

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 424 340**

51 Int. Cl.:

C07D 513/04 (2006.01)

A61K 31/429 (2006.01)

A61K 31/519 (2006.01)

A61P 29/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **22.03.2010 E 10716049 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **29.05.2013 EP 2411397**

54 Título: **Derivados de isotiazolo-pirimidindiona como moduladores de TRPA1**

30 Prioridad:

23.03.2009 IN MU06652009
21.04.2009 US 171355 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
01.10.2013

73 Titular/es:

GLENMARK PHARMACEUTICALS S.A. (100.0%)
Chemin de la Combeta, 5
2300 La Chaux-de-Fonds, CH

72 Inventor/es:

KUMAR, SUKEERTHI;
THOMAS, ABRAHAM;
MARGAL, SANJAY;
KHAIRATKAR-JOSHI, NEELIMA y
MUKHOPADHYAY, INDRANIL

74 Agente/Representante:

DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto

ES 2 424 340 T3

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

DESCRIPCIÓN

Derivados de isotiazolo-pirimidindiona como moduladores de TRPA1.

Campo técnico

5 La presente solicitud de patente se refiere a derivados de isotiazolo [3,4-d] pirimidindiona y de isotiazolo [5,4-d] pirimidindiona con actividad de anquirina1 receptor de potencial transitorio (TRPA1).

Antecedentes de la invención

Los canales de receptores de potencial transitorio (TRP) o receptores son receptores del dolor. Se han clasificado en siete subfamilias: familias TRPC (canónico), TRPV (vaniloide), TRPM (melastatina), TRPP (poliquistina), TRPML (mucolipina), TRPA (anquirina, ANKTM1) y TRPN (NOMPC). La familia TRPC puede dividirse en 4 subfamilias (i) TRPC1 (ii) TRPC2 (iii) TRPC3, TRPC6, TRPC7 y (iv) TRPC4, TRPC5 basándose en similitudes funcionales de las secuencias. Actualmente la familia TRPV tiene 6 miembros. TRPV5 y TRPV6 están más estrechamente relacionados entre sí que con TRPV1, TRPV2, TRPV3 o TRPV4. TRPA1 es la más estrechamente relacionada con TRPV3 y está más estrechamente relacionada con TRPV1 y TRPV2 que con TRPV5 y TRPV6. La familia TRPM tiene 8 miembros. Los constituyentes incluyen lo siguiente: el miembro fundador TRPM1 (melastatina o LTRPC1), TRPM3 (KIAA1616 o LTRPC3), TRPM7 (PRT-PLIK, Chak (1), LTRPC7), TRPM6 (ChaK2), TRPM2 (TRPC7 o LTRPC2), TRPM8 (PRT-p8 o CMR1), TRPM5 (MTR1 o LTRPC5) y TRPM4 (FLJ20041 o LTRPC4). La familia TRPML consiste en las mucolipinas, que incluyen TRPML1 (mucolipina 1), TRPML2 (mucolipina 2) y TRPML3 (mucolipina 3). La familia TRPP consiste en dos grupos de canales: los que se predice que tienen seis dominios transmembrana y los que tienen once. TRPP2 (PKD2), TRPP3 (PKD2L1), TRPP5 (PKD2L2) está previsto que tengan seis dominios transmembrana. Se cree que TRPP1 (PKD1, PC1), PKD-REJ y PKD 1L1 tienen todos ellos once dominios transmembrana. El único miembro mamífero de la familia de TRPA es ANKTM1.

Se cree TRPA1 se expresa en neuronas nocirreceptoras. Las neuronas nocirreceptoras del sistema nervioso sienten el daño periférico y transmiten señales dolorosas. TRPA1 está unido a la membrana y lo más probable es que actúe como un canal de voltaje heterodimérico de desconexión periódica. Se cree que tiene una estructura secundaria particular, su término N está alineado con un gran número de repeticiones de anquirina, que se cree que forman un edificio similar a un muelle. TRPA1 se activa por una variedad de estímulos nocivos, incluyendo temperaturas bajas (activado a 17 °C), los compuestos naturales picantes (por ejemplo, la mostaza, la canela y el ajo) e irritantes medioambientales (MacPherson L. J. et al, *Nature*, 2007, 445; 541 - 545). Los compuestos nocivos activan canales iónicos TRPA1 a través de la modificación covalente de cisteínas para formar aductos unidos covalentemente. Se han identificado una variedad de moléculas endógenas producidas durante la inflamación o lesión del tejido como activadores patológicos del receptor TRPA1. Estos incluyen peróxido de hidrógeno que se produce debido al estrés oxidante generado durante la inflamación, alquenal aldehído 4-HNE - un producto de la peroxidación de lípido intracelular y ciclopentenona prostaglandina 15dPGJ2 que se produce a partir de PGD2 durante la respuesta de inflamación / alérgica. TRPA1 también se activa de forma dependiente del receptor por la bradiquinina (BK), que se libera durante la lesión de los tejidos en los terminales periféricos.

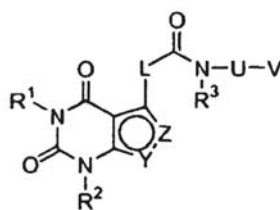
La diferencia entre TRPA1 y otros receptores TRP es que la unión del ligando de TRPA1 persiste durante horas debido a lo cual la respuesta fisiológica (por ejemplo, el dolor) se prolonga mucho. Por lo tanto para disociar el electrófilo, se requiere un antagonista eficaz.

40 Los documentos WO 2009/158719, WO 2009/002933, WO 2008/0949099, WO 2007/073505, WO 2004/055054 y WO 2005/089206 describen los canales TRP como las dianas para el tratamiento del dolor y estados relacionados con el mismo.

En los esfuerzos para descubrir mejores analgésicos para el tratamiento tanto del dolor agudo como del crónico y para desarrollar tratamientos para diversos estados de dolor neuropático y nocirreceptor, existe la necesidad de un tratamiento terapéutico más eficaz y seguro de enfermedades, estados y/o trastornos modulado por TRPA1.

Sumario de la invención

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



(I)

o una sal aceptable farmacéuticamente del mismo,

en donde

5 Y y Z se eligen independientemente entre azufre o nitrógeno, con la condición de que Y y Z no son simultáneamente iguales;

R¹ y R², que pueden ser iguales o diferentes, se eligen independientemente entre hidrógeno, hidroxilo, alquilo sustituido o no sustituido, haloalquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilalquilo, (CR^xR^y)_n OR^x, COR^x, COOR^x, CONR^xR^y, (CH₂)_n NR^xR^y, (CH₂)_n CHR^xR^y y (CH₂)_n NHCOR^x;

10 R³ se elige entre hidrógeno, alquilo sustituido o no sustituido, alquenilo, haloalquilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, cicloalquenilo;

L es un enlazador elegido entre -(CR^xR^y)_n -, -O-(CR^xR^y)_n-, -C(O)-, -NR^x-, -S(O)_mNR^x-, -NR^x(CR^xR^y)_n- y -S(O)_mNR^x(CR^xR^y)_n;

15 U se elige entre arilo sustituido o no sustituido, heterociclos de cinco miembros sustituidos o no sustituidos tales como tiazol, isotiazol, oxazol, isoxazol, tiadiazol, oxadiazol, pirazol, imidazol, furano, tiofeno, pirroles, 1,2,3-triazoles o 1,2,4-triazol, y heterociclos de seis miembros sustituidos o no sustituidos tales como pirimidina, piridina o piridazina;

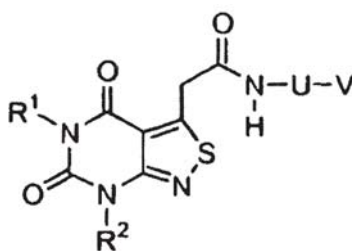
20 V se elige entre hidrógeno, ciano, nitro, -NR^xR^y, halógeno, hidroxilo, alquilo sustituido o no sustituido, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, cicloalquenilo, haloalquilo, haloalcoxi, cicloalquilalcoxi, arilo, arilalquilo, biarilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, anillo heterocíclico y heterociclilalquilo, -C(O) OR^x, -OR^x, -C(O)NR^xR^y, -C(O)R^x y SO₂NR^xR^y; o U y V pueden unirse para formar un anillo cíclico saturado o insaturado de 3 a 7 miembros opcionalmente sustituido, que puede incluir opcionalmente uno o más heteroátomos elegidos entre O, S y N;

en cada aparición R^x y R^y se eligen independientemente entre hidrógeno, hidroxilo, halógeno, alquilo sustituido o no sustituido, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, cicloalquenilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, anillo heterocíclico y heterociclilalquilo; y

en cada aparición "m" y "n" se eligen independientemente entre 0 y 2, ambos inclusive.

25 Las realizaciones que siguen son ilustrativas de la presente invención y no se pretende que limiten las reivindicaciones a las realizaciones específicas expuestas como ejemplo.

Se describe un compuesto de fórmula (Ia):



(Ia)

o una sal del mismo aceptable farmacéuticamente,

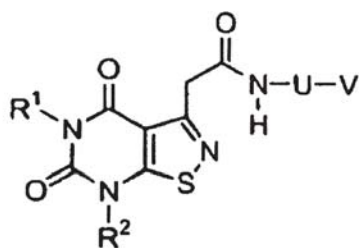
30 en la que R¹, R², U y V son como se definen anteriormente en el presente texto.

Se describen específicamente compuestos de fórmula (Ia) en la que R^1 y R^2 son independientemente hidrógeno o alquilo, por ejemplo metilo.

Se describen específicamente compuestos de fórmula (Ia) en la que U es heterociclo sustituido o no sustituido, preferiblemente tiazol, pirazol, tiadiazol o isoxazol y el sustituyente es alquilo, halógeno, haloalquilo, haloalcoxi o arilo.

- 5 Se describen específicamente compuestos de fórmula (Ia) en el que V es arilo sustituido o no sustituido, preferiblemente fenilo. En esta realización, los sustituyentes en el fenilo pueden ser uno o más y se eligen independientemente entre alquilo (por ejemplo etilo, terc-butilo), halógeno (por ejemplo F, Cl o Br), haloalquilo (por ejemplo CF_3), alcoxi (por ejemplo OCF_3 o $OCHF_2$) y cicloalquilo (por ejemplo ciclohexilo).

De acuerdo con otra realización más, se proporciona un compuesto de fórmula (Ib):



(Ib)

10

o una sal del mismo aceptable farmacéuticamente,

en la que R^1 , R^2 , U y V son como se definen anteriormente en el presente texto.

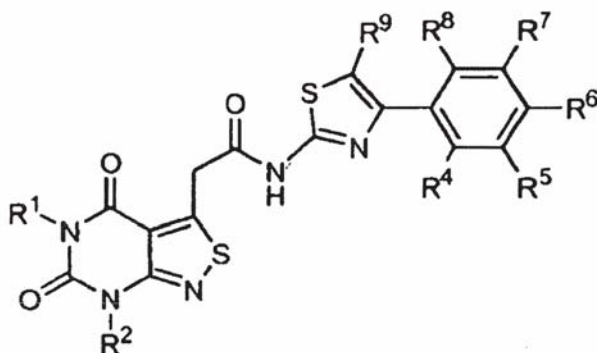
De acuerdo con otra realización más, se proporcionan específicamente compuestos de la fórmula (Ib) en la que R^1 y R^2 son independientemente hidrógeno o alquilo, por ejemplo metilo.

- 15 De acuerdo con otra realización más, se proporcionan específicamente compuestos de fórmula (Ib) en la que U es un heterociclo sustituido o no sustituido, preferiblemente tiazol, pirazol, tiadiazol o isoxazol y el sustituyente es halógeno, haloalquilo, haloalcoxi o arilo.

De acuerdo con otra realización más, se proporcionan específicamente compuestos de fórmula (Ib) en la que V es arilo sustituido o no sustituido, preferiblemente fenilo. En esta realización, los sustituyentes en el fenilo pueden ser uno o más y se eligen independientemente entre alquilo (por ejemplo etilo, terc-butilo), halógeno (por ejemplo F, Cl o Br), haloalquilo (por ejemplo CF_3), alcoxi (por ejemplo OCF_3 o $OCHF_2$) y cicloalquilo (por ejemplo ciclohexilo).

20

De acuerdo con otra realización más, se proporciona un compuesto de fórmula (Ic):



(Ic),

o una sal del mismo aceptable farmacéuticamente,

- 25 en donde R^1 y R^2 , que pueden ser iguales o diferentes, son independientemente cada uno de ellos hidrógeno o alquilo (C_1 - C_4); y

R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 y R^9 , que pueden ser iguales o diferentes, se elige independientemente cada uno de ellos entre el grupo que comprende hidrógeno, halógeno, ciano, hidroxilo, nitro, amino, alquilo sustituido o no sustituido, alcoxi, haloalquilo, haloalcoxi, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, cicloalquenilo, cicloalquilalcoxi, arilo, arilalquilo, biarilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, anillo heterocíclico y heterociclilalquilo.

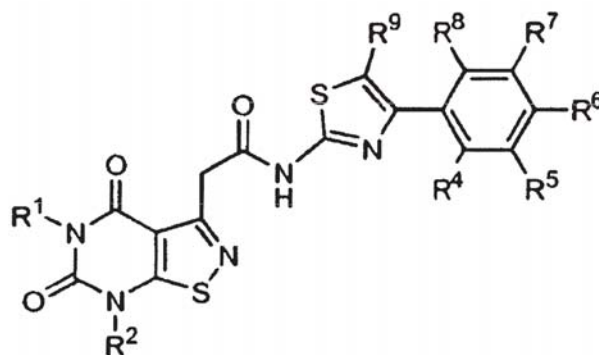
- 5 De acuerdo con otra realización más, se proporcionan específicamente compuestos de fórmula (Ic) en la que R^1 y R^2 son independientemente hidrógeno o alquilo, por ejemplo metilo.

De acuerdo con otra realización más, se proporcionan específicamente compuestos de fórmula (Ic) en la que R^4 , R^5 , R^6 y R^7 se eligen independientemente entre alquilo (por ejemplo etilo, terc-butilo), halógeno (por ejemplo, F, Cl o Br), haloalquilo (por ejemplo CF_3), alcoxi (por ejemplo OCF_3 o $OCHF_2$) y cicloalquilo (por ejemplo ciclohexilo).

- 10 De acuerdo con otra realización más, se proporcionan específicamente compuestos de fórmula (Ic) en la que R^8 es hidrógeno.

De acuerdo con otra realización más, se proporcionan específicamente compuestos de fórmula (Ic) en la que R^9 es hidrógeno.

De acuerdo con otra realización más, se proporciona un compuesto de la fórmula (Id):



(Id)

- 15 o una sal del mismo aceptable farmacéuticamente.

en la que R^1 y R^2 , que pueden ser iguales o diferentes, son independientemente cada uno de ellos hidrógeno o alquilo (C_1 - C_4);

- 20 R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 y R^9 , que pueden ser iguales o diferentes, se eligen independientemente cada uno de ellos entre el grupo que comprende hidrógeno, halógeno, ciano, hidroxilo, nitro, amino, alquilo sustituido o no sustituido, alcoxi, haloalquilo, haloalcoxi, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, cicloalquenilo, cicloalquilalcoxi, arilo, arilalquilo, biarilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, anillo heterocíclico y heterociclilalquilo.

- 25 De acuerdo con otra realización más, se proporcionan específicamente compuestos de fórmula (Id) en la que R^4 , R^5 , R^6 y R^7 se eligen independientemente entre alquilo (por ejemplo etilo, terc-butilo), halógeno (por ejemplo, F, Cl o Br), haloalquilo (por ejemplo CF_3), alcoxi (por ejemplo OCF_3 o $OCHF_2$) y cicloalquilo (por ejemplo ciclohexilo).

De acuerdo con otra realización más, se proporcionan específicamente compuestos de fórmula (Id) en la que R^8 es hidrógeno.

De acuerdo con otra realización más, se proporcionan específicamente compuestos de fórmula (Id) en la que R^9 es hidrógeno.

- 30 Particularmente se contemplan los compuestos de fórmulas (I), (Ia), (Ib), (Ic) y (Id), que poseen un valor de IC_{50} de menos de 250 nM, preferiblemente menos de 100 nM, más preferiblemente menos de 50 nM con respecto a la actividad de TRPA1 medida por el método que se describe en la presente solicitud de patente.

- 35 Se ha de entender que los compuestos de las fórmulas (I), (Ia), (Ib), (Ic) y (Id) abarcan estructuralmente todos los estereoisómeros, enantiómeros y diastereómeros y sales aceptables farmacéuticamente que pueden ser contemplados desde el estructura química de los géneros descritos en la presente memoria.

El compuesto de la presente invención como modulador de TRPA1 se usa aquí porque es más selectivo para una isoforma TRP que otros, por ejemplo, 2 veces, 5 veces, 10 veces, y más preferiblemente al menos 20, 40, 50, 60, 70, 80, o al menos 100 o incluso 1000 veces más selectivo para TRPA1 sobre uno o más de los TRPC6, TRPV5, TRPV6, TRPM8, TRPV1, TRPV2, TRPV4, y/o TRPV3.

5 De acuerdo con otro aspecto, la presente solicitud de patente proporciona una composición farmacéutica que incluye al menos un compuesto descrito en la presente memoria y al menos un excipiente aceptable farmacéuticamente (tal como un vehículo o diluyente aceptable farmacéuticamente). Preferiblemente, la composición farmacéutica comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos un compuesto descrito en la presente memoria. Los compuestos descritos en la presente solicitud de patente pueden ser asociados con un excipiente aceptable farmacéuticamente (tal como un vehículo o un diluyente) o ser diluidos con un vehículo, o encerrados dentro de un vehículo que puede estar en la forma de cápsula, sobre, papel u otro recipiente.

10 Los compuestos de la presente invención se pueden administrar como una composición farmacéutica que contiene, por ejemplo, 0,1 a 99,5% (más preferiblemente de 0,5 a 90%) de ingrediente activo en combinación con un vehículo aceptable farmacéuticamente. La dosis final dependerá de la condición a tratar, la vía de administración y la edad, el peso y el estado del paciente, y será a discreción del médico.

15 Los compuestos de la presente invención pueden ser utilizados en la elaboración de medicamentos para el tratamiento de cualquier enfermedad descrita en este documento. Los compuestos y composiciones farmacéuticas que se describen en la presente memoria son útiles para la modulación de receptores TRPA1, en donde se cree que la modulación está relacionada con una variedad de estados patológicos.

20 El compuesto de la presente invención se puede administrar solo o en combinación con otros agentes terapéuticos. Por ejemplo, el modulador TRPA1 se administra conjuntamente con uno o más entre un agente antiinflamatorio, agente antiacné, agente anti-arrugas, agente anti-escaras, agente antisoriásico, agente antiproliferativo, agente antifúngico, agente antiviral, agente antiséptico, agente anti-migraña, agente queratolítico, o un inhibidor del crecimiento del pelo.

25 De acuerdo con otro aspecto, la presente solicitud de patente proporciona además un compuesto de fórmula (I) para su uso en un método para inhibir los receptores TRPA1 en un sujeto en necesidad de ello administrando al sujeto uno o más compuestos descritos en el presente texto en la cantidad efectiva para producir la inhibición de tal receptor.

Descripción detallada de la invención

Definiciones

Los términos "halógeno" o "halo" incluyen flúor, cloro, bromo o yodo.

30 El término "alquilo" se refiere a un radical de cadena de hidrocarburo lineal o ramificada que consiste solamente en átomos de carbono y de hidrógeno, que no contiene insaturación, que tiene de uno a ocho átomos de carbono, y que está unido al resto de la molécula por un enlace simple, por ejemplo metilo, etilo, n-propilo, 1-metil etilo (isopropilo), n-butilo, n-pentilo y 1,1-dimetiletilo (terc-butilo). El término "alquilo C₁₋₆" se refiere a una cadena alquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono. A menos que se exponga o se mencione otra cosa, todos los grupos alquilo descritos en el presente texto pueden ser de cadena lineal o ramificada, sustituidos o no sustituidos.

35 El término "alquenilo" se refiere a un grupo hidrocarburo alifático que contiene un enlace doble carbono-carbono y que puede ser una cadena lineal o ramificada que tiene de 2 a aproximadamente 10 átomos de carbono, por ejemplo, etenilo, 1-propenilo, 2-propenilo (alilo), iso-propenilo, 2-metil-1-propenilo, 1-butenilo y 2-butenilo. A menos que se exponga o se mencione otra cosa, todos los grupos alquenilo descritos en el presente texto pueden ser de cadena lineal o ramificada, sustituidos o no sustituidos.

40 El término "alquinilo" se refiere a un radical hidrocarbilo de cadena lineal o ramificada que tiene al menos un triple enlace carbono-carbono y de 2 a aproximadamente 12 átomos de carbono (siendo preferidos los radicales que tienen de 2 a aproximadamente 10 átomos de carbono), por ejemplo etinilo, propinilo y butinilo. A menos que se exponga o se mencione otra cosa, todos los grupos alquinilo descritos en el presente texto pueden ser de cadena lineal o ramificado, sustituido o no sustituido.

45 El término "alcoxi" se refiere a un radical hidrocarburo alifático saturado lineal o ramificado, unido a un átomo de oxígeno que está unido a una estructura de núcleo. Los ejemplos de grupos alcoxi incluyen, pero no se limitan a ellos, metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, butoxi, isobutoxi, terc-butoxi, pentoxi, 3-metil-butoxi y similares. A menos que se exponga o se mencione otra cosa, todos los grupos alcoxi descritos en el presente texto pueden ser de cadena lineal o ramificada, sustituidos o no sustituidos.

