2-(4-cloro-fenil)-6,7-dihidro-5H-tiazolo[5,4-c]piridin-4-ona (3,1 g, 7,01 mmol) con MeOH anhidro (100 ml) y tratar con ácido acético (4,0 ml, 69,8 mmol) y formaldehído (1,6 ml, 21,30 mmol, como solución en agua). Agitar la mezcla a temperatura ambiente durante 30 minutos y después tratar con cianoborohidruro de sodio (1,3 g, 19,6 mmol). Agitar la mezcla a temperatura ambiente durante la noche y concentrar *in vacuo*. Particionar el residuo resultante entre CH₂Cl₂ (100 ml) y NaHCO₃ saturado (100 ml). Retirar la solución orgánica y extraer la fase acuosa con CH₂Cl₂ adicional (2 x 100 ml). Combinar las soluciones orgánicas y lavar con agua (50 ml), después secar, filtrar y concentrar *in vacuo*. Purificar el material en bruto por cromatografía ultrarrápida usando un 8% de MeOH (2 M NH₃)/CH₂Cl₂ como eluyente, para dar 1,6 g (50%) del compuesto del título como un sólido amarillo. ES/EM m/z (³⁵Cl) 456 [M+1]⁺.

Ejemplo 27a**Sal clorhidrato de 2-(4-cloro-fenil)-5-[3-metoxi-4-(1-metil-azetidin-3-iloxi)-fenil]-6,7-dihidro-5H-tiazolo[5,4-c]piridin-4-ona**

Se disuelve 2-(4-cloro-fenil)-5-[3-metoxi-4-(1-metil-azetidin-3-iloxi)-fenil]-6,7-dihidro-5H-tiazolo[5,4-c]piridin-4-ona (2,1 mg, 4,6 mmol) en CH₂Cl₂ (25 ml) y tratar con HCl 4,0 M (1,3 ml, 5,2 mmol, solución en dietil éter). Agitar la solución durante 10 min. Añadir dietil éter adicional (25 ml) y aislar el precipitado por filtración. Lavar el sólido con dietil éter y secar a vacío para dar 2,08 g (92%) del compuesto del título. ES/EM m/z (³⁵Cl) 456 [M+1]⁺.

Ejemplo 28**Sal clorhidrato de 2-(4-cloro-fenil)-5-[4-(1-isopropil-azetidin-3-iloxi)-3-metoxi-fenil]-6,7-dihidro-5H-tiazolo[5,4-c]piridin-4-ona**

Se disuelve 5-[4-(azetidin-3-iloxi)-3-metoxi-fenil]-2-(4-cloro-fenil)-6,7-dihidro-5H-tiazolo[5,4-c]piridin-4-ona (1,0 mg, 2,26 mmol) y acetona (250 µl, 3,39 mmol) en 1,2-dicloroetano seco. Añadir triacetoxiborohidruro de sodio (1,0 g, 4,53 mmol) y agitar durante la noche a temperatura ambiente. Añadir una solución de NaOH 1 N a la mezcla de reacción y extraer con CH₂Cl₂ (2 x 25 ml). Combinar las porciones orgánicas y lavar con agua (2 x 25 ml). Secar la capa orgánica con Na₂SO₄, después filtrar y concentrar *in vacuo*. Triturar el sólido de color amarillo bruto con Et₂O y filtrar. Lavar el sólido con Et₂O varias veces y redissolver en CHCl₃. Añadir una solución 1 N de HCl/Et₂O (1,5 ml) y retirar el disolvente *in vacuo* para dar 630 mg (53%) del compuesto del título. ES/EM m/z (³⁵Cl) 484,2 [M+1]⁺.

Preparar los compuestos en la tabla a continuación, los ejemplos de 29 a 35 siguiendo esencialmente el procedimiento en el ejemplo 28 usando la base libre apropiada y el aldehído apropiado respectivamente.

