

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 424 341**

51 Int. Cl.:

C07D 491/04

(2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **22.03.2010** **E 10716050 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **29.05.2013** **EP 2411395**

54 Título: **Derivados de fuopirimidinadiona como moduladores de TRPA1**

30 Prioridad:

23.03.2009 IN MU06652009

15.10.2009 US 251994 P

23.09.2009 IN MU22132009

21.04.2009 US 171355 P

16.12.2009 IN MU29062009

12.01.2010 US 294470 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:

CHAUDHARI, SACHIN SUNDARLAL;

THOMAS, ABRAHAM;

PATIL, NISHA PARAG;

KHAIRATKAR-JOSHI, NEELIMA y

MUKHOPADHYAY, INDRANIL

74 Agente/Representante:

DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto

ES 2 424 341 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 fuopirimidinadiona como moduladores de TRPA1.

Campo Técnico

La presente solicitud de patente se refiere a derivados de fuopirimidinadiona como moduladores de TRPA1 con actividad de receptor de potencial transitorio de anquirina 1 (TRPA1).

Antecedentes de la Invención

Los canales o receptores de receptores de potencial transitorio (TRP) son receptores del dolor. Se han clasificado en siete subfamilias: las familias TRPC (canónico), TRPV (vanilloide), TRPM (melastatina), TRPP (policistina), 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 tomando como base las similitudes funcionales de secuencia. Actualmente, la familia TRPV tiene 6 miembros. TRPV5 y TRPV6 están más relacionados entre sí que con TRPV1, TRPV2, TRPV3 o TRPV4. TRPA1 está más relacionado con TRPV3 y está más relacionado con TRPV1 y TRPV2 que con TRPV5 y TRPV6. La familia TRPM tiene 8 miembros. Los constituyentes incluyen los siguientes: el miembro fundador TRPM1 (melastatina o LTRPC1), TRPM3 (KIAA1616 o LTRPC3), TRPM7 (TRP-PLIK, ChaK(1), LTRPC7), TRPM6 (ChaK2), TRPM2 (TRPC7 o LTRPC2), TRPM8 (TRP-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), todos se predice que tienen seis dominios transmembrana. Se piensa que TRPP1 (PKD1, PC1), PKD-REJ y PKD-1L1 todos tienen once dominios transmembrana. El único miembro de mamíferos de la familia TRPA es ANKTM1.

Se cree que TRPA1 se expresa en las neuronas nociceptivas. Las neuronas nociceptivas del sistema nervioso reciben el daño periférico y transmiten señales de dolor. TRPA1 está unido a la membrana y lo más probablemente actúa como un canal heterodimérico dependiente de voltaje. Se cree que tiene una estructura secundaria particular, su extremo N terminal está recubierto con un gran número de repeticiones de anquirina que se cree que forman una estructura semejante a un resorte. TRPA1 se activa por una variedad de estímulos nocivos, incluyendo temperaturas bajas (activado a 17°C), compuestos naturales picantes (por ejemplo, mostaza, canela y ajo) e irritantes medioambientales (MacPherson, L.J. et al., *Nature*, **2007**, 445; 541-545). Los compuestos nocivos activan los canales iónicos de TRPA1 a través de modificaciones covalentes de cisteínas para formar aductos unidos covalentemente. Se ha identificado una variedad de moléculas endógenas producidas durante la inflamación/daño tisular como activadores patológicos del receptor TRPA1. Éstas incluyen peróxido de hidrógeno que se produce debido al estrés oxidativo generado durante la inflamación, aldehído de alqueno 4-HNE- un producto de peroxidación lipídica intracelular y prostaglandina ciclopentenona 15dPGJ2 que se produce a partir de PGD2 durante la respuesta de inflamación/alérgica. TRPA1 también se activa de manera dependiente de receptor por Bradiquinina (BK) que se libera durante el daño tisular en los terminales periféricos.

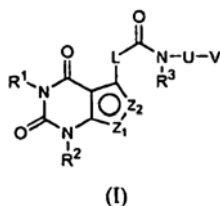
La diferencia entre TRPA1 y otros receptores TRP es que la unión del ligando de TRPA1 persiste durante horas debido a lo que la respuesta fisiológica (por ejemplo, dolor) se prolonga en gran medida. Por lo tanto, para disociar el electrófilo, se requiere un antagonista eficaz.

WO 2009/158719, WO 2009/002933, WO 2008/0949099, WO 2007/073505, WO 2004/055054 y WO 2005/089206 describen los canales TRP como dianas para el tratamiento del dolor y afecciones relacionadas.

En los esfuerzos para descubrir mejores analgésicos para el tratamiento del dolor tanto agudo como crónico y para desarrollar tratamientos para varios estados de dolor neuropáticos y nociceptivos, existe una necesidad de un tratamiento terapéutico más eficaz y seguro de enfermedades, afecciones y/o trastornos modulados por TRPA1.

Resumen de la Invención

La presente invención describe compuestos de la fórmula (I):



o una sal farmacéuticamente aceptable de éste,

en la que,

5 R^1 y R^2 , que pueden ser el mismo o diferente, se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilalquilo sustituidos o no sustituidos, $(CR^xR^y)_nOR^x$, COR^x , $COOR^x$, $CONR^xR^y$, $(CH_2)_nNR^xR^y$, $(CH_2)_nCHR^xR^y$, $(CH_2)_nNR^xR^y$ y $(CH_2)_nNHCOR^x$;

R^3 se selecciona de hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo y cicloalquenilo sustituidos o no sustituidos;

10 Z_1 y Z_2 son independientemente oxígeno o CR^a ; con una condición de que uno de Z_1 o Z_2 es siempre oxígeno y el otro es CR^a ;

L es un conector seleccionado de $-(CR^xR^y)_n-$, $-O-(CR^xR^y)_n-$, $-C(O)-$, $-NR^x-$, $-S(O)_mNR^x-$, $-NR^x(CR^xR^y)_n-$ y $-S(O)_mNR^x(CR^xR^y)_n$;

15 R^a se selecciona de hidrógeno, ciano, alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, arilalquilo, biarilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, anillo heterocíclico, heterocicilalquilo, sustituidos o no sustituidos, OR^x , $(CR^xR^y)_nOR^x$, COR^x , $COOR^x$, $CONR^xR^y$, $S(O)_mNR^xR^y$, NR^xR^y , $NR^x(CR^xR^y)_nOR^x$, $(CH_2)_nNR^xR^y$, $(CH_2)_nCHR^xR^y$, $NR^x(CR^xR^y)_nCONR^xR^y$, $(CH_2)_nNHCOR^x$, $(CH_2)_nNH(CH_2)_nSO_2R^x$, $(CH_2)_nNHSO_2R^x$, SR^x y OR^x ;

20 U se selecciona de $-(CR^xR^y)_n-$, arilo sustituido o no sustituido, heterociclos de cinco miembros sustituidos o no sustituidos seleccionados del grupo que consiste en tiazol, isotiazol, oxazol, isoxazol, tiadiazol, oxadiazol, pirazol, imidazol, furano, tiofeno, pirroles, 1,2,3-triazoles y 1,2,4-triazol o heterociclo de seis miembros sustituido o no sustituido seleccionado del grupo que consiste en pirimidina, piridina y piridacina;

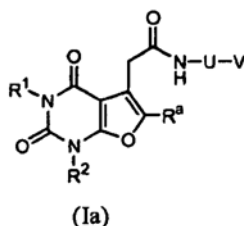
V se selecciona de hidrógeno, ciano, nitro, $-NR^xR^y$, halógeno, hidroxilo, alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, cicloalquenilo, haloalquilo, haloalcoxi, cicloalquilalcoxi, arilo, arilalquilo, biarilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, anillo heterocíclico y heterocicilalquilo sustituidos o no sustituidos, $-C(O)OR^x$, $-OR^x$, $-C(O)NR^xR^y$, $-C(O)R^x$ y $-SO_2NR^xR^y$; o

25 alternativamente, U y V conjuntamente pueden formar un anillo cíclico saturado o insaturado de 3 a 7 miembros sustituido opcionalmente que puede incluir opcionalmente uno o más heteroátomos seleccionados de O, S y N;

en cada caso, R^x y R^y se seleccionan independientemente de hidrógeno, hidroxilo, halógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, cicloalquenilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, anillo heterocíclico y heterocicilalquilo sustituidos o no sustituidos; y

30 en cada caso, "m" y "n" se seleccionan independientemente de 0 a 2, ambos inclusive.

Según la invención se proporciona un compuesto de la fórmula (Ia):



o una sal farmacéuticamente aceptable de éste,

en la que,

R^1 y R^2 , que pueden ser el mismo o diferente, se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquilo, haloalquilo, alqueno, alquino, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilalquilo, sustituidos o no sustituidos, $(CR^xR^y)_nOR^x$, COR^x , $COOR^x$, $CONR^xR^y$, $(CH_2)_nNR^xR^y$, $(CH_2)_nCHR^xR^y$, $(CH_2)_nNR^xR^y$ y $(CH_2)_nNHCOR^x$;

5 R^a se selecciona de hidrógeno, ciano, alquilo, alqueno, alquino, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, arilalquilo, biarilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, anillo heterocíclico, heterociclilalquilo, sustituidos o no sustituidos, OR^x , $(CR^xR^y)_nOR^x$, COR^x , $COOR^x$, $CONR^xR^y$, $S(O)_mNR^xR^y$, NR^xR^y , $NR^x(CR^xR^y)_nOR^x$, $(CH_2)_nNR^xR^y$, $(CH_2)_nCHR^xR^y$, $NR^x(CR^xR^y)_nCONR^xR^y$, $(CH_2)_nNHCOR^x$, $(CH_2)_nNH(CH_2)_nSO_2R^x$, $(CH_2)_nNHSO_2R^x$, SR^x y OR^x ;

10 U se selecciona de $-(CR^xR^y)_n-$, arilo sustituido o no sustituido, heterociclos de cinco miembros sustituidos o no sustituidos seleccionados del grupo que consiste en tiazol, isotiazol, oxazol, isoxazol, tiadiazol, oxadiazol, pirazol, imidazol, furano, tiofeno, pirroles, 1,2,3-triazoles y 1,2,4-triazol o heterociclo de seis miembros sustituido o no sustituido seleccionado del grupo que consiste en pirimidina, piridina y piridacina;

15 V se selecciona de hidrógeno, ciano, nitro, $-NR^xR^y$, halógeno, hidroxilo, alquilo, alqueno, alquino, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, cicloalqueno, haloalquilo, haloalcoxi, cicloalquilalcoxi, arilo, arilalquilo, biarilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, anillo heterocíclico y heterociclilalquilo sustituidos o no sustituidos, $-C(O)OR^x$, $-OR^x$, $-C(O)NR^xR^y$, $-C(O)R^x$ y $-SO_2NR^xR^y$; o

alternativamente, U y V conjuntamente pueden formar un anillo cíclico saturado o insaturado de 3 a 7 miembros sustituido opcionalmente que puede incluir opcionalmente uno o más heteroátomos seleccionados de O, S y N;

20 en cada caso, R^x y R^y se seleccionan independientemente de hidrógeno, hidroxilo, halógeno, alquilo, alqueno, alquino, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, cicloalqueno, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, anillo heterocíclico y heterociclilalquilo sustituidos o no sustituidos; y

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

Las realizaciones siguientes son ilustrativas de la presente invención y no se pretende que limiten las reivindicaciones a las realizaciones específicas ejemplificadas.

25 Según una realización, se proporcionan específicamente compuestos de la fórmula (Ia) en la que R^a es hidrógeno o alquilo (C_1-C_4).

Según otra realización más, se proporcionan específicamente compuestos de la fórmula (Ia) en la que R^1 y R^2 son metilo.

30 Según otra realización más, se proporcionan específicamente compuestos de la fórmula (Ia) en la que "U" es heterociclo de cinco miembros sustituido o no sustituido, preferiblemente tiazol, imidazol, isoxazol, pirazol o tiadiazol y el sustituyente es alquilo, halógeno, haloalquilo, hidroxialquilo o fenilo sustituido o no sustituido.

Según otra realización más, se proporcionan específicamente compuestos de la fórmula (Ia) en la que "U" es heterociclo de seis miembros sustituido o no sustituido, preferiblemente piridina.

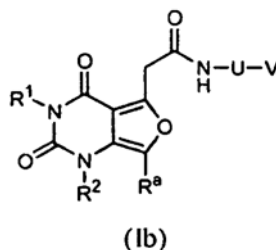
Según otra realización más, se proporcionan específicamente compuestos de la fórmula (Ia) en la que "U" es arilo sustituido o no sustituido, preferiblemente fenilo.

35 Según otra realización más, se proporcionan específicamente compuestos de la fórmula (Ia) en la que "U" es $-CH_2-CH_2-$ conector.

Según otra realización más, se proporcionan específicamente compuestos de la fórmula (Ia) en la que "U" y "V" están fusionados para formar un anillo benzotiazol que está sustituido opcionalmente con uno o más halógenos.

40 Según otra realización más, se proporcionan específicamente compuestos de la fórmula (Ia) 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 seleccionan independientemente de halógeno (por ejemplo, F, Cl o Br), ciano, alquilo (por ejemplo, *iso*-butilo o *terc*-butilo), haloalquilo (por ejemplo, CF_3), alcoxi (por ejemplo, OCH_3 , $OCH_2CH(CH_3)_2$, $OCH_2C(CH_3)_3$ o $OCH_2CH_2CH(CH_3)_2$), haloalcoxi (por ejemplo $OCHF_2$, OCF_3 , OCH_2CF_3 o $OCH_2CH_2CF_3$) y cicloalquilalcoxi (por ejemplo, ciclopropilmetoxi).

Se describe un compuesto de la fórmula (Ib):



o una sal farmacéuticamente aceptable de éste,

en la que,

U, V, R¹, R² y R^a como se han definido anteriormente.

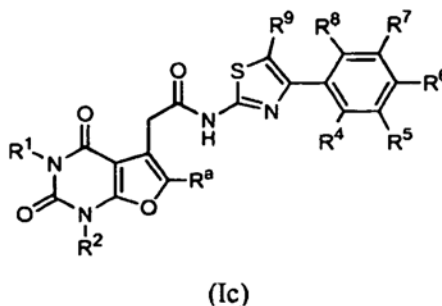
5 Se describen compuestos de la fórmula (Ib) en la que R^a es hidrógeno o alquilo (C₁-C₄).

Se describen compuestos de la fórmula (Ib) en la que R¹ y R² son metilo.

Se describen compuestos de la fórmula (Ib) en la que en la que "U" es heterociclo de cinco miembros sustituido o no sustituido, preferiblemente tiazol.

10 Se describen compuestos de la 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 seleccionan independientemente de halógeno (por ejemplo, F, Cl o Br), alquilo (CH₂CH(CH₃)₂), haloalquilo (por ejemplo, CF₃) y haloalcoxi (por ejemplo, OCHF₂, OCF₃ o OCH₂CF₃).

Según una realización, se proporciona un compuesto de la fórmula (Ic):



15 o una sal farmacéuticamente aceptable de éste,

en la que,

R¹, R² y R^a que pueden ser el mismo o diferente, son independientemente cada uno hidrógeno o alquilo (C₁-C₄); y

20 R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸ y R⁹, que pueden ser el mismo o diferente, se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, ciano, hidroxilo, nitro, amino, alquilo, alcoxi, haloalquilo, haloalcoxi, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, cicloalquenilo, cicloalquilalcoxi, arilo, arilalquilo, biarilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, anillo heterocíclico y heterocicilalquilo sustituidos o no sustituidos.

Las realizaciones siguientes son ilustrativas de la presente invención y no se pretende que limiten las reivindicaciones a las realizaciones específicas ejemplificadas.

25 Según una realización, se proporcionan específicamente compuestos de la fórmula (Ic) en la que R^a es hidrógeno o alquilo (C₁-C₄), por ejemplo metilo.

Según otra realización, se proporcionan específicamente compuestos de la fórmula (Ic) en la que R¹ y R² son metilo.

Según otra realización, se proporcionan específicamente compuestos de la fórmula (Ic) en la que R⁴, R⁵, R⁶ y R⁷ se seleccionan independientemente de hidrógeno, flúor, cloro, bromo, *iso*-butilo, 2,2-dimetilpropoxi, *iso*-butoxi, 3-metilbutoxi, difluorometoxi, trifluorometilo, trifluorometoxi, trifluoroetoxi, trifluoropropoxi y ciclopropilmetoxi.

Según otra realización más, se proporcionan específicamente compuestos de la fórmula (Ic) en la que R⁸ es hidrógeno.

Según una realización, se proporcionan específicamente compuestos de la fórmula (Ic) en la que R⁹ es hidrógeno o alquilo (C₁-C₄).

5 Se contemplan particularmente compuestos de las fórmulas (Ia) y (Ic), que poseen una CI₅₀ de menos de 250 nM, preferiblemente menos de 100 nM, más preferiblemente, menos de 50 nM respecto a la actividad TRPA1 según se mide por el método como se describe en la presente solicitud de patente.

Debe entenderse que las fórmulas (I), (Ia), (Ib) y (Ic) engloban estructuralmente todos los estereoisómeros, enantiómeros y diastereómeros y sales farmacéuticamente aceptables que pueden contemplarse a partir de la estructura química de los géneros descritos en la presente memoria.

10 El compuesto de la presente invención como modulador de TRPA1 se usa en la presente memoria porque es más selectivo para una de las isoformas de TRP que para otras, 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 1.000 veces más selectivo para TRPA1 sobre uno o más de TRPC6, TRPV5, TRPV6, TRPM8, TRPV1, TRPV2, TRPV4 y/o TRPV3.

15 Según 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 farmacéuticamente aceptable (tal como un vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable). 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 estar asociados con un excipiente farmacéuticamente aceptable (tal como un vehículo o un diluyente) o estar diluidos por un vehículo o incluidos en un vehículo que puede estar en la forma de una cápsula, sobre, papel u otro contenedor.

20 Los compuestos de la presente invención pueden administrarse como composición farmacéutica que contiene, por ejemplo, 0,1 a 99,5% (más preferiblemente, 0,5 a 90%) de ingrediente activo en combinación con un vehículo farmacéuticamente aceptable. La dosis final dependerá de la afección que se trata, la ruta de administración y la edad, peso y condición del paciente y dependerá del criterio del médico.

25 Los compuestos de la presente invención pueden usarse en la fabricación de medicamentos para el tratamiento de cualquier enfermedad descrita en la presente memoria. Los compuestos y composiciones farmacéuticas descritas en la presente memoria son útiles para modular los receptores TRPA1, en el que la modulación se cree que está relacionada con una variedad de estados patológicos.

30 El compuesto de la presente invención puede administrarse solo o en combinación con otros agentes terapéuticos. Por ejemplo, el modulador de TRPA1 se administra conjuntamente con uno o más de un agente anti-inflamatorio, agente anti-acné, agente anti-arrugas, agente anti-cicatrización, agente anti-psoriático, agente anti-proliferativo, agente anti-fúngico, agente anti-viral, agente anti-séptico, agente anti-migraña, agente queratolítico o inhibidor del crecimiento capilar.

35 Según otro aspecto, la presente solicitud de patente proporciona además un compuesto de fórmula (Ia) para uso en un método para inhibir los receptores TRPA1 en un sujeto que lo necesita mediante la administración al sujeto de uno o más compuestos descritos en la presente memoria en la cantidad eficaz para causar inhibición de dicho receptor.

Descripción Detallada de la Invención

Definiciones

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

40 El término "alquilo" se refiere a un radical de cadena hidrocarbonada lineal o ramificada que consiste únicamente en átomos de carbono e hidrógeno, que no contiene ninguna insaturación, que tiene de uno a ocho átomos de carbono y que está unido al resto de la molécula mediante un enlace sencillo, por ejemplo, metilo, etilo, n-propilo, 1-metiletilo (isopropilo), n-butilo, n-pentilo y 1,1-dimetiletilo (*terc*-butilo). El término "alquilo C₁₋₆" se refiere a una cadena alquilo que tiene 1 a 6 átomos de carbono. A no ser que se muestre o recite lo contrario, todos los grupos alquilo descritos en la

45 presente memoria pueden tener una cadena lineal o ramificada y estar sustituidos o no sustituidos.

El término "alqueno" se refiere a un grupo hidrocarbonado alifático que contiene un enlace doble carbono-carbono y que puede ser una cadena lineal o ramificada que tiene 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 no ser que se muestre o recite lo contrario, todos los grupos alqueno descritos en la presente memoria pueden tener una cadena lineal o ramificada y

50 estar sustituidos o no sustituidos.

El término "alquinilo" se refiere a un radical hidrocarbilo con cadena lineal o ramificada que tiene al menos un enlace triple carbono-carbono y que tiene 2 a aproximadamente 12 átomos de carbono (prefiriéndose los radicales que tienen 2 a aproximadamente 10 átomos de carbono), por ejemplo, etinilo, propinilo y butinilo. A no ser que se muestre o recite lo contrario, todos los grupos alquinilo descritos en la presente memoria pueden tener una cadena lineal o ramificada y estar sustituidos o no sustituidos.

El término "alcoxi" se refiere a un radical hidrocarbonado alifático saturado lineal o ramificado unido a un átomo de oxígeno que está unido a una estructura central. Los ejemplos de grupos alcoxi incluyen pero no están limitados a metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, butoxi, isobutoxi, terc-butoxi, pentoxi, 3-metil butoxi y semejantes. A no ser que se muestre o recite lo contrario, todos los grupos alcoxi descritos en la presente memoria pueden tener una cadena lineal o ramificada y estar sustituidos o no sustituidos.

El término "haloalquilo" y "haloalcoxi" significan alquilo o alcoxi, según sea el caso, sustituidos 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 usa en la presente memoria indistintamente con el término "halógeno" y significa F, Cl, Br o I. Los ejemplos de "haloalquilo" incluyen pero no están limitados a trifluorometilo, difluorometilo, 2,2,2-trifluoroetilo, pentafluoroetilo, pentacloroetilo, 4,4,4-trifluorobutilo, 4,4-difluorociclohexilo, clorometilo, diclorometilo, triclorometilo, 1-bromoetilo y semejantes. Los ejemplos de "haloalcoxi" incluyen pero no están limitados a fluorometoxi, difluorometoxi, trifluorometoxi, 2,2,2-trifluoroetoxi, pentafluoroetoxi, pentacloroetoxi, clorometoxi, diclorometoxi, triclorometoxi, 1-bromoetoxi y semejantes. A no ser que se muestre o recite lo contrario, todos los grupos "haloalquilo" y "haloalcoxi" descritos en la presente memoria pueden tener una cadena lineal o ramificada y estar sustituidos o no sustituidos.

El término "cicloalquilo" indica un sistema de anillos no aromáticos mono o multicíclicos de 3 a aproximadamente 12 átomos de carbono, tales como ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo. Los ejemplos de grupos cicloalquilo multicíclicos incluyen, pero no están limitados a, grupos perhidronaftilo, adamantilo y norbornilo, grupos cíclicos con puente o grupos espirobicíclicos, por ejemplo, espiro(4,4)non-2-ilo. A no ser que se muestre o recite lo contrario, todos los grupos cicloalquilo descritos en la presente memoria pueden estar sustituidos o no sustituidos.

El término "cicloalquilalquilo" se refiere a un radical que contiene un anillo cíclico que tiene 3 a aproximadamente 8 átomos de carbono unido 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 resulta en la creación de una estructura estable. Los ejemplos no limitativos de dichos grupos incluyen ciclopropilmetilo, ciclobutiletilo y ciclopentiletilo. A no ser que se muestre o recite lo contrario, todos los grupos cicloalquilalquilo descritos en la presente memoria pueden estar sustituidos o no sustituidos.

El término "cicloalquilalcoxi" se usa para indicar alcoxi sustituido con cicloalquilo, en el que "alcoxi" y "cicloalquilo" son como se han definido anteriormente (bien en el aspecto más amplio o en un aspecto preferido). Los ejemplos de grupos cicloalquilalcoxi incluyen ciclopropilmetoxi, 1- ó 2-ciclopropiletoxi, 1-, 2- ó 3-ciclopropilpropoxi, 1- 2- 3- ó 4-ciclopropilbutoxi, ciclobutilmetoxi, 1- ó 2-ciclobutiletoxi, 1-, 2- ó 3-ciclobutilpropoxi, 1-, 2-, 3- ó 4-ciclobutilbutoxi, ciclopentilmetoxi, 1- ó 2-ciclopentiletoxi, 1-, 2- ó 3-ciclopentilpropoxi, 1-, 2-, 3- ó 4-ciclopentilbutoxi, ciclohexilmetoxi, 1- ó 2-ciclohexiletexi y 1-, 2- ó 3-ciclohexilpropoxi. Preferiblemente, "cicloalquilalcoxi" es cicloalquil(C₃₋₆)-alcoxi(C₁₋₆). A no ser que se muestre o recite lo contrario, todos los grupos cicloalquilalcoxi descritos en la presente memoria pueden estar sustituidos o no sustituidos.

El término "cicloalquenilo" se refiere a un radical que contiene un anillo cíclico que tiene 3 a aproximadamente 8 átomos de carbono con al menos un enlace doble carbono-carbono, tal como ciclopropenilo, ciclobutenilo y ciclopentenilo. A no ser que se muestre o recite lo contrario, todos los grupos cicloalquenilo descritos en la presente memoria pueden estar sustituidos o no sustituidos.

El término "arilo" significa un sistema aromático carbocíclico que contiene uno, dos o tres anillos en el que dichos anillos pueden estar fusionados. Si los anillos están fusionados, uno de los anillos debe ser totalmente insaturado y el 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) que tiene dos átomos adyacentes en común (es decir, compartidos) con el primer anillo. El término "fusionado" es equivalente al término "condensado". El término "arilo" engloba radicales aromáticos tales como fenilo, naftilo, tetrahidronaftilo, indano y bifenilo. A no ser que se muestre o recite lo contrario, todos los grupos arilo descritos en la presente memoria pueden estar sustituidos o no sustituidos.

El término "arilalquilo" se refiere a un grupo arilo como se ha definido anteriormente unido directamente a un grupo alquilo como se ha definido anteriormente, por ejemplo, -CH₂C₆H₅ o -C₂H₄C₆H₅. A no ser que se muestre o recite lo contrario, todos los grupos arilalquilo descritos en la presente memoria pueden estar sustituidos o no sustituidos.

El término "anillo heterocíclico" se refiere a un radical con anillo de 3 a 15 miembros estable que consiste en átomos de carbono y de uno a cinco heteroátomos seleccionados de nitrógeno, fósforo, oxígeno y azufre. Para los propósitos de esta invención, el radical con anillo heterocíclico puede ser un sistema de anillo monocíclico, bicíclico o tricíclico, que puede incluir sistemas de anillo fusionados, con puente o espiro y los átomos de nitrógeno, fósforo, carbono, oxígeno o azufre en el radical con anillo heterocíclico pueden estar oxidados opcionalmente a varios estados de oxidación. Además, el átomo de nitrógeno puede estar opcionalmente cuaternizado; y el radical con anillo puede estar parcialmente o totalmente saturado (es decir, heterocíclico o heteroarilo). Los ejemplos de dichos radicales con anillo heterocíclico incluyen, pero no están limitados a, azetidino, acridino, benzodioxolilo, benzodioxanilo, benzofuranilo, carbazolilo, cinolinilo, dioxolanilo, indolizino, naftiridinilo, perhidroazepinilo, fenazinilo, fenotiazinilo, fenoxazinilo, ftalazinilo, piridilo, pteridinilo, purinilo, quinazolinilo, quinoxalinilo, quinolinilo, isoquinolinilo, tetrazolilo, imidazolilo, tetrahydroisoquinolilo, 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, quinolilo, isoquinolilo, decahidroisoquinolilo, bencimidazolilo, tiadiazolilo, benzopirano, benzotiazolilo, benzoaxazolilo, furilo, tetrahydrofurilo, tetrahidropirano, tienilo, benzotienilo, tiamorfolinilo, tiamorfolinilo sulfóxido, tiamorfolinilo sulfona, dioxafosfolano, oxadiazolilo, cromano, isocromano. El radical con anillo heterocíclico puede estar unido a la estructura principal en cualquier heteroátomo o átomo de carbono que resulte en la creación de una estructura estable. A no ser que se muestre o recite lo contrario, todos los anillos heterocíclicos descritos en la presente memoria pueden estar sustituidos o no sustituidos.

El término "heterociclilo" se refiere a un radical con anillo heterocíclico como se ha definido anteriormente. El radical con anillo heterociclilo puede estar unido a la estructura principal en cualquier heteroátomo o átomo de carbono que resulte en la creación de una estructura estable. A no ser que se muestre o recite lo contrario, todos los grupos heterociclilo descritos en la presente memoria pueden estar sustituidos o no sustituidos.

El término "heterocicilalquilo" se refiere a un radical con 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 resulte en la creación de una estructura estable. A no ser que se muestre o recite lo contrario, todos los grupos heterocicilalquilo descritos en la presente memoria pueden estar sustituidos o no sustituidos.

El término "heteroarilo" se refiere a un radical con anillo heterocíclico aromático. El radical con anillo heteroarilo puede estar unido a la estructura principal en cualquier heteroátomo o átomo de carbono que resulte en la creación de una estructura estable. A no ser que se muestre o recite lo contrario, todos los grupos heteroarilo descritos en la presente memoria pueden estar sustituidos o no sustituidos.

El término "heteroarilalquilo" se refiere a un radical con 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 resulte en la creación de una estructura estable. A no ser que se muestre o recite lo contrario, todos los grupos heteroarilalquilo descritos en la presente memoria pueden estar sustituidos o no sustituidos.

A no ser que se especifique otra cosa, el término "sustituido" tal y como se usa en la presente memoria se refiere a una sustitución con uno cualquiera o más o cualquier combinación de los sustituyentes siguientes: 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, alqueno sustituido o no sustituido, alquino sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, arilalquilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, cicloalquenalquilo sustituido o no sustituido, cicloalqueno 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, $-\text{COOR}^x$, $-\text{C(O)R}^x$, $-\text{C(S)R}^x$, $-\text{C(O)NR}^x\text{R}^y$, $-\text{C(O)ONR}^x\text{R}^y$, $-\text{NR}^x\text{CONR}^y\text{R}^z$, $-\text{N(R}^x\text{)SOR}^y$, $-\text{N(R}^x\text{)SO}_2\text{R}^y$, $-(=\text{N}-\text{N(R}^x\text{)R}^y)$, $-\text{NR}^x\text{C(O)OR}^y$, $-\text{NR}^x\text{R}^y$, $-\text{NR}^x\text{C(O)R}^y$, $-\text{NR}^x\text{C(S)R}^y$, $-\text{NR}^x\text{C(S)NR}^y\text{R}^z$, $-\text{SONR}^x\text{R}^y$, $-\text{SO}_2\text{NR}^x\text{R}^y$, $-\text{OR}^x$, $-\text{OR}^x\text{C(O)NR}^y\text{R}^z$, $-\text{OR}^x\text{C(O)OR}^y$, $-\text{OC(O)R}^x$, $-\text{OC(O)NR}^x\text{R}^y$, $-\text{R}^x\text{NR}^y\text{C(O)R}^z$, $-\text{R}^x\text{OR}^y$, $-\text{R}^x\text{C(O)OR}^y$, $-\text{R}^x\text{C(O)NR}^y\text{R}^z$, $-\text{R}^x\text{C(O)R}^y$, $-\text{R}^x\text{OC(O)R}^y$, $-\text{SR}^x$, $-\text{SOR}^x$, $-\text{SO}_2\text{R}^x$ y $-\text{ONO}_2$, en los que R^x , R^y y R^z se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquilo sustituido o no sustituido, alcoxi sustituido o no sustituido, alqueno sustituido o no sustituido, alquino sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, arilalquilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, cicloalquenalquilo 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.