- El término "haloalquilo" y "haloalcoxi" significa alquilo o alcoxi, según sea el caso, sustituido con uno o más átomos de halógeno, en los que los grupos alquilo y alcoxi son como se han definido anteriormente. El término "halo" se utiliza en el presente texto indistintamente con el término "halógeno" y significa F, Cl, Br o I. Los ejemplos de "haloalquilo" incluyen, pero no se limitan a ellos, trifluorometilo, difluorometilo, 2,2,2-trifluoroetilo, pentafluoroetilo, pentacloroetilo, 4,4,4-trifluorobutilo, 4,4-difluorociclohexilo, clorometilo, diclorometilo, triclorometilo, 1-bromoetilo y similares. Los ejemplos de "haloalcoxi" incluyen, pero no se limitan a ellos, fluorometoxi, difluorometoxi, trifluorometoxi, 2,2,2 trifluoroetoxi, pentafluoroetoxi, pentachloroethoxy, clorometoxi, dicloromethoxy, triclorometoxi, 1-bromoetoxi y similares. A menos que se exponga o se mencione otra cosa, todos los grupos "haloalquilo" y "haloalcoxi" que se describen en el presente texto pueden ser de cadena lineal o ramificada, sustituidos o no sustituidos.
- El término "cicloalquilo" indica un sistema de anillo mono o multicíclico no aromático de 3 a aproximadamente 12 átomos de carbono, tal como ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo. Los ejemplos de grupos cicloalquilo multicíclicos incluyen, pero no se limitan a ellos, grupos perhidronaftilo, adamantilo y norbornilo, grupos cíclicos puenteados o grupos espirobicíclicos, por ejemplo, espiro (4,4) non-2-ilo. A menos que se exponga o se mencione otra cosa, todos los grupos cicloalquilo descritos en el presente texto pueden ser sustituidos o no sustituidos.
- El término "cicloalquilalquilo" se refiere a un radical que contiene anillo cíclico que tiene de 3 a aproximadamente 8 átomos de carbono unidos directamente a un grupo alquilo. El grupo cicloalquilalquilo puede estar unido a la estructura principal en cualquier átomo de carbono en el grupo alquilo que tenga por resultado la creación de una estructura estable. Los ejemplos no limitantes de tales grupos incluyen ciclopropilmetilo, ciclobutilmetilo, y ciclopentilmetilo. A menos que se exponga o se mencione otra cosa, todos los grupos cicloalquilalquilo descritos en la presente memoria pueden ser sustituidos o no sustituidos.
- El término "cicloalquilalcoxi" se utiliza para indicar alcoxi sustituido con cicloalquilo, en donde "alcoxi" y "cicloalquilo" son como se ha definido anteriormente (bien sea en el aspecto más amplio o en un aspecto preferido). Los ejemplos de grupos cicloalquilalcoxi incluyen ciclopropilmetoxi, 1- o 2-ciclopropilmetoxi, 1-, 2- o 3-ciclopropilpropoxi, 1-, 2-, 3- o 4-ciclopropilbutoxi, ciclobutilmetoxi, 1- o 2-ciclobutilmetoxi, 1-, 2- o 3-ciclobutilpropoxi, 1-, 2-, 3- o 4-ciclobutilbutoxi, ciclopentilmetoxi, 1- o 2-ciclopentilmetoxi, 1-, 2- o 3-ciclopentilpropoxi, 1-, 2-, 3- o 4-ciclopentilbutoxi, ciclohexilmetoxi, 1- o 2-ciclohexilmetoxi y 1-, 2- o 3-ciclohexilpropoxi. Preferiblemente, "cicloalquilalcoxi" es cicloalquilo (C₃₋₆)-alcoxi (C₁₋₆). A menos que se exponga o se mencione otra cosa, todos los grupos cicloalquilalcoxi descritos en la presente memoria pueden ser sustituidos o no sustituidos.
- El término "cicloalquenilo" se refiere a un radical que contiene anillos cíclicos que tiene de 3 a aproximadamente 8 átomos de carbono con al menos un doble enlace carbono-carbono, tal como ciclopropenilo, ciclobutenilo y ciclopentenilo. A menos que se exponga o se mencione otra cosa, todos los grupos cicloalquenilo descritos en la presente memoria pueden ser sustituidos o no sustituidos.
- El término "arilo" significa un sistema aromático carbocíclico que contiene uno, dos o tres anillos en el que tales anillos pueden estar fusionados. Si los anillos están fusionados, uno de los anillos debe ser totalmente insaturado, y el anillo o los anillos fusionados pueden ser totalmente saturados, parcialmente insaturados o totalmente insaturados. El término "fusionado" significa que está presente un segundo anillo (es decir, unido o formado) teniendo dos átomos adyacentes en común (es decir, compartidos) con el primer anillo. El término "fusionado" es equivalente al término "condensado". El término "arilo" abarca radicales aromáticos tales como fenilo, naftilo, tetrahidronaftilo, indano y bifenilo. A menos que se exponga o se mencione otra cosa, todos los grupos arilo descritos en el presente texto pueden ser sustituidos o no sustituidos.
- El término "arilalquilo" se refiere a un grupo arilo como se definió anteriormente unido directamente a un grupo alquilo como se definió anteriormente, por ejemplo, -CH₂C₆H₅ o -C₂H₄C₆H₅. A menos que se exponga o se mencione otra cosa, todos los grupos arilalquilo descritos en la presente memoria pueden ser sustituidos o no sustituidos.
- El término "anillo heterocíclico" se refiere a un radical de anillo estable de 3 a 15 miembros que consiste en átomos de carbono y de uno a cinco heteroátomos elegidos entre nitrógeno, fósforo, oxígeno y azufre. Para los fines de esta invención, el radical de anillo heterocíclico puede ser un sistema de anillo monocíclico, bicíclico o tricíclico, que puede incluir sistemas de anillo fusionado, puenteado o espiro, y el nitrógeno, fósforo, carbono, oxígeno o átomos de azufre en el radical de anillo heterocíclico puede ser opcionalmente oxidado a diversos estados de oxidación. Además, el átomo de nitrógeno puede estar opcionalmente cuaternarizado; y el radical de anillo puede estar parcial o completamente saturado (es decir, heterocíclico o heteroarilo). Los ejemplos de tales radicales de anillo heterocíclico incluyen, pero sin limitarse a ellos, azetidino, acridinilo, benzodioxolilo, benzodioxanilo, benzofuranilo, carbazolilo, cinolinilo, dioxolanilo, indolizino, naftiridinilo, perhidroazepinilo, fenazinilo, fenotiazinilo, fenoxazinilo, ftalazinilo, piridilo, pteridinilo, purinilo, quinazolinilo, quinoxalinilo, quinolinilo, isoquinolinilo, tetrazolilo, imidazolilo, tetrahidroisoquinolilo, piperidinilo, piperazinilo, 2-oxopiperazinilo, 2-oxopiperidinilo, 2-oxopirrolidinilo, 2-oxoazepinilo, azepinilo, pirrolilo, 4-piperidonilo, pirrolidinilo, pirazinilo, pirimidinilo, piridazinilo, oxazolilo, oxazolinilo, oxazolidinilo, triazolilo, indanilo, isoxazolilo, isoxazolidinilo, morfolinilo, tiazolilo, tiazolinilo, tiazolidinilo, isotiazolilo, quinuclidinilo, isotiazolidinilo, indolilo, isoindolilo, indolinilo, isoindolinilo, octahidroindolilo, octahidroisoindolilo, quinoleílo, isoquinoleílo, decahidroisoquinoleílo, bencimidazolilo, tiadiazolilo, benzopiranilo, benzotiazolilo, benzooxazolilo, furilo, tetrahidrofurilo, tetrahidropiranilo, tienilo, benzotienilo, tiamorfolinilo, tia-

morfolinil sulfóxido, tiamorfolinil sulfona, dioxafosfolanilo, oxadiazolilo, cromanilo e isocromanilo. El anillo heterocíclico puede estar unido a la estructura principal en cualquier heteroátomo o átomo de carbono, que tenga por resultado la creación de una estructura estable. A menos que se exponga o se mencione otra cosa, todos los anillos heterocíclicos descritos en la presente memoria pueden ser sustituidos o no sustituidos.

5 El término "heterociclilo" se refiere a un radical de anillo heterocíclico como se ha definido anteriormente. El radical de anillo heterociclilo puede estar unido a la estructura principal en cualquier heteroátomo o átomo de carbono que tenga por resultado la creación de una estructura estable. A menos que se exponga o se mencione otra cosa, todos los grupos heterociclilo descritos en la presente memoria pueden ser sustituidos o no sustituidos.

10 El término "heterocicilalquilo" se refiere a un radical de anillo heterocíclico unido directamente a un grupo alquilo. El radical heterocicilalquilo puede estar unido a la estructura principal en cualquier átomo de carbono en el grupo alquilo que tenga por resultado la creación de una estructura estable. A menos que se exponga o se mencione otra cosa, todos los grupos heterocicilalquilo descritos en la presente memoria pueden ser sustituidos o no sustituidos.

15 El término "heteroarilo" se refiere a un radical de anillo heterocíclico aromático. El radical de anillo heteroarilo puede estar unido a la estructura principal en cualquier heteroátomo o átomo de carbono que tenga por resultado la creación de una estructura estable. A menos que se exponga o se mencione otra cosa, todos los grupos heteroarilo descritos en el presente texto pueden ser sustituidos o no sustituidos.

20 El término "heteroarilalquilo" se refiere a un radical de anillo heteroarilo unido directamente a un grupo alquilo. El radical heteroarilalquilo puede estar unido a la estructura principal en cualquier átomo de carbono en el grupo alquilo que tenga por resultado la creación de una estructura estable. A menos que se exponga o se mencione otra cosa, todos los grupos heteroarilalquilo descritos en la presente memoria pueden ser sustituidos o no sustituidos.

25 A menos que se especifique otra cosa, el término "sustituido" como se usa en el presente texto, se refiere a la sustitución con uno cualquiera o más o cualquier combinación de los siguientes sustituyentes: hidroxilo, halógeno, carboxilo, ciano, nitro, oxo (= O), tio (= S), alquilo sustituido o no sustituido, haloalquilo sustituido o no sustituido, alcoxi sustituido o no sustituido, haloalcoxi sustituido o no sustituido, alquenilo sustituido o no sustituido, alquinilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, arilalquilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, cicloalquenilalquilo sustituido o no sustituido, cicloalquenilo sustituido o no sustituido, amino sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, heteroarilo sustituido o no sustituido, anillo heterocicilalquilo sustituido o no sustituido, heteroarilalquilo sustituido o no sustituido, anillo heterocíclico sustituido o no sustituido, guanidina sustituida o no sustituida, - COOR^x, - C(O)R^x, - C(S)R^x, - C(O)NR^xR^y, - C(O)ONR^xR^y, - NR^xCONR^yR^z, - N(R^x)SOR^y, - N(R^x)SO₂R^y, - (=N-N(R^x)R^y), - NR^xC(O)OR^y, - NR^xR^y, - NR^xC(O)R^y, - NR^xC(S)R^y, - NR^xC(S)NR^yR^z, - SONR^xR^y, - SO₂NR^xR^y, - OR^x, - OR^xC(O)NR^yR^z, - OR^xC(O)OR^y, - OC(O)R^x, - OC(O)NR^xR^y, - R^xNR^yC(O)R^z, - R^xOR^y, - R^xC(O)OR^y, - R^xC(O)NR^yR^z, - R^xC(O)R^y, - R^xOC(O)R^y, - SR^x, - SOR^x, - SO₂R^x y -ONO₂, en donde R^x, R^y y R^z se eligen independientemente entre hidrógeno, alquilo sustituido o no sustituido, alcoxi sustituido o no sustituido, alquenilo sustituido o no sustituido, alquinilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, arilalquilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, cicloalquenilo sustituido o no sustituido, amino sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, heteroarilo sustituido o no sustituido, anillo heterocicilalquilo sustituido, heteroarilalquilo sustituido o no sustituido o anillo heterocíclico sustituido o no sustituido.

40 El término "tratar" o "tratamiento" de un estado, trastorno o condición incluye: (a) prevenir o retrasar la aparición de los síntomas clínicos del estado, trastorno o condición que se desarrolla en un sujeto que puede estar afectado o predispuesto para el estado, trastorno o condición, pero que todavía no experimenta o muestra síntomas clínicos o subclínicos del estado, trastorno o condición, (b) inhibir el estado, trastorno o condición, es decir, detener o reducir el desarrollo de la enfermedad o al menos un síntoma clínico o subclínico del mismo; o (c) aliviar la enfermedad, es decir, producir la regresión del estado, trastorno o condición, o al menos uno de sus síntomas clínicos o subclínicos.

45 El término "sujeto" incluye mamíferos (especialmente los seres humanos) y otros animales, tales como los animales domésticos (por ejemplo, los animales domésticos como gatos y perros) y animales no domésticos (tales como los animales salvajes).

50 Una "cantidad terapéuticamente eficaz" significa la cantidad de un compuesto que, cuando se administra a un sujeto para tratar un estado, trastorno o condición, es suficiente para efectuar tal tratamiento. La "cantidad terapéuticamente eficaz" variará dependiendo del compuesto, de la enfermedad y su gravedad y de la edad, peso, condición física y capacidad de respuesta del sujeto a tratar.

Los compuestos descritos en la presente solicitud de patente pueden formar sales. Los ejemplos no limitantes de sales aceptable farmacéuticamente que forman parte de esta solicitud de patente incluyen sales derivadas de bases inorgánicas, sales de bases orgánicas, sales de bases quirales, sales de aminoácidos naturales y sales de no-aminoácidos naturales.

Ciertos compuestos de la presente invención, incluyendo compuestos de fórmula (I), (Ib), (Ic) y (Id) son capaces de existir en formas estereoisómeras (por ejemplo, diastereómeros y enantiómeros). La presente invención incluye estas formas estereoisómeras (incluyendo diastereómeros y enantiómeros) y mezclas de ellos. Las varias formas estereoisómeras de los compuestos de la presente invención pueden ser separadas una de otra por métodos conocidos en la técnica o un isómero dado puede obtenerse por síntesis estereoespecífica o asimétrica. También se contemplan formas tautómeras y mezclas de compuestos descritos en el presente texto.

Composiciones farmacéuticas

La composición farmacéutica de la presente solicitud de patente incluye al menos un compuesto descrito en la presente memoria y al menos un excipiente aceptable farmacéuticamente (tal como un vehículo o un diluyente aceptable farmacéuticamente). Preferiblemente, la composición farmacéutica incluye el compuesto o los compuestos descritos en la presente memoria en una cantidad suficiente para inhibir TRPA1 en un sujeto (por ejemplo, un ser humano). La actividad inhibitoria de los compuestos que entran en las fórmulas (I), (Ia), (Ib), (Ic) y (Id) puede medirse mediante un ensayo que se proporciona a continuación.

El compuesto de la presente invención puede ser asociado con un excipiente aceptable farmacéuticamente (tal como un vehículo o un diluyente) o puede ser diluido mediante un vehículo, o encerrado en un vehículo, que puede estar en forma de una ampolla, cápsula, sobre, papel u otro recipiente.

Las composiciones farmacéuticas se pueden preparar por métodos conocidos en la técnica. Por ejemplo, el compuesto activo se puede mezclar con un vehículo, o se puede diluir con un vehículo, o encerrar en un vehículo, que puede estar en forma de ampolla, cápsula, sobre, papel u otro recipiente. Cuando el vehículo sirve como diluyente, puede ser un material sólido, semi-sólido, o líquido que actúa como vehículo, excipiente o medio para el compuesto activo. El compuesto activo puede ser adsorbido sobre un recipiente sólido granular, por ejemplo, en un sobre.

Las composiciones farmacéuticas pueden estar en formas convencionales, por ejemplo, cápsulas, comprimidos, aerosoles, soluciones, suspensiones o productos para aplicación tópica.

Métodos de tratamiento

Los compuestos y composiciones farmacéuticas de la presente invención pueden ser administrados para tratar cualquier trastorno, condición o enfermedad tratable mediante la inhibición de la TRPA1. Por ejemplo, los compuestos y composiciones farmacéuticas de la presente invención son adecuados para el tratamiento o la profilaxis de las siguientes enfermedades, condiciones y trastornos mediados o asociados con la actividad de los receptores TRPA1: dolor, dolor crónico, síndrome de dolor regional complejo, dolor neuropático, dolor postoperatorio, dolor artrítico reumatoide, dolor artrósico, dolor de espalda, dolor visceral, dolor oncológico, analgesia, neuralgia, migraña, neuropatías, neuropatías inducidas por quimioterapia, irritación ocular, irritación bronquial, irritación cutánea (dermatitis atópica), congelación, espasticidad, catatonía, catalepsia, parkinsons, neuropatía diabética, ciática, neuropatía relacionada con el sida, neuralgia post-herpética, fibromialgia, lesión nerviosa, isquemia, neurodegeneration, ictus, dolor posterior al ictus, esclerosis múltiple, enfermedades respiratorias, asma, tos, COPD, trastornos inflamatorios, esofagitis, trastorno de reflujo gastroesofágico (GERD), síndrome de intestino irritable, enfermedad intestinal inflamatoria, hipersensibilidad pélvica, incontinencia urinaria, cistitis, quemaduras, soriasis, eccema, emesis, úlcera de duodeno y prurito. La conexión entre el efecto terapéutico y la inhibición de TRPA1 se ilustra, por ejemplo, en Story, G. M. et al. *Cell*, 2003, 112, 819-829; McMahon, S. B. y Wood, J. N., *Cell*, 2006, 124, 1123-1125; Voorhoeve, P. M. et al. *Cell*, 2006, 124, 1169-1181; Wissenbach, U., Niemeyer, B. A. y Flockerzi, V. *Biology of the Cell*, 2004, 96, 47-54; y las referencias citadas en el presente texto.

El dolor puede ser agudo o crónico. Aunque el dolor agudo es habitualmente autolimitante, el dolor crónico persiste durante 3 meses o más y puede conducir a cambios significativos en la personalidad de un paciente; estilo de vida, capacidad funcional y calidad de vida global (K. M. Foley, *Pain*, en Cecil Textbook of Medicine; J. C. Bennett y F. Plum (eds.), 20ª ed., 1996, 100-107). La sensación de dolor puede ser disparada por cualquier número de estímulos físicos o químicos y las neuronas sensoriales que median la respuesta a este estímulo perjudicial se denominan "nocirreceptores". Los nocirreceptores son neuronas primarias sensoriales aferentes (fibras C y Aδ) que son activadas por una amplia variedad de estímulos nocivos incluyendo las modalidades químicas, mecánicas, térmicas y protónicas (pH < 6). Los nocirreceptores son los nervios que sienten y responden a partes del cuerpo que sufren por el daño. Señalan irritación de tejidos, lesión limitante o lesión real. Cuando se activan, transmiten señales dolorosas (a través de los nervios periféricos así como de la médula espinal) al cerebro.

El dolor crónico puede ser clasificado como nocirreceptor o neuropático. El dolor nocirreceptor incluye dolor inducido por lesión de tejido y dolor inflamatorio tal como el asociado con la artritis. El dolor neuropático está causado por el daño a los nervios sensoriales del sistema nervioso periférico o central y se mantiene por procesamiento somatosensorial aberrante. El dolor está típicamente bien localizado, es constante y frecuentemente con una calidad persistente o pulsante. El dolor visceral es el subtipo del dolor que implica a los órganos internos. Tiende a ser episódico y escasamente local-

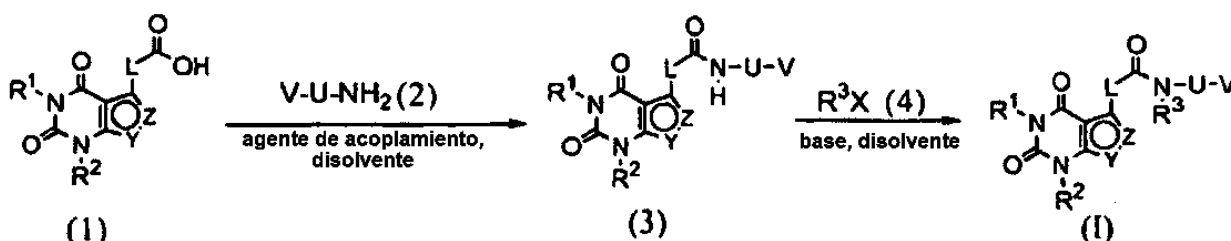
zado. El dolor nocirreceptor está normalmente limitado en el tiempo, significando que cuando el daño en el tejido se cura, típicamente se resuelve el dolor (la artritis es una notable excepción por cuanto no está limitado en el tiempo).

Métodos generales de preparación.

5 Los compuestos descritos en el presente texto, incluyendo los compuestos de fórmula general (I), (Ia), (Ib) y (Ic) y ejemplos específicos, pueden ser preparados por métodos conocidos por los expertos en la técnica, por ejemplo, a través del esquema de reacción representado en los Esquemas 1 a 10. Además, en el esquema que sigue, cuando se mencionan ácidos, bases, reactivos, agentes de acoplamiento, disolventes, etc. específicos, se entiende que pueden usarse otros ácidos, bases, reactivos, agentes de acoplamiento, y pueden incluirse dentro del alcance de la presente invención. Se contemplan modificaciones a las condiciones de reacción, por ejemplo, temperatura, duración de la reacción o combinaciones de las mismas como parte de la presente invención. Los compuestos obtenidos usando el esquema general de reacción pueden ser de pureza insuficiente. Estos compuestos pueden ser purificados por cualquiera de los métodos para la purificación de compuestos orgánicos conocidos en la técnica, por ejemplo cristalización o cromatografía en columna de gel de sílice o alúmina usando diferentes disolventes en relaciones adecuadas. Todos lo estereoisómeros posibles se contemplan dentro del alcance de esta invención.

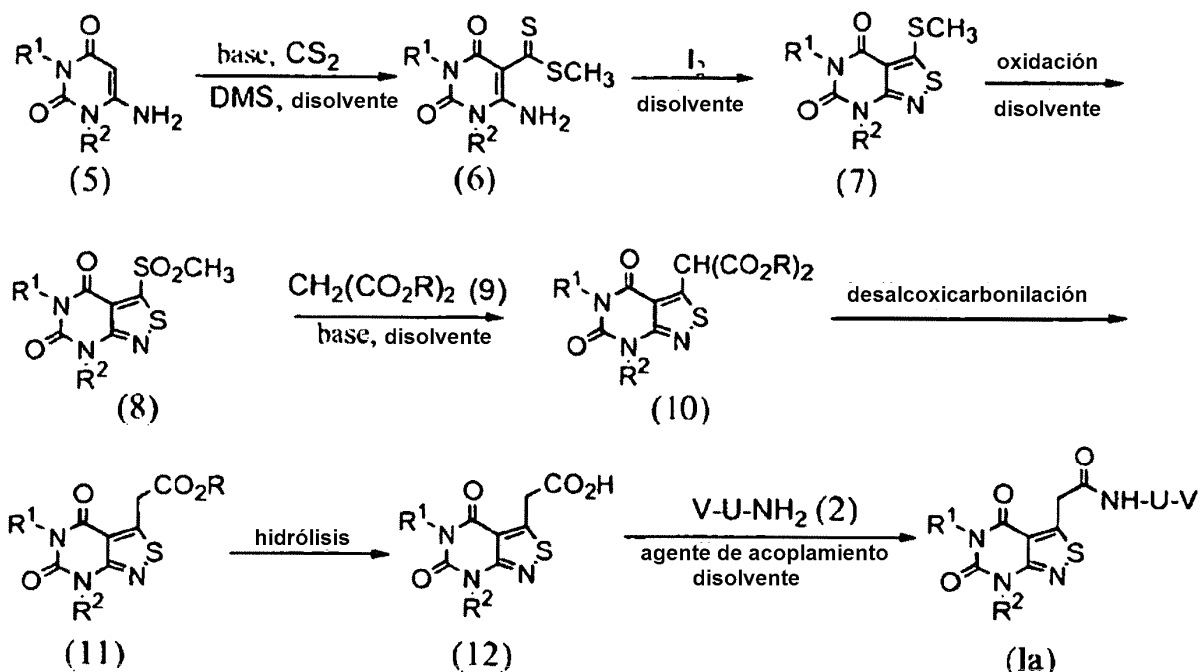
15 Un planteamiento general para la síntesis de isotiazolo pirimidinil acetamidas de fórmula general (I), en la que Y, Z, R¹, R², R³, U, V y L son como se definieron anteriormente en la descripción general, puede prepararse como se describe en el Esquema 1. La reacción de acoplamiento de un ácido carboxílico de fórmula (1) con aminas de fórmula general (2) en presencia de un agente de acoplamiento adecuado tal como hidrocioruro de 1-etil-3-(3'-dimetilaminopropil) carbodiimida (EDCI) usando una base y un disolvente adecuados da compuestos de fórmula (3). La N-alquilación selectiva de los compuestos de fórmula (3) con un adecuado agente de alquilación de fórmula (4) en presencia de base y disolvente da compuestos de fórmula general (I).

Esquema 1



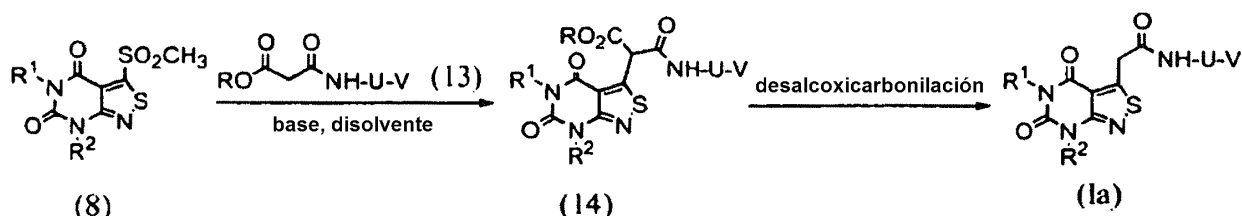
25 Un planteamiento para la síntesis of isotiazolo[3,4-d] pirimidinil acetamidas de fórmula (Ia), en la que R¹, R², U y V son como se definieron anteriormente, se prepara como se representa en el Esquema 2. El 6-amino-1,3-dialquil uracil-5-carbodioato (6) se obtiene por la reacción de 6-amino-1,3-dialquil uracilo (5) con disulfuro de carbono y sulfato de dimetilo en presencia de una base adecuada como se publica en Kobayashi G. et al. *Yakugaku Zasshi*, 1979, 515-520. La ciclización oxidante de los compuestos de fórmula (6) usando yodo en presencia de un disolvente adecuado da 3-metilsulfanilisotiazolo[3,4-d]pirimidinadiona (7) de acuerdo con el procedimiento descrito por Kobayashi G. et al. *Yakugaku Zasshi*, 1979, 989-992 y Kobayashi, G. et. al. *Heterocycles*, 1979, 485-488. La oxidación de metilsulfanil isotiazol (7) usando oxona en presencia de un disolvente adecuado proporcionó el derivado de sulfona esperado (8) con un buen rendimiento. La reacción de la sulfona (8) con malonato de dialquilo (9) en presencia de una base adecuada tal como hidruro sódico en un disolvente adecuado da el diéster de fórmula (10) (en la que R es alquilo). La desalcoxycarbonilación del diéster (10) usando una base adecuada tal como hidruro sódico proporcionó el isotiazolo[3,4-d]pirimidinil éster deseado (11). La hidrólisis del éster (11) con solución acuosa de ácido da los compuestos de fórmula (12). El ácido carboxílico de fórmula (12) se acopla con una amina de fórmula general (2) en presencia de un agente de acoplamiento adecuado tal como EDCI para dar los compuestos representados por la fórmula general (Ia).

