

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 396 126**

51 Int. Cl.:

C07D 513/04 (2006.01) **A61P 25/30** (2006.01)
A61K 31/429 (2006.01)
A61P 1/00 (2006.01)
A61P 9/10 (2006.01)
A61P 25/00 (2006.01)
A61P 25/08 (2006.01)
A61P 25/18 (2006.01)
A61P 25/20 (2006.01)
A61P 25/22 (2006.01)
A61P 25/24 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **09.04.2009 E 09732907 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **26.09.2012 EP 2266990**

54 Título: **Compuesto de 3-fenilpirazol[5,1-b]tiazol**

30 Prioridad:

15.04.2008 JP 2008106080
15.04.2008 US 45084

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:

19.02.2013

73 Titular/es:

EISAI R&D MANAGEMENT CO., LTD. (100.0%)
6-10, Koishikawa 4-chome, Bunkyo-ku
Tokyo 112-8088, JP

72 Inventor/es:

SHIBATA, HISASHI;
SHIKATA, KODO;
INOMATA, AKIRA;
SHIN, KOGYOKU;
TERAUCHI, TARO;
TAKAHASHI, YOSHINORI;
HASHIZUME, MINAKO y
TAKEDA, KUNITOSHI

74 Agente/Representante:

LEHMANN NOVO, María Isabel

ES 2 396 126 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

Compuesto de 3-fenilpirazol[5,1-b]tiazol

5 **Campo técnico**

La presente invención se refiere a nuevos compuestos con antagonismo frente al receptor de factor de liberación de corticotropina (en lo sucesivo, "FLC"), sales de los mismos y uso médico de los mismos.

10 **Antecedentes**

El FLC es un neuropéptido que consiste en 41 aminoácidos que se produce y se segrega en el hipotálamo y activa la liberación de hormona adrenocorticotrópica (ACTH, por sus siglas en inglés) bajo estrés y también actúa en el cerebro como neurotransmisor o neuromodulador, integrando electrofisiología, nervios autonómicos y comportamiento como respuesta al estrés.

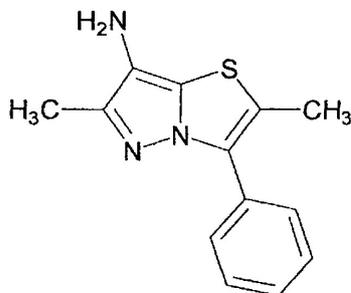
Los receptores de FLC son de dos subtipos, receptores FLC1 y receptores FLC2, de los cuales se ha indicado que los receptores FLC1 se distribuyen extensamente en el cortex cerebral, cerebelo, bulbo olfatorio, glándula pituitaria, núcleo amigdaloides y en otras partes.

20 Numerosos compuestos de bajo peso molecular con antagonismo por el receptor de FLC se han observado como potenciales agentes terapéuticos para una serie de enfermedades incluyendo depresión, ansiedad y trastornos relacionados con el estrés. (Véase la Bibliografía 1 No de Patente).

25 Los compuestos desvelados con antagonismo del receptor de FLC incluyen compuestos que contienen 2,6-dimetoxi-4-metoximetilfenilo (véase la Bibliografía 1 de Patente), pero ni se han desvelado ni se han sugerido compuestos con una cadena principal de pirazol[5,1-b]tiazol según la presente invención.

30 El compuesto mostrado a continuación se ha desvelado como un compuesto con una cadena principal de pirazol[5,1-b]tiazol, pero su uso es para colorimetría. (Véase el Ejemplo 16 de la Bibliografía 2 de Patente)

[Fórmula Química 1]



35

Lista de Mención

[Bibliografía de Patente]

40 [Bibliografía de Patente 1] Publicación de Solicitud de Patente de EE.UU. N° 2004/0224974

[Bibliografía de Patente 2] Patente de EE.UU. N° 5234818

[Bibliografía No de Patente]

45

[Bibliografía No de Patente 1] Drugs of the Future, 24: 1.089-1.098 (1.999)

Sumario de la invención

50 Problema técnico

No se conocen en absoluto compuestos de 3-fenilpirazol[5,1-b]tiazol con antagonismo del receptor de FLC superior. Además, aunque se han indicado compuestos con antagonismo del receptor de FLC, no han sido necesariamente adecuados en términos de presentar antagonismo del receptor de FLC superior y en términos de tener suficiente

actividad farmacológica, seguridad y propiedades farmacocinéticas como medicamentos.

Solución al Problema

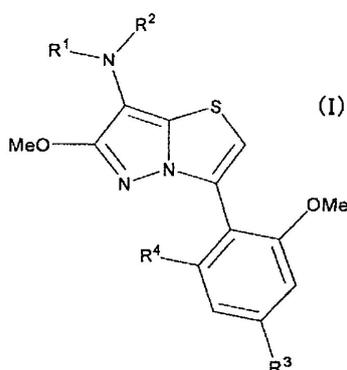
5 Como resultado de investigación laboriosa por las circunstancias actuales, los presentes autores han descubierto nuevos compuestos que son excelentes antagonistas del receptor FLC con suficiente actividad farmacológica, seguridad y propiedades farmacocinéticas, que son útiles por lo tanto como agentes profilácticos o terapéuticos para depresión, ansiedad, síndrome del intestino irritable y similares.

10 Específicamente, la invención se refiere a lo siguiente.

<1> Un compuesto representado por la siguiente fórmula (I) o sal del mismo.

[Fórmula química 2]

15



en el que:

20 R¹ representa la fórmula -A¹¹-A¹²,

R² representa tetrahidrofurilmetilo, tetrahidropiranilmetilo o tetrahidropiraniilo;

25 A¹¹ representa un enlace simple, grupo metileno o 1,2-etileno;

A¹² representa alquilo C1-6 o cicloalquilo C3-6 o cicloalquilo C3-6 con metilo;

R³ representa metoxi, ciano, ciclobutiloximetilo, metoximetilo o etoximetilo y

30 R⁴ representa grupo metoxi o cloro.

<2> Un compuesto o una sal del mismo según <1> anteriormente, en el que R² es tetrahidropiran-4-ilo, tetrahidropiran-3-ilo, (tetrahidropiran-4-il)metilo o (tetrahidrofuran-3-il)metilo.

35 <3> Un compuesto o una sal del mismo según <1> o <2> anteriormente, en el que R¹ es n-propilo, n-butilo, n-pentilo, ciclopropilmetilo, ciclobutilmetilo, 2-(ciclopropil)etilo o (2-metilciclopropil)metilo.

<4> Una composición farmacéutica que comprende un compuesto o una sal del mismo según uno cualquiera de <1> a <3> anteriormente como ingrediente activo.

40

<5> Una composición farmacéutica según <4> anteriormente, que es un antagonista del receptor de FLC1.

<6> Un agente terapéutico o profiláctico para una enfermedad para la que es eficaz el antagonista del receptor de FLC1, que comprende un compuesto o una sal del mismo según uno cualquiera de <1> a <3> anteriormente.

45

< 7> Un agente terapéutico o profiláctico para depresión, síntomas depresivos, ansiedad, síndrome del intestino irritable, trastorno del sueño, insomnio, dependencia del alcohol, síntomas de abstinencia del alcohol, dependencia de fármacos, síntomas de abstinencia de fármacos, disfunción gastrointestinal relacionada con el estrés, anorexia nerviosa, trastorno de la alimentación, íleo postoperatorio, neuropatía isquémica, apoplejía, neuropatía excitotóxica, convulsión, epilepsia, hipertensión arterial, esquizofrenia, trastorno bipolar o demencia, que comprende un compuesto o una sal del mismo según uno cualquiera de <1> a <3> anteriormente.

50

<8> Un agente terapéutico o profiláctico para depresión, síntomas depresivos, ansiedad o síndrome del intestino irritable, que comprende un compuesto o una sal del mismo según uno cualquiera de <1> a <3> anteriormente.

5 <11> Un compuesto o una sal del mismo según uno cualquiera de <1> a <3> anteriormente para tratamiento o prevención de depresión, síntomas depresivos, ansiedad, síndrome del intestino irritable, trastorno del sueño, insomnio, dependencia del alcohol, síntomas de abstinencia del alcohol, dependencia de fármacos, síntomas de abstinencia de fármacos, disfunción gastrointestinal relacionada con el estrés, anorexia nerviosa, trastorno de la alimentación, íleo postoperatorio, neuropatía isquémica, apoplejía, neuropatía excitotóxica, convulsión, epilepsia, hipertensión arterial, esquizofrenia, trastorno bipolar o demencia.

<12> Un compuesto o una sal del mismo según uno cualquiera de <1> a <3> anteriormente para tratamiento o prevención de depresión, síntomas depresivos, ansiedad o síndrome del intestino irritable.

15 <13> Uso de un compuesto o una sal del mismo según uno cualquiera de <1> a <3> anteriormente para la fabricación de un agente terapéutico o profiláctico para depresión, síntomas depresivos, ansiedad, síndrome del intestino irritable, trastorno del sueño, insomnio, dependencia del alcohol, síntomas de abstinencia del alcohol, dependencia de fármacos, síntomas de abstinencia de fármacos, disfunción gastrointestinal relacionada con el estrés, anorexia nerviosa, trastorno de la alimentación, íleo postoperatorio, neuropatía isquémica, apoplejía, neuropatía excitotóxica, convulsión, epilepsia, hipertensión arterial, esquizofrenia, trastorno bipolar o demencia.

<14> Uso de un compuesto o una sal del mismo según uno cualquiera de <1> a <3> anteriormente para la fabricación de un agente terapéutico o profiláctico para depresión, síntomas depresivos, ansiedad o síndrome del intestino irritable.

25 <15-1> *N*-Butil-3-[2,6-dimetoxi-4-(metoximetil)fenil]-6-metoxi-*N*-(tetrahydro-2*H*-piran-4-il)pirazol[5,1-*b*][1,3]tiazol-7-amina o sal de la misma.

30 <15-2> *N*-Butil-3-[4-(etoximetil)-2,6-dimetoxifenil]-6-metoxi-*N*-(tetrahydro-2*H*-piran-4-il)pirazol[5,1-*b*][1,3]tiazol-7-amina o sal de la misma.

<15-3> *N*-(2-Ciclopropilmetil)-3-[4-(etoximetil)-2,6-dimetoxifenil]-6-metoxi-*N*-(tetrahydro-2*H*-piran-4-il)pirazol[5,1-*b*][1,3]tiazol-7-amina o sal de la misma.

35 <15-4> *N*-(Ciclobutilmetil)-3-[4-(etoximetil)-2,6-dimetoxifenil]-6-metoxi-*N*-(tetrahydro-2*H*-piran-4-il)pirazol[5,1-*b*][1,3]tiazol-7-amina o sal de la misma.

40 <15-5> *N*-(Ciclopropilmetil)-3-[4-(etoximetil)-2,6-dimetoxifenil]-6-metoxi-*N*-(tetrahydro-2*H*-piran-3-il)pirazol[5,1-*b*][1,3]tiazol-7-amina o sal de la misma.

<15-6> 3-[4-(Etoximetil)-2,6-dimetoxifenil]-6-metoxi-*N*-propil-*N*-(tetrahydro-2*H*-piran-3-il)pirazol[5,1-*b*][1,3]tiazol-7-amina o sal de la misma.

45 <15-7> *N*-(Ciclobutilmetil)-3-[2,6-dimetoxi-4-(metoximetil)fenil]-6-metoxi-*N*-(tetrahydro-2*H*-piran-4-il)pirazol[5,1-*b*][1,3]tiazol-7-amina o sal de la misma.

<15-8> 3-[2,6-Dimetoxi-4-(metoximetil)fenil]-6-metoxi-*N*-pentil-*N*-(tetrahydro-2*H*-piran-4-il)pirazol[5,1-*b*][1,3]tiazol-7-amina o sal de la misma.

50 <15-9> *N*-(Ciclopropilmetil)-3-[2,6-dimetoxi-4-(metoximetil)fenil]-6-metoxi-*N*-(tetrahydro-2*H*-piran-4-il)pirazol[5,1-*b*][1,3]tiazol-7-amina o sal de la misma.

<15-10> 3-[2,6-Dimetoxi-4-(metoximetil)fenil]-6-metoxi-*N*-propil-*N*-(tetrahydro-2*H*-piran-4-il)pirazol[5,1-*b*][1,3]tiazol-7-amina o sal de la misma.

55 <15-11> *N*-(Ciclopropilmetil)-3-[2,6-dimetoxi-4-(metoximetil)fenil]-6-metoxi-*N*-(tetrahydro-2*H*-piran-3-il)pirazol[5,1-*b*][1,3]tiazol-7-amina o sal de la misma.

60 <15-12> 3-[2,6-Dimetoxi-4-(metoximetil)fenil]-6-metoxi-*N*-[(2-metilciclopropil)metil]-*N*-(tetrahydro-2*H*-piran-4-il)pirazol[5,1-*b*][1,3]tiazol-7-amina o sal de la misma.

<15-13> 3-[2-Cloro-6-metoxi-4-(metoximetil)fenil]-6-metoxi-*N*-propil-*N*-(tetrahydro-2*H*-piran-4-il)pirazol[5,1-*b*][1,3]tiazol-7-amina o sal de la misma.

65 <15-14> 4-{7-[(Ciclopropilmetil)(tetrahydrofuran-3-ilmetil)amino]-6-metoxipirazol[5,1-*b*][1,3]tiazol-3-il}-3,5-

dimetoxibenzonitrilo o sal del mismo.

<15-15> 4-{7-[(Ciclopropilmetil)(tetrahydro-2H-piran-4-ilmetil)amino]-6-metoxipirazol[5,1-b][1,3]tiazol-3-il}-3,5-dimetoxibenzonitrilo o sal del mismo.

<15-16> N-(Ciclopropilmetil)-6-metoxi-N-(tetrahydro-2H-piran-4-ilmetil)-3-(2,4,6-trimetoxifenil)-pirazol[5,1-b][1,3]tiazol-7-amina o sal de la misma.

<15-17> 3-{4-[(Ciclobutiloxi)metil]-2,6-dimetoxifenil}-6-metoxi-N-propil-N-(tetrahydro-2H-piran-4-il)pirazol[5,1-b][1,3]tiazol-7-amina o sal de la misma.

Efecto ventajoso de la invención

Se ha indicado que los antagonistas del receptor de FLC son eficaces para una amplia variedad de enfermedades, que se enumeran a continuación.

(1) Depresión, síntomas depresivos, ansiedad

Antagonista del receptor de FLC1 R121919 es eficaz para aliviar la depresión, síntomas depresivos, ansiedad y similares. (Journal of Psychiatric Research, 34:171-181 (2.000)).

Antagonista del receptor de FLC1 R121919 presenta una acción anti-ansiedad en ratas. (European Journal of Neuroscience, 13: 373-380 (2.001)).

Antagonista del receptor de FLC1 CP-154526 presenta acciones anti-depresivas y anti-ansiedad en ratas. (European Journal of Pharmacology, 492:195-201 (2.004))

(2) Síndrome del intestino irritable (SII)

Antagonista del receptor de FLC1 FLC (9-41) α -helicoidal inhibe hipercinesia intestinal de colon en pacientes de SII y reduce el dolor abdominal y la ansiedad. (Gut 2.004; 53: 958-964).

(3) Trastorno del sueño, insomnio

Antagonista del receptor de FLC1 R121919 inhibe el trastorno del sueño relacionado con el estrés, en particular en ratas con mucha ansiedad. (Journal of Psychiatric Research, 36:197-208 (2.002)).

(4) Dependencia del alcohol, síntomas de abstinencia del alcohol, dependencia de fármacos, síntomas de abstinencia de fármacos.

Antagonista del receptor de FLC1 CP-154526 inhibe la reaparición de comportamiento en busca de alcohol provocado por el estrés en ratas. (Psychopharmacology, 150: 317-324 (2.000)).

Antagonista del receptor de FLC1 FLC (9-41) α -helicoidal inhibe el comportamiento de ansiedad en ratas en abstinencia de etanol. (Brain Research, 605: 25-32 (1.993)).

Antagonista del receptor de FLC1 CP-154526 inhibe la reaparición de comportamiento en busca de droga (heroína, cocaína) provocado por el estrés en ratas. (Psychopharmacology, 137: 184-190 (1.998)).

Pretratamiento con antagonista del receptor de FLC1 CP-154526 inhibe los síntomas de la abstinencia a la morfina inducida por la naltrexona. (Journal of Neurochemistry, 74:199-208 (2.000)).

(5) Disfunción gastrointestinal relacionada con el estrés

Antagonista del receptor de FLC1 NBI-27914 inhibe la catarsis en ratas relacionada con el estrés de evitación del agua. (Brain Research, 893: 29-35 (2.001)).

(6) Anorexia nerviosa, trastorno de la alimentación

Antagonistas del receptor de FLC1 FLC (9-41) α -helicoidal y CRA1000 inhiben la reducción relacionada con el estrés en el consumo de alimentos. (Brain Research, 823: 221 -225 (1.999)).

(7) Íleo postoperatorio

Antagonista del receptor de FLC1 CP-154526 alivia el retraso del vaciado gástrico después de cirugía.

(Gastroenterology, 125: 654-659 (2.003)).

(8) Demencia, demencia senil de tipo Alzheimer, demencia multi-infarto, demencia senil

- 5 Antagonista del receptor de FLC1 CP-154526 inhibe la alteración del aprendizaje después de estrés agudo. (Behavioural Brain Research, 138: 207-213 (2.003)).

10 Antagonista del receptor de FLC1 FLC (9-41) α -helicoidal suprime el aumento relacionado con el estrés en amiloide- β intracerebral. (Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America, 104:10.673-10.678 (2.007)).

Antagonista del receptor de FLC1 NBI27914 inhibe niveles aumentados de A β y deposición de placas de A β inducidos por el estrés en ratones Tg2576 (Journal of Neurochemistry, 108: 165-175 (2.009)).

- 15 Antagonista del receptor de FLC1 antalarmina inhibe la fosforilación de tau en el hipocampo inducida por el estrés (Journal of Neuroscience, 27 (24): 6.552-6.562 (2.007)).

(9) Neuropatía isquémica, apoplejía

- 20 Antagonista del receptor de FLC1 FLC (9-41) α -helicoidal inhibe la encefalopatía isquémica y excitotóxica. (Brain Research, 656: 405-408 (1.994)).

(10) Neuropatía excitotóxica

- 25 Antagonista del receptor de FLC1 Asresina inhibe la neuropatía excitotóxica inducida por ácido kaínico. (Brain Research, 744:166-170 (1.997)).

(11) Convulsión, epilepsia

- 30 Antagonista del receptor de FLC1 NBI27914 inhibe el ataque del sistema límbico (convulsión y epilepsia inducida por administración de FLC). (Brain Research, 770: 89-95 (1.997)).

(12) Hipertensión arterial

- 35 Antagonista del receptor de FLC1 Antalarmina inhibe la hipertensión arterial inducida por administración intraventricular de FLC. (Brain Research, 881: 204-207 (2.000)).

40 Los compuestos y las sales de los mismos según la invención presentan un excelente antagonismo del receptor de FLC, como prueban los datos de actividad en los Ejemplos de Ensayo Farmacológico descritos más adelante. Así, basándose en las publicaciones ya mencionadas que demuestran una correlación entre antagonismo del receptor de FLC y los efectos de tratamiento o prevención de enfermedades, los compuestos o las sales de los mismos según la invención son útiles para el tratamiento o la prevención de enfermedades asociadas a FLC y/o receptores de FLC y son útiles en particular como agentes terapéuticos o profilácticos para depresión, síntomas depresivos, ansiedad, síndrome del intestino irritable, trastorno del sueño, insomnio, dependencia del alcohol, síntomas de abstinencia del alcohol, dependencia de fármacos, síntomas de abstinencia de fármacos, disfunción gastrointestinal relacionada con el estrés, anorexia nerviosa, trastorno de la alimentación, íleo postoperatorio, neuropatía isquémica, apoplejía, neuropatía excitotóxica, convulsión, epilepsia, hipertensión arterial, esquizofrenia, trastorno bipolar o demencia.

50 Descripción de Realizaciones

La presente invención se explicará ahora con detalle.

55 Por toda la presente memoria descriptiva, las fórmulas estructurales para los compuestos sólo presentarán un isómero específico por conveniencia, pero la invención incluye todos los isómeros tales como isómeros geométricos isómeros ópticos, estereoisómeros y tautómeros implicados por las estructuras de los compuestos, así como sus mezclas isoméricas y los compuestos pueden ser por lo tanto cualquiera de los isómeros o mezclas de los mismos en cualquier proporción deseada, sin que se limiten a las fórmulas que se muestran por conveniencia. Así, por ejemplo, los compuestos de la invención pueden existir como formas ópticamente activas o mezclas racémicas, todas las cuales se incluyen sin limitaciones según la invención y si mezclas racémicas o formas ópticamente activas, se pueden usar como mezclas con las formas ópticamente activas en cualquier proporción deseada.

65 También pueden existir cristales polimórficos y se puede usar cualquier forma de cristal o una mezcla del mismo sin ninguna restricción, así como formas amorfas y los compuestos de la invención también incluyen tanto hidrato como solvato (especialmente hidrato). La invención incluye además metabolitos del compuesto (I) según la invención, que son producidos por metabolismo (oxidación, reducción, hidrólisis, conjugación y similares) en el cuerpo. La invención

incluye aún además compuestos que produzcan el compuesto (I) según la invención por metabolismo (oxidación, reducción, hidrólisis, conjugación y similares) en el cuerpo (denominados profármacos).

5 Los significados de los términos y símbolos usados por toda la presente memoria descriptiva se explicarán ahora, seguido por una descripción más detallada de la invención.

10 El término "alquilo C1-6" usado por toda la presente memoria descriptiva se refiere a grupos alquilo de cadena lineal o ramificados C1-6 y como ejemplos específicos se pueden mencionar metilo, etilo, 1-propilo (n-propilo), 2-propilo (i-propilo), 2-metil-1-propilo (i-butilo), 2-metil-2-propilo (terc-butilo), 1-butilo (n-butilo), 2-butilo (s-butilo), 1-pentilo, 2-pentilo, 3-pentilo, 2-metil-1-butilo, 3-metil-1-butilo, 2-metil-2-butilo, 3-metil-2-butilo, 2,2-dimetil-1-propilo, 1-hexilo, 2-hexilo, 3-hexilo, 2-metil-1-pentilo, 3-metil-1-pentilo, 4-metil-1-pentilo, 2-metil-2-pentilo, 3-metil-2-pentilo, 4-metil-2-pentilo, 2-metil-3-pentilo, 3-metil-3-pentilo, 2,3-dimetil-1-butilo, 3,3-dimetil-1-butilo, 2,2-dimetil-1-butilo, 2-etil-1-butilo, 3,3-dimetil-2-butilo y 2,3-dimetil-2-butilo.

15 El término "cicloalquilo C3-6" usado por toda la presente memoria descriptiva se refiere a grupos hidrocarbonados alifáticos saturados monocíclicos C3-6 y como ejemplos específicos se pueden mencionar ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo.

20 Como ejemplos específicos del "cicloalquilo C3-6 con metilo" referido por toda la presente memoria descriptiva se pueden mencionar: 2-metilciclobutilo, 3-metilciclobutilo y 2-metilciclopropilo, entre los cuales se prefiere 2-metilciclopropilo.

25 Como ejemplos específicos del "tetrahidropirano" referido por toda la presente memoria descriptiva se pueden mencionar: tetrahidropiran-4-ilo y tetrahidropiran-3-ilo, prefiriéndose tetrahidropiran-4-ilo.

Como ejemplos específicos del "tetrahidropiranimetilo" referido por toda la presente memoria descriptiva se pueden mencionar (tetrahidropiran-4-il)metilo, (tetrahidropiran-3-il)metilo y (tetrahidropiran-2-il)metilo, entre los que se prefiere (tetrahidropiran-4-il)metilo.

30 Como ejemplos específicos del "tetrahidrofurilmetilo" referido por toda la presente memoria descriptiva se pueden mencionar (tetrahidrofuran-3-il)metilo y (tetrahidrofuran-2-il)metilo, prefiriéndose (tetrahidrofuran-3-il)metilo.

35 El término "ansiedad" usado en la presente memoria descriptiva se refiere no sólo a ansiedad en el sentido estricto, sino también a estados dentro del concepto general de ansiedad, tal como trastorno de ansiedad generalizado, trastorno de pánico, fobia, trastorno obsesivo compulsivo y trastorno por estrés post-traumático, así como enfermedades estrechamente relacionadas con la ansiedad.

40 El término "demencia" usado en la presente memoria descriptiva se refiere no sólo a demencia en el sentido estricto, sino también a afecciones dentro del concepto general de demencia, tales como demencia senil de tipo Alzheimer, demencia con infarto múltiple y demencia senil, así como enfermedades estrechamente relacionadas con la demencia.

45 Una "sal" usada en la presente memoria descriptiva no está restringida en particular siempre que esté formada con el compuesto de la invención, aunque es preferiblemente una sal farmacológicamente aceptable y como ejemplos específicos se pueden mencionar sales de ácidos inorgánicos, sales de ácidos orgánicos y sales de aminoácidos ácidos.

50 Una "sal" usada en la presente memoria descriptiva, a menos que se especifique de otro modo, puede formar una sal con una relación apropiada y no está restringido en particular el número de moléculas de ácido frente a una molécula del compuesto, sino preferiblemente aproximadamente 0,1 a aproximadamente 5 moléculas del ácido existen frente a una molécula del compuesto, más preferiblemente aproximadamente 0,5 a aproximadamente 2 moléculas del ácido existen frente a una molécula del compuesto e incluso más preferiblemente aproximadamente 0,5, aproximadamente 1 o aproximadamente 2 moléculas del ácido existen frente a una molécula del compuesto.

55 Como ejemplos preferidos de sales de ácidos inorgánicos se pueden mencionar hidrocloreuro, hidrobromuro, sulfato, nitrato y fosfato y como ejemplos preferidos de sales de ácidos orgánicos se pueden mencionar acetato, succinato, fumarato, malato, tartrato, citrato, lactato, estearato, benzoato, metanosulfonato y *p*-toluenosulfonato.

60 Como ejemplos preferidos de sales de aminoácidos ácidos se pueden mencionar aspartato y glutamato.

(Esquemas de producción general)

65 Los esquemas de producción general para compuestos según la invención se indicarán en líneas generales a continuación, aunque no se pretende que sean restrictivos. Los compuestos de partida y los reactivos usados en los esquemas de producción general para compuestos de la invención también pueden formar sales o solvatos

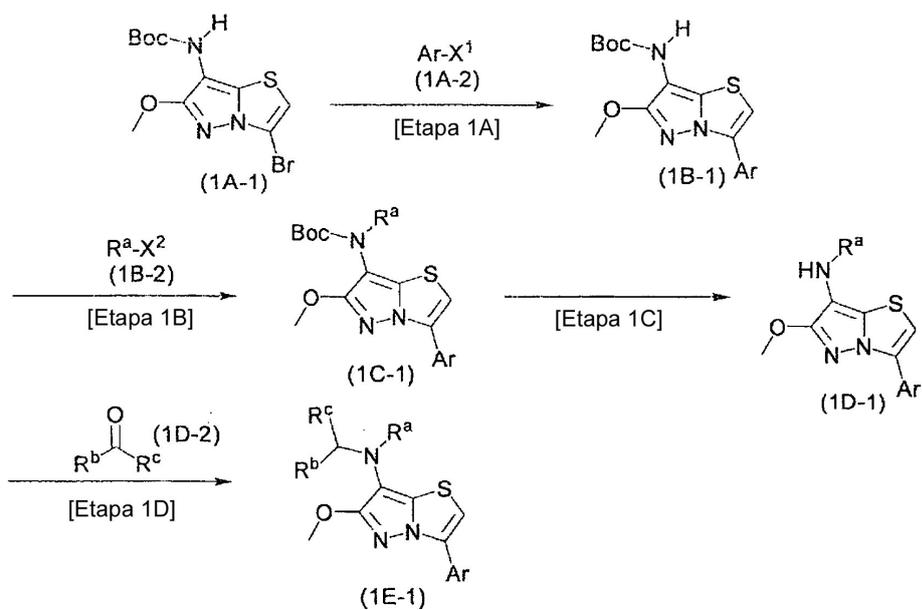
(especialmente hidratos).