El término "tratar" o "tratamiento" de un estado, trastorno o afección incluye: (a) prevenir o retrasar la aparición de síntomas clínicos del estado, trastorno o afección que se desarrolla en un sujeto que puede padecer o estar predispuesto al estado, trastorno o afección pero que todavía no experimenta o presenta síntomas clínicos o subclínicos del estado, trastorno o afección; (b) inhibir el estado, trastorno o afección, es decir, parar o reducir el desarrollo de la enfermedad o

al menos de un síntoma clínico o subclínico de ésta; o (c) mitigar la enfermedad, es decir, causar la regresión del estado, trastorno o afección o al menos de uno de sus síntomas clínicos o subclínicos.

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

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

10 Los compuestos descritos en la presente solicitud de patente pueden formar sales. Los ejemplos no limitativos de sales farmacéuticamente aceptables que forman parte de esta solicitud de patente incluyen las sales derivadas de sales de bases inorgánicas de bases orgánicas, sales de bases quirales, sales de aminoácidos naturales de aminoácidos no naturales.

15 Determinados compuestos de la presente invención, incluyendo los compuestos de fórmula (Ia) y (Ic) son capaces de existir en formas estereoisoméricas (por ejemplo diastereómeros y enantiómeros). La presente invención incluye estas formas estereoisoméricas (incluyendo diastereómeros y enantiómeros). y mezclas de ellas. Las diferentes formas estereoisoméricas de los compuestos de la presente invención pueden separarse unas de otras por métodos conocidos en la técnica o un isómero dado puede obtenerse por síntesis estereoespecífica o asimétrica. También se contemplan las formas tautoméricas y las mezclas de los compuestos descritos en la presente memoria.

Composiciones Farmacéuticas

20 La composición farmacéutica de la presente solicitud de patente incluye al menos un compuesto descrito en la presente memoria y al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable (tal como un vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable). Preferiblemente, la composición farmacéutica incluye el 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 inhibidora de los compuestos que tienen las fórmulas (I), (Ia), (Ib) y (Ic) puede medirse por cualquiera de los ensayos proporcionados más adelante.

El compuesto de la presente invención puede asociarse con un excipiente farmacéuticamente aceptable (tal como un vehículo o un diluyente) o puede diluirse con un vehículo o incluirse en un vehículo que puede estar en la forma de una cápsula, sobre, papel u otro contenedor.

30 Las composiciones farmacéuticas pueden prepararse por técnicas conocidas en la técnica. Por ejemplo, el compuesto activo puede mezclarse con un vehículo o diluirse con un vehículo o incluirse en un vehículo, que puede estar en la forma de una ampolla, capsula, sobre, papel u otro contenedor. Cuando el vehículo funciona como diluyente, puede ser un material sólido, semi-sólido o líquido que actúa como un vehículo, excipiente o medio para el compuesto activo. El compuesto activo puede estar adsorbido en un contenedor sólido granulado, por ejemplo, en un sobre.

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

Métodos de Tratamiento

Los compuestos y composiciones farmacéuticas de la presente invención pueden administrarse para tratar cualquier trastorno, afección o enfermedad tratable por la inhibición de TRPA1. Por ejemplo, los compuestos y composiciones farmacéuticas de la presente invención son adecuados para el tratamiento o profilaxis de las enfermedades, afecciones y trastornos siguientes 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 osteoartrítico, dolor de espalda, dolor visceral, dolor por cáncer, algesia, neuralgia, migraña, neuropatías, neuropatías inducidas por quimioterapia, irritación ocular, irritación bronquial, irritación cutánea (dermatitis atópica), lesiones por congelación (lesiones por frío), espasticidad, catatonía, catalepsia, parkinson, neuropatía diabética, ciática, neuropatía relacionada con VIH, neuralgia post-herpética, fibromialgia, lesión nerviosa, isquemia, neurodegeneración, ictus, dolor post ictus, esclerosis múltiple, enfermedades respiratorias, asma, tos, COPD, trastornos inflamatorios, esofagitis, síndrome del reflujo gastroesofágico (GERD), síndrome del intestino irritable, enfermedad inflamatoria del intestino, hipersensibilidad pélvica, incontinencia urinaria, cistitis, quemaduras, psoriasis, eczema, emesis, úlcera duodenal estomacal 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 éstas.

El dolor puede ser agudo o crónico. Mientras el dolor agudo se resuelve habitualmente de forma espontánea, el dolor crónico persiste durante 3 meses o más y puede dar lugar 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 desencadenarse por varios estímulos físicos o químicos y las neuronas sensoriales que median la respuesta a este estímulo dañino se denominan "nociceptores". Los nociceptores son neuronas aferentes sensoriales primarias (fibras C y Aδ) que se activan por una amplia variedad de estímulos nocivos incluyendo modalidades química, mecánica, térmica y de protones (pH<6). Los nociceptores son los nervios que sienten y responden a partes del cuerpo que sufren el daño. Producen una señal de irritación de tejido, daño inminente o daño real. Cuando se activan, transmiten señales de dolor (mediante los nervios periféricos así como la médula espinal) al cerebro.

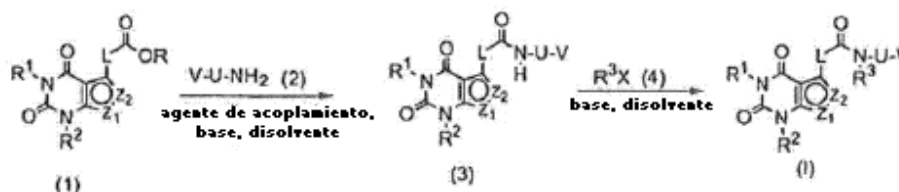
El dolor crónico puede clasificarse como nociceptivo o neuropático. El dolor nociceptivo incluye dolor inducido por daño en tejidos y dolor inflamatorio tal como el asociado con la artritis. El dolor neuropático está causado por daño en los nervios sensoriales del sistema nervioso periférico o central y se mantiene por un procesamiento somatosensorial aberrante. El dolor típicamente está bien localizado, es constante y frecuentemente con una calidad dolorosa o pulsátil. El dolor visceral es el subtipo de dolor nociceptivo que implica a los órganos internos. Tiende a ser episódico y poco localizado. El dolor nociceptivo está habitualmente limitado en el tiempo, lo que significa que cuando el daño en el tejido cicatriza, el dolor típicamente se resuelve (la artritis es una excepción importante ya que no está limitada en el tiempo).

Métodos Generales de Preparación

Los compuestos de la fórmula general (I), (Ia), (Ib) y (Ic) y los ejemplos específicos pueden prepararse por los métodos descritos más adelante en los Esquemas 1-8. Además, en los esquemas sintéticos siguientes, en los que se mencionan ácidos, bases, reactivos, agentes de acoplamiento, disolventes, etc específicos, se entiende que pueden usarse otros ácidos, bases, reactivos, agentes de acoplamiento, etc adecuados y están incluidos en el alcance de la presente invención. Los compuestos obtenidos usando las secuencias de reacción generales pueden tener una pureza insuficiente. Estos compuestos pueden purificarse usando cualquiera de los métodos para la purificación de compuestos orgánicos conocidos para los expertos en la técnica, por ejemplo, cristalización o cromatografía en columna de gel de sílice o alúmina usando diferentes disolventes en proporciones adecuadas. Todos los estereoisómeros posibles están previstos en el alcance de esta invención.

Una estrategia general para la síntesis de fuopirimidinil acetamidas de la fórmula general (I), en la que Z₁, Z₂, R¹, R², R³, U, V y L son como se han definido anteriormente en la descripción se prepara como se describe en el Esquema 1. La reacción de acoplamiento de los compuestos de la fórmula (1) (en la que R es hidrógeno o alquilo) con aminas de la fórmula (2) en presencia de un agente de acoplamiento adecuado tal como hidrocloreuro de 1-etil-3-(3'-dimetilaminopropil)carbodiimida (EDCI) y base en un disolvente adecuado proporciona los compuestos de la fórmula (3). La N-alquilación selectiva de los compuestos de la fórmula (3) en la que X es halógeno, con un agente alquilante adecuado de la fórmula (4) en presencia de base en un disolvente adecuado proporciona los compuestos de la fórmula general (I).

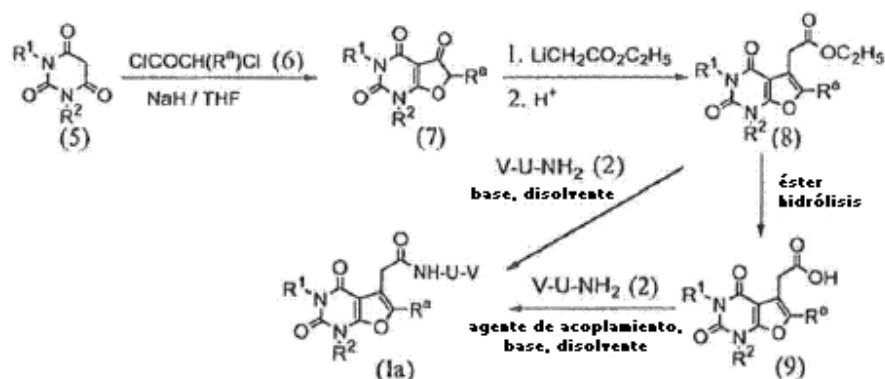
Esquema 1



Una estrategia general para la síntesis de furo[2,3-d]pirimidinil acetamidas de fórmula (Ia) en el que R³ es hidrógeno y U, V, R¹ y R² son como se han definido anteriormente se prepara como se muestra en el Esquema 2. La reacción de acoplamiento del derivado ácido 1,3-dialquilbarbitúrico de la fórmula (5) con derivado cloruro de cloroacetilo (6) en presencia de una base adecuada como hidruro de sodio y en un disolvente adecuado como THF proporciona 5-(cloroacetil)-6-hidroxi-1,3-dialquilpirimidina-2,4(1H,3H)-diona como un intermedio que, después de ciclación en presencia de trietilamina, proporciona furo[2,3-d]pirimidinatriona de fórmula (7). Una estrategia similar la describe Strekowski, L. *et al.* en *J. Heterocyclic Chem.* 2001, 38, 359-363. Los compuestos furo[2,3-d]pirimidinatriona de fórmula (7) se convirtieron en éster de furo[2,3-d]pirimidinatriona de compuestos de fórmula general (8) por reacción con la sal de litio de acetato de etilo (generada a partir de acetato de etilo seco y bis(trimetilsilil)amida de litio [LHMDS]) seguido de deshidratación e isomerización bajo condiciones ácidas. El acoplamiento directo de los compuestos de la fórmula general (8) con las aminas apropiadas de fórmula (2) usando una base adecuada (por ejemplo, hidruro de sodio) y en un disolvente adecuado (por ejemplo, tolueno, tetrahidrofurano) proporciona los compuestos de la fórmula general (Ia).

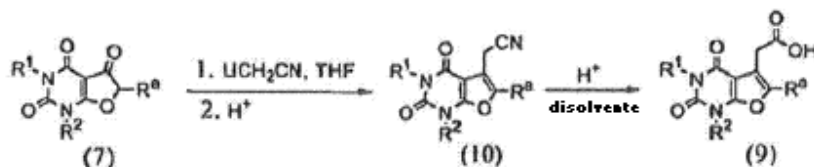
Alternativamente, los compuestos de la fórmula general (1a) pueden prepararse en dos etapas por la hidrólisis de (8) en condiciones básicas para proporcionar el ácido carboxílico (9), seguido del acoplamiento con la amina de la fórmula general (2) usando agentes de acoplamiento adecuados [por ejemplo, hidrocloreto de *N*-etil-*N'*-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (EDCI), hexafluorofosfato de benzotriazol-1-iloxitris (dimetilamino) fosfonio [BOP] en un disolvente o mezcla de disolventes adecuada (por ejemplo, *N,N*-dimetilformamida, tetrahydrofurano, diclorometano, etc. para proporcionar los compuestos de la fórmula general (1a).

Esquema 2



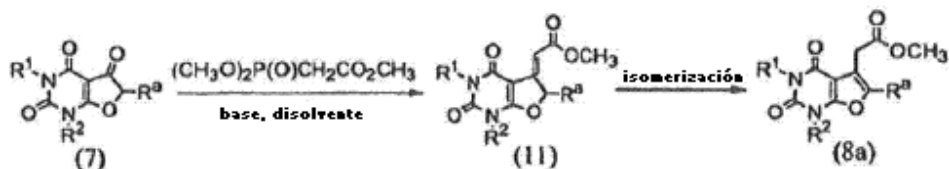
Alternativamente, el intermedio ácido carboxílico de la fórmula general (9) puede prepararse como se describe en el esquema 3. Así, la reacción de cianometil litio con furo[2,3-*d*]pirimidinatriona de fórmula (7) (en la que R^a es hidrógeno o alquilo) en un disolvente adecuado proporciona furo[2,3-*d*]pirimidinil acetonitrilo de la fórmula (10). Este intermedio bajo hidrólisis en condiciones ácidas proporciona los intermedios de la fórmula (9) requeridos para la síntesis de los compuestos de la fórmula general (1a).

Esquema 3



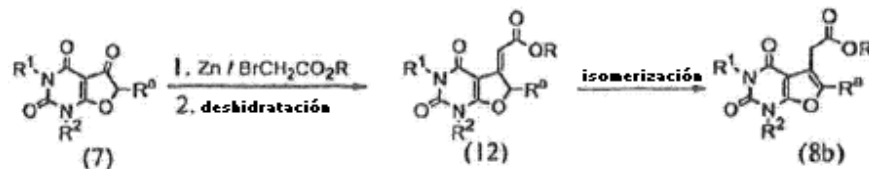
El éster de furo[2,3-*d*]pirimidinadiona de la fórmula (8a) en la que R^a es hidrógeno o alquilo también puede prepararse mediante una reacción de Wittig sobre el intermedio (7) como se muestra en el Esquema 4. Así, la reacción del intermedio (7) con fosonoacetato de trimetil en presencia de una base adecuada tal como hidruro de sodio, *tert*-butoxido de potasio o *n*-butil litio en un disolvente adecuado (por ejemplo, tetrahydrofurano, dimetilsulfóxido) proporciona el éster de la fórmula (11). El éster (11) se isomeriza en condiciones ácidas para proporcionar los intermedios de la fórmula (8a) útiles para la preparación de los compuestos de la presente invención representados por la fórmula (1a).

Esquema 4



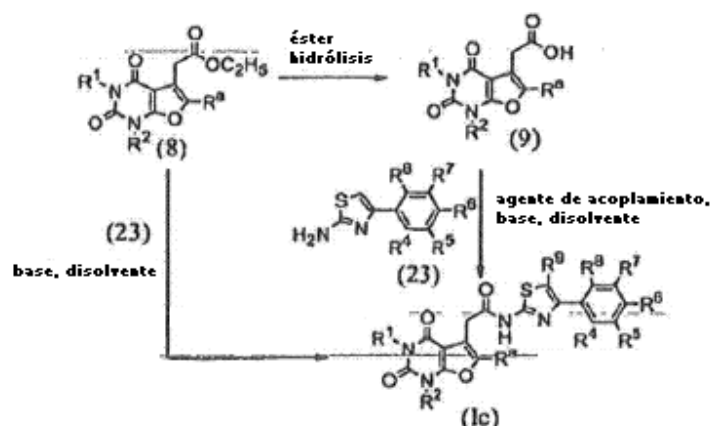
Otra estrategia para la preparación de intermedios de la fórmula general (8b) se proporciona en el Esquema 5. Así, la reacción de Reformatsky sobre el intermedio (7) (en el que R^a es hidrógeno o alquilo) usando $\text{BrZnCH}_2\text{CO}_2\text{R}$ en el que R es alquilo (preparado a partir de Zn y $\text{BrCH}_2\text{CO}_2\text{R}$) seguido de la deshidratación in situ del intermedio carbinol proporciona el intermedio (12). La isomerización del doble enlace del intermedio (12) en condiciones ácidas proporciona el intermedio éster (8b).

Esquema 5



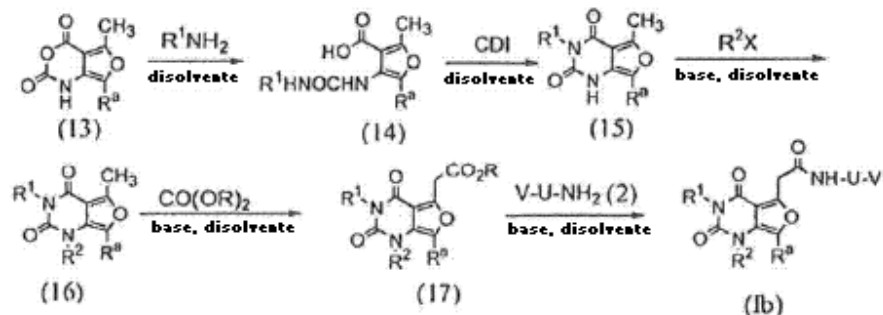
La estrategia general para la síntesis del compuesto de fórmula (1c) (en la que R^a es hidrógeno o metilo y R¹, R², R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸, y R⁹ son como se han definido anteriormente) se representa en el esquema 6. El acoplamiento directo de los compuestos de la fórmula general (8) con las aminas apropiadas de fórmula (23) usando una base adecuada (por ejemplo, hidruro de sodio) y en un disolvente adecuado (por ejemplo, tolueno, tetrahidrofurano) proporciona los compuestos de la fórmula general (1c). Alternativamente, los compuestos de la fórmula general (1c) pueden prepararse en dos etapas por la hidrólisis de (8) en condiciones básicas para proporcionar el ácido carboxílico (9), seguido de su acoplamiento con la amina de la fórmula general (23) usando agentes de acoplamiento adecuados (por ejemplo, hidrocloreto de *N*-etil-*N'*-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (EDCI), hexafluorofosfato de benzotriazol-1-iloxitris (dimetilamino) fosfonio [BOP]) en un disolvente o mezcla de disolventes adecuada (por ejemplo, *N,N*-dimetilformamida, tetrahidrofurano, diclorometano, etc. para proporcionar los compuestos de la fórmula general (1c).

Esquema 6



Una estrategia general para la síntesis de furo[3,4-*d*]pirimidinil acetamidas de fórmula (1b) en la que R^a, U, V, R¹ y R² son como se han definido anteriormente se prepara como se muestra en el Esquema 7. 5-Metil-4*H*-furo[3,4-*d*][1,3]oxazina-2,4(1*H*)-diona de la fórmula (13) puede prepararse según el procedimiento descrito por Press, J.B., *et al. Eur. J. Med. Chem.* 1989, 24, 627-630, partiendo de 2-metilfuran-3,4-dicarboxilato de dialquilo. El intermedio de la fórmula (1) se trata con alquil amina de la fórmula R¹-NH₂ para proporcionar el derivado urea (14) mediante una reacción de apertura de anillo. La ciclación del intermedio (14) usando 1,1'-carbonildiimidazol (CDI) en un disolvente adecuado seguido de alquilación con R²X en presencia de un disolvente adecuado proporciona 3,5-dialquilmfuro[3,4-*d*]pirimidina-2,4(1*H*,3*H*)-diona de la fórmula (16) a través del intermedio (15). El intermedio (16) se desprotona con una base fuerte tal como hidruro de sodio o *n*-butil litio y se hace reaccionar con carbonato de dialquilo para proporcionar el éster (17). La reacción de acoplamiento del éster de la fórmula (17) con aminas apropiadas de fórmula (2) en presencia de una base adecuada tal como hidruro de sodio en presencia de un disolvente adecuado tal como tolueno o xileno seco proporciona los compuestos de fórmula general (1b).

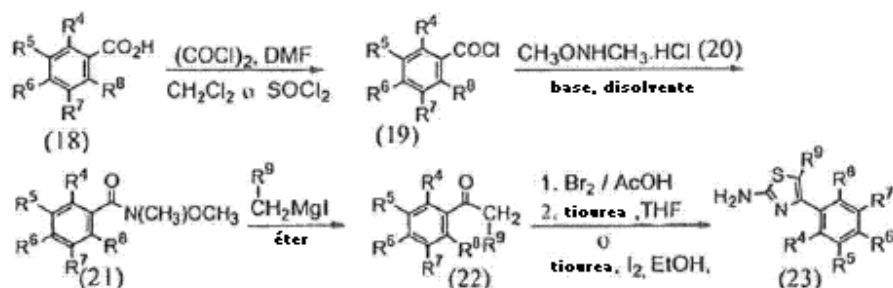
Esquema 7



Una estrategia general para la síntesis de 2-amino-4-aryl tiazoles sustituidos de la fórmula (23) (en la que R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸ y R⁹ son como se han definido anteriormente) a partir de derivados de ácido benzoico se proporciona en el Esquema 8. Así, el ácido benzoico de fórmula (18) se convirtió en el cloruro de ácido correspondiente de fórmula (19) usando cloruro de oxalilo en presencia de cantidades catalíticas de DMF en diclorometano seco. El cloruro de ácido de fórmula (19) se convirtió en la amida Weinreb correspondiente de fórmula (21) por tratamiento con hidrocloreto de *N,O*-dimetilhidroxilamina de fórmula (20) en presencia de una base adecuada tal como trietilamina. La adición de yoduro de metil magnesio a la amida Weinreb de fórmula (21) rindió el derivado de acetofenona de fórmula (22).

La conversión del derivado de acetofenona de fórmula (22) en 2-amino-4-aryl tiazol de la fórmula (23) puede efectuarse mediante dos estrategias (Esquema 8). En el primer caso, la acetofenona se convirtió en el bromuro de fenacilo correspondiente, que a su vez se hizo reaccionar con tiourea en un disolvente adecuado tal como tetrahidrofurano en condición de reflujo. Alternativamente, el derivado de acetofenona de fórmula (22) puede convertirse en 2-amino-4-aryl tiazol (23) en una etapa por 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 8



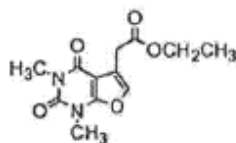
Experimental

A no ser que se indique otra cosa, el procesamiento incluye la distribución de la mezcla de reacción entre la fase orgánica y acuosa indicado entre paréntesis, separación de las capas y secado de la capa orgánica sobre sulfato de sodio, filtración y evaporación del disolvente. La purificación, a no ser que se mencione otra cosa, incluye la purificación por técnicas de cromatografía en gel de sílice, usando generalmente la mezcla acetato de etilo/éter de petróleo de una polaridad adecuada como la fase móvil. El uso de un sistema eluyente diferente se indica entre paréntesis. Las abreviaturas siguientes se usan en el texto: DMSO-*d*₆: Hexadeuterodimetil sulfóxido; DMF: *N,N*-dimetilformamida; J: Constante de acoplamiento en unidades de Hz; RT o rt: temperatura ambiente (22-26°C); Aq.: acuoso; AcOEt: acetato de etilo; equiv. o eq.: equivalentes.

Intermedios

Intermedio 1

(1,3-Dimetil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidrofuro[2,3-*d*]pirimidin-5-il)acetato de etilo

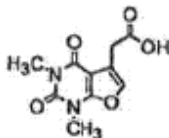


Etapa 1: (2Z)-(1,3-Dimetil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydrofuro[2,3-*d*]pirimidin-5(6*H*)-iliden)acetato de etilo O (5-hidroxi-1,3-dimetil-2,4-dioxo-1,2,3,4,5,6-hexahidrofuro[2,3-*d*]pirimidin-5-il)acetato de etilo: Se enfrió THF anhidro (50,0 ml) hasta -78°C. Se añadió una disolución de bis(trimetilsilil)amida de litio (LiHMDS) (1,0 M en THF, 4,692 g, 28,038 mmoles) bajo atmósfera de nitrógeno. Después, se añadió acetato de etilo seco (2,358 g, 26,763 mmoles) y la mezcla resultante se agitó a la misma temperatura durante 1 h. Se añadió una disolución de 1,3-dimetilfuro[2,3-*d*]pirimidina-2,4,5(1*H*,3*H*,6*H*)-triona (5,0 g, 25,489 mmoles) en una mezcla de THF y diclorometano (1:3, 80,0 ml) gota a gota a la disolución anterior y la mezcla resultante se agitó a -78°C durante 2,5 h. La mezcla de reacción se acidificó con 1 N HCl (75,0 ml). Se permitió que la temperatura subiera gradualmente hasta alcanzar la temperatura ambiente y se extrajo con acetato de etilo. Los extractos orgánicos se lavaron con disolución salina concentrada (50,0 ml), se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro y se filtraron. El filtrado se evaporó bajo presión reducida y el residuo obtenido se purificó con cromatografía en columna usando 2% metanol en cloroformo para obtener 2,1 g de (2Z)-(1,3-dimetil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydrofuro[2,3-*d*]pirimidin-5(6*H*)-iliden)acetato de etilo como un sólido blanco; ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 1,29 (t, *J*= 7,2 Hz, 3H), 3,35 (s, 3H), 3,45 (s, 3H), 4,17 (q, *J*= 7,5 Hz, 2H), 6,37 (s, 1H). La elución adicional con cantidades crecientes de metanol en cloroformo proporciona 750 mg de (5-hidroxi-1,3-dimetil-2,4-dioxo-1,2,3,4,5,6-hexahidrofuro[2,3-*d*]pirimidin-5-il)acetato de etilo como un sólido marrón claro; ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 1,33 (t, *J*= 7,2 Hz, 3H), 3,39 (s, 3H), 3,54 (s, 3H), 4,08 (s, 2H), 4,27 (q, *J*= 7,5 Hz, 2H), 4,77 (s, 1H); APCI-MS (*m/z*) 267,09 (M+H)⁺.

Etapa 2: (1,3-Dimetil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydrofuro[2,3-*d*]pirimidin-5-il)acetato de etilo: Una mezcla del intermedio de la Etapa 1 (1,1 g, 4,131 mmoles) y ácido acético glacial (20,0 ml) se puso a reflujo durante 4 h. El exceso de ácido se evaporó en vacío y el residuo obtenido después de la evaporación del disolvente se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice usando 2% metanol en cloroformo para obtener 930 mg del producto como un sólido blanco; ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 1,19 (t, *J*= 7,5 Hz, 3H), 3,18 (s, 3H), 3,41 (s, 3H), 3,68 (s, 2H), 4,09 (q, *J*= 7,2 Hz, 2H), 7,58 (s, 1H); APCI-MS (*m/z*) 267,13 (M+H)⁺.

Intermedio 2

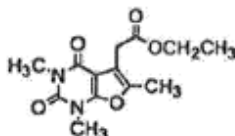
Ácido (1,3-dimetil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydrofuro[2,3-*d*]pirimidin-5-il)acético



A una disolución agitada del Intermedio 1 (150 mg, 0,563 mmoles) en una mezcla de THF (2,0 ml) y agua (1,0 ml) se añadió LiOH·H₂O (36 mg, 0,845 mmoles). La mezcla se agitó durante 30 min, a temperatura ambiente. El residuo obtenido después de la evaporación del disolvente se acidificó con 1 N HCl (pH 4) y se extrajo con acetato de etilo (2 x 50 ml). Los extractos combinados de acetato de etilo se lavaron con agua (2 x 15 ml) y se secaron (Na₂SO₄). La evaporación del disolvente bajo presión reducida rindió 70 mg del producto como un sólido blanquecino; ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 3,19 (s, 3H), 3,50 (s, 3H), 3,60 (s, 2H), 7,56 (s, 1H), 12,43 (br s, 1H); APCI-MS (*m/z*) 239,06 (M+H)⁺.

Intermedio 3

(1,3,6-Trimetil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydrofuro[2,3-*d*]pirimidin-5-il)acetato de etilo

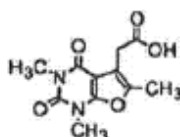


El compuesto del título se preparó según el procedimiento descrito en el Intermedio 1 usando 1,3,6-trimetilfuro[2,3-*d*]pirimidina-2,4,5(1*H*,3*H*,6*H*)-triona (5,0 g, 23,788 mmoles) en lugar de 1,3-dimetilfuro[2,3-*d*]pirimidina-2,4,5(1*H*,3*H*,6*H*)-triona en la primera etapa para proporcionar 1,565 g del producto como un sólido blanco; ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ

1,28 (t, $J = 7,5$ Hz, 3H), 2,28 (s, 3H), 3,35 (s, 3H), 3,52 (s, 3H), 3,64 (s, 2H), 4,19 (q, $J = 7,2$ Hz, 2H); APCI-MS (m/z) 281,05 ($M+H$)⁺.

Intermedio 4

Ácido (1,3,6-trimetil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidrofuro[2,3-*d*]pirimidin-5-il)acético



5

La saponificación del Intermedio 3 (150 mg, 0,535 mmoles) usando LiOH (34 mg, 0,802 mmoles) en una mezcla de THF (4,0 ml) y agua (1,0 ml) como se ha descrito en el Intermedio 2 rindió 60 mg del compuesto del título como un sólido blanco; ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 2,27 (s, 3H), 3,17 (s, 3H), 3,39 (s, 3H), 3,55 (s, 2H), 12,32 (br s, 1H); APCI-MS (m/z) 253,09 ($M+H$)⁺.

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

Método 1:

Se añadió a una disolución de derivado acetofenona (1,0 equiv) en ácido acético glacial (5 vol) 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 disolución salina concentrada y se secó sobre Na₂SO₄. El producto crudo obtenido después de concentrar se disolvió en THF seco (10 volúmenes) y se añadió tiourea (2,0 equiv) y se puso a reflujo toda la noche. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con disolución de tiosulfato de sodio y la capa orgánica se trató con 1 N HCl para resultar en la formación de sal de la amina. La sal precipitada se recogió por filtración. La sal se trató con disolución saturada de NaHCO₃ para regenerar la amina. La mezcla se extrajo con diclorometano (2 x 50 ml) y los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua y disolución salina concentrada. El disolvente se evaporó bajo presión reducida para rendir el derivado 2-amino-4-aril tiazol.