Esquema 2



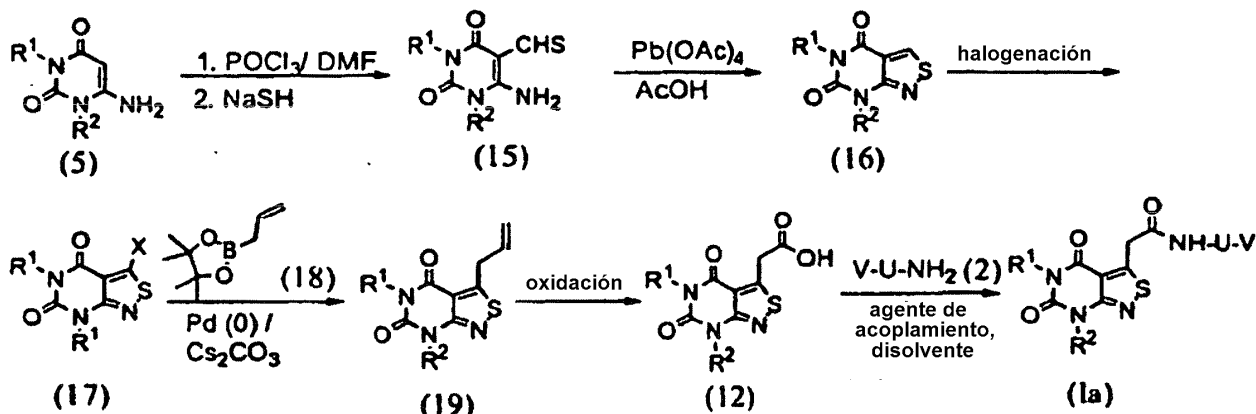
Otro planteamiento para la síntesis de isotiazolo[3,4-d]pirimidinil acetamidas de fórmula (1a) es como se muestra en el Esquema 3. El desplazamiento del grupo metilsulfonilo del producto intermedio (8) con un éster activo de fórmula (13) (en la que R es alquilo) en presencia de una base adecuada da compuestos de fórmula (14). La desalcoxicarbonilación de (14) en presencia de una base y un disolvente adecuados da los compuestos de fórmula general (1a).

Esquema 3



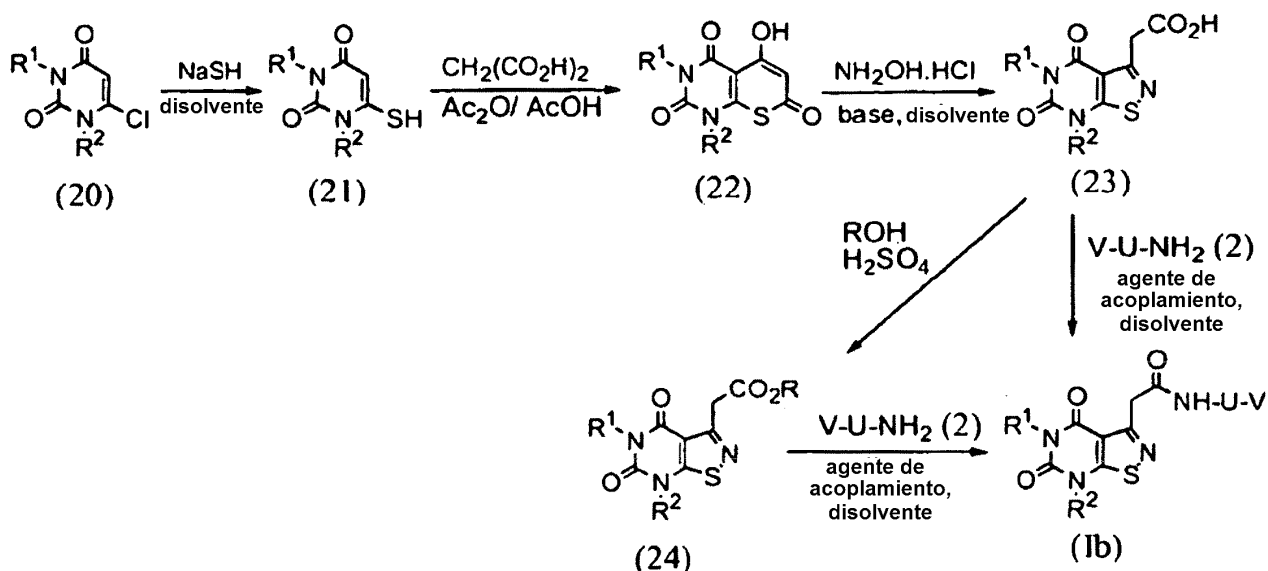
Un planteamiento alternativo para la síntesis de isotiazolo[3,4-d]pirimidinil acetamidas de fórmula (1a) es como se describe en el Esquema 4. Los compuestos de fórmula (15) pueden ser preparados a partir de 6-aminouracilo de fórmula (5) disponible comercialmente en dos etapas, de acuerdo con un procedimiento publicado (Hirota, K. et al. *Tetrahedron*, 1996, 52, 9971-9978). Ciclización de compuestos de fórmula (15) usando tetraacetato de plomo en un disolvente adecuado da el derivado de isotiazol fusionado de fórmula (16), que al ser halogenado usando N-bromosuccinimida o N-yodosuccinimida en BF_3 -eterato o ácido trifluorometanosulfónico da compuestos de fórmula (17). Esta conversión es de acuerdo con el procedimiento publicado por George, O. L. et al. *J. Am. Chem.*, 2004, 126, 15770-15776. El haluro (17) puede ser transformado en el correspondiente derivado alil isotiazol de fórmula (19) mediante una reacción de Suzuki-Miyaura de acoplamiento con ácidos alil borónicos de fórmula (18) en presencia de Pd (0) usando un procedimiento similar a la reacción de acoplamiento de Suzuki-Miyaura descrita por Kotha et al. *Synlett* 2005, 12, 1877-1890. El compuesto de fórmula (19) es transformado en el ácido carboxílico (12) usando fragmentación oxidante de la olefina terminal por métodos bien conocidos en la bibliografía. El acoplamiento de compuestos de fórmula (12) con una amina de fórmula general (2) usando un método de acoplamiento de amida estándar da compuestos de fórmula general (1a).

Esquema 4



Un planteamiento general para la síntesis de isotiazolo[5,4-d]pirimidinil acetamidas de fórmula (1b) en la que R¹, R², U y V son como se definieron anteriormente se muestra en el Esquema 5. El 6-cloro-1,3-dialquiluracilo conocido (20) es preparado de acuerdo con el procedimiento publicado a partir de ácido 1,3-dialquilbarbitúrico comercialmente disponible. La reacción de 6-cloro-1,3-dialquiluracilo (20) con hidrosulfuro sódico hidrato en presencia de un disolvente adecuado da 6-mercapto-1,3-dialquiluracilo de fórmula (21) (esto es similar al procedimiento publicado por Itoh, T. et al. *Chem. Pharma. Bull.* 1981, 29 (4), 1039-1043). La ciclización de 6-mercapto-1,3-dialquiluracilo (21) con ácido malónico en presencia de anhídrido acético y ácido acético da 5-hidroxitio-uracilo (22). La reacción de Posner de compuestos de fórmula (22) usando hidrocloreuro de hidroxilamina en presencia de una base adecuada tal como trietilamina o alcóxido sódico en un disolvente adecuado da el ácido isotiazolo[5,4-d]pirimidinil acético esperado (23). (Esto está de acuerdo con procedimiento publicado por Posner, T. et al. *Chem. Ber.*, 1913, 46, 3816 y Giannella, M. et al. *Phytochemistry* 1971, 10, 539-544). La reacción de acoplamiento de compuestos de fórmula (23) con las respectivas aminas de fórmula general (2) usando un método de acoplamiento de amida estándar da compuestos de fórmula general (1b). Alternativamente, el ácido isotiazolo[5,4-d]pirimidinil acético (23) puede ser también convertido en el correspondiente éster (24) usando métodos de esterificación bien conocidos. La reacción de acoplamiento mediada por hidruro sódico de (24) con varias aminas de fórmula general (2) da amidas de fórmula general (1b).

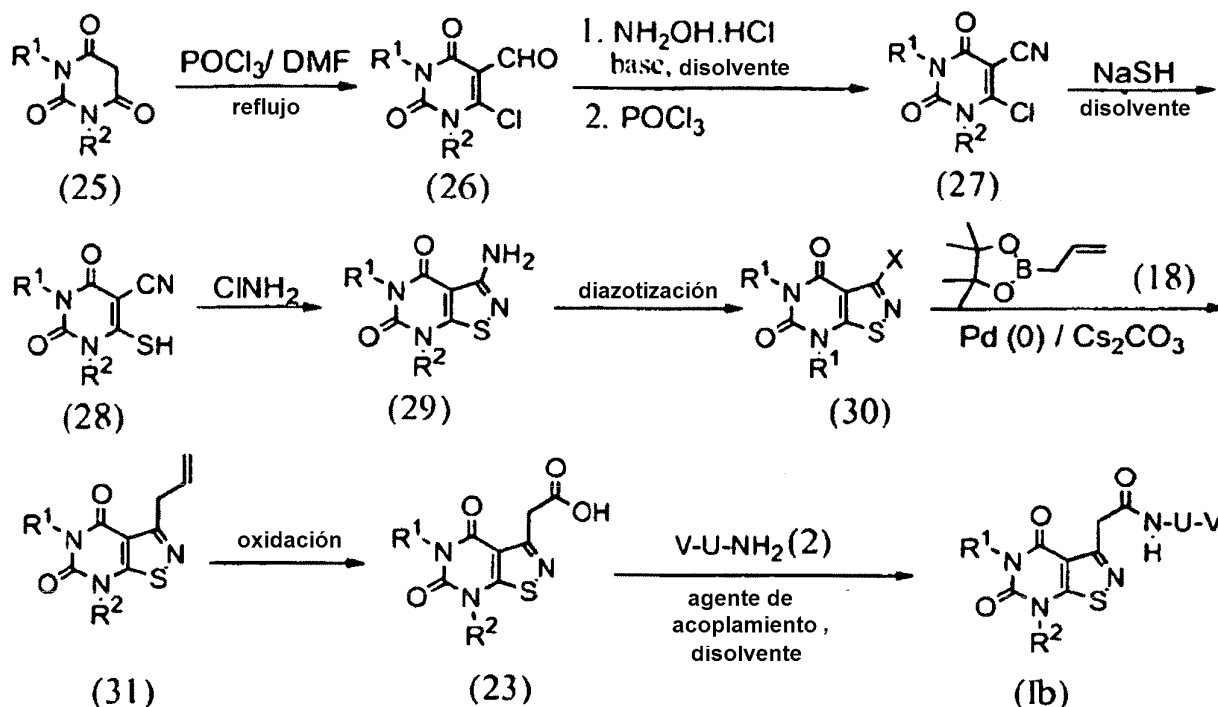
Esquema 5



Otro planteamiento para la síntesis de isotiazolo[5,4-d]pirimidinil acetamidas de fórmula (1b) es como se muestra en el Esquema 6. La síntesis comienza a partir de ácido barbitúrico fácilmente disponible de fórmula (25). El 6-cloro-5-formiluracilo de fórmula (26) conocido se prepara de acuerdo con el procedimiento publicado (Singh, J. S. et al. *Synthesis* 1988, 342-344). La reacción de 6-cloro-5-formil-1,3-dialquiluracilo (26) con hidroxilamina en metanol seguida por la deshidratación con oxiclورو de fósforo da 6-cloro-5-ciano-1,3-dialquiluracilo de fórmula (27). El 6-cloro-5-ciano-1,3-dialquiluracilo de fórmula (27) puede ser convertido en el derivado 6-mercapto-5-cianouracilo (28) por su reacción con hidrosulfuro sódico hidrato. La ciclización del derivado 6-mercapto-5-ciano (28) usando cloraminas en presencia del

5 disolvente adecuado da aminoisotiazol (29). El aminoisotiazol (29) en diazotización seguido por la sustitución del haluro con haluro de cobre (tal como bromuro de cobre o yoduro de cobre) da un derivado haluro de fórmula (30). El haluro (30) puede ser transformado en alil izotiazol de fórmula (31) por la reacción de Suzuki-Miyaura de acoplamiento con éster de pinacol del ácido alil borónico de fórmula (18) como se describe en el Esquema 4. El alil isotiazol de fórmula (31) puede ser convertido en ácido isotiazolo[5,4-d]pirimidinilacético de fórmula (23) por segmentación oxidante del doble enlace terminal usando un agente oxidante apropiado en un disolvente adecuado. El acoplamiento de compuestos de fórmula (23) con una amina de fórmula general (2) usando un método de acoplamiento de amida estándar da compuestos de fórmula general (Ib).

Esquema 6

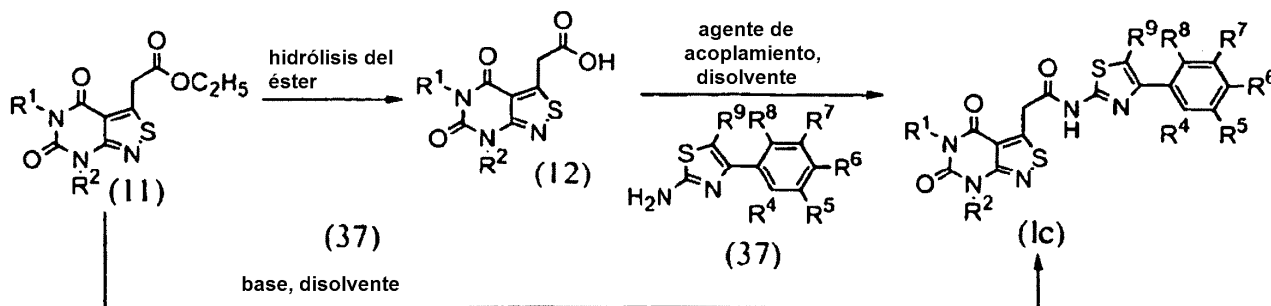


10

El planteamiento general para la síntesis del compuesto de fórmula (Ic) (en la que $\text{R}^1, \text{R}^2, \text{R}^4, \text{R}^5, \text{R}^6, \text{R}^7, \text{R}^8$ y R^9 son como se definieron anteriormente) se representa en el esquema 7. El acoplamiento directo de compuestos de fórmula general (11) con aminas apropiadas de fórmula (37) usando una base adecuada (p. ej. hidruro sódico) y en un disolvente adecuado (p. ej. tolueno, xileno) da compuestos de fórmula general (Ic). Alternativamente, pueden prepararse compuestos de fórmula general (Ic) en dos etapas mediante la hidrólisis de (11) bajo condiciones ácidas para dar el ácido carboxílico (12) seguido por el acoplamiento con amina de fórmula general (37) usando un agente de acoplamiento adecuado [p. ej. hidrocloreuro de N-etil-N'-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (EDCI), hexafluorofosfato de benzotriazol-1-iloxi tris(dimetilamino)fosfonio [BOP]] en un disolvente adecuado o mezcla de disolventes para dar compuestos de fórmula general (Ic).

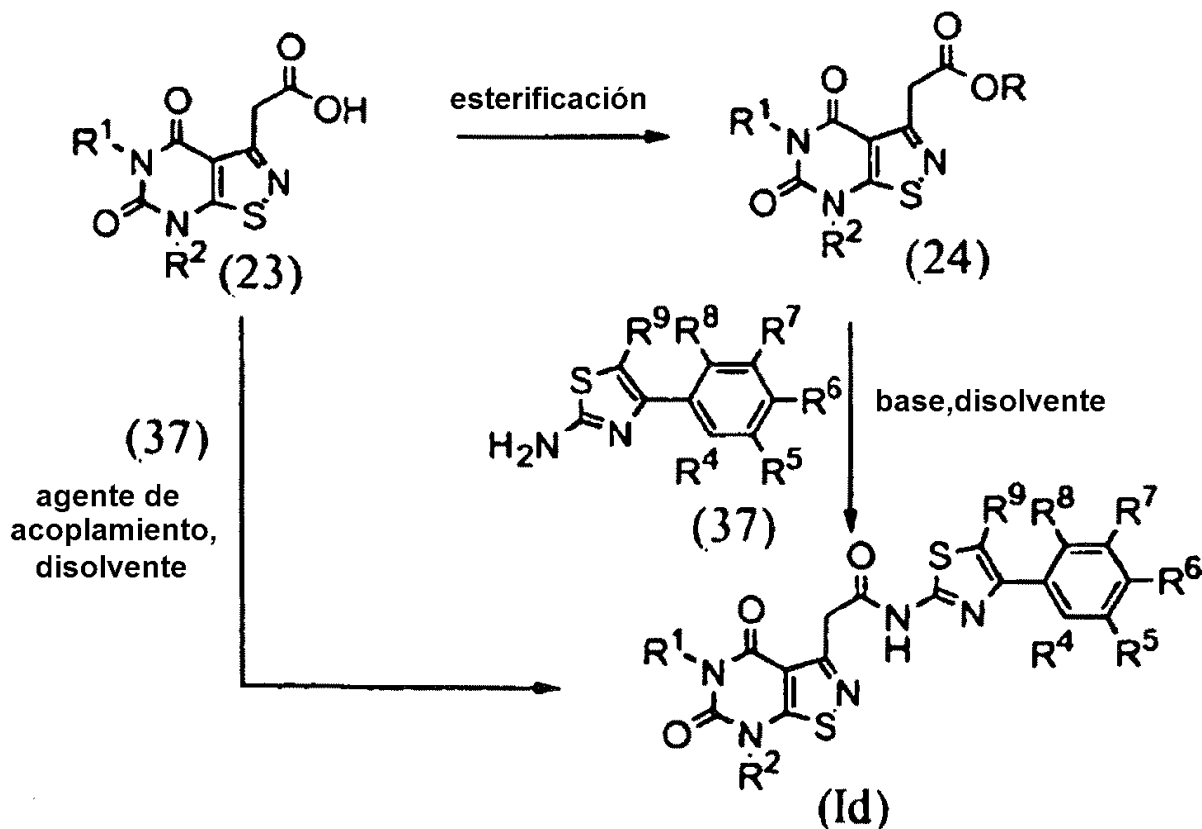
20

Esquema 7



El planteamiento general para la síntesis del compuesto de fórmula (Id) (en la que R^1 , R^2 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 y R^9 son como se definieron anteriormente) se representa en el esquema 8. El acoplamiento directo de compuestos de fórmula general (23) con aminas de fórmula (37) apropiadas usando agentes de acoplamiento adecuados [p. ej. hidrocloreto de N-etil-N'-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (EDCI), hexafluorofosfato de benzotriazol-1-iloxitris(dimetilamino)fosfonio [BOP]] en un disolvente adecuado o mezcla de disolventes da compuestos de fórmula general (Id). Alternativamente, los compuestos de fórmula general (Id) pueden ser también preparados en dos etapas por esterificación de (23) para dar el correspondiente éster de fórmula (24) seguida por su acoplamiento con amina de fórmula general (37) usando una base adecuada (p. ej. hidruro sódico) y en un disolvente adecuado (p. ej. tolueno, xileno) para dar compuestos de fórmula general (Id).

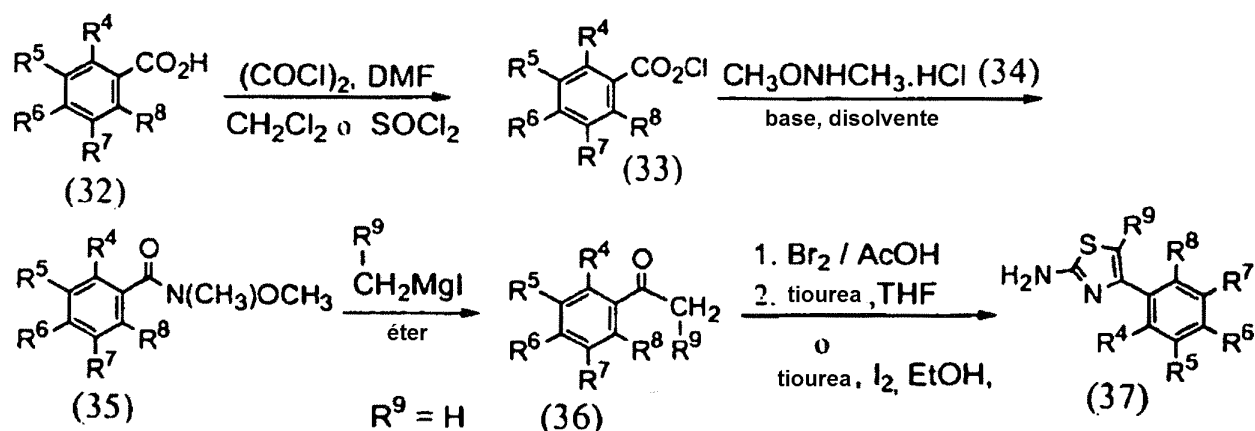
Esquema 8



El Esquema 9 representa la síntesis de 2-amino-4-aryl tiazoles de fórmula (37) (R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 y R^9 son como se definieron anteriormente en la descripción) que se preparan a partir de acetofenonas de fórmula (36) usando métodos conocidos. Ciertas acetofenonas di- y tri-sustituidas no estaban disponibles comercialmente y fueron preparadas a partir del correspondiente derivado de ácido benzoico de fórmula (32) en tres etapas. Así, el ácido de fórmula (32) fue convertido en el correspondiente cloruro de ácido de fórmula (33) usando cloruro de oxalilo en presencia de cantidades catalíticas de DMF en diclorometano seco. El cloruro de ácido de fórmula (33) fue convertido en la correspondiente amida de Weinreb de fórmula (35) tratando con hidrocloreto de N,O-dimetilhidroxilamina de fórmula (34) en presencia de una base adecuada tal como trietilamina. La adición de yoduro de metil magnesio a la amida de Weinreb de fórmula (35) proporcionó el derivado de acetofenona de fórmula (36).

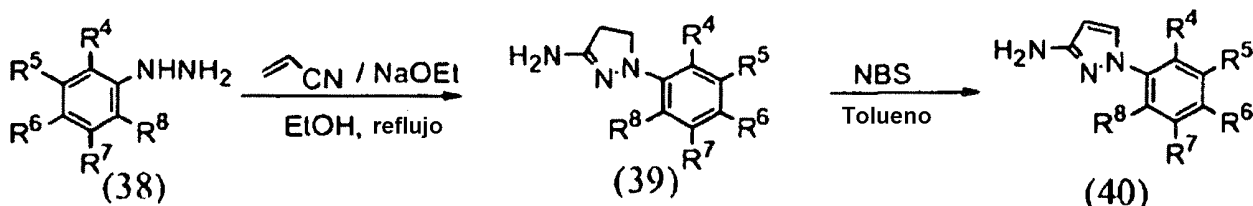
La conversión de derivado de acetofenona de fórmula (36) en 2-amino-4-sustituido aril tiazol de fórmula (37) puede efectuarse por dos planteamientos como se describe en el Esquema 9. En el primer caso la acetofenona fue convertida en el correspondiente bromuro de fenacilo, que a su vez se hizo reaccionar con tiourea en un disolvente adecuado tal como tetrahidrofurano en las condiciones de reflujo. Alternativamente, el derivado de acetofenona de fórmula (36) puede ser convertido en 2-amino-4-aryl tiazol (37) en una etapa mediante su reacción con tiourea y yodo en etanol a reflujo (Carroll, K. et al. *J. Am. Chem. Soc.*, 1950, 3722 y Naik, S. J.; Halkar, U. P., *ARKIVOC*, 2005, xiii, 141-149).

Esquema 9



Se preparó 3-amino-1-arilpirazol como se muestra en el Esquema 10. La reacción del derivado de fenilhidrazina de fórmula (38) (en la que R^4 , R^5 , R^6 , R^7 y R^8 son como se definieron anteriormente en la descripción) con acrilonitrilo en presencia de una base adecuada tal como etóxido sódico o metóxido sódico en etanol a reflujo proporciona el derivado dihidro del compuesto de fórmula (39). El producto intermedio (39) en la oxidación con N-bromosuccinimida como ha sido publicado por Duffin, G. F. et al, *J. Chem. Soc.*, 1954, 408-415, da el derivado 3-amino-1-arilpirazoles de fórmula (40).

Esquema 10



Los productos intermedios y ejemplos descritos en la presente invención se preparan usando el procedimiento descrito más adelante. Sin embargo, se entiende que estos productos intermedios y ejemplos pueden ser preparados mediante planteamientos alternativos que están dentro del alcance de la presente invención.

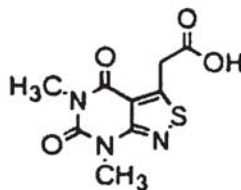
PARTE EXPERIMENTAL

A menos que se establezca otra cosa, la elaboración incluye la distribución de la mezcla de reacción entre la fase la fase orgánica y la fase acuosa indicada dentro del paréntesis, la separación de las capas y el secado de la capa orgánica sobre sulfato sódico, la filtración y la evaporación del disolvente. La purificación, a menos que se mencione otra cosa, incluye la purificación por técnicas cromatográficas en gel de sílice, generalmente usando una mezcla de acetato de etilo y éter de petróleo de una polaridad adecuada como fase móvil. El uso de un sistema eluyente distinto está indicado entre paréntesis. Las abreviaturas siguientes se usan en el texto: DMSO- d_6 : Hexadeuterodimetil sulfóxido; DMF: N,N-dimetilformamida, P. de f.: punto de fusión; J: constante de acoplamiento en unidades de Hz; T. amb.: temperatura ambiente (22 - 26° C); ac.: acuoso; AcOEt: acetato de etilo; equiv. o eq.: equivalentes.

PRODUCTOS INTERMEDIOS

Producto intermedio 1

Acido (5,7-dimetil-4,6-dioxo-4,5,6,7-tetrahidro [1,2] tiazolo[3,4-d]pirimidin-3-il)acético.