Los compuestos representados por la fórmula (I) general de la invención pueden ser producidos por los siguientes esquemas de producción.

5

Esquemas de Producción 1

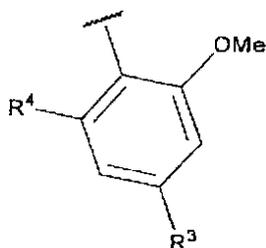
[Fórmula Química 3]



10

en los que Ar corresponde al grupo representado por la fórmula:

[Fórmula Química 4]



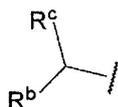
15

en el compuesto (I) descrito anteriormente;

R^a y el grupo representado por la fórmula:

20

[Fórmula Química 5]



25

cada uno corresponde independientemente a R^1 o R^2 anteriormente;

X^1 representa $B(OH)_2$ o similares;

X^2 representa un grupo saliente tal como yodo, bromo, cloro, metanosulfoniloxi o p-toluenosulfoniloxi y

30

Boc representa terc-butoxicarbonilo.

Etapa 1A

Esta es una etapa de hacer reaccionar compuesto (1A-1) y compuesto (1A-2) en un disolvente en presencia de una base y un catalizador de paladio para producir compuesto (1B-1).

5 La etapa se puede llevar a cabo con referencia a las condiciones de reacción descritas en la patente internacional WO 04/037822 (etapa 5-E de Procedimiento de Producción 5, Ejemplo 47) y en (2f) del Ejemplo 2 más adelante y similares.

10 Los compuestos representados por la fórmula general (1A-1) pueden ser producidos según (2e) del Ejemplo 2 y similares.

15 Para un compuesto representado por la fórmula general (1A-2) se puede usar un compuesto que puede ser producido en las condiciones de reacción descritas en la patente internacional WO 04/037822 (Ejemplos de Producción 29 y 33) y en los Ejemplos de Producción 1C(3) y 2C(6) y los Ejemplos 16(b) y 17(d) más adelante y similares. Para un compuesto representado por la fórmula general (1A-2) se puede usar cualquier compuesto comercialmente disponible o un compuesto que pueda ser producido fácilmente por un experto en la materia a partir de un compuesto comercialmente disponible.

20 La reacción se puede llevar a cabo bajo una corriente o en una atmósfera de un gas inerte tal como nitrógeno o argón.

25 El disolvente usado para la reacción no está restringido en particular siempre que se disuelvan los materiales de partida en algún grado y no interfiera con la reacción y los ejemplos incluyen disolventes alcohol tales como metanol, etanol y *n*-butanol, disolventes éter tales como tetrahidrofurano, 1,2-dimetoxietano, metil terc-butil éter, ciclopentil metil éter, dietil éter, diisopropil éter, dibutil éter, dicitlopentil éter, 1,2-dimetoxietano y 1,4-dioxano, disolventes hidrocarbonados aromáticos tales como benceno, tolueno, xileno y mesitileno, disolventes amida tales como N,N-dimetilformamida, disolventes hidrocarbonados alifáticos tales como heptano y hexano o 1-metil-2-pirrolidinona, agua y mezclas de los mismos, entre los que son disolventes preferidos agua, disolventes alcohol, disolventes hidrocarburos aromáticos, disolventes éter y mezclas de los mismos y son disolventes más preferidos un disolvente mezclado de etanol y tolueno o un disolvente mezclado de 1,2-dimetoximetano y agua.

35 La base usada en esta etapa no está restringida en particular y diferirá dependiendo del material de partida y el disolvente usado, pero los ejemplos incluyen bases inorgánicas tales como hidróxido de litio, hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, hidróxido de bario, carbonato de litio, carbonato de sodio, carbonato de potasio, hidrogenocarbonato de sodio, hidrogenocarbonato de potasio, carbonato de cesio, fluoruro de cesio y fluoruro de potasio, bases cíclicas tales como imidazol y piridina y aminas orgánicas tales como trietilamina y N,N-diisopropiletilamina, entre los que se prefieren carbonato de sodio y carbonato de potasio.

40 El catalizador de paladio no está restringido en particular siempre que no interfiera con la reacción y diferirá dependiendo del material de partida y el disolvente usado, pero como ejemplos preferidos se pueden mencionar tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0), acetato de paladio (II)/trifenilfosfina, acetato de paladio (II)/2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-trisisopropilbifenilo, cloruro de paladio (II), tris(dibencilidenoacetona)dipaladio (0)/tri-terc-butilfosfina y dicloro[1,1'-bis(difenilfosfina)-ferroceno]paladio (0).

45 La temperatura de reacción diferirá generalmente dependiendo de los materiales de partida, el disolvente y otros reactivos usados en la reacción, pero está preferiblemente entre 0°C y la temperatura de reflujo del disolvente (como la temperatura interna del reactor) y más preferiblemente 60°C-100°C.

50 El tiempo de reacción diferirá también, en general, dependiendo de los materiales de partida, el disolvente y otros reactivos usados en la reacción y de la temperatura de reacción, pero es preferiblemente 1-48 horas y más preferiblemente 1-6 horas a la temperatura de reacción mencionada después de adición de los reactivos.

55 El Compuesto (1A-2) se puede usar a 1-5 equivalentes molares y preferiblemente 1-3 equivalentes molares con respecto a un compuesto (1 A-1).

La base mencionada se puede usar a 1-10 equivalentes molares y preferiblemente 2-5 equivalentes molares con respecto a un compuesto (1 A-1).

60 El catalizador de paladio se puede usar a 0,01-1 equivalentes molares y preferiblemente 0,05-0,1 equivalentes molares con respecto a un compuesto (1A-1).

Etapa 1B

65 Esta es una etapa de hacer reaccionar compuesto (1B-1) y compuesto (1B-2) en un disolvente en presencia de una base para producir compuesto (1C-1).

La etapa se puede llevar a cabo con referencia a las condiciones de reacción descritas en la patente internacional WO 04/037822 (etapa 5-A del Procedimiento de Producción 5 y Ejemplo de Producción 24) y en (2 g) del Ejemplo 2 más adelante y similares.

5 La reacción se puede llevar a cabo bajo una corriente o en una atmósfera de un gas inerte tal como nitrógeno o argón.

10 El Compuesto (1B-2) puede ser un compuesto que pueda ser producido en las condiciones de reacción descritas en Ejemplo de Producción 1B más adelante y similares. El Compuesto (1B-2) puede ser un compuesto comercialmente disponible o un compuesto que pueda ser producido fácilmente por un experto en la materia a partir de un compuesto comercialmente disponible.

15 El disolvente usado para esta reacción no está restringido en particular siempre que disuelva los materiales de partida en cierto grado y no interfiera con la reacción y por ejemplo, se pueden usar disolventes nitrilo tales como acetonitrilo, disolventes éter tales como tetrahidrofurano, 1,2-dimetoxietano, metil terc-butil éter, ciclopentil metil éter, dietil éter, diisopropil éter, dibutil éter y dicitropentil éter, disolventes hidrocarburos aromáticos tales como benceno y tolueno, disolventes amida tales como N,N-dimetilformamida, disolventes hidrocarburos alifáticos tales como heptano y hexano, dimetilsulfóxido o mezclas de los mismos, entre los cuales se prefieren N,N-dimetilformamida y
20 dimetilsulfóxido.

25 La base usada para esta etapa no está restringida en particular y diferirá dependiendo del material de partida y el disolvente usado, pero como ejemplos se pueden mencionar bases inorgánicas tales como hidróxido de litio, hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, carbonato de litio, carbonato de sodio, carbonato de potasio, hidrogenocarbonato de sodio, hidrogenocarbonato de potasio y carbonato de cesio, bases organometálicas tales como terc-butóxido de potasio, butil litio, metil-litio, bis(trimetilsilil)amida de litio, bis(trimetilsilil)amida de sodio y bis(trimetilsilil)amida de potasio, bases hidruro tales como hidruro de litio, hidruro de sodio e hidruro de potasio, bases cíclicas tales como imidazol, piridina y 4-dimetilaminopiridina y aminas orgánicas tales como trietilamina y N,N-diisopropiletilamina, entre los cuales se prefieren hidruro de sodio e hidróxido de sodio.

30 La temperatura de reacción diferirá generalmente dependiendo de los materiales de partida, el disolvente y otros reactivos usados en la reacción, pero es preferiblemente 0°C-80°C (como la temperatura interna del reactor).

35 El tiempo de reacción diferirá en general dependiendo de los materiales de partida, el disolvente y los otros reactivos usados en la reacción y de la temperatura de reacción, pero preferiblemente la agitación se realiza durante 1-8 horas a la temperatura de reacción mencionada después de adición de los reactivos.

El Compuesto (1B-2) se puede usar a 1-5 moles con respecto a un compuesto (1B-1).

40 La base se puede usar a 1-5 equivalentes molares y preferiblemente 1,5 equivalentes molares con respecto a un compuesto (1B-1).

Etapa 1C

45 Esta es una etapa de tratamiento ácido del compuesto (1C-1) para producir compuesto (1D-1).

La etapa se puede llevar a cabo con referencia a las condiciones de reacción descritas en la patente internacional WO 04/037822 (etapa 5-B del Procedimiento de Producción 5 y Ejemplo de Producción 24) y en (2 g) del Ejemplo 2 más adelante y similares.

50 Esta etapa se puede llevar a cabo en la presencia o en la ausencia de un disolvente y cuando se usa un disolvente, el disolvente usado para la reacción no está restringido en particular siempre que pueda disolver los materiales de partida en cierto grado y no interfiera con la reacción y los ejemplos incluyen disolventes éter tales como tetrahidrofurano, 1,2-dimetoxietano, metil terc-butil éter, ciclopentil metil éter, dietil éter, diisopropil éter, dibutil éter, dicitropentil éter y 1,4-dioxano, disolventes hidrocarburos aromáticos tales como benceno y tolueno, disolventes hidrocarburos alifáticos tales como heptano y hexano, acetato de etilo, disolventes halogenados tales como diclorometano, acetonitrilo y mezclas de los mismos, prefiriéndose diclorometano.

60 El ácido usado en esta etapa puede ser: ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido trifluoroacético o similares, prefiriéndose ácido trifluoroacético.

La temperatura de reacción diferirá generalmente dependiendo de los materiales de partida, el disolvente y otros reactivos usados en la reacción, pero es preferiblemente 0°C-40°C (como la temperatura interna del reactor).

65 El tiempo de reacción también diferirá en la mayoría de los casos dependiendo de los materiales de partida, el

disolvente y los otros reactivos usados en la reacción y de la temperatura de reacción, pero preferiblemente la agitación se realiza durante 1-8 horas a la temperatura de reacción ya mencionada después de adición de los reactivos.

- 5 El ácido se puede usar en una cantidad de 1 mol o más con respecto a compuesto (1C-1) y también se puede usar un gran exceso de ácido como el disolvente de reacción.

10 El producto de la etapa 1B y la etapa 1C se puede usar como material de partida para la etapa posterior sin ninguna purificación especial, con sólo un procedimiento de simple tratamiento de la mezcla de reacción y separando por destilación el disolvente, similar a (2 g) en el Ejemplo 2 descrito más adelante.

Etapa 1D

- 15 Esta es una etapa de hacer reaccionar compuesto (1D-1) y compuesto (1D-2) en un disolvente, en presencia de un agente reductor y en la presencia o en la ausencia de un ácido, para producir compuesto (1E-1).

20 La etapa se puede llevar a cabo con referencia a las condiciones de reacción descritas en la patente internacional WO 04/037822 (etapa 5-C del Procedimiento de Producción 5 y Ejemplo de Producción 24) y en (2 g) del Ejemplo 2 y similares.

La reacción se puede llevar a cabo bajo una corriente o en una atmósfera de un gas inerte tal como nitrógeno o argón.

25 El Compuesto (1D-2) puede ser un compuesto aldehído o compuesto cetona como se definió anteriormente y se puede usar un compuesto que puede ser producido en las condiciones de reacción descritas en el Ejemplo de Producción 1A más adelante y similares, un compuesto comercialmente disponible o un compuesto que pueda ser producido fácilmente por un experto en la materia a partir de un compuesto comercialmente disponible usando métodos ordinarios.

30 El disolvente usado para esta reacción no está restringido en particular siempre que disuelva los materiales de partida en cierto grado y no interfiera con la reacción y como ejemplos se pueden mencionar disolventes alcohol tales como metanol y etanol, disolventes éter tales como tetrahidrofurano, 1,2-dimetoxietano, metil terc-butil éter, ciclopentil metil éter, dietil éter, diisopropil éter, dibutil éter y dicitlopentil éter o ácido acético y similares, cualquiera de los cuales se puede usar solo o como disolventes mezclados.

35 El agente reductor puede ser un agente reductor que se use comúnmente para aminación reductora entre compuestos carbonílicos y aminocompuestos y no está restringido en particular para esta reacción y se pueden mencionar como ejemplos α -picolinoborano, triacetoxiborohidruro de sodio y borohidruro de sodio.

40 El ácido usado para la reacción puede ser ácido trifluoroacético, ácido acético y similares.

45 La temperatura de reacción diferirá generalmente dependiendo de los materiales de partida, el disolvente y otros reactivos usados en la reacción, pero es preferiblemente entre 0°C y la temperatura de reflujo del disolvente (como la temperatura interna del reactor) y es más preferiblemente temperatura ambiente.

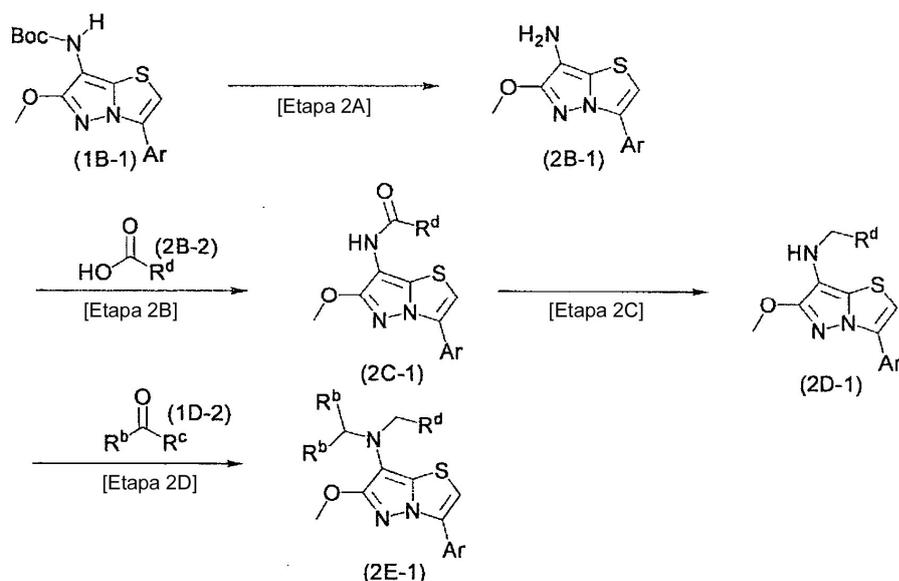
El tiempo de reacción también diferirá, en general, dependiendo de los materiales de partida, el disolvente y otros reactivos usados en la reacción y de la temperatura de reacción, pero es preferiblemente 1-48 horas y más preferiblemente 1-6 horas a la temperatura de reacción ya mencionada después de adición de los reactivos.

50 El agente reductor se puede usar a 0,5-3 equivalentes molares y preferiblemente 1-2 equivalentes molares con respecto a un compuesto (1D-1).

55 El Compuesto (1D-2) se puede usar a 1-5 equivalentes molares y preferiblemente 1-2 equivalentes molares con respecto a un compuesto (1D-1).

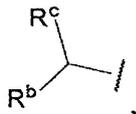
Esquemas de Producción 2

[Fórmula Química 6]



en los que Ar es un grupo representado por la fórmula:

5 [Fórmula Química 7]



Boc tiene la misma definición que anteriormente y

el grupo representado por $R^d\text{-CH}_2\text{-}$ corresponde a R^1 o R^2 .

10

Etapa 2A

Esta es una etapa de tratamiento ácido de compuesto (1B-1) para producir compuesto (2B-1).

15

Esta etapa se puede llevar a cabo en las condiciones de reacción descritas para la etapa 1C del Esquema de Producción 1 o con referencia a las condiciones de reacción descritas en (12a) del Ejemplo 12 más adelante y similares.

20

El disolvente usado para la reacción no está restringido en particular siempre que disuelva los materiales de partida en cierto grado y no interfiera con la reacción y se puede usar por ejemplo, acetato de etilo, agua o un disolvente mezclado de los mismos.

25

El ácido usado en esta etapa puede ser: ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido trifluoroacético y similares, pero es preferiblemente una disolución de ácido clorhídrico en acetato de etilo o ácido trifluoroacético.

30

La temperatura de reacción diferirá generalmente dependiendo de los materiales de partida, el disolvente y otros reactivos usados en la reacción, pero es preferiblemente 0°C - 40°C .

El tiempo de reacción también diferirá, en general, dependiendo de los materiales de partida, el disolvente y otros reactivos usados en la reacción y de la temperatura de reacción, pero es preferiblemente 1-48 horas y más preferiblemente 1-6 horas a la temperatura de reacción ya mencionada después de adición de los reactivos.

35

El ácido se puede usar en una cantidad de 1 mol o más con respecto a compuesto (1B-1) y también se puede usar un gran exceso de ácido como el disolvente de reacción.

Etapa 2B

40

Esta es una etapa de hacer reaccionar compuesto (2B-1) y compuesto (2B-2) en un disolvente en presencia de un agente de condensación para producir compuesto (2C-1).

Esta etapa se puede llevar a cabo con referencia a las condiciones de reacción descritas en (12b) del Ejemplo 12 más adelante y similares.

Como compuestos representados por la fórmula general (2B-2), se puede usar un compuesto comercialmente disponible o un compuesto que pueda ser producido fácilmente por un experto en la materia a partir de un compuesto comercialmente disponible.

5 La reacción se puede llevar a cabo bajo una corriente o en una atmósfera de un gas inerte tal como nitrógeno o argón.

10 El disolvente usado para la reacción no está restringido en particular siempre que pueda disolver los materiales de partida en cierto grado y no interfiera con la reacción y los ejemplos incluyen disolventes éter tales como tetrahidrofurano, 1,2-dimetoxietano, metil terc-butil éter, ciclopentil metil éter, dietil éter, diisopropil éter, dibutil éter, dicitopentil éter, 1,2-dimetoxietano y 1,4-dioxano, disolventes amida tales como N,N-dimetilformamida y un disolvente mezclado de los mismos.

15 El agente de condensación para esta etapa diferirá dependiendo de los materiales de partida y el disolvente usado y no está restringido en particular y los ejemplos incluyen carbodiimida soluble en agua (hidrocloruro de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida), 1-hidroxibenzotriazol y una mezcla de los mismos.

20 La temperatura de reacción diferirá generalmente dependiendo de los materiales de partida, el disolvente y otros reactivos usados en la reacción, pero es preferiblemente 0°C-40°C.

El tiempo de reacción también diferirá en la mayoría de los casos dependiendo de los materiales de partida, el disolvente y los otros reactivos usados en la reacción, y de la temperatura de reacción, pero es preferiblemente 1-48 horas a la temperatura ya mencionada después de adición de los reactivos.

25 El Compuesto (2B-2) se puede usar a 1-5 equivalentes molares y preferiblemente 1-1,5 equivalentes molares con respecto a un compuesto (2B-1).

El agente de condensación se puede usar a 1-10 equivalentes molares con respecto a compuesto (2B-1).

30 Etapa 2C

Esta es una etapa de reducción de compuesto (2C-1) en un disolvente en presencia de un agente reductor para producir compuesto (2D-1).

35 La etapa se puede llevar a cabo con referencia a las condiciones de reacción descritas en (12c) del Ejemplo 12 más adelante y similares.

40 La reacción se puede llevar a cabo bajo una corriente o en una atmósfera de un gas inerte tal como nitrógeno o argón.

45 El disolvente usado para la reacción no está restringido en particular siempre que pueda disolver los materiales de partida en cierto grado y no interfiera con la reacción, y los ejemplos incluyen disolventes éter tales como tetrahidrofurano, 1,2-dimetoxietano, metil terc-butil éter, ciclopentil metil éter, dietil éter, diisopropil éter, dibutil éter, dicitopentil éter, 1,2-dimetoxietano y 1,4-dioxano, entre los cuales se prefiere tetrahidrofurano.

El agente reductor para esta etapa diferirá dependiendo de los materiales de partida y el disolvente usado y no está restringido en particular, y los ejemplos incluyen borano y una disolución de borano en tetrahidrofurano.

50 La temperatura de reacción diferirá generalmente dependiendo de los materiales de partida, el disolvente y otros reactivos usados en la reacción, pero es preferiblemente de 0°C a la temperatura de reflujo del disolvente (como la temperatura interna del reactor).

55 El tiempo de reacción también diferirá en la mayoría de los casos dependiendo de los materiales de partida, el disolvente y los otros reactivos usados en la reacción y de la temperatura de reacción, pero es preferiblemente 1-24 horas a la temperatura ya mencionada después de adición de los reactivos.

El agente reductor se puede usar a 1-10 equivalentes molares y preferiblemente 2-5 equivalentes molares con respecto a un compuesto (2C-1).

60 El producto de la etapa 2C se puede usar como material de partida para la etapa posterior sin ninguna purificación especial, con sólo un procedimiento de simple tratamiento de la disolución de reacción y separando por destilación el disolvente, similar a (12c) en el Ejemplo 12 descrito más adelante.

65 Etapa 2D

Esta es una etapa en que se hacen reaccionar compuesto (2D-1) y compuesto (1D-2) para obtener compuesto (2E-1).

5 Las condiciones de reacción para esta etapa pueden ser las mismas condiciones por el mismo procedimiento que en la etapa 1D del Esquema de Producción 1.

Quando se completa la reacción en cada etapa de los procedimientos descritos anteriormente, el compuesto diana de cada etapa se puede recuperar de la mezcla de reacción por un método ordinario.

10 [Método de tratamiento de reacción]

15 Cuando la mezcla de reacción es un líquido, por ejemplo, se vuelve a llevar la mezcla de reacción a temperatura ambiente o se enfriaba sobre hielo si se desea y se neutraliza con un ácido, álcali, agente de oxidación o agente reductor, apropiado, seguido por adición de agua y un disolvente orgánico con el que sea inmiscible y no reaccione con el compuesto diana, tal como acetato de etilo. Después de agitar cuidadosamente la mezcla, se deja reposar para separación y se separa la capa de la bicapa que resulta que contiene el compuesto diana. A continuación, se añade un disolvente que es inmiscible con la capa obtenida y no reacciona con el compuesto diana y después se lavó la capa que contenía el compuesto diana y se separó. Cuando la capa es una capa orgánica, se puede secar usando un desecante tal como sulfato de magnesio anhidro o sulfato de sodio anhidro y el disolvente se separa por destilación para obtener el compuesto diana. Cuando la capa es una capa acuosa, se puede desalar de manera eléctrica y después liofilizar para obtener el compuesto diana.

20 Cuando la mezcla de reacción completa es un líquido, puede ser posible recuperar el compuesto diana simplemente separando por destilación los componentes distintos del compuesto diana (por ejemplo, disolvente, reactivos, etc.) a presión ordinaria o a presión reducida.

25 Cuando el compuesto diana precipita solo como un sólido o cuando la mezcla de reacción completa es un líquido y el compuesto diana precipita solo como un sólido durante el procedimiento de recogida, se puede recoger primero el compuesto diana por un método de filtración, lavar el compuesto diana recogido con un disolvente orgánico o inorgánico adecuado y realizar el secado como sea adecuado para obtener el compuesto diana.

30 Por otra parte, cuando los reactivos o el catalizador son los únicos sólidos presentes o cuando los reactivos o el catalizador precipitan solos como sólido durante el tratamiento de la mezcla de reacción, con el compuesto diana que queda disuelto en disolución, los reactivos o el catalizador se pueden retirar primero por un método de filtración, lavar los reactivos o el catalizador retirados con un disolvente orgánico o inorgánico adecuado y combinar los productos lavados obtenidos con las aguas madres para obtener una mezcla líquida, que se puede tratar después de la misma manera que en el caso de que la mezcla de reacción completa sea un líquido, para obtener el compuesto diana.

35 La mezcla de reacción se puede usar directamente para etapas posteriores sin aislamiento del compuesto diana en casos donde los componentes distintos del compuesto diana en la mezcla de reacción no inhibían la reacción en las etapas posteriores.

40 [Procedimiento de purificación]

La pureza del compuesto diana recogido por los métodos anteriores se puede incrementar llevando a cabo de manera apropiada recristalización, diversos métodos de cromatografía o destilación.

45 Cuando el compuesto diana recogido es un sólido, la pureza del compuesto diana puede ser mejorada normalmente por recristalización. Durante la recristalización se puede usar un simple disolvente o una mezcla de múltiples disolventes que no reaccione con el compuesto diana. Específicamente, el compuesto diana se puede disolver primero a temperatura ambiente o con calentamiento en el simple disolvente o mezcla de disolventes que no reaccione con el compuesto diana. Se puede enfriar después la mezcla obtenida con agua de hielo o similar o dejar reposar a temperatura ambiente para causar la precipitación del compuesto diana de la mezcla.

50 Cuando el compuesto diana recogido es un sólido o líquido, la pureza del compuesto diana se puede mejorar por diversos métodos de cromatografía. En la mayoría de los casos se puede usar un gel de sílice débilmente ácido tal como gel de sílice 60 (malla 70-230 o malla 340-400) por Merck, Ltd. o BW-300 (malla 300) por Fuji Silysia Chemical, Ltd. Si el compuesto diana es básico, se puede usar gel de sílice recubierto con propilamina (malla 200-350) por Fuji Silysia Chemical, Ltd. o similares. Si el compuesto diana es dipolar o requiere elución con un disolvente muy polar tal como metanol, se puede usar NAM-200H o NAM-300H por Nagara Science Co., Ltd. Usando estos geles de sílice, se puede eluir el compuesto diana en un simple disolvente o mezcla de disolventes que no reaccione con el compuesto diana y separa el disolvente por destilación para obtener el compuesto diana con pureza mejorada.

65

Cuando el compuesto diana recogido es un líquido, la pureza del compuesto diana también se puede mejorar por destilación. La temperatura y el grado de presión reducida se pueden ajustar como sea apropiado dependiendo del compuesto diana, para obtener el compuesto diana por un método de destilación ordinario.

5 Cuando un compuesto de la invención se obtiene en forma libre, se puede transformar en una sal aceptable del compuesto por un método ordinario.

10 En cambio, cuando se obtiene un compuesto de la invención como una sal, se puede transformar en la forma libre del compuesto por un método ordinario.

15 Diversos isómeros (por ejemplo, isómeros geométricos, isómeros ópticos, isómeros rotacionales, estereoisómeros, tautómeros y similares) obtenidos para compuestos de la invención se pueden purificar y aislar usando medios de separación ordinarios tales como, por ejemplo, recristalización, un método de sal de diastereómero, resolución enzimática o diversos métodos de cromatografía (por ejemplo, cromatografía de capa fina, cromatografía de columna, cromatografía de gases, etc.).

[Formulación]

20 Cuando se tiene que usar un compuesto de la invención como un fármaco, el compuesto de la invención se usará normalmente después de mezcla y formulación con aditivos apropiados. Sin embargo, esto no niega el uso de los compuestos de la invención en formas volumétricas como fármacos.

25 Como aditivos se pueden mencionar excipientes, aglutinantes, lubricantes, disgregantes, agentes colorantes, correctores del sabor, emulsionantes, tensioactivos, agentes auxiliares de disolución, agentes de suspensión, agentes isotonzantes, agentes amortiguadores, agentes antisépticos, antioxidantes, estabilizantes, aceleradores de absorción y similares que se usan comúnmente en fármacos y éstos también se pueden usar en combinaciones apropiadas como se desee.

30 Como ejemplos de excipientes se pueden mencionar: lactosa, azúcar suave blanca, glucosa, almidón de maíz, manitol, sorbitol, almidón, almidón pregelatinizado, dextrina, celulosa cristalina, anhídrido silícico ligero, silicato de aluminio, silicato de calcio, aluminometasilicato de magnesio, hidrogenofosfato de calcio y similares.