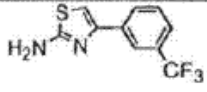
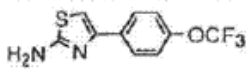
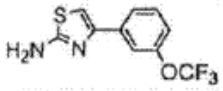
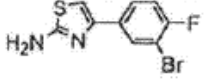
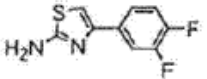
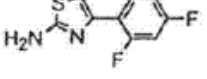
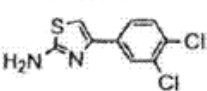
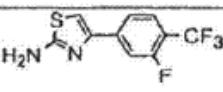
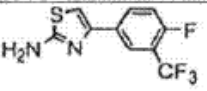
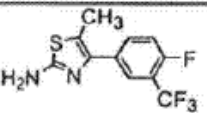
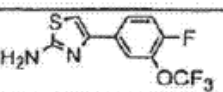
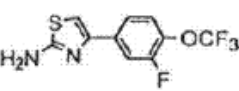
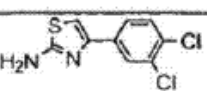
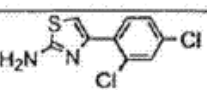
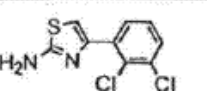
Método 2:

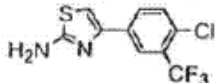
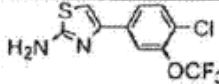
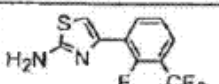
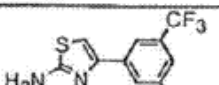
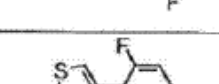
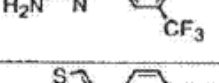
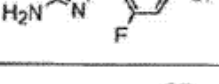
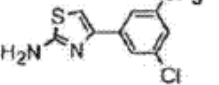
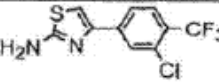
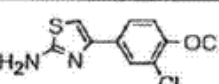
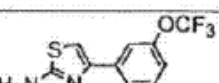
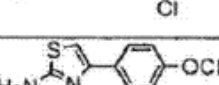
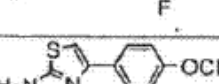
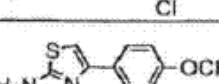
Una disolución de derivado de acetofenona (1,0 equiv), tiourea (2,0 equiv) y yodo (1,0 equiv) en etanol seco (5 volúmenes) se puso a reflujo durante 24 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y las capas se separaron. La capa orgánica se lavó con disolución de tiosulfato de sodio para eliminar el yodo. La disolución de acetato de etilo se trató con 1 N HCl y la sal precipitada se recogió por filtración. La amina libre se regeneró como se ha descrito en el Método 1 proporcionado anteriormente.

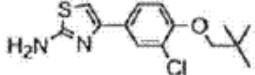
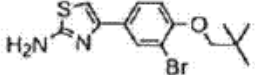
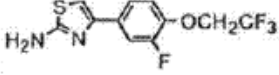
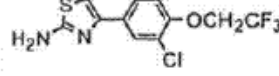
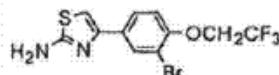
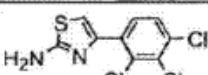
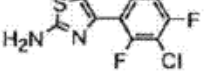
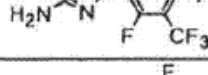
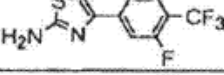
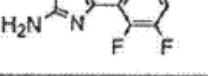
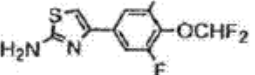
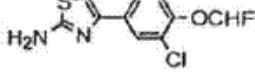
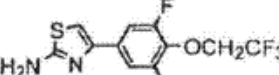
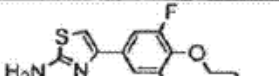
Todos los derivados 2-amino-4-aril tiazol se prepararon por el Método 1 o el Método 2 partiendo de las aril alquil cetonas apropiadas. La información sobre la estructura y los datos de caracterización para los intermedios seleccionados se proporcionan en la Tabla 1.

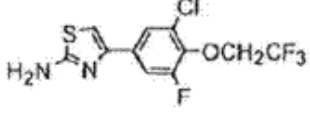
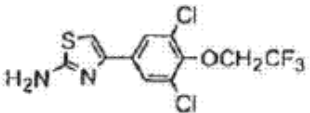
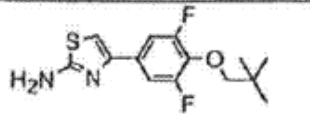
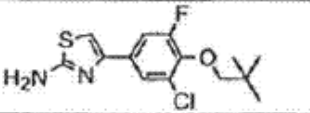
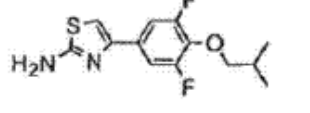
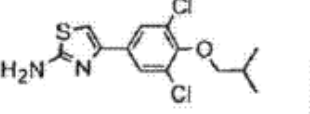
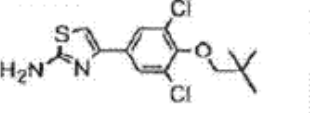
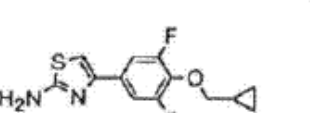
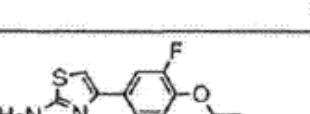
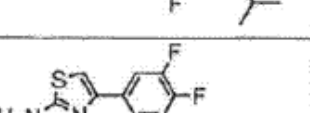
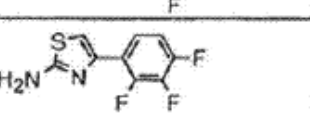
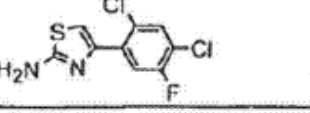
30 Tabla 1: Detalles estructurales y datos de ¹H RMN de intermedios 2-aminotiazol seleccionados

Sr. No.	Estructura	Fórmula Mol. (Peso Mol.)	¹ H RMN (δ ppm, 300 MHz)
1.		C ₄ H ₃ F ₃ N ₂ S 168.14	DMSO- <i>d</i> ₆ : 7.26 (s, 1H), 7.42 (br. s, 2H)
2.		C ₁₃ H ₁₆ N ₂ S 232.25	DMSO- <i>d</i> ₆ : 0.86 (d, $J = 6.6$ Hz, 6H), 1.86-1.76 (m, 1H), 2.43 (d, $J = 6.9$ Hz, 2H), 6.92 (s, 1H), 7.03 (br s, 2H), 7.13 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 7.68 (d, $J = 7.8$ Hz, 2H)
3.		C ₁₀ H ₇ F ₃ N ₂ S 244.24	DMSO- <i>d</i> ₆ : 7.16 (br s, 2H), 7.24 (s, 1H), 7.69 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 7.97 (d, $J = 7.8$ Hz, 2H)

4.		$C_{10}H_7F_3N_2S$ 244.24	$CDCl_3$: 5.02 (br. s, 2H), 6.79 (s, 1H), 7.50-7.42 (m, 2H), 7.91 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 8.12-8.06 (m, 1H)
5.		$C_{13}H_{10}N_2S$ 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).
6.		$C_{10}H_6F_4N_2S$ 262.24	$CDCl_3$: 5.08 (br s, 2H), 6.75 (s, 1H), 7.10 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.36 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.68-7.61 (m, 2H)
7.		$C_9H_6BrFN_2S$ 273.13	$DMSO-d_6$: 7.12-7.18 (m, 1H + 2H), 7.37 (t, J = 9.0 Hz, 1H), 7.80-7.86 (m, 1H), 8.06-8.12 (m, 1H)
8.		$C_9H_6F_2N_2S$ 212.22	$CDCl_3$: 4.98 (br s, 2H), 6.66 (s, 1H), 7.18-7.07 (m, 1H), 7.48-7.43 (m, 1H), 7.60-7.53 (m, 1H)
9.		$C_9H_6F_2N_2S$ 212.22	$CDCl_3$: 5.04 (br s, 2H), 6.93-6.80 (m, 3H), 8.04-7.95 (m, 1H)
10.		$C_9H_6Cl_2N_2S$ 245.13	$CDCl_3$: 7.85 (s, 1H); 7.56 (dd, J = 8.4 Hz, 2.1, 1H); 7.39 (d, J = 8.4 Hz, 1H); 6.72 (s, 1H); 5.01 (br s, 2H).
11.		$C_{10}H_6F_4N_2S$ 262.23	$DMSO-d_6$: 7.24 (br s, 2H), 7.40 (s, 1H), 7.88-7.73 (m, 3H)
12.		$C_{10}H_6F_4N_2S$ 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)
13.		$C_{11}H_8F_4N_2S$ 276.25	$DMSO-d_6$: 2.34 (s, 3H), 6.92 (br s, 2H), 7.53 (t, J = 9.6 Hz, 1H), 7.88-7.94 (m, 2H)
14.		$C_{10}H_6F_4N_2OS$ 278.23	$DMSO-d_6$: 7.18 (br. s, 3H), 7.50 (t, J = 8.7 Hz, 1H), 7.92-7.85 (m, 2H)
15.		$C_{10}H_6F_4N_2OS$ 278.23	$DMSO-d_6$: 7.18 (br.s, 2H), 7.24 (s, 1H), 7.55 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.73 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.87-7.80 (m, 1H)
16.		$C_9H_6Cl_2N_2S$ 245.13	$CDCl_3$: 5.01 (br.s, 2H), 6.72 (s, 1H), 7.39 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.56 (dd, J = 8.4 Hz, 2.1 Hz, 1H), 7.85 (s, 1H)
17.		$C_9H_6Cl_2N_2S$ 245.13	$CDCl_3$: 5.02 (br s, 2H), 7.26 (s, 1H); 7.06 (s, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.72 (d, J = 8.1 Hz, 1H)
18.		$C_9H_6Cl_2N_2S$ 245.13	$DMSO-d_6$: 7.04-7.08 (m, 1H+2H), 7.38 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.58 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 7.73 (d, J = 7.8 Hz, 1H)

19.		$C_{10}H_6ClF_3N_2S$ 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)
20.		$C_{10}H_6ClF_3N_2OS$ 278.68	DMSO- d_6 : 7.20 (br s, 2H), 7.27 (s, 1H), 7.67 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.82-7.91 (m, 2H)
21.		$C_{10}H_6F_4N_2S$ 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), 8.28-8.21 (m, 1H)
22.		$C_{10}H_6F_4N_2OS$ 263.23	DMSO- d_6 : 7.23 (br. s, 2H), 7.41 (s, 1H), 7.62-7.52 (m, 1H), 7.97-7.87 (m, 1H)
23.		$C_{10}H_6F_4N_2S$ 262.23	$CDCl_3$: 7.13 (s, 1H), 7.26 (br.s, 2H), 7.58-7.50 (m, 1H), 7.73-7.65 (m, 1H), 8.36-8.29 (m, 1H)
24.		$C_{10}H_6F_4N_2S$ 262.23	$CDCl_3$: 5.00 (br. s, 2H), 7.13 (s, 1H), 7.37-7.30 (m, 1H), 7.42 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 8.15 (t, $J = 7.2$ Hz, 1H)
25.		$C_{10}H_6ClF_3N_2S$ 278.68	DMSO- d_6 : 7.25 (br. s, 2H), 7.46 (s, 1H), 7.73 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 8.17 (s, 1H)
26.		$C_{10}H_6ClF_3N_2S$ 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)
27.		$C_{10}H_6ClF_3N_2OS$ 293.98	DMSO- d_6 : 7.19 (br s, 2H), 7.57 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.86 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 8.05 (s, 1H)
28.		$C_{10}H_6ClF_3N_2OS$ 293.98	DMSO- d_6 : 7.21 (br s, 2H), 7.36 (s, 1H), 7.41 (s, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.90 (s, 1H)
29.		$C_{10}H_7F_3N_2OS$ 260.24	DMSO- d_6 : 7.12 (br s, 3H), 7.23 (t, $J = 73.2$ Hz, 1H), 7.33 (t, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.75-7.62 (m, 2H)
30.		$C_{10}H_7ClF_2N_2OS$ 275.99	DMSO- d_6 : 6.94 (s, 1H), 7.04-7.15 (m, 3H), 7.61-7.51 (m, 2H)
31.		$C_{10}H_7BrF_2N_2OS$ 321.14	DMSO- d_6 : 7.13 (br s, 3H), 7.28 (t, $J = 73.2$ Hz, 1H), 7.33 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.84 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 8.13 (s, 1H)
32.		$C_{14}H_{17}FN_2OS$ 280.36	DMSO- d_6 : 1.00 (s, 9H), 3.71 (s, 2H), 6.95 (s, 1H), 7.05 (br s, 2H), 7.15 (t, $J = 8.7$ Hz, 1H), 7.52-7.62 (m, 2H)

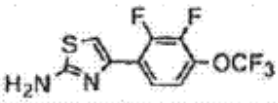
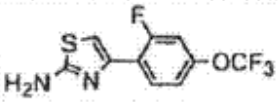
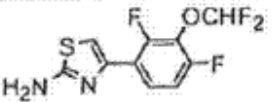
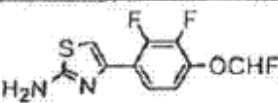
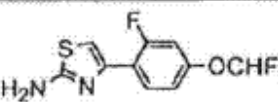
33.		$C_{14}H_{17}ClN_2OS$ 296.82	DMSO- d_6 : 1.03 (s, 9H), 3.72 (s, 2H), 6.97 (s, 1H), 7.07-7.15 (m, 1H + 2H), 7.70 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H), 7.84 (s, 1H)
34.		$C_{14}H_{17}BrN_2OS$ 341.27	DMSO- d_6 : 1.04 (s, 9H), 3.37 (s, 2H), 7.00 (s, 1H), 7.05 (br s, 2H), 7.70-7.76 (m, 2H), 7.99 (s, 1H)
35.		$C_{11}H_8F_4N_2OS$ 292.25	$CDCl_3$: 7.57-7.46 (m, 2H), 7.02 (t, $J = 8.4$, 1H); 6.66 (s, 1H); 5.08 (br s, 2H); 4.43 (q, $J = 8.4$ Hz, 2H)
36.		$C_{11}H_8ClF_3N_2OS$ 308.71	DMSO- d_6 : 4.88 (q, $J = 8.7$ Hz, 2H), 7.07-7.11 (m, 1H+2H), 7.27 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 7.75 (d, $J = 6.9$ Hz, 1H), 7.89 (s, 1H)
37.		$C_{11}H_8BrF_3N_2OS$ 353.16	DMSO- d_6 : 4.87 (q, $J = 8.7$ Hz, 2H), 7.07-7.15 (m, 1H+2H), 7.23 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 7.79 (d, $J = 6.9$ Hz, 1H), 8.05 (s, 1H)
38.		$C_9H_5Cl_2N_2S$ 297.57	DMSO- d_6 : 7.10-7.18 (m, 1H + 2H), 7.67 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H), 7.79 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H)
39.		$C_9H_5ClF_2N_2S$ 245.98	DMSO- d_6 : 7.01 (s, 1H), 7.19 (br s, 2H), 7.365 (t, $J = 8.7$ Hz, 1H), 7.95 (q, $J = 6.9$ Hz, 1H)
40.		$C_{10}H_5F_3N_2S$ 280.22	DMSO- d_6 : 7.05 (s, 1H), 7.21 (br s, 2H), 7.43 (t, $J = 9.0$ Hz, 1H), 8.35-8.23 (m, 1H)
41.		$C_{10}H_5F_5N_2S$ 280.22	DMSO- d_6 : 7.29 (br s, 2H), 7.52 (s, 1H), 7.72 (d, $J = 11.7$ Hz, 2H)
42.		$C_9H_5F_3N_2S$ 230.21	DMSO- d_6 : 7.00 (s, 1H), 7.20 (br s, 2H), 7.55-7.67 (m, 1H), 7.80-7.90 (m, 1H)
43.		$C_{10}H_6F_4N_2OS$ 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, $J = 9.0$ Hz, 2H)
44.		$C_{10}H_6Cl_2F_2N_2OS$ 311.14	DMSO- d_6 : 7.14 (t, $J = 71.7$ Hz, 1H), 7.20 (br s, 2H), 7.33 (s, 1H), 7.56 (s, 2H)
45.		$C_{11}H_7F_5N_2OS$ 310.24	DMSO- d_6 : 4.82 (q, $J = 9.0$ Hz, 2H), 7.16 (br s, 2H), 7.21 (s, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.59 (s, 1H)
46.		$C_{12}H_9F_5N_2OS$ 324.27	DMSO- d_6 : 2.50 (s, 2H), 4.80 (q, $J = 8.7$ Hz, 2H), 7.16-7.22 (m, 1H+2H), 7.58 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H)

47.		$C_{11}H_7ClF_4N_2OS$ 326.70	DMSO- d_6 : 4.80 (q, $J = 8.7$ Hz, 2H), 7.17 (br s, 2H), 7.23 (s, 1H) 7.67-7.77 (m, 2H)
48.		$C_{11}H_7Cl_2F_3N_2OS$ 343.15	DMSO- d_6 : 4.72 (q, $J = 8.7$ Hz, 2H), 7.18 (br s, 2H), 7.28 (s, 1H) 7.91 (s, 2H)
49.		$C_{14}H_{16}F_2N_2OS$ 298.35	DMSO- d_6 : 1.00 (s, 9H), 3.76 (s, 2H), 7.12-7.18 (m, 1H+2H), 7.48-7.58 (m, 2H)
50.		$C_{14}H_{16}ClF_2N_2OS$ 314.81	DMSO- d_6 : 1.02 (s, 9H), 3.74 (s, 2H), 7.12-7.18 (m, 1H+2H), 7.61-7.68 (m, 1H), 7.71 (s, 1H)
51.		$C_{13}H_{14}F_2N_2OS$ 284.33	DMSO- d_6 : 0.97 (d, $J = 6.6$ Hz, 6H), 1.94-2.00 (m, 1H), 3.87 (d, $J = 6.3$ Hz, 2H), 7.12-7.18 (m, 1H+2H), 7.22 (s, 1H), 7.87 (s, 1H)
52.		$C_{13}H_{14}Cl_2N_2OS$ 317.23	DMSO- d_6 : 1.04 (d, $J = 6.6$ Hz, 6H), 1.98-2.14 (m, 1H), 3.75 (d, $J = 6.3$ Hz, 2H), 7.12-7.18 (m, 1H+2H), 7.50 (s, 1H), 7.55 (s, 1H)
53.		$C_{14}H_{16}Cl_2N_2OS$ 331.26	DMSO- d_6 : 1.07 (s, 9H), 3.67 (s, 2H), 7.90 (s, 1H), 7.99 (s, 2H), 12.72 (br s, 2H)
54.		$C_{13}H_{12}F_2N_2OS$ 282.31	$CDCl_3$: 0.31-0.25 (m, 2H), 0.61-0.56 (m, 2H), 1.28-1.22 (m, 1H), 3.97 (d, $J = 6.9$ Hz, 2H), 5.01 (br s, 2H), 6.66 (s, 1H), 7.29 (s, 1H), 7.33 (s, 1H)
55.		$C_{14}H_{16}F_2N_2OS$ 298.35	DMSO- d_6 : 0.92 (d, $J = 6.6$ Hz, 6H), 1.58 (q, $J = 6.6$ Hz, 2H), 1.75-1.83 (m, 1H), 4.08-4.15 (m, 2H), 7.10-7.16 (m, 3H), 7.48-7.55 (m, 2H)
56.		$C_9H_5F_3N_2S$ 230.21	DMSO- d_6 : 7.16-7.21 (m, 1H+2H), 7.63-7.73 (m, 2H)
57.		$C_9H_5F_3N_2S$ 230.21	DMSO- d_6 : 6.99 (s, 1H), 7.20 (br s, 2H), 7.35 (q, $J = 9.3$ Hz, 1H), 7.33 (q, $J = 6.6$ Hz, 1H)
58.		$C_9H_5Cl_2FN_2S$ (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)

Además debe indicarse que varios 2-amino-4-aryl tiazoles sustituidos con flúor pueden prepararse usando la estrategia descrita en el Esquema 8 siguiendo el Método 1 o el Método 2 partiendo del ácido benzoico fluorado o acetofenona fluorada apropiados. En la Tabla 2 se proporcionan unos pocos ejemplos de dichos intermediarios aminotiazol.

Tabla 2: Estructura de 2-amino-4-ariltiazoles sustituidos con flúor.

S No	Estructura	Nombre	Fórmula Mol.	(Peso Mol.)
1.		4-[2,6-difluoro-4-(trifluorometil)fenil]-1,3-tiazol-2-amina	$C_{10}H_5F_5N_2S$	280.22
2.		4-[2,5-difluoro-4-(trifluorometoxifenil)-1,3-tiazol-2-amina	$C_{10}H_5F_5N_2OS$	296.22
3.		4-[2,5-difluoro-4-(difluorometoxifenil)-1,3-tiazol-2-amina	$C_{10}H_6F_4N_2OS$	278.23
4.		4-[2,5-difluoro-4-(trifluorometil)fenil]-1,3-tiazol-2-amina	$C_{10}H_5F_5N_2S$	280.22
5.		4-[2,3-difluoro-5-(trifluorometil)fenil]-1,3-tiazol-2-amina	$C_{10}H_5F_5N_2S$	280.22
6.		4-[2,5-difluoro-3-(trifluorometil)fenil]-1,3-tiazol-2-amina	$C_{10}H_5F_5N_2S$	280.22
7.		4-[2,4-difluoro-5-(trifluorometil)fenil]-1,3-tiazol-2-amina	$C_{10}H_5F_5N_2S$	280.22
8.		4-[2,6-difluoro-3-(trifluorometil)fenil]-1,3-tiazol-2-amina	$C_{10}H_5F_5N_2S$	280.22
9.		4-[2,3-difluoro-4-(trifluorometil)fenil]-1,3-tiazol-2-amina	$C_{10}H_5F_5N_2S$	280.22
10.		4-[2,4-difluoro-3-(trifluorometoxi)fenil]-1,3-tiazol-2-amina	$C_{10}H_5F_5N_2OS$	296.22

11.		4-[2,3-difluoro-4-(trifluorometoxi)fenil]-1,3-tiazol-2-amina	C ₁₀ H ₅ F ₅ N ₂ OS	296.22
12.		4-[2-fluoro-4-(trifluorometoxi)fenil]-1,3-tiazol-2-amina	C ₁₀ H ₆ F ₄ N ₂ OS	278.23
13.		4-[2,4-difluoro-3-(difluorometoxi)fenil]-1,3-tiazol-2-amina	C ₁₀ H ₆ F ₄ N ₂ OS	278.23
14.		4-[2,3-difluoro-4-(difluorometoxi)fenil]-1,3-tiazol-2-amina	C ₁₀ H ₆ F ₄ N ₂ OS	278.23
15.		4-[2-fluoro-4-(difluorometoxi)fenil]-1,3-tiazol-2-amina	C ₁₀ H ₇ F ₃ N ₂ OS	260.24

Para una ilustración adicional de los métodos para preparar los compuestos de la presente invención, a continuación se describen los ejemplos siguientes.

Ejemplos

5 Procedimiento general

Método A:

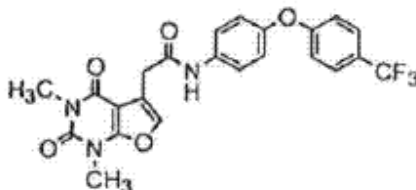
A una disolución agitada de la amina apropiada (1,2 equiv.) en tolueno seco, se añadió hidruro de sodio (1,4 equiv.) y después de agitar durante 30 min a temperatura ambiente, se añadió derivado éster de ácido fupirimidinil acético (1,0 equiv.) y se calentó a reflujo durante 48 h. La mezcla de reacción se concentró y el residuo obtenido se acidificó a pH 6,0 por la adición de 1 N ácido clorhídrico y se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se secaron (Na₂SO₄). El residuo obtenido después de evaporar el disolvente se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice usando una mezcla adecuada de acetato de etilo y éter de petróleo para obtener los productos deseados.

Método B:

A una disolución agitada del derivado ácido fupirimidinil acético (1,0 equiv.) en 1,2-dicloroetano (5 vol.) 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 10-15 min. Se añadió una amina apropiada (1,0 equiv.) y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 48 h. El exceso de disolvente se evaporó y el residuo obtenido se diluyó con acetato de etilo y 2 N HCl. Se separaron dos capas. La capa orgánica se lavó con agua, disolución salina concentrada, se secó (Na₂SO₄) y se filtró. El filtrado se concentró bajo presión reducida y el residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice usando 30% acetato de etilo en éter de petróleo para rendir el compuesto deseado.

Ejemplo 1

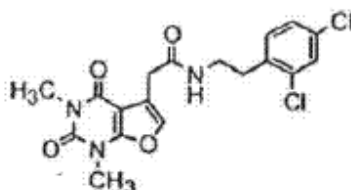
N1-[4-(4-Trifluorometilfenoxi)fenil]-2-(1,3-dimetil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidrofuro[2,3-*d*]pirimidin-5-il)acetamida



El compuesto del título se preparó según el procedimiento general (Método B) por el acoplamiento del Intermedio 2 (60 mg, 0,252 mmoles) con 4-[4-(trifluorometil)fenoxi]anilina (64 mg, 0,252 mmoles) en presencia de hidrocloreto de EDCI (58 mg, 0,302 mmoles), HOBt (10 mg, 0,075 mmoles) y DMAP (3,1 mg, 0,025 mmoles) en 1,2-dicloroetano (5 ml) para proporcionar 17 mg del producto como un sólido blanco; ^1H RMN (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 3,20 (s, 3H), 3,43 (s, 3H), 3,74 (s, 2H), 7,06-7,13 (m, 4H), 7,60-7,73 (m, 5H), 10,27 (br s, 1H); APCI-MS (m/z) 474,40 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Ejemplo 2

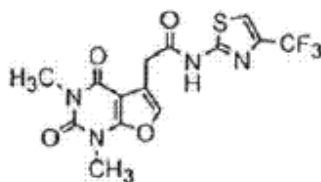
*N*1-[2-(2,4-Diclorofenil)etil]-2-(1,3-dimetil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidrofuro[2,3-*d*]pirimidin-5-il)acetamida



El compuesto del título se preparó según el procedimiento general (Método B) por el acoplamiento del Intermedio 2 (100 mg, 0,420 mmoles) con 2-(2,4-diclorofenil)etanamina (79 mg, 0,415 mmoles) en presencia de hidrocloreto de EDCI (96 mg, 0,504 mmoles), HOBt (17 mg, 0,126 mmoles) y DMAP (5 mg, 0,042 mmoles) en 1,2-dicloroetano (5 ml) para proporcionar 10 mg del producto como un sólido blanco; ^1H RMN (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 2,81 (t, J = 6,6 Hz, 2H), 3,18 (s, 3H), 3,40-3,46 (m, 7H), 7,28 (s, 2H), 7,52 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 8,02 (br s, 1H); APCI-MS (m/z) 410,21 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Ejemplo 3

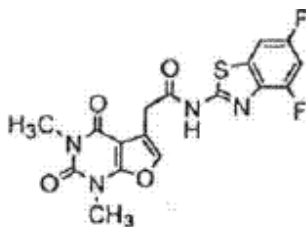
*N*1-[4-(Trifluorometil)-1,3-tiazol-2-il]-2-(1,3-Dimetil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidrofuro[2,3-*d*]pirimidin-5-il)acetamida



El compuesto del título se preparó según el procedimiento general (Método A) por el acoplamiento del Intermedio 1 (80 mg, 0,300 mmoles) con 4-(trifluorometil)-1,3-tiazol-2-amina (60 mg, 0,360 mmoles) en presencia de hidruro de sodio (30 mg, 0,750 mmoles) en tolueno seco (10 ml) para proporcionar 40 mg del producto como un sólido blanquecino; ^1H RMN (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 3,17 (s, 3H), 3,42 (s, 3H), 3,87 (s, 2H), 7,63 (s, 1H), 7,95 (s, 1H), 12,77 (br s, 1H); APCI-MS (m/z) 388,99 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Ejemplo 4

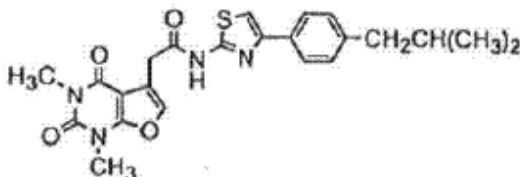
N-(4,6-Difluoro-1,3-benzotiazol-2-il)-2-(1,3-dimetil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidrofuro[2,3-*d*]pirimidin-5-il)acetamida



El compuesto del título se preparó según el procedimiento general (Método A) por el acoplamiento del Intermedio 1 (100 mg, 0,375 mmoles) con 4,6-difluoro-1,3-benzotiazol-2-amina (83 mg, 0,450 mmoles) en presencia de hidruro de sodio (30 mg, 0,750 mmoles) en tolueno seco (10 ml) para proporcionar 8 mg del producto como un sólido blanquecino; ^1H RMN (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 3,17 (s, 3H), 3,43 (s, 3H), 3,92 (s, 2H), 7,39 (t, J = 9,6 Hz, 1H), 7,65 (s, 1H), 7,79 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 12,85 (br s, 1H); APCI-MS (m/z) 407,11 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Ejemplo 5

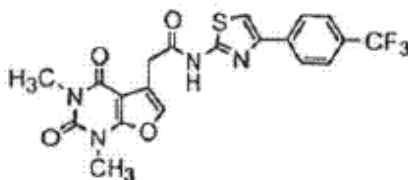
*N*1-[4-(4-Isobutilfenil)-1,3-tiazol-2-il]-2-(1,3-dimetil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidrofuro[2,3-*d*]pirimidin-5-il)acetamida



- 5 El compuesto del título se preparó según el procedimiento general (Método A) por el acoplamiento del Intermedio 1 (80 mg, 0,300 mmoles) con 4-(4-isobutilfenil)-1,3-tiazol-2-amina (84 mg, 0,360 mmoles) en presencia de hidruro de sodio (30 mg, 0,750 mmoles) en tolueno seco (10 ml) para proporcionar 25 mg del producto como un sólido blanquecino; ^1H RMN (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 0,88 (d, J = 6,3 Hz, 6H), 1,82-1,90 (m, 1H) 3,18 (s, 3H), 3,43 (s, 3H), 3,87 (s, 2H), 7,21 (J = 7,8 Hz, 2H), 7,54 (s, 1H), 7,63 (s, 1H), 7,81 (d, J = 7,8 Hz, 2H), 12,44 (br s, 1H); APCI-MS (m/z) 453,16 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Ejemplo 6