Ej.	Producto (Nombre químico)	ES/EM m/z
29	Sal clorhidrato de 2-(4-cloro-fenil)-5-[4-(1-ciclobutil-azetidin-3-iloxi)-3-metoxi-fenil]-6,7-dihidro-5H-tiazolo[5,4-c]piridin-4-ona	(³⁵ Cl) 496,0 [M+1] ⁺
30	Sal clorhidrato de 2-(4-cloro-fenil)-5-[3-metoxi-4-[1-(2-metoxi-etil)-azetidin-3-iloxi]-fenil]-6,7-dihidro-5H-tiazolo[5,4-c]piridin-4-ona	(³⁵ Cl) 500,2 [M+1] ⁺
31	Sal clorhidrato de 5-[2-(4-cloro-fenil)-4-oxo-6,7-dihidro-4H-tiazolo[5,4-p]piridin-5-il]-2-(1-metil-azetidin-3-iloxi)-benzonitrilo	(³⁵ Cl) 451 [M+1] ⁺
32	Sal clorhidrato de 5-[3-cloro-4-(1-metil-azetidin-3-iloxi)-fenil]-2-(4-cloro-fenil)-6,7-dihidro-5H-tiazolo[5,4-c]piridin-4-ona	(³⁵ Cl) 460 [M+1] ⁺
33	Sal clorhidrato de 2-(4-cloro-fenil)-5-[3-fluoro-4-(1-metil-azetidin-3-iloxi)-fenil]-6,7-dihidro-5H-tiazolo[5,4-c]piridin-4-ona	(³⁵ Cl) 444 [M+1] ⁺
34	Sal clorhidrato de 2-(4-cloro-fenil)-5-[4-(1-metil-azetidin-3-iloxi)-fenil]-6,7-dihidro-5H-tiazolo[5,4-c]piridin-4-ona	(³⁵ Cl) 426,2 [M+1] ⁺
35	Sal clorhidrato de 2-(4-fluoro-fenil)-5-[3-metoxi-4-(1-metil-azetidin-3-iloxi)-fenil]-6,7-dihidro-5H-tiazolo[5,4-c]piridin-4-ona	440,2 (M+1) ⁺

Ejemplo 36**Sal clorhidrato de 2-(4-cloro-fenil)-5-[4-[1-(2-hidroxi-etil)-azetidin-3-iloxi]-3-metoxi-fenil]-6,7-dihidro-5H-tiazolo [5,4-c]piridin-4-ona**

- Se disuelve 5-[4-(azetidin-3-iloxi)-3-metoxi-fenil]-2-(4-cloro-fenil)-6,7-dihidro-5H-tiazolo[5,4-c]piridin-4-ona (500 mg, 1,13 mmol) y 2,5-dihidroxi-1,4-dioxano (68 mg, 1,13 mmol) en 1,2-dicloroetano seco (6,66 ml). Añadir triacetoxiborohidruro de sodio (500 mg, 2,26 mmol) y agitar durante la noche a temperatura ambiente. Añadir una solución de NaOH 1 N a la mezcla de reacción y extraer con CH₂Cl₂ (2 x 25 ml). Combinar las porciones orgánicas y lavar con agua (2 x 25 ml). Secar la capa orgánica con Na₂SO₄, filtrar y concentrar *in vacuo*. Purificar sobre HPLC, 4,6 x 75 mm XBridge® C18, eluyente: Gradiente de fase inversa de 5-95% MeOH/agua 0,1% TFA en 10 min, 2 ml/min. Redisolver el material adquirido en CHCl₃ y añadir una solución 1 N de HCl/Et₂O (160 µl), seguido de concentración *in vacuo* para dar 65 mg (13%) del compuesto del título. ES/EM m/z (³⁵Cl) 486,0 [M+1]⁺.

Ejemplo 37

- Sal clorhidrato de 2-(4-cloro-fenil)-5-[4-(1-ciclopropil-azetidin-3-iloxi)-3-metoxi-fenil]-6,7-dihidro-5H-tiazolo [5,4-c]piridin-4-ona**