35 Como ejemplos de aglutinantes se pueden mencionar: alcohol polivinílico, metilcelulosa, etilcelulosa, goma arábiga, tragacanto, gelatina, goma laca, hidroxipropilmetilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, carboximetilcelulosa de sodio, polivinilpirrolidona, macrogol y similares.

40 Como ejemplos de lubricantes se pueden mencionar: estearato de magnesio, estearato de calcio, estearilfumarato de sodio, talco, polietilenglicol, sílice coloidal y similares.

45 Como ejemplos de disgregantes se pueden mencionar: celulosa cristalina, agar, gelatina, carbonato de calcio, hidrogenocarbonato de sodio, citrato de calcio, dextrina, pectina, hidroxipropilcelulosa poco sustituida, carboximetilcelulosa, carboximetilcelulosa cálcica, croscarmelosa sódica, carboximetilalmidón, carboximetilalmidón sódico y similares.

50 Como agentes colorantes se pueden mencionar los homologados para adición a productos farmacéuticos, tales como sesquióxido de hierro, sesquióxido de hierro amarillo, calamina, caramelo, β -caroteno, óxido de titanio, talco, riboflavina, fosfato de sodio, laca de aluminio amarilla y similares.

55 Como correctores del sabor se pueden mencionar: polvo de cacao, mentol, polvos aromáticos, esencia de menta, alcanfor, polvo de canela y similares.

60 Como agentes emulsionantes o tensioactivos se pueden mencionar esteariltriectanolamina, laurilsulfato de sodio, ácido laurilaminopropiónico, lecitina, monoestearato de glicerina, ésteres de sacarosa y ácidos grasos, ésteres de glicerina y ácidos grasos y similares.

65 Como agentes auxiliares de disolución se pueden mencionar: polietilenglicol, propilenglicol, benzoato de bencilo, etanol, colesterol, triectanolamina, carbonato de sodio, citrato de sodio, polisorbato 80, nicotinamida y similares.

60 Como agentes de suspensión se pueden mencionar los tensioactivos ya mencionados, así como polímeros hidrófilos tales como alcohol polivinílico, polivinilpirrolidona, metilcelulosa, hidroximetilcelulosa, hidroxietilcelulosa e hidroxipropilcelulosa.

65 Como agentes isotonzantes se pueden mencionar: glucosa, cloruro de sodio, manitol, sorbitol y similares.

65 Como agentes amortiguadores se pueden mencionar disoluciones amortiguadoras de fosfato, acetato, carbonato y

citrato.

Como agentes antisépticos se pueden mencionar: metilparabén, propilparabén, clorobutanol, alcohol bencílico, alcohol fenético, ácido deshidroacético, ácido sórbico y similares.

5

Como antioxidantes se pueden mencionar: sulfito, ácido ascórbico, α -tocoferol y similares.

Como estabilizantes se pueden mencionar los usados comúnmente en fármacos.

10

Como aceleradores de absorción también se pueden mencionar los comúnmente usados en fármacos.

Como formulaciones se pueden mencionar formas orales tales como comprimidos, polvos, gránulos, cápsulas, jarabes, tabletas e inhalantes; preparaciones externas tales como supositorios, pomadas, ungüentos para los ojos, esparadrapos, colirios, gotas nasales, gotas para los oídos, cataplasmas, lociones y similares e inyecciones.

15

Las formas orales ya mencionadas se pueden formular con combinaciones apropiadas de los aditivos mencionados anteriormente. Sus superficies también pueden estar recubiertas si es necesario.

20

Las preparaciones externas ya mencionadas se pueden formular con combinaciones apropiadas de los aditivos mencionados anteriormente y especialmente excipientes, aglutinantes, correctores del sabor, emulsionantes, tensioactivos, agentes auxiliares de disolución, agentes de suspensión, agentes isotonzantes, agentes antisépticos, antioxidantes, estabilizantes y aceleradores de absorción.

25

También se pueden formular inyecciones con combinaciones apropiadas de los aditivos mencionados anteriormente y especialmente emulsionantes, tensioactivos, agentes auxiliares de disolución, agentes de suspensión, agentes isotonzantes, agentes amortiguadores, agentes antisépticos, antioxidantes, estabilizantes y aceleradores de absorción.

30

La dosis de un fármaco según la invención diferirá dependiendo de la importancia de los síntomas, la edad del paciente, el género y el peso corporal, tipo de forma farmacéutica/sal, sensibilidad del paciente a los fármacos y naturaleza específica de la enfermedad, pero la dosis al día para adultos será generalmente 30 μ g a 10 g (preferiblemente 0,1 mg a 1 g) para administración oral, 30 μ g a 20 g (preferiblemente 100 μ g a 10 g) para aplicación externa y 30 μ g a 1 g (preferiblemente 100 μ g a 1 g) para inyección o administrada en una sola vez o dividida en varias dosis.

35

Estos valores son las cantidades administradas reales en el caso de formulaciones orales e inyecciones y son las cantidades realmente absorbidas por el cuerpo en el caso de formulaciones externas.

Ejemplos

40

Los compuestos de la invención se pueden producir por los procedimientos descritos en los siguientes ejemplos y los efectos de los compuestos se pueden confirmar por los métodos descritos en los siguientes ejemplos de ensayo.

45

Los compuestos mencionados con referencia a documentos publicados fueron producidos de la manera descrita en esos documentos.

Los símbolos usados por toda la presente memoria descriptiva representan los siguientes.

50

RMN de ^1H : Resonancia magnética nuclear del protón

δ: Desplazamiento químico

s: singlete

55

d: doblete

t: triplete

60

c: cuartete

m: multiplete

dd: doblete de doblete

65

s a: singlete ancho

sept: septete

J: constante de acoplamiento

5

Hz: Hertzio

M: mol/l

10 *n* -: normal

s -: secundario

terc -: terciario (terciario)

15

N: Normalidad

CDCl₃: deuterio-cloroformo

20 DMSO-d₆: deuterio-dimetilsulfóxido

DMF: N,N-Dimetilformamida

DME: 1,2-Dimetoxietano

25

THF: Tetrahidrofurano

DMSO: Dimetilsulfóxido

30 NMP: N-Metilpirrolidinona

WSCD: Carbodiimida soluble en agua, hidrocloreto de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida [CAS N° 25952-53-8]

35 4AMS: Tamices moleculares 4A (tamaño de poro: 4 angstrom)

Me: Metilo

EGTA: Ácido glicol éter diaminotetraacético (ácido O,O'-bis(2-aminoetil)etilenglicol-N,N,N',N'-tetraacético)

40

BSA: Albúmina de suero bovino

"A presión reducida" significa condiciones con aproximadamente 133 a 6.666 Pa (1 a 50 mm de Hg) por el uso de una bomba de vacío, una bomba de chorro de agua, etc.

45

A menos que se especifique de otro modo, el "gel de sílice" en "cromatografía de columna sobre gel de sílice" mencionado por todos los ejemplos es Gel de Sílice 60 (malla 70-230 o malla 340-400) por Merck, Ltd., FLASH+Cartridge (KP-SIL, tamaño de poro: 60 angstrom, tamaño de partícula: 32-63 μm) por Biotage o Cartridge (Hi-Flash, tamaño de poro: 60 angstrom, tamaño de partícula: 40 μm) por Yamazen.

50

También a menos que se especifique de otro modo, el "gel de sílice (NH)" en "cromatografía de columna sobre gel de sílice (NH)" mencionado por todos los ejemplos es gel de sílice recubierta de propilamina (malla de 200-350) por Fuji Silysia Chemical, Ltd. o Cartridge (Hi-Flash Amino, tamaño de poro: 60 angstrom, tamaño de partícula: 40 μm) por Yamazen.

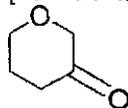
55

El término "temperatura ambiente" se refiere a un intervalo de aproximadamente 10°C a 35°C. Los valores de porcentaje son porcentajes en peso, a menos que se especifique de otro modo.

[Ejemplo de Producción 1A] Dihidro-2H-piran-3(4H)-ona

60

[Fórmula Química 8]



A una mezcla de cloruro de oxalilo (2,28 ml, 26,6 mmol) y diclorometano (40 ml) se añadió una mezcla de DMSO

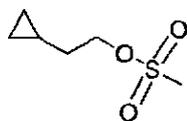
(3,78 ml, 53,2 mmol) y diclorometano (20 ml) mientras se agitaba a -78°C y la mezcla se agitó a -78°C durante 30 minutos. Después de añadir a esta mezcla una mezcla de tetrahidropiran-3-ol (sintetizado según el método descrito en Tetrahedron, 60, 10.411-10.418, 2.004) (1,36 g, 13,3 mmol) y diclorometano (20 ml) a -78°C , se agitó la mezcla resultante a -78°C durante 30 minutos, después de lo cual se añadió trietilamina (11,1 ml, 79,8 mmol) y se continuó la agitación durante 2 horas mientras se elevaba lentamente la temperatura a 0°C .

Se añadieron salmuera y dietil éter a la mezcla y después de suficiente agitación, se separó la capa orgánica y se lavó la capa orgánica con salmuera y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. Se filtró después la mezcla y se separó por destilación el disolvente en el líquido filtrado a presión reducida para obtener el compuesto del título (1,62 g, 16,2 mmol).

RMN de ^1H (CDCl_3) δ : 2,07-2,14 (m, 2H), 2,54 (t, $J = 6,8$ Hz, 2H), 3,82-3,88 (m, 2H), 4,03 (s, 2H).

[Ejemplo de Producción 1B] 2-Ciclopropiletilmetanosulfonato

[Fórmula Química 9]

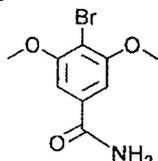


A una mezcla de 2-ciclopropiletanol (5,35 g, 62,1 mmol) y diclorometano (107 ml) se añadió cloruro de metanosulfonilo (5,29 ml, 68,3 mmol) y trietilamina (13,1 ml, 93,1 mmol) en ese orden mientras se agitaba sobre hielo y se agitó la mezcla resultante durante 1 hora. Se añadieron después agua y acetato de etilo a la mezcla de reacción. Después de agitar cuidadosamente la mezcla, se separó la capa orgánica y se lavó la capa orgánica con salmuera y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. Se filtró después la mezcla y se separó por filtración el disolvente en el líquido filtrado a presión reducida para obtener el compuesto del título (10,3 g, 62,7 mmol).

RMN de ^1H (CDCl_3) δ : 0,10-0,16 (m, 2H), 0,48-0,55 (m, 2H), 0,72-0,83 (m, 1H), 1,65 (c, $J = 6,8$ Hz, 2H), 3,01 (s, 3H), 4,29 (t, $J = 6,8$ Hz, 2H).

[Ejemplo de Producción 1C (1)] 4-Bromo-3,5-dimetoxibenzamida

[Fórmula Química 10]

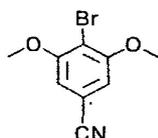


A una mezcla de ácido 4-bromo-3,5-dimetoxibenzoico (15 g, 57,6 mmol) y THF (200 ml) se añadieron trietilamina (9,63 ml, 69,0 mmol) y cloroformiato de etilo (5,79 ml, 60,6 mmol) mientras se agitaba sobre hielo y se agitó la mezcla resultante durante 20 minutos mientras se enfriaba sobre hielo. Después de añadir amoníaco acuoso al 28% a la mezcla y agitar a temperatura ambiente durante 2 horas, se añadió además acetato de etilo. Después de agitar cuidadosamente después la mezcla, se separó la capa orgánica y se lavó la capa orgánica con salmuera y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. Se filtró la mezcla y el disolvente en el líquido filtrado se separó por destilación a presión reducida. Se lavó el residuo obtenido (sólido) con dietil éter y se recogió por filtración para obtener el compuesto del título (11,8 g, 45,4 mmol).

RMN de ^1H (CDCl_3) δ : 3,95 (s, 6H), 7,00 (s, 2H).

[Ejemplo de Producción 1C (2)] 4-Bromo-3,5 -dimetoxibenzonitrilo

[Fórmula Química 11]



Después de añadir tolueno (20 ml), DMF (5 ml) y cloruro de tionilo (3,36 ml, 46,1 mmol) a 4-bromo-3,5-dimetoxibenzamida (4 g, 15,4 mmol) en ese orden, se agitó la mezcla a 50°C durante 1 hora. Se añadió agua de hielo a la mezcla a temperatura ambiente y después se añadió acetato de etilo. Después de agitar cuidadosamente

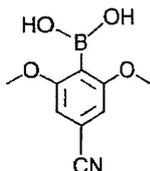
la mezcla, se separó la capa orgánica y se lavó la capa orgánica con salmuera y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. Se filtró la mezcla y después se separó por destilación el disolvente en el líquido filtrado a presión reducida.

5 El residuo obtenido (sólido) se lavó con dietil éter/n-heptano (1/1) para obtener el compuesto del título (2,08 g, 8,59 mmol).

RMN de ^1H (CDCl_3) δ : 3,93 (s, 6H), 6,82 (s, 2H).

10 [Ejemplo de Producción 1C (3)] Ácido (4-ciano-2,6-dimetoxifenil)borónico

[Fórmula Química 12]



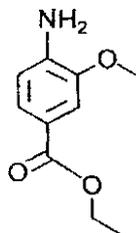
15 A una mezcla de 4-bromo-3,5-dimetoxibenzonitrilo (2 g, 8,26 mmol) y THF (60 ml) se añadió n-butilitio (disolución 1,58 M en n-hexano: 5,48 ml, 8,68 mmol) mientras se agitaba a -100°C y se continuó la agitación a -100°C durante 30 minutos. Después de añadir después borato de trimetilo (1,84 ml, 16,5 mmol), la agitación se continuó durante 4 horas mientras se elevaba la temperatura a -20°C . Se añadió después una disolución acuosa saturada de cloruro de amonio y ácido clorhídrico 1 N a la mezcla de reacción y se añadió acetato de etilo.

20 Después de agitar cuidadosamente la mezcla, se separó la capa orgánica y se lavó la capa orgánica con salmuera y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. Se filtró la mezcla y después se separó por destilación el disolvente en el líquido filtrado a presión reducida. El residuo obtenido (sólido) se lavó con n-heptano para obtener el compuesto del título (1,43 g, 6,91 mmol).

25 RMN de ^1H (CDCl_3) δ : 3,96 (s, 6H), 6,89 (s, 2H), 7,01 (s, 2H).

[Ejemplo de Producción 2C (1)] 4-Amino-3-metoxibenzoato de etilo

[Fórmula Química 13]



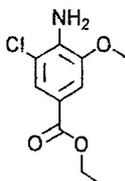
30 A una mezcla de ácido 4-amino-3-metoxibenzoico (15 g, 89,7 mmol) y etanol (170 ml) se añadió ácido sulfúrico concentrado (5 ml) y se calentó la mezcla a reflujo durante 7 horas. Se devolvió después la mezcla de reacción a temperatura ambiente. El disolvente en el líquido filtrado se separó por destilación a presión reducida. Se añadieron agua, una disolución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio y acetato de etilo, al residuo.

35 Después de agitar cuidadosamente la mezcla, se separó la capa orgánica y se lavó la capa orgánica con salmuera y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. Se filtró después la mezcla y se separó por destilación el disolvente en el líquido filtrado a presión reducida para obtener el compuesto del título (17,8 g, 91,2 mmol).

40 RMN de ^1H (CDCl_3) δ : 1,37 (t, J = 6,8 Hz, 3H), 3,90 (s, 3H), 4,32 (c, J = 6,8 Hz, 2H), 6,66 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,45 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,54 (dd, J = 1,6, 8,0 Hz, 1H).

[Ejemplo de Producción 2C (2)] 4-Amino-3-cloro-5-metoxibenzoato de etilo

45 [Fórmula Química 14]

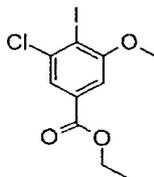


Después de añadir acetonitrilo (170 ml) y N-clorosuccinimida (13,4 g, 100 mmol) a 4-amino-3-metoxibenzoato de etilo (17,8 g, 91,2 mmol) en ese orden, se agitó la mezcla a 60°C durante 2 horas. Se devolvió la mezcla a temperatura ambiente y se separó por destilación el disolvente en la mezcla a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía de columna sobre gel de sílice (mezcla de *n*-heptano y acetato de etilo: *n*-heptano/acetato de etilo = 8/1 después 4/1) para obtener el compuesto del título (15,8 g, 68,8 mmol).

RMN de ^1H (CDCl_3) δ : 1,37 (t, J = 6,8 Hz, 3H), 3,91 (s, 3H), 4,32 (c, J = 6,8 Hz, 2H), 4,58 (s a, 2H), 7,36 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,65 (d, J = 1,8 Hz, 1H).

10 [Ejemplo de Producción 2C (3)] 3-Cloro-4-yodo-5-metoxibenzoato de etilo

[Fórmula Química 15]

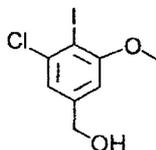


15 A 4-amino-3-cloro-5-metoxibenzoato de etilo (15,8 g, 68,8 mmol) se añadió acetonitrilo (40 ml) y diyodometano (22,2 ml, 275 mmol) en ese orden y después se agitó la mezcla a 70°C y se añadió nitrito de isoamilo (13,9 ml, 103 mmol) gota a gota durante un periodo de 10 minutos. La mezcla se agitó después a 70°C durante 40 minutos. Después de devolver la mezcla a temperatura ambiente, se separó por destilación el disolvente en la mezcla a presión reducida y se purificó el residuo por cromatografía de columna sobre gel de sílice (mezcla de *n*-heptano y acetato de etilo: *n*-heptano/acetato de etilo = 8/1 después 5/1) para obtener el compuesto del título (15,6 g, 45,8 mmol).

20 RMN de ^1H (CDCl_3) δ : 1,40 (t, J = 7,2 Hz, 3H), 3,95 (s, 3H), 4,38 (c, J = 7,2 Hz, 2H), 7,30 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,73 (d, J = 1,6 Hz, 1H).

25 [Ejemplo de Producción 2C (4)] 3-Cloro-4-yodo-5-metoxifenil)metanol

[Fórmula Química 16]

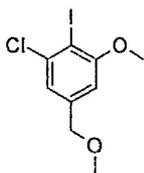


30 A una mezcla de 3-cloro-4-yodo-5-metoxibenzoato de etilo (15,6 g, 45,8 mmol) y tolueno (150 ml) se añadió hidruro de diisobutilaluminio (disolución 1,01 M en tolueno: 95,2 ml, 96,2 mmol) mientras se agitaba a -78°C y se continuó agitando durante 3 horas mientras se elevaba la temperatura a -30°C. Después de añadir después una disolución de sal Rochelle ((+)-tartrato de sodio y potasio tetrahidratado) (77,6 g, 275 mmol) en agua (400 ml) a la mezcla, se continuó agitando durante 5 horas a temperatura ambiente y se añadió acetato de etilo. Después de agitar cuidadosamente la mezcla, se separó la capa orgánica y se lavó la capa orgánica con salmuera y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. Se filtró después la mezcla y se separó por destilación el disolvente en el líquido filtrado a presión reducida para obtener el compuesto del título (13,7 g, 45,8 mmol).

35 RMN de ^1H (CDCl_3) δ : 3,90 (s, 3H), 4,66 (s, 2H), 6,72 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 7,09 (a, 1H).

40 [Ejemplo de Producción 2C (5)] 1-Cloro-2-yodo-3-metoxi-5-(metoximetil)benzeno

[Fórmula Química 17]



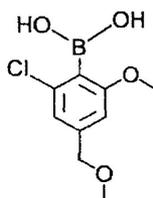
45 A una mezcla de (3-cloro-4-yodo-5-metoxifenil)metanol (13,7 g, 45,9 mmol) y NMP (90 ml) se añadió hidruro de sodio (dispersión al 60% en aceite: 2,02 g, 50,5 mmol) y yodometano (3,14 ml, 50,4 mmol) y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 4 horas. Se añadieron agua y dietil éter a la mezcla. Después de agitar cuidadosamente la mezcla, se separó la capa orgánica y se lavó la capa orgánica con salmuera y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. Se filtró la mezcla y después se separó por destilación el disolvente en el líquido filtrado a presión reducida.

El residuo se purificó por cromatografía de columna sobre gel de sílice (mezcla de *n*-heptano y acetato de etilo: *n*-heptano/acetato de etilo = 8/1 después 4/1) para obtener el compuesto del título (13,2 g, 42,2 mmol).

5 RMN de ^1H (CDCl_3) δ : 3,40 (s, 3H), 3,90 (s, 3H), 4,40 (s, 2H), 6,69 (s, 1H), 7,07 (s, 1H).

[Ejemplo de Producción 2C (6)] [Ácido 2-cloro-6-metoxi-4-(metoximetil)fenil]borónico

[Fórmula Química 18]



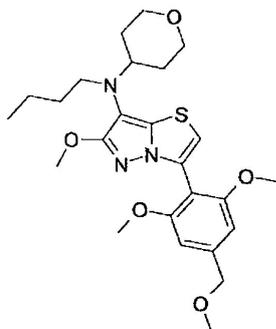
10 A una mezcla de 1-cloro-2-yodo-3-metoxi-5-(metoximetil)benzeno (4,72 g, 15,1 mmol) y THF (150 ml) se añadió *n*-butillitio (disolución 1,58 M en *n*-hexano: 10,5 ml, 16,6 mmol) mientras se agitaba a -100°C y se continuó agitando durante 30 minutos a -100°C a -85°C . Después de añadir después borato de trimetilo (4,21 ml, 37,8 mmol), se continuó agitando durante 4 horas mientras se elevaba lentamente la temperatura a -20°C . Se añadieron después una disolución acuosa saturada de cloruro de amonio y ácido clorhídrico 1 N a la mezcla de reacción y se añadió además acetato de etilo.

Después de agitar cuidadosamente la mezcla, se separó la capa orgánica y se lavó la capa orgánica con salmuera y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. Se filtró la mezcla y después se separó por destilación el disolvente en el líquido filtrado a presión reducida. El residuo obtenido (sólido) se lavó con *n*-heptano para obtener el compuesto del título (2,65 g, 11,5 mmol).

RMN de ^1H (CDCl_3) δ : 3,42 (s, 3H), 3,92 (s, 3H), 4,44 (s, 2H), 6,23 (s, 2H), 6,86 (s, 1H), 7,00 (s, 1H).

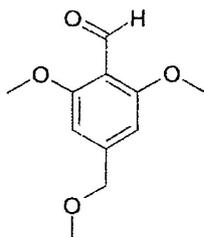
25 Ejemplo 1 N-Butil-3-[2,6-dimetoxi-4-(metoximetil)fenil]-6-metoxi-N-(tetrahidro-2H-piran-4-il)pirazol[5,1-*b*][1,3]tiazol-7-amina

[Fórmula Química 19]



30 (1a) 2,6-Dimetoxi-4-(metoximetil)benzaldehído

[Fórmula Química 20]



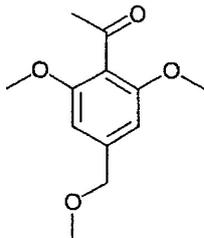
35 A una mezcla de 1,3-dimetoxi-5-metoximetil-2-bromobenceno (Ejemplo de Producción 8X de la patente internacional WO 04/037822) (33,8 g, 129 mmol) y tetrahidrofurano (338 ml) se añadió *n*-butillitio (disolución 2,77 M en *n*-hexano: 55,9 ml, 155 mmol) a -78°C . Después de agitar la mezcla a -78°C durante 30 minutos, se añadió DMF (11 ml, 142 mmol) y se continuó agitando durante 2 horas mientras se calentaba a temperatura ambiente. Se añadió una disolución acuosa saturada de cloruro de amonio y acetato de etilo a la mezcla de reacción.

Después de agitar cuidadosamente la mezcla, se separó la capa orgánica y se lavó la capa orgánica con salmuera y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. Se filtró la mezcla y después se separó por destilación el disolvente en el líquido filtrado a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía de columna sobre gel de sílice (mezcla de *n*-heptano y acetato de etilo: *n*-heptano/acetato de etilo = 2/1 después 1/1) para obtener el compuesto del título (16,3 g, 77,5 mmol).

RMN de ^1H (CDCl_3) δ : 3,45 (s, 3H), 3,91 (s, 6H), 4,46 (s, 2H), 6,56 (s, 2H), 10,48 (s, 1H).

10 (1b) 1-[2,6-Dimetoxi-4-(metoximetil)fenil]etanona

[Fórmula Química 21]



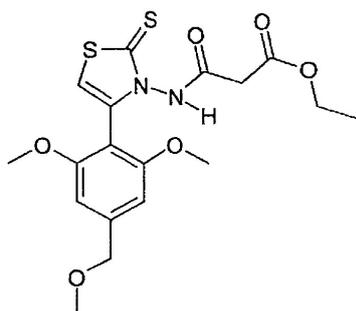
15 A una mezcla de 2,6-dimetoxi-4-(metoximetil)benzaldehído (16,3 g, 77,5 mmol) y THF (200 ml) se añadió bromuro de metilmagnesio (disolución 0,99 M en *n*-hexano: 95,9 ml, 93 mmol) a 0°C y se agitó la mezcla durante 30 minutos. Se añadió una disolución acuosa saturada de cloruro de amonio y acetato de etilo a la mezcla de reacción a 0°C.

20 Después de agitar cuidadosamente la mezcla, se separó la capa orgánica y se lavó la capa orgánica con salmuera y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. Se filtró la mezcla y después se separó por destilación el disolvente en el líquido filtrado a presión reducida. Se añadió diclorometano-acetonitrilo (9:1, 160 ml), 4 ÅMS (38 g), 4-metilmorfolin-4-óxido (14,6 g, 121 mmol) y perrutenato de tetrapropilamonio (1,41 g, 4,02 mmol) al residuo obtenido en ese orden y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 13 horas. Se añadió acetato de etilo a la mezcla y se llevó a cabo cromatografía de columna sobre gel de sílice para filtración por succión. El disolvente en el líquido filtrado obtenido se separó por destilación a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía de columna sobre gel de sílice (mezcla de *n*-heptano y acetato de etilo: *n*-heptano/acetato de etilo = 1/1 después 1/2) para obtener el compuesto del título (16,8 g, 75,1 mmol).

RMN de ^1H (CDCl_3) δ : 2,47 (s, 3H), 3,41 (s, 3H), 3,81 (s, 6H), 4,44 (s, 2H), 6,54 (s, 2H).

30 (1c) 3-{[4-(2,6-dimetoxi-4-(metoximetil)fenil]-2-tioxo-1,3-tiazol-3 (2H)-il]-amino} -3-oxopropanoato de etilo

[Fórmula Química 22]



35 Después de añadir tetrahydrofurano (140 ml) y trietilamina (56,1 ml, 403 mmol) a 1-[2,6-dimetoxi-4-(metoximetil)fenil]etanona (22,7 g, 102 mmol), se añadió lentamente ácido terc-butildimetilsililtrifluorometanosulfónico (33,1 ml, 145 mmol) gota a gota a 0°C y se agitó la mezcla durante 30 minutos. A esta mezcla se añadió N-bromosuccinimida (18,8 g, 107 mmol) a 0°C y se continuó agitando durante 1,5 horas. Se añadió a la mezcla una disolución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio y se añadió acetato de etilo.

Después de agitar cuidadosamente la mezcla, se separó la capa orgánica y se lavó la capa orgánica con salmuera y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. Se filtró la mezcla y después se separó por destilación el disolvente en el líquido filtrado a presión reducida.

45 Se añadió fluoruro de tetrabutilamonio (disolución 1,0 M en THF: 91,4 ml, 91,4 mmol) a una mezcla del residuo obtenido y tetrahydrofurano (140 ml) a 0°C y se agitó la mezcla durante 30 minutos. Se añadió una disolución acuosa

saturada de cloruro de amonio y acetato de etilo a la mezcla de reacción a 0°C.

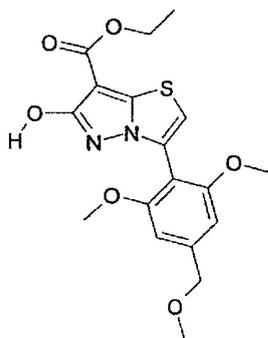
Después de agitar cuidadosamente la mezcla, se separó la capa orgánica y se lavó la capa orgánica con salmuera y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. Se filtró la mezcla y después se separó por destilación el disolvente en el líquido filtrado a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía de columna sobre gel de sílice (mezcla de *n*-heptano y acetato de etilo: *n*-heptano/acetato de etilo = 3/1 después 2/1).