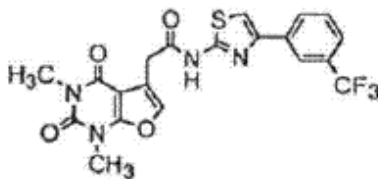
- 10 *N*1-[4-(4-(Trifluorometil)fenil)-1,3-tiazol-2-il]-2-(1,3-dimetil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidrofuro[2,3-*d*]pirimidin-5-il)acetamida



- 15 El compuesto del título se preparó según el procedimiento general (Método A) por el acoplamiento del Intermedio 1 (75 mg, 0,282 mmoles) con 4-[4-(trifluorometil)fenil]-1,3-tiazol-2-amina (83 mg, 0,338 mmoles) en presencia de hidruro de sodio (28 mg, 0,705 mmoles) en tolueno seco (10 ml) para proporcionar 20 mg del producto como un sólido blanquecino; ^1H RMN (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 3,17 (s, 3H), 3,43 (s, 3H), 3,89 (s, 2H), 7,64 (s, 1H), 7,78-7,96 (m, 3H), 8,09-8,15 (m, 2H), 12,55 (br s, 1H); APCI-MS (m/z) 465,11 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Ejemplo 7

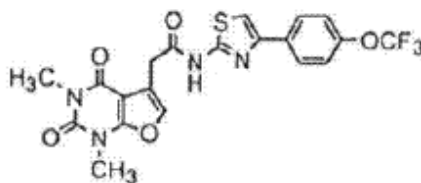
*N*1-[4-[3-(Trifluorometil)fenil]-1,3-tiazol-2-il]-2-(1,3-dimetil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidrofuro[2,3-*d*]pirimidin-5-il)acetamida



- 20 El compuesto del título se preparó según el procedimiento general (Método A) por el acoplamiento del Intermedio 1 (80 mg, 0,300 mmoles) con 4-[3-(trifluorometil)fenil]-1,3-tiazol-2-amina (88 mg, 0,360 mmoles) en presencia de hidruro de sodio (30 mg, 0,750 mmoles) en tolueno seco (10 ml) para proporcionar 16 mg del producto como un sólido blanquecino; ^1H RMN (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 3,17 (s, 3H), 3,43 (s, 3H), 3,88 (s, 2H), 7,60-7,72 (m, 3H), 7,88 (s, 1H), 8,20-8,26 (m, 2H), 12,54 (br s, 1H); APCI-MS (m/z) 465,32 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

25 Ejemplo 8

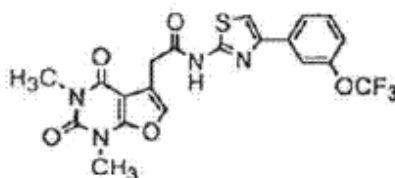
*N*1-[4-(4-Trifluorometoxifenil)-1,3-tiazol-2-il]-2-(1,3-dimetil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidrofuro[2,3-*d*]pirimidin-5-il)acetamida



- 5 El compuesto del título se preparó según el procedimiento general (Método A) por el acoplamiento del Intermedio 1 (75 mg, 0,282 mmoles) con 4-[4-(trifluorometoxi)fenil]-1,3-tiazol-2-amina (88 mg, 0,338 mmoles) en presencia de hidruro de sodio (28 mg, 0,705 mmoles) en tolueno seco (10 ml) para proporcionar 11 mg del producto como un sólido blanquecino; ^1H RMN (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 3,18 (s, 3H), 3,43 (s, 3H), 3,88 (s, 2H), 7,43 (d, $J=8,4$ Hz, 2H), 7,62 (s, 1H), 7,69 (s, 1H), 8,02 (d, $J=9,0$ Hz, 2H) 12,47 (br s, 1H); APCI-MS (m/z) 481,14 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Ejemplo 9

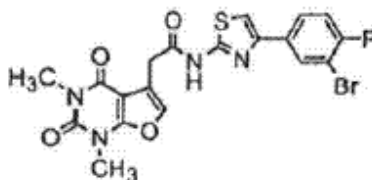
N1-[4-(3-Trifluorometoxifenil)-1,3-tiazol-2-il]-2-(1,3-dimetil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidrofuro[2,3-d]pirimidin-5-il)acetamida



- 10 El compuesto del título se preparó según el procedimiento general (Método A) por el acoplamiento del Intermedio 1 (80 mg, 0,300 mmoles) con 4-[3-(trifluorometoxi)fenil]-1,3-tiazol-2-amina (93 mg, 0,360 mmoles) en presencia de hidruro de sodio (36 mg, 0,900 mmoles) en tolueno seco (10 ml) para proporcionar 60 mg del producto como un sólido blanquecino; ^1H RMN (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 3,17 (s, 3H), 3,43 (s, 3H), 3,88 (s, 2H), 7,33 (d, $J=7,8$ Hz, 1H), 7,54-7,64 (m, 2H), 7,82 (s, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,95 (d, $J=7,8$ Hz, 1H) 12,52 (br s, 1H); ESI-MS (m/z) 481,21 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

15 Ejemplo 10

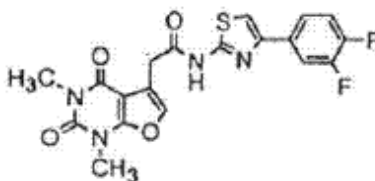
N1-[4-(3-Bromo-4-fluorofenil)-1,3-tiazol-2-il]-2-(1,3-dimetil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidrofuro[2,3-d]pirimidin-5-il)acetamida



- 20 El compuesto del título se preparó según el procedimiento general (Método A) por el acoplamiento del Intermedio 1 (80 mg, 0,300 mmoles) con 4-(3-bromo-4-fluorofenil)-1,3-tiazol-2-amina (98 mg, 0,360 mmoles) en presencia de hidruro de sodio (36 mg, 0,900 mmoles) en tolueno seco (10 ml) para proporcionar 16 mg del producto como un sólido blanquecino; ^1H RMN (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 3,18 (s, 3H), 3,43 (s, 3H), 3,88 (s, 2H), 7,45 (t, $J=8,7$ Hz, 1H), 7,62 (s, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,81-7,88 (m, 1H), 8,23 (d, $J=6,9$ Hz, 1H), 12,45 (br s, 1H); APCI-MS (m/z) 491,36 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Ejemplo 11

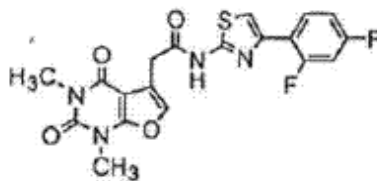
N1-[4-(3,4-Difluorofenil)-1,3-tiazol-2-il]-2-(1,3-dimetil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidrofuro[2,3-d]pirimidin-5-il)acetamida



El compuesto del título se preparó según el procedimiento general (Método A) por el acoplamiento del Intermedio 1 (80 mg, 0,300 mmoles) con 4-(3,4-difluorofenil)-1,3-tiazol-2-amina (77 mg, 0,360 mmoles) en presencia de hidruro de sodio (30 mg, 0,750 mmoles) en tolueno seco (10 ml) para proporcionar 40 mg del producto como un sólido blanquecino; ^1H RMN (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 3,17 (s, 3H), 3,43 (s, 3H), 3,88 (s, 2H), 7,51 (q, $J=8,7$ Hz, 1H), 7,63 (s, 1H), 7,70-7,76 (m, 2H), 7,87-7,96 (m, 1H), 12,49 (br s, 1H); APCI-MS (m/z) 433,06 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Ejemplo 12

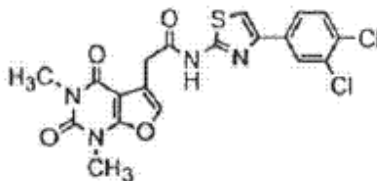
*N*1-[4-(2,4-Difluorofenil)-1,3-tiazol-2-il]-2-(1,3-dimetil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidrofuro[2,3-*d*]pirimidin-5-il)acetamida



El compuesto del título se preparó según el procedimiento general (Método A) por el acoplamiento del Intermedio 1 (80 mg, 0,300 mmoles) con 4-(2,4-difluorofenil)-1,3-tiazol-2-amina (76 mg, 0,360 mmoles) en presencia de hidruro de sodio (36 mg, 0,900 mmoles) en tolueno seco (10 ml) para proporcionar 29 mg del producto como un sólido blanquecino; ^1H RMN (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 3,18 (s, 3H), 3,40 (s, 3H), 3,86 (s, 2H), 7,20 (t, $J=9,6$ Hz, 1H), 7,34-7,41 (m, 1H), 7,47 (s, 1H), 7,61 (s, 1H), 8,06 (q, $J=7,5$ Hz, 1H), 12,53 (br s, 1H); APCI-MS (m/z) 433,05 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Ejemplo 13

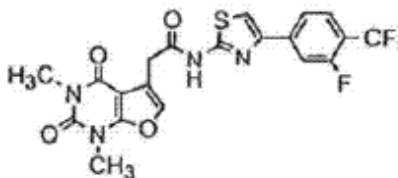
*N*1-[4-(3,4-Diclorofenil)-1,3-tiazol-2-il]-2-(1,3-dimetil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidrofuro[2,3-*d*]pirimidin-5-il)acetamida



El compuesto del título se preparó según el procedimiento general (Método A) por el acoplamiento del Intermedio 1 (100 mg, 0,375 mmoles) con 4-(3,4-diclorofenil)-1,3-tiazol-2-amina (110 mg, 0,450 mmoles) en presencia de hidruro de sodio (30 mg, 0,750 mmoles) en tolueno seco (10 ml) para proporcionar 17 mg del producto como un sólido blanco; ^1H RMN (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 3,18 (s, 3H), 3,43 (s, 3H), 3,88 (s, 2H), 7,63 (s, 1H), 7,70 (d, $J=8,1$ Hz, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,89 (d, $J=8,4$ Hz, 1H), 8,14 (s, 1H), 12,48 (br s, 1H); APCI-MS (m/z) 463,20 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Ejemplo 14

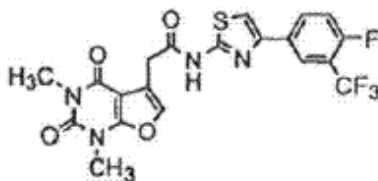
*N*1-[4-[3-Fluoro-4-(trifluorometil)fenil]-1,3-tiazol-2-il]-2-(1,3-dimetil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidrofuro[2,3-*d*]pirimidin-5-il)acetamida



El compuesto del título se preparó según el procedimiento general (Método A) por el acoplamiento del Intermedio 1 (100 mg, 0,375 mmoles) con 4-[3-fluoro-4-(trifluorometil)fenil]-1,3-tiazol-2-amina (118 mg, 0,450 mmoles) en presencia de hidruro de sodio (30 mg, 0,750 mmoles) en tolueno seco (10 ml) para proporcionar 25 mg del producto como un sólido blanquecino; ^1H RMN (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 3,18 (s, 3H), 3,43 (s, 3H), 3,89 (s, 2H), 7,63 (s, 1H), 7,86 (t, $J=7,8$ Hz, 1H), 7,92-8,02 (m, 3H), 12,55 (br s, 1H); APCI-MS (m/z) 481,25 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Ejemplo 15

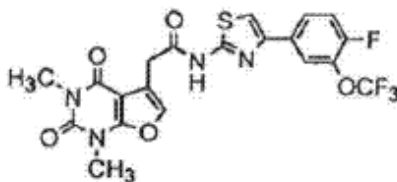
N1-[4-[4-Fluoro-3-(trifluorometil)fenil]-1,3-tiazol-2-il]-2-(1,3-dimetil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidrofuro[2,3-*d*]pirimidin-5-il)acetamida



- 5 El compuesto del título se preparó según el procedimiento general (Método A) por el acoplamiento del Intermedio 1 (100 mg, 0,375 mmoles) con 4-[4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil]-1,3-tiazol-2-amina (136 mg, 0,518 mmoles) en presencia de hidruro de sodio (36 mg, 0,900 mmoles) en tolueno seco (10 ml) para proporcionar 25 mg del producto como un sólido blanquecino; ^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ 3,18 (s, 3H), 3,43 (s, 3H), 3,88 (s, 2H), 7,55-7,65 (m, 2H), 7,84 (s, 1H), 8,23-8,29 (m, 2H), 12,51 (br s, 1H); APCI-MS (m/z) 481,27 (M+H) $^+$.

10 Ejemplo 16

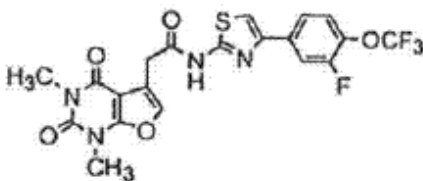
N1-[4-[4-Fluoro-3-(trifluorometoxi)fenil]-1,3-tiazol-2-il]-2-(1,3-dimetil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidrofuro[2,3-*d*]pirimidin-5-il)acetamida



- 15 El compuesto del título se preparó según el procedimiento general (Método A) por el acoplamiento del Intermedio 1 (100 mg, 0,375 mmoles) con 4-[4-fluoro-3-(trifluorometoxi)fenil]-1,3-tiazol-2-amina (125 mg, 0,450 mmoles) en presencia de hidruro de sodio (30 mg, 0,750 mmoles) en tolueno seco (10 ml) para proporcionar 26 mg del producto como un sólido blanco; ^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ 3,18 (s, 3H), 3,43 (s, 3H), 3,88 (s, 2H), 7,55-7,63 (m, 2H), 7,79 (s, 1H), 7,97-8,05 (m, 2H), 12,49 (br s, 1H); ESI-MS (m/z) 497,24 (M+H) $^+$.

Ejemplo 17

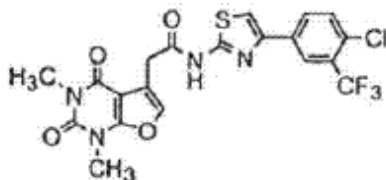
- 20 N1-[4-[3-Fluoro-4-(trifluorometoxi)fenil]-1,3-tiazol-2-il]-2-(1,3-dimetil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidrofuro[2,3-*d*]pirimidin-5-il)acetamida



- 25 El compuesto del título se preparó según el procedimiento general (Método A) por el acoplamiento del Intermedio 1 (56 mg, 0,210 mmoles) con 4-[3-fluoro-4-(trifluorometoxi)fenil]-1,3-tiazol-2-amina (70 mg, 0,252 mmoles) en presencia de hidruro de sodio (21 mg, 0,525 mmoles) en tolueno seco (10 ml) para proporcionar 37 mg del producto como un sólido blanco; ^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ 3,17 (s, 3H), 3,43 (s, 3H), 3,88 (s, 2H), 7,62-7,69 (m, 2H), 7,84 (s, 2H), 7,95-8,01 (m, 1H), 12,54 (br s, 1H); ESI-MS (m/z) 497,26 (M+H) $^+$.

Ejemplo 18

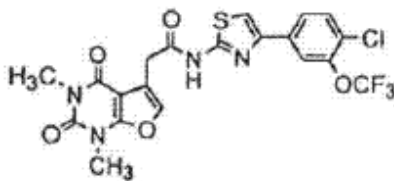
N1-[4-[4-Cloro-3-(trifluorometil)fenil]-1,3-tiazol-2-il]-2-(1,3-dimetil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidrofuro[2,3-*d*]pirimidin-5-il)acetamida



- 5 El compuesto del título se preparó según el procedimiento general (Método A) por el acoplamiento del Intermedio 1 (100 mg, 0,375 mmoles) con 4-[4-cloro-3-(trifluorometil)fenil]-1,3-tiazol-2-amina (126 mg, 0,450 mmoles) en presencia de hidruro de sodio (30 mg, 0,750 mmoles) en tolueno seco (10 ml) para proporcionar 26 mg del producto como un sólido blanco; ^1H RMN (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 3,17 (s, 3H), 3,43 (s, 3H), 3,88 (s, 2H), 7,58-7,64 (m, 1H), 7,80 (d, $J=8,1$ Hz, 1H), 7,92 (s, 1H), 8,20 (d, $J=7,8$ Hz, 1H), 8,34 (s, 1H), 12,54 (br s, 1H); APCI-MS (m/z) 499,00 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

10 Ejemplo 19

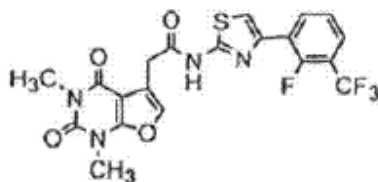
N1-[4-[4-Cloro-3-(trifluorometoxi)fenil]-1,3-tiazol-2-il]-2-(1,3-dimetil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidrofuro[2,3-*d*]pirimidin-5-il)acetamida



- 15 El compuesto del título se preparó según el procedimiento general (Método A) por el acoplamiento del Intermedio 1 (80 mg, 0,300 mmoles) con 4-[4-cloro-3-(trifluorometoxi)fenil]-1,3-tiazol-2-amina (100 mg, 0,360 mmoles) en presencia de hidruro de sodio (30 mg, 0,750 mmoles) en tolueno seco (10 ml) para proporcionar 32 mg del producto como un sólido blanco; ^1H RMN (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 3,18 (s, 3H), 3,43 (s, 3H), 3,88 (s, 2H), 7,62 (s, 1H), 7,76 (d, $J=8,7$ Hz, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,93-8,04 (m, 2H), 12,51 (br s, 1H); APCI-MS (m/z) 513,23 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Ejemplo 20

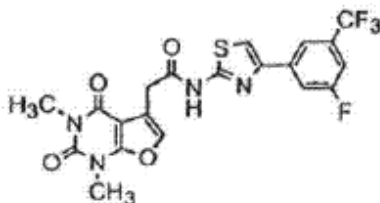
- 20 N1-[4-[2-Fluoro-3-(trifluorometil)fenil]-1,3-tiazol-2-il]-2-(1,3-dimetil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidrofuro[2,3-*d*]pirimidin-5-il)acetamida



- 25 El compuesto del título se preparó según el procedimiento general (Método A) por el acoplamiento del Intermedio 1 (80 mg, 0,300 mmoles) con 4-[2-fluoro-3-(trifluorometil)fenil]-1,3-tiazol-2-amina (94 mg, 0,360 mmoles) en presencia de hidruro de sodio (30 mg, 0,750 mmoles) en tolueno seco (10 ml) para proporcionar 50 mg del producto como un sólido blanquecino; ^1H RMN (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 3,18 (s, 3H), 3,43 (s, 3H), 3,89 (s, 2H), 7,53 (d, $J=7,8$ Hz, 1H), 7,63 (s, 1H), 7,68 (s, 1H), 7,77 (t, $J=6,9$ Hz, 1H), 8,33 (t, $J=7,5$ Hz, 1H), 12,55 (br s, 1H); APCI-MS (m/z) 481,26 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Ejemplo 21

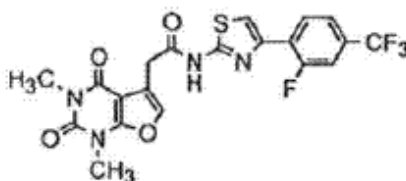
*N*1-[4-[3-Fluoro-5-(trifluorometil)fenil]-1,3-tiazol-2-il]-2-(1,3-dimetil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidrofuro[2,3-*d*]pirimidin-5-il)acetamida



- 5 El compuesto del título se preparó según el procedimiento general (Método A) por el acoplamiento del Intermedio 1 (80 mg, 0,300 mmoles) con 4-[3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]-1,3-tiazol-2-amina (94 mg, 0,360 mmoles) en presencia de hidruro de sodio (36 mg, 0,900 mmoles) en tolueno seco (10 ml) para proporcionar 25 mg del producto como un sólido blanquecino; ^1H RMN (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 3,17 (s, 3H), 3,43 (s, 3H), 3,88 (s, 2H), 7,60-7,68 (m, 2H), 7,98-8,15 (m, 3H), 12,54 (br s, 1H); APCI-MS (m/z) 481,24 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

10 Ejemplo 22

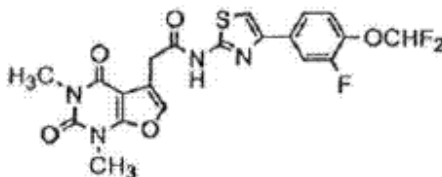
*N*1-[4-[2-Fluoro-4-(trifluorometil)fenil]-1,3-tiazol-2-il]-2-(1,3-dimetil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidrofuro[2,3-*d*]pirimidin-5-il)acetamida



- 15 El compuesto del título se preparó según el procedimiento general (Método A) por el acoplamiento del Intermedio 1 (80 mg, 0,300 mmoles) con 4-[2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil]-1,3-tiazol-2-amina (94 mg, 0,360 mmoles) en presencia de hidruro de sodio (30 mg, 0,750 mmoles) en tolueno seco (10 ml) para proporcionar 30 mg del producto como un sólido blanquecino; ^1H RMN (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 3,18 (s, 3H), 3,43 (s, 3H), 3,90 (s, 2H), 7,63 (s, 1H), 7,73 (s, 2H), 7,78-7,84 (m, 1H), 8,23-8,29 (m, 1H), 12,56 (br s, 1H); APCI-MS (m/z) 483,07 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Ejemplo 23

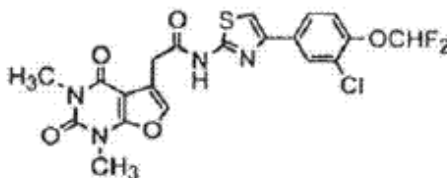
- 20 *N*1-[4-(3-Fluoro-4-difluorometoxifenil)-1,3-tiazol-2-il]-2-(1,3-dimetil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidrofuro[2,3-*d*]pirimidin-5-il)acetamida



- 25 El compuesto del título se preparó según el procedimiento general (Método A) por el acoplamiento del Intermedio 1 (80 mg, 0,300 mmoles) con 4-(3-fluoro-4-difluorometoxifenil)-1,3-tiazol-2-amina (95 mg, 0,360 mmoles) en presencia de hidruro de sodio (36 mg, 0,900 mmoles) en tolueno seco (10 ml) para proporcionar 10 mg del producto como un sólido blanquecino; ^1H RMN (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 3,17 (s, 3H), 3,43 (s, 3H), 3,88 (s, 2H), 7,01 (t, $J=73,2$ Hz, 1H), 7,44 (t, $J=8,4$ Hz, 1H), 7,63 (s, 1H), 7,73-7,81 (m, 2H), 7,85-7,91 (m, 1H), 12,49 (br s, 1H); APCI-MS (m/z) 479,23 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Ejemplo 24

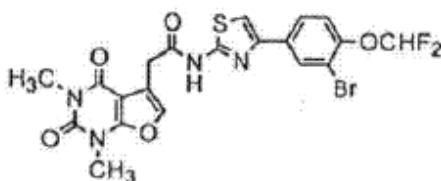
N1-[4-(3-Cloro-4-difluorometoxifenil)-1,3-tiazol-2-il]-2-(1,3-dimetil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidrofuro[2,3-*d*]pirimidin-5-il)acetamida



- 5 El compuesto del título se preparó según el procedimiento general (Método A) por el acoplamiento del Intermedio 1 (80 mg, 0,300 mmoles) con 4-(3-cloro-4-(difluorometoxi)fenil)-1,3-tiazol-2-amina (99 mg, 0,360 mmoles) en presencia de hidruro de sodio (30 mg, 0,750 mmoles) en tolueno seco (10 ml) para proporcionar 50 mg del producto como un sólido blanquecino; ^1H RMN (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 3,17 (s, 3H), 3,43 (s, 3H), 3,88 (s, 2H), 7,32 (t, $J=73,2$ Hz, 1H), 7,45 (d, $J=9,0$ Hz, 1H), 7,63 (s, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,93 (d, $J=8,7$ Hz, 1H), 8,10 (s, 1H), 12,49 (br s, 1H); APCI-MS (m/z) 497,16 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Ejemplo 25

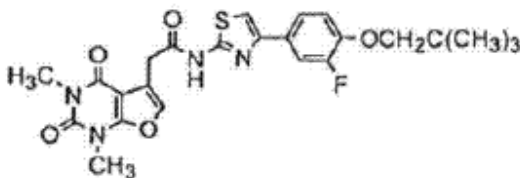
N1-[4-(3-Bromo-4-difluorometoxifenil)-1,3-tiazol-2-il]-2-(1,3-dimetil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidrofuro[2,3-*d*]pirimidin-5-il)acetamida



- 15 El compuesto del título se preparó según el procedimiento general (Método A) por el acoplamiento del Intermedio 1 (80 mg, 0,300 mmoles) con 4-[3-bromo-4-(difluorometoxi)fenil]-1,3-tiazol-2-amina (116 mg, 0,360 mmoles) en presencia de hidruro de sodio (24 mg, 0,600 mmoles) en tolueno seco (10 ml) para proporcionar 27 mg del producto como un sólido blanquecino; ^1H RMN (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 3,17 (s, 3H), 3,43 (s, 3H), 3,87 (s, 2H), 7,33 (t, $J=73,2$ Hz, 1H), 7,40 (d, $J=8,1$ Hz, 1H), 7,63 (s, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,93-7,99 (m, 1H), 8,26 (s, 1H), 12,50 (br s, 1H); APCI-MS (m/z) 541,20 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Ejemplo 26

N1-[4-[4-(2,2-Dimetilpropoxi)-3-fluorofenil]-1,3-tiazol-2-il]-2-(1,3-dimetil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidrofuro[2,3-*d*]pirimidin-5-il)acetamida

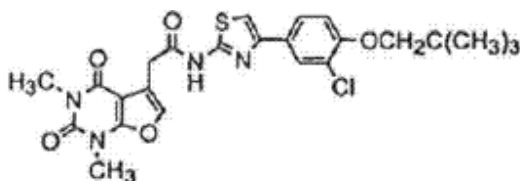


- 25 El compuesto del título se preparó según el procedimiento general (Método A) por el acoplamiento del Intermedio 1 (80 mg, 0,300 mmoles) con 4-[4-(2,2-dimetilpropoxi)-3-fluorofenil]-1,3-tiazol-2-amina (101 mg, 0,360 mmoles) en presencia de hidruro de sodio (30 mg, 0,750 mmoles) en tolueno seco (10 ml) para proporcionar 27 mg del producto como un sólido blanquecino; ^1H RMN (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 1,02 (s, 9H), 3,18 (s, 3H), 3,43 (s, 3H), 3,74 (s, 2H), 3,87 (s, 2H), 7,22 (t, $J=8,1$ Hz, 1H), 7,56 (s, 1H), 7,62 (s, 1H), 7,65-7,70 (m, 1H), 7,73 (s, 1H), 12,43 (br s, 1H); APCI-MS (m/z) 501,15 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

30

Ejemplo 27

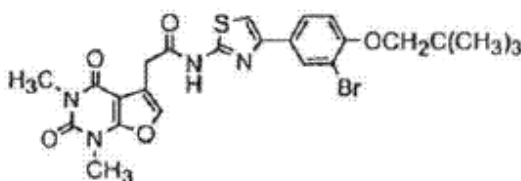
N1-[4-[3-Cloro-4-(2,2-dimetilpropoxi)fenil]-1,3-tiazol-2-il]-2-(1,3-dimetil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidrofuro[2,3-*d*]pirimidin-5-il)acetamida



- 5 El compuesto del título se preparó según el procedimiento general (Método A) por el acoplamiento del Intermedio 1 (80 mg, 0,300 mmoles) con 4-[3-cloro-4-(2,2-dimetilpropoxi)fenil]-1,3-tiazol-2-amina (107 mg, 0,360 mmoles) en presencia de hidruro de sodio (30 mg, 0,750 mmoles) en tolueno seco (10 ml) para proporcionar 54 mg del producto como un sólido blanquecino; ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 1,04 (s, 9H), 3,18 (s, 3H), 3,43 (s, 3H), 3,75 (s, 2H), 3,87 (s, 2H), 7,18 (d, J= 8,4 Hz, 1H), 7,58 (s, 1H), 7,62 (s, 1H), 7,77-7,85 (m, 1H), 7,95 (s, 1H), 12,42 (br s, 1H); APCI-MS (*m/z*) 517,10 (M+H)⁺.

Ejemplo 28

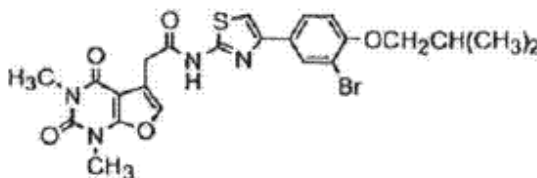
N1-[4-[3-Bromo-4-(2,2-dimetilpropoxi)fenil]-1,3-tiazol-2-il]-2-(1,3-dimetil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidrofuro[2,3-*d*]pirimidin-5-il)acetamida



- 15 El compuesto del título se preparó según el procedimiento general (Método A) por el acoplamiento del Intermedio 1 (80 mg, 0,300 mmoles) con 4-[3-bromo-4-(2,2-dimetilpropoxi)fenil]-1,3-tiazol-2-amina (122 mg, 0,360 mmoles) en presencia de hidruro de sodio (30 mg, 0,750 mmoles) en tolueno seco (10 ml) para proporcionar 26 mg del producto como un sólido blanquecino; ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 1,05 (s, 9H), 3,17 (s, 3H), 3,43 (s, 3H), 3,75 (s, 2H), 3,87 (s, 2H), 7,14 (d, J= 8,7 Hz, 1H), 7,58 (s, 1H), 7,62 (s, 1H), 7,86 (d, J= 7,8 Hz, 1H), 8,12 (s, 1H), 12,43 (br s, 1H); APCI-MS (*m/z*) 561,06 (M+H)⁺.

Ejemplo 29

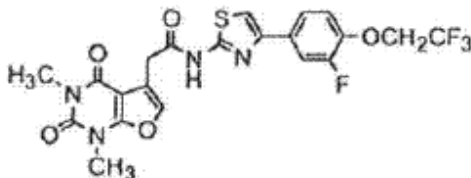
N1-[4-(3-Bromo-4-isobutoxifenil)-1,3-tiazol-2-il]-2-(1,3-dimetil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidrofuro[2,3-*d*]pirimidin-5-il)acetamida



- 25 El compuesto del título se preparó según el procedimiento general (Método A) por el acoplamiento del Intermedio 1 (80 mg, 0,300 mmoles) con 4-(3-bromo-4-isobutoxifenil)-1,3-tiazol-2-amina (118 mg, 0,360 mmoles) en presencia de hidruro de sodio (30 mg, 0,750 mmoles) en tolueno seco (10 ml) para proporcionar 40 mg del producto como un sólido blanquecino; ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 1,02 (d, J= 6,6 Hz, 6H), 2,02-2,08 (m, 1H), 3,18 (s, 3H), 3,43 (s, 3H), 3,87 (s, 4H), 7,15 (d, J= 9,0 Hz, 1H), 7,58 (s, 1H), 7,62 (s, 1H), 7,85 (d, J= 8,7 Hz, 1H), 8,12 (s, 1H), 12,42 (br s, 1H); APCI-MS (*m/z*) 547,09 (M+H)⁺.