- Mezclar tamices moleculares (60 mg, tipo 3A), 5-[4-(azetidin-3-iloxi)-3-metoxifenil]-2-(4-cloro-fenil)-6,7-dihidro-5H-tiazolo[5,4-c]piridin-4-ona (1,00 g, 2,26 mmoles), [(1-etoxiciclopropil)oxi]trimetilsilano (685,2 µl, 3,39 mmoles), y ácido acético (648 µl, 11,31 mmoles) en metanol seco (11,4 ml). Someter a reflujo la mezcla durante 3 h. Enfriar la mezcla hasta temperatura ambiente, añadir cianoborohidruro de sodio (300 mg, 4,53 mmol) y calentar lentamente hasta 40 °C durante 1 h. Enfriar la mezcla y añadir una solución 1 N de NaOH. Extraer la capa acuosa con CHCl₃ (3 x 25 ml). Purificar sobre HPLC, 4,6 x 150 mm Kromasil® sílice, eluyente: 40% THF/heptano 0,1% N,N'-dimetiletilamina, 1 ml/min. Redisolver el material en CHCl₃ y añadir una solución 1 N de HCl/Et₂O (750 µl). Concentrar el disolvente *in vacuo* para dar 375 g (34%) del compuesto del título. ES/EM m/z (³⁵Cl) 482,2 [M+1]⁺.

- Ejemplo 38**

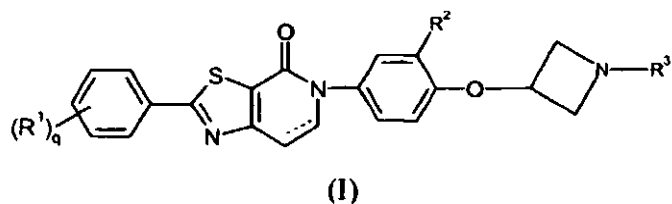
2-(4-Cloro-fenil)-5-[3-metoxi-4-[1-(3,3,3-trifluoro-propionil)-azetidin-3-iloxifenil]-6,7-dihidro-5H-tiazolo[5,4-c]piridin-4-ona

- Se disuelve 5-[4-(azetidin-3-iloxi)-3-metoxi-fenil]-2-(4-cloro-fenil)-6,7-dihidro-5H-tiazolo[5,4-c]piridin-4-ona (100 mg, 0,226 mmol), y cloruro de 3,3,3-trifluoropropionilo (137 mg, 0,905 mmol) en piridina seca (754,3 ml). Añadir 4-N,N-dimetilpiridina (2,9 mg, 0,0226 mmol) y agitar la solución durante la noche. Añadir una solución de NaHSO₄ y extraer con EtOAc (2 x 20 ml). Combinar las porciones orgánicas y lavar con agua (10 ml). Secar la solución orgánica con Na₂SO₄, filtrar y concentrar *in vacuo*. Purificar el material en bruto sobre cromatografía en gel de sílice, usando un gradiente isocrático de un 80% EtOAc en hexanos, para dar 88 mg (70%) del compuesto del título como un sólido amarillo. ES/EM m/z (³⁵Cl) 552,8 [M+1]⁺.

35

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula



en la que

- 5 "-----" está ausente o es opcionalmente un enlace;

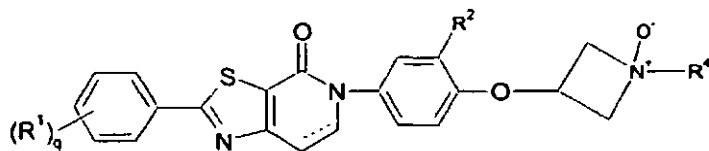
q es 1 ó 2;

R¹ se selecciona independientemente de entre hidrógeno, alquilo C₁-C₂-, halo, hidroxilo, haloalquilo C₁-C₂-, alcoxi C₁-C₃-, ciano, -O-cicloalquilo C₃-C₄-, y -O-haloalquilo C₁-C₂-;

- 10 R² se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C₁-C₃-, hidroxilo, alcoxi C₁-C₃-, ciano, haloalquilo C₁-C₂-, -O-haloalquilo C₁-C₂-, y halo;

- 15 R³ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C₁-C₄-, haloalquilo C₂-C₄-, alquilo C₂-C₄-OH, cicloalquilo C₃-C₆-, -CH₂-cicloalquilo C₃-C₆-, alquil C₂-C₄-O-alquilo C₁-C₄-, -C(O)-alquilo C₁-C₄-, -C(O)-haloalquilo C₁-C₄-, -CH₂-tiazol, fenilo, bencilo, tetrahidrotiopirano, y tetrahidropirano, en la que el grupo cicloalquilo, tetrahidrotiopirano, tetrahidropirano y tiazolilo está opcionalmente sustituido con uno o dos grupos seleccionados independientemente del grupo que consiste en halo, hidroxilo, alquilo C₁-C₂-, y haloalquilo C₁-C₂-; o su sal, enantiómero, diastereómero o mezcla farmacéuticamente aceptable.

2. Un compuesto de fórmula



en la que:

- 20 "-----" está ausente o es opcionalmente un enlace;

q es 1 ó 2;

R¹ se selecciona independientemente de entre hidrógeno, alquil C₁-C₂-, halo, hidroxilo, haloalquilo C₁-C₂-, alcoxi C₁-C₃-, ciano, -O-cicloalquilo C₃-C₄-, y -O-haloalquilo C₁-C₂-;

- 25 R² se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C₁-C₃-, hidroxilo, alcoxi C₁-C₃-, ciano, haloalquilo C₁-C₂-, -O-haloalquilo C₁-C₂-, y halo;

R⁴ se selecciona del grupo que consiste en alquilo C₁-C₄-, alquil C₂-C₄-OH, y cicloalquilo C₃-C₆- en la que el grupo cicloalquilo está opcionalmente sustituido con uno o dos grupos seleccionados independientemente del grupo que consiste en halo, y alquilo C₁-C₂-; o su sal, enantiómero, diastereómero o mezcla farmacéuticamente aceptable.

- 30 3. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que R¹ es cloro, fluoro, trifluorometilo, metoxi, o ciclopropoxi o su sal, enantiómero, diastereómero o mezcla farmacéuticamente aceptable.

4. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que R² es H, -OCH₃, F, Cl, o ciano o su sal, enantiómero, diastereómero o mezcla farmacéuticamente aceptable.

- 35 5. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que R³ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, metilo, ciclopropilo, -CH₂ciclopropilo, ciclobutilo, - C(O)CH₂CH₃, isopropilo, -CH₂CH₂OH, fluoroetilo, 2,2,difluoroetilo, y -C(O)CH₃, o su sal, enantiómero, diastereómero o mezcla farmacéuticamente aceptable.

6. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que

R¹ es cloro, metoxi, ciclopropoxi, fluoro o trifluorometilo;

q es 1 ó 2;

R² es H, -CN o -OCH₃; y

5 R³ es hidrógeno, -CH₃, -CH₂CH₂OH, -CH₂CH₂F, -CH₂CHF₂, isopropilo, ciclopropilo, -CH₂-ciclopropilo, o ciclobutilo en el que el grupo ciclopropilo o ciclobutilo está opcionalmente sustituido con uno o dos grupos seleccionados independientemente del grupo que consiste en fluoro y metilo o su sal, enantiómero, diastereómero o mezcla farmacéuticamente aceptable.

7. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que R¹ es cloro;

q es 1;

10 R² es H, -OCH₃; y

R³ es hidrógeno, -CH₃, ciclopropilo, o ciclobutilo, en el que el grupo ciclopropilo o ciclobutilo está opcionalmente sustituido con un grupo seleccionado del grupo que consiste en fluoro, hidroxilo y metilo o su sal, enantiómero, diastereómero o mezcla farmacéuticamente aceptable.

8. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, que se selecciona de entre:

15 5-[4-(azetidin-3-iloxi)-3-metoxi-fenil]-2-(4-cloro-fenil)-5H-tiazolo[5,4-c]piridin-4-ona,

2-(4-cloro-fenil)-5-[4-(1-ciclobutil-azetidin-3-iloxi)-3-metoxi-fenil]-5H-tiazolo[5,4-c]piridin-4-ona,

2-(4-cloro-fenil)-5-[4-(1-ciclopropil-azetidin-3-iloxi)-3-metoxi-fenil]-5H-tiazolo[5,4-c]piridin-4-ona,

5-[4-(1-acetil-azetidin-3-iloxi)-3-metoxi-fenil]-2-(4-cloro-fenil)-5H-tiazolo[5,4-c]piridin-4-ona,

2-(4-cloro-fenil)-5-[3-metoxi-4-(1-metil-azetidin-3-iloxi)-fenil]-5H-tiazolo[5,4-c]piridin-4-ona,

20 5-[4-(azetidin-3-iloxi)-3-metoxi-fenil]-2-(4-cloro-fenil)-6,7-dihidro-5H-tiazolo[5,4-c]piridin-4-ona,

2-(4-cloro-fenil)-5-[3-metoxi-4-(1-metil-azetidin-3-iloxi)-fenil]-6,7-dihidro-5H-tiazolo[5,4-c]piridin-4-ona,

2-(4-cloro-fenil)-5-[4-(1-isopropil-azetidin-3-iloxi)-3-metoxi-fenil]-6,7-dihidro-5H-tiazolo[5,4-c]piridin-4-ona;

2-(4-cloro-fenil)-5-[4-(1-ciclobutil-azetidin-3-iloxi)-3-metoxi-fenil]-6,7-dihidro-5H-tiazolo[5,4-c]piridin-4-ona;

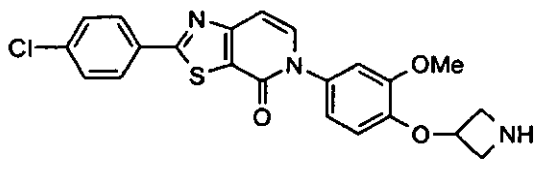
2-(4-cloro-fenil)-5-[3-metoxi-4-[1-(2-metoxi-etil)-azetidin-3-iloxi]-fenil]-6,7-dihidro-5H-tiazolo[5,4-c]piridin-4-ona;

25 2-(4-cloro-fenil)-5-[4-[1-(2-hidroxil-etil)-azetidin-3-iloxi]-3-metoxi-fenil]-6,7-dihidro-5H-tiazolo[5,4-c]piridin-4-ona;

2-(4-cloro-fenil)-5-[4-(1-ciclopropil-azetidin-3-iloxi)-3-metoxi-fenil]-6,7-dihidro-5H-tiazolo[5,4-c]piridin-4-ona; y

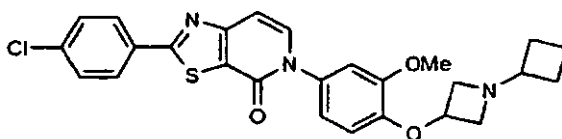
2-(4-cloro-fenil)-5-[3-metoxi-4-[1-(3,3,3-trifluoro-propionil)-azetidin-3-iloxi]-fenil]-6,7-dihidro-5H-tiazolo[5,4-c]piridin-4-ona.

30 9. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, que es 5-[4-(azetidin-3-iloxi)-3-metoxi-fenil]-2-(4-cloro-fenil)-5H-tiazolo[5,4-c]piridin-4-ona



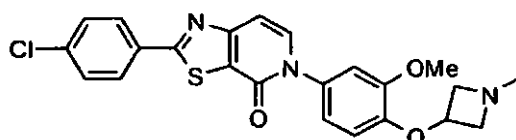
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

10. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, que es 2-(4-cloro-fenil)-5-[4-(1-ciclobutil-azetidin-3-iloxi)-3-metoxi-fenil]-5H-tiazolo[5,4-c]piridin-4-ona



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

11. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, que es 2-(4-cloro-fenil)-5-[3-metoxi-4-(1-metil-azetidín-3-iloxi)-fenil]-5H-tiazolo[5,4-c]piridin-4-ona



5

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

12. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-11 y un vehículo y/o diluyente farmacéuticamente aceptable.
13. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-11 para su uso como medicamento.
- 10 14. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-11 o una sal, enantiómero, diastereómero o mezcla farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso en el tratamiento, prevención o mejora de enfermedades relacionadas con la obesidad, incluyendo trastornos alimenticios, diabetes, complicaciones diabéticas, retinopatía diabética, depresión y ansiedad.
- 15 15. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 14 o una sal, enantiómero, diastereómero o mezcla farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso en el tratamiento de la obesidad.