A una mezcla del residuo obtenido y agua-etanol (2:1, 275 ml) se añadió hidrazinocarboditioato de potasio (Heterocycles, vol. 23, N° 12, 1.985, 3.099-3.106) a 4°C y se agitó la mezcla durante 20 horas. Se filtró la mezcla por succión con un filtro de vidrio y se lavó el residuo con agua y se secó a presión reducida. A una mezcla del residuo obtenido y diclorometano (400 ml) se añadió gota a gota cloruro de etilmalonilo (8,86 ml, 66,6 mmol) a 0°C y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. El disolvente en el líquido filtrado se separó por destilación a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía de columna sobre gel de sílice (mezcla de *n*-heptano y acetato de etilo: *n*-heptano/acetato de etilo = 1/1 después 1/3) para obtener el compuesto del título (11,7 g, 27,6 mmol).

RMN de ^1H (CDCl_3) δ : 1,24 (t, J = 7,2 Hz, 3H), 3,33 (s, 2H), 3,44 (s, 3H), 3,82 (s, 6H), 4,14 (c, J = 7,2 Hz, 2H), 4,45 (s, 2H), 4,49 (s, 1H), 6,57 (s, 2H), 9,67 (s, 1H).

(1d) 3-[2,6-Dimetoxi-4-(metoximetil)fenil]-6-hidroxi-pirazol[5,1-b][1,3]tiazol-7-carboxilato de etilo

[Fórmula Química 23]

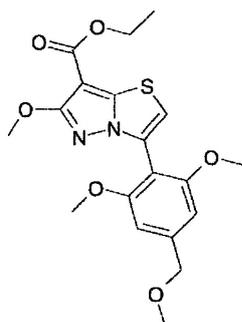


Se añadió acetona (235 ml) a 3-[[4-(2,6-dimetoxi-4-(metoximetil)fenil]-2-tioxi-1,3-tiazol-3(2H)-il]-amino]-3-oxopropanoato de etilo (11,7 g, 27,6 mmol) y se añadió después yodometano (17,1 ml, 276 mmol) gota a gota a temperatura ambiente y se agitó la mezcla durante 23 horas. El disolvente en el líquido filtrado se separó por destilación a presión reducida. Al residuo obtenido se añadieron terc-butanol (235 ml) y terc-butóxido de potasio en ese orden y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 3,5 horas. Se añadió agua a la mezcla mientras se enfriaba sobre hielo y después se añadió ácido clorhídrico acuoso 2 N hasta que el pH de la mezcla alcanzó aproximadamente 4. Se recogió por filtración el sólido precipitado y se lavó con agua el residuo resultante y se secó a presión reducida para obtener el compuesto del título (6,3 g, 16 mmol).

RMN de ^1H (CDCl_3) δ : 1,41 (t, J = 6,8 Hz, 3H), 3,44 (s, 3H), 3,75 (s, 6H), 4,39 (c, J = 6,8 Hz, 2H), 4,49 (s, 2H), 6,62 (s, 2H), 6,72 (s, 1H).

(1e) 3-[2,6-Dimetoxi-4-(metoximetil)fenil]-6-metoxipirazol[5,1-b][1,3]tiazol-7-carboxilato de etilo

[Fórmula Química 24]



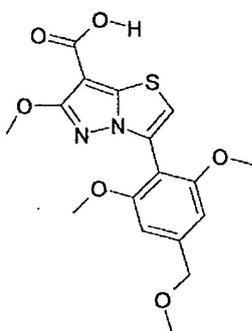
Después de añadir DMF (164 ml), carbonato de cesio (26 g, 80,1 mmol) y yodometano (4,99 ml, 80,1 mmol) en ese orden a 3-[2,6-dimetoxi-4-(metoximetil)fenil]-6-hidroxipirazol[5,1-b][1,3]tiazol-7-carboxilato de etilo (6,3 g, 16 mmol), se agitó la mezcla a 70°C durante 15 horas.

5 Se añadieron después agua y acetato de etilo a la mezcla de reacción mientras se enfriaba sobre hielo. Después de agitar cuidadosamente la mezcla, se separó la capa orgánica y se lavó la capa orgánica con salmuera y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. Se filtró la mezcla y después se separó por destilación el disolvente en el líquido filtrado a presión reducida. Se purificó el residuo por cromatografía de columna sobre gel de sílice (mezcla de *n*-heptano y acetato de etilo: *n*-heptano/acetato de etilo = 1/2) para obtener el compuesto del título (2,8 g, 6,89 mmol).

10 RMN de ¹H (CDCl₃) δ: 1,38 (t, J = 7,2 Hz, 3H), 3,47 (s, 3H), 3,77 (s, 6H), 3,96 (s, 3H), 4,33 (c, J = 7,2 Hz, 2H), 4,51 (s, 2H), 6,65 (s, 2H), 6,71 (s, 1H).

15 (1f) Ácido 3-[2,6-dimetoxi-4-(metoximetil)fenil]-6-metoxipirazol[5,1-b][1,3]tiazol-7-carboxílico

[Fórmula Química 25]

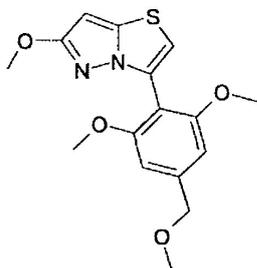


20 Después de añadir etanol (124 ml) e hidróxido de sodio 5 N acuoso (11 ml, 55 mmol) en ese orden a 3-[2,6-dimetoxi-4-(metoximetil)fenil]-6-metoxipirazol[5,1-b][1,3]tiazol-7-carboxilato de etilo (2,8 g, 6,89 mmol), se calentó la mezcla a reflujo durante 2 horas. Se añadió después ácido clorhídrico 5 N acuoso (11 ml) a la mezcla mientras se enfriaba sobre hielo y se separó por destilación el disolvente en la mezcla a presión reducida. Se añadió agua al residuo y se recogió por filtración el sólido precipitado, se lavó con agua y se secó a presión reducida para obtener el compuesto del título (2,52 g, 6,66 mmol).

25 RMN de ¹H (DMSO-d₆) δ: 3,38 (s, 3H), 3,72 (s, 6H), 3,79 (s, 3H), 4,48 (s, 2H), 6,76 (s, 2H), 7,16 (s, 1H).

30 (1g) 3-[2,6-Dimetoxi-4-(metoximetil)fenil]-6-metoxipirazol[5,1-b][1,3]tiazol

[Fórmula Química 26]



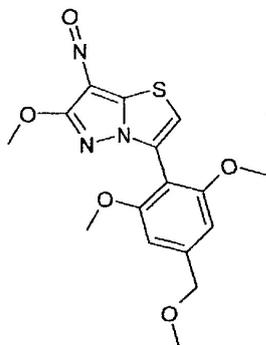
35 Después de añadir una disolución acuosa de poli(ácido fosfórico) (2,6% en peso: 214 ml) a ácido 3-[2,6-dimetoxi-4-(metoximetil)fenil]-6-metoxipirazol[5,1-b][1,3]tiazol-7-carboxílico (2,52 g, 6,66 mmol), se calentó la mezcla a 120°C durante 3,5 horas. Se añadieron después agua y acetato de etilo a la mezcla de reacción a temperatura ambiente.

40 Después de agitar cuidadosamente la mezcla, se separó la capa orgánica y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. Se filtró la mezcla y después se separó por destilación el disolvente en el líquido filtrado a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía de columna sobre gel de sílice (NH) (acetato de etilo) para obtener el compuesto del título (2,17 g, 6,47 mmol).

RMN de ¹H (CDCl₃) δ: 3,46 (s, 3H), 3,77 (s, 6H), 3,89 (s, 3H), 4,50 (s, 2H), 5,84 (s, 1H), 6,40 (s, 1H), 6,63 (s, 2H).

(1h) 3-[2,6-Dimetoxi-4-(metoximetil)fenil]-6-metoxi-7-nitrosopirazol [5,1 -b] [1,3] tiazol

[Fórmula Química 27]



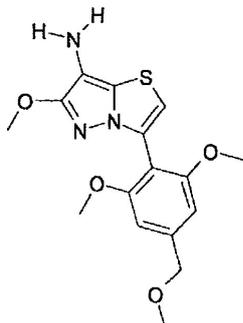
- 5 Se añadió una mezcla de agua y ácido clorhídrico 5 N (1:4, 70 ml) a 3-[2,6-dimetoxi-4-(metoximetil)fenil]-6-metoxipirazol[5,1-b] [1,3]tiazol (2,17 g, 6,47 mmol) y después se añadió nitrito de sodio (1,06 g, 15,3 mmol) a 0°C y se agitó la mezcla durante 1 hora. Se añadieron a la mezcla hidróxido de sodio 5 N acuoso y acetato de etilo a temperatura ambiente. Después de agitar cuidadosamente la mezcla, se separó la capa orgánica y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. Se filtró después la mezcla y se separó por destilación el disolvente en el líquido filtrado a presión reducida para obtener el compuesto del título (2,34 g, 6,44 mmol).

RMN de ^1H (CDCl_3) δ : 3,49 (s, 3H), 3,79 (s, 6H), 4,23 (s, 3H), 4,52 (s, 2H), 6,66 (s, 2H), 6,90 (s, 1H).

(1i) 3-[2,6-Dimetoxi-4-(metoximetil)fenil]-6-metoxipirazol[5,1b][1,3]tiazol-7-amina

15

[Fórmula Química 28]

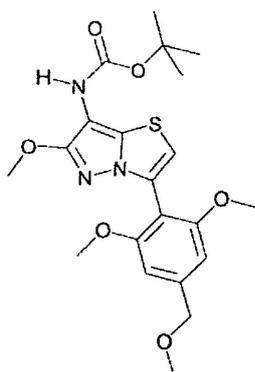


- 20 Se añadieron acetato de etilo (109 ml) y polvo de paladio sobre carbono al 10% (humedad al 50%: 2,34 g, 2,2 mmol) en ese orden a 3-[2,6-dimetoxi-4-(metoximetil)fenil]-6-metoxi-7-nitrosopirazol[5,1-b][1,3]tiazol (2,34 g, 6,44 mmol) y se agitó la mezcla durante 1 hora en una atmósfera de hidrógeno. Se filtró la mezcla con Celite y se separó por destilación el disolvente en el líquido filtrado obtenido a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía de columna sobre gel de sílice (NH) (acetato de etilo) para obtener el compuesto del título (1,43 g, 4,09 mmol).

25 RMN de ^1H (CDCl_3) δ : 2,60 (s a, 2H), 3,46 (s, 3H), 3,77 (s, 6H), 3,89 (s, 3H), 4,50 (s, 2H), 6,40 (s, 1H), 6,64 (s, 2H).

(1j) 3-[2,6-dimetoxi-4-(metoximetil)fenil]-6-metoxipirazol[5,1-b][1,3]tiazol-7-il}carbamato de terc-butilo

[Fórmula Química 29]

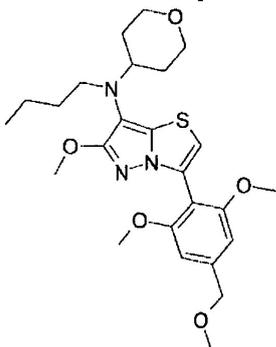


Se añadieron diclorometano (50 ml), trietilamina (0,3 ml, 2,15 mmol) y dicarbonato de di-terc-butilo (375 mg y 1,72 mmol) en ese orden a 3-[2,6-dimetoxi-4-(metoximetil)fenil]-6-metoxipirazol [5,1 -b] [1,3]tiazol-7-amina (500 mg, 1,43 mmol) y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 22 horas. Se separó por destilación el disolvente en la mezcla a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía de columna sobre gel de sílice (mezcla de *n*-heptano y acetato de etilo: *n*-heptano/acetato de etilo = 1/1 después 1/2) para obtener el compuesto del título (511 mg, 1,14 mmol).

10 RMN de ^1H (CDCl_3) δ : 1,52 (s, 9H), 3,46 (s, 3H), 3,75 (s, 6H), 3,88 (s, 3H), 4,49 (s, 2H), 6,08 (s a, 1H), 6,43 (s, 1H), 6,63 (s, 2H).

(1k) N-Butil-3-[2,6-dimetoxi-4-(metoximetil)fenil]-6-metoxi-N-(tetrahydro-2H-piran-4-il)pirazol[5,1-b][1,3]tiazol-7-amina

15 [Fórmula Química 30]



20 Se añadió hidruro de sodio (dispersión al 60% en aceite: 8,1 mg, 0,203 mmol) a una mezcla de {3-[2,6-dimetoxi-4-(metoximetil)fenil]-6-metoxipirazol[5,1-b][1,3]tiazol-7-il}carbamato de terc-butilo (70 mg, 0,156 mmol) y DMF (6 ml) a temperatura ambiente y se agitó la mezcla durante 30 minutos. A esta mezcla se añadió gota a gota 1-yodobutano (0,024 ml, 0,203 mmol) a temperatura ambiente y se continuó agitando durante 1 hora. Se añadieron agua y acetato de etilo después a la mezcla de reacción mientras se enfriaba sobre hielo.

25 Después de agitar cuidadosamente la mezcla, se separó la capa orgánica y se lavó la capa orgánica con salmuera y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. Se filtró la mezcla y después se separó por destilación el disolvente en el líquido filtrado a presión reducida.

30 Se añadieron diclorometano (5 ml) y ácido trifluoroacético (1 ml) en ese orden al residuo y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 1 hora. Se separó por destilación el disolvente en el líquido filtrado a presión reducida. Después de añadir después metanol (6 ml), tetrahydro-4H-piran-4-ona (0,03 ml, 0,312 mmol) y ácido acético (1 ml) en ese orden al residuo a temperatura ambiente, se añadió α -picolinoborano (33,4 mg, 0,312 mmol) a 0°C y se agitó la mezcla durante 1 hora. A esta mezcla se añadió una disolución acuosa 5 N de hidróxido de sodio a pH aproximadamente neutro de la mezcla mientras se enfriaba sobre hielo y después se añadió acetato de etilo.

35 Después de agitar cuidadosamente la mezcla, se separó la capa orgánica y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. Se filtró la mezcla y después se separó por destilación el disolvente en el líquido filtrado a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía de columna sobre gel de sílice (mezcla de *n*-heptano y acetato de etilo: *n*-heptano/acetato de etilo = 2/3) para obtener el compuesto del título (61 mg, 0,125 mmol).

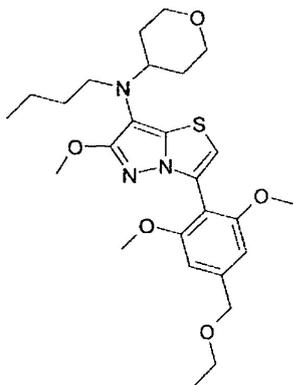
40 RMN de ^1H (CDCl_3) δ : 0,86 (t, J = 7,2 Hz, 3H), 1,22-1,42 (m, 4H), 1,56-1,68 (m, 2H), 1,77-1,88 (m, 2H), 2,97 (t, J =

7,2 Hz, 2H), 3,00-3,11 (m, 1H), 3,33 (td, J = 1,6, 11,6 Hz, 2H), 3,47 (s, 3H), 3,79 (s, 6H), 3,86 (s, 3H), 3,92-4,03 (m, 2H), 4,50 (s, 2H), 6,42 (s, 1H), 6,65 (s, 2H).

Ejemplo 2 N-Butil-3-[4-(etoximetil)-2,6-dimetoxifenil]-6-metoxi-N-(tetrahidro-2H-piran-4-il)pirazolo[5,1-b][1,3]tiazol-7-amina

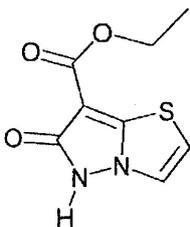
5

[Fórmula Química 31]



10 (2a) 6-Oxo-5,6-dihidropirazol[5,1-b][1,3]tiazol-7-carboxilato de etilo

[Fórmula Química 32]



15 A una mezcla de malonato de dietilo (100 g, 624 mmol) y DMF (900 ml) se añadieron carbonato de cesio (488 g, 1,5 mol) y disulfuro de carbono (45,3 ml, 749 mmol) mientras se agitaba a temperatura ambiente y después se continuó agitando a temperatura ambiente durante 5 minutos. Después de añadir bromoacetaldehído dietilacetil (290 ml, 1,87 mol) gota a gota a la mezcla a temperatura ambiente, se añadió yoduro de sodio (9,34 g, 62,4 mmol) y se agitó la mezcla a 60°C durante 8 horas. Se añadieron agua y dietil éter a la mezcla a temperatura ambiente.

20 Después de agitar cuidadosamente la mezcla, se separó la capa orgánica y se lavó la capa orgánica con salmuera y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. Se filtró la mezcla y después se separó por destilación el disolvente en el líquido filtrado a presión reducida.

25 A una mezcla del residuo obtenido y etanol (900 ml) se añadió hidrato de hidrazina (60,7 ml, 1,25 mol) mientras se agitaba en un baño de agua y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 13 horas. Se filtró la mezcla y se separó por destilación el disolvente en el líquido filtrado a presión reducida.

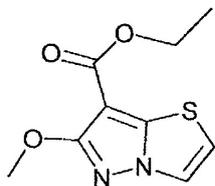
30 Al residuo obtenido se añadieron 1,4-dioxano (1 l) y ácido clorhídrico 5 N (200 ml) en ese orden y se agitó la mezcla a 60°C durante 4 horas. Se devolvió la mezcla a temperatura ambiente y se separó por destilación el disolvente en la mezcla a presión reducida. Se añadió agua al residuo resultante y se filtró la mezcla para obtener un residuo filtrado y líquido filtrado. El residuo se lavó con agua y después se secó a presión reducida para obtener el compuesto del título (42,5 g, 200 mmol).

35 Se añadió acetato de etilo al líquido filtrado obtenido. Después de agitar cuidadosamente la mezcla, se separó la capa orgánica y se lavó la capa orgánica con salmuera y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. Se filtró la mezcla y después se separó por destilación el disolvente en el líquido filtrado a presión reducida. Se añadió dietil éter al residuo resultante y se filtró el sólido precipitado y se secó a presión reducida para obtener el compuesto del título (2,6 g, 12,3 mmol).

40 RMN de ^1H (CDCl_3) δ : 1,41 (t, J = 7,0 Hz, 3H), 4,40 (c, J = 7,0 Hz, 2H), 6,89 (d, J = 4,0 Hz, 1H), 7,69 (d, J = 4,4 Hz, 1H).

(2b) 6-Metoxipirazol[5,1-b][1,3]tiazol-7-carboxilato de etilo

[Fórmula Química 33]



5 A una mezcla de 6-oxo-5,6-dihidropirazol[5,1-b][1,3]tiazol-7-carboxilato de etilo (41,3 g, 195 mmol) y DMF (624 ml) se añadieron carbonato de cesio (127 g, 389 mmol) y yodometano (24,2 ml, 389 mmol) mientras se agitaba a temperatura ambiente. Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 1 hora y después se añadieron agua y un disolvente mezclado de acetato de etilo/dietil éter (1/1).

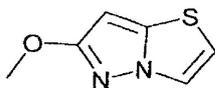
10 Después de agitar cuidadosamente la mezcla, se separó la capa orgánica y se lavó la capa orgánica con salmuera y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. Se filtró la mezcla y después se separó por destilación el disolvente en el líquido filtrado a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía de columna sobre gel de sílice (mezcla de *n*-heptano y acetato de etilo: *n*-heptano/acetato de etilo = 9/1 después 1/2,3) para obtener el compuesto del título (30,7 g, 136 mmol).

15 RMN de ^1H (CDCl_3) δ : 1,39 (t, $J = 7,0$ Hz, 3H), 4,08 (s, 3H), 4,35 (c, $J = 7,0$ Hz, 2H), 6,87 (d, $J = 4,4$ Hz, 1H), 7,66 (d, $J = 4,4$ Hz, 1H).

(2c) 6-Metoxipirazol[5,1-b][1,3]tiazol

20

[Fórmula Química 34]



25 A una mezcla de 6-metoxipirazol[5,1-b][1,3]tiazol-7-carboxilato de etilo (30,7 g, 136 mmol) y etanol (407 ml) se añadió hidróxido de sodio 5 N acuoso (136 ml) mientras se agitaba a temperatura ambiente y se agitó la mezcla a 80°C durante 2 horas. Se añadió después una cantidad adecuada de ácido clorhídrico 5 N mientras se agitaba sobre hielo para pH aproximadamente neutro de la mezcla. Se separó por destilación etanol en la mezcla a presión reducida. Se recogió por filtración el sólido precipitado en la mezcla y se lavó con agua.

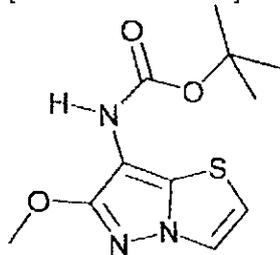
30 Al residuo obtenido se añadieron 1,4-dioxano (400 ml) y ácido clorhídrico concentrado (200 ml) en ese orden y se agitó la mezcla a 60°C durante 1,5 horas. Se separó por destilación 1,4-dioxano en la mezcla a presión reducida. Se añadió una cantidad adecuada de hidróxido de sodio para un pH débilmente ácido de la mezcla mientras se agitaba sobre hielo y después se añadió acetato de etilo.

35 Después de agitar cuidadosamente la mezcla, se separó la capa orgánica y se lavó la capa orgánica con salmuera y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. Se filtró la mezcla y después se separó por destilación el disolvente en el líquido filtrado a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía de columna sobre gel de sílice (mezcla de *n*-heptano y acetato de etilo: *n*-heptano/acetato de etilo = 1/0 después 2,3/1) para obtener el compuesto del título (15,8 g, 103 mmol).

40 RMN de ^1H (CDCl_3) δ : 3,95 (s, 3H), 5,81 (d, $J = 0,8$ Hz, 1H), 6,60 (d, $J = 4,0$ Hz, 1H), 7,58 (dd, $J = 0,8, 4,4$ Hz, 1H).

(2d) (6-Metoxipirazol[5,1-b][1,3]tiazol-7-il)carbamato de terc-butilo

[Fórmula Química 35]



45 A una mezcla de 6-metoxipirazol[5,1-b][1,3]tiazol (15,8 g, 103 mmol) y ácido clorhídrico 5 N (350 ml) se añadió una mezcla de nitrito de sodio (10,6 g, 154 mmol) y agua (115 ml) mientras se agitaba sobre hielo. Después de agitar la

mezcla a temperatura ambiente durante 0,5 horas, se añadió hidróxido de sodio 5 N acuoso en una cantidad apropiada para pH aproximadamente neutro de la mezcla, mientras se agitaba sobre hielo. Se recogió por filtración el precipitado en la mezcla y se lavó con agua.

5 Se añadieron etanol (200 ml), THF (300 ml) y paladio-carbono al 10% (humedad al 50%; 16 g) en ese orden al residuo obtenido y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 5 horas a una presión atmosférica bajo una atmósfera de hidrógeno. Se filtró la mezcla con Celite y el disolvente en el líquido filtrado obtenido se separó por destilación a presión reducida.

10 A una mezcla del residuo obtenido y diclorometano (425 ml) se añadieron dicarbonato de di-terc-butilo (24,1 g, 111 mmol) y trietilamina (17,8 ml, 128 mmol) mientras se agitaba a temperatura ambiente y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 11 horas. Se separó por destilación el disolvente en la mezcla a presión reducida y después el residuo se purificó por cromatografía de columna sobre gel de sílice (mezcla de *n*-heptano y acetato de etilo: *n*-heptano/acetato de etilo = 2/1) para obtener el compuesto del título (16,5 g, 61,4 mmol).

15 RMN de ^1H (CDCl_3) δ : 1,51 (s, 9H), 3,98 (s, 3H), 6,12 (s a, 1H), 6,54 (d, J = 4,0 Hz, 1H), 7,48 (d, J = 4,4 Hz, 1H).

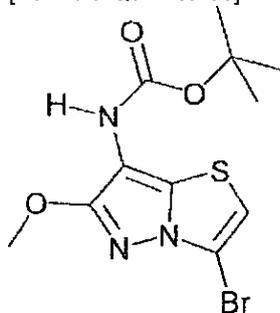
(2d-2) Método de síntesis alternativo de (6-metoxipirazol[5,1-b][1,3]tiazol-7-il)carbamato de terc-butilo

20 A una mezcla de ácido 6-metoxipirazol[5,1-b]tiazol-7-carboxílico (300 mg, 1,51 mmol) y 1,4-dioxano (4 ml) se añadieron trietilamina (0,215 ml, 1,54 mmol) y difenilfosforilazida (0,325 ml, 1,51 mmol) mientras se agitaba a temperatura ambiente y se agitó la mezcla y se calentó a reflujo durante 3 horas. Después de devolver la mezcla a temperatura ambiente, se añadieron trietilamina (0,631 ml, 4,53 mmol) y terc-butanol (0,289 ml, 3,02 mmol) y se agitó la mezcla y se calentó a reflujo durante 3 horas. Después de devolver la mezcla a temperatura ambiente, se separó por destilación el disolvente en la mezcla a presión reducida y se purificó el residuo por cromatografía de columna sobre gel de sílice (mezcla de *n*-heptano y acetato de etilo: *n*-heptano/acetato de etilo = 1/4) para obtener el compuesto del título (144 mg, 0,535 mmol).

25 RMN de ^1H (CDCl_3) δ : 1,51 (s, 9H), 3,98 (s, 3H), 6,12 (s a, 1H), 6,54 (d, J = 4,0 Hz, 1H), 7,48 (d, J = 4,4 Hz, 1H).

30 (2e) (3-Bromo-6-metoxipirazol[5,1-b][1,3]tiazol-7-il)carbamato de terc-butilo

[Fórmula Química 36]

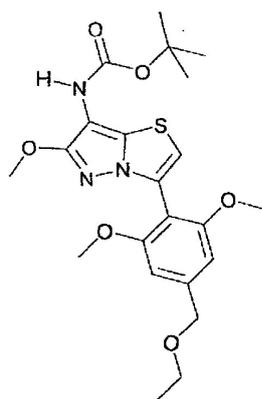


35 A una mezcla de (6-metoxipirazol[5,1-b][1,3]tiazol-7-il)carbamato de terc-butilo (16,5 g, 61,4 mmol) y THF (410 ml) se añadió *n*-butillitio (disolución 2,77 M en *n*-hexano: 62,1 ml, 172 mmol) mientras se agitaba a -78°C . Después de agitar más la mezcla a -78°C durante 40 minutos, se añadió 1,2-dibromotetrafluoroetano (10,2 ml, 86 mmol) y se continuó agitando durante 2 horas mientras se calentaba a temperatura ambiente. Una disolución acuosa saturada de cloruro de amonio y acetato de etilo se añadió a la mezcla y después se añadió ácido acético a un pH débilmente ácido de la mezcla. Después de agitar cuidadosamente la mezcla, se separó la capa orgánica y se lavó la capa orgánica con salmuera y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. Se filtró la mezcla y después se separó por destilación el disolvente en el líquido filtrado a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía de columna sobre gel de sílice (mezcla de *n*-heptano y acetato de etilo: *n*-heptano/acetato de etilo = 1/0 después 4/1) para obtener el compuesto del título (14,3 g, 41,1 mmol).