Ejemplo 30

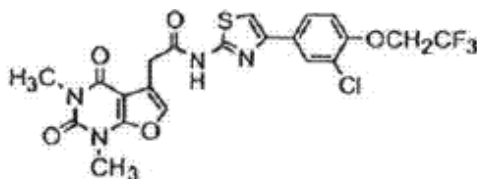
N1-{4-[3-Fluoro-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)fenil]-1,3-tiazol-2-il}-2-(1,3-dimetil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidrofuro[2,3-*d*]pirimidin-5-il)acetamida



- 5 El compuesto del título se preparó según el procedimiento general (Método A) por el acoplamiento del Intermedio 1 (80 mg, 0,300 mmoles) con 4-[3-fluoro-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)fenil]-1,3-tiazol-2-amina (105 mg, 0,360 mmoles) en presencia de hidruro de sodio (30 mg, 0,750 mmoles) en tolueno seco (10 ml) para proporcionar 23 mg del producto como un sólido blanco; ^1H RMN (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 3,16 (s, 3H), 3,41 (s, 3H), 3,86 (s, 2H), 4,87 (q, $J = 8,7$ Hz, 2H), 7,34 (t, $J = 8,7$ Hz, 1H), 7,61 (s, 2H), 7,68-7,73 (m, 2H), 12,41 (br s, 1H); APCI-MS (m/z) 513,07 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

10 Ejemplo 31

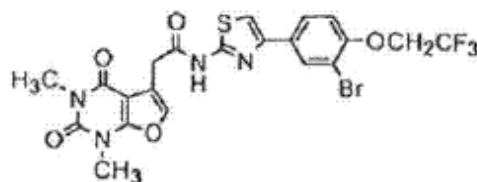
N1-{4-[3-Cloro-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)fenil]-1,3-tiazol-2-il}-2-(1,3-dimetil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidrofuro[2,3-*d*]pirimidin-5-il)acetamida



- 15 El compuesto del título se preparó según el procedimiento general (Método A) por el acoplamiento del Intermedio 1 (80 mg, 0,300 mmoles) con 4-[3-cloro-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)fenil]-1,3-tiazol-2-amina (111 mg, 0,360 mmoles) en presencia de hidruro de sodio (36 mg, 0,900 mmoles) en tolueno seco (10 ml) para proporcionar 34 mg del producto como un sólido blanco; ^1H RMN (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 3,18 (s, 3H), 3,43 (s, 3H), 3,87 (s, 2H), 4,91 (d, $J = 8,7$ Hz, 2H), 7,35 (d, $J = 8,7$ Hz, 1H), 7,62 (s, 1H), 7,66 (s, 1H), 7,86 (d, $J = 9,0$ Hz, 1H), 8,01 (s, 1H), 12,43 (br s, 1H); APCI-MS (m/z) 529,15 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Ejemplo 32

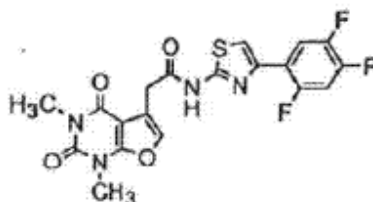
- 20 N1-{4-[3-Bromo-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)fenil]-1,3-tiazol-2-il}-2-(1,3-dimetil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidrofuro[2,3-*d*]pirimidin-5-il)acetamida



- 25 El compuesto del título se preparó según el procedimiento general (Método A) por el acoplamiento del Intermedio 1 (80 mg, 0,300 mmoles) con 4-[3-bromo-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)fenil]-1,3-tiazol-2-amina (127 mg, 0,360 mmoles) en presencia de hidruro de sodio (36 mg, 0,900 mmoles) en tolueno seco (10 ml) para proporcionar 53 mg del producto como un sólido blanco; ^1H RMN (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 3,18 (s, 3H), 3,43 (s, 3H), 3,87 (s, 2H), 4,90 (q, $J = 8,7$ Hz, 2H), 7,31 (d, $J = 8,7$ Hz, 1H), 7,62 (s, 1H), 7,66 (s, 1H), 7,91 (d, $J = 9,3$ Hz, 1H), 8,16 (s, 1H), 12,43 (br s, 1H); APCI-MS (m/z) 571,27 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Ejemplo 33

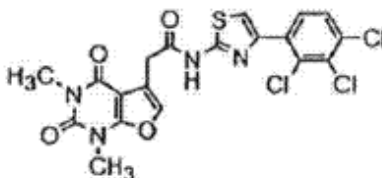
*N*1-[4-(2,4,5-Trifluorofenil)-1,3-tiazol-2-il]-2-(1,3-dimetil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidrofuro[2,3-*d*]pirimidin-5-il)acetamida



- 5 El compuesto del título se preparó según el procedimiento general (Método A) por el acoplamiento del Intermedio 1 (80 mg, 0,300 mmoles) con 4-(2,4,5-trifluorofenil)-1,3-tiazol-2-amina (83 mg, 0,360 mmoles) en presencia de hidruro de sodio (30 mg, 0,750 mmoles) en tolueno seco (10 ml) para proporcionar 20 mg del producto como un sólido blanquecino; ^1H RMN (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 3,17 (s, 3H), 3,43 (s, 3H), 3,89 (s, 2H), 7,59 (s, 1H), 7,63 (s, 1H), 7,70-7,76 (m, 1H), 7,88-8,00 (m, 1H), 12,53 (br s, 1H); APCI-MS (m/z) 451,18 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Ejemplo 34

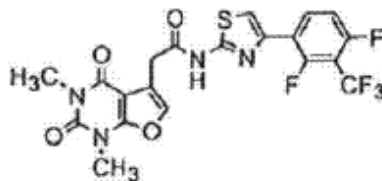
- 10 *N*1-[4-(2,3,4-Triclorofenil)-1,3-tiazol-2-il]-2-(1,3-dimetil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidrofuro[2,3-*d*]pirimidin-5-il)acetamida



- 15 El compuesto del título se preparó según el procedimiento general (Método A) por el acoplamiento del Intermedio 1 (80 mg, 0,300 mmoles) con 4-(2,3,4-triclorofenil)-1,3-tiazol-2-amina (100 mg, 0,429 mmoles) en presencia de hidruro de sodio (30 mg, 0,750 mmoles) en tolueno seco (10 ml) para proporcionar 30 mg del producto como un sólido blanquecino; ^1H RMN (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 3,18 (s, 3H), 3,43 (s, 3H), 3,88 (s, 2H), 7,63 (s, 1H), 7,68 (s, 1H), 7,80 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 12,51 (br s, 1H); APCI-MS (m/z) 499,39 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Ejemplo 35

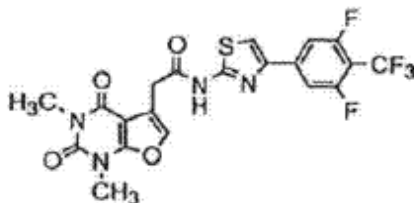
*N*1-[4-[2,4-Difluoro-3-(trifluorometil)fenil]-1,3-tiazol-2-il]-2-(1,3-dimetil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidrofuro[2,3-*d*]pirimidin-5-il)acetamida



- 20 El compuesto del título se preparó según el procedimiento general (Método A) por el acoplamiento del Intermedio 1 (100 mg, 0,375 mmoles) con 4-[2,4-difluoro-3-(trifluorometil)fenil]-1,3-tiazol-2-amina (126 mg, 0,450 mmoles) en presencia de hidruro de sodio (30 mg, 0,750 mmoles) en tolueno seco (10 ml) para proporcionar 30 mg del producto como un sólido blanco; ^1H RMN (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 3,18 (s, 3H), 3,43 (s, 3H), 3,89 (s, 2H), 7,47-7,56 (m, 1H), 7,63 (s, 2H), 8,33 (q, J = 6,6 Hz, 1H), 12,54 (br s, 1H); APCI-MS (m/z) 499,39 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.
- 25

Ejemplo 36

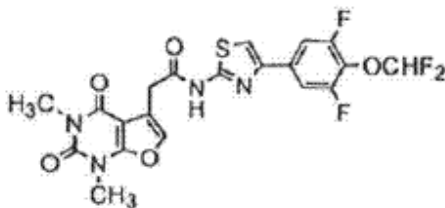
N1-{4-[3,5-Difluoro-4-(trifluorometil)fenil]-1,3-tiazol-2-il}-2-(1,3-dimetil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidrofuro[2,3-*d*]pirimidin-5-il)acetamida



- 5 El compuesto del título se preparó según el procedimiento general (Método A) por el acoplamiento del Intermedio 1 (80 mg, 0,300 mmoles) con 4-[3,5-difluoro-4-(trifluorometil)fenil]-1,3-tiazol-2-amina (100 mg, 0,360 mmoles) en presencia de hidruro de sodio (30 mg, 0,750 mmoles) en tolueno seco (10 ml) para proporcionar 20 mg del producto como un sólido blanquecino; ^1H RMN (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 3,17 (s, 3H), 3,43 (s, 3H), 3,89 (s, 2H), 7,63 (s, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,88 (s, 1H), 8,09 (s, 1H), 12,59 (br s, 1H); APCI-MS (m/z) 500,97 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

10 Ejemplo 37

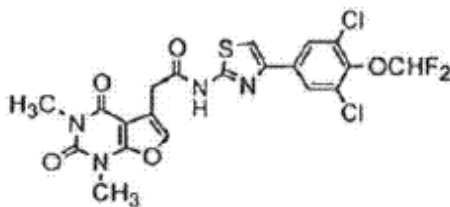
N1-{4-[3,5-Difluoro-4-(difluorometoxi)fenil]-1,3-tiazol-2-il}-2-(1,3-dimetil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidrofuro[2,3-*d*]pirimidin-5-il)acetamida



- 15 El compuesto del título se preparó según el procedimiento general (Método A) por el acoplamiento del Intermedio 1 (80 mg, 0,300 mmoles) con 4-[3,5-difluoro-4-(difluorometoxi)fenil]-1,3-tiazol-2-amina (100 mg, 0,360 mmoles) en presencia de hidruro de sodio (30 mg, 0,751 mmoles) en tolueno seco (10 ml) para proporcionar 25 mg del producto como un sólido blanquecino; ^1H RMN (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 3,17 (s, 3H), 3,43 (s, 3H), 3,88 (s, 2H), 7,27 (t, $J = 71,7$ Hz, 1H), 7,62 (s, 1H), 7,79 (d, $J = 9,3$ Hz, 2H), 7,88 (s, 1H), 12,51 (br s, 1H); APCI-MS (m/z) 499,00 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Ejemplo 38

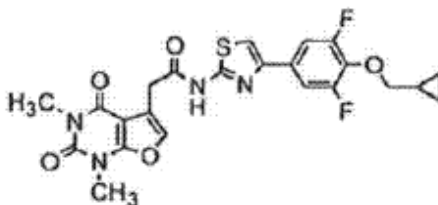
- 20 N1-{4-[3,5-Dicloro-4-(difluorometoxi)fenil]-1,3-tiazol-2-il}-2-(1,3-dimetil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidrofuro[2,3-*d*]pirimidin-5-il)acetamida



- 25 El compuesto del título se preparó según el procedimiento general (Método A) por el acoplamiento del Intermedio 1 (80 mg, 0,300 mmoles) con 4-[3,5-dicloro-4-(difluorometoxi)fenil]-1,3-tiazol-2-amina (112 mg, 0,360 mmoles) en presencia de hidruro de sodio (36 mg, 0,900 mmoles) en tolueno seco (10 ml) para proporcionar 15 mg del producto como un sólido blanquecino; ^1H RMN (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 3,18 (s, 3H), 3,43 (s, 3H), 3,88 (s, 2H), 7,19 (t, $J = 72,3$ Hz, 1H), 7,63 (s, 1H), 7,94 (s, 1H), 8,12 (s, 2H), 12,51 (br s, 1H); APCI-MS (m/z) 529,21 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Ejemplo 39

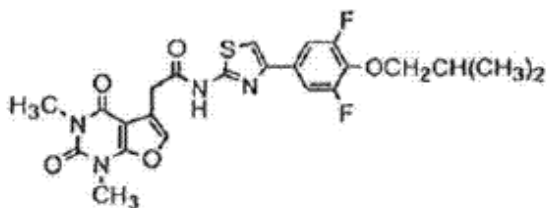
N1-[4-[4-(Ciclopropilmetoxi)-3,5-difluorofenil]-1,3-tiazol-2-il]-2-(1,3-dimetil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidrofuro[2,3-*d*]pirimidin-5-il)acetamida



- 5 El compuesto del título se preparó según el procedimiento general (Método A) por el acoplamiento del Intermedio 1 (80 mg, 0,300 mmoles) con 4-[4-(ciclopropilmetoxi)-3,5-difluorofenil]-1,3-tiazol-2-amina (102 mg, 0,360 mmoles) en presencia de hidruro de sodio (30 mg, 0,750 mmoles) en tolueno seco (10 ml) para proporcionar 50 mg del producto como un sólido blanco; ^1H RMN (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 0,23-0,30 (m, 2H), 0,50-0,56 (m, 2H), 1,88-1,94 (m, 1H), 3,17 (s, 3H), 3,43 (s, 3H), 3,88 (s, 2H), 3,97 (d, $J = 7,2$ Hz, 2H), 7,60-7,68 (m, 3H), 7,74 (s, 1H), 12,46 (br s, 1H); APCI-MS (m/z) 503,11 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Ejemplo 40

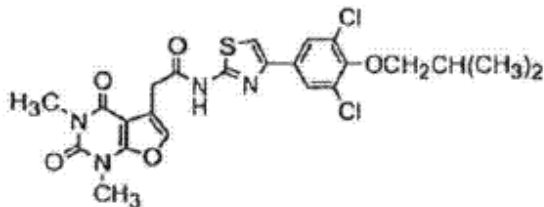
N1-[4-(3,5-Difluoro-4-isobutoxifenil)-1,3-tiazol-2-il]-2-(1,3-dimetil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidrofuro[2,3-*d*]pirimidin-5-il)acetamida



- 15 El compuesto del título se preparó según el procedimiento general (Método A) por el acoplamiento del Intermedio 1 (80 mg, 0,300 mmoles) con 4-(3,5-difluoro-4-isobutoxifenil)-1,3-tiazol-2-amina (102 mg, 0,360 mmoles) en presencia de hidruro de sodio (30 mg, 0,750 mmoles) en tolueno seco (10 ml) para proporcionar 26 mg del producto como un sólido blanquecino; ^1H RMN (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 0,98 (d, $J = 6,9$ Hz, 6H), 1,93-2,04 (m, 1H), 3,18 (s, 3H), 3,43 (s, 3H), 3,86-3,93 (m, 4H), 7,60-7,68 (m, 3H), 7,73 (s, 1H), 12,45 (br s, 1H); APCI-MS (m/z) 503,29 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Ejemplo 41

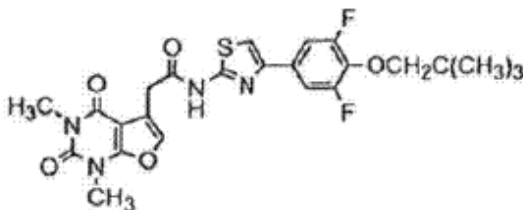
N1-[4-(3,5-Dicloro-4-isobutoxifenil)-1,3-tiazol-2-il]-2-(1,3-dimetil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidrofuro[2,3-*d*]pirimidin-5-il)acetamida



- 25 El compuesto del título se preparó según el procedimiento general (Método A) por el acoplamiento del Intermedio 1 (80 mg, 0,300 mmoles) con 4-(3,5-dicloro-4-isobutoxifenil)-1,3-tiazol-2-amina (114 mg, 0,360 mmoles) en presencia de hidruro de sodio (30 mg, 0,750 mmoles) en tolueno seco (10 ml) para proporcionar 20 mg del producto como un sólido blanquecino; ^1H RMN (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 1,04 (d, $J = 6,9$ Hz, 6H), 2,00-2,14 (m, 1H), 3,17 (s, 3H), 3,43 (s, 3H), 3,79 (d, $J = 5,7$ Hz, 2H), 3,87 (s, 2H), 7,63 (s, 1H), 7,82 (s, 1H), 8,00 (s, 2H), 12,48 (br s, 1H); APCI-MS (m/z) 537,09 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Ejemplo 42

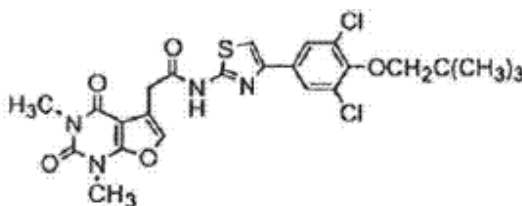
N1-[4-[3,5-Difluoro-4-(2,2-dimetilpropoxi)fenil]-1,3-tiazol-2-il]-2-(1,3-dimetil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidrofuro[2,3-*d*]pirimidin-5-il)acetamida



- 5 El compuesto del título se preparó según el procedimiento general (Método A) por el acoplamiento del Intermedio 1 (75 mg, 0,282 mmoles) con 4-[4-(2,2-dimetilpropoxi)-3,5-difluorofenil]-1,3-tiazol-2-amina (101 mg, 0,338 mmoles) en presencia de hidruro de sodio (28 mg, 0,704 mmoles) en tolueno seco (10 ml) para proporcionar 38 mg del producto como un sólido blanco; ^1H RMN (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 1,01 (s, 9H), 3,18 (s, 3H), 3,43 (s, 3H), 3,80 (s, 2H), 3,88 (s, 2H), 7,60-7,66 (m, 3H), 7,73 (s, 1H), 12,45 (br s, 1H); APCI-MS (m/z) 519,14 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

10 Ejemplo 43

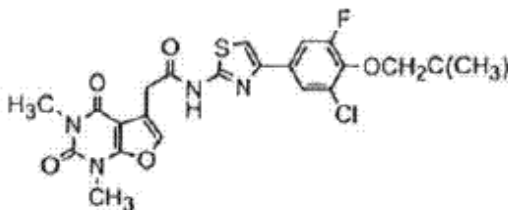
N1-[4-[3,5-Dicloro-4-(2,2-dimetilpropoxi)fenil]-1,3-tiazol-2-il]-2-(1,3-dimetil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidrofuro[2,3-*d*]pirimidin-5-il)acetamida



- 15 El compuesto del título se preparó según el procedimiento general (Método A) por el acoplamiento del Intermedio 1 (80 mg, 0,300 mmoles) con 4-[3,5-dicloro-4-(2,2-dimetilpropoxi)fenil]-1,3-tiazol-2-amina (119 mg, 0,360 mmoles) en presencia de hidruro de sodio (30 mg, 0,750 mmoles) en tolueno seco (10 ml) para proporcionar 16 mg del producto como un sólido blanquecino; ^1H RMN (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 1,23 (s, 9H), 3,17 (s, 3H), 3,43 (s, 3H), 3,67 (s, 2H), 3,88 (s, 2H), 7,63 (s, 1H), 7,83 (s, 1H), 8,00 (s, 2H), 12,49 (br s, 1H); APCI-MS (m/z) 551,09 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Ejemplo 44

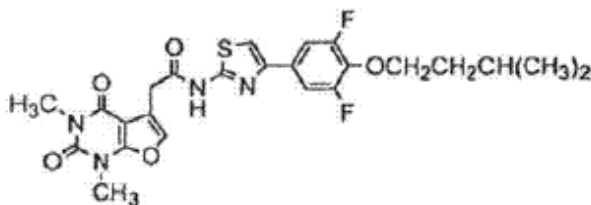
- 20 N1-[4-[3-Cloro-5-fluoro-4-(2,2-dimetilpropoxi)fenil]-1,3-tiazol-2-il]-2-(1,3-dimetil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidrofuro[2,3-*d*]pirimidin-5-il)acetamida



- 25 El compuesto del título se preparó según el procedimiento general (Método A) por el acoplamiento del Intermedio 1 (80 mg, 0,300 mmoles) con 4-[3-cloro-5-fluoro-4-(2,2-dimetilpropoxi)fenil]-1,3-tiazol-2-amina (113 mg, 0,360 mmoles) en presencia de hidruro de sodio (36 mg, 0,900 mmoles) en tolueno seco (10 ml) para proporcionar 50 mg del producto como un sólido blanquecino; ^1H RMN (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 1,04 (s, 9H), 3,17 (s, 3H), 3,43 (s, 3H), 3,78 (s, 2H), 3,88 (s, 2H), 7,62 (s, 1H), 7,75-7,81 (m, 2H), 7,85 (s, 1H), 12,46 (br s, 1H); APCI-MS (m/z) 535,26 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Ejemplo 45

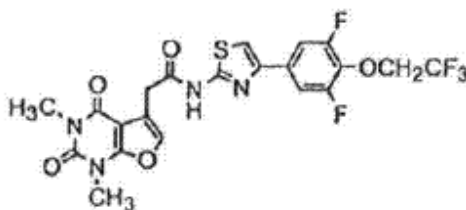
N1-{4-[3,5-Difluoro-4-(3-metilbutoxi)fenil]-1,3-tiazol-2-il}-2-(1,3-dimetil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidrofuro[2,3-*d*]pirimidin-5-il)acetamida



- 5 El compuesto del título se preparó según el procedimiento general (Método A) por el acoplamiento del Intermedio 1 (80 mg, 0,300 mmoles) con 4-[3,5-difluoro-4-(3-metilbutoxi)fenil]-1,3-tiazol-2-amina (107 mg, 0,358 mmoles) en presencia de hidruro de sodio (30 mg, 0,750 mmoles) en tolueno seco (10 ml) para proporcionar 40 mg del producto como un sólido blanquecino; ^1H RMN (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 0,92 (d, $J=6,3$ Hz, 6H), 1,59 (q, $J=6,3$ Hz, 2H), 1,88-1,93 (m, 1H), 3,17 (s, 3H), 3,43 (s, 3H), 3,88 (s, 2H), 4,15 (d, $J=6,6$ Hz, 2H), 7,60-7,69 (m, 3H), 7,75 (s, 1H), 12,49 (br s, 1H); ESI-MS (m/z) 519,11 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.
- 10

Ejemplo 46

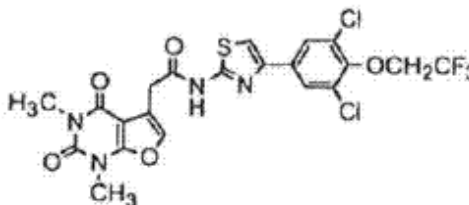
N1-{4-[3,5-Difluoro-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)fenil]-1,3-tiazol-2-il}-2-(1,3-dimetil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidrofuro[2,3-*d*]pirimidin-5-il)acetamida



- 15 El compuesto del título se preparó según el procedimiento general (Método A) por el acoplamiento del Intermedio 1 (75 mg, 0,282 mmoles) con 4-[3,5-difluoro-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)fenil]-1,3-tiazol-2-amina (105 mg, 0,338 mmoles) en presencia de hidruro de sodio (28 mg, 0,704 mmoles) en tolueno seco (10 ml) para proporcionar 28 mg del producto como un sólido blanco; ^1H RMN (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 3,17 (s, 3H), 3,43 (s, 3H), 3,88 (s, 2H), 4,85 (q, $J=8,7$ Hz, 2H), 7,62 (s, 1H), 7,70 (d, $J=9,3$ Hz, 2H), 7,80 (s, 1H), 12,48 (br s, 1H); APCI-MS (m/z) 531,08 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.
- 20

Ejemplo 47

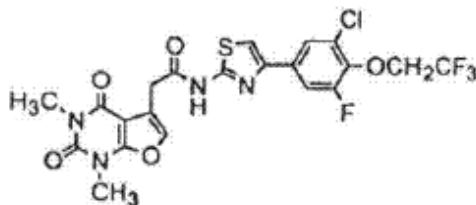
N1-{4-[3,5-Dicloro-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)fenil]-1,3-tiazol-2-il}-2-(1,3-dimetil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidrofuro[2,3-*d*]pirimidin-5-il)acetamida



- 25 El compuesto del título se preparó según el procedimiento general (Método A) por el acoplamiento del Intermedio 1 (80 mg, 0,300 mmoles) con 4-[3,5-dicloro-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)fenil]-1,3-tiazol-2-amina (123 mg, 0,360 mmoles) en presencia de hidruro de sodio (36 mg, 0,900 mmoles) en tolueno seco (10 ml) para proporcionar 17 mg del producto como un sólido blanco; ^1H RMN (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 3,17 (s, 3H), 3,43 (s, 3H), 3,88 (s, 2H), 4,75 (q, $J=8,7$ Hz, 2H), 7,62 (s, 1H), 7,87 (s, 1H), 8,04 (s, 2H), 12,48 (br s, 1H); APCI-MS (m/z) 563,06 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Ejemplo 48

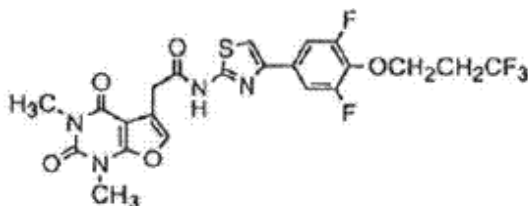
*N*1-[4-[3-Cloro-5-fluoro-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)fenil]-1,3-tiazol-2-il]-2-(1,3-dimetil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidrofuro[2,3-*d*]pirimidin-5-il)acetamida



- 5 El compuesto del título se preparó según el procedimiento general (Método A) por el acoplamiento del Intermedio 1 (80 mg, 0,300 mmoles) con 4-[3-cloro-5-fluoro-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)fenil]-1,3-tiazol-2-amina (117 mg, 0,360 mmoles) en presencia de hidruro de sodio (30 mg, 0,750 mmoles) en tolueno seco (10 ml) para proporcionar 22 mg del producto como un sólido blanquecino; ^1H RMN (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 3,17 (s, 3H), 3,43 (s, 3H), 3,88 (s, 2H), 4,83 (q, $J=8,7$ Hz, 2H), 7,62 (s, 1H), 7,80-7,92 (m, 3H), 12,48 (br s, 1H); APCI-MS (m/z) 545,16 ($M+H$) $^+$.

10 Ejemplo 49

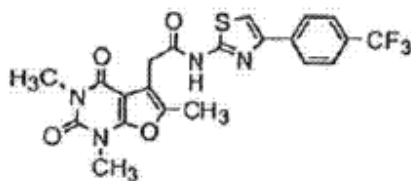
*N*1-[4-[3,5-Difluoro-4-(3,3,3-trifluoropropoxi)fenil]-1,3-tiazol-2-il]-2-(1,3-dimetil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidrofuro[2,3-*d*]pirimidin-5-il)acetamida



- 15 El compuesto del título se preparó según el procedimiento general (Método A) por el acoplamiento del Intermedio 1 (57 mg, 0,216 mmoles) con 4-[3,5-difluoro-4-(3,3,3-trifluoropropoxi)fenil]-1,3-tiazol-2-amina (70 mg, 0,216 mmoles) en presencia de hidruro de sodio (22 mg, 0,540 mmoles) en tolueno seco (10 ml) para proporcionar 17 mg del producto como un sólido blanco; ^1H RMN (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 2,74-2,83 (m, 2H), 3,17 (s, 3H), 3,43 (s, 3H), 3,88 (s, 2H), 4,30-4,38 (m, 2H), 7,60-7,69 (m, 3H), 7,76 (s, 1H), 12,47 (br s, 1H); APCI-MS (m/z) 543,18 ($M+H$) $^+$.

Ejemplo 50

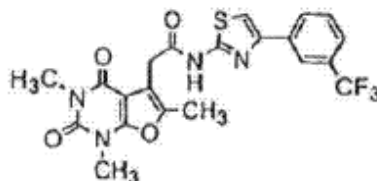
- 20 *N*1-[4-[4-(Trifluorometil)fenil]-1,3-tiazol-2-il]-2-(1,3,6-trimetil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidrofuro[2,3-*d*]pirimidin-5-il)acetamida



- 25 El compuesto del título se preparó según el procedimiento general (Método A) por el acoplamiento del Intermedio 3 (50 mg, 0,177 mmoles) con 4-[4-(trifluorometil)fenil]-1,3-tiazol-2-amina (51 mg, 0,212 mmoles) en presencia de hidruro de sodio (11 mg, 0,442 mmoles) en tolueno seco (10 ml) para proporcionar 32 mg del producto como un sólido blanco; ^1H RMN (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 2,32 (s, 3H), 3,16 (s, 3H), 3,41 (s, 3H), 3,84 (s, 2H), 7,78-7,86 (m, 3H), 8,12 (d, $J=8,4$ Hz, 2H), 12,50 (br s, 1H); APCI-MS (m/z) 479,14 ($M+H$) $^+$.