5 Etapa 1: 6-Amino-1,3-dimetil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carbodioato de metilo: A una solución agitada de 6-amino-1,3-dimetil uracilo (50,0 g, 322,24 mmoles) en DMSO (488 ml) se añadió gota a gota una solución de sódico hidróxido 8 N (96,6 ml) y disulfuro de carbono (12,53 ml, 209,45 mmoles) a 0° C. La mezcla de reacción resultante se agitó vigorosamente a temperatura ambiente durante 30 min. La mezcla de reacción se enfrió a 0 - 5°C y se añadió gota a gota sulfato de dimetilo (31 ml, 418 mmoles) a lo largo de un periodo de 30 min. La mezcla de reacción se calentó después lentamente a temperatura ambiente y se agitó otras 3 h. La mezcla se diluyó después con agua (500 ml) y el sólido precipitado se recogió mediante filtración para dar 30,2 g del producto en forma de un sólido amarillo; ¹H NMR (300 MHz, CF₃COOD) δ 2,73 (s, 3H); 3,51 (s, 3H); 3,62 (s, 3H).

10 Etapa 2: 5,7-Dimetil-3-(metilsulfanil)[1,2]tiazolo[3,4-d]pirimidina-4,6(5H,7H)-diona: La mezcla de producto intermedio de la etapa 1 (15,0 g, 60,64 mmoles) y yodo (15,39 g, 60,64 mmoles) en DMSO seco (250 ml) se calentó a 100° C durante 3 h bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se apagó en agua (200 ml), se filtró el sólido separado y se lavó con solución saturada de tiosulfato sódico (150 ml) y agua (100 ml), y se secó para obtener 13,4 g en forma de un sólido blanquecino; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 2,67 (s, 3H); 3,18 (s, 3H); 3,40 (s, 3H).

15 Etapa 3: 5,7-Dimetil-3-(metilsulfonil)[1,2]tiazolo[3,4-c]pirimidina-4,6(5H,7H)-diona: A una solución agitada de producto intermedio de la Etapa 2 (13,0 g, 53,49 mmoles) en una mezcla de acetonitrilo y agua (1:1, 213,8 ml) se añadió oxona (98,5 g, 160,49 mmoles) y la suspensión resultante se agitó a temperatura ambiente durante 24 h. La mezcla se filtró y el filtrado se concentró. El residuo obtenido después de la evaporación del disolvente se disolvió en cloroformo (500 ml), se lavó con salmuera (150 ml) y se secó sobre Na₂SO₄. La evaporación del disolvente dio 12,6 g del producto en forma de un sólido blanco; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 3,26 (s, 3H); 3,49 (s, 3H); 3,71 (s, 3H).

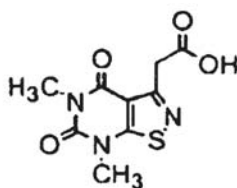
20 Etapa 4: (5,7-Dimetil-4,6-dioxo-4,5,6,7-tetrahidro[1,2]tiazolo[3,4-d]pirimidin-3-il)propanodioato de dietilo: A una suspensión agitada de hidruro sódico (dispersión al 60% en aceite mineral, 3,6 g, 90,9 mmoles) en DMSO seco (113 ml) se añadió malonato de dietilo (14,56 g, 90,9 mmoles) a temperatura ambiente bajo atmósfera de nitrógeno. Después de cesar el desprendimiento de hidrógeno, se añadió el producto intermedio de la Etapa 3 (12,5 g, 45,45 mmoles) y se calentó a 80° C durante 2 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se añadió ácido acético a pH 5 y la mezcla de reacción se diluyó con agua fría (300 ml). El sólido precipitado se recogió mediante filtración para dar 13,9 g del producto en forma de un sólido blanco; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 1,32 (t, J = 7,2 Hz, 6H); 3,40 (s, 3H); 3,64 (s, 3H); 4,24-4,37 (m, 4H); 6,05 (s, 1H).

30 Etapa 5: (5,7-Dimetil-4,6-dioxo-4,5,6,7-tetrahidro[1,2]tiazolo[3,4-d]pirimidin-3-il)acetato de etilo: A una solución agitada del producto intermedio de la Etapa 4 (13,8 g, 38,8 mmoles) en etanol seco (155 ml) se añadió una cantidad catalítica de hidruro sódico (dispersión al 60% en aceite mineral, 355 mg, 8,87 mmoles) a temperatura ambiente y la mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 48 h bajo atmósfera de nitrógeno. El exceso de disolvente se eliminó bajo presión raducida y el residuo se enfrió en un baño de hielo, se añadió lentamente HCl 1 N a la mezcla de reacción, el sólido obtenido se recogió mediante filtración y se secó para dar 9,1 g del producto en forma de un sólido amarillo; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 1,34 (t, J = 6,9 Hz, 3H); 3,40 (s, 3H); 3,63 (s, 3H); 4,30 (q, J = 6,9 Hz, 2H); 4,50 (s, 2H).

35 Etapa 6: Acido (5,7-dimetil-4,6-dioxo-4,5,6,7-tetrahidro[1,2]tiazolo[3,4-d]pirimidin-3-il)acético: El compuesto del título se preparó de acuerdo con un procedimiento igual al descrito para el Producto Intermedio 1, Etapa 5, usando el anterior producto intermedio de la Etapa 5 (9,0 g, 31,8 mmoles), H₂SO₄ 6 N (80 ml) y dioxano (80 ml) para dar 5,8 g del producto en forma de un sólido amarillo; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 3,22 (s, 3H); 3,46 (s, 3H); 4,51 (s, 2H); 13,45 (br s, 1H).

40 Producto intermedio 2

Acido (5,7-dimetil-4,6-dioxo-4,5,6,7-tetrahidro[1,2]tiazolo[5,4-d]pirimidin-3-il)acético.



45 Etapa 1: 6-Cloro-1,3-dimetilpirimidina-2,4(1H,3H)-diona: A una solución agitada de ácido 1,3-dimetilbarbitúrico (20,0 g, 128,09 mmoles) en agua (10 ml), se añadió lentamente oxocloruro de fósforo (80 ml) enfriando exteriormente y la mezcla de reacción se calentó después a reflujo durante 3 h. La mezcla de reacción se dejó enfriar a 0° C y se apagó con agua enfriada con hielo (350 ml). La mezcla de reacción se extrajo con cloroformo (2 × 200 ml) y los extractos orgánicos re-

unidos se lavaron con agua, se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron para obtener 21,0 g del producto en forma de un sólido marrón pálido; $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 3,33 (s, 3H), 3,57 (s, 3H), 5,94 (s, 1H).

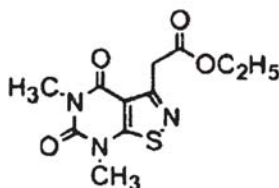
Etapa 2: 6-Mercapto-1,3-dimetilpirimidina-2,4(1H,3H)-diona: Una solución de hidrosulfuro sódico hidrato (74,77 g, 1335,243 mmoles) en agua (125 ml) se añadió gota a gota a una solución agitada de la Etapa 1 (50,0 g, 286,532 mmoles) en cloroformo (250 ml) y etanol (636 ml) en un baño de agua con hielo, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se evaporó a sequedad bajo vacío a temperatura ambiente. El residuo obtenido se disolvió en agua (100 ml) y se extrajo con diclorometano (2×100 ml). La capa acuosa se acidificó con HCl 1 N. El sólido precipitado se filtró, se lavó con agua (2×100 ml) y se secó para obtener 49,22 g del producto en forma de un sólido amarillo pálido; $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 3,33 (s, 3H), 3,74 (s, 3H), 4,17 (s, 2H).

Etapa 3: 5-Hidroxi-1,3-dimetil-2H-tiopirano[2,3-d]pirimidina-2,4,7(1H,3H)-triona: Una mezcla de producto intermedio de la Etapa 2 (12,75 g, 74,127 mmoles), ácido malónico (9,30 g, 88,953 mmoles), ácido acético (7,41 ml) y anhídrido acético (16,8 ml) se calentó a 80°C bajo atmósfera de nitrógeno durante 2 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se apagó con agua (50 ml). El sólido precipitado se filtró, se lavó con agua (2×50 ml) y se secó bien para obtener 14,4 g del producto en forma de un sólido de color marrón; $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 3,28 (s, 3H), 3,48 (s, 3H), 5,73 (s, 1H), 13,76 (br s, 1H).

Etapa 4: Acido (5,7-dimetil-4,6-dioxo-4,5,6,7-tetrahidroisotiazolo[3,4-d]pirimidin-3-il)acético: Una mezcla de producto intermedio de la Etapa 3 (14,4 g, 60,00 mmoles), hidrocloreuro de hidroxilamina (14,6 g, 210,00 mmoles) y trietilamina (30,4 ml, 216,00 mmoles) en metanol seco (150 ml) se calentó a reflujo bajo atmósfera de nitrógeno durante aproximadamente 48 h. El residuo obtenido después de la evaporación a sequedad se disolvió en una solución saturada de bicarbonato sódico y se extrajo con acetato de etilo. Después de la acidificación de la fase acuosa el producto se extrajo con cloroformo (3×100 ml). Las capas orgánicas reunidas se secaron (Na_2SO_4) y se concentraron. El residuo obtenido se trituró con acetona (20 ml). El sólido precipitado se recogió mediante filtración para obtener 2,58 g de producto en forma de un sólido de color amarillo pálido; $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 3,22 (s, 3H); 3,46 (s, 3H); 3,96 (s, 2H); 12,57 (br s, 1H).

Producto intermedio 3

(5,7-Dimetil-4,6-dioxo-4,5,6,7-tetrahidro[1,2]tiazolo[5,4-d]pirimidin-3-il) acetato de etilo.



Una mezcla de Producto intermedio 2 (2,00 g, 7,835 mmoles) y ácido sulfúrico concentrado (0,5 ml) en etanol seco (20,0 ml) se calentó a reflujo durante 4 h. El disolvente se evaporó completamente bajo presión reducida y el residuo obtenido se diluyó con agua (50 ml). El sólido precipitado se filtró, se lavó con agua (3×50 ml), y se secó bien para dar 1,75 g del producto en forma de un sólido blanquecino; $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 1,28 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H); 3,39 (s, 3H); 3,56 (s, 3H); 4,12 (s, 2H); 4,21 (q, $J = 6,9$ Hz, 2H).

Procedimiento general para la preparación de 2-amino-4-aril-tiazoles.

Método 1:

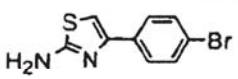
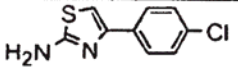
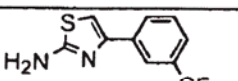
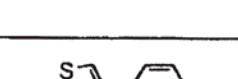
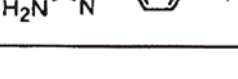
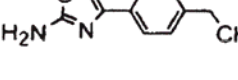
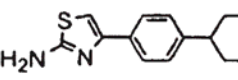
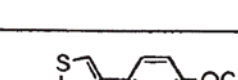
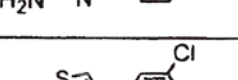
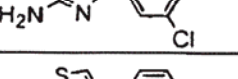
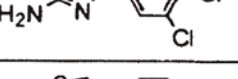
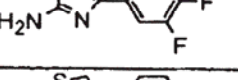
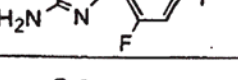
A una solución de derivado de acetofenona (1,0 equiv.) en ácido acético glacial (5 vol) se añadió bromo líquido (1,0 equiv.) a 0°C y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo, se lavó con salmuera y se secó sobre Na_2SO_4 . El producto crudo obtenido al realizar la concentración se disolvió en THF seco (10 vol), y se añadió tiourea (2,0 equiv.) y se calentó a reflujo durante la noche. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con solución de tiosulfato sódico y la capa orgánica se trató con HCl 1N dando por resultado la formación de la sal de la amina. La sal precipitada se recogió mediante filtración. Después se trató la sal con solución saturada de NaHCO_3 para regenerar la amina. La mezcla fue extraída con diclorometano (2×50 ml) y los extractos orgánicos reunidos se lavaron con agua y salmuera. El disolvente se evaporó bajo presión reducida para dar el derivado 2-amino-4-aril-tiazol.

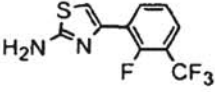
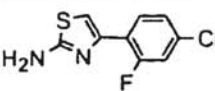
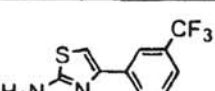
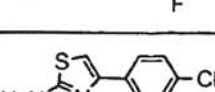
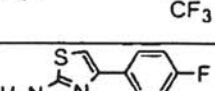
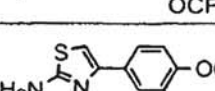
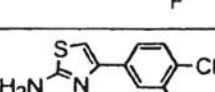
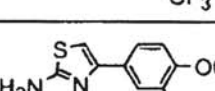
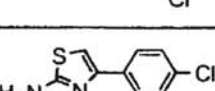
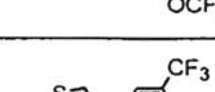
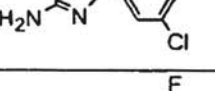
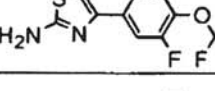
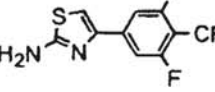
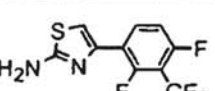
Método 2:

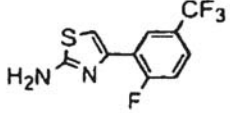
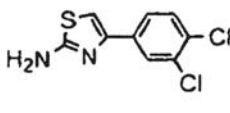
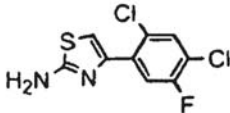
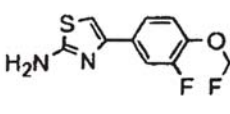
Una solución de derivado de acetofenona (1,0 equiv.), tiourea (2,0 equiv.) y yodo (1,0 equiv.) en etanol seco (5 vol) se calentó a reflujo durante 24 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y se separaron las capas. La capa orgánica se lavó con una solución de tiosulfato sódico para eliminar el yodo. La solución en acetato de etilo se trató con HCl 1N y la sal precipitada se recogió mediante filtración. La amina libre fue regenerada como se describe en el Método 1 dado anteriormente.

Todos los derivados 2-amino-4-aril-tiazol fueron preparados, bien por el Método 1 o bien por el Método 2 partiendo de las aril alquil cetonas apropiadas. La información de la estructura y los datos de caracterización para productos intermedios seleccionados se dan en la Tabla 1.

Tabla 1: Detalles estructurales y datos de ^1H NMR de productos intermedios 2-aminotiazol seleccionados.

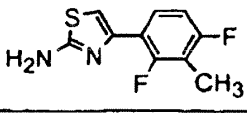
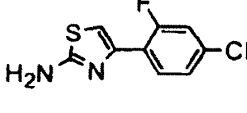
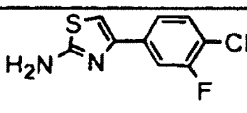
S N.	Estructura	Formula Mol. (PesoMol.)	^1H NMR (δ ppm, 300 MHz)
1.		$\text{C}_9\text{H}_7\text{BrN}_2\text{S}$ 255.14	DMSO- d_6 : 7.61 (d, $J = 8.1$, 2H); 7.46 (d, $J = 7.8$, 2H); 6.70 (s, 1H); 4.99 (br. s, 2H).
2.		$\text{C}_9\text{H}_7\text{ClN}_2\text{S}$ 210.68	DMSO- d_6 : 7.78 (d, $J = 8.4$, 2H); 7.39 (d, $J = 7.8$, 2H); 7.07 (br. s, 2H); 7.05 (s, 1H).
3.		$\text{C}_{10}\text{H}_7\text{F}_3\text{N}_2\text{S}$ 244.24	CDCl_3 : 8.12-8.06 (m, 1H); 7.91 (d, $J = 6.9$, 1H); 7.50-7.42 (m, 2H); 6.79 (s, 1H); 5.02 (br. s, 2H).
4.		$\text{C}_{13}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{S}$ 232.35	DMSO- d_6 : 1.28 (s, 9H), 6.89 (s, 1H), 7.01 (br.s, 2H), 7.34 (d, $J = 9.0$ Hz, 2H), 7.67 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H)
5.		$\text{C}_{11}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{S}$ (220.07)	CDCl_3 : 7.66 (d, $J = 7.8$, 2H); 7.20 (d, $J = 7.5$, 2H); 6.65 (s, 1H); 5.06 (br. s, 2H); 2.65 (d, $J = 7.5$, 2H); 1.24 (t, $J = 7.2$, 3H).
6.		$\text{C}_{15}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{S}$ (258.38)	CDCl_3 : 7.65 (d, $J = 7.8$, 2H); 7.18 (d, $J = 7.8$, 2H); 6.63 (s, 1H); 5.12 (br.s, 2H); 2.52-2.45 (m, 1H); 1.90-1.80 (m, 6H); 1.45-1.38 (m, 4H).
7.		$\text{C}_{13}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{S}$ 260.24	CDCl_3 : 7.09 (s, 1H), 7.13 (br.s, 2H), 7.35 (d, $J = 8.4$, 2H); 7.90 (d, $J = 8.1$, 2H).
8.		$\text{C}_9\text{H}_6\text{Cl}_2\text{N}_2\text{S}$ 245.13	DMSO- d_6 : 7.80 (s, 2H); 7.46-7.40 (m, 1H); 7.31 (s, 1H); 7.17 (br. s, 2H).
9.		$\text{C}_9\text{H}_6\text{Cl}_2\text{N}_2\text{S}$ 245.13	CDCl_3 : 7.85 (s, 1H); 7.56 (dd, $J = 8.4$, 2.1, 1H); 7.39 (d, $J = 8.4$, 1H); 6.72 (s, 1H); 5.01 (br.s, 2H).
10.		$\text{C}_9\text{H}_6\text{F}_2\text{N}_2\text{S}$ (212.22)	CDCl_3 : 7.60-7.53 (m, 1H); 7.48-7.43 (m, 1H); 7.18-7.07 (m, 1H); 6.66 (s, 1H); 4.98 (br. s, 2H).
11.		$\text{C}_9\text{H}_6\text{F}_2\text{N}_2\text{S}$ 212.22	CDCl_3 : 5.04 (br. s, 2H), 6.80-6.93 (m, 3H), 7.95-8.04 (m, 1H)
12.		$\text{C}_{10}\text{H}_6\text{F}_4\text{N}_2\text{S}$ 262.23	DMSO- d_6 : 7.87-7.74 (m, 3H); 7.40 (s, 1H); 7.22 (br. s, 2H).
13.		$\text{C}_{10}\text{H}_6\text{F}_4\text{N}_2\text{S}$ 262.23	DMSO- d_6 : 7.20 (br. s, 2H), 7.24 (s, 1H), 7.52 (t, $J = 8.7$ Hz, 1H), 8.13 (d, $J = 6.0$ Hz, 2H)

14.		$C_{10}H_6F_4N_2S$ 262.23	$CDCl_3$: 5.04 (br s, 2H), 7.10 (s, 1H), 7.27 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.51 (t, $J = 6.9$ Hz, 1H), 8.21-8.28 (m, 1H)
15.		$C_{10}H_6F_4N_2S$ 262.23	$CDCl_3$: 5.00 (br s, 2H); 7.16 (s, 1H); 7.37 (d, $J = 11.7$, 1H); 7.44 (d, $J = 8.4$, 1H); 8.18 (t, $J = 7.8$, 1H).
16.		$C_{10}H_6F_4N_2S$ 262.23	DMSO- d_6 : 7.23 (br s, 2H); 7.41 (s, 1H); 7.55 (d, $J = 9.0$, 1H); 7.89 (d, $J = 10.2$, 1H); 7.99 (s, 2H).
17.		$C_{10}H_6ClF_3N_2S$ 278.68	$CDCl_3$: 5.05 (br s, 2H), 6.78 (s, 1H), 7.46 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.82 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 8.08 (s, 1H)
18.		$C_{10}H_6F_4N_2OS$ 278.23	DMSO- d_6 : 7.92-7.85 (m, 2H); 7.50 (t, $J = 8.7$, 1H); 7.18 (br. s, 3H).
19.		$C_{10}H_6F_4N_2OS$ 278.23	DMSO- d_6 : 7.87-7.80 (m, 1H); 7.73 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H); 7.55 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H); 7.24 (s, 1H); 7.18 (br.s, 2H).
20.		$C_{10}H_6ClF_3N_2S$ (278.68)	$CDCl_3$: 8.08 (s, 1H); 7.82 (d, $J = 7.8$, 1H); 7.46 (d, $J = 8.1$, 1H); 6.78 (s, 1H); 5.05 (br. s, 2H).
21.		$C_{10}H_6ClF_3N_2OS$ 294.68	DMSO- d_6 : 7.19 (br s, 2H), 7.57 (, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.86 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 8.05 (s, 1H)
22.		$C_{10}H_6ClF_3N_2OS$ 294.68	DMSO- d_6 : 7.22 (br s, 2H), 7.28 (s, 1H), 7.68 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.83-7.92 (m, 2H)
23.		$C_{10}H_6ClF_3N_2S$ 278.68	DMSO- d_6 : 8.17 (br s, 2H), 7.46 (s, 1H), 7.73 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 8.17 (s, 1H)
24.		$C_{10}H_6F_4N_2OS$ (278.23)	DMSO- d_6 : 7.20 (br. s, 2H), 7.24 (t, $J = 72.3$ Hz, 1H), 7.48 (s, 1H), 7.65 (d, $J = 9.0$, 2H)
25.		$C_{10}H_5F_5N_2S$ 280.22	DMSO- d_6 : 7.72 (d, $J = 11.7$, 2H); 7.52 (s, 1H); 7.29 (br. s, 2H).
26.		$C_{10}H_5F_5N_2S$ 280.22	DMSO- d_6 : 8.35-8.21 (m, 1H); 7.48-7.35 (m, 1H); 7.21 (br. s, 2H); 7.05 (s, 1H).
27.		$C_{10}H_5F_5N_2S$ 280.22	DMSO- d_6 : 7.24 (s, 1H), 7.28 (br. s, 2H), 7.65 (t, $J = 7.2$, 1H), 7.94 (t, $J = 7.5$, 1H).

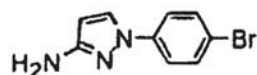
28		$C_{10}H_6F_4N_2S$ 262.23	$CDCl_3$: 8.36-8.29 (m, 1H); 7.73-7.65 (m, 1H); 7.58-7.50 (m, 1H); 7.26 (br.s, 2H); 7.13 (s, 1H)
29		$C_{10}H_6ClF_3N_2S$ 278.68	DMSO- d_6 : 7.25 (br s, 2H), 7.43 (s, 1H), 7.84 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.94 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 8.09 (s, 1H)
30		$C_9H_5Cl_2FN_2S$ (263.12)	$CDCl_3$: 4.97 (br s, 2H), 7.19 (s, 1H), 7.44 (d, $J = 6.9$ Hz, 1H), 7.74 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H)
31		$C_{10}H_7F_3N_2OS$ (260.24)	DMSO- d_6 : 7.75-7.62 (m, 2H); 7.33 (t, $J = 8.1$, 1H); 7.23 (t, $J = 73.2$, 1H); 7.12 (br.s, 3H).

5 También debe hacerse observar que varios 2-amino-4-aryl tiazoles fluoro sustituidos pueden ser preparados usando el planteamiento descrito en el Esquema 9 por el siguiente Método 1 o Método 2 partiendo del ácido benzoico fluorado o acetofenona fluorada apropiados. Unos cuantos ejemplos de tales productos intermedios de aminotiazol se dan en la Tabla 2.

Tabla 2: Estructura de 2-amino-4-aryl tiazoles fluoro sustituidos.

S No	Estructura	Nombre	Fórmula Mol.	(Peso Mol.)
1.		4-[(2,4-difluoro-3-metil)fenil]-1,3-tiazol-2-amina	$C_{10}H_8F_2N_2S$	226.25
2.		4-[(2-fluoro-4-metil)fenil]-1,3-tiazol-2-amina	$C_{10}H_9FN_2S$	208.26
3.		4-[(3-fluoro-4-metil)fenil]-1,3-tiazol-2-amina	$C_{10}H_9FN_2S$	208.26

Preparación de 1-(4-bromofenil)-1H-pirazol-3-amina



10 El compuesto del título fue preparado por la reacción de 4-bromofenilhidrazina con acrilonitrilo en presencia de una base adecuada tal como etóxido sódico en etanol a reflujo, seguida por la oxidación con N-bromosuccinimida; 1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 3,81 (br s, 2H); 5,84 (s, 1H); 7,41 (d, $J = 8,7$ Hz, 2H); 7,47 (d, $J = 8,7$ Hz, 2H); 7,63 (s, 1H).

3-(4-Clorofenil)isoxazol-5-amina, 3-(4-clorofenil)-1H-pirazol-5-amina y 5-(4-bromofenil)-1,3,4-tiadiazol-2-amina fueron usadas en la síntesis y se adquirieron de Aldrich.

15 Los ejemplos ilustrativos descritos en el presente texto fueron sintetizados mediante el acoplamiento de Producto intermedio 1 a 3 con las aril aminas apropiadas.