40 RMN de ^1H (CDCl_3) δ : 1,51 (s, 9H), 4,04 (s, 3H), 6,16 (s a, 1H), 6,50 (s, 1H).

45 (2f) {3-[4-(Etoximetil)-2,6-dimetoxifenil]-6-metoxipirazol[5,1-b][1,3]tiazol-7-il}carbamato de terc-butilo

50 [Fórmula Química 37]



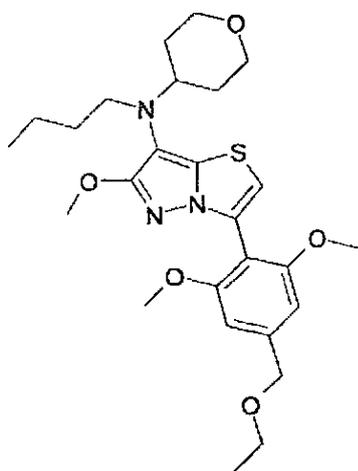
5 A una mezcla de (3-bromo-6-metoxipirazol[5,1-b][1,3]tiazol-7-il)carbamato de terc-butilo (2,00 g, 5,74 mmol), DME (200 ml) y agua (70 ml) se añadieron ácido 2,6-dimetoxi-4-(etoximetil)fenilbórico (Ejemplo de Producción 33 de la patente internacional WO 04/037822) (2,07 g, 8,64 mmol), carbonato de potasio (1,59 g, 11,5 mmol), trifenilfosfina (0,75 g, 2,87 mmol) y acetato de paladio (0,13 g, 0,57 mmol) en ese orden y se agitó la mezcla a 90°C (temperatura interna) durante 4 horas. Se añadió agua a la mezcla de reacción y después se añadió acetato de etilo.

10 Después de agitar cuidadosamente la mezcla, se separó la capa orgánica y se lavó la capa orgánica con salmuera y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. Se filtró la mezcla y después se separó por destilación el disolvente en el líquido filtrado a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía de columna sobre gel de sílice (mezcla de *n*-heptano y acetato de etilo: *n*-heptano/acetato de etilo = 2/1 después 1/1) para obtener el compuesto del título (2,49 g, 5,37 mmol).

15 RMN de ¹H (CDCl₃) δ: 1,29 (t, J = 7,2 Hz, 3H), 1,52 (s, 9H), 3,61 (c, J = 7,2 Hz, 2H), 3,75 (s, 6H), 3,87 (s, 3H), 4,53 (s, 2H), 6,09 (s a, 1H), 6,42 (s, 1H), 6,64 (s, 2H).

(2g) N-Butil-3-[4-(etoximetil)-2,6-dimemoxifenil]-6-metoxi-N-(tetrahidro-2H-piran-4-il)pirazolo[5,1-b][1,3]tiazol-7-amina

20 [Fórmula Química 38]



25 A una mezcla de {3-[4-(etoximetil)-2,6-dimetoxifenil]-6-metoxipirazol[5,1-b][1,3]tiazol-7-il}carbamato de terc-butilo (100 mg, 0,22 mmol) y DMF (5 ml) se añadió hidruro de sodio (dispersión al 60% en aceite: 11,2 mg, 0,28 mmol) a temperatura ambiente y se agitó la mezcla durante 30 minutos. Después de añadir después 1-yodobutano (33,0 µl, 0,28 mmol) a la mezcla, se continuó la agitación durante 30 minutos. Se añadió agua a la mezcla mientras se enfriaba sobre hielo y después se añadió acetato de etilo.

30 Después de agitar cuidadosamente la mezcla, se separó la capa orgánica y se lavó la capa orgánica con salmuera y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. Se filtró la mezcla y después se separó por destilación el disolvente en el líquido filtrado a presión reducida.

35 Se añadió diclorometano (5 ml) al residuo resultante, se añadió ácido trifluoroacético (1 ml) y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 1 hora. Se separó por destilación el disolvente en el líquido filtrado a presión reducida.

Se añadió THF (10 ml) después al residuo resultante, se añadieron tetrahidro-4H-piran-4-ona (42,2 µl, 0,43 mmol),

ácido acético (1 ml) y triacetoxiborohidruro de sodio (91,6 mg, 0,43 mmol) en ese orden y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 14 horas.

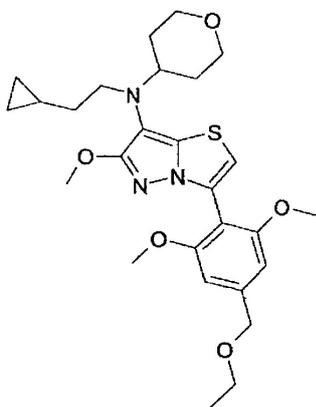
5 A esta mezcla se añadió hidróxido de sodio 5 N acuoso para pH aproximadamente neutro de la mezcla mientras se enfriaba sobre hielo y después se añadió acetato de etilo.

Después de agitar cuidadosamente la mezcla, se separó la capa orgánica y se lavó la capa orgánica con salmuera y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. Se filtró la mezcla y después se separó por destilación el disolvente en el líquido filtrado a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía de columna sobre gel de sílice (mezcla de *n*-heptano y acetato de etilo: *n*-heptano/acetato de etilo = 2/1 después 1/1) para obtener el compuesto del título (81,0 mg, 0,16 mmol).

10 RMN de ¹H (CDCl₃) δ: 0,87 (t, J = 6,8 Hz, 3H), 1,30 (t, J = 6,8 Hz, 3H), 1,24-1,40 (m, 4H), 1,52-1,67 (m, 2H), 1,78-1,87 (m, 2H), 2,97 (t, J = 6,8 Hz, 2H), 2,99-3,11 (m, 1H), 3,38 (td, J = 1,6; 11,6 Hz, 2H), 3,63 (c, J = 7,2 Hz, 2H), 3,79 (s, 6H), 3,86 (s, 3H), 3,94-4,03 (m, 2H), 4,55 (s, 2H), 6,41 (s, 1H), 6,66 (s, 2H).

Ejemplo 3 N-(2-Ciclopropiletíl)-3-[4-(etoximetil)-2,6-dimetoxifenil]-6-metoxi-V-(tetrahidro-2H-piran-4-il)pirazol[5,1-b][1,3]tiazol-7-amina

20 [Fórmula Química 39]



25 A una mezcla de {3-[4-(etoximetil)-2,6-dimetoxifenil]-6-metoxipirazol[5,1-b][1,3]tiazol-7-il}carbamato de terc-butilo (100 mg, 0,216 mmol) y DMSO (5 ml) se añadieron hidróxido de sodio en polvo (17,3 mg, 0,432 mmol) y metanosulfonato de 2-ciclopropiletilo (70,9 mg, 0,432 mmol) en ese orden a temperatura ambiente y la mezcla se agitó durante 1 hora. Se añadió agua a la mezcla mientras se enfriaba sobre hielo y después se añadió acetato de etilo. Después de agitar cuidadosamente la mezcla, se separó la capa orgánica y se lavó la capa orgánica con salmuera y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. Se filtró la mezcla y después se separó por destilación el disolvente en el líquido filtrado a presión reducida.

30 Se añadió diclorometano (5 ml) al residuo resultante, se añadió ácido trifluoroacético (1 ml) y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 1 hora. Se separó por destilación el disolvente en el líquido filtrado a presión reducida.

35 Se añadió después THF (10 ml) al residuo resultante, se añadieron tetrahidro-4H-piran-4-ona (42,2 µl, 0,432 mmol), ácido acético (1 ml) y triacetoxiborohidruro de sodio (91,6 mg, 0,432 mmol) en ese orden y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 4 horas.

40 A esta mezcla se añadió hidróxido de sodio 5 N acuoso para pH aproximadamente neutro de la mezcla mientras se enfriaba sobre hielo y después se añadió acetato de etilo.

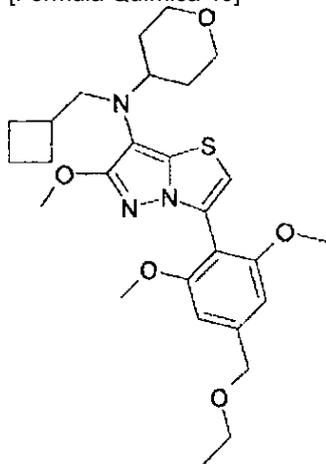
Después de agitar cuidadosamente la mezcla, se separó la capa orgánica y se lavó la capa orgánica con salmuera y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro.

45 Se filtró la mezcla y después se separó por destilación el disolvente en el líquido filtrado a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía de columna sobre gel de sílice (mezcla de *n*-heptano y acetato de etilo: *n*-heptano/acetato de etilo = 2/1 después 1/1) para obtener el compuesto del título (78,9 mg, 0,15 mmol).

50 RMN de ¹H (CDCl₃) δ: -0,02-0,06 (m, 2H), 0,34-0,44 (m, 2H), 0,62-0,76 (m, 1H), 1,32 (t, J = 6,8 Hz, 3H), 1,24-1,37 (m, 2H), 1,54-1,70 (m, 2H), 1,80-1,90 (m, 2H), 3,10 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 3,02-3,16 (m, 1H), 3,40 (td, J = 1,6; 11,6 Hz, 2H), 3,64 (c, J = 7,2 Hz, 2H), 3,81 (s, 6H), 3,87 (s, 3H), 3,96-4,06 (m, 2H), 4,57 (s, 2H), 6,43 (s, 1H), 6,68 (s, 2H).

Ejemplo 4 N-(Ciclobutilmetil)-3-[4-(etoximetil)-2,6-dimetoxifenil]-6-metoxi-N-(tetrahydro-2H-piran-4-il)pirazolo[5,1-b][1,3]tiazol-7-amina

5 [Fórmula Química 40]



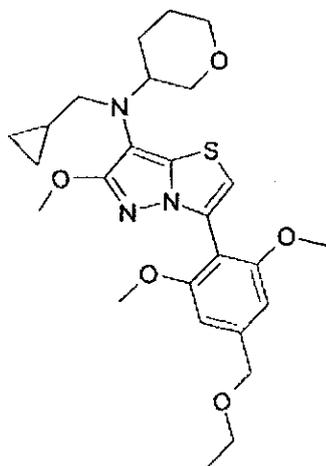
10 A una mezcla de {3-[4-(etoximetil)-2,6-dimetoxifenil]-6-metoxipirazolo[5,1-b][1,3]tiazol-7-il}carbamato de terc-butilo (100 mg, 0,216 mmol) y DMSO (0,5 ml) se añadieron hidróxido de sodio en polvo (17,3 mg, 0,43 mmol) y (bromometil)ciclobutano (36,4 μ l, 0,324 mmol) en ese orden a temperatura ambiente y se agitó la mezcla durante 1 hora. Se añadió una disolución acuosa saturada de cloruro de amonio y acetato de etilo a la mezcla de reacción. Después de agitar cuidadosamente la mezcla, se separó la capa orgánica y el disolvente se separó por destilación con un caudal de nitrógeno.

15 Se añadió diclorometano (0,6 ml) al residuo resultante, se añadió ácido trifluoroacético (0,3 ml) y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 1 hora. El disolvente en la mezcla se separó después por destilación con un caudal de nitrógeno. Se añadió THF (1 ml) al residuo resultante, se añadieron tetrahydro-4H-piran-4-ona (29,8 μ l, 0,324 mmol) y triacetoxiborohidruro de sodio (68,7 mg, 0,324 mmol) en ese orden y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 1 hora. Se añadió una disolución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio a la mezcla y se añadió acetato de etilo. Después de agitar cuidadosamente la mezcla, se separó la capa orgánica y el disolvente se separó por destilación con un caudal de nitrógeno. El residuo se purificó por cromatografía de columna sobre gel de sílice (mezcla de *n*-heptano y acetato de etilo: *n*-heptano/acetato de etilo = 19/1 después 2,3/1) para obtener el compuesto del título (98,9 mg, 0,192 mmol).

25 RMN de ^1H (CDCl_3) δ : 1,30 (t, J = 4,0 Hz, 3H), 1,50-1,64 (m, 4H), 1,66-1,89 (m, 6H), 2,28-2,39 (m, 1H), 2,96-3,06 (m, 1H), 2,99 (d, J = 6,8 Hz, 2H), 3,37 (dt, J = 2,0; 12,0 Hz, 2H), 3,62 (c, J = 7,0 Hz, 2H), 3,77 (s, 6H), 3,85 (s, 3H), 3,93-4,00 (m, 2H), 4,54 (s, 2H), 6,40 (s, 1H), 6,65 (s, 2H).

30 Ejemplo 5 N-(Ciclopropilmetil)-3[4-(etoximetil)-2,6-dimetoxifenil]-6-metoxi-N-(tetrahydro-2H-piran-3-il)pirazolo[5,1-b][1,3]tiazol-7-amina

[Fórmula Química 41]



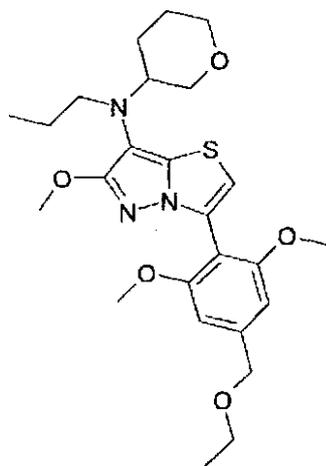
A una mezcla de {3-[4-(etoximetil)-2,6-dimetoxifenil]-6-metoxipirazol[5,1-b][1,3]tiazol-7-il}carbamato de terc-butilo (120 mg, 0,259 mmol) y DMSO (0,8 ml) se añadieron hidróxido de sodio en polvo (20,8 mg, 0,516 mmol) y bromuro de ciclopropilmetilo (37,7 μ l, 0,389 mmol) a temperatura ambiente y se agitó la mezcla durante 1 hora. Se añadió una disolución acuosa saturada de cloruro de amonio y acetato de etilo a la mezcla de reacción. Después de agitar cuidadosamente la mezcla, se separó la capa orgánica y el disolvente se separó por destilación con un caudal de nitrógeno.

Se añadió diclorometano (0,6 ml) al residuo resultante, se añadió además ácido trifluoroacético (0,3 ml) y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 1 hora. El disolvente en la mezcla se separó después por destilación con un caudal de nitrógeno. Se añadió THF (1 ml) después al residuo resultante, se añadieron dihidro-2H-piran-3(4H)-ona (38,9 mg, 0,389 mmol) y triacetoxiborohidruro de sodio (82,4 mg, 0,389 mmol) en ese orden y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 1 hora. Se añadió a la mezcla una disolución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio y se añadió acetato de etilo. Después de agitar cuidadosamente la mezcla, se separó la capa orgánica y el disolvente se separó por destilación con un caudal de nitrógeno. El residuo se purificó por cromatografía de columna sobre gel de sílice (mezcla de *n*-heptano y acetato de etilo: *n*-heptano/acetato de etilo = 19/1 después 2,3/1) para obtener el compuesto del título (93,8 mg, 0,187 mmol).

RMN de ^1H (CDCl_3) δ : -0,02-0,05 (m, 2H), 0,28-0,37 (m, 2H), 0,77-0,91 (m, 1H), 1,23-1,33 (m, 1H), 1,30 (t, J = 7,0 Hz, 3H), 1,33-1,46 (m, 1H), 1,58-1,72 (m, 1H), 2,06 (d a, J = 12,0 Hz, 1H), 2,82-2,94 (m, 2H), 3,09-3,24 (m, 3H), 3,62 (c, J = 7,0 Hz, 2H), 3,73-3,89 (m, 1H), 3,78 (s, 6H), 3,86 (s, 3H), 4,08 (d a, J = 9,2 Hz, 1H), 4,54 (s, 2H), 6,42 (s, 1H), 6,66 (s, 2H).

Ejemplo 6 3-[4-(Etoximetil)-2,6-dimetoxifenil]-6-metoxi-N-propil-N-(tetrahidro-2H-piran-3-il)pirazol[5,1-b][1,3]tiazol-7-amina

[Fórmula Química 42]



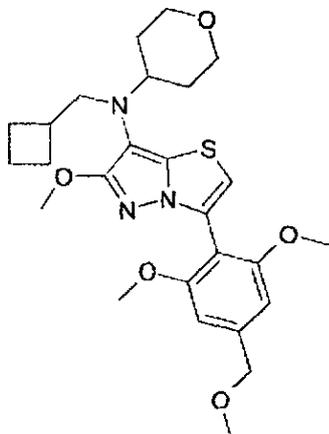
A una mezcla de {3-[4-(etoximetil)-2,6-dimetoxifenil]-6-metoxipirazol[5,1-b][1,3]tiazol-7-il}carbamato de terc-butilo (120 mg, 0,259 mmol) y DMSO (0,8 ml) se añadieron hidróxido de sodio en polvo (20,8 mg, 0,516 mmol) y 1-yodopropano (37,9 μ l, 0,389 mmol) en ese orden a temperatura ambiente y se agitó la mezcla durante 1 hora. Una disolución acuosa saturada de cloruro de amonio y se añadió acetato de etilo a la mezcla de reacción. Después de agitar cuidadosamente la mezcla, se separó la capa orgánica y el disolvente se separó por destilación con un caudal de nitrógeno.

Se añadió diclorometano (0,6 ml) al residuo resultante, se añadió ácido trifluoroacético (0,3 ml) y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 1 hora. Se separó después por destilación el disolvente en la mezcla con un caudal de nitrógeno. Se añadió THF (1 ml) después al residuo resultante, se añadieron dihidro-2H-piran-3(4H)-ona (38,9 mg, 0,389 mmol) y triacetoxiborohidruro de sodio (82,4 mg, 0,389 mmol) en ese orden y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 1 hora. Se añadió una disolución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio a la mezcla y se añadió acetato de etilo además. Después de agitar cuidadosamente la mezcla, se separó la capa orgánica y se separó por destilación el disolvente bajo una corriente de nitrógeno. El residuo se purificó por cromatografía de columna sobre gel de sílice (mezcla de *n*-heptano y acetato de etilo: *n*-heptano/acetato de etilo = 19/1 después 2,3/1) para obtener el compuesto del título (83,6 mg, 0,171 mmol).

RMN de ^1H (CDCl_3) δ : 0,86 (t, J = 7,2 Hz, 3H), 1,26-1,57 (m, 3H), 1,30 (t, J = 7,0 Hz, 3H), 1,59-1,68 (m, 2H), 2,02-2,10 (m, 1H), 2,94 (t, J = 7,4 Hz, 2H), 3,04 (tt, J = 4,0; 10,8 Hz, 1H), 3,14-3,24 (m, 2H), 3,62 (c, J = 7,0 Hz, 2H), 3,72-3,88 (m, 1H), 3,79 (s, 6H), 3,85 (s, 3H), 4,04-4,11 (m, 1H), 4,54 (s, 2H), 6,42 (s, 1H), 6,66 (s, 2H).

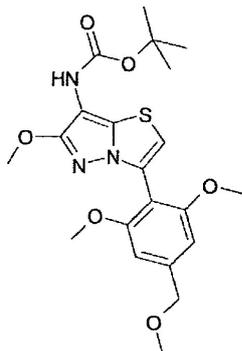
Ejemplo 7 N-(Ciclobutilmetil)-3-[2,6-dimetoxi-4-(metoximetil)fenil]-6-metoxi-N-(tetrahidro-2H-piran-4-il)pirazol[5,1-b][1,3]tiazol-7-amina

5 [Fórmula Química 43]



(7a) {3-[2,6-dimetoxi-4-(metoximetil)fenil]-6-metoxipirazol[5,1-b][1,3]tiazol-7-il}carbamato de terc-butilo

10 [Fórmula Química 44]



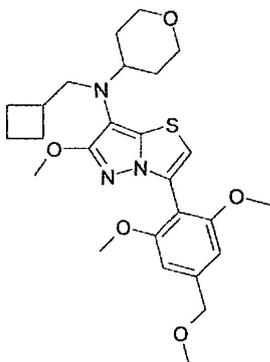
A una mezcla de (3-bromo-6-metoxipirazol[5,1-b][1,3]tiazol-7-il)carbamato de terc-butilo (998 mg, 2,87 mmol), DME (107 ml) y agua (36 ml) se añadieron ácido 2,6-dimetoxi-4-(metoximetil)fenilbórico (Ejemplo de Producción 29 de la patente internacional WO 04/03782) (973 mg, 4,31 mmol), carbonato de potasio (791 mg, 5,74 mmol), trifenilfosfina (374 mg, 1,43 mmol) y acetato de paladio (64,5 mg, 0,285 mmol) en ese orden y se agitó la mezcla a 90°C (temperatura interna) durante 1,5 horas. Se añadió agua a la mezcla y después se añadió acetato de etilo. Después de agitar cuidadosamente la mezcla, se separó la capa orgánica y se lavó la capa orgánica con salmuera y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro.

20 Se filtró la mezcla y después se separó por destilación el disolvente en el líquido filtrado a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía de columna sobre gel de sílice (mezcla de *n*-heptano y acetato de etilo: *n*-heptano/acetato de etilo = 2/1 después 1/1) para obtener el compuesto del título (1,22 g, 2,71 mmol).

25 RMN de ¹H (CDCl₃) δ: 1,52 (s, 9H), 3,46 (s, 3H), 3,75 (s, 6H), 3,87 (s, 3H), 4,49 (s, 2H), 6,09 (s a, 1H), 6,43 (s, 1H), 6,63 (s, 2H).

(7b) N-(Ciclobutilmetil)-3-[2,6-dimetoxi-4-(metoximetil)fenil]-6-metoxi-N-(tetrahidro-2H-piran-4-il)pirazol[5,1-b][1,3]tiazol-7-amina

30 [Fórmula Química 45]



5 Se añadió hidruro de sodio (dispersión al 60% en aceite: 34,5 mg, 0,863 mmol) a una mezcla de {3-[2,6-dimetoxi-4-(metoximetil)fenil]-6-metoxipirazol[5,1-b][1,3]tiazol-7-il}carbamato de terc-butilo (300 mg, 0,664 mmol) y DMF (6 ml) a temperatura ambiente y se agitó la mezcla durante 30 minutos. A esta mezcla se añadió (bromometil)ciclobutano (97,0 μ l, 0,863 mmol) y se continuó agitando durante 2 horas y 40 minutos. Se añadió agua a la mezcla mientras se enfriaba sobre hielo y después se añadió acetato de etilo. Después de agitar cuidadosamente la mezcla, se separó la capa orgánica y se lavó la capa orgánica con salmuera y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro.

10 Se filtró la mezcla y después se separó por destilación el disolvente en el líquido filtrado a presión reducida.

Se añadió después diclorometano (10 ml) al residuo resultante, se añadió ácido trifluoroacético (4 ml) y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 1 hora y 20 minutos. Se separó por destilación el disolvente en el líquido filtrado a presión reducida.

15 Se añadió THF (30 ml) después al residuo resultante, se añadieron tetrahydro-4H-piran-4-ona (123 μ l, 1,33 mmol) y triacetoxiborohidruro de sodio (282 mg, 1,33 mmol) en ese orden y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 2 horas y 50 minutos.

20 Se añadió una disolución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio a la mezcla mientras se enfriaba sobre hielo y se añadió acetato de etilo.

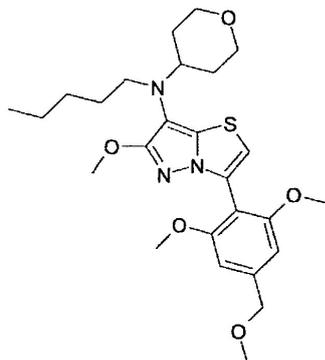
Después de agitar cuidadosamente la mezcla, se separó la capa orgánica y se lavó la capa orgánica con salmuera y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro.

25 Se filtró la mezcla y después se separó por destilación el disolvente en el líquido filtrado a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía de columna sobre gel de sílice (mezcla de *n*-heptano y acetato de etilo: *n*-heptano/acetato de etilo = 9/1 después 3/2) para obtener el compuesto del título (237 mg, 0,472 mmol).

30 RMN de ^1H (CDCl_3) δ : 1,50-1,64 (m, 4H), 1,68-1,89 (m, 6H), 2,29-2,39 (m, 1H), 2,99 (d, J = 7,2 Hz, 2H), 2,97-3,05 (m, 1H), 3,33-3,41 (m, 2H), 3,47 (s, 3H), 3,78 (s, 6H), 3,85 (s, 3H), 3,93-4,01 (m, 2H), 4,50 (s, 2H), 6,41 (s, 1H), 6,64 (s, 2H).

35 Ejemplo 8 3-[2,6-Dimetoxi-4-(metoximetil)fenil]-6-metoxi-N-pentil-N-(tetrahydro-2H-piran-4-il)pirazol[5,1-b][1,3]tiazol-7-amina

[Fórmula Química 46]



40 Se añadió hidruro de sodio (dispersión al 60% en aceite: 11,6 mg, 0,289 mmol) a una mezcla de {3-[2,6-dimetoxi-4-(metoximetil)fenil]-6-metoxipirazol[5,1-b][1,3]tiazol-7-il}carbamato de terc-butilo (100 mg, 0,222 mmol) y DMF (2 ml) a temperatura ambiente y se agitó la mezcla durante 30 minutos. Después de añadir después 1-bromopentano (35,8

μl, 0,289 mmol) a la mezcla, se continuó agitando durante 30 minutos. Se añadió agua a la mezcla mientras se enfriaba sobre hielo y después se añadió acetato de etilo. Después de agitar cuidadosamente la mezcla, se separó la capa orgánica y se lavó la capa orgánica con salmuera y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro.

5 Se filtró la mezcla y después se separó por destilación el disolvente en el líquido filtrado a presión reducida.

Se añadió diclorometano (5 ml) después al residuo resultante, se añadió ácido trifluoroacético (2 ml) y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 1 hora. Se separó por destilación el disolvente en el líquido filtrado a presión reducida.

10 Se añadió después THF (10 ml) al residuo resultante, se añadieron tetrahidro-4H-piran-4-ona (40,8 μl, 0,444 mmol) y triacetoxiborohidruro de sodio (94,1 mg, 0,444 mmol) en ese orden y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 1 hora. Se añadió una disolución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio a la mezcla mientras se enfriaba sobre hielo y se añadió acetato de etilo.

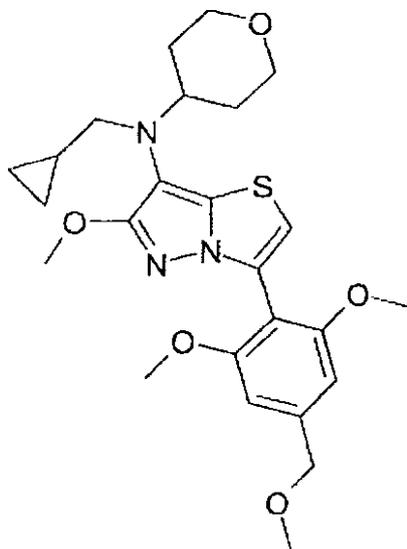
15 Después de agitar cuidadosamente la mezcla, se separó la capa orgánica y se lavó la capa orgánica con salmuera y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro.

20 Se filtró la mezcla y después se separó por destilación el disolvente en el líquido filtrado a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía de columna sobre gel de sílice (mezcla de *n*-heptano y acetato de etilo: *n*-heptano/acetato de etilo = 9/1 después 3/2) para obtener el compuesto del título (83,3 mg, 0,17 mmol).

25 RMN de ¹H (CDCl₃) δ: 0,85 (t, J = 6,8 Hz, 3H), 1,22-1,32 (m, 4H), 1,32-1,41 (m, 2H), 1,53-1,65 (m, 2H), 1,78-1,86 (m, 2H), 2,97 (dd, J = 7,2; 7,6 Hz, 2H), 3,00-3,10 (m, 1H), 3,33-3,43 (m, 2H), 3,47 (s, 3H), 3,79 (s, 6H), 3,86 (s, 3H), 3,94-4,02 (m, 2H), 4,50 (s, 2H), 6,42 (s, 1H), 6,65 (s, 2H).

Ejemplo 9 N-(Ciclopropilmetil)-3-[2,6-dimetoxi-4-(metoximetil)fenil]-6-metoxi-N-(tetrahidro-2H-piran-4-il)pirazol[5,1-b][1,3]tiazol-7-amina

30 [Fórmula Química 47]



35 Se añadió hidruro de sodio (dispersión al 60% en aceite: 9,28 mg, 0,232 mmol) a una mezcla de {3-[2,6-dimetoxi-4-(metoximetil)fenil]-6-metoxipirazol[5,1-b][1,3]tiazol-7-il}carbamato de terc-butilo (80 mg, 0,178 mmol) y DMF (5 ml) a temperatura ambiente y se agitó la mezcla durante 30 minutos. Después de añadir después bromometilciclopropano (22,6 μl, 0,232 mmol) a la mezcla, se continuó agitando durante 30 minutos. Se añadió agua a la mezcla mientras se enfriaba sobre hielo y después se añadió acetato de etilo. Después de agitar cuidadosamente la mezcla, se separó la capa orgánica y se lavó la capa orgánica con salmuera y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro.

40 Se filtró la mezcla y después se separó por destilación el disolvente en el líquido filtrado a presión reducida.

Se añadió diclorometano (5 ml) al residuo resultante, se añadió ácido trifluoroacético (1 ml) y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 1 hora. Se separó por destilación el disolvente en el líquido filtrado a presión reducida.

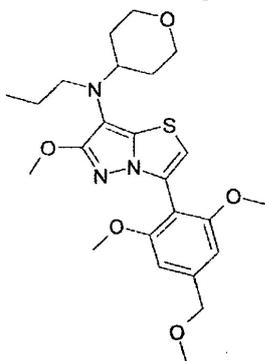
45 Después de añadir después metanol (6 ml) y después tetrahidro-4H-piran-4-ona (34,8 μl, 0,356 mmol), ácido acético (1 ml) y α-picolinoborano (38,1 mg, 0,356 mmol) en ese orden al residuo obtenido, se agitó la mezcla durante 1 hora a temperatura ambiente. A esta mezcla se añadió hidróxido de sodio 5 N acuoso para pH aproximadamente neutro

de la mezcla mientras se enfriaba sobre hielo y después se añadió acetato de etilo. Después de agitar cuidadosamente la mezcla, se separó la capa orgánica y se lavó la capa orgánica con salmuera y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. Se filtró la mezcla y después se separó por destilación el disolvente en el líquido filtrado a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía de columna sobre gel de sílice (mezcla de *n*-heptano y acetato de etilo: *n*-heptano/acetato de etilo = 1/1) para obtener el compuesto del título (62,4 mg, 0,128 mmol).

RMN de ^1H (CDCl_3) δ : -0,02-0,06 (m, 2H), 0,29-0,40 (m, 2H), 0,78-0,92 (m, 1H), 1,50-1,66 (m, 2H), 1,78-1,88 (m, 2H), 2,88 (d, $J = 6,8$ Hz, 2H), 3,10-3,22 (m, 1H), 3,39 (td, $J = 1,6; 11,6$ Hz, 2H), 3,47 (s, 3H), 3,79 (s, 6H), 3,87 (s, 3H), 3,92-4,03 (m, 2H), 4,50 (s, 2H), 6,41 (s, 1H), 6,65 (s, 2H).

Ejemplo 10 3-[2,6-Dimetoxi-4-(metoximetil)fenil]-6-metoxi-N-propil-N-(tetrahidro-2H-piran-4-il)pirazol[5,1-b][1,3]tiazol-7-amina

[Fórmula Química 48]



Se añadió hidruro de sodio (dispersión al 60% en aceite: 6,73 mg, 0,168 mmol) a una mezcla de {3-[2,6-dimetoxi-4-(metoximetil)fenil]-6-metoxipirazol[5,1-b][1,3]tiazol-7-il}carbamato de terc-butilo (58 mg, 0,13 mmol) y DMF (4 ml) a temperatura ambiente y se agitó la mezcla durante 30 minutos. Después de añadir después 1-yodopropano (16,4 μl , 0,168 mmol) a la mezcla, se continuó agitando durante 30 minutos. Se añadió agua a la mezcla mientras se enfriaba sobre hielo y después se añadió acetato de etilo además. Después de agitar cuidadosamente la mezcla, se separó la capa orgánica y se lavó la capa orgánica con salmuera y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. Se filtró la mezcla y después se separó por destilación el disolvente en el líquido filtrado a presión reducida.

Se añadió diclorometano (5 ml) al residuo resultante, se añadió además ácido trifluoroacético (1 ml) y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 1 hora. Se separó por destilación el disolvente en el líquido filtrado a presión reducida.

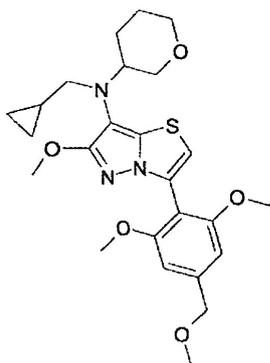
Después de añadir después metanol (6 ml) y después tetrahidro-4H-piran-4-ona (25,4 μl , 0,26 mmol), ácido acético (1 ml) y α -picolinoborano (27,8 mg, 0,26 mmol) en ese orden al residuo obtenido, se agitó la mezcla durante 1 hora a temperatura ambiente. A esta mezcla se añadió hidróxido de sodio 5 N acuoso para pH aproximadamente neutro de la mezcla mientras se enfriaba sobre hielo y después se añadió acetato de etilo. Después de agitar cuidadosamente la mezcla, se separó la capa orgánica y se lavó la capa orgánica con salmuera y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro.

Se filtró la mezcla y después se separó por destilación el disolvente en el líquido filtrado a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía de columna sobre gel de sílice (mezcla de *n*-heptano y acetato de etilo: *n*-heptano/acetato de etilo = 1/1) para obtener el compuesto del título (50,0 mg, 0,105 mmol).

RMN de ^1H (CDCl_3) δ : 0,87 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H), 1,32-1,45 (m, 2H), 1,53-1,66 (m, 2H), 1,78-1,88 (m, 2H), 2,90-2,99 (m, 2H), 3,00-3,12 (m, 1H), 3,38 (td, $J = 2,0, 12,0$ Hz, 2H), 3,47 (s, 3H), 3,79 (s, 6H), 3,86 (s, 3H), 3,94-4,03 (m, 2H), 4,50 (s, 2H), 6,42 (s, 1H), 6,65 (s, 2H).

Ejemplo 11 N-(Ciclopropilmetil)-3-[2,6-dimetoxi-4-(metoximetil)fenil]-6-metoxi-N-(tetrahidro-2H-piran-3-il)pirazol[5,1-b][1,3]tiazol-7-amina

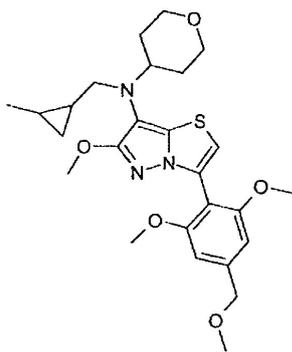
[Fórmula Química 49]



- 5 A una mezcla de {3-[2,6-dimetoxi-4-(metoximetil)fenil]-6-metoxipirazol[5,1-b][1,3]tiazol-7-il}carbamato de terc-butilo (120 mg, 0,267 mmol) y DMSO (0,8 ml) se añadieron hidróxido de sodio en polvo (21,4 mg, 0,534 mmol) y bromuro de ciclopropilmetilo (38,8 μ l, 0,401 mmol) a temperatura ambiente y se agitó la mezcla durante 1 hora. Se añadieron una disolución acuosa saturada de cloruro de amonio y acetato de etilo a la mezcla de reacción. Después de agitar cuidadosamente la mezcla, se separó la capa orgánica y se separó por destilación el disolvente con un caudal de nitrógeno.
- 10 Se añadió diclorometano (0,6 ml) al residuo resultante, se añadió ácido trifluoroacético (0,3 ml) y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 1 hora. El disolvente en la mezcla se separó después por filtración con un caudal de nitrógeno. Se añadió THF (1 ml) al residuo resultante, se añadieron dihidro-2H-piran-3(4H)-ona (40,1 mg, 0,401 mmol) y triacetoxiborohidruro de sodio (84,9 mg, 0,401 mmol) en ese orden y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 1 hora. Se añadió una disolución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio a la mezcla y se añadió acetato de etilo. Después de agitar cuidadosamente la mezcla, se separó la capa orgánica y el disolvente se separó por destilación bajo una corriente de nitrógeno. El residuo se purificó por cromatografía de columna sobre gel de sílice (mezcla de *n*-heptano y acetato de etilo = 19/1 después 2,3/1) para obtener
- 15 el compuesto del título (96,1 mg, 0,197 mmol).
- 20 RMN de ^1H (CDCl_3) δ : -0,02-0,05 (m, 2H), 0,30-0,37 (m, 2H), 0,77-0,88 (m, 1H), 1,34-1,46 (m, 1H), 1,60-1,69 (m, 2H), 2,02-2,10 (m, 1H), 2,86 (dd, $J = 6,4; 12,8$ Hz, 1H), 2,90 (dd, $J = 6,4; 12,8$ Hz, 1H), 3,08-3,24 (m, 3H), 3,47 (s, 3H), 3,75-3,88 (m, 1H), 3,78 (s, 6H), 3,86 (s, 3H), 4,05-4,11 (m, 1H), 4,50 (s, 2H), 6,43 (s, 1H), 6,65 (s, 2H).

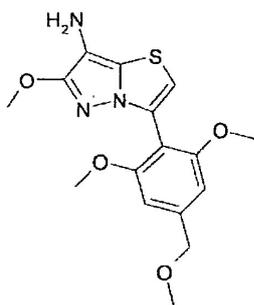
25 Ejemplo 12 3-[2,6-Dimetoxi-4-(metoximetil)fenil]-6-metoxi-N-[(2-metilciclopropil)metil]-N-(tetrahidro-2H-piran-4-il)pirazol[5,1-b][1,3]tiazol-7-amina

[Fórmula Química 50]



30 (12a) 3-[2,6-Dimetoxi-4-(metoximetil)fenil]-6-metoxipirazol[5,1-b][1,3]tiazol-7-amina

[Fórmula Química 51]



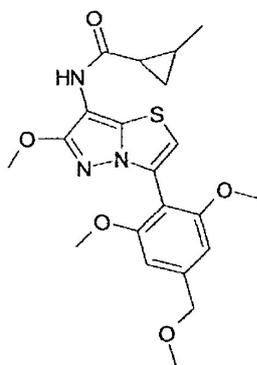
5 A una mezcla de {3-[2,6-dimetoxi-4-(metoximetil)fenil]-6-metoxipirazol[5,1-b][1,3]tiazol-7-il}carbamato de terc-butilo (1,37 g, 3,05 mmol) y se añadió acetato de etilo (10 ml) a disolución 4 M de HCl en acetato de etilo (20 ml) y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 3 horas. El disolvente en la mezcla se separó por destilación a presión reducida y después se añadió acetato de etilo al residuo obtenido y se añadió una disolución acuosa saturada de carbonato de sodio. Después de agitar cuidadosamente la mezcla, se separó la capa orgánica y se lavó la capa orgánica con salmuera y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro.

10 Se filtró la mezcla y después se separó por destilación el disolvente en el líquido filtrado a presión reducida. Al residuo se añadió una mezcla de n-heptano y acetato de etilo y se recogió el sólido precipitado por filtración y se secó a presión reducida para obtener el compuesto del título (836,6 mg, 2,39 mmol).

15 RMN de ^1H (CDCl_3) δ : 2,60 (s a, 2H), 3,46 (s, 3H), 3,77 (s, 6H), 3,89 (s, 3H), 4,50 (s, 2H), 6,40 (s, 1H), 6,64 (s, 2H).

(12b) N-{3-[2,6-Dimetoxi-4-(metoximetil)fenil]-6-metoxipirazol[5,1-b][1,3]tiazol-7-il}-2-metilciclopropanocarboxamida

[Fórmula Química 52]



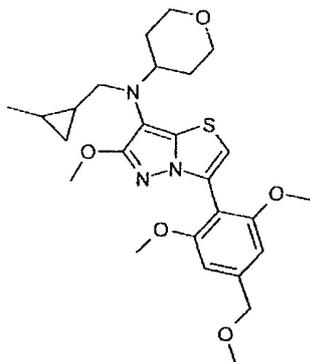
20 A una mezcla de WSCD (104 mg, 0,67 mmol) y DMF (5 ml) se añadió 1-hidroxibenzotriazol (90,4 mg, 0,67 mmol) y después se añadieron 3-(2,6-dimetoxi-4-metoximetilfenil)-6-metoxipirazol[5,1-b]tiazol-7-ilamina (200 mg, 0,57 mmol) y ácido 2-metilciclopropanocarboxílico (60,8 μl , 0,62 mmol) en ese orden y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 14 horas. Se añadió agua a la mezcla de reacción y después se añadió acetato de etilo. Después de agitar cuidadosamente la mezcla, se separó la capa orgánica y se lavó la capa orgánica con salmuera y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro.

30 Se filtró la mezcla y después se separó por destilación el disolvente en el líquido filtrado a presión reducida. Se purificó el residuo por cromatografía sobre gel de sílice (NH) (mezcla de n-heptano y acetato de etilo: n-heptano/acetato de etilo = 1/1) para obtener el compuesto del título (215,9 mg, 0,50 mmol).

RMN de ^1H (CDCl_3) δ : 0,65-0,68 (m, 1H), 1,14 (d, J = 6,0 Hz, 3H), 1,21-1,31 (m, 2H), 1,46-1,52 (m, 1H), 3,46 (s, 3H), 3,75 (s, 6H), 3,90 (s, 3H), 4,49 (s, 2H), 6,43 (s, 1H), 6,62 (s, 2H), 7,14 (s a, 1H).

35 (12c) 3-[2,6-Dimetoxi-4-(metoximetil)fenil]-6-metoxi-N-[(2-metilciclopropil)metil]-N-(tetrahydro-2H-piran-4-il)pirazol[5,1-b][1,3]tiazol-7-amina

[Fórmula Química 53]



5 A una mezcla de N-{3-[2,6-dimetoxi-4-(metoximetil)fenil]-6-metoxipirazol[5,1-b][1,3]tiazol-7-il)-2-metilciclopropanocarboxamida (100 mg, 0,23 mmol) y THF (2 ml) se añadió una disolución de borano en tetrahidrofurano (0,99 M, 609 μ l, 0,60 mmol) y se agitó la mezcla a 55°C durante 2 horas. Se añadió agua a la mezcla de reacción y después se añadió acetato de etilo. Después de agitar cuidadosamente la mezcla, se separó la capa orgánica y se lavó la capa orgánica con salmuera y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro.

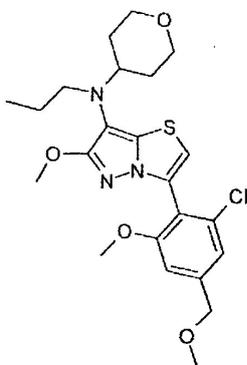
10 Se filtró la mezcla y después se separó por destilación el disolvente en el líquido filtrado a presión reducida. A una mezcla del residuo obtenido y THF (1,5 ml) se añadieron ácido trifluoroacético (150 μ l) y después tetrahidro-4H-piran-4-ona (32 μ l, 0,35 mmol) y triacetoxiborohidruro de sodio (73,8 mg, 0,35 mmol) en ese orden y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 1 hora. Se añadió agua a la mezcla de reacción y después se añadió acetato de etilo. Después de agitar cuidadosamente la mezcla, se separó la capa orgánica y se lavó la capa orgánica con salmuera y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro.

15 Se filtró la mezcla y después se separó por destilación el disolvente en el líquido filtrado a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía de columna sobre gel de sílice (NH) (mezcla de *n*-heptano y acetato de etilo: *n*-heptano/acetato de etilo = 4/1). Se recogieron las fracciones que contenían la sustancia diana, se separó por destilación el disolvente a presión reducida y después se añadió una mezcla de *n*-heptano y diisopropil éter al residuo resultante. Se recogió el sólido precipitado por filtración y se lavó el residuo obtenido con una pequeña cantidad de *n*-heptano y después se secó a presión reducida para obtener el compuesto del título (43,7 mg, 0,09 mmol).

25 RMN de ^1H (CDCl_3) δ : 0,06-0,10 (m, 1H), 0,15-0,19 (m, 1H), 0,26-0,36 (m, 1H), 0,47-0,58 (m, 1H), 0,79 (d, J = 5,6 Hz, 3H), 1,50-1,68 (m, 2H), 1,78-1,89 (m, 2H), 2,68 (dd, J = 8,0; 12,0 Hz, 1H), 3,04-3,18 (m, 2H), 3,33-3,46 (m, 2H), 3,48 (s, 3H), 3,79 (s, 6H), 3,87 (s, 3H), 3,94-4,03 (m, 2H), 4,52 (s, 2H), 6,41 (s, 1H), 6,66 (s, 2H).

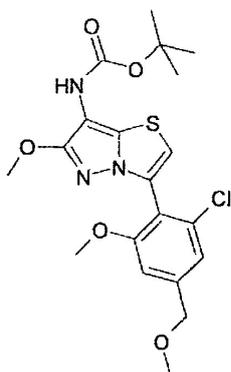
30 Ejemplo 13 3-[2-Cloro-6-metoxi-4-(metoximetil)fenil]-6-metoxi-N-propil-N-(tetrahidro-2H-piran-4-il)pirazol[5,1-b][1,3]tiazol-7-amina

[Fórmula Química 54]



35 (13a) {3-[2-cloro-6-metoxi-4-(metoximetil)fenil]-6-metoxi-pirazol[5,1-b][1,3]tiazol-7-il)carbamato de terc-butilo

[Fórmula Química 55]



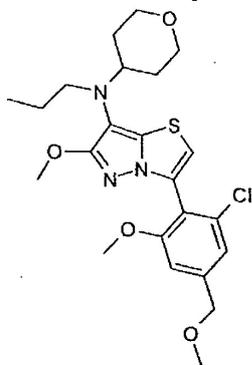
5 A una mezcla de (3-bromo-6-metoxipirazol[5,1-b][1,3]tiazol-7-il)carbamato de terc-butilo (500 mg, 1,44 mmol), tolueno (8 ml) y etanol (4 ml) se añadieron ácido [2-cloro-6-metoxi-4-(metoximetil)fenil]borónico (498 mg, 2,16 mmol), una disolución acuosa 1 M de carbonato de sodio (2,88 ml, 2,88 mmol) y tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (166 mg, 0,14 mmol) en ese orden y se agitó la mezcla a 110°C durante 6 horas. Se añadió agua a la mezcla y después se añadió acetato de etilo. Después de agitar cuidadosamente la mezcla, se separó la capa orgánica y se lavó la capa orgánica con salmuera y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro.

10 Se filtró la mezcla y después se separó por destilación el disolvente en el líquido filtrado a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía de columna sobre gel de sílice (NH) (mezcla de *n*-heptano y acetato de etilo: *n*-heptano/acetato de etilo = 3/1 después 2/1) para obtener el compuesto del título (349 mg, 0,77 mmol).

15 RMN de ¹H (CDCl₃) δ: 1,52 (s, 9H), 3,46 (s, 3H), 3,76 (s, 3H), 3,87 (s, 3H), 4,48 (s, 2H), 6,13 (s a, 1H), 6,48 (s, 1H), 6,91 (s, 1H), 7,08 (s, 1H).

(13b) 3-[2-Cloro-6-metoxi-4-(metoximetil)fenil]-6-metoxi-N-propil-N-(tetrahidro-2H-piran-4-il)pirazol[5,1-b][1,3]tiazol-7-amina

[Fórmula Química 56]



20 A una mezcla de {3-[2-cloro-6-metoxi-4-(metoximetil)fenil]-6-metoxi-pirazol[5,1-b][1,3]tiazol-7-il}carbamato de terc-butilo (148 mg, 0,33 mmol) y DMF (4 ml) se añadió hidruro de sodio (dispersión al 60% en aceite: 17 mg, 0,42 mmol) a temperatura ambiente y se agitó la mezcla durante 10 minutos. Después de añadir después 1-yodobutano (41,3 µl, 0,42 mmol) a la mezcla, se continuó agitando durante 2 horas. Se añadió agua a la mezcla de reacción y después se añadió acetato de etilo. Después de agitar cuidadosamente la mezcla, se separó la capa orgánica y se lavó la capa orgánica con salmuera y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro.

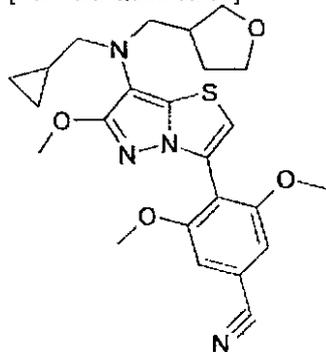
Se filtró la mezcla y después se separó por destilación el disolvente en el líquido filtrado a presión reducida.

30 Se añadió diclorometano (2 ml) al residuo resultante, se añadió ácido trifluoroacético (2 ml) y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 1 hora. Se separó por destilación el disolvente en el líquido filtrado a presión reducida. Se añadió después THF (4 ml) al residuo resultante, se añadieron tetrahidro-4H-piran-4-ona (59,9 µl, 0,65 mmol) y triacetoxiborohidruro de sodio (138 mg, 0,65 mmol) en ese orden y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 14 horas. Se añadió una disolución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio a la mezcla de reacción y se añadió acetato de etilo. Después de agitar cuidadosamente la mezcla, se separó la capa orgánica y se lavó la capa orgánica con salmuera y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. Se filtró la mezcla y después se separó por destilación el disolvente en el líquido filtrado a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (NH) (mezcla de *n*-heptano y acetato de etilo: *n*-heptano/acetato de etilo = 4/1 después 3/1) para obtener el compuesto del título (94,8 mg, 0,20 mmol).

RMN de ^1H (CDCl_3) δ : 0,88 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H), 1,32-1,44 (m, 2H), 1,52-1,66 (m, 2H), 1,79-1,86 (m, 2H), 2,92-2,97 (m, 2H), 3,02-3,11 (m, 1H), 3,34-3,41 (m, 2H), 3,47 (s, 3H), 3,80 (s, 3H), 3,85 (s, 3H), 3,96-4,02 (m, 2H), 4,49 (s, 2H), 6,46 (s, 1H), 6,93 (s a, 1H), 7,09 (s a, 1H).

5 Ejemplo 14 4-(7-[(Ciclopropilmetil)(tetrahydrofuran-3-ilmetil)amino]-6-metoxipirazol[5,1-b][1,3]tiazol-3-il)-3,5-dimetoxibenzonitrilo

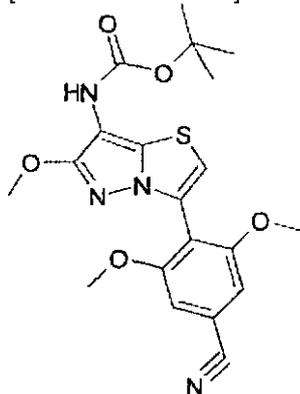
[Fórmula Química 57]



10

(14a) [3-(4-ciano-2,6-dimetoxifenil)-6-metoxipirazol[5,1-b][1,3]tiazol-7-il]carbamato de terc-butilo

[Fórmula Química 58]



15

A una mezcla de (3-bromo-6-metoxipirazol[5,1-b][1,3]tiazol-7-il)carbamato de terc-butilo (461 mg, 1,33 mmol), DME (49 ml) y agua (16 ml) se añadieron ácido (4-ciano-2,6-dimetoxifenil)borónico (412 mg, 2,00 mmol), carbonato de potasio (366 mg, 2,66 mmol), trifenilfosfina (174 mg, 0,659 mmol) y acetato de paladio (29,8 mg, 0,132 mmol) en ese orden y se agitó la mezcla a 90°C (temperatura interna) durante 2 horas. Se añadió agua a la mezcla y después se añadió acetato de etilo. Después de agitar cuidadosamente la mezcla, se separó la capa orgánica y se lavó la capa orgánica con salmuera y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. Se filtró la mezcla y después se separó por destilación el disolvente en el líquido filtrado a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía de columna sobre gel de sílice (mezcla de *n*-heptano y acetato de etilo: *n*-heptano/acetato de etilo = 2/1 después 1/1) para obtener el compuesto del título (296 mg, 0,688 mmol).

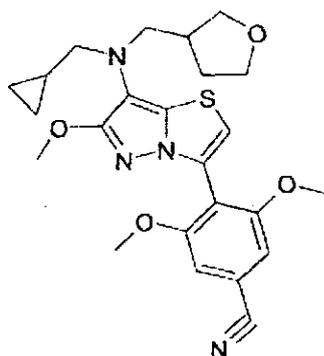
25

RMN de ^1H (CDCl_3) δ : 1,52 (s, 9H), 3,78 (s, 6H), 3,87 (s, 3H), 6,11 (s a, 1H), 6,50 (s, 1H), 6,91 (s, 2H).

(14b) 4-(7-[(Ciclopropilmetil)(tetrahydrofuran-3-ilmetil)amino]-6-metoxipirazol[5,1-b][1,3]tiazol-3-il)-3,5-dimetoxibenzonitrilo

30

[Fórmula Química 59]



A una mezcla de [3-(4-ciano-2,6-dimetoxifenil)-6-metoxipirazol[5,1-b][1,3]tiazol-7-il]carbamato de terc-butilo (66 mg, 0,153 mmol) y DMF (4 ml) se añadieron hidruro de sodio (dispersión al 60% en aceite: 7,96 mg, 0,199 mmol) y bromuro de ciclopropilmetilo (19,3 μ l, 0,199 mmol) en ese orden a temperatura ambiente y se agitó la mezcla durante 1 hora. Se añadió agua a la mezcla mientras se enfriaba sobre hielo y después se añadió acetato de etilo. Después de agitar cuidadosamente la mezcla, se separó la capa orgánica y se lavó la capa orgánica con salmuera y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. Se filtró la mezcla y después se separó por destilación el disolvente en el líquido filtrado a presión reducida.

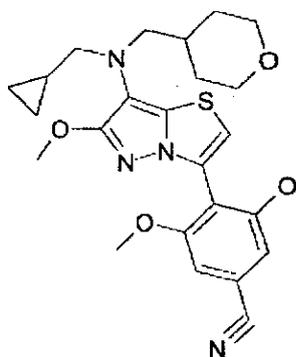
Se añadió diclorometano (6 ml) al residuo, se añadió ácido trifluoroacético (1 ml) y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 1 hora. Se separó por destilación el disolvente en el líquido filtrado a presión reducida.

Después de añadir después metanol (6 ml) y después tetrahidrofurano-3-carboxaldehído (55,4 μ l, 0,306 mmol), ácido acético (1 ml) y α -picolinoborano (32,7 mg, 0,306 mmol) en ese orden al residuo obtenido, se agitó la mezcla durante 1 hora a temperatura ambiente. A esta mezcla se añadió hidróxido de sodio 5 N acuoso para pH aproximadamente neutro de la mezcla mientras se enfriaba sobre hielo y después se añadió acetato de etilo. Después de agitar cuidadosamente la mezcla, se separó la capa orgánica y se lavó la capa orgánica con salmuera y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. Se filtró la mezcla y después se separó por destilación el disolvente en el líquido filtrado a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía de columna sobre gel de sílice (mezcla de *n*-heptano y acetato de etilo: *n*-heptano/acetato de etilo = 2/1 después 1/1) para obtener el compuesto del título (53,9 mg, 0,115 mmol).

RMN de ^1H (CDCl_3) δ : 0,01-0,10 (m, 2H), 0,36-0,46 (m, 2H), 0,83-0,96 (m, 1H), 1,58-1,71 (m, 1H), 1,90-2,03 (m, 1H), 2,26-2,40 (m, 1H), 2,81 (d, J = 6,4 Hz, 2H), 2,95 (dd, J = 8,4; 12,0 Hz, 1H), 3,07 (dd, J = 6,8; 12,0 Hz, 1H), 3,56 (dd, J = 6,0; 8,4 Hz, 1H), 3,65-3,74 (m, 1H), 3,81 (s, 6H), 3,86 (s, 3H), 3,76-3,88 (m, 2H), 6,49 (s, 1H), 6,92 (s, 2H).

Ejemplo 15 4-{7-[(Ciclopropilmetil)(tetrahydro-2H-piran-4-ilmetil)amino]-6-metoxipirazol[5,1-b][1,3]tiazol-3-il}-3,5-dimetoxibenzonitrilo

[Fórmula Química 60]



A una mezcla de [3-(4-ciano-2,6-dimetoxifenil)-6-metoxipirazol[5,1-b][1,3]tiazol-7-il]carbamato de terc-butilo (90 mg, 0,21 mmol) y DMSO (0,8 ml) se añadieron hidróxido de sodio en polvo (16,8 mg, 0,42 mmol) y bromuro de ciclopropilmetilo (30,7 μ l, 0,317 mmol) a temperatura ambiente y se agitó la mezcla durante 1 hora. Se añadieron después una disolución acuosa saturada de cloruro de amonio y acetato de etilo a la mezcla de reacción. Después de agitar cuidadosamente la mezcla, se separó la capa orgánica y el disolvente se separó por destilación con un caudal de nitrógeno.

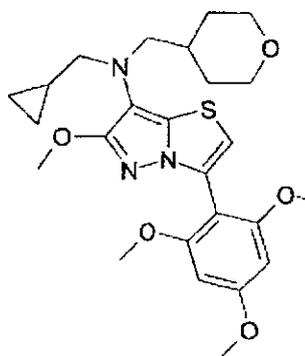
Se añadió diclorometano (0,6 ml) al residuo resultante, se añadió ácido trifluoroacético (0,2 ml) y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 2 horas. El disolvente en la mezcla se separó después por destilación con un caudal

de nitrógeno. Se añadió después THF (1 ml) al residuo resultante, se añadieron tetrahidro-2H-piran-4-carbaldehído (36 mg, 0,315 mmol) y triacetoxiborohidruro de sodio (66,8 mg, 0,315 mmol) en ese orden y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 2 horas. Se añadió a la mezcla una disolución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio y se añadió acetato de etilo. Después de agitar cuidadosamente la mezcla, se separó la capa orgánica y el disolvente se separó por destilación con un caudal de nitrógeno. El residuo se purificó por cromatografía de columna sobre gel de sílice (mezcla de *n*-heptano y acetato de etilo: *n*-heptano/acetato de etilo = 1/0 después 3/2) para obtener el compuesto del título (71,3 mg, 0,148 mmol).

RMN de ^1H (CDCl_3) δ : 0,00-0,06 (m, 2H), 0,36-0,44 (m, 2H), 0,84-0,94 (m, 1H), 1,21-1,34 (m, 2H), 1,54-1,67 (m, 1H), 1,71-1,80 (m, 2H), 2,80 (d, $J = 6,8$ Hz, 2H), 2,89 (d, $J = 7,2$ Hz, 2H), 3,33 (dt, $J = 1,6; 11,6$ Hz, 2H), 3,82 (s, 6H), 3,86 (s, 3H), 3,90-3,97 (m, 2H), 6,49 (s, 1H), 6,93 (s, 2H).

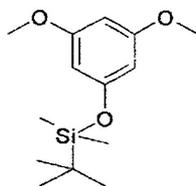
Ejemplo 16 N-(Ciclopropilmetil)-6-metoxi-N-(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)-3-(2,4,6-trimetoxifenil)-pirazol[5,1-b][1,3]tiazol-7-amina

[Fórmula Química 61]



20 (16a) terc-Butil-(3,5-dimetoxifenoxi)dimetilsilano

[Fórmula Química 62]

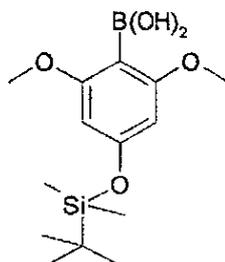


25 A una mezcla de 3,5-dimetoxifenol (3,00 g, 19,5 mmol) y DMF (45 ml) se añadieron imidazol (2,66 g, 39,0 mmol) y terc-butildimetilclorosilano (2,94 g, 19,5 mmol) en ese orden y se agitó la mezcla durante 19,5 horas a temperatura ambiente. Se añadió agua a la mezcla de reacción y después se añadió acetato de etilo. Después de agitar cuidadosamente la mezcla, se separó la capa orgánica y se lavó la capa orgánica con salmuera y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. Se filtró la mezcla y después se separó por destilación el disolvente en el líquido filtrado a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía de columna sobre gel de sílice (mezcla de *n*-heptano y acetato de etilo: *n*-heptano/acetato de etilo = 9/1) para obtener el compuesto del título (4,98 g, 18,6 mmol).

RMN de ^1H (CDCl_3) δ : 0,21 (s, 6H), 0,98 (s, 9H), 3,75 (s, 6H), 6,02 (d, $J = 2,4$ Hz, 2H), 6,11 (t, $J = 2,4$ Hz, 1H).

35 (16b) Ácido (4-[(terc-butil(dimetil)silil]oxi)-2,6-dimetoxifenil)borónico

[Fórmula Química 63]



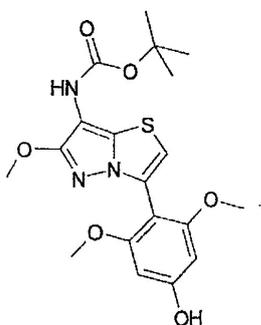
40 A una mezcla de terc-butil(3,5-dimetoxifenoxi)dimetilsilano (4,97 g, 18,5 mmol) y THF (50,0 ml) se añadieron

N,N,N',N'-tetrametiletilendiamina (3,35 ml, 22,2 mmol) y n-butillitio (disolución 2,77 M en n-hexano: 8,01 ml, 22,2 mmol) en ese orden a temperatura ambiente y se agitó la mezcla durante 1 hora a temperatura ambiente. La mezcla se dejó enfriar después a -78°C (temperatura interna) y se añadió después borato de trimetilo (2,48 ml, 22,2 mmol) y se elevó la temperatura a temperatura ambiente mientras se agitaba. Se añadió a la mezcla de reacción una disolución acuosa saturada de cloruro de amonio y después se añadió acetato de etilo, mientras se enfriaba sobre hielo. Después de agitar cuidadosamente la mezcla, se separó la capa orgánica y se lavó la capa orgánica con salmuera y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. Se filtró la mezcla y después se separó por destilación el disolvente en el líquido filtrado a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía de columna sobre gel de sílice (mezcla de n-heptano y acetato de etilo: n-heptano/acetato de etilo = 4/1) para obtener el compuesto del título (3,50 g, 11,2 mmol).

RMN de ^1H (CDCl_3) δ : 0,25 (s, 6H), 1,00 (s, 9H), 3,86 (s, 6H), 6,11 (s, 2H), 7,04 (s, 2H).

(16c) [3-(4-hidroxi-2,6-dimetoxifenil)-6-metoxipirazol[5,1-b][1,3]tiazol-7-il)]carbamato de terc-butilo

[Fórmula Química 64]

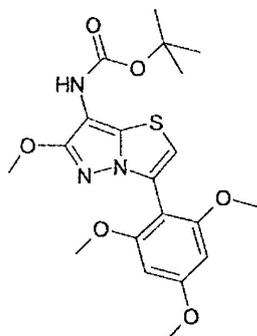


A una mezcla de (3-bromo-6-metoxipirazol[5,1-b][1,3]tiazol-7-il)carbamato de terc-butilo (400 mg, 1,15 mmol), 1,4-dioxano (26,7 ml) y agua (13,3 ml) se añadieron ácido (4-[[terc-butil(dimetil)silil]oxi]-2,6-dimetoxifenil)borónico (647 mg, 2,07 mmol), carbonato de potasio (318 mg, 2,29 mmol) y tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (133 mg, 0,115 mmol) en ese orden y se agitó la mezcla durante 1 hora a 110°C (temperatura interna). Se añadió agua a la mezcla y después se añadió acetato de etilo. Después de agitar cuidadosamente la mezcla, se separó la capa orgánica y se lavó la capa orgánica con salmuera y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. Se filtró la mezcla y después se separó por destilación el disolvente en el líquido filtrado a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía de columna sobre gel de sílice (mezcla de n-heptano y acetato de etilo: n-heptano/acetato de etilo = 1/1) para obtener el compuesto del título (224 mg, 0,53 mmol).

RMN de ^1H (CDCl_3) δ : 1,54 (s, 9H), 3,61 (s, 6H), 3,99 (s, 3H), 5,93 (s, 2H), 6,10 (s a, 1H), 6,38 (s, 1H).

(16d) [6-Metoxi-3-(2,4,6-trimetoxifenil)pirazol[5,1-b][1,3]tiazol-7-il)]carbamato de terc-butilo

[Fórmula Química 65]

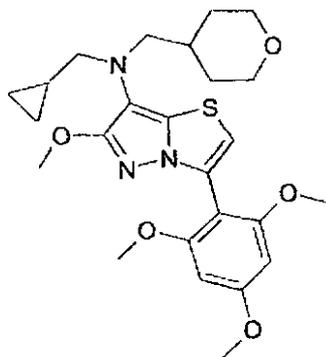


A una mezcla de [3-(4-hidroxi-2,6-dimetoxifenil)-6-metoxipirazol[5,1-b][1,3]tiazol-7-il)]carbamato de terc-butilo (224 mg, 0,531 mmol) y DMF (5,00 ml) se añadieron carbonato de potasio (117 mg, 0,85 mmol) y yodometano (52,9 μl , 0,85 mmol) en ese orden a temperatura ambiente y se agitó la mezcla durante 14,5 horas. Se añadió agua a la mezcla de reacción y después se añadió acetato de etilo. Después de agitar cuidadosamente la mezcla, se separó la capa orgánica y se lavó la capa orgánica con salmuera y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. Se filtró después la mezcla y se separó por destilación el disolvente en el líquido filtrado a presión reducida para obtener el compuesto del título (231 mg, 0,53 mmol).

RMN de ^1H (CDCl_3) δ : 1,52 (s, 9H), 3,73 (s, 6H), 3,86 (s, 3H), 3,89 (s, 3H), 6,10 (s a, 1H), 6,20 (s, 2H), 6,40 (s, 1H).

(16e) N-(Ciclopropilmetil)-6-metoxi-N-(tetrahydro-2H-piran-4-ilmetil)-3-(2,4,6-trimetoxifenil)pirazol[5,1-b][1,3]tiazol-7-amina

[Fórmula Química 66]



A una mezcla de [6-metoxi-3-(2,4,6-trimetoxifenil)pirazol[5,1-b][1,3]tiazol-7-il]carbamato de terc-butilo (112 mg, 0,256 mmol) y DMF (2,5 ml) se añadió hidruro de sodio (dispersión al 60% en aceite: 16,0 mg, 0,333 mmol) a temperatura ambiente y se agitó la mezcla durante 30 minutos. Después de añadir bromuro de ciclopropilmetilo (32,3 μl , 0,333 mmol) a la mezcla, se continuó agitando durante 40 minutos. Se añadió agua a la mezcla mientras se enfriaba sobre hielo y después se añadió acetato de etilo. Después de agitar cuidadosamente la mezcla, se separó la capa orgánica y se lavó la capa orgánica con salmuera y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. Se filtró la mezcla y después se separó por destilación el disolvente en el líquido filtrado a presión reducida.

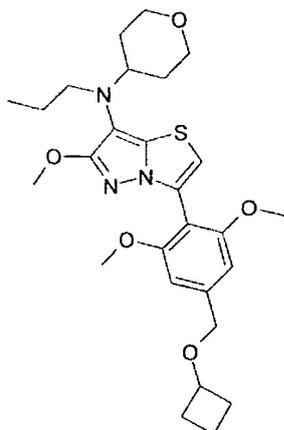
Se añadió diclorometano (2,5 ml) al residuo resultante, se añadió ácido trifluoroacético (1 ml) y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 1 hora y 20 minutos. Se separó por destilación el disolvente en el líquido filtrado a presión reducida.

Se añadió después THF (4 ml) al residuo resultante, se añadieron tetrahydro-2H-piran-4-carbaldehído (29,4 mg, 0,257 mmol) y triacetoxiborohidruro de sodio (54,5 mg, 0,257 mmol) en ese orden y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 2 horas. Se añadió a la mezcla una disolución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio mientras se enfriaba sobre hielo y se añadió acetato de etilo. Después de agitar cuidadosamente la mezcla, se separó la capa orgánica y se lavó la capa orgánica con salmuera y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. Se filtró la mezcla y después se separó por destilación el disolvente en el líquido filtrado a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía de columna sobre gel de sílice (mezcla de n-heptano y acetato de etilo: n-heptano/acetato de etilo = 9/1 después 3/2) para obtener el compuesto del título (75,0 mg, 0,16 mmol).

RMN de ^1H (CDCl_3) δ : 0,00-0,06 (m, 2H), 0,35-0,43 (m, 2H), 0,87-0,97 (m, 1H), 1,20-1,36 (m, 2H), 1,55-1,69 (m, 1H), 1,71-1,81 (m, 2H), 2,80 (dd, $J = 6,4$ Hz, 2H), 2,89 (d, $J = 6,8$ Hz, 2H), 3,27-3,39 (m, 2H), 3,76 (s, 6H), 3,87 (s, 3H), 3,88 (s, 3H), 3,88-3,98 (m, 2H), 6,23 (s, 2H), 6,37 (s, 1H).

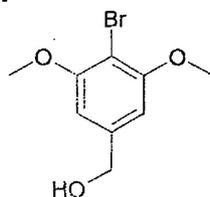
Ejemplo 17 3-(4-[(Ciclobutiloxi)metil]-2,6-dimetoxifenil)-6-metoxi-N-propil-N-(tetrahydro-2H-piran-4-il)pirazol[5,1-b][1,3]tiazol-7-amina

[Fórmula Química 67]



(17a) (4-Bromo-3,5-dimetoxifenil)metanol

5 [Fórmula Química 68]

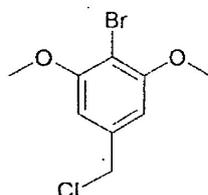


10 A una mezcla de ácido 4-bromo-3,5-dimetoxibenzoico (50,0 g, 192 mmol) y THF (1 l) se añadió borano-sulfuro de metilo (27,1 ml, 286 mmol) mientras se enfriaba sobre hielo y se calentó la mezcla a reflujo durante 1 hora. Se añadió agua lentamente a la mezcla mientras se enfriaba sobre hielo y después se separó por destilación el disolvente en la mezcla a presión reducida. Se añadieron agua y acetato de etilo al residuo. Después de agitar cuidadosamente la mezcla, se separó la capa orgánica y se lavó la capa orgánica con salmuera y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. Se filtró después la mezcla y se separó por destilación el disolvente en el líquido filtrado a presión reducida para obtener el compuesto del título (47,3 g, 191 mmol).

15 RMN de ^1H (CDCl_3) δ : 1,80 (s, 1H), 3,91 (s, 6H), 4,68 (s, 2H), 6,60 (s, 2H).

(17b) 2-Bromo-5-(clorometil)-1,3-dimetoxibenceno

20 [Fórmula Química 69]

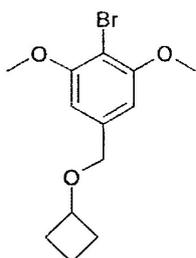


25 A una mezcla de (4-bromo-3,5-dimetoxifenil)metanol (10,0 g, 40,6 mmol) y diclorometano (100 ml) se añadieron trietilamina (12,4 ml, 89,3 mmol) y cloruro de metanosulfonilo (3,46 ml, 44,7 mmol) en ese orden, mientras se enfriaba sobre hielo y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 14 horas. Se añadió agua a la mezcla y después se añadió acetato de etilo. Después de agitar cuidadosamente la mezcla, se separó la capa orgánica y se lavó la capa orgánica con salmuera y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. Se filtró la mezcla y después se separó por destilación el disolvente en el líquido filtrado a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía de columna sobre gel de sílice (mezcla de n-heptano y acetato de etilo: n-heptano/acetato de etilo = 4/1) para obtener el compuesto del título (2,47 g, 9,30 mmol).

30 RMN de ^1H (CDCl_3) δ : 3,92 (s, 6H), 4,55 (s, 2H), 6,60 (s, 2H).

(17c) 2-Bromo-5-[(ciclobutiloxi)metil]-1,3-dimetoxibenceno

35 [Fórmula Química 70]

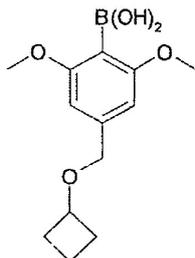


5 A una mezcla de alcohol ciclobutílico (4,16 g, 57,7 mmol) y DMF (30 ml) se añadió hidruro de sodio (dispersión al 60% en aceite: 2,31 g, 57,7 mmol) mientras se enfriaba sobre hielo y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 1 hora. A esta mezcla se añadió lentamente gota a gota una mezcla de 2-bromo-5-(clorometil)-1,3-dimetoxibenceno (2,47 g, 9,3 mmol) y DMF (30 ml) y se agitó la mezcla resultante a temperatura ambiente durante 1 hora. Se añadió agua a la mezcla mientras se enfriaba sobre hielo y después se añadió acetato de etilo. Después de agitar cuidadosamente la mezcla, se separó la capa orgánica y se lavó la capa orgánica con salmuera y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. Se filtró la mezcla y después se separó por destilación el disolvente en el líquido filtrado a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía de columna sobre gel de sílice (mezcla de *n*-heptano y acetato de etilo: *n*-heptano/acetato de etilo = 4/1) para obtener el compuesto del título (2,39 g, 7,94 mmol).

10 RMN de ^1H (CDCl_3) δ : 1,43-1,60 (m, 1H), 1,65-1,80 (m, 1H), 1,92-2,08 (m, 2H), 2,15-2,28 (m, 2H), 3,90 (s, 6H), 3,96-4,07 (m, 1H), 4,38 (s, 2H), 6,56 (s, 2H).

15 (17d) Ácido {4-[(ciclobutiloxi)metil]-2,6-dimetoxifenil}borónico

[Fórmula Química 71]

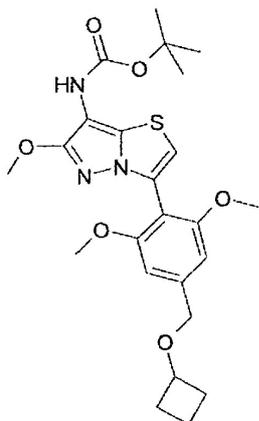


20 A una mezcla de 2-bromo-5-[(ciclobutiloxi)metil]-1,3-dimetoxibenceno (2,39 g, 7,94 mmol) y THF (20 ml) se añadió *n*-butilitio (disolución 2,73 M en *n*-hexano: 3,49 ml, 9,53 mmol) a -78°C (temperatura interna) y se agitó la mezcla durante 1 hora. Después de añadir después borato de trimetilo (1,07 ml, 9,53 mmol) a la mezcla, se elevó lentamente la temperatura a temperatura ambiente mientras se agitaba. Se añadió una disolución acuosa saturada de cloruro de amonio a la mezcla de reacción mientras se enfriaba sobre hielo y después se añadió acetato de etilo. Después de agitar cuidadosamente la mezcla, se separó la capa orgánica y se lavó la capa orgánica con salmuera y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. Se filtró la mezcla y después se separó por destilación el disolvente en el líquido filtrado a presión reducida. Se añadió heptano (30 ml) al residuo, se recogió por filtración el sólido precipitado y se secó a presión reducida para obtener el compuesto del título (905 mg, 3,40 mmol).

30 RMN de ^1H (CDCl_3) δ : 1,45-1,60 (m, 1H), 1,67-1,80 (m, 1H), 1,94-2,08 (m, 2H), 2,18-2,30 (m, 2H), 3,92 (s, 6H), 3,96-4,07 (m, 1H), 4,41 (s, 2H), 6,61 (s, 2H), 7,18 (s, 2H).

(17e) (3-[4-[(ciclobutiloxi)metil]-2,6-dimetoxifenil]-6-metoxipirazol[5,1-b][1,3]tiazol-7-il)carbamato de terc-butilo

[Fórmula Química 72]

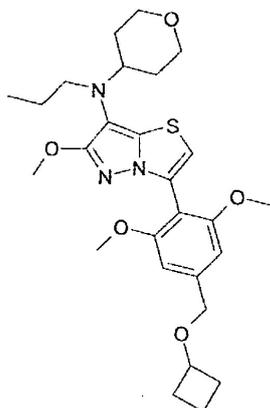


5 A una mezcla de (3-bromo-6-metoxipirazol[5,1-b][1,3]tiazol-7-il)carbamato de terc-butilo (987 mg, 2,83 mmol), DME (80 ml) y agua (28 ml) se añadieron ácido {4-[(ciclobutiloxi)metil]-2,6-dimetoxifenil}borónico (904 mg, 3,4 mmol), carbonato de potasio (785 mg, 5,68 mmol), trifenilfosfina (370 mg, 1,42 mmol) y acetato de paladio (63,7 mg, 0,282 mmol) en ese orden y se agitó la mezcla a 90°C (temperatura interna) durante 3 horas. Se añadió agua a la mezcla de reacción y después se añadió acetato de etilo. Después de agitar cuidadosamente la mezcla, se separó la capa orgánica y se lavó la capa orgánica con salmuera y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. Se filtró la mezcla y después se separó por destilación el disolvente en el líquido filtrado a presión reducida. El residuo se purificó por
10 cromatografía de columna sobre gel de sílice (mezcla de *n*-heptano y acetato de etilo: *n*-heptano/acetato de etilo = 2/1) para obtener el compuesto del título (1,24 g, 2,53 mmol).

15 RMN de ¹H (CDCl₃) δ: 1,52 (s, 9H), 1,46-1,62 (m, 1H), 1,66-1,81 (m, 1H), 1,96-2,10 (m, 2H), 2,20-2,32 (m, 2H), 3,75 (s, 6H), 3,87 (s, 3H), 4,02-4,13 (m, 1H), 4,43 (s, 2H), 6,08 (s a, 1H), 6,41 (s, 1H), 6,62 (s, 2H).

(17f) 3-{4-[(Ciclobutiloxi)metil]-2,6-dimetoxifenil}-6-metoxi-N-propil-N-(tetrahidro-2H-piran-4-il)pirazol[5,1-b][1,3]tiazol-7-amina

[Fórmula Química 73]



20 A una mezcla de (3-{4-[(ciclobutiloxi)metil]-2,6-dimetoxifenil}-6-metoxipirazol[5,1-b][1,3]tiazol-7-il)carbamato de terc-butilo (123 mg, 0,251 mmol) y DMF (6 ml) se añadió hidruro de sodio (dispersión al 60% en aceite: 13,0 mg, 0,326 mmol) a temperatura ambiente y se agitó la mezcla durante 30 minutos. Después de añadir después 1-yodopropano (35,4 µl, 0,326 mmol) a la mezcla, se continuó agitando durante 30 minutos. Se añadió agua a la mezcla mientras se enfriaba sobre hielo y después se añadió acetato de etilo. Después de agitar cuidadosamente la mezcla, se separó la capa orgánica y se lavó la capa orgánica con salmuera y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. Se filtró la mezcla y después se separó por destilación el disolvente en el líquido filtrado a presión reducida.

30 Se añadió diclorometano (6 ml) al residuo resultante, se añadió ácido trifluoroacético (1 ml) y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 1 hora. Se separó por destilación el disolvente en el líquido filtrado a presión reducida.

Se añadió después THF (10 ml) al residuo resultante, se añadieron tetrahidro-4H-piran-4-ona (49 µl, 0,501 mmol), ácido acético (1 ml) y triacetoxiborohidruro de sodio (106 mg, 0,501 mmol) en ese orden y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 14 horas. A esta mezcla se añadió hidróxido de sodio 5 N acuoso para pH

aproximadamente neutro de la mezcla mientras se enfriaba sobre hielo y después se añadió acetato de etilo.

Después de agitar cuidadosamente la mezcla, se separó la capa orgánica y se lavó la capa orgánica con salmuera y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. Se filtró la mezcla y después se separó por destilación el disolvente en el líquido filtrado a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía de columna sobre gel de sílice (mezcla de n-heptano y acetato de etilo: n-heptano/acetato de etilo = 1/1) para obtener el compuesto del título (98,0 mg, 0,19 mmol).

RMN de ^1H (CDCl_3) δ : 0,87 (t, J = 7,2 Hz, 3H), 1,32-1,44 (m, 2H), 1,46-1,66 (m, 3H), 1,69-1,87 (m, 3H), 1,98-2,11 (m, 2H), 2,21-2,33 (m, 2H), 2,94 (t, J = 7,2 Hz, 2H), 3,00-3,10 (m, 1H), 3,38 (td, J = 1,6; 11,6 Hz, 2H), 3,79 (s, 6H), 3,85 (s, 3H), 3,94-4,02 (m, 2H), 4,03-4,13 (m, 1H), 4,44 (s, 2H), 6,40 (s, 1H), 6,64 (s, 2H).

Ejemplo 1x Hidrobromuro de N-butil-3-[2,6-dimetoxi-4-(metoximetil)fenil]-6-metoxi-N-(tetrahydro-2H-piran-4-il)pirazol[5,1-b][1,3]tiazol-7-amina

A una mezcla de N-butil-3-[2,6-dimetoxi-4-(metoximetil)fenil]-6-metoxi-N-(tetrahydro-2H-piran-4-il)pirazol[5,1-b][1,3]tiazol-7-amina (6 mg) y metanol (1 ml) se añadió ácido bromhídrico (8,84 M, 2,0 μl) y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 1 hora y el disolvente se separó por destilación a presión reducida. Se añadió metanol (1 ml) al residuo y el disolvente se separó por destilación a presión reducida. Se añadió acetato de etilo (1 ml) al residuo resultante y se separó por destilación el disolvente a presión reducida y se secó para obtener el compuesto del título (6,0 mg).

Ejemplo 2x Hidrobromuro de N-butil-3-[4-(etoximetil)-2,6-dimetoxifenil]-6-metoxi-N-(tetrahydro-2H-piran-4-il)pirazol[5,1-b][1,3]tiazol-7-amina

A N-butil-3-[4-(etoximetil)-2,6-dimetoxifenil]-6-metoxi-N-(tetrahydro-2H-piran-4-il)pirazol[5,1-b][1,3]tiazol-7-amina (1,02 g) se añadió acetona (2 ml) calentada por agua caliente, después se añadió ácido bromhídrico (8,84 M, 240 μl) y se agitó la mezcla. Se eliminó parcialmente el disolvente en la mezcla burbujeando una corriente de nitrógeno y se agitó además la mezcla.

Se dejó la mezcla reposar a temperatura ambiente a presión reducida durante 13 horas para eliminar el disolvente en el residuo. Se trituró finamente el residuo resultante, se añadió acetona (2 ml) y heptano (2 ml) y se agitó la mezcla con ultrasonidos (aparato de ultrasonidos de tipo baño) durante 1 minuto. Se protegió el recipiente de la luz y se selló precisamente y se agitó la mezcla durante un día.

Se recogió el precipitado en la mezcla por filtración por succión y se dejó reposar a temperatura ambiente a presión reducida para eliminar el disolvente en el residuo. Al residuo se añadió acetona (20 ml) y se añadió heptano (3 ml) y se agitó la mezcla durante varios minutos. Se añadió heptano (5 ml), se protegió el recipiente de la luz y se agitó la mezcla durante un día. Se recogió el precipitado en la mezcla por filtración por succión y se dejó reposar a temperatura ambiente a presión reducida para eliminar el disolvente en el residuo y se obtuvo el compuesto del título (701,17 mg).

Ejemplo 2y Fosfato de N-butil-3-[4-(etoximetil)-2,6-dimetoxifenil]-6-metoxi-N-(tetrahydro-2H-piran-4-il)pirazol[5,1-b][1,3]tiazol-7-amina

A N-butil-3-[4-(etoximetil)-2,6-dimetoxifenil]-6-metoxi-N-(tetrahydro-2H-piran-4-il)pirazol[5,1-b][1,3]tiazol-7-amina (2,99 g) se añadieron etanol (7 ml) calentado por agua caliente y ácido fosfórico (14,6 M, 410 μl). Se añadió heptano por 1 ml y se completó el volumen a 30 ml. Se agitó la mezcla durante 1 hora en la oscuridad.

Se recogió el precipitado en la mezcla por filtración por succión, se dejó reposar a temperatura ambiente a presión reducida durante 1 semana para eliminar el disolvente en el residuo y se secó por calentamiento a 60°C durante 1,5 horas para obtener el compuesto del título (4,10 g).

Ejemplo 3x Fosfato de N-(2-ciclopropiletil)-3-[4-(etoximetil)-2,6-dimetoxifenil]-6-metoxi-N-(tetrahydro-2H-piran-4-il)pirazol[5,1-b][1,3]tiazol-7-amina

A una mezcla de N-(2-ciclopropiletil)-3-[4-(etoximetil)-2,6-dimetoxifenil]-6-metoxi-N-(tetrahydro-2H-piran-4-il)pirazol[5,1-b][1,3]tiazol-7-amina (757,0 mg), etanol (10 ml) y acetato de etilo (5 ml) se añadió ácido fosfórico (14,6 M, 101 μl). Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 5 minutos y se retiró el disolvente por burbujeo de una corriente de nitrógeno y se secó para obtener el compuesto del título (856,0 mg).

Ejemplo 3y Metanosulfonato de N-(2-Ciclopropiletil)-3-[4-(etoximetil)-2,6-dimetoxifenil]-6-metoxi-N-(tetrahydro-2H-piran-4-il)pirazol[5,1-b][1,3]tiazol-7-amina

A una mezcla de N-(2-ciclopropiletil)-3-[4-(etoximetil)-2,6-dimetoxifenil]-6-metoxi-N-(tetrahydro-2H-piran-4-il)pirazol[5,1-b][1,3]tiazol-7-amina (16,2 mg) y acetato de etilo (0,5 ml) se añadió ácido metanosulfónico (2,05 μl). Se

agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 1 hora y se retiró el disolvente por burbujeo de una corriente de nitrógeno y se secó para obtener el compuesto del título (19,2 mg).

5 Ejemplo 3z Sulfato de N-(2-ciclopropiletil)-3-[4-(etoximetil)-2,6-dimetoxifenil]-6-metoxi-N-(tetrahydro-2H-piran-4-il)pirazol[5,1-b][1,3]tiazol-7-amina

10 A una mezcla de N-(2-ciclopropiletil)-3-[4-(etoximetil)-2,6-dimetoxifenil]-6-metoxi-N-(tetrahydro-2H-piran-4-il)pirazol[5,1-b][1,3]tiazol-7-amina (59,6 mg), etanol (2 ml) y acetato de etilo (1 ml) se añadió ácido sulfúrico concentrado (6,18 µl). Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 2 horas y se retiró el disolvente por burbujeo de una corriente de nitrógeno y se secó para obtener el compuesto del título (66,3 mg).

Ejemplo 4x Metanosulfonato de N-(ciclobutilmetil)-3-[4-(etoximetil)-2,6-dimetoxifenil]-6-metoxi-N-(tetrahydro-2H-piran-4-il)pirazol[5,1-b][1,3]tiazol-7-amina

15 A una mezcla de N-(ciclobutilmetil)-3-[4-(etoximetil)-2,6-dimetoxifenil]-6-metoxi-N-(tetrahydro-2H-piran-4-il)pirazol[5,1-b][1,3]tiazol-7-amina (13,4 mg) y acetato de etilo (0,5 ml) se añadió ácido metanosulfónico (1,69 µl). Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 1 hora y el disolvente se retiró por burbujeo de una corriente de nitrógeno y se secó para obtener el compuesto del título (15,9 mg).

20 Ejemplo 5x Sulfato de N-(Ciclopropilmetil)-3-[4-(etoximetil)-2,6-dimetoxifenil]-6-metoxi-N-(tetrahydro-2H-piran-3-il)pirazol[5,1-b][1,3]tiazol-7-amina

25 A una mezcla de N-(ciclopropilmetil)-3-[4-(etoximetil)-2,6-dimetoxifenil]-6-metoxi-N-(tetrahydro-2H-piran-3-il)pirazol[5,1-b][1,3]tiazol-7-amina (42,0 mg), etanol (2 ml) y acetato de etilo (1 ml) se añadió ácido sulfúrico concentrado (4,46 µl). Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 2 horas y se retiró el disolvente por burbujeo de una corriente de nitrógeno y se secó para obtener el compuesto del título (45,7 mg).

Ejemplo 6x Sulfato de 3-[4-(etoximetil)-2,6-dimetoxifenil]-6-metoxi-N-propil-N-(tetrahydro-2H-piran-3-il)pirazol[5,1-b][1,3]tiazol-7-amina

30 A una mezcla de 3-[4-(etoximetil)-2,6-dimetoxifenil]-6-metoxi-N-propil-N-(tetrahydro-2H-piran-3-il)pirazol[5,1-b][1,3]tiazol-7-amina (8,1 mg) y etanol (2 ml) se añadió ácido sulfúrico concentrado (0,88 µl). Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 2 horas y se retiró el disolvente por burbujeo de una corriente de nitrógeno y se secó para obtener el compuesto del título (9,8 mg).

35 Ejemplo 7x Sulfato de N-(ciclobutilmetil)-3-[2,6-dimetoxi-4-(metoximetil)fenil]-6-metoxi-N-(tetrahydro-2H-piran-4-il)pirazol[5,1-b][1,3]tiazol-7-amina

40 A una mezcla de N-(ciclobutilmetil)-3-[2,6-dimetoxi-4-(metoximetil)fenil]-6-metoxi-N-(tetrahydro-2H-piran-4-il)pirazol[5,1-b][1,3]tiazol-7-amina (99,0 mg), etanol (2 ml) y acetato de etilo (1 ml) se añadió ácido sulfúrico concentrado (10,5 µl). Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 2 horas y el disolvente se separó por destilación a presión reducida y se secó para obtener el compuesto del título (120,4 mg).

45 Ejemplo 7y Metanosulfonato de N-(ciclobutilmetil)-3-[2,6-dimetoxi-4-(metoximetil)fenil]-6-metoxi-N-(tetrahydro-2H-piran-4-il)pirazol[5,1-b][1,3]tiazol-7-amina

50 A una mezcla de N-(ciclobutilmetil)-3-[2,6-dimetoxi-4-(metoximetil)fenil]-6-metoxi-N-(tetrahydro-2H-piran-4-il)pirazol[5,1-b][1,3]tiazol-7-amina (26,2 mg) y acetato de etilo (1,0 ml) se añadió ácido metanosulfónico (3,40 µl). Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 1 hora y el disolvente se retiró por burbujeo de una corriente de nitrógeno y se secó para obtener el compuesto del título (31,2 mg).

Ejemplo 8x Metanosulfonato de 3-[2,6-Dimetoxi-4-(metoximetil)fenil]-6-metoxi-N-pentil-N-(tetrahydro-2H-piran-4-il)pirazol[5,1-b][1,3]tiazol-7-amina

55 A una mezcla de 3-[2,6-dimetoxi-4-(metoximetil)fenil]-6-metoxi-N-pentil-N-(tetrahydro-2H-piran-4-il)pirazol[5,1-b][1,3]tiazol-7-amina (12,2 mg) y acetato de etilo (0,5 ml) se añadió ácido metanosulfónico (1,58 µl). Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 1 hora y se retiró el disolvente por burbujeo de una corriente de nitrógeno y se secó para obtener el compuesto del título (14,5 mg).

60 Ejemplo 9x Hidrocloreto de N-(ciclopropilmetil)-3-[2,6-dimetoxi-4-(metoximetil)fenil]-6-metoxi-N-(tetrahydro-2H-piran-4-il)pirazol[5,1-b][1,3]tiazol-7-amina

65 A una mezcla de N-(ciclopropilmetil)-3-[2,6-dimetoxi-4-(metoximetil)fenil]-6-metoxi-N-(tetrahydro-2H-piran-4-il)pirazol[5,1-b][1,3]tiazol-7-amina (8,38 mg) y acetato de etilo (0,5 ml) se añadió ácido clorhídrico en dietil éter (1 M, 17,2 µl). Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 1,5 horas y se retiró el disolvente por burbujeo de una

corriente de nitrógeno y se secó para obtener el compuesto del título (9,22 mg).

Ejemplo 10x Hidrocloreto de 3-[2,6-dimetoxi-4-(metoximetil)fenil]-6-metoxi-N-propil-N-(tetrahydro-2H-piran-4-il)pirazol[5,1-b][1,3]tiazol-7-amina

A una mezcla de 3-[2,6-dimetoxi-4-(metoximetil)fenil]-6-metoxi-N-propil-N-(tetrahydro-2H-piran-4-il)pirazol[5,1-b][1,3]tiazol-7-amina (6,98 mg) y acetato de etilo (0,5 ml) se añadió ácido clorhídrico en dietil éter (1 M, 14,7 µl). Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 1,5 horas y se retiró el disolvente por burbujeo de una corriente de nitrógeno y se secó para obtener el compuesto del título (7,84 mg).

Ejemplo 11x Fosfato de N-(ciclopropilmetil)-3-[2,6-dimetoxi-4-(metoximetil)fenil]-6-metoxi-N-(tetrahydro-2H-piran-3-il)pirazol[5,1-b][1,3]tiazol-7-amina

A una mezcla de N-(ciclopropilmetil)-3-[2,6-dimetoxi-4-(metoximetil)fenil]-6-metoxi-N-(tetrahydro-2H-piran-3-il)pirazol[5,1-b][1,3]tiazol-7-amina (30,0 mg) y acetato de etilo (0,6 ml) se añadió ácido fosfórico (14,6 M, 4,00 µl). Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 5 minutos y se retiró el disolvente por burbujeo de una corriente de nitrógeno y se secó para obtener el compuesto del título (35,8 mg).

Ejemplo 12x Metanosulfonato de 3-[2,6-dimetoxi-4-(metoximetil)fenil]-6-metoxi-N-[(2-metilciclopropil)metil]-N-(tetrahydro-2H-piran-4-il)pirazol[5,1-b][1,3]tiazol-7-amina

A una mezcla de 3-[2,6-dimetoxi-4-(metoximetil)fenil]-6-metoxi-N-[(2-metilciclopropil)metil]-N-(tetrahydro-2H-piran-4-il)pirazol[5,1-b][1,3]tiazol-7-amina (14,6 mg) y acetato de etilo (0,5 ml) se añadió ácido metanosulfónico (1,90 µl). Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 1 hora y se retiró el disolvente por burbujeo de una corriente de nitrógeno y se secó para obtener el compuesto del título (17,4 mg).

Ejemplo 13x Metanosulfonato de 3-[2-cloro-6-metoxi-4-(metoximetil)fenil]-6-metoxi-N-propil-N-(tetrahydro-2H-piran-4-il)pirazol[5,1-b][1,3]tiazol-7-amina

A una mezcla de 3-[2-cloro-6-metoxi-4-(metoximetil)fenil]-6-metoxi-N-propil-N-(tetrahydro-2H-piran-4-il)pirazol[5,1-b][1,3]tiazol-7-amina (10,7 mg) y acetato de etilo (0,5 ml) se añadió ácido metanosulfónico (1,45 µl). Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 1 hora y se retiró el disolvente por burbujeo de una corriente de nitrógeno y se secó para obtener el compuesto del título (12,8 mg).

Ejemplo 14x Hidrobromuro de 4-{7-[(ciclopropilmetil)(tetrahydrofuran-3-ilmetil)amino]-6-metoxipirazol[5,1-b][1,3]tiazol-3-il}-3,5-dimetoxibenzonitrilo

A una mezcla de 4-{7-[(ciclopropilmetil)(tetrahydrofuran-3-ilmetil)amino]-6-metoxipirazol[5,1-b][1,3]tiazol-3-il}-3,5-dimetoxibenzonitrilo (8,0 mg) y metanol (1 ml) se añadió ácido bromhídrico (8,84 M, 2,4 µl) y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 1 hora y se separó el disolvente por destilación a presión reducida. Se añadió metanol (1 ml) al residuo y se separó el disolvente por destilación a presión reducida. Se añadió acetato de etilo (1 ml) al residuo resultante y se separó el disolvente por destilación a presión reducida y se secó para obtener el compuesto del título (8,0 mg).

Ejemplo 15x Hidrocloreto de 4-{7-[(ciclopropilmetil)(tetrahydro-2H-piran-4-ilmetil)amino]-6-metoxipirazol[5,1-b][1,3]tiazol-3-il}-3,5-dimetoxibenzonitrilo

A una mezcla de 4-{7-[(ciclopropilmetil)(tetrahydro-2H-piran-4-ilmetil)amino]-6-metoxipirazol[5,1-b][1,3]tiazol-3-il}-3,5-dimetoxibenzonitrilo (26,4 mg) y acetato de etilo (0,5 ml) se añadió ácido clorhídrico en dietil éter (1 M, 54,7 µl). Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 1 hora y el disolvente se retiró por burbujeo de una corriente de nitrógeno y se secó para obtener el compuesto del título (28,4 mg).

Ejemplo 16x Hidrocloreto de N-(ciclopropilmetil)-6-metoxi-N-(tetrahydro-2H-piran-4-ilmetil)-3-(2,4,6-trimetoxifenil)pirazol[5,1-b][1,3]tiazol-7-amina

A una mezcla de N-(ciclopropilmetil)-6-metoxi-N-(tetrahydro-2H-piran-4-ilmetil)-3-(2,4,6-trimetoxifenil)pirazol[5,1-b][1,3]tiazol-7-amina (6,51 mg) y acetato de etilo (0,5 ml) se añadió ácido clorhídrico en dietil éter (1M, 13,4 µl). Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 1,5 horas y se retiró el disolvente por burbujeo de una corriente de nitrógeno y se secó para obtener el compuesto del título (7,41 mg).

Ejemplo 17x Fosfato de 3-{4-[(ciclobutiloxi)metil]-2,6-dimetoxifenil}-6-metoxi-N-propil-N-(tetrahydro-2H-piran-4-il)pirazol[5,1-b][1,3]tiazol-7-amina

A una mezcla de 3-{4-[(ciclobutiloxi)metil]-2,6-dimetoxifenil}-6-metoxi-N-propil-N-(tetrahydro-2H-piran-4-il)pirazol[5,1-b][1,3]tiazol-7-amina (30,0 mg) y acetato de etilo (0,6 ml) se añadió ácido fosfórico (14,6 M, 4,00 µl). Se agitó la

mezcla a temperatura ambiente durante 5 minutos y se retiró el disolvente por burbujeo de una corriente de nitrógeno y se secó para obtener el compuesto del título (36,1 mg).

[Ejemplo de Ensayo Farmacológico]

5 Se evaluaron las capacidades de unión de los compuestos de la invención para el receptor FLC1 (FLCR1). Los métodos y resultados del ensayo fueron como se describe a continuación.

Ejemplo de Ensayo 1

10 <Ensayo de unión de FLCR1 >

(1) Preparación de células que expresan FLCR1

15 Se usa la fracción de membrana de células de alta expresión de FLCR1 humanas como el material para un experimento de unión de FLCR1. Las células de expresión de FLCR1 se prepararon de la siguiente manera. Se obtuvo el gen de FLCR1 de longitud completa por PCR usando colección de ADNc de cerebro humano (QuickClone™ Clontech). Se insertó el fragmento de ADN obtenido en un vector de clonación y se confirmó la secuencia de nucleótidos. Se ligó ADNc con la secuencia de nucleótidos apropiada a un vector de expresión (pcDNA3.1™, Invitrogen). El vector de expresión de FLCR1 se introdujo en la célula HEK293 y las células resistentes que proliferaban en el medio de cultivo que contenía G418 (1 mg/ml) se clonaron por el método de dilución limitante. Fuera de las células clonadas, las células con alta afinidad de unión entre la fracción de membrana por unidad de proteína y sauvagina fueron seleccionadas según el siguiente experimento de unión. Y se usaron las células seleccionadas para los experimentos.

25 (2) Preparación de fracción de membrana

30 Las células clonadas obtenidas en (1) se recogieron y se suspendieron en tampón de membrana enfriado con hielo (Tris-HCl 50 mM, MgCl₂ 5 mM, EGTA 2 mM, DTT 1 mM, cóctel de inhibidores de proteasa (COMPLETE™, Roche Diagnostics) pH 7,3) y después se rompieron las células con un Politrón (KINEMATICA) mientras se enfriaba sobre hielo (nivel 5, 10 segundos, 2-5 veces, enfriando con hielo) y después se centrifugó (209 rad/s (2.000 rpm), 5 minutos, 4°C), después de lo cual se recogió el sobrenadante. Se añadió el tampón de membrana al precipitado y se sometió la mezcla a tratamiento de Politrón (iguales condiciones que anteriormente) y se centrifugó (iguales condiciones que anteriormente) y se recogió el sobrenadante obtenido y se combinó con el sobrenadante previo. Esto se centrifugó (1.361 rad/s (13.000 rpm) (18.000 x g), 30 minutos, 4°C) para preparar membranas celulares. Las membranas celulares precipitadas se suspendieron en tampón de membrana y se rompieron con un Politrón (nivel 5, 10 segundos, 3-5 veces, enfriando con hielo) para preparar una suspensión dispersada. Se realizó la prueba de proteínas.

40 El siguiente método (1) o (2) se realizó para uso como fracción de membrana celular.

(1) Se diluyó la suspensión dispersada anterior con tampón de membrana que contenía BSA al 0,1% para una concentración de proteína de 200 µg/ml, para uso como fracción de membrana celular.

45 (2) Se congeló la suspensión dispersada anterior para conservación, y si era necesario, se descongeló, se volvió a dispersar y diluir para uso como fracción de membrana celular.

(3) Experimento de unión:

50 Se realizó un experimento de competición de unión con FLC por el método SPA (GE Healthcare) usando una placa de 96 pozos. Se dejó reposar una mezcla de 5 µg de la proteína de la fracción de membrana celular, 1 mg de perlas de SPA y 100 pM ¹²⁵I-FLC (Perkin Elmer) a temperatura ambiente durante al menos 2 horas en presencia de un compuesto de ensayo y se midió la radiactividad de cada pozo después de centrifugación (126 rad/s (1.200 rpm) (260 x g), 5 minutos, temperatura ambiente) con un TopCount (marca registrada; Perkin Elmer).

55 (4) Cálculo de la capacidad de unión

60 La radioactividad con adición de un exceso de 4.000 veces de sauvagina no radiactiva como la unión no específica se sustrajo de cada valor y el valor resultante se expresó como un porcentaje (% de control) con 100% como la radioactividad sin adición del compuesto de ensayo (control). El valor IC₅₀ se calculó a partir de una curva de inhibición de la unión trazada con concentración de compuesto de ensayo en el eje horizontal y % (% de control) en el eje vertical.

<Resultados del ensayo>

65

Como se muestra por la siguiente tabla, los compuestos de la invención presentan una excelente capacidad de unión para FLCR1.

[Tabla 1]

Compuesto N° (Ejemplo N°)	Capacidad de unión del receptor de FLC1 IC₅₀ (nM)
1	52
2	70
3	65
4	34
5	29
6	39
7	46
8	63
9	101
10	98
11	37
12	82
13	63
14	90
15	70
16	29
17	36

5

Ejemplo de Ensayo 2

Evaluación del efecto ansiolítico por ratones en ensayo en caja con luz/oscuridad en ratones.

10 (1) Procedimiento de ensayo:

Se realizó el ensayo en caja con luz/oscuridad en ratones según un método modificado de Belzung C, Misslin R., Vogel E. et al. (Referencia; Behavioural effects of the benzodiazepine receptor partial agonist RO16-6028 in mice, Psychopharmacology, 97, 388-391,1.989). El aparato de ensayo usado fue una caja clara/oscura que comprendía una caja acrílica negra cubierta (caja oscura; 15 x 10 x 20 cm), una caja acrílica blanca no cubierta (caja clara; 15 x 20 x 20 cm) y un túnel acrílico negro (10 x 7 x 4,5 cm) que conecta la caja oscura y la caja clara y permite que un ratón se desplace libremente una y otra vez entre la caja oscura y la caja clara. En este aparato de ensayo, sin embargo, se usó un polímero acrílico transparente para el lado de delante (20 x 20 cm) y el lado de atrás (20 x 20 cm) de la caja clara para permitir la observación del compartimento. Después de ajustar la iluminación a fin de que la intensidad de la luz del suelo de la caja clara fuera 150 Lux, se introdujeron ratones Balb/c de 5 semanas (adquiridos de Nihon Charles River) en la caja oscura al principio del ensayo. Para el ensayo, se suspendió el compuesto de ensayo en dimetilsulfóxido al 5%, Cremopor EL al 5% y disolución salina fisiológica al 90% y se administró por vía oral a los animales de ensayo una hora previa al comienzo del ensayo.

25 (2) Cálculo de efecto ansiolítico:

Se observó el comportamiento de los ratones durante 5 minutos después del comienzo del ensayo. Se midió el tiempo pasado en la caja clara como un índice del efecto ansiolítico, definiéndose "pasado en la caja clara" como el estado en que todas las extremidades de los ratones estaban en el suelo de la caja clara. La dosis mínima que prolongó de manera significativa el tiempo pasado en la caja clara en comparación con el del grupo tratado con vehículo se determinó como la dosis eficaz mínima (DEM). La importancia estadística entre el grupo tratado con vehículo y los grupos tratados con compuesto de ensayo se analizó mediante un análisis de un factor de varianza seguido por comparación múltiple de Dunnett cuando se fijaron dosis múltiples para el mismo ensayo y por el ensayo de Mann-Whitney U cuando sólo se fijó una dosis.

35

<Resultados del ensayo>

Los compuestos de los Ejemplos 1, 2, 3, 4, 5, 9, 10, 13 y 14 presentaron excelentes efectos ansiolíticos en el ensayo

de la caja clara/oscura en ratones, con efectos estadísticamente significativos que se observaron a 30 mg/kg (administración oral).

[Tabla 2]

Compuesto N° (Ejemplo N°)	Dosis Eficaz (mg/kg)
1	30
2	30
3	30
4	30
5	30
9	30
10	30
13	30
14	30

5

Aplicabilidad Industrial

Según la invención es posible proporcionar composiciones farmacéuticas que comprenden compuestos de 3-fenilpirazol[5,1-b]tiazol o sales de los mismos, que presentan antagonismo del receptor de FLC. Los compuestos o las sales de los mismos según la invención presentan un excelente antagonismo del receptor de FLC y suficiente actividad farmacológica, seguridad y propiedades farmacocinéticas como fármacos.

10

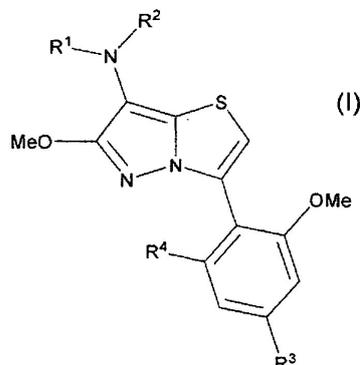
Las composiciones farmacéuticas de la invención son útiles para el tratamiento o la prevención de enfermedades asociadas con FLC y/o receptores de FLC y son útiles, en particular, como agentes terapéuticos o profilácticos para la depresión, síntomas depresivos, ansiedad, síndrome del intestino irritable, trastorno del sueño, insomnio, dependencia del alcohol, síntomas de abstinencia del alcohol, dependencia de fármacos, síntomas de abstinencia de fármacos, disfunción gastrointestinal relacionada con el estrés, anorexia nerviosa, trastorno de la alimentación, íleo postoperatorio, neuropatía isquémica, apoplejía, neuropatía excitotóxica, convulsión, epilepsia, hipertensión arterial, esquizofrenia, trastorno bipolar o demencia.

15

20

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto representado por la Fórmula (I) o una sal del mismo:



5 en el que:

R¹ representa la fórmula -A¹¹-A¹²;

R² representa: tetrahidrofurilmetilo, tetrahidropiranilmetilo o tetrahidropirani-

10

A¹¹ representa un enlace simple, metileno o 1,2-etileno;

A¹² representa alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₆ o cicloalquilo C₃₋₆ sustituido con un grupo metilo;

15

R³ representa metoxi, ciano, ciclobutiloximetilo, metoximetilo o etoximetilo y

R⁴ representa metoxi o cloro.

20

2. Un compuesto según la reivindicación 1, en el que R² es: tetrahidropiran-4-ilo, tetrahidropiran-3-ilo, (tetrahidropiran-4-il)metilo o (tetrahidrofuran-3-il)metilo.

3. Un compuesto según la reivindicación 1 o la reivindicación 2, en el que R¹ es n-propilo, n-butilo, n-pentilo, ciclopropilmetilo, ciclobutilmetilo, 2-(ciclopropil)etilo o (2-metilciclopropil)metilo.

25

4. Un compuesto según la reivindicación 1, en el que el compuesto es N-butil-3-[2,6-dimetoxi-4-(metoximetil)fenil]-6-metoxi-N-(tetrahidro-2H-piran-4-il)pirazol[5,1-b][1,3]tiazol-7-amina o una sal de la misma.

30

5. Un compuesto según la reivindicación 1, en el que el compuesto es N-butil-3-[4-(etoximetil)-2,6-dimetoxifenil]-6-metoxi-N-(tetrahidro-2H-piran-4-il)pirazol[5,1-b][1,3]tiazol-7-amina o una sal de la misma.

6. Un compuesto según la reivindicación 1, en el que el compuesto es N-(2-ciclopropiletil)-3-[4-(etoximetil)-2,6-dimetoxifenil]-6-metoxi-N-(tetrahidro-2H-piran-4-il)pirazol[5,1-b][1,3]tiazol-7-amina o una sal de la misma.

35

7. Un compuesto según la reivindicación 1, en el que el compuesto es 3-[4-(etoximetil)-2,6-dimetoxifenil]-6-metoxi-N-propil-N-(tetrahidro-2H-piran-3-il)pirazol[5,1-b][1,3]tiazol-7-amina o una sal de la misma.

8. Un compuesto según la reivindicación 1, en el que el compuesto es N-(ciclobutilmetil)-3-[2,6-dimetoxi-4-(metoximetil)fenil]-6-metoxi-N-(tetrahidro-2H-piran-4-il)pirazol[5,1-b][1,3]tiazol-7-amina o una sal de la misma.

40

9. Un compuesto según la reivindicación 1, en el que el compuesto es N-(ciclopropilmetil)-3-[2,6-dimetoxi-4-(metoximetil)fenil]-6-metoxi-N-(tetrahidro-2H-piran-4-il)pirazol[5,1-b][1,3]tiazol-7-amina o una sal de la misma.

10. Un compuesto según la reivindicación 1, en el que el compuesto es 3-[2,6-dimetoxi-4-(metoximetil)fenil]-6-metoxi-N-propil-N-(tetrahidro-2H-piran-4-il)pirazol[5,1-b][1,3]tiazol-7-amina o una sal de la misma.

45

11. Un compuesto según la reivindicación 1, en el que el compuesto es 3-[2-cloro-6-metoxi-4-(metoximetil)fenil]-6-metoxi-N-propil-N-(tetrahidro-2H-piran-4-il)pirazol[5,1-b][1,3]tiazol-7-amina o una sal de la misma.

50

12. Un compuesto según la reivindicación 1, en el que el compuesto es 4-{7-[(ciclopropilmetil)(tetrahidrofuran-3-ilmetil)amino]-6-metoxipirazol[5,1-b][1,3]tiazol-3-il}-3,5-dimetoxibenzonitrilo o una sal del mismo.

13. Un compuesto según la reivindicación 1, en el que el compuesto es N-(ciclopropilmetil)-6-metoxi-N-(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)-3-(2,4,6-trimetoxifenil)-pirazol[5,1-b][1,3]tiazol-7-amina o una sal de la misma.

14. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1-13 como ingrediente activo.
- 5 15. Un agente terapéutico o profiláctico que comprende un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1-13, para uso en el tratamiento o la prevención de: depresión, síntomas depresivos, ansiedad, síndrome del intestino irritable, trastorno del sueño, insomnio, dependencia del alcohol, síntomas de abstinencia del alcohol, dependencia de fármacos, síntomas de abstinencia de fármacos, disfunción gastrointestinal relacionada con el estrés, anorexia nerviosa, trastorno de la alimentación, íleo postoperatorio, neuropatía isquémica, apoplejía, neuropatía excitotóxica, convulsión, epilepsia, hipertensión arterial, esquizofrenia, trastorno bipolar o demencia.
- 10
16. Un agente terapéutico o profiláctico para uso según la reivindicación 15, en el que el agente terapéutico o profiláctico es para uso en el tratamiento o la prevención de: depresión, síntomas depresivos, ansiedad o síndrome del intestino irritable.
- 15
17. Un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1-13, para uso en el tratamiento o la prevención de: depresión, síntomas depresivos, ansiedad, síndrome del intestino irritable, trastorno del sueño, insomnio, dependencia del alcohol, síntomas de abstinencia del alcohol, dependencia de fármacos, síntomas de abstinencia de fármacos, disfunción gastrointestinal relacionada con el estrés, anorexia nerviosa, trastorno de la alimentación, íleo postoperatorio, neuropatía isquémica, apoplejía, neuropatía excitotóxica, convulsión, epilepsia, hipertensión arterial, esquizofrenia, trastorno bipolar o demencia.
- 20
18. Un compuesto para uso según la reivindicación 17, en el que el compuesto es para uso en el tratamiento o la prevención de: depresión, síntomas depresivos, ansiedad o síndrome del intestino irritable.
- 25