Ejemplo 51

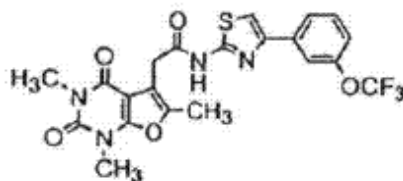
*N*1-[4-[3-(Trifluorometil)fenil]-1,3-tiazol-2-il]-2-(1,3,6-trimetil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidrofuro[2,3-*d*]pirimidin-5-il)acetamida



El compuesto del título se preparó según el procedimiento general (Método A) por el acoplamiento del Intermedio 3 (50 mg, 0,177 mmoles) con 4-[3-(trifluorometil)fenil]-1,3-tiazol-2-amina (51 mg, 0,212 mmoles) en presencia de hidruro de sodio (17 mg, 0,445 mmoles) en tolueno seco (10 ml) para proporcionar 30 mg del producto como un sólido blanco; ^1H RMN (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 2,32 (s, 3H), 3,16 (s, 3H), 3,42 (s, 3H), 3,83 (s, 2H), 7,66-7,74 (m, 2H), 7,87 (s, 1H), 8,19-8,26 (m, 2H), 12,49 (br s, 1H); APCI-MS (m/z) 479,16 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Ejemplo 52

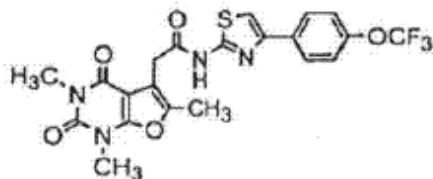
*N*1-[4-[3-(Trifluorometoxi)fenil]-1,3-tiazol-2-il]-2-(1,3,6-trimetil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidrofuro[2,3-*d*]pirimidin-5-il)acetamida



El compuesto del título se preparó según el procedimiento general (Método A) por el acoplamiento del Intermedio 3 (50 mg, 0,177 mmoles) con 4-[3-(trifluorometoxi)fenil]-1,3-tiazol-2-amina (55 mg, 0,212 mmoles) en presencia de hidruro de sodio (17 mg, 0,445 mmoles) en tolueno seco (10 ml) para proporcionar 12,5 mg del producto como un sólido blanco; ^1H RMN (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 2,32 (s, 3H), 3,16 (s, 3H), 3,41 (s, 3H), 3,83 (s, 2H), 7,30-7,36 (m, 1H), 7,58 (t, $J=7,8$ Hz, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,95 (d, $J=7,8$ Hz, 1H), 12,48 (br s, 1H); APCI-MS (m/z) 495,11 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Ejemplo 53

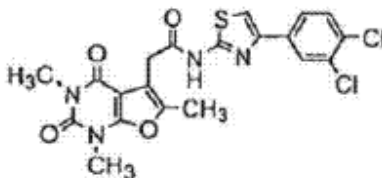
*N*1-[4-[4-(Trifluorometoxi)fenil]-1,3-tiazol-2-il]-2-(1,3,6-trimetil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidrofuro[2,3-*d*]pirimidin-5-il)acetamida



El compuesto del título se preparó según el procedimiento general (Método A) por el acoplamiento del Intermedio 3 (50 mg, 0,178 mmoles) con 4-[4-(trifluorometoxi)fenil]-1,3-tiazol-2-amina (55 mg, 0,214 mmoles) en presencia de hidruro de sodio (10 mg, 0,445 mmoles) en tolueno seco (10 ml) para proporcionar 30 mg del producto como un sólido blanco; ^1H RMN (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 2,31 (s, 3H), 3,16 (s, 3H), 3,41 (s, 3H), 3,83 (s, 2H), 7,44 (d, $J=7,8$ Hz, 2H), 7,69 (s, 1H), 8,02 (d, $J=8,7$ Hz, 2H), 12,46 (br s, 1H); APCI-MS (m/z) 495,11 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Ejemplo 54

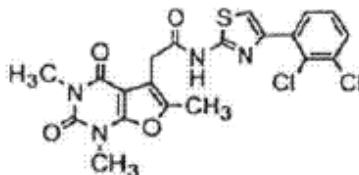
*N*1-[4-(3,4-Diclorofenil)-1,3-tiazol-2-il]-2-(1,3,6-trimetil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidrofuro[2,3-*d*]pirimidin-5-il)acetamida



- 5 El compuesto del título se preparó según el procedimiento general (Método A) por el acoplamiento del Intermedio 3 (40 mg, 0,142 mmoles) con 4-(3,4-diclorofenil)-1,3-tiazol-2-amina (42 mg, 0,171 mmoles) en presencia de hidruro de sodio (14 mg, 0,355 mmoles) en tolueno seco (10 ml) para proporcionar 25 mg del producto como un sólido blanquecino; ^1H RMN (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 2,31 (s, 3H), 3,15 (s, 3H), 3,41 (s, 3H), 3,83 (s, 2H), 7,21 (d, $J=8,1$ Hz, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,89 (d, $J=8,7$ Hz, 1H), 8,15 (s, 1H), 12,47 (br s, 1H); APCI-MS (m/z) 479,09 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Ejemplo 55

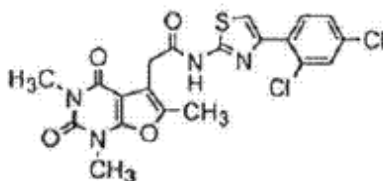
- 10 *N*1-[4-(2,3-Diclorofenil)-1,3-tiazol-2-il]-2-(1,3,6-trimetil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidrofuro[2,3-*d*]pirimidin-5-il)acetamida



- 15 El compuesto del título se preparó según el procedimiento general (Método A) por el acoplamiento del Intermedio 3 (50 mg, 0,178 mmoles) con 4-(2,3-diclorofenil)-1,3-tiazol-2-amina (52 mg, 0,214 mmoles) en presencia de hidruro de sodio (17 mg, 0,445 mmoles) en tolueno seco (10 ml) para proporcionar 45 mg del producto como un sólido blanco; ^1H RMN (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 2,32 (s, 3H), 3,16 (s, 3H), 3,42 (s, 3H), 3,83 (s, 2H), 7,46 (t, $J=7,8$ Hz, 1H), 7,61 (s, 1H), 7,67 (d, $J=8,4$ Hz, 1H), 7,74 (d, $J=7,8$ Hz, 1H), 12,47 (br s, 1H); APCI-MS (m/z) 479,10 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Ejemplo 56

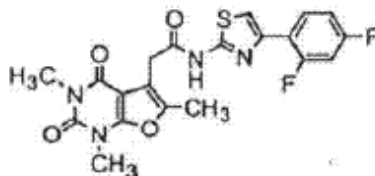
*N*1-[4-(2,4-Diclorofenil)-1,3-tiazol-2-il]-2-(1,3,6-trimetil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidrofuro[2,3-*d*]pirimidin-5-il)acetamida



- 20 El compuesto del título se preparó según el procedimiento general (Método A) por el acoplamiento del Intermedio 3 (50 mg, 0,178 mmoles) con 4-(2,4-diclorofenil)-1,3-tiazol-2-amina (52 mg, 0,214 mmoles) en presencia de hidruro de sodio (17 mg, 0,445 mmoles) en tolueno seco (10 ml) para proporcionar 20 mg del producto como un sólido blanco; ^1H RMN (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 2,31 (s, 3H), 3,16 (s, 3H), 3,41 (s, 3H), 3,83 (s, 2H), 7,54 (dd, $J=2,1, 8,7$ Hz, 1H), 7,64 (s, 1H), 7,73 (s, 1H), 7,87 (d, $J=8,4$ Hz, 1H), 12,46 (br s, 1H); APCI-MS (m/z) 479,14 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Ejemplo 57

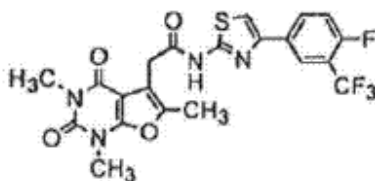
N1-[4-(2,4-Difluorofenil)-1,3-tiazol-2-il]-2-(1,3,6-trimetil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidrofuro[2,3-d]pirimidin-5-il)acetamida



El compuesto del título se preparó según el procedimiento general (Método A) por el acoplamiento del Intermedio 3 (50 mg, 0,178 mmoles) con 4-(2,4-difluorofenil)-1,3-tiazol-2-amina (46 mg, 0,214 mmoles) en presencia de hidruro de sodio (18 mg, 0,445 mmoles) en tolueno seco (10 ml) para proporcionar 46 mg del producto como un sólido blanco; ^1H RMN (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 2,32 (s, 3H), 3,16 (s, 3H), 3,41 (s, 3H), 3,83 (s, 2H), 7,22 (t, $J=8,4$ Hz, 1H), 7,38 (t, $J=8,7$ Hz, 1H), 7,47 (s, 1H), 8,06 (q, $J=6,9$ Hz, 1H), 12,45 (br s, 1H); APCI-MS (m/z) 445,26 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Ejemplo 58

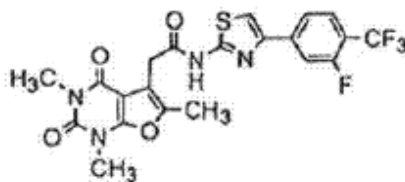
N1-[4-[4-Fluoro-3-(trifluorometil)fenil]-1,3-tiazol-2-il]-2-(1,3,6-trimetil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidrofuro[2,3-d]pirimidin-5-il)acetamida



El compuesto del título se preparó según el procedimiento general (Método A) por el acoplamiento del Intermedio 3 (80 mg, 0,285 mmoles) con 4-[4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil]-1,3-tiazol-2-amina (89 mg, 0,339 mmoles) en presencia de hidruro de sodio (28 mg, 0,708 mmoles) en tolueno seco (10 ml) para proporcionar 70 mg del producto como un sólido blanquecino; ^1H RMN (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 2,32 (s, 3H), 3,15 (s, 3H), 3,41 (s, 3H), 3,83 (s, 2H), 7,61 (t, $J=9,6$ Hz, 1H), 7,84 (s, 1H), 8,25-8,31 (m, 2H), 12,50 (br s, 1H); APCI-MS (m/z) 497,02 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Ejemplo 59

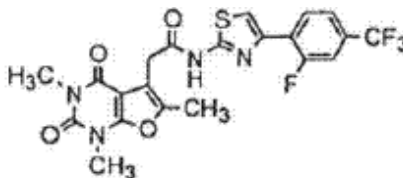
N1-[4-[3-Fluoro-4-(trifluorometil)fenil]-1,3-tiazol-2-il]-2-(1,3,6-trimetil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidrofuro[2,3-d]pirimidin-5-il)acetamida



El compuesto del título se preparó según el procedimiento general (Método A) por el acoplamiento del Intermedio 3 (80 mg, 0,285 mmoles) con 4-[3-fluoro-4-(trifluorometil)fenil]-1,3-tiazol-2-amina (89 mg, 0,342 mmoles) en presencia de hidruro de sodio (28 mg, 0,713 mmoles) en tolueno seco (10 ml) para proporcionar 61 mg del producto como un sólido blanquecino; ^1H RMN (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 2,32 (s, 3H), 3,15 (s, 3H), 3,41 (s, 3H), 3,84 (s, 2H), 7,87-8,00 (m, 4H), 12,54 (br s, 1H); APCI-MS (m/z) 533,13 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Ejemplo 60

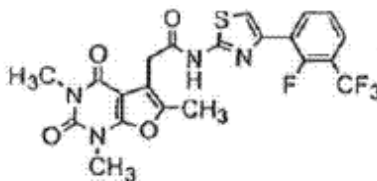
N1-[4-[2-Fluoro-4-(trifluorometil)fenil]-1,3-tiazol-2-il]-2-(1,3,6-trimetil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidrofuro[2,3-*d*]pirimidin-5-il)acetamida



- 5 El compuesto del título se preparó según el procedimiento general (Método A) por el acoplamiento del Intermedio 3 (50 mg, 0,178 mmoles) con 4-[2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil]-1,3-tiazol-2-amina (56 mg, 0,213 mmoles) en presencia de hidruro de sodio (18 mg, 0,445 mmoles) en tolueno seco (10 ml) para proporcionar 20 mg del producto como un sólido blanquecino; ^1H RMN (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 2,32 (s, 3H), 3,16 (s, 3H), 3,42 (s, 3H), 3,84 (s, 2H), 7,70-7,76 (m, 2H), 7,78-7,86 (m, 1H), 8,26 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 12,55 (br s, 1H); APCI-MS (m/z) 497,07 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

10 Ejemplo 61

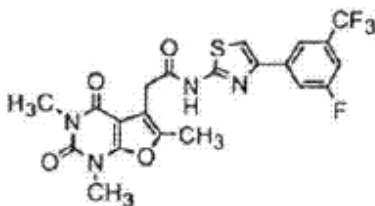
N1-[4-[2-Fluoro-3-(trifluorometil)fenil]-1,3-tiazol-2-il]-2-(1,3,6-trimetil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidrofuro[2,3-*d*]pirimidin-5-il)acetamida



- 15 El compuesto del título se preparó según el procedimiento general (Método A) por el acoplamiento del Intermedio 3 (100 mg, 0,357 mmoles) con 4-[2-fluoro-3-(trifluorometil)fenil]-1,3-tiazol-2-amina (112 mg, 0,465 mmoles) en presencia de hidruro de sodio (35 mg, 0,875 mmoles) en tolueno seco (10 ml) para proporcionar 85 mg del producto como un sólido blanquecino; ^1H RMN (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 2,31 (s, 3H), 3,15 (s, 3H), 3,41 (s, 3H), 3,84 (s, 2H), 7,53 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 7,68 (s, 1H), 7,72-7,80 (m, 1H), 8,33 (t, J = 7,5 Hz, 1H), 12,53 (br s, 1H); APCI-MS (m/z) 497,13 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Ejemplo 62

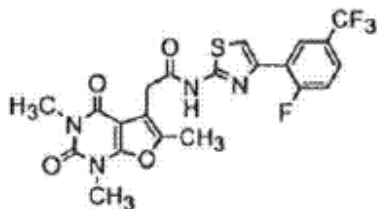
- 20 N1-[4-[3-Fluoro-5-(trifluorometil)fenil]-1,3-tiazol-2-il]-2-(1,3,6-trimetil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidrofuro[2,3-*d*]pirimidin-5-il)acetamida



- 25 El compuesto del título se preparó según el procedimiento general (Método A) por el acoplamiento del Intermedio 3 (100 mg, 0,356 mmoles) con 4-[3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]-1,3-tiazol-2-amina (112 mg, 0,429 mmoles) en presencia de hidruro de sodio (35 mg, 0,891 mmoles) en tolueno seco (10 ml) para proporcionar 70 mg del producto como un sólido blanquecino; ^1H RMN (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 2,32 (s, 3H), 3,15 (s, 3H), 3,41 (s, 3H), 3,84 (s, 2H), 7,65 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,99 (s, 1H), 8,07 (d, J = 9,9 Hz, 1H), 8,13 (s, 1H), 12,52 (br s, 1H); APCI-MS (m/z) 495,49 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Ejemplo 63

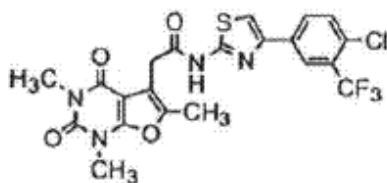
*N*1-[4-[2-Fluoro-5-(trifluorometil)fenil]-1,3-tiazol-2-il]-2-(1,3,6-trimetil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidrofuro[2,3-*d*]pirimidin-5-il)acetamida



- 5 El compuesto del título se preparó según el procedimiento general (Método A) por el acoplamiento del Intermedio 3 (50 mg, 0,178 mmoles) con 4-[2-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]-1,3-tiazol-2-amina (56 mg, 0,213 mmoles) en presencia de hidruro de sodio (10 mg, 0,416 mmoles) en tolueno seco (10 ml) para proporcionar 17 mg del producto como un sólido blanquecino; ^1H RMN (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 2,32 (s, 3H), 3,15 (s, 3H), 3,41 (s, 3H), 3,84 (s, 2H), 7,55-7,65 (m, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,76-7,82 (m, 1H), 8,39-8,45 (m, 1H), 12,55 (br s, 1H); APCI-MS (m/z) 497,06 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

10 Ejemplo 64

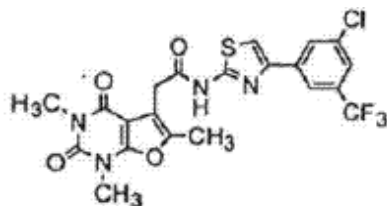
*N*1-[4-[4-Cloro-3-(trifluorometil)fenil]-1,3-tiazol-2-il]-2-(1,3,6-trimetil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidrofuro[2,3-*d*]pirimidin-5-il)acetamida



- 15 El compuesto del título se preparó según el procedimiento general (Método A) por el acoplamiento del Intermedio 3 (80 mg, 0,285 mmoles) con 4-[4-cloro-3-(trifluorometil)fenil]-1,3-tiazol-2-amina (95 mg, 0,342 mmoles) en presencia de hidruro de sodio (29 mg, 0,713 mmoles) en tolueno seco (10 ml) para proporcionar 76 mg del producto como un sólido blanquecino; ^1H RMN (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 2,31 (s, 3H), 3,15 (s, 3H), 3,41 (s, 3H), 3,83 (s, 2H), 7,81 (d, $J=8,4$ Hz, 1H), 7,92 (s, 1H), 8,20 (d, $J=8,1$ Hz, 1H), 8,35 (s, 1H), 12,52 (br s, 1H); APCI-MS (m/z) 513,10 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Ejemplo 65

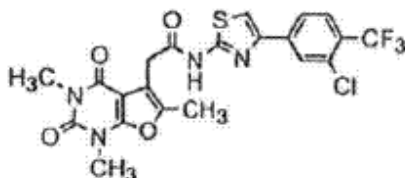
- 20 *N*1-[4-[3-Cloro-5-(trifluorometil)fenil]-1,3-tiazol-2-il]-2-(1,3,6-trimetil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidrofuro[2,3-*d*]pirimidin-5-il)acetamida



- 25 El compuesto del título se preparó según el procedimiento general (Método A) por el acoplamiento del Intermedio 3 (50 mg, 0,178 mmoles) con 4-[3-cloro-5-(trifluorometil)fenil]-1,3-tiazol-2-amina (60 mg, 0,214 mmoles) en presencia de hidruro de sodio (18 mg, 0,445 mmoles) en tolueno seco (10 ml) para proporcionar 30 mg del producto como un sólido blanquecino; ^1H RMN (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 2,32 (s, 3H), 3,15 (s, 3H), 3,41 (s, 3H), 3,83 (s, 2H), 7,83 (s, 1H), 8,03 (s, 1H), 8,23 (s, 1H), 8,30 (s, 1H), 12,52 (br s, 1H); APCI-MS (m/z) 513,07 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Ejemplo 66

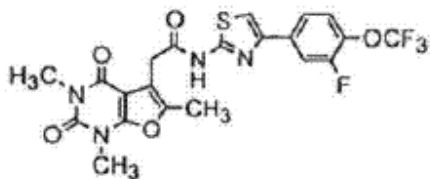
N1-[4-[3-Cloro-4-(trifluorometil)fenil]-1,3-tiazol-2-il]-2-(1,3,6-trimetil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidrofuro[2,3-*d*]pirimidin-5-il)acetamida



- 5 El compuesto del título se preparó según el procedimiento general (Método A) por el acoplamiento del Intermedio 3 (50 mg, 0,178 mmoles) con 4-[3-cloro-4-(trifluorometil)fenil]-1,3-tiazol-2-amina (59 mg, 0,214 mmoles) en presencia de hidruro de sodio (17 mg, 0,445 mmoles) en tolueno seco (10 ml) para proporcionar 50 mg del producto como un sólido blanco; ^1H RMN (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 2,32 (s, 3H), 3,15 (s, 3H), 3,41 (s, 3H), 3,84 (s, 2H), 7,93 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 8,01 (s, 1H), 8,06 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 8,23 (s, 1H), 12,53 (br s, 1H); APCI-MS (m/z) 513,13 (M^+).

10 Ejemplo 67

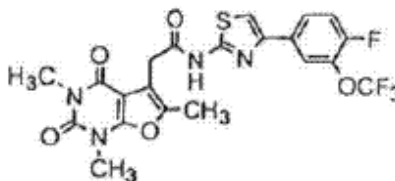
N1-[4-[3-Fluoro-4-(trifluorometoxi)fenil]-1,3-tiazol-2-il]-2-(1,3,6-trimetil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidrofuro[2,3-*d*]pirimidin-5-il)acetamida



- 15 El compuesto del título se preparó según el procedimiento general (Método A) por el acoplamiento del Intermedio 3 (100 mg, 0,356 mmoles) con 4-[3-fluoro-4-(trifluorometoxi)fenil]-1,3-tiazol-2-amina (119 mg, 0,428 mmoles) en presencia de hidruro de sodio (35 mg, 0,890 mmoles) en tolueno seco (10 ml) para proporcionar 123 mg del producto como un sólido blanquecino; ^1H RMN (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 2,31 (s, 3H), 3,15 (s, 3H), 3,41 (s, 3H), 3,83 (s, 2H), 7,60-7,69 (m, 1H), 7,80-7,90 (m, 2H), 7,95-8,02 (m, 1H), 12,49 (br s, 1H); APCI-MS (m/z) 513,26 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Ejemplo 68

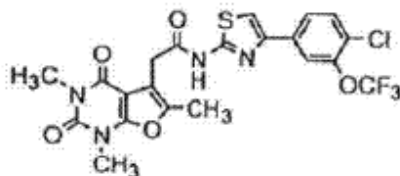
- 20 N1-[4-[4-Fluoro-3-(trifluorometoxi)fenil]-1,3-tiazol-2-il]-2-(1,3,6-trimetil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidrofuro[2,3-*d*]pirimidin-5-il)acetamida



- 25 El compuesto del título se preparó según el procedimiento general (Método A) por el acoplamiento del Intermedio 3 (80 mg, 0,285 mmoles) con 4-[4-fluoro-3-(trifluorometoxi)fenil]-1,3-tiazol-2-amina (95 mg, 0,342 mmoles) en presencia de hidruro de sodio (28 mg, 0,708 mmoles) en tolueno seco (10 ml) para proporcionar 70 mg del producto como un sólido blanquecino; ^1H RMN (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 2,31 (s, 3H), 3,15 (s, 3H), 3,41 (s, 3H), 3,83 (s, 2H), 7,60 (t, J = 9,3 Hz, 1H), 7,79 (s, 1H), 8,00-8,06 (m, 2H), 12,48 (br s, 1H); APCI-MS (m/z) 513,15 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Ejemplo 69

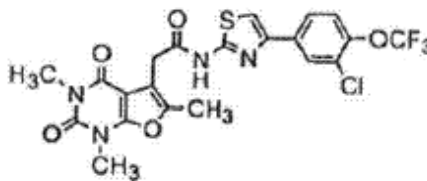
N1-{4-[4-Cloro-3-(trifluorometoxi)fenil]-1,3-tiazol-2-il}-2-(1,3,6-trimetil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidrofuro[2,3-*d*]pirimidin-5-il)acetamida



- 5 El compuesto del título se preparó según el procedimiento general (Método A) por el acoplamiento del Intermedio 3 (80 mg, 0,285 mmoles) con 4-[4-cloro-3-(trifluorometoxi)fenil]-1,3-tiazol-2-amina (96 mg, 0,343 mmoles) en presencia de hidruro de sodio (29 mg, 0,713 mmoles) en tolueno seco (10 ml) para proporcionar 62 mg del producto como un sólido blanquecino; ^1H RMN (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 2,31 (s, 3H), 3,15 (s, 3H), 3,41 (s, 3H), 3,83 (s, 2H), 7,77 (d, $J=8,4$ Hz, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,97 (d, $J=8,4$ Hz, 1H), 8,03 (s, 1H), 12,50 (br s, 1H); APCI-MS (m/z) 529,05 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

10 Ejemplo 70

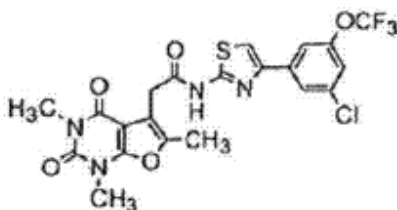
N1-{4-[3-Cloro-4-(trifluorometoxi)fenil]-1,3-tiazol-2-il}-2-(1,3,6-trimetil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidrofuro[2,3-*d*]pirimidin-5-il)acetamida



- 15 El compuesto del título se preparó según el procedimiento general (Método A) por el acoplamiento del Intermedio 3 (40 mg, 0,142 mmoles) con 4-[3-cloro-4-(trifluorometoxi)fenil]-1,3-tiazol-2-amina (50 mg, 0,169 mmoles) en presencia de hidruro de sodio (14 mg, 0,333 mmoles) en tolueno seco (10 ml) para proporcionar 17 mg del producto como un sólido blanquecino; ^1H RMN (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 2,29 (s, 3H), 3,13 (s, 3H), 3,39 (s, 3H), 3,81 (s, 2H), 7,63 (d, $J=8,4$ Hz, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,97 (d, $J=8,4$ Hz, 1H), 8,17 (s, 1H), 12,47 (br s, 1H); APCI-MS (m/z) 529,12 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Ejemplo 71

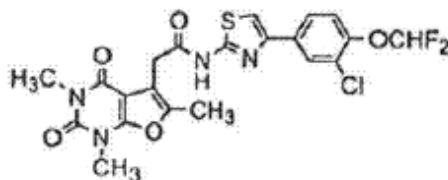
- 20 N1-{4-[3-Cloro-5-(trifluorometoxi)fenil]-1,3-tiazol-2-il}-2-(1,3,6-trimetil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidrofuro[2,3-*d*]pirimidin-5-il)acetamida



- 25 El compuesto del título se preparó según el procedimiento general (Método A) por el acoplamiento del Intermedio 3 (40 mg, 0,142 mmoles) con 4-[3-cloro-5-(trifluorometoxi)fenil]-1,3-tiazol-2-amina (50 mg, 0,169 mmoles) en presencia de hidruro de sodio (14 mg, 0,333 mmoles) en tolueno seco (10 ml) para proporcionar 29 mg del producto como un sólido blanquecino; ^1H RMN (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 2,31 (s, 3H), 3,15 (s, 3H), 3,41 (s, 3H), 3,83 (s, 2H), 7,54 (s, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,97 (s, 1H), 8,05 (s, 1H), 12,50 (br s, 1H); APCI-MS (m/z) 529,11 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Ejemplo 72

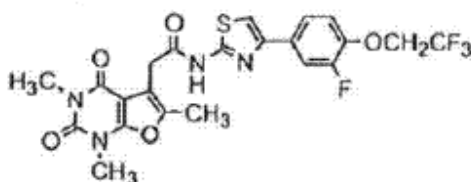
N1-[4-[3-Cloro-4-(difluorometoxi)fenil]-1,3-tiazol-2-il]-2-(1,3,6-trimetil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidrofuro[2,3-*d*]pirimidin-5-il)acetamida



- 5 El compuesto del título se preparó según el procedimiento general (Método A) por el acoplamiento del Intermedio 3 (50 mg, 0,178 mmoles) con 4-[3-cloro-4-(difluorometoxi)fenil]-1,3-tiazol-2-amina (59 mg, 0,214 mmoles) en presencia de hidruro de sodio (17 mg, 0,445 mmoles) en tolueno seco (10 ml) para proporcionar 25 mg del producto como un sólido blanquecino; ^1H RMN (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 2,31 (s, 3H), 3,15 (s, 3H), 3,41 (s, 3H), 3,83 (s, 2H), 7,09 (t, $J=72,6$ Hz), 7,45 (d, $J=8,1$ Hz, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,91-7,95 (d, $J=8,7$ Hz, 1H), 8,11 (s, 1H), 12,46 (br s, 1H); ESI-MS (m/z) 511,08 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Ejemplo 73

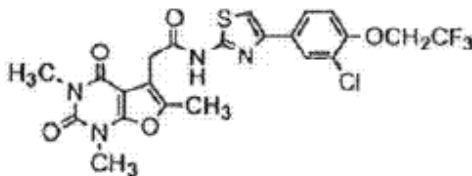
N1-[4-[3-Fluoro-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)fenil]-1,3-tiazol-2-il]-2-(1,3,6-trimetil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidrofuro[2,3-*d*]pirimidin-5-il)acetamida



- 15 El compuesto del título se preparó según el procedimiento general (Método A) por el acoplamiento del Intermedio 3 (50 mg, 0,178 mmoles) con 4-[3-fluoro-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)fenil]-1,3-tiazol-2-amina (62 mg, 0,214 mmoles) en presencia de hidruro de sodio (17 mg, 0,445 mmoles) en tolueno seco (10 ml) para proporcionar 75 mg del producto como un sólido blanquecino; ^1H RMN (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 2,31 (s, 3H), 3,15 (s, 3H), 3,41 (s, 3H), 3,82 (s, 2H), 4,89 (q, $J=9,0$ Hz, 2H), 7,37 (t, $J=9,0$ Hz, 1H), 7,63 (s, 1H), 7,70-7,76 (m, 1H), 7,80 (s, 1H), 12,42 (br s, 1H); APCI-MS (m/z) 527,15 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Ejemplo 74

N1-[4-[3-Cloro-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)fenil]-1,3-tiazol-2-il]-2-(1,3,6-trimetil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidrofuro[2,3-*d*]pirimidin-5-il)acetamida

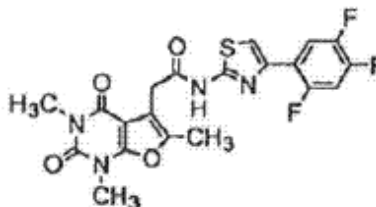


- 25 El compuesto del título se preparó según el procedimiento general (Método A) por el acoplamiento del Intermedio 3 (50 mg, 0,178 mmoles) con 4-[3-cloro-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)fenil]-1,3-tiazol-2-amina (66 mg, 0,214 mmoles) en presencia de hidruro de sodio (17 mg, 0,445 mmoles) en tolueno seco (10 ml) para proporcionar 21 mg del producto como un sólido blanquecino; ^1H RMN (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 2,31 (s, 3H), 3,15 (s, 3H), 3,41 (s, 3H), 3,82 (s, 2H), 4,92 (q, $J=9,0$ Hz, 2H), 7,35 (d, $J=8,7$ Hz, 1H), 7,66 (s, 1H), 7,84-7,90 (m, 1H), 8,01 (s, 1H), 12,42 (br s, 1H); APCI-MS (m/z) 543,92 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

30

Ejemplo 75

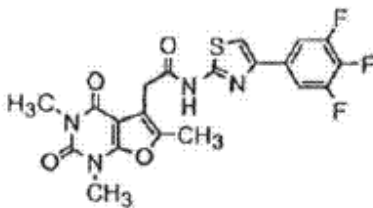
*N*1-[4-(2,4,5-Trifluorofenil)-1,3-tiazol-2-il]-2-(1,3,6-trimetil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidrofuro[2,3-*d*]pirimidin-5-il)acetamida



- 5 El compuesto del título se preparó según el procedimiento general (Método A) por el acoplamiento del Intermedio 3 (50 mg, 0,178 mmoles) con 4-(2,4,5-Trifluorofenil)-1,3-tiazol-2-amina (49 mg, 0,212 mmoles) en presencia de hidruro de sodio (10 mg, 0,416 mmoles) en tolueno seco (10 ml) para proporcionar 21 mg del producto como un sólido blanquecino; ^1H RMN (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 2,32 (s, 3H), 3,15 (s, 3H), 3,41 (s, 3H), 3,84 (s, 2H), 7,57 (s, 1H), 7,67-7,77 (s, 1H), 7,90-7,99 (m, 1H), 12,49 (br s, 1H); APCI-MS (m/z) 465,06 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Ejemplo 76

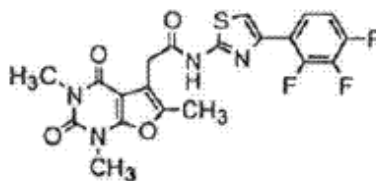
- 10 *N*1-[4-(3,4,5-Trifluorofenil)-1,3-tiazol-2-il]-2-(1,3,6-trimetil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidrofuro[2,3-*d*]pirimidin-5-il)acetamida



- 15 El compuesto del título se preparó según el procedimiento general (Método A) por el acoplamiento del Intermedio 3 (40 mg, 0,142 mmoles) con 4-(3,4,5-trifluorofenil)-1,3-tiazol-2-amina (39 mg, 0,171 mmoles) en presencia de hidruro de sodio (14 mg, 0,355 mmoles) en tolueno seco (10 ml) para proporcionar 25 mg del producto como un sólido blanquecino; ^1H RMN (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 2,31 (s, 3H), 3,15 (s, 3H), 3,41 (s, 3H), 3,83 (s, 2H), 7,76-7,85 (m, 3H), 12,48 (br s, 1H); APCI-MS (m/z) 465,09 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Ejemplo 77