EJEMPLOSProcedimiento general para la preparación de los EjemplosMétodo A:

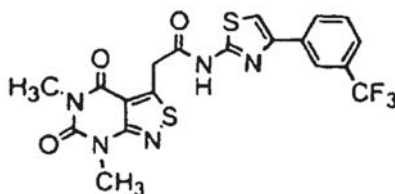
5 A una solución agitada de derivado de ácido carboxílico (1,0 equiv.) en 1,2-dicloroetano se añadió EDCI (1,2 equiv.), HOBt (0,3 equiv.) y 4-dimetilaminopiridina (0,1 equiv.) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 10 a 15 min. Después se añadió una amina apropiada (1,0 equiv.) y la mezcla se agitó bajo atmósfera de nitrógeno a la misma temperatura durante 48 h o se calentó a la temperatura de reflujo durante 24 h. El disolvente fue evaporado bajo presión reducida y el residuo obtenido se diluyó con metanol y se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. El sólido separado se recogió mediante filtración. El producto sólido se purificó más mediante recristalización en isopropanol o metanol para dar los productos deseados.

Método B :

15 A una solución agitada de tiazol amina apropiada (1,2 equiv.) en tolueno seco se añadió hidruro sódico y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. Se añadió éster del ácido acético de izotiazol (1,0 equiv.) y la mezcla se calentó a reflujo bajo atmósfera de nitrógeno durante 24 h. La mezcla se enfrió y se acidificó a pH 6,0 mediante la adición de ácido clorhídrico 2 N. El sólido precipitado se recogió mediante filtración. El producto se purificó más mediante cristalización o mediante cromatografía en columna de gel de sílice usando una mezcla de metanol y cloroformo.

Ejemplo 1

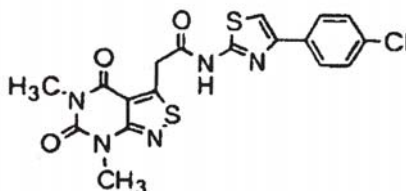
2-(5,7-Dimetil-4,6-dioxo-4,5,6,7-tetrahidro[1,2]tiazolo[3,4-d]pirimidin-3-il)-N-{4-[3-(trifluorometil)fenil]-1,3-tiazol-2-il}acetamida.



20 El compuesto del título fue preparado de acuerdo con el procedimiento general (Método A) mediante el acoplamiento del Producto intermedio 1 (200 mg, 0,784 mmoles) con 4-[3-(trifluorometil)fenil]-1,3-tiazol-2-amina (191 mg, 0,784 mmoles) en presencia de hidrocloreto de EDCI (180 mg, 0,940 mmoles), HOBt (32 mg, 0,235 mmoles) y DMAP (9,5 mg, 0,078 mmoles) en 1,2-dicloroetano (8 ml) a la temperatura de reflujo para dar 50 mg del producto en forma de un sólido blanquecino; ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 3,23 (s, 3H); 3,48 (s, 3H); 4,82 (s, 2H); 7,67-7,72 (m, 2H); 7,96 (s, 1H); 8,20-8,26 (m, 2H); 12,93 (br s, 1H); APCI-MS (m/z) 482,07 (M + H) $^+$.

Ejemplo 2

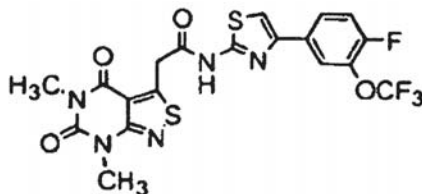
N-[4-(4-Clorofenil)-1,3-tiazol-2-il]-2-(5,7-dimetil-4,6-dioxo-4,5,6,7-tetrahidro[1,2]tiazolo[3,4-d]pirimidin-3-il)acetamida.



30 El compuesto del título fue preparado de acuerdo con el procedimiento general (Método A) mediante el acoplamiento del Producto intermedio 1 (200 mg, 0,784 mmoles) con 4-[4-clorofenil]-1,3-tiazol-2-amina (165 mg, 0,784 mmoles) en presencia de hidrocloreto de EDCI (180 mg, 0,940 mmoles), HOBt (32 mg, 0,235 mmoles) y DMAP (9,5 mg, 0,078 mmoles) en 1,2-dicloroetano (8 ml) a la temperatura de reflujo para dar 25 mg del producto en forma de un sólido blanquecino; ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 3,23 (s, 3H); 3,48 (s, 3H); 4,82 (s, 2H); 7,50 (d, J = 8,4, 2H); 7,76 (s, 1H); 7,93 (d, J = 8,4, 2H); 12,88 (br s, 1H); APCI-MS (m/z) 448,14 (M + H) $^+$.

Ejemplo 3

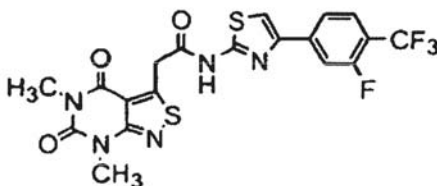
2-(5,7-Dimetil-4,6-dioxo-4,5,6,7-tetrahidro[1,2]tiazolo[3,4-d]pirimidin-3-il)-N-[4-[4-fluoro-3-(trifluorometoxi)fenil]-1,3-tiazol-2-il]acetamida



- 5 El compuesto del título fue preparado de acuerdo con el procedimiento general (Método A) mediante el acoplamiento del Producto intermedio 1 (200 mg, 0,784 mmoles) con 4-(4-fluoro-3-(trifluorometoxi)fenil)-1,3-tiazol-2-amina (218 mg, 0,784 mmoles) en presencia de hidrocloreto de EDCI (180 mg, 0,940 mmoles), HOBt (32 mg, 0,235 mmoles) y DMAP (9,5 mg, 0,078 mmoles) en 1,2-dicloroetano (8 ml) a la temperatura de reflujo para dar 53 mg del producto en forma de un sólido blanquecino; $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 3,23 (s, 3H); 3,48 (s, 3H); 4,82 (s, 2H); 7,61 (t, $J = 9,0$ Hz, 1H); 7,88 (s, 1H); 8,00-8,06 (m, 2H); 12,91 (br s, 1H); APCI-MS (m/z) 516,07 ($M + H$) $^+$.
- 10

Ejemplo 4

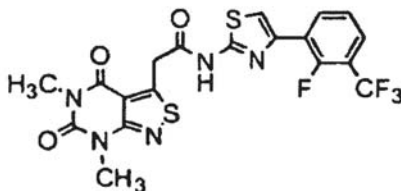
2-(5,7-Dimetil-4,6-dioxo-4,5,6,7-tetrahidro[1,2]tiazolo[3,4-d]pirimidin-3-il)-N-[4-[3-fluoro-4-(trifluorometil)fenil]-1,3-tiazol-2-il]acetamida



- 15 El compuesto del título fue preparado de acuerdo con el procedimiento general (Método A) mediante el acoplamiento del Producto intermedio 1 (200 mg, 0,784 mmoles) con 4-(3-fluoro-4-(trifluorometil)fenil)-1,3-tiazol-2-amina (205 mg, 0,784 mmoles) en presencia de hidrocloreto de EDCI (180 mg, 0,940 mmoles), HOBt (32 mg, 0,235 mmoles) y DMAP (9,5 mg, 0,078 mmoles) en 1,2-dicloroetano (8,3 ml) a la temperatura de reflujo para dar 18 mg del producto en forma de un sólido blanquecino; $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 3,23 (s, 3H); 3,48 (s, 3H); 4,83 (s, 2H); 7,86-8,07 (m, 4H); 12,96 (br s, 1H); APCI-MS (m/z) 500,06 ($M + H$) $^+$.
- 20

Ejemplo 5

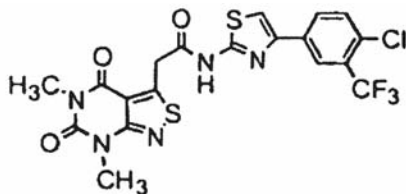
2-(5,7-Dimetil-4,6-dioxo-4,5,6,7-tetrahidro[1,2]tiazolo[3,4-d]pirimidin-3-il)-N-[4-[2-fluoro-3-(trifluorometil)fenil]-1,3-tiazol-2-il]acetamida.



- 25 El compuesto del título fue preparado de acuerdo con el procedimiento general (Método A) mediante el acoplamiento del Producto intermedio 1 (146 mg, 0,572 mmoles) con 4-[2-fluoro-3-(trifluorometil)fenil]-1,3-tiazol-2-amina (150 mg, 0,572 mmoles) en presencia de hidrocloreto de EDCI (131 mg, 0,687 mmoles), HOBt (23 mg, 0,171 mmoles) y DMAP (7 mg, 0,057 mmoles) en 1,2-dicloroetano (6 ml) a temperatura ambiente para dar 31 mg del producto en forma de un sólido blanquecino; $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 3,23 (s, 3H); 3,48 (s, 3H); 4,83 (s, 2H); 7,57 (t, $J = 8,1$, 1H); 7,73-7,79 (m, 2H); 8,30-8,36 (m, 1H); 12,95 (br s, 1H); APCI-MS (m/z) 498,10 ($M - H$) $^-$.
- 30

Ejemplo 6

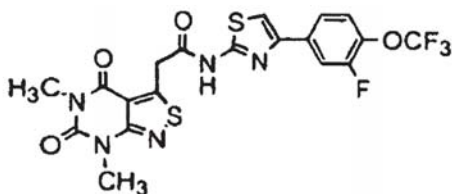
2-(5,7-Dimetil-4,6-dioxo-4,5,6,7-tetrahidro[1,2]tiazolo[3,4-c]pirimidin-3-il)-N-[4-[4-cloro-3-(trifluorometil)fenil]-1,3-tiazol-2-il]acetamida



- 5 El compuesto del título fue preparado de acuerdo con el procedimiento general (Método A) mediante el acoplamiento del Producto intermedio 1 (200 mg, 0,784 mmoles) con 4-[4-cloro-3-(trifluorometil)fenil]-1,3-tiazol-2-amina (218 mg, 0,784 mmoles) en presencia de hidrocloreto de EDCI (180 mg, 0,941 mmoles), HOBT (31 mg, 0,235 mmoles) y DMAP (9,5 mg, 0,0784 mmoles) en 1,2-dicloroetano (8 ml) a temperatura ambiente para dar 50 mg del producto en forma de un sólido blanquecino; $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 3,23 (s, 3H); 3,47 (s, 3H); 4,81 (s, 2H); 7,80-7,835 (m, 1H); 8,00 (s, 1H); 8,17-8,24 (m, 1H); 8,34 (s, 1H); 12,94 (br s, 1H); APCI-MS (m/z) 516,11 (M + H) $^+$.
- 10

Ejemplo 7

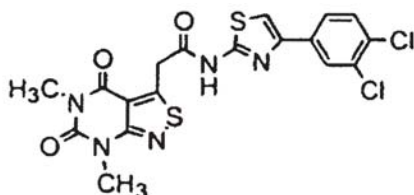
2-(5,7-Dimetil-4,6-dioxo-4,5,6,7-tetrahidro[1,2]tiazolo[3,4-c]pirimidin-3-il)-N-[4-[3-fluoro-4-(trifluorometoxi)fenil]-1,3-tiazol-2-il]acetamida



- 15 El compuesto del título fue preparado de acuerdo con el procedimiento general (Método A) mediante el acoplamiento del Producto intermedio 1 (300 mg, 1,176 mmoles) con 4-(3-fluoro-4-(trifluorometoxi)fenil)-1,3-tiazol-2-amina (326 mg, 1,176 mmoles) en presencia de hidrocloreto de EDCI (269 mg, 1,411 mmoles), HOBT (47 mg, 0,352 mmoles) y DMAP (14 mg, 0,117 mmoles) en 1,2-dicloroetano (6 ml) a la temperatura de reflujo para dar 230 mg del producto en forma de un sólido de color amarillo pálido; $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 3,23 (s, 3H); 3,47 (s, 3H); 4,80 (s, 2H); 7,64 (t, J = 8,4, 1H); 7,84-8,05 (m, 3H); 12,90 (br s, 1H); APCI-MS (m/z) 516,14 (M + H) $^+$.
- 20

Ejemplo 8

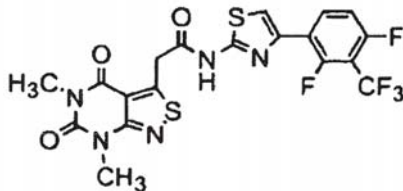
N-[4-(3,4-Diclorofenil)-1,3-tiazol-2-il]-2-(5,7-dimetil-4,6-dioxo-4,5,6,7-tetrahidro[1,2]tiazolo[5,4-d]pirimidin-3-il)acetamida



- 25 El compuesto del título fue preparado de acuerdo con el procedimiento general (Método A) mediante el acoplamiento del Producto intermedio 1 (200 mg, 0,784 mmoles) con 4-(3,4-diclorofenil)-1,3-tiazol-2-amina (192 mg, 0,784 mmoles) en presencia de hidrocloreto de EDCI (180,4 mg, 0,941 mmoles), HOBT (31 mg, 0,235 mmoles) y DMAP (9,5 mg, 0,078 mmoles) en 1,2-dicloroetano (7,8 ml) a la temperatura de reflujo para dar 23 mg del producto en forma de un sólido de color amarillo pálido; $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 3,23 (s, 3H); 3,47 (s, 3H); 4,81 (s, 2H); 7,70-7,75 (m, 1H); 7,86-7,92 (m, 2H); 8,10-8,16 (m, 1H); 12,88 (br s, 1H); APCI-MS (m/z) 482,13 (M + H) $^+$.

Ejemplo 9

N-{4-[2,4-Difluoro-3-(trifluorometil)fenil]-1,3-tiazol-2-il}-2-(5,7-dimetil-4,6-dioxo-4,5,6,7-tetrahidro[1,2]tiazolo[3,4-d]pirimidin-3-il)acetamida.

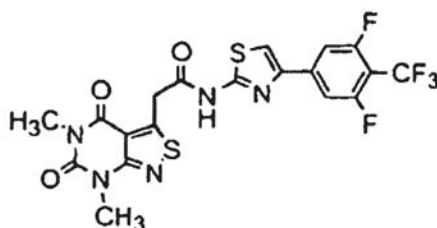


5 El compuesto del título fue preparado de acuerdo con el procedimiento general (Método A) mediante el acoplamiento del Producto intermedio 1 (500 mg, 1,960 mmoles) con 4-[2,4-difluoro-3-(trifluorometil)fenil]-1,3-tiazol-2-amina (548 mg, 1,960 mmoles) en presencia de hidrocloreto de EDCI (451 mg, 2,352 mmoles), HOBt (80 mg, 0,588 mmoles) y DMAP (7 mg, 0,057 mmoles) en 1,2-dicloroetano (19 ml) a la temperatura de reflujo para dar 400 mg del producto en forma de un sólido de color amarillo pálido; $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 3,23 (s, 3H); 3,48 (s, 3H); 4,83 (s, 2H); 7,52 (t, J = 8,1, 1H); 7,71 (s, 1H); 8,25-8,40 (m, 1H); 12,94 (br s, 1H); APCI-MS (m/z) 518,04 (M + H) $^+$.

10

Ejemplo 10

N-{4-[3,5-Difluoro-4-(trifluorometil)fenil]-1,3-tiazol-2-il}-2-(5,7-dimetil-4,6-dioxo-4,5,6,7-tetrahidro[1,2]tiazolo[3,4-d] pirimidin-3-il) acetamida

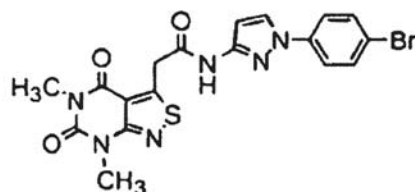


15 El compuesto del título fue preparado de acuerdo con el procedimiento general (Método A) mediante el acoplamiento del Producto intermedio 1 (300 mg, 1,176 mmoles) con 4-[3,5-difluoro-4-(trifluorometil)fenil]-1,3-tiazol-2-amina (329 mg, 1,176 mmoles) en presencia de hidrocloreto de EDCI (270 mg, 1,411 mmoles), HOBt (47 mg, 0,352 mmoles) y DMAP (14,36 mg, 0,117 mmoles) en 1,2-dicloroetano (11 ml) a la temperatura de reflujo para dar 50 mg del producto sólido blanquecino; $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 3,16 (s, 3H); 3,48 (s, 3H); 4,84 (s, 2H); 7,85, 7,89 (2s, 2H); 8,16 (s, 1H); 12,98 (br s, 1H); APCI-MS (m/z) 518,13 (M + H) $^+$.

20

Ejemplo 11

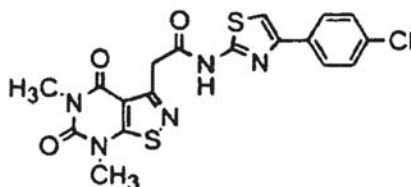
N-[1-(4-Bromofenil)-1H-pirazol-3-il]-2-(5,7-dimetil-4,6-dioxo-4,5,6,7-tetrahidro[1,2]tiazolo[3,4-d]pirimidin-3-il)acetamida



25 El compuesto del título fue preparado de acuerdo con el procedimiento general (Método A) mediante el acoplamiento del Producto intermedio 1 (200 mg, 0,784 mmoles) con 1-(4-bromofenil)-1H-pirazol-3-amina (186 mg, 0,784 mmoles) en presencia de hidrocloreto de EDCI (180 mg, 0,940 mmoles), HOBt (31 mg, 0,224 mmoles) y DMAP (9,5 mg, 0,078 mmoles) en 1,2-dicloroetano (7,8 ml) a la temperatura de reflujo para dar 130 mg del producto en forma de un sólido de color amarillo pálido; $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 3,24 (s, 3H); 3,47 (s, 3H); 4,71 (s, 2H); 6,83 (s, 1H); 7,65-7,77 (m, 4H); 8,48 (s, 1H); 11,38 (br s, 1H); APCI-MS (m/z) 475,20 (M) $^+$.

Ejemplo 12

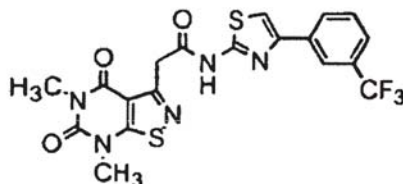
N-[4-(4-Clorofenil)-1,3-tiazol-2-il]-2-(5,7-dimetil-4,6-dioxo-4,5,6,7-tetrahidro[1,2]tiazolo[5,4-d]pirimidin-3-il)acetamida



- 5 El compuesto del título fue preparado de acuerdo con el procedimiento general (Método B) mediante el acoplamiento del Producto intermedio 3 (200 mg, 0,706 mmoles) con 4-(4-clorofenil)-1,3-tiazol-2-amina (178 mg, 0,847 mmoles) en presencia de hidruro sódico (dispersión al 60% en aceite mineral, 56 mg, 1,412 mmoles) en tolueno seco (7 ml) para dar 84 mg del producto en forma de un sólido blanquecino; $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 3,20 (s, 3H); 3,48 (s, 3H); 4,24 (s, 2H); 7,50 (d, J = 8,4, 2H); 7,69 (s, 1H); 7,92 (d, J = 8,1, 2H); 12,58 (br s, 1H); APCI-MS (m/z) 448,12 (M + H) $^+$.

Ejemplo 13

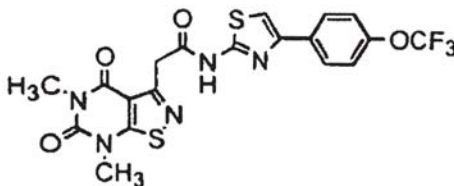
- 10 2-(5,7-Dimetil-4,6-dioxo-4,5,6,7-tetrahidro[1,2]tiazolo[5,4-d]pirimidin-3-il)-N-[4-[3-(trifluorometil)fenil]-1,3-tiazol-2-il] acetamida.



- 15 El compuesto del título fue preparado de acuerdo con el procedimiento general (Método B) mediante el acoplamiento del Producto intermedio 3 (200 mg, 0,706 mmoles) con 4-[3-(trifluorometil)fenil]-1,3-tiazol-2-amina (205 mg, 0,848 mmoles) en presencia de hidruro sódico (dispersión al 60% en aceite mineral, 56 mg, 1,062 mmoles) en tolueno seco (5 ml) para dar 23 mg del producto en forma de un sólido blanquecino; $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 3,49 (s, 3H); 3,58 (s, 3H); 4,35 (s, 2H); 7,21 (s, 1H); 7,47-7,57 (m, 2H); 7,99 (d, J = 6,9, 1H); 8,11 (s, 1H); 10,57 (br s, 1H); APCI-MS (m/z) 482,13 (M + H) $^+$.

Ejemplo 14

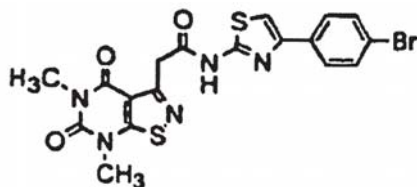
- 20 2-(5,7-Dimetil-4,6-dioxo-4,5,6,7-tetrahidro[1,2]tiazolo[5,4-d]pirimidin-3-il)-N-[4-[4-(trifluorometoxi)fenil]-1,3-tiazol-2-il]acetamida



- 25 El compuesto del título fue preparado de acuerdo con el procedimiento general (Método B) mediante el acoplamiento del Producto intermedio 3 (90 mg, 0,318 mmoles) con 4-[4-(trifluorometoxi)fenil]-1,3-tiazol-2-amina (99 mg, 0,381 mmoles) en presencia de hidruro sódico (dispersión al 60% en aceite mineral, 25,2 mg, 0,630 mmoles) en tolueno seco (3 ml) para dar 60 mg del producto en forma de un sólido blanquecino; $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 3,20 (s, 3H); 3,48 (s, 3H); 4,24 (s, 2H); 7,44 (d, J = 8,1 Hz, 2H); 7,71 (s, 1H); 8,02 (d, J = 8,7 Hz, 2H); 12,61 (br s, 1H); APCI-MS (m/z) 498,28 (M + H) $^+$.

Ejemplo 15

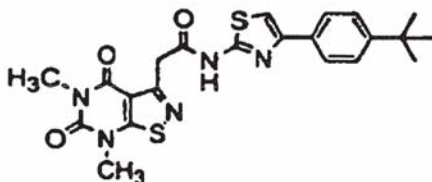
N-[4-(4-Bromofenil)-1,3-tiazol-2-il]-2-(5,7-dimetil-4,6-dioxo-4,5,6,7-tetrahidro[1,2]tiazolo[3,4-d]pirimidin-3-il)acetamida



- 5 El compuesto del título fue preparado de acuerdo con el procedimiento general (Método B) mediante el acoplamiento del Producto intermedio 3 (150 mg, 0,530 mmoles) con 4-[4-bromofenil]-1,3-tiazol-2-amina (162 mg, 0,636 mmoles) en presencia de hidruro sódico (dispersión al 60% en aceite mineral, 42,4 mg, 1,06 mmoles) en tolueno seco (5,3 ml) para dar 50 mg del producto en forma de un sólido blanquecino; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 3,20 (s, 3H); 3,48 (s, 3H); 4,24 (s, 2H); 7,64 (d, J = 8,4, 2H); 7,70 (s, 1H); 7,86 (d, J = 8,4, 2H); 12,59 (br s, 1H); APCI-MS (m/z) 490,04 (M - H)⁻.

Ejemplo 16

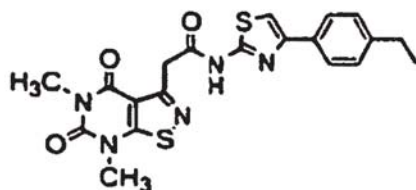
- 10 2-(5,7-Dimetil-4,6-dioxo-4,5,6,7-tetrahidro[1,2]tiazolo[5,4-d] pirimidin-3-il)-N-[4-(4-terc-butilfenil)-1,3-tiazol-2-il]acetamida



- 15 El compuesto del título fue preparado de acuerdo con el procedimiento general (Método B) mediante el acoplamiento del Producto intermedio 3 (150 mg, 0,530 mmoles) con 4-[4-terc-butilfenil]-1,3-tiazol-2-amina (147 mg, 0,636 mmoles) en presencia de hidruro sódico (dispersión al 60% en aceite mineral, 42,4 mg, 1,06 mmoles) en tolueno seco (5,3 ml) para dar 74 mg del producto en forma de un sólido blanquecino; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 1,30 (s, 9H); 3,21 (s, 3H); 3,48 (s, 3H); 4,23 (s, 2H); 7,45 (d, J = 8,1 Hz, 2H); 7,54 (s, 1H); 7,82 (d, J = 8,4 Hz, 2H); 12,56 (br s, 1H); APCI-MS (m/z) 470,22 (M + H)⁺.

Ejemplo 17

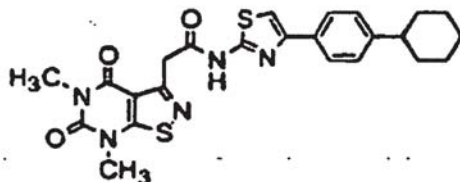
2-(5,7-Dimetil-4,6-dioxo-4,5,6,7-tetrahidro[1,2]tiazolo[5,4-d]pirimidin-3-il)-N-[4-(4-etil fenil)-1,3-tiazol-2-il]acetamida



- 20 El compuesto del título fue preparado de acuerdo con el procedimiento general (Método B) mediante el acoplamiento del Producto intermedio 3 (150 mg, 0,530 mmoles) con 4-[4-etilfenil]-1,3-tiazol-2-amina (147 mg, 0,636 mmoles) en presencia de hidruro sódico (dispersión al 60% en aceite mineral, 42,4 mg, 1,06 mmoles) en tolueno seco (5,3 ml) para dar 120 mg del producto en forma de un sólido blanquecino; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 1,20 (t, J = 7,2, 3H); 2,62 (q, J = 7,2, 2H); 3,21 (s, 3H); 3,48 (s, 3H); 4,19 (s, 2H); 7,25 (d, J = 7,8, 2H); 7,43 (s, 1H); 7,80 (d, J = 8,4, 2H); 12,59 (br s, 1H); APCI-MS (m/z) 442,22 (M + H)⁺.
- 25

Ejemplo 18

2-(5,7-Dimetil-4,6-dioxo-4,5,6,7-tetrahidro[1,2]tiazolo[5,4-d]pirimidin-3-il)-N-[4-(4-ciclohexilfenil)-1,3-tiazol-2-il]acetamida

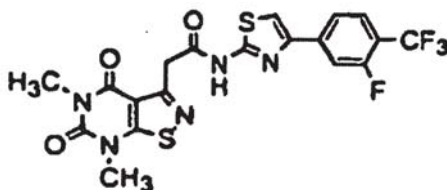


5 El compuesto del título fue preparado de acuerdo con el procedimiento general (Método B) mediante el acoplamiento del Producto intermedio 3 (150 mg, 0,530 mmoles) con 4-[4-ciclohexilfenil]-1,3-tiazol-2-amina (147 mg, 0,636 mmoles) en presencia de hidruro sódico (dispersión al 60% en aceite mineral, 42,4 mg, 1,06 mmoles) en tolueno seco (5,3 ml) para dar 150 mg del producto en forma de un sólido blanquecino; $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 1,15-1,60 (m, 6H); 1,65-1,83 (m, 5H); 3,20 (s, 3H); 3,48 (s, 3H); 4,23 (s, 2H); 7,28 (d, $J = 8,4$, 2H); 7,53 (s, 1H); 7,81 (d, $J = 7,8$, 2H); 12,54 (br s, 1H); APCI-MS (m/z) 496,24 ($M + H$) $^+$.

10

Ejemplo 19

2-(5,7-Dimetil-4,6-dioxo-4,5,6,7-tetrahidro[1,2]tiazolo[5,4-d]pirimidin-3-il)-N-[4-[3-fluoro-4-(trifluorometil)fenil]-1,3-tiazol-2-il]acetamida



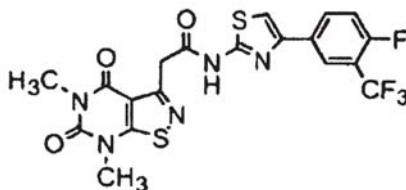
15

El compuesto del título fue preparado de acuerdo con el procedimiento general (Método B) mediante el acoplamiento del Producto intermedio 3 (200 mg, 0,706 mmoles) con 4-(3-fluoro-4-(trifluorometil)fenil)-1,3-tiazol-2-amina (222 mg, 0,848 mmoles) en presencia de hidruro sódico (dispersión al 60% en aceite mineral, 56 mg, 1,413 mmoles) en tolueno seco (7 ml) para dar 240 mg del producto en forma de un sólido blanquecino; $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 3,20 (s, 3H); 3,47 (s, 3H); 4,24 (s, 2H); 7,84-8,03 (m, 4H); 12,67 (br s, 1H); APCI-MS (m/z) 500,06 ($M + H$) $^+$.

Ejemplo 20

20

2-(5,7-Dimetil-4,6-dioxo-4,5,6,7-tetrahidro[1,2]tiazolo[5,4-d]pirimidin-3-il)-N-[4-[4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil]-1,3-tiazol-2-il]acetamida

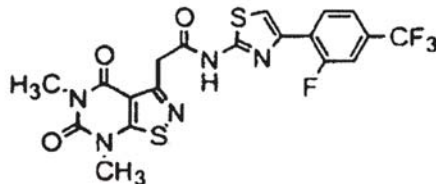


25

El compuesto del título fue preparado de acuerdo con el procedimiento general (Método A) mediante el acoplamiento del Producto intermedio 2 (175 mg, 0,686 mmoles) con 4-(4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil)-1,3-tiazol-2-amina (179 mg, 0,686 mmoles) en presencia de hidrocloreuro de EDCI (133 mg, 0,823 mmoles), HOBt (27 mg, 0,205 mmoles) y DMAP (8,38 mg, 0,068 mmoles) en 1,2-dicloroetano (7 ml) a la temperatura de reflujo para dar 16 mg del producto en forma de un sólido blanquecino; $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 3,20 (s, 3H); 3,47 (s, 3H); 4,23 (s, 2H); 7,62 (t, $J = 9,0$ Hz, 1H); 7,86 (s, 1H); 8,23-8,31 (m, 2H); 12,64 (br s, 1H); APCI-MS (m/z) 500,09 ($M + H$) $^+$.

Ejemplo 21

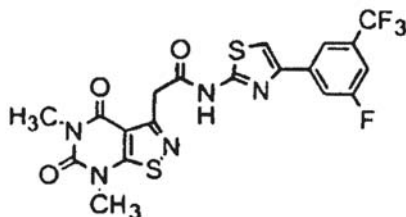
2-(5,7-Dimetil-4,6-dioxo-4,5,6,7-tetrahidro[1,2]tiazolo[5,4-d]pirimidin-3-il)-N-[4-[2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil]-1,3-tiazol-2-il]acetamida



- 5 El compuesto del título fue preparado de acuerdo con el procedimiento general (Método B) mediante el acoplamiento del Producto intermedio 3 (150 mg, 0,530 mmoles) con 4-(2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil)-1,3-tiazol-2-amina (166 mg, 0,836 mmoles) en presencia de hidruro sódico (dispersión al 60% en aceite mineral, 42,3 mg, 1,060 mmoles) en tolueno seco (6 ml) para dar 80 mg del producto en forma de un sólido blanquecino; $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 3,20 (s, 3H); 3,48 (s, 3H); 4,25 (s, 2H); 7,69-7,78 (m, 2H); 7,82 (d, $J = 11,7$ Hz, 1H); 8,26 (t, $J = 8,1$ Hz, 1H); 12,68 (br s, 1H); APCI-MS (m/z) 500,01 (M + H) $^+$.
- 10

Ejemplo 22

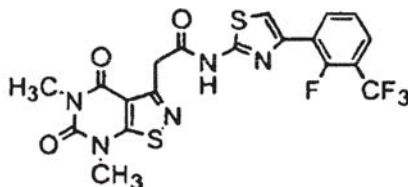
2-(5,7-Dimetil-4,6-dioxo-4,5,6,7-tetrahidro[1,2]tiazolo[5,4-d]pirimidin-3-il)-N-[4-[3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]-1,3-tiazol-2-il]acetamida



- 15 El compuesto del título fue preparado de acuerdo con el procedimiento general (Método B) mediante el acoplamiento del Producto intermedio 3 (200 mg, 0,706 mmoles) con 4-(3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil)-1,3-tiazol-2-amina (221 mg, 0,847 mmoles) en presencia de hidruro sódico (dispersión al 60% en aceite mineral, 56,0 mg, 1,41 mmoles) en tolueno seco (6 ml) para dar 50 mg del producto en forma de un sólido blanquecino; $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 3,20 (s, 3H); 3,48 (s, 3H); 4,24 (s, 2H); 7,66 (d, $J = 8,1,7$ Hz, 1H); 8,00-8,14 (m, 3H); 12,67 (br s, 1H); APCI-MS (m/z) 500,22 (M + H) $^+$.
- 20

Ejemplo 23

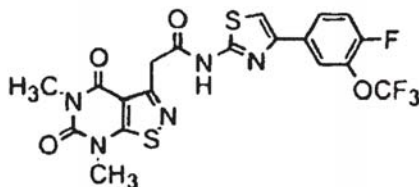
2-(5,7-Dimetil-4,6-dioxo-4,5,6,7-tetrahidro[1,2]tiazolo[5,4-d]pirimidin-3-il)-N-[4-[2-fluoro-3-(trifluorometil)fenil]-1,3-tiazol-2-il]acetamida



- 25 El compuesto del título fue preparado de acuerdo con el procedimiento general (Método B) mediante el acoplamiento del Producto intermedio 3 (150 mg, 0,530 mmoles) con 4-[2-fluoro-3-(trifluorometil)fenil]-1,3-tiazol-2-amina (166 mg, 0,636 mmoles) en presencia de hidruro sódico (dispersión al 60% en aceite mineral, 42,3 mg, 1,060 mmoles) en tolueno seco (6 ml) para dar 130 mg del producto en forma de un sólido blanquecino; $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 3,20 (s, 3H); 3,48 (s, 3H); 4,25 (s, 2H); 7,54 (t, $J = 7,8$ Hz, 1H); 7,68 (s, 1H); 7,78 (t, $J = 6,9$ Hz, 1H); 8,33 (t, $J = 7,5$ Hz, 1H); 12,67 (br s, 1H); APCI-MS (m/z) 500,09 (M + H) $^+$.
- 30

Ejemplo 24

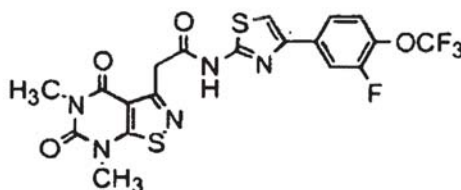
2-(5,7-Dimetil-4,6-dioxo-4,5,6,7-tetrahidro[1,2]tiazolo[5,4-d]pirimidin-3-il)-N-[4-[4-fluoro-3-(trifluorometoxi)fenil]-1,3-tiazol-2-il]acetamida



- 5 El compuesto del título fue preparado de acuerdo con el procedimiento general (Método B) mediante el acoplamiento del Producto intermedio 3 (200 mg, 0,706 mmoles) con 4-(4-fluoro-3-(trifluorometoxi)fenil)-1,3-tiazol-2-amina (235 mg, 0,848 mmoles) en presencia de hidruro sódico (dispersión al 60% en aceite mineral, 56,5 mg, 1,413 mmoles) en tolueno seco (7 ml) para dar 105 mg del producto en forma de un sólido blanquecino; $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 3,20 (s, 3H); 3,47 (s, 3H); 4,23 (s, 2H); 7,60 (t, J = 9,0 Hz, 1H); 7,80 (s, 1H); 7,96-8,06 (m, 2H); 12,62 (br s, 1H); APCI-MS (m/z) 516,09 (M + H) $^+$.
- 10

Ejemplo 25

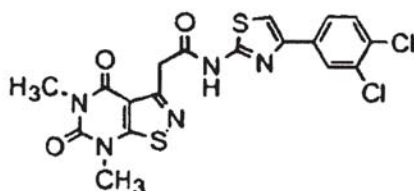
2-(5,7-Dimetil-4,6-dioxo-4,5,6,7-tetrahidro[1,2]tiazolo[5,4-d]pirimidin-3-il)-N-[4-[3-fluoro-4-(trifluorometoxi)fenil]-1,3-tiazol-2-il]acetamida



- 15 El compuesto del título fue preparado de acuerdo con el procedimiento general (Método B) mediante el acoplamiento del Producto intermedio 3 (200 mg, 0,706 mmoles) con 4-(3-fluoro-4-(trifluorometoxi)fenil)-1,3-tiazol-2-amina (235 mg, 0,848 mmoles) en presencia de hidruro sódico (dispersión al 60% en aceite mineral, 56,5 mg, 1,413 mmoles) en tolueno seco (7 ml) para dar 140 mg del producto en forma de un sólido blanquecino; $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 3,20 (s, 3H); 3,48 (s, 3H); 4,24 (s, 2H); 7,66 (t, J = 8,1 Hz, 1H); 7,83-7,89 (m, 2H); 7,98 (d, J = 11,7, 2H); 12,64 (br s, 1H); APCI-MS (m/z) 516,03 (M + H) $^+$.
- 20

Ejemplo 26

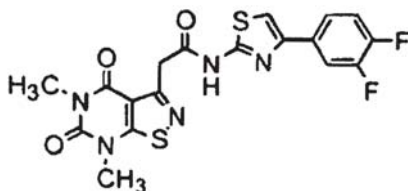
N-[4-(3,4-Diclorofenil)-1,3-tiazol-2-il]-2-(5,7-dimetil-4,6-dioxo-4,5,6,7-tetrahidro[1,2]tiazolo[5,4-d]pirimidin-3-il)acetamida



- 25 El compuesto del título fue preparado de acuerdo con el procedimiento general (Método B) mediante el acoplamiento del Producto intermedio 3 (200 mg, 0,706 mmoles) con 4-(3,4-diclorofenil)-1,3-tiazol-2-amina (207 mg, 0,848 mmoles) en presencia de hidruro sódico (dispersión al 60% en aceite mineral, 56,5 mg, 1,413 mmoles) en tolueno seco (7 ml) para dar 110 mg del producto en forma de un sólido blanquecino; $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 3,20 (s, 3H); 3,47 (s, 3H); 4,24 (s, 2H); 7,71 (d, J = 8,4 Hz, 1H); 7,84 (s, 1H); 7,89 (d, J = 8,4, 1H); 8,15 (s, 1H); 12,61 (br s, 1H); APCI-MS (m/z) 482,16 (M) $^+$.
- 30

Ejemplo 27

N-[4-(3,4-Difluorofenil)-1,3-tiazol-2-il]-2-(5,7-dimetil-4,6-dioxo-4,5,6,7-tetrahidro[1,2]tiazolo[5,4-d]pirimidin-3-il)acetamida

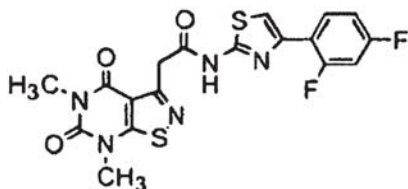


5 El compuesto del título fue preparado de acuerdo con el procedimiento general (Método B) mediante el acoplamiento del Producto intermedio 3 (200 mg, 0,706 mmoles) con 4-(3,4-difluorofenil)-1,3-tiazol-2-amina (179 mg, 0,848 mmoles) en presencia de hidruro sódico (dispersión al 60% en aceite mineral, 56,5 mg, 1,413 mmoles) en tolueno seco (7 ml) para dar 60 mg del producto en forma de un sólido blanquecino; $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 3,20 (s, 3H); 3,48 (s, 3H); 4,24 (s, 2H); 7,52 (q, $J = 8,4$ Hz, 1H); 7,59-7,87 (m, 2H); 7,88-7,97 (m, 1H); 12,59 (br s, 1H); APCI-MS (m/z) 450,06 ($M + H$) $^+$.

10

Ejemplo 28

N-[4-(2,4-Difluorofenil)-1,3-tiazol-2-il]-2-(5,7-dimetil-4,6-dioxo-4,5,6,7-tetrahidro[1,2]tiazolo[5,4-d]pirimidin-3-il)acetamida



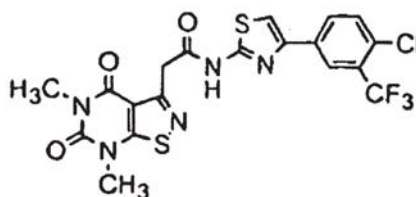
15

El compuesto del título fue preparado de acuerdo con el procedimiento general (Método B) mediante el acoplamiento del Producto intermedio 3 (200 mg, 0,706 mmoles) con 4-(2,4-difluorofenil)-1,3-tiazol-2-amina (179 mg, 0,848 mmoles) en presencia de hidruro sódico (dispersión al 60% en aceite mineral, 56,5 mg, 1,413 mmoles) en tolueno seco (7 ml) para dar 180 mg del producto en forma de un sólido blanquecino; $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 3,21 (s, 3H); 3,48 (s, 3H); 4,12 (s, 2H); 7,11-7,36 (m, 3H); 8,06 (q, $J = 8,7$, 1H); 12,62 (br s, 1H); APCI-MS (m/z) 450,06 ($M + H$) $^+$.

Ejemplo 29

20

2-(5,7-Dimetil-4,6-dioxo-4,5,6,7-tetrahidro[1,2]tiazolo[5,4-d]pirimidin-3-il)-N-{4-[4-cloro-3-(trifluorometil)fenil]-1,3-tiazol-2-il}acetamida

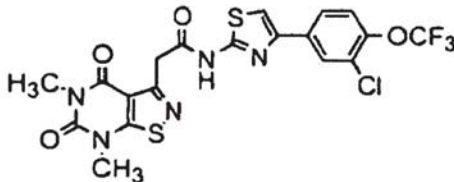


25

El compuesto del título fue preparado de acuerdo con el procedimiento general (Método B) mediante el acoplamiento del Producto intermedio 3 (200 mg, 0,706 mmoles) con 4-[4-cloro-3-(trifluorometil)fenil]-1,3-tiazol-2-amina (236 mg, 0,848 mmoles) en presencia de hidruro sódico (dispersión al 60% en aceite mineral, 56,5 mg, 1,413 mmoles) en tolueno seco (7 ml) para dar 160 mg del producto en forma de un sólido blanquecino; $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 3,20 (s, 3H); 3,47 (s, 3H); 4,24 (s, 2H); 7,81 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H); 7,94 (s, 1H); 8,21 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H); 8,35 (s, 1H); 12,67 (br s, 1H); APCI-MS (m/z) 516,22 ($M + H$) $^+$.

Ejemplo 30

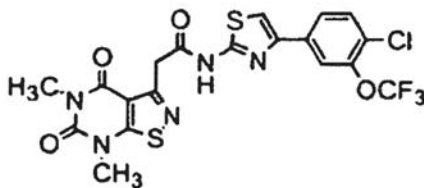
2-(5,7-Dimetil-4,6-dioxo-4,5,6,7-tetrahidro[1,2]tiazolo[5,4-d]pirimidin-3-il)-N-{4-[3-cloro-4-(trifluorometoxi)fenil]-1,3-tiazol-2-il}acetamida



- 5 El compuesto del título fue preparado de acuerdo con el procedimiento general (Método B) mediante el acoplamiento del Producto intermedio 3 (200 mg, 0,706 mmoles) con 4-(3-cloro-4-(trifluorometoxi)fenil)-1,3-tiazol-2-amina (249 mg, 0,848 mmoles) en presencia de hidruro sódico (dispersión al 60% en aceite mineral, 56,5 mg, 1,413 mmoles) en tolueno seco (7 ml) para dar 55 mg del producto en forma de un sólido blanquecino; $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 3,18 (s, 3H); 3,46 (s, 3H); 4,22 (s, 2H); 7,64 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H); 7,85 (s, 1H); 7,97 (d, $J = 9,3$ Hz, 1H); 8,17 (s, 1H); 12,62 (br s, 1H);
- 10 APCI-MS (m/z) 532,11 ($M + H$) $^+$.

Ejemplo 31

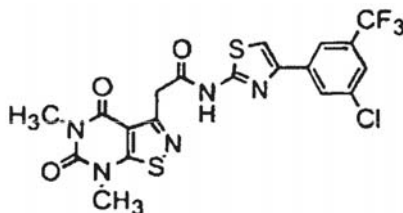
2-(5,7-Dimetil-4,6-dioxo-4,5,6,7-tetrahidro[1,2]tiazolo[5,4-d]pirimidin-3-il)-N-{4-[4-cloro-3-(trifluorometoxi)fenil]-1,3-tiazol-2-il}acetamida



- 15 El compuesto del título fue preparado de acuerdo con el procedimiento general (Método B) mediante el acoplamiento del Producto intermedio 3 (150 mg, 0,530 mmoles) con 4-(4-cloro-3-(trifluorometoxi)fenil)-1,3-tiazol-2-amina (187 mg, 0,636 mmoles) en presencia de hidruro sódico (dispersión al 60% en aceite mineral, 42,5 mg, 1,06 mmoles) en tolueno seco (5,6 ml) para dar 110 mg del producto en forma de un sólido blanquecino; $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 3,20 (s, 3H); 3,48 (s, 3H); 4,23 (s, 2H); 7,77 (t, $J = 8,4$ Hz, 1H); 7,86 (s, 1H); 7,97-8,05 (m, 2H); 12,63 (br s, 1H); APCI-MS (m/z)
- 20 532,15 ($M + H$) $^+$.

Ejemplo 32

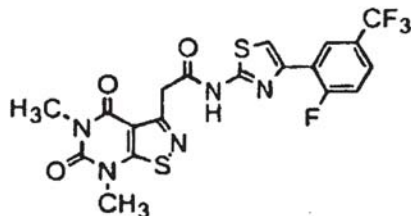
2-(5,7-Dimetil-4,6-dioxo-4,5,6,7-tetrahidro[1,2]tiazolo[5,4-d]pirimidin-3-il)-N-{4-[3-cloro-5-(trifluorometil)fenil]-1,3-tiazol-2-il}acetamida



- 25 El compuesto del título fue preparado de acuerdo con el procedimiento general (Método B) mediante el acoplamiento del Producto intermedio 3 (150 mg, 0,530 mmoles) con 4-(3-cloro-5-(trifluorometil)fenil)-1,3-tiazol-2-amina (177 mg, 0,636 mmoles) en presencia de hidruro sódico (dispersión al 60% en aceite mineral, 42,0 mg, 1,06 mmoles) en tolueno seco (5,3 ml) para dar 123 mg del producto en forma de un sólido blanquecino; $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 3,20 (s, 3H); 3,48 (s, 3H); 4,24 (s, 2H); 7,83 (s, 1H); 8,05 (s, 1H); 8,23 (s, 1H); 8,30 (s, 1H); 12,67 (br s, 1H); APCI-MS (m/z) 516,05
- 30 ($M + H$) $^+$.

Ejemplo 33

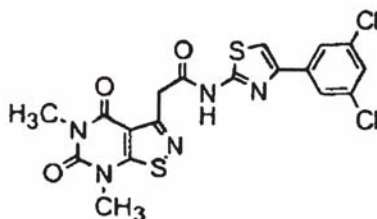
2-(5,7-Dimetil-4,6-dioxo-4,5,6,7-tetrahidro[1,2]tiazolo[5,4-d]pirimidin-3-il)-N-[4-[2-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]-1,3-tiazol-2-il]acetamida



- 5 El compuesto del título fue preparado de acuerdo con el procedimiento general (Método B) mediante el acoplamiento del Producto intermedio 3 (150 mg, 0,530 mmoles) con 4-(2-fluoro-5-(trifluorometil)fenil)-1,3-tiazol-2-amina (166 mg, 0,636 mmoles) en presencia de hidruro sódico (dispersión al 60% en aceite mineral, 42 mg, 1,06 mmoles) en tolueno seco (5,3 ml) para dar 90 mg del producto en forma de un sólido blanquecino; $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 3,21 (s, 3H); 3,48 (s, 3H); 4,24 (s, 2H); 7,60 (t, $J = 8,7$, 1H); 7,69 (s, 1H); 7,78 (s, 1H); 8,41 (d, $J = 6,3$, 1H); 12,69 (br s, 1H); APCI-MS (m/z) 500,06 (M + H) $^+$.
- 10

Ejemplo 34

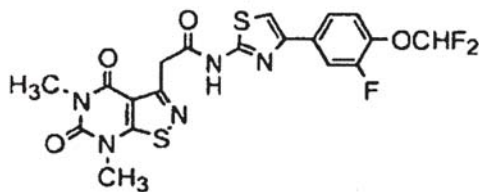
N-[4-(3,5-Diclorofenil)-1,3-tiazol-2-il]-2-(5,7-dimetil-4,6-dioxo-4,5,6,7-tetrahidro[1,2]tiazolo[5,4-d]pirimidin-3-il)acetamida



- 15 El compuesto del título fue preparado de acuerdo con el procedimiento general (Método B) mediante el acoplamiento del Producto intermedio 3 (150 mg, 0,530 mmoles) con 4-(3,5-diclorofenil)-1,3-tiazol-2-amina (155 mg, 0,636 mmoles) en presencia de hidruro sódico (dispersión al 60% en aceite mineral, 42,5 mg, 1,06 mmoles) en tolueno seco (5,3 ml) para dar 17 mg del producto en forma de un sólido blanquecino; $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 3,20 (s, 3H); 3,48 (s, 3H); 4,24 (s, 2H); 7,57 (s, 1H); 7,92-7,97 (m, 3H); 12,62 (br s, 1H); APCI-MS (m/z) 480,13 (M - H) $^-$.

Ejemplo 35

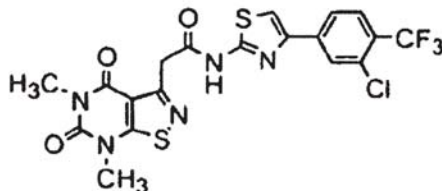
- 20 N-[4-[4-(Difluorometoxi)-3-fluorofenil]-1,3-tiazol-2-il]-2-(5,7-dimetil-4,6-dioxo-4,5,6,7-tetrahidro[1,2]tiazolo[5,4-d]pirimidin-3-il)acetamida



- 25 El compuesto del título fue preparado de acuerdo con el procedimiento general (Método B) mediante el acoplamiento del Producto intermedio 3 (100 mg, 0,353 mmoles) con 4-[4-(difluorometoxi)-3-fluorofenil]-1,3-tiazol-2-amina (110 mg, 0,423 mmoles) en presencia de hidruro sódico (dispersión al 60% en aceite mineral, 26 mg, 0,530 mmoles) en tolueno seco (5,3 ml) para dar 70 mg del producto en forma de un sólido blanquecino; $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 3,20 (s, 3H); 3,48 (s, 3H); 4,24 (s, 2H); 7,29 (t, $J = 72,9$ Hz, 1H); 7,45 (t, $J = 8,4$ Hz, 1H); 7,73-7,93 (m, 3H); 12,60 (br s, 1H); APCI-MS (m/z) 498,23 (M + H) $^+$.

Ejemplo 36

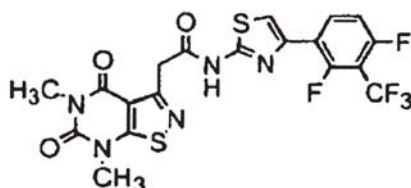
N-{4-[3-Cloro-4-(trifluorometil)fenil]-1,3-tiazol-2-il}-2-(5,7-dimetil-4,6-dioxo-4,5,6,7-tetrahidro[1,2]tiazolo[5,4-d]pirimidin-3-il)acetamida



- 5 El compuesto del título fue preparado de acuerdo con el procedimiento general (Método B) mediante el acoplamiento del Producto intermedio 3 (85 mg, 0,300 mmoles) con 4-[3-cloro-4-(trifluorometil)fenil]-1,3-tiazol-2-amina (100 mg, 0,360 mmoles) en presencia de hidruro sódico (dispersión al 60% en aceite mineral, 24 mg, 0,600 mmoles) en tolueno seco (3 ml) para dar 32 mg del producto en forma de un sólido blanquecino; $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 3,21 (s, 3H); 3,48 (s, 3H); 4,19 (s, 2H); 7,89-7,93 (m, 2H); 8,04 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H); 8,20 (s, 1H); 12,59 (br s, 1H); APCI-MS (m/z) 516,12 ($M + H$) $^+$.
- 10

Ejemplo 37

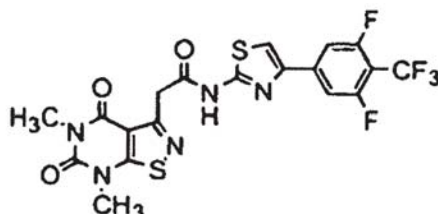
N-{4-[2,4-Difluoro-3-(trifluorometil)fenil]-1,3-tiazol-2-il}-2-(5,7-dimetil-4,6-dioxo-4,5,6,7-tetrahidro[1,2]tiazolo[5,4-d]pirimidin-3-il)acetamida



- 15 El compuesto del título fue preparado de acuerdo con el procedimiento general (Método A) mediante el acoplamiento del Producto intermedio 2 (175 mg, 0,686 mmoles) con 4-[2,4-difluoro-3-(trifluorometil)fenil]-1,3-tiazol-2-amina (192 mg, 0,686 mmoles) en presencia de hidrocloreuro de EDCI (160 mg, 0,834 mmoles), HOBt (28 mg, 0,207 mmoles) y DMAP (9 mg, 0,068 mmoles) en 1,2-dicloroetano (8,3 ml) a temperatura ambiente para dar 22 mg del producto en forma de un sólido blanquecino; $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 3,20 (s, 3H); 3,48 (s, 3H); 4,25 (s, 2H); 7,52 (t, $J = 9,3$ Hz, 1H); 7,64 (s, 1H); 8,29-8,37 (m, 1H); 12,65 (br s, 1H); APCI-MS (m/z) 516,07 ($M - H$) $^-$.
- 20

Ejemplo 38

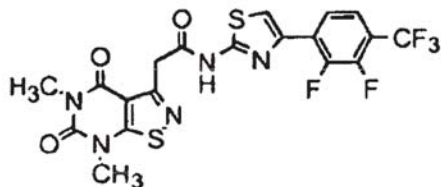
N-{4-[3,5-difluoro-4-(trifluorometil)fenil]-1,3-tiazol-2-il}-2-(5,7-dimetil-4,6-dioxo-4,5,6,7-tetrahidro[1,2]tiazolo[5,4-d]pirimidin-3-il)acetamida



- 25 El compuesto del título fue preparado de acuerdo con el procedimiento general (Método A) mediante el acoplamiento del Producto intermedio 2 (200 mg, 0,784 mmoles) con 4-[3,5-difluoro-4-(trifluorometil)fenil]-1,3-tiazol-2-amina (220 mg, 0,784 mmoles) en presencia de hidrocloreuro de EDCI (180 mg, 0,941 mmoles), HOBt (32 mg, 0,235 mmoles) y DMAP (9,5 mg, 0,078 mmoles) en 1,2-dicloroetano (8 ml) a la temperatura de reflujo para dar 33 mg del producto en forma de un sólido blanquecino; $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 3,20 (s, 3H); 3,47 (s, 3H); 4,24 (s, 2H); 7,83 (s, 1H); 7,87 (s, 1H); 8,09 (s, 1H); 12,69 (br s, 1H); APCI-MS (m/z) 518,01 ($M + H$) $^+$.
- 30

Ejemplo 39

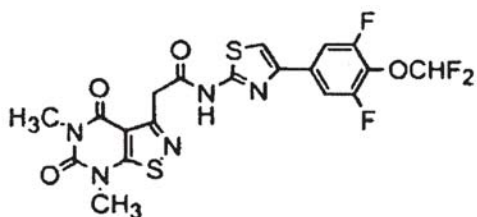
N-[4-[2,3-Difluoro-4-(trifluorometil)fenil]-1,3-tiazol-2-il]-2-(5,7-dimetil-4,6-dioxo-4,5,6,7-tetrahidro[1,2]tiazolo[5,4-d]pirimidin-3-il)acetamida



- 5 El compuesto del título fue preparado de acuerdo con el procedimiento general (Método B) mediante el acoplamiento del Producto intermedio 3 (50 mg, 0,176 mmoles) con 4-[2,3-difluoro-4-(trifluorometil)fenil]-1,3-tiazol-2-amina (59 mg, 0,212 mmoles) en presencia de hidruro sódico (dispersión al 60% en aceite mineral, 14,5 mg, 0,352 mmoles) en tolueno seco (3 ml) para dar 50 mg del producto en forma de un sólido blanquecino; $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 3,20 (s, 3H); 3,48 (s, 3H); 4,25 (s, 2H); 7,78 (t, J = 7,2 Hz, 1H); 7,82 (s, 1H); 8,02 (t, J = 7,5 Hz, 1H); 12,73 (br s, 1H); APCI-MS (m/z) 518,10 (M + H) $^+$.
- 10

Ejemplo 40

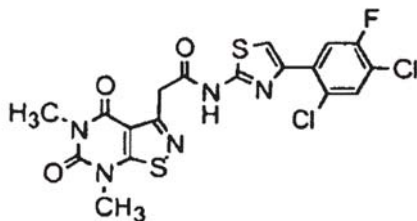
N-[4-[4-(Difluorometoxi)-3,5-difluorofenil]-1,3-tiazol-2-il]-2-(5,7-dimetil-4,6-dioxo-4,5,6,7-tetrahidroisotiazolo[3,4-d]pirimidin-3-il)acetamida



- 15 El compuesto del título fue preparado de acuerdo con el procedimiento general (Método A) mediante el acoplamiento del Producto intermedio 2 (200 mg, 0,784 mmoles) con 4-[4-(difluorometoxi)-3,5-difluorofenil]-1,3-tiazol-2-amina (216 mg, 0,784 mmoles) en presencia de hidrocloreuro de EDCI (180 mg, 0,941 mmoles), HOBT (32 mg, 0,235 mmoles) y DMAP (9,5 mg, 0,078 mmoles) en 1,2-dicloroetano (8 ml) a la temperatura de reflujo para dar 38 mg del producto en forma de un sólido blanquecino; $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 3,18 (s, 3H); 3,45 (s, 3H); 4,22 (s, 2H); 7,26 (t, J = 72,3 Hz, 1H); 7,76 (s, 1H); 7,79 (s, 1H); 7,87 (s, 1H); 12,62 (br s, 1H); APCI-MS (m/z) 516,05 (M + H) $^+$.
- 20

Ejemplo 41

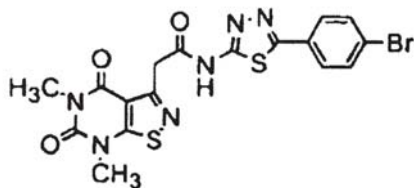
N-[4-(2,4-Dicloro-5-fluorofenil)-1,3-tiazol-2-il]-2-(5,7-dimetil-4,6-dioxo-4,5,6,7-tetrahidro[1,2]tiazolo[5,4-d]pirimidin-3-il)acetamida



- 25 El compuesto del título fue preparado de acuerdo con el procedimiento general (Método B) mediante el acoplamiento del Producto intermedio 3 (89 mg, 0,314 mmoles) con 4-(2,4-dicloro-5-fluorofenil)-1,3-tiazol-2-amina (100 mg, 0,377 mmoles) en presencia de hidruro sódico (dispersión al 60% en aceite mineral, 25 mg, 0,628 mmoles) en tolueno seco (3 ml) para dar 41 mg del producto en forma de un sólido blanquecino; $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 3,21 (s, 3H); 3,48 (s, 3H); 4,23 (s, 2H); 7,76 (s, 1H); 7,85-7,95 (m, 2H); 12,63 (br s, 1H); APCI-MS (m/z) 499,99 (M) $^+$.
- 30

Ejemplo 42

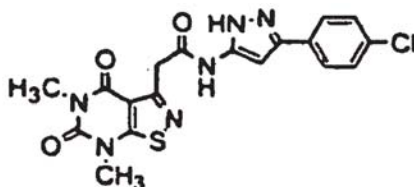
N-[5-(4-bromofenil)-1,3,4-tiadiazol-2-il]-2-(5,7-dimetil-4,6-dioxo-4,5,6,7-tetrahidro[1,2]tiazolo[5,4-d]pirimidin-3-il)acetamida



- 5 El compuesto del título fue preparado de acuerdo con el procedimiento general (Método B) mediante el acoplamiento del Producto intermedio 3 (150 mg, 0,530 mmoles) con 5-(4-bromofenil)-1,3,4-tiadiazol-2-amina (162 mg, 0,636 mmoles) en presencia de hidruro sódico (dispersión al 60% en aceite mineral, 42,4 mg, 1,06 mmoles) en tolueno seco (5,3 ml) para dar 240 mg del producto en forma de un sólido blanquecino; $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 3,20 (s, 3H); 3,47 (s, 3H); 4,28 (s, 2H); 7,73 (t, $J = 8,1$ Hz, 1H); 7,87 (d, $J = 8,7$ Hz, 1H); 12,73 (br s, 1H); APCI-MS (m/z) 493,23 (M) $^+$.

Ejemplo 43

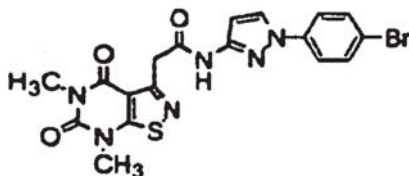
- 10 N-[3-(4-Clorofenil)-1H-pirazol-5-il]-2-(5,7-dimetil-4,6-dioxo-4,5,6,7-tetrahidro[1,2]tiazolo[5,4-d]pirimidin-3-il)acetamida



- 15 El compuesto del título fue preparado de acuerdo con el procedimiento general (Método B) mediante el acoplamiento del Producto intermedio 3 (150 mg, 0,530 mmoles) con 3-(4-clorofenil)-1H-pirazol-5-amina (123 mg, 0,636 mmoles) en presencia de hidruro sódico (dispersión al 60% en aceite mineral, 31,8 mg, 0,79 mmoles) en tolueno seco (5,3 ml) para dar 60 mg del producto en forma de un sólido blanquecino; $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 3,16 (s, 3H); 3,47 (s, 3H); 4,11 (s, 2H); 6,82 (s, 1H); 7,49 (d, $J = 8,1$, 2H); 7,72 (d, $J = 8,7$, 2H); 10,75 (s, 1H); 12,92 (br s, 1H); APCI-MS (m/z) 431,08 (M) $^+$.

Ejemplo 44

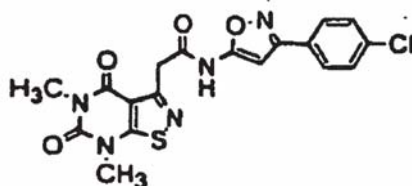
N-[1-(4-Bromofenil)-1H-pirazol-3-il]-2-(5,7-dimetil-4,6-dioxo-4,5,6,7-tetrahidro[1,2]tiazolo[5,4-d]pirimidin-3-il)acetamida



- 20 El compuesto del título fue preparado de acuerdo con el procedimiento general (Método B) mediante el acoplamiento del Producto intermedio 3 (150 mg, 0,530 mmoles) con 1-(4-bromofenil)-1H-pirazol-3-amina (151 mg, 0,636 mmoles) en presencia de hidruro sódico (dispersión al 60% en aceite mineral, 42,4 mg, 1,06 mmoles) en tolueno seco (5,3 ml) para dar 80 mg del producto en forma de un sólido blanquecino; $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 3,20 (s, 3H); 3,47 (s, 3H); 4,13 (s, 2H); 6,73 (s, 1H); 7,68 (d, $J = 9,0$, 2H); 7,74 (d, $J = 9,0$, 2H); 8,42 (s, 1H); 11,01 (br s, 1H); APCI-MS (m/z) 475,11 (M) $^+$.

Ejemplo 45

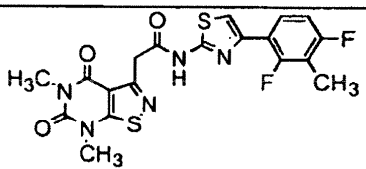
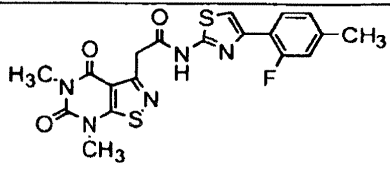
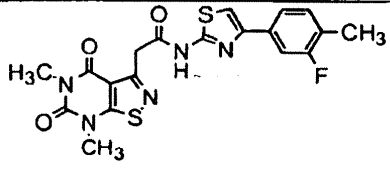
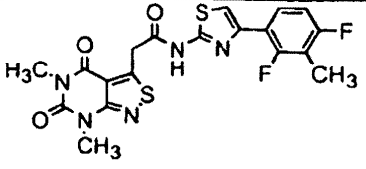
N-[3-(4-Clorofenil)-1,2-oxazol-5-il]-2-(5,7-dimetil-4,6-dioxo-4,5,6,7-tetrahidro[1,2]tiazolo[5,4-d]pirimidin-3-il)acetamida

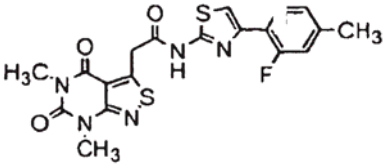
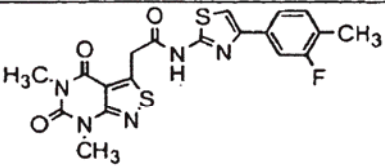


- 30 El compuesto del título fue preparado de acuerdo con el procedimiento general (Método B) mediante el acoplamiento del Producto intermedio 3 (150 mg, 0,530 mmoles) con 3-(4-clorofenil)isoxazol-5-amina (123 mg, 0,636 mmoles) en presencia de hidruro sódico (dispersión al 60% en aceite mineral, 42,4 mg, 1,06 mmoles) en tolueno seco (5,3 ml) para dar 80 mg del producto en forma de un sólido blanquecino; $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 3,21 (s, 3H); 3,48 (s, 3H); 4,19 (s, 2H); 6,69 (s, 1H); 7,56 (d, $J = 8,4$, 2H); 7,87 (d, $J = 8,7$, 2H); 12,10 (br s, 1H); APCI-MS (m/z) 432,30 ($M + H$) $^+$.

Usando el procedimiento similar como se describe en el método A o B, pueden ser preparados otros ejemplos de isotiazolopirimidinediona acetamidas con múltiples sustituciones de flúor (como se representa en la Tabla 3) mediante el acoplamiento de ácido isotiazolo[5,4-d]pirimidinediona acético o ácido isotiazolo[3,4-d]pirimidinediona acético o su éster con un 2-amino-4-ariltiazol fluorado apropiado elegido entre la Tabla 2.

5 Tabla 3: Ejemplos adicionales de derivados furopirimidinediona acetamida fluorados

S No.	Estructura molecular	Nombre químico	Formula Mol.	Peso Mol
1		2-(5,7-Dimetil-4,6-dioxo-4,5,6,7-tetrahydro[1,2] tiazolo[5,4-d]pirimidin-3-il)-N-{4-[2,4-difluoro-3-metilfenil]-1,3-tiazol-2-il} acetamida	C ₁₉ H ₁₅ F ₂ N ₅ O ₃ S ₂	463.49
2		2-(5,7-Dimetil-4,6-dioxo-4,5,6,7-tetrahydro[1,2] tiazolo[5,4-d]pirimidin-3-il)-N-{4-[2-fluoro-4-metilfenil]-1,3-tiazol-2-il} acetamida	C ₁₉ H ₁₆ F N ₅ O ₃ S ₂	445.50
3		2-(5,7-Dimetil-4,6-dioxo-4,5,6,7-tetrahydro[1,2] tiazolo[5,4-d]pirimidin-3-il)-N-{4-[3-fluoro-4-metilfenil]-1,3-tiazol-2-il} acetamida	C ₁₉ H ₁₆ F N ₅ O ₃ S ₂	445.50
4		N-{4-[2,4-Difluoro-3-metilfenil]-1,3-tiazol-2-il}-2-(5,7-dimetil-4,6-dioxo-4,5,6,7-tetrahydro[1,2] tiazolo[3,4-d]pirimidin-3-il)acetamida	C ₁₉ H ₁₅ F ₂ N ₅ O ₃ S ₂	463.49

5		<i>N</i> -[4-[2-fluoro-4-metilfenil]-1,3-tiazol-2-il]-2-(5,7-dimetil-4,6-dioxo-4,5,6,7-tetrahidro[1,2]tiazolo[3,4-d]pirimidin-3-il)acetamida	$C_{19}H_{16}F$ $N_5O_3S_2$	445.50
6		<i>N</i> -[4-[3-fluoro-4-metilfenil]-1,3-tiazol-2-il]-2-(5,7-dimetil-4,6-dioxo-4,5,6,7-tetrahidro[1,2]tiazolo[3,4-d]pirimidin-3-il)acetamida	$C_{19}H_{16}F$ $N_5O_3S_2$	445.50

Actividad farmacológica

Los ejemplos ilustrativos de la presente invención se criban en cuanto a la actividad de TRPA1 de acuerdo con un procedimiento modificado descrito en (a) Toth, A. et al. *Life Sciences*, 2003, 73, 487-498. (b) McNamara C. R. et al. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 2007, 104, 13525-13530. El cribado de los compuestos puede llevarse a cabo por otros métodos y procedimientos conocidos por los profesionales expertos en la técnica.

Cribado en relación con el antagonista TRPA1 usando el ensayo de absorción de ^{45}Ca calcio:

La inhibición de la activación del receptor de TRPA1 se midió como la inhibición de la absorción celular de calcio radioactivo inducida por isotiocianato de alilo (AITC).

Los compuestos de ensayo se disolvieron en DMSO al 100% para preparar una solución madre 10 mM y después se diluyó usando medio plano con 0,1% BSA y $CaCl_2$ 1,8 mM para alcanzar la concentración deseada. La concentración final de DMSO en la reacción fue 0,5% (v/v). Células CHO que expresan TRPA1 humana fueron desarrolladas en medio DMEM F-12 con FBS al 10%, solución al 1% de penicilina-estreptomicina, y 400 $\mu g/ml$ de G-418. Células CHO que expresan TRPA1 de rata fueron desarrolladas en medio DMEM F-12 con FBS al 10%, solución al 1% de penicilina-estreptomicina, y 400 $\mu g/ml$ de Zeocina. Las células fueron sembradas 24 h antes del ensayo en placas de 96 pocillos de forma que se alcancen ~ 50.000 células por pocillo el día del experimento. Las células fueron tratadas con los compuestos de ensayo durante 10 minutos, seguido por la adición de AITC a una concentración final de 30 μM (para TRPA1 humana) y/o 10 μM (para TRPA1 de rata) y 5 $\mu Ci/ml$ de $^{45}Ca^{+2}$ durante 3 minutos. Las células fueron lavadas y lisadas usando un tampón que contiene 1% de Triton X-100, 0,1% de desoxicolato y 0,1% de SDS. La radioactividad en el lisado fue medida en un aparato TopCount Packard después de la adición de agente de centelleo líquido. (Toth et al. *Life Sciences* (2003) 73, 487-498; McNamara C. R. et al. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, (2007) 104, 13525-13530).

Se representaron curvas de respuesta a la concentración como % de la respuesta máxima obtenida en ausencia de antagonista de ensayo. Los valores de IC_{50} pueden calcularse a partir de la curva de respuesta a la concentración por análisis de regresión usando software GraphPad PRISM.

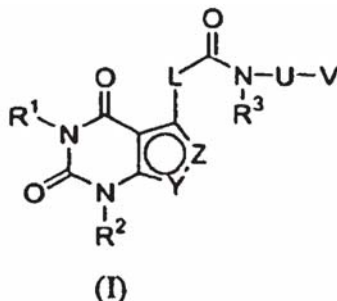
Los compuestos preparados fueron ensayados usando el procedimiento de ensayo anterior y los resultados obtenidos se dan en la Tabla 4. El porcentaje de inhibición a concentraciones de 1,0 μM y 10,0 μM se dan en la tabla junto con detalles de IC_{50} (nM) para ejemplos seleccionados. Los valores IC_{50} (nM) de los compuestos se exponen en la Tabla 4 en la que "A" se refiere a un valor de IC_{50} de menos de 50 nM, "B" se refiere a un valor de IC_{50} en el intervalo de 50,01 a 100,0 nM y "C" se refiere a un valor de IC_{50} por encima de 100,0 nM.

Tabla 4: Resultados del cribado in-vitro de compuestos de la invención

Ejemplo	TRPA1 humana			TRPA1 de rata		
	Porcentaje de inhibición		Valor de IC ₅₀ (nM)	Porcentaje de inhibición		Valor de IC ₅₀ (nM)
	a 1,0 µM	a 10,0 µM		a 1,0 µM	a 10,0 µM	
Ejemplo 1	95,23	100	A	71,29	100	C
Ejemplo 2	99,71	100	A	34,88	43,78	--
Ejemplo 3	95,54	99,5	A	68,51	98,26	C
Ejemplo 4	99,76	99,99	A	72,22	100	--
Ejemplo 5	98,12	99,13	A	95,6	98,5	--
Ejemplo 6	99,29	99,64	A	97,34	99,34	C
Ejemplo 7	100	99,48	A	79,39	100	C
Ejemplo 9	98,4	98,06	A	94,74	94,14	--
Ejemplo 10	99,92	100	--	35,23	68,40	--
Ejemplo 11	100	100	A	22,87	39,67	--
Ejemplo 12	98,4	99,18	A	94,58	99,49	C
Ejemplo 13	99,65	99,8	A	99,32	99,32	--
Ejemplo 19	99,73	100	A	99,49	99,27	A
Ejemplo 20	99,64	99,77	A	99,65	100	A
Ejemplo 21	99,47	99,99	A	100	100	A
Ejemplo 22	100,00	100,00	A	98,34	100	--
Ejemplo 23	99,32	100	A	100	100	A
Ejemplo 24	99,56	100	A	100	99,77	B
Ejemplo 25	99,89	100	A	98,78	100,00	B
Ejemplo 26	99,9	99,5	A	97,74	100,00	C
Ejemplo 27	97,83	99,83	A	81,78	99,60	C
Ejemplo 28	98,02	99,6	A	92,85	100,00	--
Ejemplo 29	98,07	99,63	A	100	100	A
Ejemplo 30	95,59	99,71	A	100	99,31	B
Ejemplo 31	99,15	99,20	--	99,59	96,16	--
Ejemplo 32	99,20	99,40	--	99,81	100	--
Ejemplo 35	98,33	99,33	A	--	--	A
Ejemplo 36	100	99,87	A	100	100	A
Ejemplo 37	99,76	99,87	--	96,54	95,79	--
Ejemplo 38	99,81	99,91	A	98,96	99,19	A

REIVINDICACIONES

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



o una sal aceptable farmacéuticamente del mismo,

5 en la que

Y y Z se eligen independientemente entre azufre o nitrógeno, con la condición de que Y y Z no son simultáneamente iguales;

10 R^1 y R^2 , que pueden ser iguales o diferentes, se eligen independientemente entre hidrógeno, hidroxilo, alquilo sustituido o no sustituido, haloalquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilalquilo, $(CR^xR^y)_nOR^x$, COR^x , $COOR^x$, $CONR^xR^y$, $(CH_2)_nNR^xR^y$, $(CH_2)_nCHR^xR^y$ y $(CH_2)_nNHCOR^x$;

R^3 se elige entre hidrógeno, alquilo sustituido o no sustituido, alquenilo, haloalquilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, cicloalquenilo;

L es un enlazador elegido entre $-(CR^xR^y)_n-$, $-O-(CR^xR^y)_n-$, $-C(O)-$, $-NR^x-$, $-S(O)_mNR^x-$, $-NR^x(CR^xR^y)_n-$ y $-S(O)_mNR^x(CR^xR^y)_n$;

15 U se elige entre arilo sustituido o no sustituido, heterociclos de cinco miembros sustituidos o no sustituidos elegidos entre tiazol, isotiazol, oxazol, isoxazol, tiadiazol, oxadiazol, pirazol, imidazol, furano, tiofeno, pirroles, 1,2,3-triazoles y 1,2,4-triazol, y heterociclos de seis miembros sustituidos o no sustituidos tales como pirimidina, piridina y piridazina;

20 V se elige entre hidrógeno, ciano, nitro, $-NR^xR^y$, halógeno, hidroxilo, alquilo sustituido o no sustituido, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, cicloalquenilo, haloalquilo, haloalcoxi, cicloalquilalcoxi, arilo, arilalquilo, biarilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, anillo heterocíclico y heterociclicilalquilo, $-C(O)OR^x$, $-OR^x$, $-C(O)NR^xR^y$, $-C(O)R^x$ y $SO_2NR^xR^y$; o U y V pueden unirse para formar un anillo cíclico saturado o insaturado de 3 a 7 miembros opcionalmente sustituido, que puede incluir opcionalmente uno o más heteroátomos elegidos entre O, S y N;

25 en cada aparición R^x y R^y se eligen independientemente entre hidrógeno, hidroxilo, halógeno, alquilo sustituido o no sustituido, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, cicloalquenilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, anillo heterocíclico y heterociclicilalquilo; y

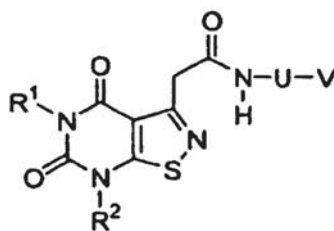
en cada aparición "m" y "n" se eligen independientemente de 0 a 2, ambos inclusive.

2. El compuesto según la reivindicación 1, en donde L es CH_2 , R^1 y R^2 son metilo y R^3 es hidrógeno.

3. El compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 y 2, en donde U es tiazol, imidazol, isoxazol, pirazol, tiadiazol o pirimidina.

30 4. El compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en donde V es fenilo sustituido o no sustituido.

5. El compuesto según la reivindicación 1 que tiene la fórmula (Ib):



(Ib)

o una sal aceptable farmacéuticamente del mismo,

en donde

- 5 R^1 y R^2 , que pueden ser iguales o diferentes, se eligen independientemente entre hidrógeno, hidroxilo, alquilo sustituido o no sustituido, haloalquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilalquilo, $(CR^xR^y)_nOR^x$, COR^x , $COOR^x$, $CONR^xR^y$, $(CH_2)_nNR^xR^y$, $(CH_2)_nCHR^xR^y$ y $(CH_2)_nNHCOR^x$;

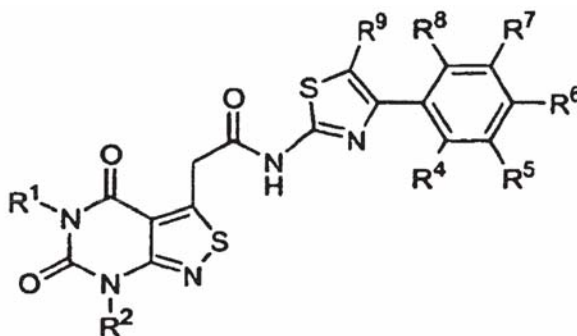
- 10 U se elige entre arilo sustituido o no sustituido, heterociclos de cinco miembros sustituidos o no sustituidos elegidos entre tiazol, isotiazol, oxazol, isoxazol, tiadiazol, oxadiazol, pirazol, imidazol, furano, tiofeno, pirroles, 1,2,3-triazoles y 1,2,4-triazol, y heterociclos de seis miembros sustituidos o no sustituidos elegidos entre pirimidina, piridina o piridazina;

- 15 V se elige entre hidrógeno, ciano, nitro, $-NR^xR^y$, halógeno, hidroxilo, alquilo sustituido o no sustituido, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, cicloalquenilo, haloalquilo, haloalcoxi, cicloalquilalcoxi, arilo, arilalquilo, biarilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, anillo heterocíclico y heterocicliclilalquilo, $-C(O)OR^x$, $-OR^x$, $-C(O)NR^xR^y$, $-C(O)R^x$ y $SO_2NR^xR^y$; o U y V pueden unirse para formar un anillo cíclico saturado o insaturado de 3 a 7 miembros opcionalmente sustituido, que puede incluir opcionalmente uno o más heteroátomos elegidos entre O, S y N;

en cada aparición R^x y R^y se eligen independientemente entre hidrógeno, hidroxilo, halógeno, alquilo sustituido o no sustituido, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, cicloalquenilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, anillo heterocíclico y heterocicliclilalquilo; y

en cada aparición "n" se elige independientemente de 0 a 2, ambos inclusive.

- 20 6. El compuesto según la reivindicación 5, en donde R^1 y R^2 son metilo.
7. El compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 5 y 6, en donde U es tiazol, imidazol, isoxazol, pirazol, tiadiazol o pirimidina.
8. El compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 5 a 7, en donde V es fenilo sustituido o no sustituido.
9. El compuesto según la reivindicación 1, que tiene la estructura (Ic):



(Ic)

- 25 o una sal del mismo aceptable farmacéuticamente,

en donde

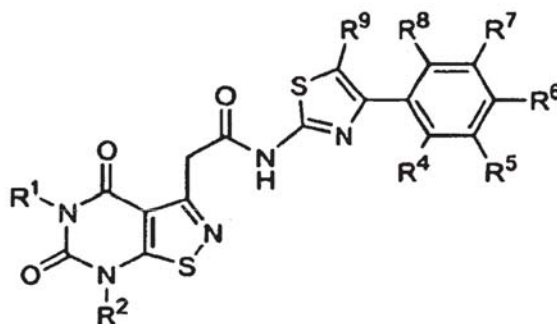
R^1 y R^2 , que pueden ser iguales o diferentes, son independientemente cada uno de ellos hidrógeno o alquilo (C_1-C_4); y

R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸ y R⁹, que pueden ser iguales o diferentes, se eligen independientemente cada uno de ellos entre el grupo que comprende hidrógeno, halógeno, ciano, hidroxilo, nitro, amino, alquilo sustituido o no sustituido, alcoxi, haloalquilo, haloalcoxi, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, cicloalquenilo, cicloalquilalcoxi, arilo, arilalquilo, biarilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, anillo heterocíclico y heterociclicilalquilo.

5 10. El compuesto según la reivindicación 9, en donde R¹ y R² son metilo.

11. El compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 9 y 10, en donde R⁴ o R⁶ se eligen independientemente entre hidrógeno, flúor, cloro, bromo, metilo, etilo, butilo, ciclohexilo, trifluorometilo, difluorometoxi o trifluorometoxi, R⁵ o R⁷ se eligen independientemente entre hidrógeno, flúor, cloro, metilo, trifluorometilo, difluorometoxi o trifluorometoxi, y R⁸ y R⁹ son hidrógeno.

10 12. El compuesto según la reivindicación 1, que tiene la estructura (Id):



(Id)

o una sal del mismo aceptable farmacéuticamente,

en donde

R¹ y R², que pueden ser iguales o diferentes, son independientemente cada uno de ellos hidrógeno o alquilo (C₁-C₄);

15 R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸ y R⁹, que pueden ser iguales o diferentes, se eligen independientemente cada uno de ellos entre el grupo que comprende hidrógeno, halógeno, ciano, hidroxilo, nitro, amino, alquilo sustituido o no sustituido, alcoxi, haloalquilo, haloalcoxi, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, cicloalquenilo, cicloalquilalcoxi, arilo, arilalquilo, biarilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, anillo heterocíclico y heterociclicilalquilo.

13. El compuesto según la reivindicación 12, en donde R¹ y R² son metilo.

20 14. El compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 12 y 13, en donde R⁴ o R⁶ se eligen independientemente entre hidrógeno, flúor, cloro, bromo, metilo, etilo, butilo, ciclohexilo, trifluorometilo, difluorometoxi o trifluorometoxi, R⁵ o R⁷ se eligen independientemente entre hidrógeno, flúor, cloro, metilo, trifluorometilo, difluorometoxi o trifluorometoxi, y R⁸ y R⁹ son hidrógeno.

15. El compuesto según la reivindicación 1 elegido entre:

25 2-(5,7-Dimetil-4,6-dioxo-4,5,6,7-tetrahidro[1,2]tiazolo[3,4-d]pirimidin-3-il)-N-{4-[3-(trifluorometil)fenil]-1,3-tiazol-2-il}acetamida

N-[4-(4-Clorofenil)-1,3-tiazol-2-il]-2-(5,7-dimetil-4,6-dioxo-4,5,6,7-tetrahidro[1,2]tiazolo[3,4-d]pirimidin-3-il)acetamida.

2-(5,7-Dimetil-4,6-dioxo-4,5,6,7-tetrahidro[1,2]tiazolo[3,4-d]pirimidin-3-il)-N-{4-[4-fluoro-3-(trifluorometoxi)fenil]-1,3-tiazol-2-il}acetamida

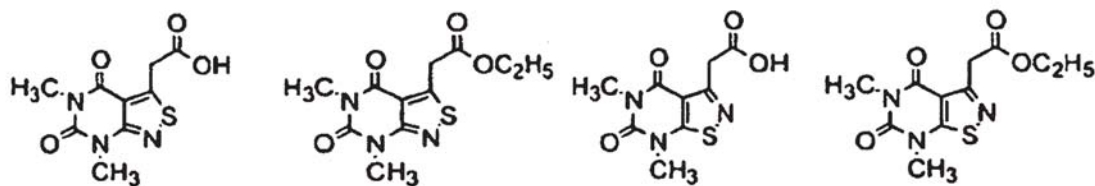
30 2-(5,7-Dimetil-4,6-dioxo-4,5,6,7-tetrahidro[1,2]tiazolo[3,4-d]pirimidin-3-il)-N-{4-[3-fluoro-4-(trifluorometil)fenil]-1,3-tiazol-2-il}acetamida

2-(5,7-Dimetil-4,6-dioxo-4,5,6,7-tetrahidro[1,2]tiazolo[3,4-d]pirimidin-3-il)-N-{4-[2-fluoro-3-(trifluorometil)fenil]-1,3-tiazol-2-il}acetamida

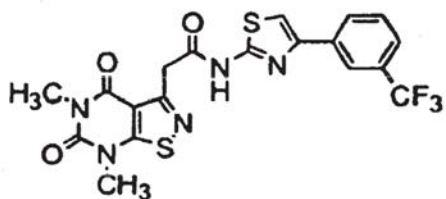
- 2-(5,7-Dimetil-4,6-dioxo-4,5,6,7-tetrahidro[1,2]tiazolo[3,4-c]pirimidin-3-il)-N-{4-[4-cloro-3-(trifluorometil)fenil]-1,3-tiazol-2-il}acetamida
- 2-(5,7-Dimetil-4,6-dioxo-4,5,6,7-tetrahidro[1,2]tiazolo[3,4-c]pirimidin-3-il)-N-{4-[3-fluoro-4-(trifluorometoxi)fenil]-1,3-tiazol-2-il}acetamida
- 5 N-[4-(3,4-Diclorofenil)-1,3-tiazol-2-il]-2-(5,7-dimetil-4,6-dioxo-4,5,6,7-tetrahidro[1,2]tiazolo[5,4-d]pirimidin-3-il)acetamida
- N-{4-[2,4-Difluoro-3-(trifluorometil)fenil]-1,3-tiazol-2-il}-2-(5,7-dimetil-4,6-dioxo-4,5,6,7-tetrahidro[1,2]tiazolo[3,4-d]pirimidin-3-il)acetamida
- N-{4-[3,5-Difluoro-4-(trifluorometil)fenil]-1,3-tiazol-2-il}-2-(5,7-dimetil-4,6-dioxo-4,5,6,7-tetrahidro[1,2]tiazolo[3,4-d]pirimidin-3-il) acetamida
- 10 N-[1-(4-Bromofenil)-1H-pirazol-3-il]-2-(5,7-dimetil-4,6-dioxo-4,5,6,7-tetrahidro[1,2]tiazolo[3,4-d]pirimidin-3-il)acetamida
16. El compuesto según la reivindicación 1 elegido entre:
- N-[4-(4-Clorofenil)-1,3-tiazol-2-il]-2-(5,7-dimetil-4,6-dioxo-4,5,6,7-tetrahidro[1,2]tiazolo[5,4-d]pirimidin-3-il)acetamida
- 2-(5,7-Dimetil-4,6-dioxo-4,5,6,7-tetrahidro[1,2]tiazolo[5,4-d]pirimidin-3-il)-N-{4-[3-(trifluorometil)fenil]-1,3-tiazol-2-il}acetamida
- 15 2-(5,7-Dimetil-4,6-dioxo-4,5,6,7-tetrahidro[1,2]tiazolo[5,4-d]pirimidin-3-il)-N-{4-[4-(trifluorometoxi)fenil]-1,3-tiazol-2-il}acetamida
- N-[4-(4-Bromofenil)-1,3-tiazol-2-il]-2-(5,7-dimetil-4,6-dioxo-4,5,6,7-tetrahidro[1,2]tiazolo[3,4-d]pirimidin-3-il)acetamida
- 2-(5,7-Dimetil-4,6-dioxo-4,5,6,7-tetrahidro[1,2]tiazolo[5,4-d] pirimidin-3-il)-N-[4-(4-terc butilfenil)-1,3-tiazol-2-il]acetamida
- 2-(5,7-Dimetil-4,6-dioxo-4,5,6,7-tetrahidro[1,2]tiazolo[5,4-d]pirimidin-3-il)-N-[4-(4-etil fenil)-1,3-tiazol-2-il]acetamida
- 20 2-(5,7-Dimetil-4,6-dioxo-4,5,6,7-tetrahidro[1,2]tiazolo[5,4-d]pirimidin-3-il)-N-[4-(4-ciclohexilfenil)-1,3-tiazol-2-il]acetamida
- 2-(5,7-Dimetil-4,6-dioxo-4,5,6,7-tetrahidro[1,2]tiazolo[5,4-d]pirimidin-3-il)-N-{4-[3-fluoro-4-(trifluorometil)fenil]-1,3-tiazol-2-il}acetamida
- 2-(5,7-Dimetil-4,6-dioxo-4,5,6,7-tetrahidro[1,2]tiazolo[5,4-d]pirimidin-3-il)-N-{4-[4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil]-1,3-tiazol-2-il}acetamida
- 25 2-(5,7-Dimetil-4,6-dioxo-4,5,6,7-tetrahidro[1,2]tiazolo[5,4-d]pirimidin-3-il)-N-{4-[2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil]-1,3-tiazol-2-il}acetamida
- 2-(5,7-Dimetil-4,6-dioxo-4,5,6,7-tetrahidro[1,2]tiazolo[5,4-d]pirimidin-3-il)-N-{4-[3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]-1,3-tiazol-2-il}acetamida
- 30 2-(5,7-Dimetil-4,6-dioxo-4,5,6,7-tetrahidro[1,2]tiazolo[5,4-d]pirimidin-3-il)-N-{4-[2-fluoro-3-(trifluorometil)fenil]-1,3-tiazol-2-il}acetamida
- 2-(5,7-Dimetil-4,6-dioxo-4,5,6,7-tetrahidro[1,2]tiazolo[5,4-d]pirimidin-3-il)-N-{4-[4-fluoro-3-(trifluorometoxi)fenil]-1,3-tiazol-2-il}acetamida
- 2-(5,7-Dimetil-4,6-dioxo-4,5,6,7-tetrahidro[1,2]tiazolo[5,4-d]pirimidin-3-il)-N-{4-[3-fluoro-4-(trifluorometoxi)fenil]-1,3-tiazol-2-il}acetamida
- 35 N-[4-(3,4-Diclorofenil)-1,3-tiazol-2-il]-2-(5,7-dimetil-4,6-dioxo-4,5,6,7-tetrahidro[1,2]tiazolo[5,4-d]pirimidin-3-il)acetamida
- N-[4-(3,4-Difluorofenil)-1,3-tiazol-2-il]-2-(5,7-dimetil-4,6-dioxo-4,5,6,7-tetrahidro[1,2]tiazolo[5,4-d]pirimidin-3-il)acetamida
- N-[4-(2,4-Difluorofenil)-1,3-tiazol-2-il]-2-(5,7-dimetil-4,6-dioxo-4,5,6,7-tetrahidro[1,2]tiazolo[5,4-d]pirimidin-3-il)acetamida

- 2-(5,7-Dimetil-4,6-dioxo-4,5,6,7-tetrahidro[1,2]tiazolo[5,4-d]pirimidin-3-il)-N-{4-[4-cloro-3-(trifluorometil)fenil]-1,3-tiazol-2-il}acetamida
- 2-(5,7-Dimetil-4,6-dioxo-4,5,6,7-tetrahidro[1,2]tiazolo[5,4-d]pirimidin-3-il)-N-{4-[3-cloro-4-(trifluorometoxi)fenil]-1,3-tiazol-2-il}acetamida
- 5 2-(5,7-Dimetil-4,6-dioxo-4,5,6,7-tetrahidro[1,2]tiazolo[5,4-d]pirimidin-3-il)-N-{4-[4-cloro-3-(trifluorometoxi)fenil]-1,3-tiazol-2-il}acetamida
- 2-(5,7-Dimetil-4,6-dioxo-4,5,6,7-tetrahidro[1,2]tiazolo[5,4-d]pirimidin-3-il)-N-{4-[3-cloro-5-(trifluorometil)fenil]-1,3-tiazol-2-il}acetamida
- 10 2-(5,7-Dimetil-4,6-dioxo-4,5,6,7-tetrahidro[1,2]tiazolo[5,4-d]pirimidin-3-il)-N-{4-[2-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]-1,3-tiazol-2-il}acetamida
- N-[4-(3,5-Diclorofenil)-1,3-tiazol-2-il]-2-(5,7-dimetil-4,6-dioxo-4,5,6,7-tetrahidro[1,2]tiazolo[5,4-d]pirimidin-3-il)acetamida
- N-{4-[4-(Difluorometoxi)-3-fluorofenil]-1,3-tiazol-2-il}-2-(5,7-dimetil-4,6-dioxo-4,5,6,7-tetrahidro[1,2]tiazolo[5,4-d]pirimidin-3-il)acetamida
- 15 N-{4-[3-Cloro-4-(trifluorometil)fenil]-1,3-tiazol-2-il}-2-(5,7-dimetil-4,6-dioxo-4,5,6,7-tetrahidro[1,2]tiazolo[5,4-d]pirimidin-3-il)acetamida
- N-{4-[2,4-Difluoro-3-(trifluorometil)fenil]-1,3-tiazol-2-il}-2-(5,7-dimetil-4,6-dioxo-4,5,6,7-tetrahidro[1,2]tiazolo[5,4-d]pirimidin-3-il)acetamida
- N-{4-[3,5-difluoro-4-(trifluorometil)fenil]-1,3-tiazol-2-il}-2-(5,7-dimetil-4,6-dioxo-4,5,6,7-tetrahidro[1,2]tiazolo[5,4-d]pirimidin-3-il)acetamida
- 20 N-{4-[2,3-Difluoro-4-(trifluorometil)fenil]-1,3-tiazol-2-il}-2-(5,7-dimetil-4,6-dioxo-4,5,6,7-tetrahidro[1,2]tiazolo[5,4-d]pirimidin-3-il)acetamida
- N-{4-[4-(Difluorometoxi)-3,5-difluorofenil]-1,3-tiazol-2-il}-2-(5,7-dimetil-4,6-dioxo-4,5,6,7-tetrahidroisotiazolo[3,4-d]pirimidin-3-il)acetamida
- N-[4-(2,4-Dicloro-5-fluorofenil)-1,3-tiazol-2-il]-2-(5,7-dimetil-4,6-dioxo-4,5,6,7-tetrahidro[1,2]tiazolo[5,4-d]pirimidin-3-il)acetamida
- 25 N-[5-(4-bromofenil)-1,3,4-tiadiazol-2-il]-2-(5,7-dimetil-4,6-dioxo-4,5,6,7-tetrahidro[1,2]tiazolo[5,4-d]pirimidin-3-il)acetamida
- N-[3-(4-Clorofenil)-1H-pirazol-5-il]-2-(5,7-dimetil-4,6-dioxo-4,5,6,7-tetrahidro[1,2]tiazolo[5,4-d]pirimidin-3-il)acetamida
- N-[1-(4-Bromofenil)-1H-pirazol-3-il]-2-(5,7-dimetil-4,6-dioxo-4,5,6,7-tetrahidro[1,2]tiazolo[5,4-d]pirimidin-3-il)acetamida; y
- N-[3-(4-Clorofenil)-1,2-oxazol-5-il]-2-(5,7-dimetil-4,6-dioxo-4,5,6,7-tetrahidro[1,2]tiazolo[5,4-d]pirimidin-3-il)acetamida
- 30 o una sal de los mismos aceptable farmacéuticamente.

17. El compuesto que tiene la estructura:

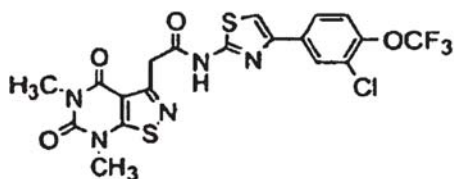


18. El compuesto según la reivindicación 1 que tiene la estructura



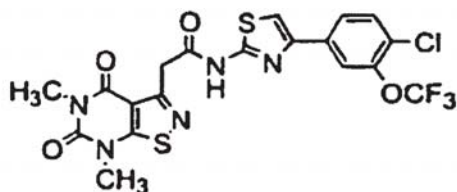
o una sal del mismo aceptable farmacéuticamente.

19. El compuesto según la reivindicación 1 que tiene la estructura



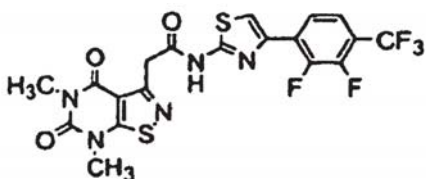
5 o una sal del mismo aceptable farmacéuticamente.

20. El compuesto según la reivindicación 1 que tiene la estructura



o una sal del mismo aceptable farmacéuticamente.

21. El compuesto según la reivindicación 1 que tiene la estructura



10

o una sal del mismo aceptable farmacéuticamente.

22. Una composición farmacéutica que comprende uno o más compuestos según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 21, y uno o más excipientes, vehículos, diluyentes o mezclas de los mismos, aceptables farmacéuticamente.

15 23. El compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 21, para su uso en la prevención o el tratamiento de una enfermedad o condición asociados con la función de TRPA1 en un sujeto.

20 24. El compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 21, para su uso en la prevención o el tratamiento de los síntomas de una enfermedad o condición asociadas con la función de TRPA1 que se elige entre dolor, dolor crónico, síndrome de dolor regional complejo, dolor neuropático, dolor postoperatorio, dolor artrítico reumatoide, dolor osteoartrítico, dolor de espalda, dolor visceral, dolor oncológico, algesia, neuralgia, migraña, neuropatías, neuropatía diabética, ciática, neuropatía relacionada con el sida, neuralgia post-herpética, fibromialgia, lesión nerviosa, isquemia, neurodegeneración, ictus, dolor posterior al ictus, esclerosis múltiple, enfermedades respiratorias, asma, tos, COPD, trastornos inflamatorios, esofagitis, trastorno de reflujo gastroesofágico (GERD), síndrome de intestino irritable, enfermedad intestinal inflamatoria, hipersensibilidad pélvica, incontinencia urinaria, cistitis, quemaduras, soriasis, eczema, emesis, úlcera de duodeno y prurito.

25. El compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 21 para su uso en el tratamiento del dolor, en donde el compuesto está en una cantidad terapéuticamente efectiva.
26. El compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 21 para su uso en el tratamiento del dolor, en donde el dolor es dolor crónico, dolor neuropático, dolor reumatoide o dolor osteoartrítico.