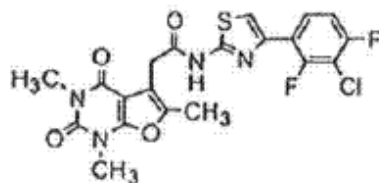
*N*1-[4-(2,3,4-Trifluorofenil)-1,3-tiazol-2-il]-2-(1,3,6-trimetil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidrofuro[2,3-*d*]pirimidin-5-il)acetamida



- 20 El compuesto del título se preparó según el procedimiento general (Método A) por el acoplamiento del Intermedio 3 (50 mg, 0,178 mmoles) con 4-(2,3,4-trifluorofenil)-1,3-tiazol-2-amina (49 mg, 0,214 mmoles) en presencia de hidruro de sodio (18 mg, 0,445 mmoles) en tolueno seco (10 ml) para proporcionar 45 mg del producto como un sólido blanquecino; ^1H RMN (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 2,32 (s, 3H), 3,16 (s, 3H), 3,41 (s, 3H), 3,84 (s, 2H), 7,43-7,46 (m, 1H), 7,57 (s, 1H), 7,82-7,85 (m, 1H), 12,50 (br s, 1H); ESI-MS (m/z) 465,06 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Ejemplo 78

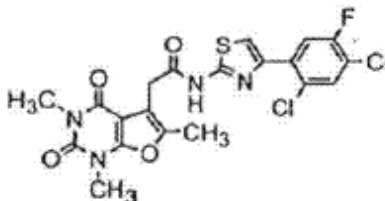
N1-[4-(3-Cloro-2,4-difluorofenil)-1,3-tiazol-2-il]-2-(1,3,6-trimetil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidrofuro[2,3-d]pirimidin-5-il)acetamida



- 5 El compuesto del título se preparó según el procedimiento general (Método A) por el acoplamiento del Intermedio 3 (40 mg, 0,142 mmoles) con 4-(3-cloro-2,4-difluorofenil)-1,3-tiazol-2-amina (42 mg, 0,170 mmoles) en presencia de hidruro de sodio (14 mg, 0,333 mmoles) en tolueno seco (10 ml) para proporcionar 20 mg del producto como un sólido blanquecino; ^1H RMN (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 2,31 (s, 3H), 3,15 (s, 3H), 3,41 (s, 3H), 3,83 (s, 2H), 7,45 (t, $J=8,1$ Hz, 1H), 7,58 (s, 1H), 8,02 (q, $J=6,9$ Hz, 1H), 12,50 (br s, 1H); APCI-MS (m/z) 481,09 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

10 Ejemplo 79

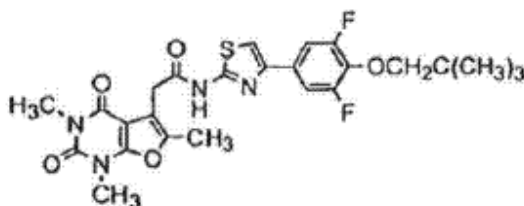
N1-[4-(2,4-Dicloro-5-fluorofenil)-1,3-tiazol-2-il]-2-(1,3,6-trimetil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidrofuro[2,3-d]pirimidin-5-il)acetamida



- 15 El compuesto del título se preparó según el procedimiento general (Método A) por el acoplamiento del Intermedio 3 (50 mg, 0,178 mmoles) con 4-(2,4-dicloro-5-fluorofenil)-1,3-tiazol-2-amina (56 mg, 0,214 mmoles) en presencia de hidruro de sodio (21 mg, 0,534 mmoles) en tolueno seco (10 ml) para proporcionar 24 mg del producto como un sólido blanquecino; ^1H RMN (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 2,27 (s, 3H), 3,15 (s, 3H), 3,41 (s, 3H), 3,83 (s, 2H), 7,77 (s, 1H), 7,85-7,96 (m, 2H), 12,50 (br s, 1H); APCI-MS (m/z) 497,06 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Ejemplo 80

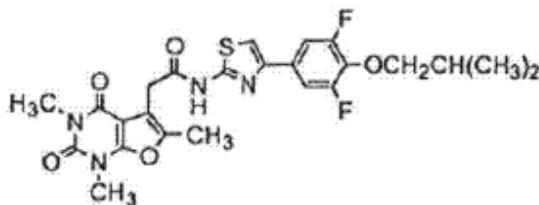
- 20 N1-[4-(2,2-Dimetilpropoxi)-3,5-difluorofenil]-1,3-tiazol-2-il]-2-(1,3,6-trimetil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidrofuro[2,3-d]pirimidin-5-il)acetamida



- 25 El compuesto del título se preparó según el procedimiento general (Método A) por el acoplamiento del Intermedio 3 (80 mg, 0,285 mmoles) con 4-[4-(2,2-dimetilpropoxi)-3,5-difluorofenil]-1,3-tiazol-2-amina (102 mg, 0,342 mmoles) en presencia de hidruro de sodio (28 mg, 0,713 mmoles) en tolueno seco (10 ml) para proporcionar 41 mg del producto como un sólido blanquecino; ^1H RMN (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 1,01 (s, 9H), 2,31 (s, 3H), 3,15 (s, 3H), 3,41 (s, 3H), 3,80 (s, 2H), 3,82 (s, 2H), 7,64 (d, $J=9,3$ Hz, 2H), 7,74 (s, 1H), 12,44 (br s, 1H); APCI-MS (m/z) 497,07 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Ejemplo 81

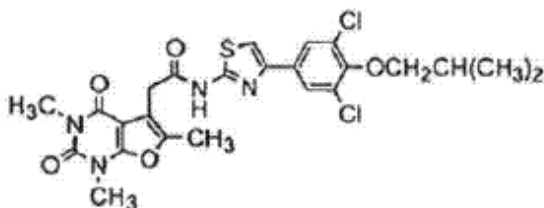
N1-[4-(3,5-Difluoro-4-isobutoxifenil)-1,3-tiazol-2-il]-2-(1,3,6-trimetil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidrofuro[2,3-*d*]pirimidin-5-il)acetamida



- 5 El compuesto del título se preparó según el procedimiento general (Método A) por el acoplamiento del Intermedio 3 (50 mg, 0,178 mmoles) con 4-(3,5-difluoro-4-isobutoxifenil)-1,3-tiazol-2-amina (60 mg, 0,214 mmoles) en presencia de hidruro de sodio (28 mg, 0,445 mmoles) en tolueno seco (10 ml) para proporcionar 38 mg del producto como un sólido blanquecino; ^1H RMN (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 0,98 (d, $J=6,6$ Hz, 6H), 1,92-2,03 (m, 1H), 2,31 (s, 3H), 3,15 (s, 3H), 3,41 (s, 3H), 3,82 (s, 2H), 3,91 (d, $J=6,3$ Hz, 2H), 7,63 (d, $J=9,3$ Hz, 2H), 7,73 (s, 1H), 12,44 (br s, 1H); APCI-MS (m/z) 519,19 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Ejemplo 82

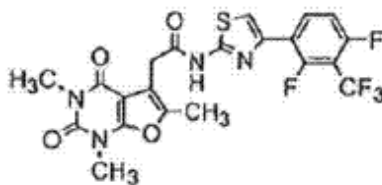
N1-[4-(3,5-Dicloro-4-isobutoxifenil)-1,3-tiazol-2-il]-2-(1,3,6-trimetil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidrofuro[2,3-*d*]pirimidin-5-il)acetamida



- 15 El compuesto del título se preparó según el procedimiento general (Método A) por el acoplamiento del Intermedio 3 (50 mg, 0,178 mmoles) con 4-(3,5-dicloro-4-isobutoxifenil)-1,3-tiazol-2-amina (68 mg, 0,214 mmoles) en presencia de hidruro de sodio (18 mg, 0,445 mmoles) en tolueno seco (10 ml) para proporcionar 35 mg del producto como un sólido blanquecino; ^1H RMN (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 1,05 (d, $J=6,9$ Hz, 6H), 2,27 (s, 3H), 3,15 (s, 3H), 3,41 (s, 3H), 3,78-3,83 (m, 4H), 7,82 (s, 1H), 8,01 (s, 2H), 12,45 (br s, 1H); ESI-MS (m/z) 551,10 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Ejemplo 83

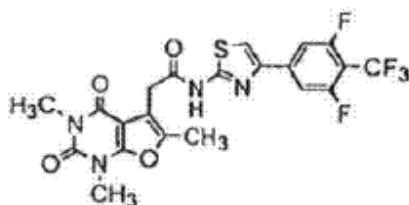
N1-[4-[2,4-Difluoro-3-(trifluorometil)fenil]-1,3-tiazol-2-il]-2-(1,3,6-trimetil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidrofuro[2,3-*d*]pirimidin-5-il)acetamida



- 25 El compuesto del título se preparó según el procedimiento general (Método A) por el acoplamiento del Intermedio 3 (80 mg, 0,285 mmoles) con 4-[2,4-difluoro-3-(trifluorometil)fenil]-1,3-tiazol-2-amina (96 mg, 0,343 mmoles) en presencia de hidruro de sodio (29 mg, 0,713 mmoles) en tolueno seco (10 ml) para proporcionar 85 mg del producto como un sólido blanquecino; ^1H RMN (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 2,32 (s, 3H), 3,15 (s, 3H), 3,41 (s, 3H), 3,84 (s, 2H), 7,53 (t, $J=9,3$ Hz, 1H), 7,64 (s, 1H), 8,33-8,35 (m, 1H), 12,53 (br s, 1H); APCI-MS (m/z) 515,24 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Ejemplo 84

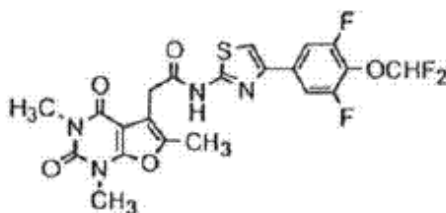
N1-[4-[3,5-Difluoro-4-(trifluorometil)fenil]-1,3-tiazol-2-il]-2-(1,3,6-trimetil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidrofuro[2,3-*d*]pirimidin-5-il)acetamida



- 5 El compuesto del título se preparó según el procedimiento general (Método A) por el acoplamiento del Intermedio 3 (80 mg, 0,285 mmoles) con 4-[3,5-difluoro-4-(trifluorometil)fenil]-1,3-tiazol-2-amina (95 mg, 0,342 mmoles) en presencia de hidruro de sodio (28,5 mg, 0,712 mmoles) en tolueno seco (15 ml) para proporcionar 86 mg del producto como un sólido blanquecino; ^1H RMN (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 2,32 (s, 3H), 3,15 (s, 3H), 3,41 (s, 3H), 3,84 (s, 2H), 7,84 (s, 1H), 7,88 (s, 1H), 8,08 (s, 1H), 12,56 (br s, 1H); APCI-MS (m/z) 515,04 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

10 Ejemplo 85

N1-[4-[3,5-Difluoro-4-(difluorometoxi)fenil]-1,3-tiazol-2-il]-2-(1,3,6-trimetil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidrofuro[2,3-*d*]pirimidin-5-il)acetamida



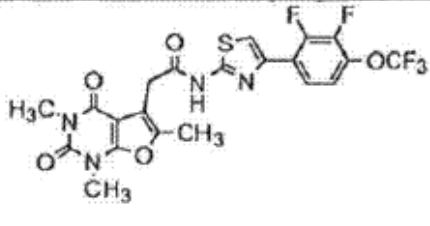
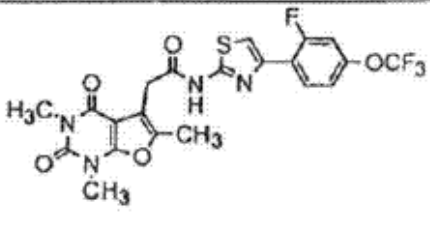
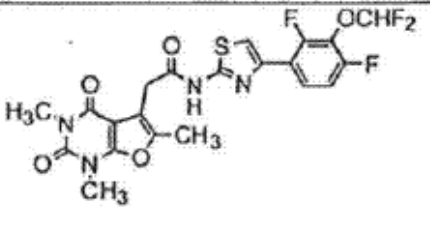
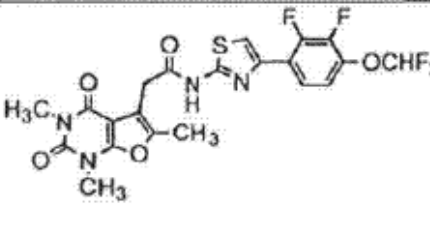
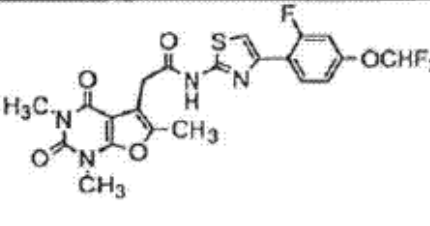
- 15 El compuesto del título se preparó según el procedimiento general (Método A) por el acoplamiento del Intermedio 3 (50 mg, 0,178 mmoles) con 4-[3,5-difluoro-4-(difluorometoxi)fenil]-1,3-tiazol-2-amina (59 mg, 0,212 mmoles) en presencia de hidruro de sodio (17 mg, 0,445 mmoles) en tolueno seco (10 ml) para proporcionar 30 mg del producto como un sólido blanquecino; ^1H RMN (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 2,31 (s, 3H), 3,15 (s, 3H), 3,41 (s, 3H), 3,83 (s, 2H), 7,28 (t, $J=72,3$ Hz, 1H), 7,79 (d, $J=9,9$ Hz, 2H), 7,88 (s, 1H), 12,50 (br s, 1H); APCI-MS (m/z) 513,11 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

- 20 Usando el procedimiento similar al descrito en el método A o B, pueden prepararse ejemplos adicionales de fuopirimindiediona acetamidas con múltiples sustituciones de flúor (como se representa en la Tabla 3) mediante el acoplamiento de ácido 2,4-dioxofuopirimidinil acético o su éster con un 2-amino-4-ariltiazol fluorado apropiado seleccionado de la Tabla 2.

Tabla 3: Ejemplos adicionales de derivados acetamida fuopirimindiediona fluorados

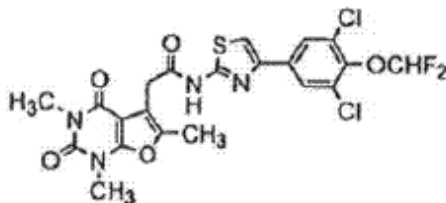
S No.	Estructura molecular	Nombre químico	Fórmula Mol.	Peso Mol.
1		N1-{4-[2,6-Difluoro-4-(trifluorometil)fenil]-1,3-tiazol-2-il}-2-(1,3,6-trimetil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidrofuro[2,3- α]pirimidin-5-il)acetamida	$C_{21}H_{15}F_5$ N_4O_4S	514,43
2		N1-{4-[2,5-Difluoro-4-(trifluorometoxi)fenil]-1,3-tiazol-2-il}-2-(1,3,6-trimetil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidrofuro[2,3- α]pirimidin-5-il)acetamida	$C_{21}H_{15}F_5$ N_4O_5S	530,43
3		N1-{4-[2,5-Difluoro-4-(difluorometoxi)fenil]-1,3-tiazol-2-il}-2-(1,3,6-trimetil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidrofuro[2,3- α]pirimidin-5-il)acetamida	$C_{21}H_{16}F_4$ N_4O_5S	512,44

4		N1-(4-[2,5-Difluoro-4-(trifluoromethyl)fenil]-1,3-tiazol-2-il)-2-(1,3,6-trimetil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidrofuro[2,3-d]pirimidin-5-il)acetamida	$C_{21}H_{15}F_5$ N_4O_4S	514.43
5		N1-(4-[2,3-Difluoro-5-(trifluoromethyl)fenil]-1,3-tiazol-2-il)-2-(1,3,6-trimetil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidrofuro[2,3-d]pirimidin-5-il)acetamida	$C_{21}H_{15}F_5$ N_4O_4S	514.43
6		N1-(4-[2,5-Difluoro-3-(trifluoromethyl)fenil]-1,3-tiazol-2-il)-2-(1,3,6-trimetil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidrofuro[2,3-d]pirimidin-5-il)acetamida	$C_{21}H_{15}F_5$ N_4O_4S	514.43
7		N1-(4-[2,4-Difluoro-5-(trifluoromethyl)fenil]-1,3-tiazol-2-il)-2-(1,3,6-trimetil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidrofuro[2,3-d]pirimidin-5-il)acetamida	$C_{21}H_{15}F_5$ N_4O_4S	514.43
8		N1-(4-[2,6-Difluoro-5-(trifluoromethyl)fenil]-1,3-tiazol-2-il)-2-(1,3,6-trimetil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidrofuro[2,3-d]pirimidin-5-il)acetamida	$C_{21}H_{15}F_5$ N_4O_4S	514.43
9		N1-(4-[2,3-Difluoro-4-(trifluoromethyl)fenil]-1,3-tiazol-2-il)-2-(1,3,6-trimetil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidrofuro[2,3-d]pirimidin-5-il)acetamida	$C_{21}H_{15}F_5$ N_4O_4S	514.43
10		N1-(4-[2,4-Difluoro-3-(trifluoromethoxy)fenil]-1,3-tiazol-2-il)-2-(1,3,6-trimetil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidrofuro[2,3-d]pirimidin-5-il)acetamida	$C_{21}H_{15}F_5$ N_4O_5S	530.43

11		N1-{4-[2,3-Difluoro-4-(trifluoromethoxy)fenil]-1,3-tiazol-2-il}-2-(1,3,6-trimetil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidrofuro[2,3-d]pirimidin-5-il)acetamida	$C_{21}H_{15}F_5$ N_4O_5S	530.43
12		N1-{4-[2-Fluoro-4-(trifluoromethoxy)fenil]-1,3-tiazol-2-il}-2-(1,3,6-trimetil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidrofuro[2,3-d]pirimidin-5-il)acetamida	$C_{21}H_{16}F_4$ N_4O_5S	512.44
13		N1-{4-[2,4-Difluoro-3-(difluoromethoxy)fenil]-1,3-tiazol-2-il}-2-(1,3,6-trimetil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidrofuro[2,3-d]pirimidin-5-il)acetamida	$C_{21}H_{16}F_4$ N_4O_5S	512.44
14		N1-{4-[2,3-Difluoro-4-(difluoromethoxy)fenil]-1,3-tiazol-2-il}-2-(1,3,6-trimetil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidrofuro[2,3-d]pirimidin-5-il)acetamida	$C_{21}H_{16}F_4$ N_4O_5S	512.44
15		N1-{4-[2-Fluoro-4-(difluoromethoxy)fenil]-1,3-tiazol-2-il}-2-(1,3,6-trimetil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidrofuro[2,3-d]pirimidin-5-il)acetamida	$C_{21}H_{17}F_3$ N_4O_5S	494.44

Ejemplo 86

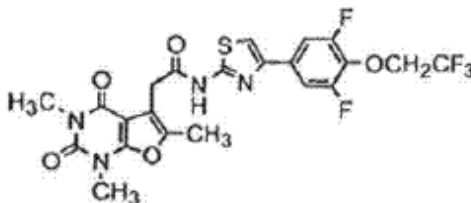
*N*1-[4-[3,5-Dicloro-4-(difluorometoxi)fenil]-1,3-tiazol-2-il]-2-(1,3,6-trimetil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidrofuro[2,3-*d*]pirimidin-5-il)acetamida



El compuesto del título se preparó según el procedimiento general (Método A) por el acoplamiento del Intermedio 3 (50 mg, 0,170 mmoles) con 4-[3,5-dicloro-4-(difluorometoxi)fenil]-1,3-tiazol-2-amina (62 mg, 0,200 mmoles) en presencia de hidruro de sodio (16 mg, 0,420 mmoles) en tolueno seco (10 ml) para proporcionar 60 mg del producto como un sólido blanquecino; ^1H RMN (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 2,31 (s, 3H), 3,15 (s, 3H), 3,41 (s, 3H), 3,83 (s, 2H), 7,20 (t, $J=72,0$ Hz, 1H), 7,94 (s, 1H), 8,12 (s, 2H), 12,49 (br s, 1H); APCI-MS (m/z) 545,12 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Ejemplo 87

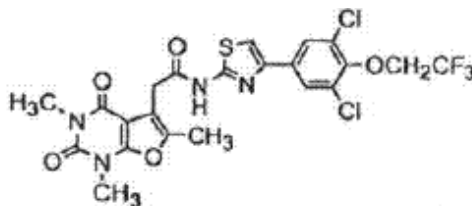
*N*1-[4-[3,5-Difluoro-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)fenil]-1,3-tiazol-2-il]-2-(1,3,6-trimetil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidrofuro[2,3-*d*]pirimidin-5-il)acetamida



El compuesto del título se preparó según el procedimiento general (Método A) por el acoplamiento del Intermedio 3 (80 mg, 0,285 mmoles) con 4-[3,5-difluoro-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)fenil]-1,3-tiazol-2-amina (106 mg, 0,343 mmoles) en presencia de hidruro de sodio (29 mg, 0,713 mmoles) en tolueno seco (10 ml) para proporcionar 64 mg del producto como un sólido blanquecino; ^1H RMN (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 2,31 (s, 3H), 3,15 (s, 3H), 3,41 (s, 3H), 3,83 (s, 2H), 4,87 (q, $J=8,7$ Hz, 2H), 7,69 (s, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,80 (s, 1H), 12,47 (br s, 1H); APCI-MS (m/z) 545,07 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Ejemplo 88

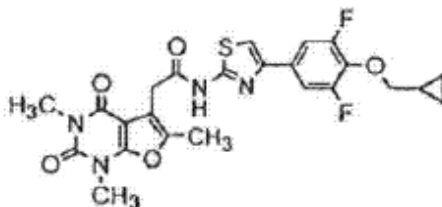
*N*1-[4-[3,5-Dicloro-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)fenil]-1,3-tiazol-2-il]-2-(1,3,6-trimetil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidrofuro[2,3-*d*]pirimidin-5-il)acetamida



El compuesto del título se preparó según el procedimiento general (Método A) por el acoplamiento del Intermedio 3 (42 mg, 0,150 mmoles) con 4-[3,5-dicloro-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)fenil]-1,3-tiazol-2-amina (62 mg, 0,180 mmoles) en presencia de hidruro de sodio (14 mg, 0,370 mmoles) en tolueno seco (10 ml) para proporcionar 17 mg del producto como un sólido blanquecino; ^1H RMN (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 2,31 (s, 3H), 3,15 (s, 3H), 3,41 (s, 3H), 3,83 (s, 2H), 4,76 (q, $J=8,7$ Hz, 2H), 7,87 (s, 1H), 8,05 (s, 2H), 12,47 (br s, 1H); APCI-MS (m/z) 577,45 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Ejemplo 89

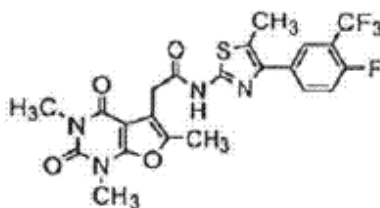
N1-[4-[4-(Ciclopropilmetoxi)-3,5-difluorofenil]-1,3-tiazol-2-il]-2-(1,3,6-trimetil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidrofuro[2,3-d]pirimidin-5-il)acetamida



- 5 El compuesto del título se preparó según el procedimiento general (Método A) por el acoplamiento del Intermedio 3 (50 mg, 0,178 mmoles) con 4-[4-(ciclopropilmetoxi)-3,5-difluorofenil]-1,3-tiazol-2-amina (60 mg, 0,214 mmoles) en presencia de hidruro de sodio (17 mg, 0,445 mmoles) en tolueno seco (10 ml) para proporcionar 19 mg del producto como un sólido blanco; ^1H RMN (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 0,23-0,30 (m, 2H), 0,50-0,56 (m, 2H), 1,18-1,24 (m, 1H), 2,31 (s, 3H), 3,15 (s, 3H), 3,41 (s, 3H), 3,83 (s, 2H), 3,97 (d, $J=7,2$ Hz, 2H), 7,62 (s, 1H), 7,74 (s, 1H), 12,45 (br s, 1H); APCI-MS (m/z) 517,14 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Ejemplo 90

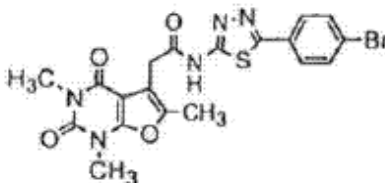
N1-[4-[4-Fluoro-3-(trifluorometil)fenil]-5-metil-1,3-tiazol-2-il]-2-(1,3,6-trimetil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidrofuro[2,3-d]pirimidin-5-il)acetamida



- 15 El compuesto del título se preparó según el procedimiento general (Método A) por el acoplamiento del Intermedio 3 (50 mg, 0,178 mmoles) con 4-[4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil]-5-metil-1,3-tiazol-2-amina (59 mg, 0,214 mmoles) en presencia de hidruro de sodio (17 mg, 0,445 mmoles) en tolueno seco (10 ml) para proporcionar 26 mg del producto como un sólido blanco; ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 2,41 (s, 3H), 2,47 (s, 3H), 3,47 (s, 3H), 3,54 (s, 3H), 3,70 (s, 2H), 7,18-7,26 (m, 1H), 7,76-7,83 (m, 1H), 7,85-7,90 (m, 1H), 11,42 (br s, 1H); APCI-MS (m/z) 511,08 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Ejemplo 91

N1-[5-(4-Bromofenil)-1,3,4-tiadiazol-2-il]-2-(1,3,6-trimetil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidrofuro[2,3-d]pirimidin-5-il)acetamida



- 25 El compuesto del título se preparó según el procedimiento general (Método B) por el acoplamiento del Intermedio 4 (45 mg, 0,178 mmoles) con 5-(4-bromofenil)-1,3,4-tiadiazol-2-amina (45 mg, 0,178 mmoles) en presencia de hidrocloreto de EDCI (40 mg, 0,214 mmoles), HOBt (7 mg, 0,053 mmoles) y DMAP (2 mg, 0,017 mmoles) en 1,2-dicloroetano (5 ml) para proporcionar 13 mg del producto como un sólido blanco; ^1H RMN (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 2,32 (s, 3H), 3,15 (s, 3H), 3,41 (s, 3H), 4,03 (s, 2H), 7,66-7,75 (m, 2H), 7,84-7,90 (m, 2H), 12,89 (br s, 1H); APCI-MS (m/z) 490,09 (M) $^+$.

Actividad farmacológica

- 30 Los ejemplos ilustrativos de la presente invención se criban para actividad TRPA1 según un procedimiento modificado descrito en (a) Tóth, A, *et al. Life Sciences*, **2003**, 73, 487-498. (b) McNamara C.R. *et al. Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*,

2007, **104**, 13525-13530. El cribado de los compuestos puede llevarse a cabo por otros métodos y procedimientos conocidos por los expertos en la técnica.

Cribado para antagonista de TRPA1 usando el ensayo de captación de ⁴⁵Calcio:

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

Los compuestos de ensayo se disolvieron en 100% DMSO para preparar una disolución madre 10 mM y se diluyeron usando medio solo con 0,1% BSA y 1,8 mM CaCl₂ para obtener la concentración deseada. La concentración final de DMSO en la reacción fue 0,5% (v/v). Se crecieron células CHO que expresan TRPA1 humano en medio F-12 DMEM con 10% FBS, disolución al 1% de penicilina-estreptomicina y 400 µg/ml de G-418. Se crecieron células CHO que expresan TRPA1 de rata en medio F-12 DMEM con 10% FBS, disolución al 1% de penicilina-estreptomicina y 400 µg/ml de Zeocina. Las células se sembraron 24 h antes del ensayo en placas de 96 pocillos de manera que se obtienen ~50.000 células por pocillo en el día del experimento. Las células se trataron con los compuestos de ensayo durante 10 minutos seguido de la adición de AITC a una concentración final de 30 µM (para TRPA1 humano) y/o 10 µM (para TRPA1 de rata) y 5 µCi/ml de ⁴⁵Ca²⁺ durante 3 minutos. Las células se lavaron y se lisaron usando un tampón que contenía 1% Tritón X-100, 0,1% desoxicolato y 0,1% SDS. La radiactividad en el lisado se midió en un Packard TopCount después de la adición de líquido de centelleo. (Toth et al., *Life Sciences* (2003) **73**, 487-498; McNamara CR et al, *Proceedings of the National Academy of Sciences*, (2007) **104**, 13525-13530).

Las curvas de respuesta a la concentración se representaron como un % de respuesta máxima obtenido en ausencia de antagonista de ensayo. Los valores de CI₅₀ pueden calcularse a partir de la curva de respuesta a la concentración por análisis de regresión no lineal usando software GraphPad PRISM.

Los compuestos preparados se ensayaron usando el procedimiento de ensayo anterior y los resultados obtenidos se proporcionan en la Tabla 4. El porcentaje de inhibición a las concentraciones de 1,0 µM y 10,0 µM se proporcionan en la tabla junto con detalles de CI₅₀ (nM) para ejemplos seleccionados. Los valores de CI₅₀ (nM) de los compuestos se muestran en la Tabla 4 en la que "A" se refiere a un valor de CI₅₀ menor de 50 nM, "B" se refiere a un valor de CI₅₀ en el intervalo de 50,01 a 100,0 nM y "C" se refiere a un valor de CI₅₀ mayor de 100,0 nM.

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

Ejemplos	TRPA1 humano			TRPA1 de rata		
	Porcentaje de inhibición		Valor CI ₅₀ (nM)	Porcentaje de inhibición		Valor CI ₅₀ (nM)
	a 1,0 µM	a 10,0 µM		a 1,0 µM	a 10,0 µM	
Ejemplo 1	--	--	C	96,65	100,00	--
Ejemplo 6	100	99,58	A	--	--	--
Ejemplo 7	98,76	99,75	A	--	--	--
Ejemplo 8	93,15	98,82	A	100,00	100,00	A
Ejemplo 9	99,33	100	A	--	--	--
Ejemplo 10	98,54	97,71	A	97,55	100,00	B
Ejemplo 13	98,53	99,36	A	--	--	C
Ejemplo 14	99,39	99,74	A	100,00	100,00	A
Ejemplo 15	99,9	99,85	A	100,00	98,95	A
Ejemplo 16	98,51	99,17	A	99,96	98,63	A
Ejemplo 17	99,94	99,97	A	97,71	99,83	B
Ejemplo 18	99,9	100	A	99,90	94,08	B

ES 2 424 341 T3

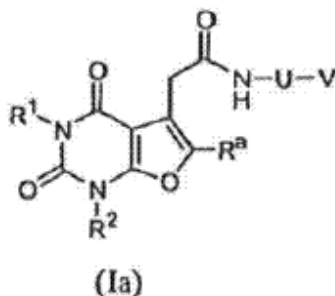
Ejemplo 19	99,9	100	A	98,88	98,22	B
Ejemplo 20	98,48	97,55	A	96,80	99,79	A
Ejemplo 21	99,85	99,8	A	98,88	99,90	A
Ejemplo 22	99,26	98,47	A	100,00	100,00	--
Ejemplo 23	96,35	99,02	A	92,57	95,54	C
Ejemplo 24	97,4	99,85	A	100,00	99,62	C
Ejemplo 25	99,33	99,83	A	--	--	--
Ejemplo 26	97,57	99,31	A	98,59	99,87	--
Ejemplo 27	97,14	99,2	C	93,13	100,00	--
Ejemplo 28	96,71	99,31	C	98,46	100,00	--
Ejemplo 30	97,43	100	A	97,09	100,00	C
Ejemplo 31	98,32	99,82	A	96,75	100,00	B
Ejemplo 32	99,8	99,54	A	85,16	100,00	A
Ejemplo 33	97,87	98,1	A	--	--	--
Ejemplo 34	97,05	99,72	A	91,01	99,27	B
Ejemplo 35	99,85	98,38	A	--	--	A
Ejemplo 36	99,73	99,6	A	100,00	100,00	B
Ejemplo 37	99,9	99,74	A	100,00	100,00	B
Ejemplo 38	99,79	99,9	A	67,01	100,00	C
Ejemplo 39	94,18	98,68	A	--	--	C
Ejemplo 40	93,2	99,17	A	99,20	99,57	A
Ejemplo 41	99,56	100	A	99,53	100,00	A
Ejemplo 42	96,13	99,9	A	--	--	A
Ejemplo 43	99,23	99,7	A	89,21	100,00	B
Ejemplo 44	100	99,51	A	71,04	99,25	A
Ejemplo 45	90,67	98,14	A	--	--	--
Ejemplo 46	99,85	100	A	96,12	99,54	B
Ejemplo 47	99,18	99,8	A	86,03	100,00	A
Ejemplo 48	96,59	95,12	A	99,58	99,16	A
Ejemplo 49	95,58	98,26	A	86,62	97,70	A
Ejemplo 50	99,64	98,35	--	99,87	100	--
Ejemplo 51	99,77	99,96	--	100	100	--
Ejemplo 52	99,08	99,15	--	100	100	--

ES 2 424 341 T3

Ejemplo 53	99,73	97,28	--	100	100	--
Ejemplo 54	--	--	A	--	--	B
Ejemplo 55	95,83	99,03	--	97,66	100	--
Ejemplo 58	--	--	A	--	--	A
Ejemplo 59	--	--	A	--	--	B
Ejemplo 60	--	--	A	99,32	99,65	B
Ejemplo 61	--	--	A	--	--	A
Ejemplo 62	--	--	A	--	--	A
Ejemplo 63	--	--	B	97,63	99,80	--
Ejemplo 64	--	--	A	--	--	A
Ejemplo 65	--	--	A	99,79	99,80	B
Ejemplo 66	99,38	99,85		99,85	98,50	--
Ejemplo 67	--	--	A	--	--	A
Ejemplo 68	--	--	A	--	--	A
Ejemplo 69	--	--	A	--	--	A
Ejemplo 70	--	--	A	--	--	A
Ejemplo 71	--	--	A	--	--	B
Ejemplo 72	--	--	A	100	100	C
Ejemplo 73	--	--	A	100	100	--
Ejemplo 74	--	--	A	100	100	A
Ejemplo 77	--	--	A	99,15	98,55	--
Ejemplo 78	--	--	A	94,5	94,8	--
Ejemplo 80	--	--	A	--	--	A
Ejemplo 81	--	--	A	100	99,25	B
Ejemplo 82	--	--	A	99,96	100	A
Ejemplo 83	--	--	A	--	--	A
Ejemplo 84	--	--	A	--	--	A
Ejemplo 85	--	--	A	100	100	--
Ejemplo 86	--	--	A	99,12	95,41	A
Ejemplo 87	--	--	A	--	--	A
Ejemplo 88	--	--	A	98,26	100	--
Ejemplo 89	--	--	A	--	98,81	B
Ejemplo 90	--	--	A	97,98	99,52	--

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto que tiene la fórmula (Ia):



5 o una sal farmacéuticamente aceptable de éste,

en la que,

R^1 y R^2 , que pueden ser el mismo o diferente, se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilalquilo sustituidos o no sustituidos, $(CR^xR^y)_nOR^x$, $C(O)R^x$, $C(O)OR^x$, $C(O)NR^xR^y$, $(CH_2)_nNR^xR^y$, $(CH_2)_nCHR^xR^y$, $NR^x(CR^xR^y)_nCONR^xR^y$, $(CH_2)_nNR^xR^y$ y $(CH_2)_nNHC(O)R^x$;

10 R^3 se selecciona de hidrógeno, ciano, alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, arilalquilo, biarilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, anillo heterocíclico, heterocicilalquilo, sustituidos o no sustituidos, OR^x , $(CR^xR^y)_nOR^x$, $C(O)R^x$, $C(O)OR^x$, $C(O)NR^xR^y$, $S(O)_mNR^xR^y$, NR^xR^y , $NR^x(CR^xR^y)_nOR^x$, $(CH_2)_nNR^xR^y$, $(CH_2)_nCHR^xR^y$, $NR^x(CR^xR^y)_nC(O)NR^xR^y$, $(CH_2)_nNHC(O)R^x$, $(CH_2)_nNH(CH_2)_nSO_2R^x$, $(CH_2)_nNHSO_2R^x$, SR^x y OR^x ;

15 U se selecciona de $-(CR^xR^y)_n-$, arilo sustituido o no sustituido, heterociclos de cinco miembros sustituidos o no sustituidos seleccionados del grupo que consiste en tiazol, isotiazol, oxazol, isoxazol, tiadiazol, oxadiazol, pirazol, imidazol, furano, tiofeno, pirrol, 1,2,3-triazol y 1,2,4-triazol o heterociclo de seis miembros sustituido o no sustituido seleccionado del grupo que consiste en pirimidina, piridina y piridacina;

20 V se selecciona de hidrógeno, ciano, nitro, $-NR^xR^y$, halógeno, hidroxilo, alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, cicloalquenilo, haloalquilo, haloalcoxi, cicloalquilalcoxi, arilo, arilalquilo, biarilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, anillo heterocíclico y heterocicilalquilo sustituidos o no sustituidos, $-C(O)OR^x$, $-OR^x$, $-C(O)NR^xR^y$, $-C(O)R^x$ y $-SO_2NR^xR^y$; o

alternativamente, U y V conjuntamente pueden formar un anillo cíclico saturado o insaturado de 3 a 7 miembros sustituido opcionalmente que puede incluir opcionalmente uno o más heteroátomos seleccionados de O, S y N;

25 en cada caso, R^x y R^y se seleccionan independientemente de hidrógeno, hidroxilo, halógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, cicloalquenilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, anillo heterocíclico y heterocicilalquilo sustituidos o no sustituidos; y

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

2. El compuesto según la reivindicación 1, en el que R^1 y R^2 son alquilo(C_1 - C_4).

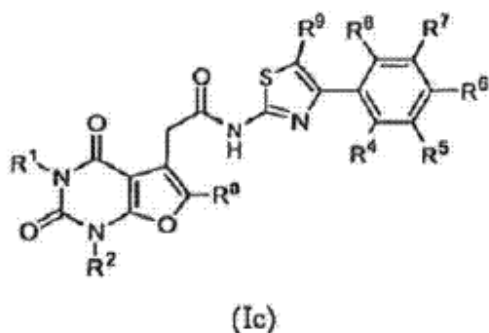
3. El compuesto según la reivindicación 2, en el que alquilo(C_1 - C_4) es metilo.

30 4. El compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en el que R^3 es hidrógeno o alquilo(C_1 - C_4).

5. El compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en el que U es tiazol, imidazol, isoxazol, pirazol, tiadiazol o pirimidina.

6. El compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en el que V es fenilo sustituido o no sustituido.

7. El compuesto según la reivindicación 1 que tiene la estructura:



o una sal farmacéuticamente aceptable de éste,

en la que,

R^1 , R^2 y R^a que pueden ser el mismo o diferente, son independientemente cada uno hidrógeno o alquilo (C_1 - C_4); y

5 R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 y R^9 , que pueden ser el mismo o diferente, se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, ciano, hidroxilo, nitro, amino, alquilo, alcoxi, haloalquilo, haloalcoxi, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, cicloalquenilo, cicloalquilalcoxi, arilo, arilalquilo, biarilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, anillo heterocíclico y heterocicilalquilo sustituidos o no sustituidos.

10 8. El compuesto según la reivindicación 7, en el que R^a , R^1 y R^2 se seleccionan independientemente de hidrógeno y metilo.

9. El compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 7 a 8, en el que R^4 , R^5 , R^6 y R^7 se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, flúor, trifluorometilo y trifluorometoxi, R^8 es hidrógeno y R^9 es hidrógeno o metilo.

10. El compuesto según la reivindicación 1 seleccionado de:

- 15 *N*1-[4-(4-Trifluorometilfenoxi)fenil]-2-(1,3-dimetil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidrofuro[2,3-*d*]pirimidin-5-il)acetamida;
*N*1-[2-(2,4-Diclorofenil)etil]-2-(1,3-dimetil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidrofuro[2,3-*d*]pirimidin-5-il)acetamida;
*N*1-[4-(Trifluorometil)-1,3-tiazol-2-il]-2-(1,3-Dimetil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidrofuro[2,3-*d*]pirimidin-5-il)acetamida;
N-(4,6-Difluoro-1,3-benzotiazol-2-il)-2-(1,3-dimetil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidrofuro[2,3-*d*]pirimidin-5-il)acetamida;
*N*1-[4-(4-Isobutilfenil)-1,3-tiazol-2-il]-2-(1,3-dimetil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidrofuro[2,3-*d*]pirimidin-5-il)acetamida;
20 *N*1-[4-[4-(Trifluorometil)fenil]-1,3-tiazol-2-il]-2-(1,3-dimetil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidrofuro[2,3-*d*]pirimidin-5-il)acetamida;
*N*1-[4-[3-(Trifluorometil)fenil]-1,3-tiazol-2-il]-2-(1,3-dimetil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidrofuro[2,3-*d*]pirimidin-5-il)acetamida;
*N*1-[4-(4-Trifluorometoxifenil)-1,3-tiazol-2-il]-2-(1,3-dimetil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidrofuro[2,3-*d*]pirimidin-5-il)acetamida;
*N*1-[4-(3-Trifluorometoxifenil)-1,3-tiazol-2-il]-2-(1,3-dimetil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidrofuro[2,3-*d*]pirimidin-5-il)acetamida;
*N*1-[4-(3-Bromo-4-fluorofenil)-1,3-tiazol-2-il]-2-(1,3-dimetil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidrofuro[2,3-*d*]pirimidin-5-il)acetamida;
25 *N*1-[4-(3,4-Difluorofenil)-1,3-tiazol-2-il]-2-(1,3-dimetil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidrofuro[2,3-*d*]pirimidin-5-il)acetamida;
*N*1-[4-(2,4-Difluorofenil)-1,3-tiazol-2-il]-2-(1,3-dimetil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidrofuro[2,3-*d*]pirimidin-5-il)acetamida;
*N*1-[4-(3,4-Diclorofenil)-1,3-tiazol-2-il]-2-(1,3-dimetil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidrofuro[2,3-*d*]pirimidin-5-il)acetamida;
*N*1-[4-[3-Fluoro-4-(trifluorometil)fenil]-1,3-tiazol-2-il]-2-(1,3-dimetil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidrofuro[2,3-*d*]pirimidin-5-il)acetamida;
30 *N*1-[4-[4-Fluoro-3-(trifluorometil)fenil]-1,3-tiazol-2-il]-2-(1,3-dimetil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidrofuro[2,3-*d*]pirimidin-5-il)acetamida;

- N*1-{4-[4-Fluoro-3-(trifluorometoxi)fenil]-1,3-tiazol-2-il}-2-(1,3-dimetil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidrofuro[2,3-*d*]pirimidin-5-il)acetamida;
- N*1-{4-[3-Fluoro-4-(trifluorometoxi)fenil]-1,3-tiazol-2-il}-2-(1,3-dimetil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidrofuro[2,3-*d*]pirimidin-5-il)acetamida;
- 5 *N*1-{4-[4-Cloro-3-(trifluorometil)fenil]-1,3-tiazol-2-il}-2-(1,3-dimetil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidrofuro[2,3-*d*]pirimidin-5-il)acetamida;
- N*1-{4-[4-Cloro-3-(trifluorometoxi)fenil]-1,3-tiazol-2-il}-2-(1,3-dimetil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidrofuro[2,3-*d*]pirimidin-5-il)acetamida;
- 10 *N*1-{4-[2-Fluoro-3-(trifluorometil)fenil]-1,3-tiazol-2-il}-2-(1,3-dimetil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidrofuro[2,3-*d*]pirimidin-5-il)acetamida;
- N*1-{4-[3-Fluoro-5-(trifluorometil)fenil]-1,3-tiazol-2-il}-2-(1,3-dimetil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidrofuro[2,3-*d*]pirimidin-5-il)acetamida;
- N*1-{4-[2-Fluoro-4-(trifluorometil)fenil]-1,3-tiazol-2-il}-2-(1,3-dimetil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidrofuro[2,3-*d*]pirimidin-5-il)acetamida;
- 15 *N*1-{4-(3-Fluoro-4-difluorometoxifenil)-1,3-tiazol-2-il}-2-(1,3-dimetil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidrofuro[2,3-*d*]pirimidin-5-il)acetamida;
- N*1-{4-(3-Cloro-4-difluorometoxifenil)-1,3-tiazol-2-il}-2-(1,3-dimetil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidrofuro[2,3-*d*]pirimidin-5-il)acetamida; y
- 20 *N*1-{4-(3-Bromo-4-difluorometoxifenil)-1,3-tiazol-2-il}-2-(1,3-dimetil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidrofuro[2,3-*d*]pirimidin-5-il)acetamida;
- o una sal farmacéuticamente aceptable de éstos,
11. El compuesto según la reivindicación 1 seleccionado de:
- N*1-{4-[4-(2,2-Dimetilpropoxi)-3-fluorofenil]-1,3-tiazol-2-il}-2-(1,3-dimetil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidrofuro[2,3-*d*]pirimidin-5-il)acetamida;
- 25 *N*1-{4-[3-Cloro-4-(2,2-dimetilpropoxi)fenil]-1,3-tiazol-2-il}-2-(1,3-dimetil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidrofuro[2,3-*d*]pirimidin-5-il)acetamida;
- N*1-{4-[3-Bromo-4-(2,2-dimetilpropoxi)fenil]-1,3-tiazol-2-il}-2-(1,3-dimetil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidrofuro[2,3-*d*]pirimidin-5-il)acetamida;
- 30 *N*1-{4-(3-Bromo-4-isobutoxifenil)-1,3-tiazol-2-il}-2-(1,3-dimetil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidrofuro[2,3-*d*]pirimidin-5-il)acetamida;
- N*1-{4-[3-Fluoro-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)fenil]-1,3-tiazol-2-il}-2-(1,3-dimetil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidrofuro[2,3-*d*]pirimidin-5-il)acetamida;
- N*1-{4-[3-Cloro-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)fenil]-1,3-tiazol-2-il}-2-(1,3-dimetil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidrofuro[2,3-*d*]pirimidin-5-il)acetamida;
- 35 *N*1-{4-[3-Bromo-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)fenil]-1,3-tiazol-2-il}-2-(1,3-dimetil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidrofuro[2,3-*d*]pirimidin-5-il)acetamida;
- N*1-{4-(2,4,5-Trifluorofenil)-1,3-tiazol-2-il}-2-(1,3-dimetil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidrofuro[2,3-*d*]pirimidin-5-il)acetamida;
- N*1-{4-(2,3,4-Triclorofenil)-1,3-tiazol-2-il}-2-(1,3-dimetil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidrofuro[2,3-*d*]pirimidin-5-il)acetamida;
- 40 *N*1-{4-[2,4-Difluoro-3-(trifluorometil)fenil]-1,3-tiazol-2-il}-2-(1,3-dimetil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidrofuro[2,3-*d*]pirimidin-5-il)acetamida;
- N*1-{4-[3,5-Difluoro-4-(trifluorometil)fenil]-1,3-tiazol-2-il}-2-(1,3-dimetil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidrofuro[2,3-*d*]pirimidin-5-il)acetamida;

- N*1-{4-[3,5-Difluoro-4-(difluorometoxi)fenil]-1,3-tiazol-2-il}-2-(1,3-dimetil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidrofuro[2,3-*d*]pirimidin-5-il)acetamida;
- N*1-{4-[3,5-Dicloro-4-(difluorometoxi)fenil]-1,3-tiazol-2-il}-2-(1,3-dimetil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidrofuro[2,3-*d*]pirimidin-5-il)acetamida;
- 5 *N*1-{4-[4-(Ciclopropilmetoxi)-3,5-difluorofenil]-1,3-tiazol-2-il}-2-(1,3-dimetil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidrofuro[2,3-*d*]pirimidin-5-il)acetamida;
- N*1-{4-(3,5-Difluoro-4-isobutoxifenil)-1,3-tiazol-2-il}-2-(1,3-dimetil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidrofuro[2,3-*d*]pirimidin-5-il)acetamida;
- 10 *N*1-{4-(3,5-Dicloro-4-isobutoxifenil)-1,3-tiazol-2-il}-2-(1,3-dimetil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidrofuro[2,3-*d*]pirimidin-5-il)acetamida;
- N*1-{4-[3,5-Difluoro-4-(2,2-dimetilpropoxi)fenil]-1,3-tiazol-2-il}-2-(1,3-dimetil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidrofuro[2,3-*d*]pirimidin-5-il)acetamida;
- N*1-{4-[3,5-Dicloro-4-(2,2-dimetilpropoxi)fenil]-1,3-tiazol-2-il}-2-(1,3-dimetil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidrofuro[2,3-*d*]pirimidin-5-il)acetamida;
- 15 *N*1-{4-[3-Cloro-5-fluoro-4-(2,2-dimetilpropoxi)fenil]-1,3-tiazol-2-il}-2-(1,3-dimetil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidrofuro[2,3-*d*]pirimidin-5-il)acetamida;
- N*1-{4-[3,5-Difluoro-4-(3-metilbutoxi)fenil]-1,3-tiazol-2-il}-2-(1,3-dimetil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidrofuro[2,3-*d*]pirimidin-5-il)acetamida;
- 20 *N*1-{4-[3,5-Difluoro-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)fenil]-1,3-tiazol-2-il}-2-(1,3-dimetil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidrofuro[2,3-*d*]pirimidin-5-il)acetamida;
- N*1-{4-[3,5-Dicloro-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)fenil]-1,3-tiazol-2-il}-2-(1,3-dimetil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidrofuro[2,3-*d*]pirimidin-5-il)acetamida;
- N*1-{4-[3-Cloro-5-fluoro-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)fenil]-1,3-tiazol-2-il}-2-(1,3-dimetil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidrofuro[2,3-*d*]pirimidin-5-il)acetamida; y
- 25 *N*1-{4-[3,5-Difluoro-4-(3,3,3-trifluoropropoxi)fenil]-1,3-tiazol-2-il}-2-(1,3-dimetil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidrofuro[2,3-*d*]pirimidin-5-il)acetamida;
- o una sal farmacéuticamente aceptable de éstos,
12. El compuesto según la reivindicación 1 seleccionado de:
- N*1-{4-[4-(Trifluorometil)fenil]-1,3-tiazol-2-il}-2-(1,3,6-trimetil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidrofuro[2,3-*d*]pirimidin-5-il)acetamida;
- 30 *N*1-{4-[3-(Trifluorometil)fenil]-1,3-tiazol-2-il}-2-(1,3,6-trimetil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidrofuro[2,3-*d*]pirimidin-5-il)acetamida;
- N*1-{4-[3-(Trifluorometoxi)fenil]-1,3-tiazol-2-il}-2-(1,3,6-trimetil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidrofuro[2,3-*d*]pirimidin-5-il)acetamida;
- N*1-{4-[4-(Trifluorometoxi)fenil]-1,3-tiazol-2-il}-2-(1,3,6-trimetil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidrofuro[2,3-*d*]pirimidin-5-il)acetamida;
- 35 *N*1-{4-(3,4-Diclorofenil)-1,3-tiazol-2-il}-2-(1,3,6-trimetil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidrofuro[2,3-*d*]pirimidin-5-il)acetamida;
- N*1-{4-(2,3-Diclorofenil)-1,3-tiazol-2-il}-2-(1,3,6-trimetil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidrofuro[2,3-*d*]pirimidin-5-il)acetamida;
- N*1-{4-(2,4-Diclorofenil)-1,3-tiazol-2-il}-2-(1,3,6-trimetil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidrofuro[2,3-*d*]pirimidin-5-il)acetamida;
- N*1-{4-(2,4-Difluorofenil)-1,3-tiazol-2-il}-2-(1,3,6-trimetil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidrofuro[2,3-*d*]pirimidin-5-il)acetamida;
- 40 *N*1-{4-[4-Fluoro-3-(trifluorometil)fenil]-1,3-tiazol-2-il}-2-(1,3,6-trimetil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidrofuro[2,3-*d*]pirimidin-5-il)acetamida;

- N*1-{4-[3-Fluoro-4-(trifluorometil)fenil]-1,3-tiazol-2-il}-2-(1,3,6-trimetil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidrofuro[2,3-*d*]pirimidin-5-il)acetamida;
- N*1-{4-[2-Fluoro-4-(trifluorometil)fenil]-1,3-tiazol-2-il}-2-(1,3,6-trimetil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidrofuro[2,3-*d*]pirimidin-5-il)acetamida;
- 5 *N*1-{4-[2-Fluoro-3-(trifluorometil)fenil]-1,3-tiazol-2-il}-2-(1,3,6-trimetil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidrofuro[2,3-*d*]pirimidin-5-il)acetamida;
- N*1-{4-[3-Fluoro-5-(trifluorometil)fenil]-1,3-tiazol-2-il}-2-(1,3,6-trimetil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidrofuro[2,3-*d*]pirimidin-5-il)acetamida;
- 10 *N*1-{4-[2-Fluoro-5-(trifluorometil)fenil]-1,3-tiazol-2-il}-2-(1,3,6-trimetil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidrofuro[2,3-*d*]pirimidin-5-il)acetamida;
- N*1-{4-[4-Cloro-3-(trifluorometil)fenil]-1,3-tiazol-2-il}-2-(1,3,6-trimetil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidrofuro[2,3-*d*]pirimidin-5-il)acetamida;
- N*1-{4-[3-Cloro-5-(trifluorometil)fenil]-1,3-tiazol-2-il}-2-(1,3,6-trimetil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidrofuro[2,3-*d*]pirimidin-5-il)acetamida;
- 15 *N*1-{4-[3-Cloro-4-(trifluorometil)fenil]-1,3-tiazol-2-il}-2-(1,3,6-trimetil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidrofuro[2,3-*d*]pirimidin-5-il)acetamida;
- N*1-{4-[3-Fluoro-4-(trifluorometoxi)fenil]-1,3-tiazol-2-il}-2-(1,3,6-trimetil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidrofuro[2,3-*d*]pirimidin-5-il)acetamida;
- N*1-{4-[4-Fluoro-3-(trifluorometoxi)fenil]-1,3-tiazol-2-il}-2-(1,3,6-trimetil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidrofuro[2,3-*d*]pirimidin-5-il)acetamida;
- 20 *N*1-{4-[4-Cloro-3-(trifluorometoxi)fenil]-1,3-tiazol-2-il}-2-(1,3,6-trimetil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidrofuro[2,3-*d*]pirimidin-5-il)acetamida;
- N*1-{4-[3-Cloro-4-(trifluorometoxi)fenil]-1,3-tiazol-2-il}-2-(1,3,6-trimetil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidrofuro[2,3-*d*]pirimidin-5-il)acetamida; y
- 25 *N*1-{4-[3-Cloro-5-(trifluorometoxi)fenil]-1,3-tiazol-2-il}-2-(1,3,6-trimetil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidrofuro[2,3-*d*]pirimidin-5-il)acetamida;
- o una sal farmacéuticamente aceptable de éstos,
13. El compuesto según la reivindicación 1 seleccionado de:
- N*1-{4-[3-Cloro-4-(difluorometoxi)fenil]-1,3-tiazol-2-il}-2-(1,3,6-trimetil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidrofuro[2,3-*d*]pirimidin-5-il)acetamida;
- 30 *N*1-{4-[3-Fluoro-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)fenil]-1,3-tiazol-2-il}-2-(1,3,6-trimetil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidrofuro[2,3-*d*]pirimidin-5-il)acetamida;
- N*1-{4-[3-Cloro-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)fenil]-1,3-tiazol-2-il}-2-(1,3,6-trimetil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidrofuro[2,3-*d*]pirimidin-5-il)acetamida;
- 35 *N*1-{4-(2,4,5-Trifluorofenil)-1,3-tiazol-2-il}-2-(1,3,6-trimetil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidrofuro[2,3-*d*]pirimidin-5-il)acetamida;
- N*1-{4-(3,4,5-Trifluorofenil)-1,3-tiazol-2-il}-2-(1,3,6-trimetil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidrofuro[2,3-*d*]pirimidin-5-il)acetamida;
- N*1-{4-(2,3,4-Trifluorofenil)-1,3-tiazol-2-il}-2-(1,3,6-trimetil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidrofuro[2,3-*d*]pirimidin-5-il)acetamida;
- N*1-{4-(3-Cloro-2,4-difluorofenil)-1,3-tiazol-2-il}-2-(1,3,6-trimetil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidrofuro[2,3-*d*]pirimidin-5-il)acetamida;
- 40 *N*1-{4-(2,4-Dicloro-5-fluorofenil)-1,3-tiazol-2-il}-2-(1,3,6-trimetil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidrofuro[2,3-*d*]pirimidin-5-il)acetamida;

*N*1-[4-(2,2-Dimetilpropoxi)-3,5-difluorofenil]-1,3-tiazol-2-il]-2-(1,3,6-trimetil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidrofuro[2,3-*d*]pirimidin-5-il)acetamida;

*N*1-[4-(3,5-Difluoro-4-isobutoxifenil)-1,3-tiazol-2-il]-2-(1,3,6-trimetil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidrofuro[2,3-*d*]pirimidin-5-il)acetamida;

5 *N*1-[4-(3,5-Dicloro-4-isobutoxifenil)-1,3-tiazol-2-il]-2-(1,3,6-trimetil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidrofuro[2,3-*d*]pirimidin-5-il)acetamida;

*N*1-[4-[2,4-Difluoro-3-(trifluorometil)fenil]-1,3-tiazol-2-il]-2-(1,3,6-trimetil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidrofuro[2,3-*d*]pirimidin-5-il)acetamida;

10 *N*1-[4-[3,5-Difluoro-4-(trifluorometil)fenil]-1,3-tiazol-2-il]-2-(1,3,6-trimetil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidrofuro[2,3-*d*]pirimidin-5-il)acetamida;

*N*1-[4-[3,5-Difluoro-4-(difluorometoxi)fenil]-1,3-tiazol-2-il]-2-(1,3,6-trimetil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidrofuro[2,3-*d*]pirimidin-5-il)acetamida;

*N*1-[4-[3,5-Dicloro-4-(difluorometoxi)fenil]-1,3-tiazol-2-il]-2-(1,3,6-trimetil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidrofuro[2,3-*d*]pirimidin-5-il)acetamida;

15 *N*1-[4-[3,5-Difluoro-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)fenil]-1,3-tiazol-2-il]-2-(1,3,6-trimetil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidrofuro[2,3-*d*]pirimidin-5-il)acetamida;

*N*1-[4-[3,5-Dicloro-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)fenil]-1,3-tiazol-2-il]-2-(1,3,6-trimetil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidrofuro[2,3-*d*]pirimidin-5-il)acetamida;

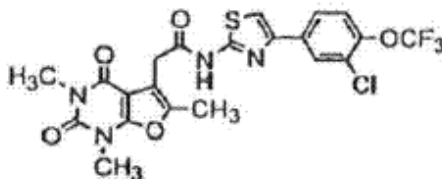
20 *N*1-[4-[4-(Ciclopropilmetoxi)-3,5-difluorofenil]-1,3-tiazol-2-il]-2-(1,3,6-trimetil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidrofuro[2,3-*d*]pirimidin-5-il)acetamida;

*N*1-[4-[4-Fluoro-3-(trifluorometil)fenil]-5-metil-1,3-tiazol-2-il]-2-(1,3,6-trimetil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidrofuro[2,3-*d*]pirimidin-5-il)acetamida; y

*N*1-[5-(4-Bromofenil)-1,3,4-tiadiazol-2-il]-2-(1,3,6-trimetil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidrofuro[2,3-*d*]pirimidin-5-il)acetamida;

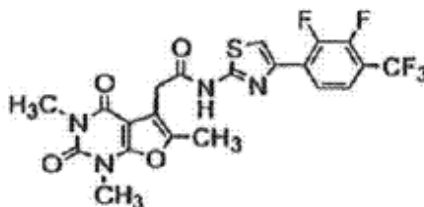
o una sal farmacéuticamente aceptable de éstos.

25 14. El compuesto según la reivindicación 1 que tiene la estructura



o una sal farmacéuticamente aceptable de éste.

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



30 o una sal farmacéuticamente aceptable de éste.

16. Una composición farmacéutica que comprende uno o más compuestos según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15 y uno o más excipientes, vehículos, diluyentes farmacéuticamente aceptables o mezcla de éstos.

17. El compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15, para uso en la prevención o tratamiento de una enfermedad o afección asociada con la función de TRPA1 en un sujeto.

5 18. El compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15, para uso en la prevención o tratamiento de los síntomas de una enfermedad o afección asociada con la función de TRPA1 que se selecciona de dolor, dolor crónico, síndrome de dolor regional complejo, dolor neuropático, dolor postoperatorio, dolor artrítico reumatoide, dolor osteoartrítico, dolor de espalda, dolor visceral, dolor por cáncer, algesia, neuralgia, migraña, neuropatías, neuropatía diabética, ciática, neuropatía relacionada con VIH, neuralgia post-herpética, fibromialgia, lesión nerviosa, isquemia, neurodegeneración, ictus, dolor post ictus, esclerosis múltiple, enfermedades respiratorias, asma, tos, COPD, trastornos
10 inflamatorios, esofagitis, síndrome del reflujo gastroesofágico (GERD), síndrome del intestino irritable, enfermedad inflamatoria del intestino, hipersensibilidad pélvica, incontinencia urinaria, cistitis, quemaduras, psoriasis, eczema, emesis, úlcera duodenal estomacal y prurito.

19. El compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15, para uso en el tratamiento del dolor, en el que el compuesto está en una cantidad terapéuticamente eficaz.

15 20. El compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15, para uso en el tratamiento del dolor, en el que el dolor es dolor crónico, dolor neuropático, dolor reumatoide o dolor osteoartrítico.

21. El compuesto que tiene las estructuras:

